

# Synthèse de dérivés N-5 substitués des 5H-pyrido[4,3-b]benzo[f]indoles, isomères des 6H-pyrido[4,3-b]carbazoles (ellipticines)

CHI HUNG NGUYEN, ÉMILE BISAGNI<sup>1</sup> ET JEAN-MARC LHOSTE

Centre national de la recherche scientifique, Unité associée 40533, Laboratoire de synthèse organique, Institut Curie, Section de Biologie, Bâtiments 110-112, Centre Universitaire, 91405 Orsay Cédex, France

Reçu le 15 juillet 1985

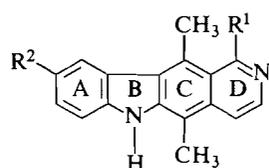
CHI HUNG NGUYEN, ÉMILE BISAGNI et JEAN-MARC LHOSTE. Can. J. Chem. **64**, 545 (1986).

Les dérivés lithiés en 2 des alkyl-1 chloro-4 pyrrolo[3,2-c]pyridines réagissent avec les acétophénonnes en donnant les alcools tertiaires correspondants. Après déshydratation, les diaryl-1,1 éthylènes formés sont réduits en diaryl-1,1 éthanes et la transformation de ces derniers en chloro-1 alkyl-5 5H-pyrido[4,3-b]benzo[f] indoles est réalisée soit directement par le dichlorométhyl-méthyléther en présence de chlorure stannique, soit indirectement par formylation suivie de cyclodeshydratation par l'acide polyphosphorique. La substitution de l'atome de chlore par les dialkylaminoalkylamines fournit enfin les dialkylaminoalkylamino-1 alkyl-5 5H-pyrido[4,3-b]benzo[f]indoles, isomères des dialkylaminoalkylamino-1 ellipticines N-6 substituées.

CHI HUNG NGUYEN, ÉMILE BISAGNI, and JEAN-MARC LHOSTE. Can. J. Chem. **64**, 545 (1986).

2-Lithio derivatives of 1-alkyl-4-chloropyrrolo[3,2-c]pyridines react with acetophenones, giving the corresponding tertiary alcohols. After dehydration into 1,1-diarylethenes and subsequent reduction to 1,1-diarylethanes, the synthesis of 1-chloro-5-alkyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[f]indoles was achieved either by direct cyclization with dichloromethylmethylether plus stannic chloride or by formylation and cyclodehydration with polyphosphoric acid. Finally, the substitution of the chlorine atom with dialkylaminoalkylamines leads to 1-amino substituted 5-alkyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[f]indoles, isomers of 1-dialkylaminoalkylamino 6-substituted ellipticines.

L'ellipticine **1a**, dont les propriétés antitumorales sur la leucémie L1210 de la souris ont été reconnues vers la fin des années 60 (1) appartient à la famille des pyrido[4,3-b]carbazoles dont certains dérivés présentent des propriétés antitumorales plus importantes que l'alcaloïde **1a**. C'est le cas,



**1a** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H

**1b** R<sup>1</sup> = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub>

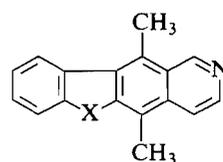
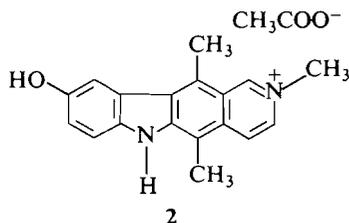
notamment, du composé **1b** (2, 3) dont l'étude n'est pas achevée et du composé **2** qui est déjà utilisé chez l'homme (4, 5). Cette série hétérocyclique a donc largement retenu l'attention des chimistes et, depuis 15 ans, plus de 25 méthodes distinctes permettant d'y accéder en ont été décrites (6-9).

Par ailleurs, divers analogues structuraux du composé **1a** ont également été préparés et, tandis que les dérivés oxygénés, sulfurés et hydrocarbonés sur le sommet 6, respectivement **3** (10), **4** (11, 12) et **5** (13), sont dénués de toute activité, la série des aza-9 ellipticines ou pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolines **6** (14, 15) a largement retenu l'attention des biologistes. Ainsi, le composé **7** s'est montré actif sur une grande variété de tumeurs expérimentales (16, 17) et il a même fait l'objet d'une étude clinique phase I dont les résultats semblent encourageants (18).

Cette série paraît donc intéressante et, puisque la présence de

l'azote en 2 sur ce dernier système hétérocyclique se traduit en fait par une amélioration des propriétés antitumorales de ce type de substances, il nous a semblé utile de chercher à étudier les éventuelles propriétés biologiques des dérivés des 5H-pyrido[4,3-b]benzo[f]indoles **8**.

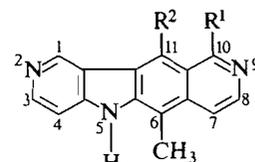
En effet, en dehors de différentes quinones récemment synthétisées par notre laboratoire (19), les dérivés de cet hétérocycle ne sont pas décrits et il s'agit de savoir si l'azote intracyclique en 2 peut en lui-même suffire au maintien de l'activité antitumorale, malgré le remplacement du système isoquinoléine des ellipticines par un noyau naphthalène. Cela devrait d'ailleurs permettre de préciser les caractéristiques



**3** X = O

**4** X = S

**5** X = CH<sub>2</sub>



**6** R<sup>1</sup> = H ou NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

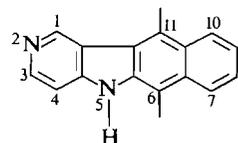
R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub> ou H

**7** R<sup>1</sup> = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

R<sup>2</sup> = H

structurales, et peut-être les propriétés chimiques, nécessaires à l'apparition d'une telle activité dans la famille des intercalants du type ellipticine.

Dans ce mémoire, nous décrivons les résultats de nos recherches concernant une première voie d'accès à certains dérivés des méthyl-6 5H-pyrido[4,3-b]benzo[f]indoles **8**.



**8**

<sup>1</sup>Auteur à qui adresser la correspondance.

### Chimie

Nous avons montré récemment que la lithiation de la méthyl-1 chloro-4 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine **9a** (20) par le *tert*-butyl lithium est régiospécifique de son sommet 2 (21).

De même qu'il réagissait avec l'acétaldéhyde pour donner 73,5% de la méthyl-1 ( $\alpha$ -hydroxyéthyl)-2 chloro-4 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine (21), le dérivé lithié ainsi formé se condense avec l'acétophénone et la *p*-méthoxy-acétophénone pour engendrer, respectivement, 78% de la méthyl-1 ( $\alpha$ -phényl  $\alpha$ -hydroxy)-éthyl-2 chloro-4 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine **10a** et 71% de son analogue méthoxylé **10b**. La déshydratation de ces deux composés, réalisée par l'anhydride acétique bouillant, conduit aux phényl-1 (et *p*-méthoxy phényl-1) (méthyl-1' chloro-4' pyrrolo[3,2-*c*]pyridyl-2')-1 éthylènes **11a** et **11b**. Cette réaction s'accompagne toutefois de l'hydrolyse partielle du chlore qui intervient probablement au cours du traitement du mélange réactionnel et, à côté de **11a** (52,5%) et de **11b** (44%), il se forme 23% de **12a** et 26,5% de **12b**. Ces derniers composés ont également été préparés à partir de la méthyl-1 méthoxy-4 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine **13**. C'est ainsi que les alcools tertiaires **14a** et **14b** ont été préparés comme leurs analogues chlorés et que leur déshydratation en présence d'acide *p*-toluène sulfonique s'accompagne de leur déméthylation totale en **12a** et **12b**.

Par hydrogénation en présence de charbon palladié, ces derniers fournissent 90% des dérivés saturés correspondants **15a** et **15b**, normalement transformés par l'oxychlorure de phosphore bouillant en méthyl-1 ( $\alpha$ -phényl)éthyl-2 (et  $\alpha$ -(méthoxy-4' phényl)éthyl-2 chloro-4 pyrrolo[3,2-*c*]pyridines **16a** et **16b**, également formés par hydrogénation de **11a** et **11b** en présence de rhodium sur alumine. Ce dernier catalyseur est toutefois le seul à avoir permis l'hydrogénation sélective de la double liaison. En effet, au cours des essais préliminaires réalisés à la température ambiante, le nickel de Raney commercial s'est avéré inefficace et le composé **11a**, hydrogéné en présence de charbon palladié à 10%, a engendré, après absorption de la quantité théorique d'hydrogène, un mélange comprenant (en chromatographie en couche mince (ccm)) le composé de départ **11a**, son dérivé d'hydrogénation **16a** et un troisième produit correspondant très probablement au dérivé d'hydrogénolyse du chlore, que nous n'avons pas cherché à isoler.

Pour transformer les composés **16a** et **16b** en 5*H*-pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indoles **8**, deux voies distinctes ont été envisagées: d'une part, la formylation selon Vilsmeier-Haak, suivie de la cyclodéshydratation, et, d'autre part, la cyclisation directe. Bien que les rendements en aldéhydes **17a** et **17b** soient assez faibles, la formylation s'effectue dans les deux cas et la cyclodéshydratation en chloro-1 diméthyl-5,6 5*H*-pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indoles **18a** et **18b** est ensuite aisée. Au contraire, la cyclisation directe pour former **18** au départ de **16** au moyen du dichlorométhylméthyléther en présence de chlorure stannique est réalisable uniquement dans le cas de **16a**. En effet, les essais réalisés dans les mêmes conditions expérimentales au départ de **16b** ont conduit à l'obtention d'un seul composé défini. Formé en très faible rendement, le spectre de  $\text{rnm } ^1\text{H}$  montre qu'il correspond à la formule **19**, indiquant ainsi que l'hétérocycle aza-5 indolique complexé par le chlorure stannique devient moins réactif que le cycle benzénique méthoxylé.

Disposant des dérivés chlorés **18a** et **18b**, il a été facile de les substituer par les dialkylaminoalkylamines pour former les dialkylaminoalkylamino-1 diméthyl-5,6 5*H*-pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indoles **20–23**. Cependant, pour compléter ce travail,

nous avons cherché à accéder aux dérivés des 5*H*-pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indoles non substitués sur leur sommet 5. C'est pourquoi nous avons réalisé la même synthèse que précédemment au départ de la benzyl-1 chloro-4 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine **9c** (22, 23) lithiée et de la *p*-méthoxy-acétophénone.

En dehors de l'alcool tertiaire **10c**, formé avec un rendement de 29% nettement inférieur à celui de **10a** et **10b** tous les autres intermédiaires (**11c**, **12c**, **15c**, **16c**, **17c** et **18c**) ont été obtenus dans les mêmes conditions expérimentales et avec des rendements comparables à ceux de leurs analogues *N*-méthylés. De la même manière, la  $\gamma$ -diéthylaminopropylamine a bien transformé le composé **18c** en dérivé aminé **24**. Malheureusement, les essais de débenzylation de ce dernier, tentés par hydrogénation catalytique sur charbon palladié dans diverses conditions expérimentales, ont conduit à un mélange comprenant principalement le composé de départ inchangé, à côté de traces d'un nouveau produit décelable en ccm mais que nous n'avons pas réussi à isoler à l'état pur, même après plusieurs chromatographies sur alumine.

### Conclusion

Nous avons montré que les 5*H*-pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indoles-5 substitués sont accessibles par une synthèse en 5–6 étapes au départ des chloro-4 pyrrolo[3,2-*c*]pyridines *N*-1 substituées. Celle-ci ne paraît toutefois pas applicable à la préparation des dérivés 5-NH correspondants, pourtant nécessaires pour pouvoir valablement comparer les propriétés biologiques des dérivés de cette série à celles des 6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazoles (ellipticines) (24). Il sera donc utile d'en étudier une autre voie de synthèse car s'ils ne manifestent pas de propriétés antitumorales significatives sur la leucémie L1210,<sup>2</sup> les composés **20–23** *N*-5 méthylés sont néanmoins assez cytotoxiques in vitro pour justifier une étude plus complète de la série.

### Partie expérimentale

Les points de fusion ont été pris au banc de Kofler. Les spectres de  $\text{rnm } ^1\text{H}$  ont été enregistrés sur un appareil Varian XL 100, dans les solvants indiqués, et les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au Me<sub>4</sub>Si.

#### Méthyl-1 ( $\alpha$ -phényl $\alpha$ -hydroxy)éthyl-2 chloro-4 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine **10a**

Le mélange formé par le composé **9a** (21) (3,33 g, 20 mmol) en solution dans le THF anhydre (120 mL) est refroidi à  $-65^\circ\text{C}$  et en maintenant l'ensemble sous agitation à la même température, le *tert*-butyl lithium (15,6 mL de la solution commerciale 1,6 *N*, soit 1,25 équivalent) est ajouté lentement. Après 10 min d'agitation à  $-65^\circ\text{C}$ , l'acétophénone rectifiée (3,4 g, 30 mmol) dans le THF (10 mL) est ajoutée en 5 min. Le mélange est agité à  $-65^\circ\text{C}$  pendant 45 min, puis 1 h à la température ambiante et versé dans 250 mL d'acide chlorhydrique 0,5 *N*. Après 1 nuit sous agitation, le mélange est extrait au chloroforme et l'évaporation du solvant fournit un résidu qui recristallise dans l'éthanol en donnant 3,92 g (68,4%) d'aiguilles incolores,  $F = 227\text{--}228^\circ\text{C}$ ;  $\text{rnm } ^1\text{H}$  ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)  $\delta$ : 1,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>—C—OH), 3,46 (s, 3H, N—CH<sub>3</sub>), 6,26 (s, 1H, OH), 6,77 (s, 1H, H-3), 7,34 (s, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,45 (d, 1H, H-7,  $J_{7-6} = 5,5$  Hz), 8,03 (d, 1H, H-6). *Anal. calc.* pour C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O: C 67,02; H 4,24; N 9,77; Cl 12,39; trouvé: C 66,93; H 5,45; N 9,92; Cl 12,19.

<sup>2</sup>Testés sur les cellules en culture dans les conditions habituelles (16, 17), les composés **20–23** inhibent la croissance de 50% des cellules aux concentrations de  $0,5 \times 10^{-6}$  *M* (**20** et **21**) et  $5 \times 10^{-6}$  *M* (**22** et **23**). Ils sont toutefois toxiques pour la souris à 35 mg/kg et totalement inactifs sur la leucémie L 1210 à la dose de 12,5 mg/kg.

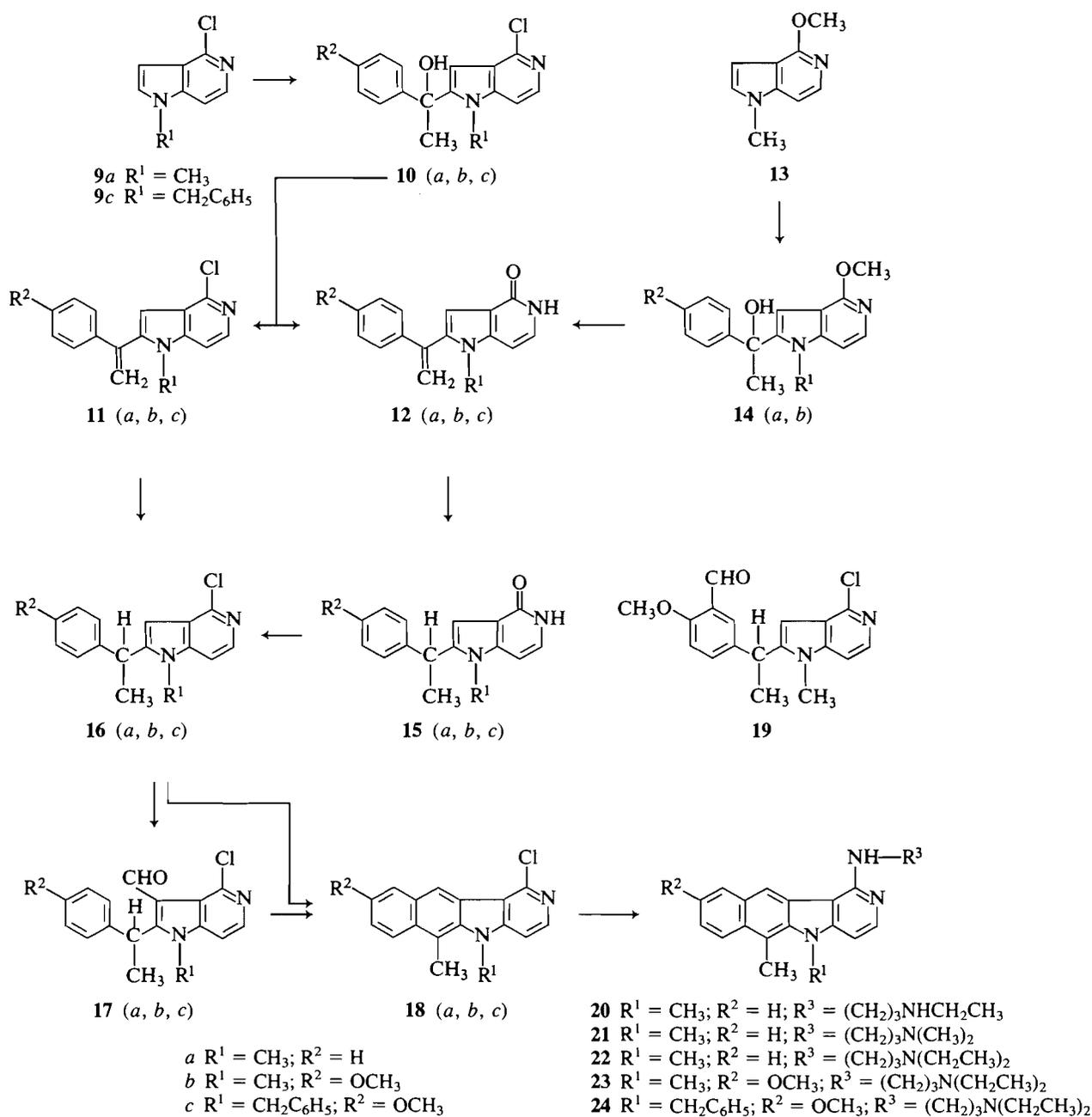


SCHÉMA 1

**Méthyl-1 ( $\alpha$ -méthoxy-4' phényl  $\alpha$ -hydroxy)éthyl-2 chloro-4 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine 10b**

Ce composé a été préparé comme le précédent à partir du dérivé chloré **9a** (6,66 g, 40 mmol), lithié par 1,25 équivalent de *tert*-butyl lithium dans le THF (240 mL) et de la *p*-méthoxy-acétophénone (9 g, 60 mmol). Il recristallise dans l'éthanol en donnant 9 g (71%) d'aiguilles incolores,  $F = 210-212^\circ\text{C}$ . *Anal.* calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C 64,46; H 5,41; N 8,84; Cl 11,19; trouvé: C 64,58; H 5,38; N 8,82; Cl 11,27.

**Benzyl-1 ( $\alpha$ -méthoxy-4' phenyl  $\alpha$ -hydroxy)éthyl-2 chloro-4 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine 10c**

La benzyl-1 chloro-4 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine **9c** (22, 23) 2,42 g, 10 mmol) en solution dans le diéthyléther sec (160 mL) est lithiée à  $-65^\circ\text{C}$  par 11 mmol de *tert*-butyl lithium et traitée par la *p*-méthoxy

acétophénone (1,8 g, 12 mmol) en solution dans l'éther (80 mL).<sup>3</sup> Après un traitement identique à celui mis en oeuvre dans les cas

<sup>3</sup>Dans le cas de la benzyl-1 chloro-4 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine **9c**, le rendement de la réaction est nettement abaissé si la lithiation est effectuée dans le THF. Ainsi, après réaction du lithien avec le DMF il se forme 58% de benzyl-1 formyl-2 chloro-4 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine dans l'éther et seulement 29,6% dans le THF. Par ailleurs, en faisant réagir le lithien de **9c** formé dans le THF avec l'acétaldéhyde, on isole environ 30% de benzyl-1 ( $\alpha$ -hydroxyéthyl)-2 chloro-4 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine et 10% d'un mélange qui, après oxydation par le bioxyde de manganèse et chromatographie, fournit 2,5% de benzyl-1 chloro-4 acetyl-6 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine, ce qui montre que la lithiation effectuée dans ces conditions n'est pas totalement spécifique du sommet 2 de **9c**.

précédents, le mélange est extrait à l'éther et le résidu de l'évaporation du solvant est repris dans le minimum d'éthanol. Le solide insoluble est filtré pour donner 800 mg du composé **10c** et l'évaporation des eaux mères fournit un résidu qui est chromatographié sur silice en éluant avec le dichlorométhane pur. La première fraction éluee correspond à la *p*-méthoxy-acétophénone, la seconde contient le composé chloré **9c** inchangé et la troisième est constituée par une nouvelle quantité du composé attendu **10c**. Les deux fractions de **10c** réunies recristallisent dans l'éthanol pour donner des aiguilles incolores (1,15 g, 29%),  $F = 161-163^\circ\text{C}$ . *Anal. calc.* pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C 70,31; H 5,39; N 7,13; Cl 9,02; trouvé: C 70,34; H 5,62; N 7,17; Cl 8,85.

*Méthyl-1* ( $\alpha$ -phényl  $\alpha$ -hydroxy)éthyl-2 méthoxy-4 pyrrolo-[3,2-*c*]-pyridine **14a**

Le *tert*-butyl lithium (17 mL de la solution commerciale 1,6 *N*, soit 25 mmol) est ajouté à la solution de la méthyl-1 méthoxy-4 pyrrolo-[3,2-*c*]pyridine **13** (3,24 g, 20 mmol) dans le THF (100 mL) refroidie à  $-65^\circ\text{C}$ . Après 5 min à cette température, le bain réfrigérant (acétone + Carboglace) est remplacé par un mélange glace + sel et le mélange réactionnel est agité pendant 15 min à  $-15^\circ\text{C}$ .<sup>4</sup> La solution, devenue rose pâle, est de nouveau refroidie à  $-65^\circ\text{C}$  et l'acétophénone (3,5 g, 30 mmol) en solution dans 10 mL de THF est ajoutée progressivement. Après 30 min d'agitation à  $-65^\circ\text{C}$  et 1 h d'abandon à la température ambiante, le mélange est versé dans 250 mL d'acide chlorhydrique 0,5 *N*, agité pendant 15 min et extrait au dichlorométhane. Le résidu d'évaporation des phases organiques réunies est repris dans le minimum de toluène refroidi à  $-15^\circ\text{C}$  et recristallisé dans le même solvant pour donner des cristaux incolores (4,5 g, 79,8%),  $F = 174-175^\circ\text{C}$ . *Anal. calc.* pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ : C 72,32; H 6,43; N 9,92; trouvé: C 72,34; H 6,43; N 9,90.

*Méthyl-1* ( $\alpha$ -méthoxy-4' phényl  $\alpha$ -hydroxy)éthyl-2 méthoxy-4 pyrrolo-[3,2-*c*]pyridine **14b**

Ce composé est obtenu suivant la même technique que le précédent à partir de **13** (6,5 g, 40 mmol), du *tert*-butyl lithium (50 mmol) et de la *p*-méthoxy-acétophénone (8 g, 60 mmol). Il recristallise dans le toluène pour donner des microcristaux incolores (7,6 g, 60,7%),  $F = 168-170^\circ\text{C}$ ;  $\text{rmn } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 1,88 (s, 3H,  $\text{CH}_3-\text{C}-\text{OH}$ ), 3,43 (s, 3H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 3,75 (s, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ ), 4,02 (s, 3H,  $\text{OCH}_{3-4}$ ), 6,01 (s, 1H,  $\text{OH}$ ), 6,64 (s, 1H, H-3), 6,89 (d, 2H, H-3' + H-5'-Ar,  $J_{3-2'} = 9$  Hz), 7,02 (d, 1H, H-7,  $J_{7-6} = 6$  Hz), 7,24 (d, 2H, H-2' + H-6'-Ar), 7,78 (d, 1H, H-6). *Anal. calc.* pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ : C 69,21; H 6,45; N 8,97; trouvé: C 69,43; H 6,49; N 8,70.

*Phényl-1* (méthyl-1' chloro-4' pyrrolo[3,2-*c*]pyridyl-2')-1 éthylène **11a** et phényl-1 (méthyl-1' dihydro-4',5' oxo-4' (pyrrolo-[3,2-*c*]pyridyl-2')-1 éthylène **12a**

Le composé **10a** (7,5 g, 26 mmol) est chauffé à reflux pendant 18 h dans 105 mL d'anhydride acétique et le mélange est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau, alcalinisé par addition de soude *N* et extrait au chloroforme.

Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans 20 mL du mélange dichlorométhane-éthanol 9:1. La partie insoluble est filtrée. Elle correspond au composé **12a**.

Le filtrat est chromatographié sur colonne de silice en éluant avec le mélange dichlorométhane-éthanol 9:1.

(a) La première fraction éluee contient le composé **11a** qui recristallise dans le cyclohexane en donnant des paillettes incolores (3,7 g, 52,6%),  $F = 130^\circ\text{C}$ ;  $\text{rmn } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 3,48 (s, 3H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 5,68 (d, 1H, H-A  $\text{CH}_2=$ ,  $J_{A-B} = 1$  Hz), 6,07 (d, 1H, H-B  $\text{CH}_2=$ ), 6,63 (d, 1H, H-3,  $J_{3-7} = 0,7$  Hz), 7,41 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,56 (q, 1H, H-7,  $J_{7-6} = 5,8$  Hz), 8,08 (d, 1H, H-6). *Anal. calc.* pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$ : C 71,51; H 4,84; N 10,43; Cl 13,22; trouvé: C 71,48; H 4,58; N 10,29; Cl 12,90.

(b) La seconde fraction éluee contient une nouvelle quantité du

produit **12a**. Après évaporation du solvant, celle-ci est jointe à la première partie filtrée précédemment et la recristallisation de l'ensemble dans le toluène fournit des microcristaux incolores (1,5 g, 22,9%),  $F = 235^\circ\text{C}$ ;  $\text{rmn } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 3,35 (s, 3H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 5,53 (d, 1H, H-A  $\text{CH}_2=$ ,  $J_{A-B} = 1,2$  Hz), 5,85 (d, 1H, H-B  $\text{CH}_2=$ ), 6,51 (d, 1H, H-7,  $J_{7-6} = 7,1$  Hz), 6,55 (s, 1H, H-3), 7,11 (d, 1H, H-6), 7,38 (s, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 10,89 (s large, 1H, NH-5). *Anal. calc.* pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ : C 76,78; H 5,64; N 11,19; trouvé: C 76,92; H 5,79; N 10,86.

*Préparation du composé 12a à partir de l'alcool tertiaire 14a*

Le composé **14a** (3 g) est chauffé à reflux pendant 70 h dans 150 mL de toluène en présence de 4,4 g d'acide *p*-toluène sulfonique et le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans l'eau, extrait au dichlorométhane dans lequel il est peu soluble, lavé avec une solution d'hydrogencarbonate de sodium et le solvant est évaporé. Le résidu recristallise dans le toluène en donnant 2,2 g (82,7%) de microcristaux incolores,  $F = 235^\circ\text{C}$ , identiques au produit **12a** déjà obtenu précédemment.

*p*-Méthoxyphényl-1 (méthyl-1' chloro-4' pyrrolo[3,2-*c*]pyridyl-2')-1 éthylène **11b** et *p*-méthoxyphényl-1 (méthyl-1' dihydro-4',5' oxo-4' pyrrolo[3,2-*c*]pyridyl-2')-1 éthylène **12b**

Le composé **10b** (5 g) est chauffé à reflux dans l'anhydride acétique (75 mL) pendant 18 h et le mélange résultant est traité suivant la technique déjà utilisée pour préparer **11a** et **11b**. Après chromatographie sur colonne de silice, les deux fractions éluees par le mélange dichlorométhane-éthanol 9:1 sont évaporées.

(a) La première fournit un résidu qui recristallise dans le cyclohexane en donnant 2,5 g (44%) du composé **11b**,  $F = 157-158^\circ\text{C}$ ;  $\text{rmn } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 3,49 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3,81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5,54 (d, 1H, H-A  $\text{CH}_2=$ ,  $J_{A-B} = 1,1$  Hz), 5,96 (d, 1H, H-B  $\text{CH}_2=$ ), 6,61 (d, 1H, H-3,  $J_{3-7} = 0,8$  Hz), 6,98 (d, 2H, H-3' + H-5' de  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J_{3-2'} = 9$  Hz), 7,29 (d, 2H, H-2' + H-6' de  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,56 (q, 1H, H-7,  $J_{7-6} = 5,7$  Hz), 8,08 (d, 1H, H-6). *Anal. calc.* pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$ : C 68,34; H 5,06; N 9,38; Cl 11,87; trouvé: C 68,18; H 4,97; N 9,34; Cl 12,14.

(b) La deuxième fraction contient le composé **12b** qui recristallise dans l'éthanol en microcristaux incolores (1,4 g, 26,4%) qui se subliment et  $F = 260-270^\circ\text{C}$ ;  $\text{rmn } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 3,36 (s, 3H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 3,81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5,40 (d, 1H, H-A  $\text{CH}_2=$ ,  $J_{A-B} = 1,2$  Hz), 5,76 (d, 1H, H-B  $\text{CH}_2=$ ), 6,51 (d, 1H, H-7,  $J_{7-6} = 6,6$  Hz), 6,52 (s, 1H, H-3), 6,97 (d, 2H, H-3' + H-5' de  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J_{3-2'} = 8,8$  Hz), 7,21 (d, 1H, H-6), 7,27 (d, 2H, H-2' + H-6' de  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 10,83 (s large, 1H, NH). *Anal. calc.* pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ : C 72,84; H 5,75; N 9,99; trouvé: C 72,57; H 5,58; N 10,08. N.B. Le même composé **12b** a également été obtenu avec un rendement de 89% en chauffant au reflux pendant 24 h 1 g de l'alcool tertiaire **14b** dans 70 mL de xylène, en présence de 2,66 g d'acide *p*-toluène sulfonique, et en traitant ensuite comme déjà indiqué pour transformer **14a** en **12a**.

*Dérivés benzylés 11c et 12c*

L'alcool **10c** (6,8 g) est déshydraté en le chauffant dans l'anhydride acétique (150 mL) à reflux pendant 20 h. Le mélange résultant est traité comme déjà décrit pour préparer **11a** et **12a** et la chromatographie sur silice, en éluant avec le mélange dichlorométhane-éthanol 95:5, fournit les deux composés attendus: (a) 5,8 g (68,2%) de **11c**,  $F = 144-146^\circ\text{C}$  (cyclohexane);  $\text{rmn } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 5,16 (s, 2H,  $\text{CH}_2-\text{Ar}$ ), 5,47 (s, 1H, CH-A,  $\text{CH}_2=$ ), 5,86 (s, 1H, CH-B  $\text{CH}_2=$ ), 6,69 (s, 1H, H-3), 6,84-7,30 (m, 9H, 5H-Ar + 4H-Ar',  $J_{3-2'} = 10$  Hz), 7,5 (d, 1H, H-7,  $J_{7-6} = 6$  Hz), 8,08 (d, 1H, H-6). *Anal. calc.* pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$ : C 73,69; H 5,11; N 7,47; Cl 9,46; trouvé: C 73,39; H 5,19; N 7,41; Cl 9,20. (b) 1,4 g (19,8%) de **12c**,  $F = 216-217^\circ\text{C}$  (toluène);  $\text{rmn } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 3,8 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5,02 (s, 2H,  $\text{CH}_2-\text{Ar}$ ), 5,32 (s, 1H, CH-A  $\text{CH}_2=$ ), 5,66 (s, 1H, CH-B  $\text{CH}_2=$ ), 6,44 (q, 1H, H-7,  $J_{7-6} = 7,3$  Hz,  $J_{7-3} = 0,5$  Hz), 6,59 (d, 1H, H-3), 6,85-7,27 (m, 10H, 5H-Ar + 4H-Ar' + H-6,  $J_{2-3'} = 9,3$  Hz). *Anal. calc.* pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C 77,50; H 5,66; N 7,86. trouvé: C 77,25; H 5,77; N 7,88.

<sup>4</sup>Comme nous l'avons déjà signalé (21), si la lithiation du composé **13** est réalisée sans "réchauffer" le mélange réactionnel à  $-15^\circ\text{C}$  pendant 15 min, le rendement de la réaction est seulement de 8-10%.

*Alkyl-1 (α-aryl)éthyl-2 dihydro-4,5 oxo-4 pyrrolo[3,2-c]pyridines*  
**15a, 15b et 15c**

Le composé **12** voulu (*a, b* ou *c*) (10 mmol) en solution dans l'acide acétique (100 mL) est hydrogéné en l'agitant sous atmosphère d'hydrogène à la température ambiante et à la pression normale en présence de 150 mg de charbon palladié à 10%, jusqu'à cessation de l'absorption d'hydrogène (30–45 min). Le catalyseur est filtré, lavé avec l'acide acétique et ce dernier est évaporé. Le résidu est repris trois fois dans 30 mL de toluène, rééaporé à chaque reprise sous pression réduite pour bien éliminer l'acide acétique restant et le solide obtenu est recristallisé dans le minimum de toluène pour donner des microcristaux incolores.

**15a:** Rendement 91%;  $F = 253\text{--}254^\circ\text{C}$ ;  $\text{rnm } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 1,60 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{—CH}$ ,  $J_{\text{CH}_3\text{—H}} = 7,1$  Hz), 3,36 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4,32 (q, 1H,  $\text{CH—CH}_3$ ), 6,44 (q, 1H, H-7,  $J_{7-6} = 7,1$  Hz,  $J_{7-3} = 0,3$  Hz), 6,53 (s, 1H, H-3), 7,01 (d, 1H, H-6), 7,14–7,46 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 10,71 (s large, 1H, NH). *Anal. calc.* pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ : C 76,16; H 6,39; N 11,10; trouvé: C 76,0; H 6,35; N 10,94.

**15b:** Rendement 85%  $F = 110\text{--}120^\circ\text{C}$ , se resolidifie et  $F = 227^\circ\text{C}$ ;  $\text{rnm } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 1,57 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{—CH}$ ,  $J = 7$  Hz), 3,40 (s, 3H,  $\text{N—CH}_3$ ), 3,75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,26 (q, 1H,  $\text{CH—CH}_3$ ), 6,45 (d, 1H, H-7,  $J_{7-6} = 8,2$  Hz), 6,49 (s, 1H, H-3), 6,88 (d, 2H, H-3' + H-5' Ar,  $J_{3'-2'} = 8,8$  Hz), 7,01 (d, 1H, H-6), 7,12 (d, 2H, H-2' + H-6' Ar), 10,8 (s large, 1H, NH-5). *Anal. calc.* pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{H}_2\text{O}$ : C 67,98; H 6,71; N 9,33; trouvé: C 68,38; H 6,84; N 9,15.

**15c:** Rendement 90% en produit brut, qui a été directement transformé en son dérivé chloré **16c**.

*Alkyl-1 (α-aryl)éthyl-2 chloro-4 pyrrolo[3,2-c]pyridines*  
**16a, 16b et 16c**

*Technique A*

Le composé **15** voulu (10 mmol) est chauffé dans l'oxychlorure de phosphore bouillant (70 mL) pendant 2 h 30 (**15a**), 3 h (**15b**) et 5 h (**15c**) et l'excès d'oxychlorure est évaporé sous pression réduite. Le résidu est décomposé dans l'eau glacée, alcalinisé par l'ammoniaque et extrait au dichlorométhane. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur colonne de silice, en éluant avec le mélange dichlorométhane–éthanol 9:1. L'évaporation de la fraction d'éluion contenant le composé attendu fournit un solide qui recristallise dans l'hexane ou le cyclohexane en donnant des microcristaux incolores.

*Technique B*

Le rhodium sur alumine (125 mg à 5%) est placé dans un tricol muni d'un agitateur magnétique et après avoir fait passer un courant d'hydrogène pour éliminer l'air, 25 mL d'éthanol sont ajoutés par une première ampoule à additionner. Le composé **11** (*a, b* ou *c*, 50 mmol) en solution dans 100 mL d'éthanol et primitivement placé dans une seconde ampoule est ensuite ajouté et l'ensemble est agité à la température ambiante, en atmosphère d'hydrogène à la pression normale, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène (environ 48 h). Après filtration et évaporation du solvant, le solide résiduel est chromatographié sur silice comme déjà décrit avec la Technique A.

**16a:** Rendement A 78%; Rendement B 75%;  $F = 109\text{--}110^\circ\text{C}$ ;  $\text{rnm } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 1,67 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{—CH}$ ,  $J_{\text{CH}_3\text{—H}} = 7$  Hz), 3,54 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4,48 (q, 1H,  $\text{CH—CH}_3$ ), 6,60 (s, 1H, H-3), 7,24–7,34 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,47 (d, 1H, H-7,  $J_{7-6} = 5,8$  Hz), 8,0 (d, 1H, H-6). *Anal. calc.* pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$ : C 70,98; H 5,54; N 10,35; Cl 13,12; trouvé: C 70,90; H 5,62; N 10,07; Cl 13,35.

**16b:** Rendement A 50%; Rendement B 85%;  $F = 114^\circ\text{C}$ ;  $\text{rnm } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 1,65 (d, 3H,  $\text{CH—CH}_3$ ), 3,54 (s, 3H,  $\text{N—CH}_3$ ), 3,74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,53 (q, 1H,  $\text{CH—CH}_3$ ), 6,56 (d, 1H, H-3), 6,9 (d, 2H, H-3' + H-5',  $J_{3'-2'} = 9$  Hz), 7,17 (d, 2H, H-2' + H-6'), 7,46 (q, 1H, H-7,  $J_{7-6} = 5,8$  Hz,  $J_{7-3} = 0,8$  Hz), 8,0 (d, 1H, H-6). *Anal. calc.* pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ : C 67,88; H 5,70; N 9,31; Cl 11,79; trouvé: C 67,82; H 5,73; N 9,35; Cl 11,49.

**16c:** Rendement A 64%; Rendement B 69%;  $F = 126\text{--}128^\circ\text{C}$ ;  $\text{rnm } ^1\text{H} (\text{CDCl}_3) \delta$ : 1,65 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{—CH}$ ,  $J_{\text{CH}_3\text{—H}} = 7,2$  Hz), 3,78 (s,

3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,0 (q, 1H,  $\text{CH—CH}_3$ ), 5,05 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{—Ar}$ ,  $J_{\text{H—H}} = 17,1$  Hz), 6,72–7,29 (m, 11H, 5H-Ar + 4H-Ar' + H-3 + H-7,  $J_{2'-3'} = 9$  Hz), 8,0 (d, 1H, H-6,  $J_{6-7} = 5,7$  Hz). *Anal. calc.* pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$ : C 73,30; H 5,62; N 7,43; Cl 9,41; trouvé: C 73,45; H 5,63; N 7,75; Cl 9,58.

*Méthyl-1 (α-phényl)éthyl-2 formyl-3 chloro-4 pyrrolo[3,2-c]pyridine*  
**17a**

À la solution du dérivé chloré **16a** (500 mg, 1,8 mmol) dans le DMF (1,26 mL) on ajoute, sans refroidir, 1,48 mL d'oxychlorure de phosphore et le mélange résultant est chauffé au bain d'huile à  $120^\circ\text{C}$  pendant 2 h. Après avoir ajouté successivement 1,26 mL de DMF puis 1,48 mL d'oxychlorure, l'ensemble est de nouveau chauffé à  $110\text{--}120^\circ\text{C}$  pendant 2 h, décomposé à froid en le versant dans l'eau glacée (100 mL) et alcalinisé par une solution d'hydroxyde de sodium 3 N. Le précipité formé est extrait au dichlorométhane, lavé avec une solution d'hydroxyde de sodium N, puis à l'eau, et l'évaporation de la phase organique séchée fournit un solide qui est repris dans le minimum d'éthanol et recristallisé dans le même solvant en cristaux jaune-pâle (90 mg, 16,3%),  $F = 163\text{--}164^\circ\text{C}$ ;  $\text{rnm } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 1,8 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{—CH}$ ,  $J_{\text{CH}_3\text{—CH}} = 7,4$  Hz), 3,53 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 5,84 (q, 1H,  $\text{CH—CH}_3$ ), 7,32 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,67 (d, 1H, H-7,  $J_{7-6} = 5,8$  Hz), 8,2 (d, 1H, H-6), 10,83 (s, 1H, CHO). *Anal. calc.* pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$ : C 68,34; H 5,02; N 9,38; Cl 11,89; trouvé: C 68,08; H 4,92; N 9,09; Cl 11,65.

*Méthyl-1 (α-p-méthoxyphényl)éthyl-2 formyl-3 chloro-4 pyrrolo-*  
*[3,2-c]pyridine* **17b**

Le complexe formé à partir du diméthylformamide (9,2 mL, 0,12 mol) et de l'oxychlorure de phosphore (10,8 mL, 0,12 mol) est ajouté goutte à goutte à une solution du composé **16b** (3 g, 10 mmol) dans du dichloro-1,2 éthane (10 mL) (rapport molaire 12:1). Le mélange résultant est chauffé au bain d'huile à  $110^\circ\text{C}$  pendant 24 h, versé dans l'eau, neutralisé par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait au dichlorométhane. Le résidu de l'évaporation du solvant est repris dans le minimum d'éthanol pour donner 1,1 g d'un solide correspondant à l'aldéhyde attendu **17b** pur. Les eaux mères sont évaporées et le nouveau résidu est chromatographié sur colonne d'alumine, en éluant avec le mélange éther de pétrole – acétate d'éthyle 4:1. La première fraction fournit 440 mg du composé **16b** inchangé; la seconde contient une nouvelle quantité de **17b** qui, réunie à la première, recristallise dans le méthanol en donnant au total 1,3 g, soit 38,6% d'aiguilles incolores,  $F = 184^\circ\text{C}$ . Calculé par rapport au composé **16b** réellement consommé, le rendement en **17b** est de 46,4%;  $\text{rnm } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 1,76 (d, 3H,  $\text{CH—CH}_3$ ,  $J = 7,3$  Hz), 3,53 (s, 3H,  $\text{N—CH}_3$ ), 3,76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5,77 (q, 1H,  $\text{CH—CH}_3$ ), 6,92 (d, 2H, H-3' + H-5',  $J_{3'-2'} = 8,9$  Hz), 7,18 (d, 2H, H-2' + H-6'), 7,66 (d, 1H, H-7,  $J_{7-6} = 5,7$  Hz), 8,20 (d, 1H, H-6), 10,83 (s, 1H, CHO). *Anal. calc.* pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C 65,75; H 5,21; N 8,52; Cl 10,78; trouvé: C 65,48; H 5,25; N 8,35; Cl 11,06.

*Benzyl-1 (α-p-méthoxyphényl)éthyl-2 formyl-3 chloro-4 pyrrolo-[3,2-c]-*  
*pyridine* **17c**

La formylation de **16c** est réalisée avec les mêmes proportions de réactifs et en suivant la même technique que dans le cas précédent. Après la chromatographie sur alumine, l'aldéhyde **17c** recristallise dans le méthanol en microcristaux incolores,  $F = 182\text{--}184^\circ\text{C}$  (rendement: 31,6%);  $\text{rnm } ^1\text{H} (\text{CDCl}_3) \delta$ : 1,64 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{—CH}$ ,  $J_{\text{CH}_3\text{—H}} = 7,5$  Hz), 3,77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5,10 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{—Ar}$ ), 6,02 (q, 1H,  $\text{CH—CH}_3$ ), 6,75–7,27 (m, 10H, 5H-Ar + 4H-Ar' + H-7), 8,06 (d, 1H, H-6,  $J_{6-7} = 5,7$  Hz), 11,08 (s, 1H, CHO). *Anal. calc.* pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C 71,19; H 5,23; N 6,92; Cl 8,76; trouvé: C 70,99; H 5,35; N 7,09; Cl 8,63.

*Chloro-1 diméthyl-5,6 5H-pyrido [4,3-b]benzo[f]indole* **18a**

*Méthode A*

L'aldéhyde **17a** (100 mg) est chauffé à  $120^\circ\text{C}$  sous agitation, pendant 2 h, dans 5 g d'acide polyphosphorique et le mélange est versé dans l'eau froide, puis alcalinisé par l'ammoniaque. Le précipité formé est

recristallisé dans le minimum d'éthanol pour donner 72 mg (76%) du composé **18a** partiellement hydraté,  $F = 202^\circ\text{C}$ ;  $\text{rnm } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 3,07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -6), 4,14 (s, 3H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 7,44–7,76 (m, 2H, H-8 + H-9), 7,60 (d, 1H, H-4,  $J_{4-3} = 5,9$  Hz), 8,12–8,34 (m, 2H, H-7 + H-10), 8,35 (d, 1H, H-3), 8,84 (s, 1H, H-11). *Anal.* calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C 70,40; H 4,83; N 9,66; trouvé: C 70,63; H 4,59; N 10,04.

#### Méthode B

Le composé **16a** (600 mg) est dissout dans le dichloroéthane (6 mL) et le chlorure stannique (1,02 mL, 4 équivalents) est ajouté à la température ambiante. À ce mélange, refroidi à  $0^\circ\text{C}$ , on ajoute le dichlorométhylméthyléther (0,35 mL, 1,7 équivalent). Après 1 h d'agitation à  $0^\circ\text{C}$ , l'ensemble est chauffé à reflux pendant 3 h, versé dans l'eau, alcalinisé par l'ammoniaque et extrait au dichlorométhane. Le résidu de l'évaporation du solvant est chromatographié sur colonne d'alumine, en éluant avec le mélange éther de pétrole – acétate d'éthyle 4:1. La première fraction éluee contient le composé de départ inchangé (400 mg), la seconde fournit 110 mg (soit 53% par rapport au composé **16a** consommé) du produit attendu **18a**,  $F = 202^\circ\text{C}$ , identique à celui préparé par la méthode A.

#### Chloro-1 méthoxy-9 diméthyl-5,6 5H-pyrido[4,3-b]benzof[f]indole **18b**

La solution de l'aldéhyde de **17b** (200 mg) dans le mélange acide acétique (8 mL), plus anhydride acétique (5 mL) additionné de chlorure de zinc fondu sec (1,5 g), est chauffée à reflux pendant 2 h 30 et versée dans l'eau froide. Après avoir alcalinisé avec une solution d'hydroxyde de sodium *N* et extrait au dichlorométhane, le résidu de l'évaporation du solvant est chromatographié sur colonne d'alumine, en éluant avec le mélange éther de pétrole – acétate d'éthyle 1:1. L'évaporation de la principale fraction d'élution fournit un solide qui recristallise dans le toluène en donnant des microcristaux jaune-pâle (120 mg, 63,5%),  $F = 215\text{--}216^\circ\text{C}$ , correspondant au composé **18b** légèrement hydraté;  $\text{rnm } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 3,15 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -6), 4,01 (s, 3H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 4,23 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7,33 (q, 1H, H-8,  $J_{7-8} = 9,4$  Hz,  $J_{8-10} = 2,8$  Hz), 7,63 (d, 1H, H-10), 7,68 (d, 1H, H-4,  $J_{4-3} = 5,9$  Hz), 8,24 (d, 1H, H-7), 8,38 (d, 1H, H-3), 8,88 (s, 1H, H-11). *Anal.* calc. pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : C 68,51; H 4,92; N 8,88; trouvé: C 68,54; H 4,97; N 8,61.

#### Méthyl-1 [ $\alpha$ -(méthoxy-4' formyl-3' phényl)-1' éthyl]-2 chloro-4 pyrrolo[3,2-c]pyridine **19**

En cherchant transformer directement le composé **16b** en dérivé tétracyclique **18b** au moyen du dichlorométhylméthyléther en présence de chlorure stannique, dans les mêmes conditions expérimentales que celles utilisées précédemment pour former directement **18a** à partir de **16a**, 100 mg de **16b** ont conduit, après chromatographie sur silice, à 8 mg d'un solide qui recristallise dans l'hexane en microcristaux jaunes,  $F = 186\text{--}188^\circ\text{C}$ , dont le spectre de  $\text{rnm } ^1\text{H}$  présente les signaux suivants:  $((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 1,66 (d, 3H,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 3,56 (s, 3H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 3,92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,54 (q, 1H,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 6,58 (s, 1H, H-3), 7,23 (d, 1H, H-5',  $J_{5'-6'} = 9$  Hz), 7,56 (m, 3H, H-2' + H-6' + H-7), 7,99 (d, 1H, H-6,  $J_{6-7} = 5,8$  Hz), 10,34 (s, 1H, CHO).

La faible quantité obtenue n'a pas permis de faire l'analyse centésimale de ce nouveau composé mais son spectre de  $\text{rnm } ^1\text{H}$  montre sans ambiguïté qu'il correspond à la structure **19** et son spectre de masse est en accord avec cette dernière. Ainsi, en desorption-ionisation ( $\text{NH}_3$ , 340 mA, 90 eV), il donne bien les pics moléculaires à 329 ( $M + 1$ , 100%) et à 331 ( $M + 1$ , pic isotopique Cl 37, 37%). De même, en impact électronique, ( $275^\circ\text{C}$ , 0,25 Bar, 70 eV) les pics principaux sont à 328 ( $M^+$ , 100%) et à 313 ( $M - 15$ ,  $-\text{CH}_3$ , 88,8%).

#### Chloro-1 benzyl-5 méthyl-6 méthoxy-9 5H-pyrido[4,3-b]benzo-[f]indole **18c**

Le mélange constitué par l'acide acétique (20 mL), l'anhydride acétique (5 mL), l'acide *p*-toluène sulfonique anhydre (2,16 g) et l'aldéhyde **17c** (270 mg) est chauffé sous agitation à  $120^\circ\text{C}$  pendant 4 h, versé dans l'eau (100 mL) alcalinisé à froid par l'ammoniaque et extrait

au dichlorométhane. Le résidu de l'évaporation du solvant est chromatographié sur colonne d'alumine, en éluant avec le mélange éther de pétrole – acétate d'éthyle 3:2. Le composé **18c**, qui se trouve dans la première fraction d'élution, recristallise dans l'hexane en microcristaux jaune pâle,  $F = 180\text{--}182^\circ\text{C}$ ;  $\text{rnm } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 2,87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -6), 3,96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5,97 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,05–7,12 (m, 2H de  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,22–7,37 (m, 4H, H-8 + 3H de  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,62 (d, 1H, H-4,  $J_{4-3} = 5,9$  Hz), 7,63 (s, 1H, H-10), 8,15 (d, 1H, H-7,  $J_{7-8} = 9,4$  Hz), 8,35 (d, 1H, H-3), 8,94 (s, 1H, H-11). *Anal.* calc. pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$ : C 74,51; H 4,95; N 7,24; Cl 9,16; trouvé: C 74,69; H 5,13; N 7,20; Cl 8,92.

#### Dialkylaminoalkylamino-1 alkyl-5 méthyl-6 5H-pyrido[4,3-b]benzo[f]indoles **20–24**

Le chloro-1 méthyl-6 5H-pyrido[4,3-b]benzo[f]indole voulu (**18a**, **18b** ou **18c**, 300 mg) est chauffé dans l'amine choisie (10 mL) au bain d'huile à  $160^\circ\text{C}$  pendant 20 h et l'excès d'amine est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans l'eau, alcalinisé par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium *N* et extrait au dichlorométhane. Après évaporation du solvant, les composés **20**, **21**, **22** et **23** sont directement cristallisés, puis recristallisés dans le cyclohexane, et le composé **24** est recristallisé dans le même solvant, mais après chromatographie sur colonne d'alumine en éluant avec le mélange dichlorométhane–éthanol 97:3.

**20**: Rendement 78,4%;  $F = 134\text{--}136^\circ\text{C}$ ;  $\text{rnm } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 1,06 (t, 3H,  $\text{CH}_3-\text{CH}_2$ ), 1,70–2,04 (m, 2H,  $\text{CH}_2-\beta$ ), 2,6–2,81 (m, 4H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3 + \text{CH}_2-\gamma$ ), 3,14 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -6), 3,62–3,82 (m, 2H,  $\text{CH}_2-\alpha$ ), 4,14 (s, 3H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 6,88 (d, 1H, H-4,  $J_{3-4} = 6$  Hz), 7,04 (s large, 1H, NH), 7,4–7,64 (m, 2H, H-8 + H-9), 8,10 (d, 1H, H-3), 8,16–8,33 (m, 2H, H-7 + H-10), 8,69 (s, 1H, H-11). *Anal.* calc. pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4$ : C 76,26; H 7,56; N 16,17; trouvé: C 76,12; H 7,49; N 15,97.

**21**: Rendement 74,3%;  $F = 183\text{--}185^\circ\text{C}$ ;  $\text{rnm } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 1,74–2,04 (m, 2H,  $\text{CH}_2-\beta$ ), 2,31 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , 3,15 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -6), 3,60–3,84 (m, 2H,  $\text{CH}_2-\alpha$ ), 4,14 (s, 3H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 6,89 (d, 1H, H-4,  $J_{4-3} = 6$  Hz), 6,98 (s large, 1H, NH), 7,42–7,64 (m, 2H, H-8 + H-9), 8,0–8,31 (m, 3H, H-3 + H-7 + H-10), 8,57 (s, 1H, H-11). Le signal du  $\text{CH}_2-\gamma$  est partiellement masqué par celui du DMSO: 1 pic à 2,43. *Anal.* calc. pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4$ : C 76,26; H 7,56; N 16,17; trouvé: C 76,11; H 7,51; N 15,95.

**22**: Rendement 47%;  $F = 138\text{--}140^\circ\text{C}$ ;  $\text{rnm } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 1,02 (t, 6H,  $\text{CH}_3-\text{CH}_2$ ), 1,89 (m, 2H,  $\text{CH}_2-\beta$ ), 2,52–2,70 (m, 6H,  $(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2-\gamma$ ), 3,14 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -6), 3,72 (m, 2H,  $\text{CH}_2-\alpha$ ), 4,13 (s, 3H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 6,8 (t, 1H, NH), 6,88 (d, 1H, H-4,  $J_{4-3} = 6$  Hz), 7,52 (m, 2H, H-8 + H-9), 8,02–8,32 (m, 2H, H-7 + H-10), 8,11 (d, 1H, H-3), 8,60 (s, 1H, H-11). *Anal.* calc. pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4$ : C 76,96; H 8,07; N 14,96; trouvé: C 77,15; H 8,01; N 14,79.

**23**: Rendement 66%;  $F = 140\text{--}142^\circ\text{C}$ ;  $\text{rnm } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 1,03 (t, 2  $\times$  3H,  $\text{CH}_3-\text{CH}_2$ ), 1,89 (m, 2H,  $\text{CH}_2-\beta$ ), 2,39–2,69 (m, 3  $\times$  2H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3 + \text{CH}_2-\gamma$ ), 3,12 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -6), 3,69–3,75 (m, 2H,  $\text{CH}_2-\alpha$ ), 3,95 (s, 3H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 4,11 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,71 (t, 1H, NH-1), 6,86 (d, 1H, H-4,  $J_{4-3} = 6$  Hz), 7,23 (q, 1H, H-8,  $J_{8-7} = 5,7$  Hz,  $J_{8-10} = 2,4$  Hz), 7,40 (d, 1H, H-10), 8,09 (d, 1H, H-3), 8,17 (d, 1H, H-7), 8,52 (s, 1H, H-11). *Anal.* calc. pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$ : C 74,22; H 7,97; N 13,85; trouvé: C 73,95; H 7,94; N 13,60.

**24**: Rendement 72,5%;  $F = 122\text{--}125^\circ\text{C}$ ;  $\text{rnm } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$ : 1,06 (t, 2  $\times$  3H,  $\text{CH}_3-\text{CH}_2$ ), 1,90 (m, 2H,  $\text{CH}_2-\beta$ ), 2,37–2,73 (m, 3  $\times$  2H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3 + \text{CH}_2-\gamma$ ), 2,85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -6), 3,75 (q, 2H,  $\text{CH}_2-\alpha$ ), 3,92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5,85 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,81 (d, 2H, H-4 + NH), 7,03–7,35 (m, 6H, H-8 +  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,42 (d, 1H, H-10,  $J_{10-8} = 2,5$  Hz), 8,06 (d, 1H, H-3,  $J_{3-4} = 6$  Hz), 8,11 (d, 1H, H-7,  $J_{7-8} = 9,5$  Hz), 8,60 (s, 1H, H-11). *Anal.* calc. pour  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}$ : C 77,46; H 7,55; N 11,66; trouvé: C 77,60; H 7,67; N 11,25.

#### Remerciements

Les auteurs remercient l'Institut Curie et l'Institut national de

la santé et de la recherche médicale (contrat n° 842 001) qui ont partiellement financé ce travail.

1. L. K. DALTON, S. DEMERAC, B. C. ELMÈS, J. W. LODER, J. M. SWAN et T. TEITEL. *Aust. J. Chem.* **20**, 2715 (1967).
2. E. BISAGNI, C. DUCROCQ, J. M. LHOSTE, C. RIVALLE et A. CIVIER. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1**, 1706 (1979).
3. C. DUCROCQ, F. WENDLING, M. TOURBEZ-PERRIN, C. RIVALLE, P. TAMBOURIN, F. POCHON, E. BISAGNI et J. C. CHERMANN. *J. Med. Chem.* **23**, 1212 (1980).
4. J. B. LE PECQ, C. GOSSE, N. DATXUONG et C. PAOLETTI. *C. R. Acad. Sci. D*, **281**, 1365 (1975).
5. C. PAOLETTI, J. B. LE PECQ, N. DATXUONG, P. JURET, H. GARNIER, J. L. AMIEL et J. ROUESSE. *Recent Results Cancer Res.* **74**, 108 (1980).
6. M. SAINSBURY. *Synthesis*, 437 (1977).
7. B. BARONE et M. CHANON. *Heterocycles*, **16**, 1357 (1981).
8. M. J. E. HEWLINS, A. M. OLIVEIRA-CAMPOS et P. V. R. SHANNON. *Synthesis*, 289 (1984).
9. G. W. GRIBBLE et M. G. SAULNIER. *Heterocycles*, **23**, 177 (1985).
10. A. N. FUJIWARA, E. M. ACTON et L. GOODMAN. *J. Heterocycl. Chem.* **6**, 379 (1969).
11. A. N. FUJIWARA, E. M. ACTON et L. GOODMAN. *J. Heterocycl. Chem.* **5**, 853 (1968).
12. E. CAMPAIGNE et J. ASHBY. *J. Heterocycl. Chem.* **6**, 875 (1969).
13. V. M. DIXIT, J. M. KHANA et N. ANAUD. *Ind. J. Chem.* **16b**, 124 (1978).
14. C. RIVALLE, C. DUCROCQ et E. BISAGNI. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1**, 138 (1979).
15. C. DUCROCQ, E. BISAGNI, C. RIVALLE et J. M. LHOSTE. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1**, 142 (1979).
16. J. C. CHERMANN, J. GRUEST, L. MONTAGNIER, F. WENDLING, P. TAMBOURIN, M. PERIN, F. POCHON, C. DUCROCQ, C. RIVALLE et E. BISAGNI. *C. R. Acad. Sci. D*, **285**, 945 (1977).
17. R. LIDEREAU, J. C. CHERMANN, J. GRUEST, L. MONTAGNIER, C. DUCROCQ, C. RIVALLE et E. BISAGNI. *Bull. Cancer*, **67**, 1, (1980).
18. M. MARTY, C. JASMIN, P. POUILLART, C. GISSELBRECHT, G. GOUVELA et H. MAGDELAINAT. *Proceedings A.S.C.O.*, 360 (1981).
19. C. ROBAUT, C. RIVALLE, M. RAUTUREAU, J. M. LHOSTE, E. BISAGNI et J. C. CHERMANN. *Tetrahedron*, **41**, 1945 (1985).
20. E. BISAGNI, J. D. BOURZAT et J. ANDRÉ-LOUISFERT. *Tetrahedron*, **26**, 2087 (1970).
21. E. BISAGNI, N. CHI HUNG et J. M. LHOSTE. *Tetrahedron*, **39**, 1777 (1983).
22. J. P. MARQUET, L. MONTAGNIER, J. GRUEST, J. D. BOURZAT, J. ANDRÉ-LOUISFERT et E. BISAGNI. *Eur. J. Med. Chem.—Chim. Ther.* **6**, 427 (1971).
23. C. DUCROCQ, E. BISAGNI, J. M. LHOSTE, J. MISPELTER et J. DEFAYE. *Tetrahedron*, **32**, 733 (1976).
24. C. RIVALLE, F. WENDLING, P. TAMBOURIN, J. M. LHOSTE, E. BISAGNI et J. C. CHERMANN. *J. Med. Chem.* **26**, 181 (1983).