

[Chem. Pharm. Bull.]  
35(5)1724—1733(1987)

## Etude Structurale d'un Analogue de L'Ellipticine à Visée Antineoplasique le Dihydro-1, 4 oxo-4 Triméthyl-2,5,11-6H-pyrido[3,2-*b*]carbazole par Diffraction de Rayons. X

BERNARD VIOSSAT,<sup>a</sup> NGUYEN-HUY DUNG,<sup>b</sup> JEAN-CHARLES LANCELOT,<sup>d</sup>  
SIMONE BENAZETH,<sup>c</sup> SYLVAIN RAULT<sup>d</sup> et MAX ROBBA\*<sup>\*,d</sup>

*Laboratoire de Chimie Générale, U.E.R. de Médecine et de Pharmacie,<sup>a</sup> 34, rue de Jardin des  
Plantes, 86034 Poitiers Cedex, France, Laboratoire de Chimie Minérale et Structurale,  
U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques,<sup>b</sup> 1, rue Vaubénard, 14032 Caen Cedex, France,  
Laboratoire de Physique, U.A. N 200 au C.N.R.S., Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques, Université René Descartes,<sup>c</sup>  
4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France et  
Laboratoire de Chimie Thérapeutique, U.E.R.  
des Sciences Pharmaceutiques,<sup>d</sup> 1, rue  
Vaubénard, 14032 Caen Cedex, France*

(Reçu le 4 novembre 1986)

The synthesis of 1,4-dihydro-4-oxo-2,5,11-trimethyl-6H-pyrido[3,2-*b*]carbazole was described and the lactam–lactim tautomerism was discussed.

$C_{18}H_{16}N_2O$  crystallizes in space group  $P2_1/c$  with  $D_m = 1.30(2) \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$  in acetonitrile with  $a = 16.179(4)$ ,  $b = 14.900(3)$ ,  $c = 12.702(3) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 112.28(2)^\circ$ ,  $V = 2833.6 \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 8$ . The crystal structure was investigated by X-ray diffraction method with final  $R = 0.04$  for 2355 independent reflections. In the two molecules, the lactam form was observed while the lactim form was found with many derivatives as well in solid state as in solution. The carbazole ring is planar while the 1,4-dihydro-4-oxo-pyridine deviates from planarity. The molecules have rather small overlapping and the molecular packing involves many hydrogen bonds.

**Keywords**—crystal structure analysis; pyrido[3,2-*b*]carbazole; lactam–lactim tautomerism

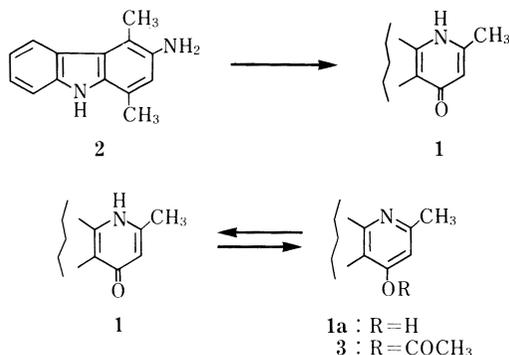
Parmi les dérivés inspirés du modèle de l'ellipticine et à visée antinéoplasique, nous avons étudié antérieurement les structures de deux variétés du dihydro-5,6 pyrimidino[5,4-*c*]carbazole (DPC en abrégé),<sup>1,2)</sup> composé qui, par ailleurs joue un double rôle de ligand et de solvate dans le complexe Co(II)–4DPC dont nous avons effectué la synthèse et établi la structure.<sup>3)</sup> En outre, la présence dans le DPC du cycle carbazolique qui est potentiellement électrodonneur, a permis de réaliser un complexe par transfert de charge avec le TCNQ, composé accepteur d'électrons.<sup>4)</sup>

Dans le prolongement de ce programme de recherche, nous avons pu élaborer de nouvelles structures dérivées du pyridocarbazole et isomères de l'ellipticine.<sup>5)</sup> Plusieurs représentants de cette nouvelle famille présentent une activité cytotoxique démontrée *in vitro* sur des cultures de leucémie L 1210.<sup>6)</sup> Ce mémoire décrit la structure cristalline et moléculaire du dihydro-1,4 oxo-4 triméthyl-2,5,11-6H-pyrido[3,2-*b*]carbazole (**1**). Les monocristaux utilisés ont été obtenus par évaporation lente d'une solution dans l'acétonitrile.

Au cours de l'investigation d'une nouvelle série d'isomères de l'ellipticine à visée antinéoplasique, nous avons synthétisé **1** par mise en œuvre de la méthode de Conrad–Limpach et en cyclisant l'amino-3 diméthyl-1,4 carbazole<sup>5)</sup> (**2**) avec l'acétoacétate d'éthyle.

La pyridocarbazolone **1** présentant la tautomérie lactame–lactime (**1**  $\rightleftharpoons$  **1a**) nous avons réalisé une étude en infrarouge (IR) et en résonance magnétique nucléaire <sup>1</sup>H (RMN <sup>1</sup>H).

L'examen du spectre infrarouge à l'état solide est en faveur de la forme lactamique **1**. On



n'y relève pas de bande OH alors qu'on observe une bande carbonyle intense à  $1625\text{ cm}^{-1}$  avec un épaulement à  $1610\text{ cm}^{-1}$ .

Le spectre de RMN  $^1\text{H}$  effectué en solution dans le diméthyl sulfoxyde- $d_6$  (DMSO- $d_6$ ) présente, entre autres éléments, un blindage important ( $\Delta\delta = +1,30\text{ ppm}$ ) du proton H3 le plus influençable lorsque l'on compare les  $\delta$  de la pyridocarbazolone **1** et de l'acétoxy-4 triméthyl-2,5,11 *6H*-pyrido[3,2-*b*]carbazole (**3**). Cet argument unique n'autorise pas toutefois à affirmer qu'il y a prépondérance en solution dans le DMSO de la forme tautomère lactamique **1**.

Par ailleurs, lorsque le spectre IR est déterminé en solution dans l'acétonitrile, il apparaît une très forte bande OH à  $3640\text{ cm}^{-1}$  avec un épaulement à  $3540\text{ cm}^{-1}$ . Comme il subsiste toutefois encore une bande CO peu intense à  $1640\text{ cm}^{-1}$ , on peut estimer qu'en solution dans l'acétonitrile il existe un équilibre tautomère qui est en faveur de la forme lactime **1a**.

#### Détermination de la Structure Cristalline

Le cristal choisi a pour dimensions  $150 \times 200 \times 250\ \mu\text{m}$ .

Les paramètres de la maille déterminés à partir de 25 réflexions avec le rayonnement  $\text{MoK}\alpha$  ( $5,4^\circ < \theta < 13,2^\circ$ ) ont pour valeurs:  $a = 16,179(4)$ ,  $b = 14,900(3)$ ,  $c = 12,702(3)\ \text{\AA}$ ,  $\beta = 112,28(2)^\circ$ ,  $V = 2833,6\ \text{\AA}^3$ ,  $Z = 8$ ,  $D_x = 1,29$ ,  $D_{\text{obs}} = 1,30\ \text{Mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ,  $\mu = 0,088\ \text{mm}^{-1}$  ( $\text{MoK}\alpha$ ),  $M_r = 276$ , groupe spatial  $P2_1/c$ ,  $F(000) = 1168$ .

Les intensités ont été mesurées sur un diffractomètre automatique CAD-4 ENRAF-NONIUS, avec un balayage  $\omega - 2\theta$  d'amplitude  $s = 0,65 + 0,35 \tan \theta$  ( $1,5^\circ < \theta < 24^\circ$ ,  $-18 \leq h \leq 18$ ;  $0 \leq k \leq 17$ ;  $0 \leq l \leq 14$ ). Les réflexions  $326,040$  et  $32\bar{6}$  ont été choisies pour contrôler les intensités. L'écart-type relatif moyen sur les intensités est de 0,005; 4585 réflexions indépendantes ont été mesurées; 2355 d'entre elles répondant au critère  $I > 3\sigma(I)$  ont été retenues pour l'affinement. Aucune correction d'absorption n'a été effectuée.

La structure a été résolue par les méthodes directes à l'aide de MULTAN 80.<sup>7)</sup> L'affinement basé sur  $F$  a été effectué par la méthode des moindres carrés à l'aide d'un programme à matrice complète<sup>8)</sup>; les facteurs de diffusion corrigés des  $f'$  et  $f''$  sont issus de International Tables of Crystallography<sup>9)</sup>; au cours de l'affinement, il a été tenu compte des corrections réelles de diffusion anormale pour C, N et O. Les positions des atomes non-hydrogène ainsi que les facteurs d'agitation thermique anisotrope ont été affinés. Les positions des atomes d'hydrogène ont été localisées avec la série de Fourier des différences  $F_o - F_c$  puis affinées. Le facteur d'agitation thermique a été laissé fixe et correspond à celui de l'atome porteur. Les valeurs obtenues à l'issue du dernier affinement sont  $R = 0,04$  et  $R_w = 0,03$  (le schéma de pondération correspond à  $w = 1/\sigma^2(F)$ ); la valeur maximale du rapport de la variation  $\Delta$  (sur les paramètres variables) sur l'écart-type correspond à 0,0009; la valeur maximale de la densité électronique dans la série de Fourier finale des  $\Delta F$  vaut  $\pm 0,10\ e \cdot \text{\AA}^{-3}$ . Les distances, les angles valentiels et de torsion ont été calculés à l'aide du programme ORFFE3,<sup>10)</sup> les distances aux plans moyens par le programme BP70C.<sup>11)</sup> Le dessin de la molécule (Fig. 1) et la vue stéréoscopique de la maille (Fig. 2) ont été obtenus par le programme ORTEP.<sup>12)</sup>

#### Resultats et Discussion

L'unité asymétrique contient deux molécules cristallographiquement indépendantes. La notation de la première molécule (I) est indiquée sur la Fig. 1 (de 1 à 21). Les atomes de la

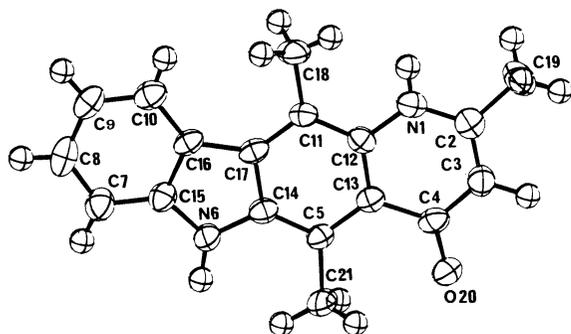


Fig. 1. Conformation de la Molécule 1 et Numérotation des Atomes

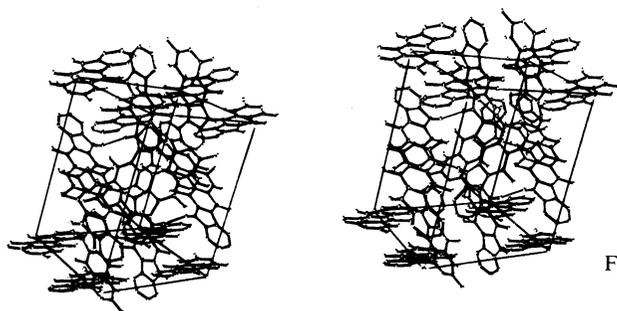


Fig. 2. Vue Stéréoscopique du Contenu de la Maille

TABLEAU I. Coordonnées Atomiques ( $\times 10^4$ ) et Facteurs de Température Équivalents (les Écarts-Type Sont Mis entre Parenthèses)

	x	y	z	$B_{eq}$ ( $\text{Å}^2$ )	$B_{iso}$ ( $\text{Å}^2$ )
N(1)	4657 (2)	6951 (2)	10662 (3)	3,5	
C(2)	4934 (3)	7777 (3)	10511 (4)	3,6	
C(3)	4740 (3)	8104 (3)	9439 (4)	3,7	
C(4)	4209 (3)	7604 (3)	8453 (3)	3,4	
C(5)	3487 (2)	6108 (3)	7721 (3)	2,9	
N(6)	2826 (2)	4579 (2)	7278 (2)	3,7	
C(7)	2339 (3)	3034 (3)	7510 (3)	4,1	
C(8)	2353 (3)	2399 (3)	8312 (4)	4,6	
C(9)	2779 (3)	2573 (3)	9479 (4)	4,3	
C(10)	3192 (3)	3382 (3)	9866 (4)	4,0	
C(11)	3998 (2)	5515 (3)	10048 (3)	2,9	
C(12)	4199 (2)	6374 (3)	9776 (3)	2,9	
C(13)	3957 (2)	6690 (3)	8634 (3)	2,9	
C(14)	3277 (2)	5260 (3)	8004 (3)	3,0	
C(15)	2755 (3)	3852 (3)	7899 (3)	3,3	
C(16)	3185 (2)	4044 (3)	9073 (3)	3,1	
C(17)	3519 (2)	4960 (3)	9153 (3)	2,9	
C(18)	4311 (3)	5179 (3)	11264 (3)	4,0	
C(19)	5452 (3)	8289 (3)	11579 (4)	5,1	
O(20)	3972 (2)	7960 (2)	7479 (2)	4,2	
C(21)	3221 (3)	6322 (3)	6471 (3)	4,4	
N(51)	-0356 (2)	4775 (2)	2730 (3)	3,5	
C(52)	-0164 (3)	4265 (3)	3681 (4)	3,9	
C(53)	0692 (3)	4155 (3)	4401 (3)	3,6	

TABLEAU I. (suite)  
(les Écarts-Type Sont Mis entre Parenthèses)

	x	y	z	$B_{\text{eq}} (\text{Å}^2)$	$B_{\text{iso}} (\text{Å}^2)$
C(54)	1415 (3)	4545 (3)	4188 (3)	3,2	
C(55)	1881 (3)	5372 (3)	2768 (3)	2,9	
N(56)	2119 (2)	6237 (2)	1227 (3)	3,3	
C(57)	1808 (3)	7128 (3)	-0541 (4)	4,1	
C(58)	1128 (3)	7482 (3)	-1477 (4)	4,6	
C(59)	0223 (3)	7355 (3)	-1651 (3)	4,6	
C(60)	-0012 (3)	6855 (3)	-0891 (3)	3,9	
C(61)	0017 (2)	5631 (2)	1379 (3)	2,9	
C(62)	0298 (3)	5148 (2)	2399 (3)	2,9	
C(63)	1208 (3)	5020 (2)	3101 (3)	2,8	
C(64)	1587 (3)	5838 (3)	1747 (3)	3,0	
C(65)	1563 (3)	6645 (3)	0230 (3)	3,4	
C(66)	0662 (3)	6500 (2)	0072 (3)	3,1	
C(67)	0673 (2)	5976 (3)	1044 (3)	2,7	
C(68)	-0971 (3)	5785 (3)	0676 (4)	4,3	
C(69)	-0954 (3)	3877 (3)	3867 (4)	4,6	
O(70)	2206 (2)	4478 (2)	4909 (2)	3,9	
C(71)	2873 (3)	5280 (3)	3423 (4)	4,2	
H(1)	4747	6795	11393		4,7
H(3)	5021	8738	9309		5,1
H(6)	2626	4594	6551		5,0
H(7)	1998	2915	6679		4,2
H(8)	2105	1784	8086		5,9
H(9)	2824	2098	10056		5,7
H(10)	3439	3488	10658		5,1
H(18A)	4604	4692	11379		5,3
H(18B)	4815	5521	11856		5,3
H(18C)	3783	5079	11455		5,3
H(19A)	6124	8140	11906		6,2
H(19B)	5243	8226	12240		6,2
H(19C)	5454	8946	11421		6,2
H(21A)	3703	6680	6348		5,6
H(21B)	2944	5881	5958		5,6
H(21C)	2753	6710	6287		5,6
H(51)	-0963	4835	2222		4,7
H(53)	0865	3787	5155		4,9
H(56)	2706	6341	1560		4,7
H(57)	2437	7134	-0444		5,4
H(58)	1249	7853	-1977		5,9
H(59)	-0209	7656	-2287		5,8
H(60)	-0644	6731	-0996		5,1
H(68A)	-1090	6112	0040		5,5
H(68B)	-1363	5154	0406		5,5
H(68C)	-1248	6187	1083		5,5
H(69A)	-1387	4273	3771		6,0
H(69B)	-0819	3662	4649		6,0
H(69C)	-1117	3345	3612		6,0
H(71A)	3138	5684	4113		5,5
H(71B)	3038	4711	3740		5,5
H(71C)	3238	5404	3006		5,5

$$B_{\text{eq}} = \frac{4}{3} \sum_i \sum_j \beta_{ij} \hat{a}_i \hat{a}_j$$

TABLEAU II. Distances Interatomiques (Å), Angles de Liaisons (°)  
et Écarts-Type entre Parenthèses

1ère molécule		2ème molécule	
<b>Distances (Å)</b>			
N(1)–C(2)	1,348 (5)	N(51)–C(52)	1,358 (5)
N(1)–C(12)	1,386 (4)	N(51)–C(62)	1,394 (4)
C(2)–C(3)	1,366 (5)	C(52)–C(53)	1,349 (5)
C(2)–C(19)	1,504 (5)	C(52)–C(69)	1,501 (5)
C(3)–C(4)	1,430 (5)	C(53)–C(54)	1,421 (5)
C(4)–O(20)	1,264 (4)	C(54)–O(70)	1,263 (4)
C(4)–C(13)	1,464 (5)	C(54)–C(63)	1,473 (5)
C(5)–C(13)	1,416 (5)	C(55)–C(63)	1,409 (5)
C(5)–C(14)	1,390 (5)	C(55)–C(64)	1,386 (5)
C(5)–C(21)	1,514 (5)	C(55)–C(71)	1,509 (5)
N(6)–C(14)	1,380 (5)	N(56)–C(64)	1,400 (4)
N(6)–C(15)	1,370 (4)	N(56)–C(65)	1,385 (5)
C(7)–C(8)	1,383 (5)	C(57)–C(58)	1,382 (6)
C(7)–C(15)	1,390 (5)	C(57)–C(65)	1,388 (5)
C(8)–C(9)	1,401 (5)	C(58)–C(59)	1,408 (5)
C(9)–C(10)	1,376 (5)	C(59)–C(60)	1,382 (5)
C(10)–C(16)	1,406 (5)	C(60)–C(66)	1,398 (5)
C(11)–C(12)	1,397 (5)	C(61)–C(62)	1,400 (5)
C(11)–C(17)	1,381 (5)	C(61)–C(67)	1,382 (5)
C(11)–C(18)	1,517 (5)	C(61)–C(68)	1,524 (5)
C(12)–C(13)	1,432 (5)	C(62)–C(63)	1,416 (5)
C(14)–C(17)	1,431 (5)	C(64)–C(67)	1,424 (5)
C(15)–C(16)	1,415 (5)	C(65)–C(66)	1,410 (5)
C(16)–C(17)	1,458 (5)	C(66)–C(67)	1,455 (5)
<b>Angles (°)</b>			
C(2)–N(1)–C(12)	123,7 (4)	C(52)–N(51)–C(62)	123,1 (3)
N(1)–C(2)–C(3)	120,3 (4)	N(51)–C(52)–C(53)	120,1 (4)
N(1)–C(2)–C(19)	115,9 (4)	N(51)–C(52)–C(69)	115,7 (4)
C(3)–C(2)–C(19)	123,9 (4)	C(53)–C(52)–C(69)	124,2 (4)
C(2)–C(3)–C(4)	121,4 (4)	C(52)–C(53)–C(54)	121,9 (4)
O(20)–C(4)–C(3)	119,8 (4)	O(70)–C(54)–C(53)	120,7 (4)
O(20)–C(4)–C(13)	123,0 (4)	O(70)–C(54)–C(63)	121,7 (4)
C(3)–C(4)–C(13)	117,2 (4)	C(53)–C(54)–C(63)	117,6 (4)
C(14)–C(5)–C(13)	117,0 (3)	C(64)–C(55)–C(63)	115,9 (3)
C(14)–C(5)–C(21)	117,5 (4)	C(64)–C(55)–C(71)	118,5 (3)
C(13)–C(5)–C(21)	125,5 (4)	C(63)–C(55)–C(71)	125,6 (3)
C(15)–N(6)–C(14)	109,6 (3)	C(65)–N(56)–C(64)	108,4 (3)
C(8)–C(7)–C(15)	117,9 (4)	C(58)–C(57)–C(65)	117,2 (4)
C(7)–C(8)–C(9)	121,1 (4)	C(57)–C(58)–C(59)	121,7 (4)
C(10)–C(9)–C(8)	121,1 (4)	C(60)–C(59)–C(58)	120,5 (4)
C(9)–C(10)–C(16)	119,2 (4)	C(59)–C(60)–C(66)	119,1 (4)
C(17)–C(11)–C(12)	117,1 (3)	C(67)–C(61)–C(62)	117,3 (4)
C(17)–C(11)–C(18)	120,5 (4)	C(67)–C(61)–C(68)	121,4 (4)
C(12)–C(11)–C(18)	122,3 (4)	C(62)–C(61)–C(68)	121,3 (4)
N(1)–C(12)–C(11)	118,1 (4)	N(51)–C(62)–C(61)	117,9 (3)
N(1)–C(12)–C(13)	118,4 (4)	N(51)–C(62)–C(63)	119,0 (3)
C(11)–C(12)–C(13)	123,5 (4)	C(61)–C(62)–C(63)	123,2 (4)
C(5)–C(13)–C(12)	118,9 (3)	C(55)–C(63)–C(62)	119,9 (3)
C(5)–C(13)–C(4)	122,4 (4)	C(55)–C(63)–C(54)	122,2 (4)
C(12)–C(13)–C(4)	118,7 (4)	C(62)–C(63)–C(54)	117,9 (3)
N(6)–C(14)–C(5)	127,9 (3)	N(56)–C(64)–C(55)	126,9 (4)
N(6)–C(14)–C(17)	108,9 (3)	N(56)–C(64)–C(67)	108,7 (3)

TABLEAU II. (suite)

1ère molécule		2ème molécule			
Angles (°)					
C(5)–C(14)–C(17)	123,2 (4)	C(55)–C(64)–C(67)	124,4 (4)		
N(6)–C(15)–C(7)	128,6 (4)	N(56)–C(65)–C(57)	127,7 (4)		
N(6)–C(15)–C(16)	109,4 (3)	N(56)–C(65)–C(66)	109,9 (3)		
C(7)–C(15)–C(16)	122,0 (4)	C(57)–C(65)–C(66)	122,4 (4)		
C(10)–C(16)–C(15)	118,7 (4)	C(60)–C(66)–C(65)	119,2 (4)		
C(10)–C(16)–C(17)	134,8 (4)	C(60)–C(66)–C(67)	134,4 (4)		
C(15)–C(16)–C(17)	106,5 (3)	C(65)–C(66)–C(67)	106,4 (3)		
C(11)–C(17)–C(14)	120,3 (4)	C(61)–C(67)–C(64)	119,3 (4)		
C(11)–C(17)–C(16)	134,0 (4)	C(61)–C(67)–C(66)	134,2 (4)		
C(14)–C(17)–C(16)	105,7 (4)	C(64)–C(67)–C(66)	106,5 (3)		
Distances interatomiques (Å)					
N(1)–H(1)	0,91	C(19)–H(19B)	0,90	C(60)–H(50)	1,00
C(3)–H(3)	1,09	C(19)–H(19C)	1,00	C(68)–H(68A)	0,90
N(6)–H(6)	0,85	C(21)–H(21A)	1,01	C(68)–H(68B)	1,11
C(7)–H(7)	1,00	C(21)–H(21B)	0,91	C(68)–H(68C)	1,00
C(8)–H(8)	1,00	C(21)–H(21C)	0,91	C(69)–H(69A)	0,89
C(9)–H(9)	1,00	N(51)–H(51)	0,95	C(69)–H(69B)	0,99
C(10)–H(10)	0,94	C(53)–H(53)	1,05	C(69)–H(69C)	0,86
C(18)–H(18A)	0,85	N(56)–H(56)	0,90	C(71)–H(71A)	1,01
C(18)–H(18B)	1,01	C(57)–H(57)	0,98	C(71)–H(71B)	0,93
C(18)–H(18C)	0,98	C(58)–H(58)	0,92	C(71)–H(71C)	0,95
C(19)–H(19A)	1,03	C(59)–H(59)	0,96		

deuxième molécule (II) sont numérotés de 51 à 71. Les coordonnées des atomes et leurs facteurs d'agitation thermique isotrope équivalents sont rassemblés dans le Tableau I. Les distances et angles de liaisons sont indiqués dans le Tableau II.

Chaque molécule est constituée d'un cycle dihydro-1,4 oxo-4 pyridine (A) accolé au noyau carbazole tricyclique (B, C, D). Les équations des plans moyens relatifs aux noyaux A, B, C et D ainsi que celle du plan moyen relatif au noyau carbazole (noté E) sont décrites dans le Tableau III. Le test du  $\chi^2$  montre que dans les deux molécules, le cycle A s'écarte légèrement de la planéité à l'inverse des autres cycles B, C et D. Les distances des atomes du cycle A au plan moyen sont comprises entre  $-0,031$  et  $+0,03$  Å pour la première molécule et entre  $-0,034$  et  $+0,042$  Å pour la deuxième molécule. Des groupements méthyles situés sur chacun des cycles A, C(19) reste dans le plan moyen correspondant tandis que C(69) s'en écarte très significativement. Quant aux atomes d'oxygène O(20) et O(70) situés en position méta par rapport aux groupements méthyles, ils sont situés l'un et l'autre nettement en dehors des plans moyens correspondants. Les autres groupements méthyles situés en para sur le cycle B de chaque noyau carbazole restent proches des plans moyens correspondants. Les angles dièdres entre les différents cycles constitutifs du carbazole montrent que ceux-ci sont coplanaires pour les deux molécules; le cycle A de la deuxième molécule s'écarte très légèrement ( $2,8(1)^\circ$ ) du plan du noyau carbazole correspondant. Par ailleurs, les plans moyens E des noyaux carbazoles homologues font entre eux des angles de  $60,77(7)^\circ$ .

Les longueurs de liaison observées dans les trois cycles B, C et D du carbazole ne présentent pas de différences significatives avec celles décrites dans le carbazole<sup>13)</sup> ou dans le diméthyl-5,6 6H-pyrido[4,3-b]carbazole<sup>14)</sup> ainsi que dans le triméthyl-5,6,11-pyrido[4,3-b]carbazole<sup>15)</sup>; l'écart maximum reste inférieur à 0,05 Å. Au niveau des angles, les écarts ne

TABLEAU III. Equations des Différents Plans Moyens (Pondérés à Partir des Écarts-Type sur des Positions Atomiques), Distances de ces Atomes à ces Plans (Å) et Angles Dièdres entre les Plans

a) Paramètres rapportés à un système de coordonnées cartésiennes en Å

	<i>l</i>	<i>m</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	$\chi_2$
<b>Molécule 1</b>					
P1 cycle A pyridinique	-0,9284 (6)	0,371 (2)	0,365 (2)	1,77 (3)	379,1
P2 cycle B benzénique	-0,9369 (6)	0,350 (2)	0,365 (2)	1,48 (2)	41,4
P3 cycle C pyrrolique	-0,9365 (8)	0,351 (2)	0,360 (2)	1,44 (2)	16,0
P4 cycle D benzénique	-0,9304 (7)	0,366 (2)	0,366 (2)	1,62 (2)	2,3
P5 cycle E carbazole	-0,9347 (2)	0,3553 (5)	0,362 (1)	1,52 (1)	137,8
<b>Molécule 2</b>					
P1 cycle A' pyridinique	-0,244 (2)	0,838 (1)	0,544 (1)	7,968 (3)	529,5
P2 cycle B' benzénique	-0,204 (2)	0,8473 (9)	0,531 (1)	8,027 (5)	15,6
P3 cycle C' pyrrolique	-0,194 (2)	0,846 (1)	0,534 (2)	8,03 (1)	36,0
P4 cycle D' benzénique	-0,198 (2)	0,837 (1)	0,547 (2)	7,94 (1)	25,7
P5 cycle E' carbazole	-0,197 (1)	0,8439 (3)	0,5365 (5)	8,021 (3)	203,2

Plans moyens:  $lx + my + nz = p$ .

b) Distances (en Å) des atomes aux plans moyens (les écarts-type sont mis entre parenthèses)

Molécule 1		Molécule 2	
Cycle pyridinique (A)	Cycle benzénique (B)	Cycle pyridinique (A')	Cycle benzénique (B')
N(1) 0,021 (2)	C(5) -0,007 (3)	N(51) 0,022 (2)	C(55) 0,001 (4)
C(2) -0,008 (3)	C(11) -0,012 (3)	C(52) -0,034 (4)	C(61) 0,006 (3)
C(3) -0,031 (3)	C(12) 0,005 (3)	C(53) -0,012 (3)	C(62) -0,008 (3)
C(4) 0,033 (3)	C(13) 0,006 (3)	C(54) -0,042 (3)	C(63) 0,004 (3)
C(12) -0,020 (3)	C(14) 0,000 (3)	C(62) 0,000 (3)	C(64) -0,003 (3)
C(13) -0,011 (3)	C(17) 0,009 (3)	C(63) -0,034 (3)	C(67) -0,001 (3)
C(19) <sup>a)</sup> -0,008 (7)	C(18) <sup>a)</sup> -0,098 (7)	C(69) <sup>a)</sup> -0,077 (7)	C(68) <sup>a)</sup> -0,052 (7)
O(20) <sup>a)</sup> 0,134 (6)	C(21) <sup>a)</sup> -0,073 (7)	C(70) <sup>a)</sup> 0,144 (6)	C(71) <sup>a)</sup> -0,000 (7)
Cycle pyrrolique (C)	Cycle benzénique (D)	Cycle pyrrolique (C')	Cycle benzénique (D')
N(6) -0,004 (2)	C(7) -0,001 (3)	N(56) 0,007 (2)	C(57) -0,007 (3)
C(14) 0,001 (3)	C(8) 0,004 (3)	C(64) -0,010 (3)	C(58) 0,000 (4)
C(15) 0,008 (3)	C(9) -0,002 (4)	C(65) -0,007 (3)	C(59) 0,011 (4)
C(16) -0,006 (3)	C(10) -0,001 (3)	C(66) -0,000 (3)	C(60) -0,009 (3)
C(17) 0,002 (2)	C(15) -0,001 (3)	C(67) -0,006 (2)	C(65) 0,005 (3)
	C(16) 0,002 (3)		C(66) 0,003 (3)
	Cycle carbazole (E)		Cycle carbazole (E')
C(5) 0,002 (3)	C(12) 0,011 (3)	C(55) 0,020 (3)	C(61) -0,006 (3)
N(6) -0,014 (3)	C(13) 0,017 (4)	N(56) -0,018 (3)	C(62) -0,008 (3)
C(7) 0,012 (4)	C(14) -0,001 (4)	C(57) -0,003 (4)	C(63) 0,019 (4)
C(8) 0,024 (4)	C(15) -0,006 (4)	C(58) 0,020 (5)	C(64) 0,004 (4)
C(9) 0,008 (4)	C(16) -0,013 (4)	C(59) 0,031 (4)	C(65) -0,007 (4)
C(10) -0,008 (4)	C(17) 0,003 (4)	C(60) -0,005 (4)	C(66) -0,009 (4)
C(11) -0,014 (3)			C(67) -0,011 (4)

a) Atomes exclus du calcul du plan moyen.

c) Angles dièdres en degrés

Molécule 1		Molécule 2	
(A, B) 1,3 (1)	(B, C) 0,3 (1)	(A', B') 2,4 (1)	(B', C') 0,7 (1)
(A, C) 1,4 (2)	(B, D) 1,0 (1)	(A', C') 3,0 (1)	(B', D') 1,3 (1)
(A, D) 0,3 (1)	(C, D) 1,1 (2)	(A', D') 3,0 (1)	(C', D') 0,9 (2)

TABLEAU IV. Liaisons Intermoléculaires

## a) Liaisons hydrogène

	Distance (Å)	Angle (°)
N(1)–H(1)···O(20 <sup>i</sup> )	2,918 (4)	133
N(6)–H(6)···O(70)	2,791 (4)	173
N(56)–H(56)···O(20 <sup>ii</sup> )	3,056 (4)	160

b) Liaisons de van der Waals ( $d < 3,70$  Å)

N(1)–C(16 <sup>iii</sup> )	3,690 (5)	C(10)–C(2 <sup>iii</sup> )	3,675 (5)	C(52)–C(59 <sup>vi</sup> )	3,506 (6)
C(2)–O(20 <sup>i</sup> )	3,582 (5)	C(11)–C(11 <sup>iii</sup> )	3,632 (7)	C(53)–C(69 <sup>iv</sup> )	3,594 (6)
C(2)–C(10 <sup>ii</sup> )	3,675 (5)	C(15)–O(70)	3,677 (5)	C(54)–C(69 <sup>iv</sup> )	3,686 (5)
C(2)–C(21 <sup>i</sup> )	3,679 (5)	C(18)–O(20 <sup>i</sup> )	3,319 (5)	C(55)–C(58 <sup>i</sup> )	3,677 (5)
C(3)–C(71 <sup>i</sup> )	3,691 (6)	C(19)–O(20 <sup>i</sup> )	3,547 (5)	C(58)–C(69 <sup>vi</sup> )	3,569 (6)
N(6)–C(69 <sup>iv</sup> )	3,639 (5)	C(19)–C(21 <sup>i</sup> )	3,608 (6)	C(58)–C(64 <sup>ii</sup> )	3,631 (6)
C(8)–O(70 <sup>v</sup> )	3,516 (5)	O(20)–C(71 <sup>i</sup> )	3,618 (5)	C(60)–C(62 <sup>vi</sup> )	3,481 (5)
C(8)–C(54 <sup>v</sup> )	3,635 (5)	C(21)–C(69 <sup>iv</sup> )	3,540 (6)	C(61)–C(66 <sup>vi</sup> )	3,627 (5)
C(8)–C(19 <sup>iii</sup> )	3,649 (6)	C(21)–C(57 <sup>i</sup> )	3,558 (6)	C(66)–C(68 <sup>vi</sup> )	3,620 (6)
C(9)–O(70 <sup>v</sup> )	3,298 (5)	N(51)–C(59 <sup>vi</sup> )	3,496 (5)	C(67)–C(68 <sup>vi</sup> )	3,561 (5)
C(10)–C(68 <sup>iv</sup> )	3,613 (6)	N(51)–C(60 <sup>vi</sup> )	3,572 (5)		

Code de symétrie: i;  $x, 3/2-y, 1/2+z$ . ii;  $x, 3/2-y, -1/2+z$ . iii;  $1-x, 1-y, 2-z$ . iv;  $-x, 1-y, 1-z$ . v;  $x, 1/2-y, 1/2+z$ . vi;  $-x, 1-y, -z$ .

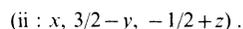
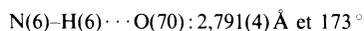
dépassent pas 5°.

Quant au cycle pyridinique A, il faut noter le raccourcissement des longueurs de liaisons C(2)–C(3) et C(52)–C(53) dont les valeurs correspondent à celle d'une double liaison  $Csp^2-Csp^2$  confirmant ainsi le caractère partiellement non aromatique du cycle A. Par ailleurs, les longueurs des liaisons N–C, plus courtes que les valeurs des liaisons  $Nsp^2-Csp^2$  (1,426 Å dans  $C_6H_5NHCOCH_3$ ), sont en revanche plus longues que celles décrites dans les dérivés de l'ellipticine,<sup>14,15</sup> ce qui infirme à nouveau le caractère aromatique du cycle A.

Ces observations indiquent l'existence d'une orbitale faiblement délocalisée sur l'ensemble du cycle à laquelle participent vraisemblablement le doublet non partagé de l'azote et les électrons de la liaison CO.

Ainsi, la présence de la forme tautomère lactime **1a** qui a été détectée par l'étude IR sur une solution dans l'acétonitrile n'est pas retrouvée à l'état solide.

La vue stéréoscopique de la structure (Fig. 2) montre que les molécules de types I et II ne donnent lieu à aucun recouvrement, en particulier au niveau des noyaux carbazole, contrairement à ce que l'on avait observé dans les deux formes monocliniques du dihydro-5,6 pyrimidino[5,4-*c*]carbazole ou dans ses combinaisons moléculaires avec le TCNQ ou le nitrate de cobalt(II). Les molécules du type I sont liées entre elles par la liaison hydrogène N(1)–H(1)···O(20<sup>i</sup>): 2,918(4) Å; 133°; (code de symétrie i:  $x, 3/2-y, 1/2+z$ ) formant ainsi des chaînes en zigzag: d'autre part, chaque molécule de type II joue un rôle de pont entre deux molécules voisines du type I par les deux liaisons H:



De nombreux contacts de van der Waals (Tableau IV) dont le plus proche vaut

TABLEAU V. Facteurs d'Agitation Thermique Anisotrope ( $\times 10^4$ )

	$\beta_{11}$	$\beta_{22}$	$\beta_{33}$	$\beta_{12}$	$\beta_{13}$	$\beta_{23}$
N(1)	0040 (2)	0043 (2)	0053 (3)	-0002 (2)	0019 (2)	-0003 (2)
C(2)	0032 (2)	0047 (3)	0072 (4)	-0001 (2)	0020 (3)	-0010 (3)
C(3)	0043 (3)	0039 (3)	0070 (4)	-0004 (2)	0024 (3)	-0005 (3)
C(4)	0040 (2)	0041 (3)	0065 (4)	0004 (2)	0030 (3)	0005 (3)
C(5)	0032 (2)	0036 (2)	0046 (4)	0002 (2)	0014 (2)	0007 (2)
N(6)	0055 (2)	0035 (2)	0046 (3)	-0006 (2)	0010 (2)	0005 (2)
C(7)	0048 (3)	0037 (3)	0075 (5)	-0002 (2)	0015 (3)	0004 (3)
C(8)	0047 (3)	0032 (2)	0119 (6)	0000 (2)	0032 (3)	0011 (3)
C(9)	0052 (3)	0038 (3)	0092 (5)	0004 (2)	0030 (3)	0020 (3)
C(10)	0048 (3)	0044 (3)	0072 (4)	0011 (2)	0027 (3)	0015 (3)
C(11)	0035 (2)	0035 (2)	0045 (3)	0007 (2)	0016 (2)	0004 (2)
C(12)	0029 (2)	0039 (2)	0054 (4)	0003 (2)	0018 (2)	-0006 (2)
C(13)	0030 (2)	0034 (2)	0056 (4)	0004 (2)	0018 (2)	0004 (2)
C(14)	0034 (2)	0037 (2)	0047 (4)	0005 (2)	0014 (2)	0008 (2)
C(15)	0041 (2)	0035 (2)	0061 (4)	0004 (2)	0018 (3)	0010 (3)
C(16)	0034 (2)	0036 (2)	0058 (4)	0007 (2)	0020 (2)	0013 (2)
C(17)	0032 (2)	0036 (2)	0050 (4)	0007 (2)	0017 (2)	0012 (2)
C(18)	0063 (3)	0044 (3)	0048 (4)	0010 (2)	0022 (3)	0011 (3)
C(19)	0057 (3)	0062 (3)	0078 (5)	-0015 (3)	0018 (3)	-0022 (3)
O(20)	0066 (2)	0038 (2)	0068 (3)	-0002 (2)	0035 (2)	0006 (2)
C(21)	0063 (3)	0051 (3)	0047 (4)	-0016 (2)	0015 (3)	0008 (3)
N(51)	0035 (2)	0042 (2)	0071 (3)	0001 (2)	0022 (2)	0005 (2)
C(52)	0052 (3)	0038 (2)	0078 (5)	-0001 (2)	0037 (3)	-0006 (3)
C(53)	0051 (3)	0038 (2)	0057 (4)	0002 (2)	0025 (3)	0006 (2)
C(54)	0043 (3)	0029 (2)	0056 (4)	0002 (2)	0022 (3)	-0008 (2)
C(55)	0035 (2)	0031 (2)	0054 (4)	0003 (2)	0019 (2)	0000 (2)
N(56)	0037 (2)	0042 (2)	0058 (3)	0000 (2)	0020 (2)	0004 (2)
C(57)	0057 (3)	0041 (3)	0065 (4)	-0008 (2)	0029 (3)	-0004 (3)
C(58)	0077 (3)	0039 (3)	0063 (4)	-0009 (3)	0029 (3)	0002 (3)
C(59)	0070 (3)	0043 (3)	0064 (4)	0002 (3)	0019 (3)	0003 (3)
C(60)	0051 (3)	0039 (3)	0059 (4)	0001 (2)	0017 (3)	0002 (3)
C(61)	0032 (2)	0029 (2)	0057 (4)	0003 (2)	0016 (2)	-0004 (2)
C(62)	0035 (2)	0030 (2)	0057 (4)	-0002 (2)	0022 (3)	-0002 (2)
C(63)	0039 (2)	0029 (2)	0045 (3)	0003 (2)	0017 (2)	-0001 (2)
C(64)	0037 (2)	0032 (2)	0053 (4)	0001 (2)	0020 (2)	-0006 (2)
C(65)	0052 (3)	0029 (2)	0055 (4)	-0002 (2)	0022 (3)	-0004 (2)
C(66)	0038 (2)	0030 (2)	0052 (4)	-0001 (2)	0012 (2)	-0001 (2)
C(67)	0031 (2)	0030 (2)	0049 (4)	0002 (2)	0013 (2)	-0005 (2)
C(68)	0034 (2)	0058 (3)	0082 (4)	0004 (2)	0018 (3)	0005 (3)
C(69)	0055 (3)	0050 (3)	0115 (5)	-0008 (2)	0052 (3)	0007 (3)
O(70)	0049 (2)	0049 (2)	0052 (3)	0003 (1)	0014 (2)	0005 (2)
C(71)	0028 (2)	0064 (3)	0078 (4)	0006 (2)	0012 (3)	0016 (3)

$$T = \exp\{-\beta_{11}h^2 + \beta_{22}k^2 + \beta_{33}l^2 + 2\beta_{12}hk + 2\beta_{13}hl + 2\beta_{23}kl\}.$$

3,298(5) Å entre les atomes C(9) et O(70<sup>v</sup>) ( $v: x, 1/2-y, 1/2+z$ ) contribuent à la bonne cohésion du cristal.

Ainsi, la planéité de la molécule, confirmée par l'étude structurale, laisse présager la possibilité de formation d'un complexe par transfert de charge avec le TCNQ: ce taux de transfert devrait être plus important que celui décrit dans le complexe TCNQ-DPC (dont le noyau dihydrocarbazole présente une conformation non plane) et devrait se rapprocher de celui observé par Kobayashi<sup>16)</sup> dans le complexe TCNQ-carbazole. Les facteurs d'agitation thermique anisotrope sont indiqués dans le Tableau V.

## Conclusion

L'étude cristallographique du dérivé (1) a confirmé la présence exclusive de la forme lactame à l'état solide déjà révélée par l'examen du spectre IR. Cependant, l'étude du spectre IR en solution montre la présence d'un équilibre tautomère avec prédominance d'une forme lactime **1a**. Il est envisageable qu'elle puisse jouer un rôle important dans les propriétés biologiques, ce que l'on se propose de vérifier sur d'autres exemples.

## Partie Experimentale

**Dihydro-1,4 oxo-4 trimethyl-2,5,11-6H-pyrido[3,2-b]carbazole (1)**—Un mélange de 13 g (0,061 mol) d' amino-3 diméthyl-1,4 carbazole (2) et de 8,73 g (0,067 mol) d'acétoacétate d'éthyle dans 700 cm<sup>3</sup> de toluène est porté au reflux 8 h. La solution toluénique est évaporée sous pression réduite. L'huile résiduelle obtenue est ajoutée lentement à 50 cm<sup>3</sup> de diphenyl éther à 160 °C. On porte ensuite la solution à 230 °C pendant 15 min. Après refroidissement, le mélange est versé dans 500 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Le précipité jaune est essoré, lavé à l'éther éthylique, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. Cristaux marrons. F = 265 °C (déc.), p = 11 g, 65%. IR  $\nu$ (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3320, 3170 (NH), 1625 (CO). IR (CH<sub>3</sub>CN) cm<sup>-1</sup>: 3650, 3550 (OH), 1630 (CO). RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2,38, 2,98, 3,11 (s, s, s), CH<sub>3</sub> (2), CH<sub>3</sub> (5), CH<sub>3</sub> (11), 9,95, 11,01 (NH), 5,73 (H<sub>3</sub>), 8,25 (H10), 7,41 (H8,9), 7,06 (H7). *Anal.* Calc. pour: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O: C, 78,23; H, 5,84; N, 10,14. Trouvé: C, 78,14; H, 5,83; N, 10,03.

Les spectres IR sont enregistrés dans le KBr sur Perkin Elmer 257 G et dans l'acétonitrile. Les spectres de RMN ont été mesurés en solution dans le DMSO-*d*<sub>6</sub> à 90 MHz sur un spectromètre VARIAN EM 390. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne.

## References

- 1) B. Viossat, Nguyen Huy Dung, J. C. Lancelot et M. Robba, *Acta Crystallogr., Sect. C*, **40**, 935 (1984).
- 2) Nguyen-Huy Dung, B. Viossat, J. C. Lancelot et M. Robba, *Acta Crystallogr., Sect. C*, **40**, 997 (1984).
- 3) Nguyen-Huy Dung, B. Viossat, J. C. Lancelot et M. Robba, *Acta Crystallogr., Sect. C*, **40**, 1602 (1984).
- 4) Nguyen-Huy Dung, B. Viossat, J. C. Lancelot et M. Robba, *Acta Crystallogr., Sect. C*, **42**, 843 (1986).
- 5) J. C. Lancelot, S. Rault, M. Robba et Nguyen-Huy Dung, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 425 (1987).
- 6) J. C. Lancelot, S. Rault, M. Robba, T. Tabka, J. F. Heron, P. Gauduchon et J. Y. Le Talaer, XXIIème Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique, Clermont-Ferrand, septembre 1986.
- 7) P. Main, S. J. Fiske, S. E. Hull, L. Lessinger, G. Germain, J. P. Declercq et M. M. Woolfson, MULTAN 80, a system of computer programs for the automatic solution of crystal structures from X ray diffraction data, Université de York (Angleterre) et Louvain (Belgique), 1980.
- 8) W. R. Busing, *Acta Crystallogr., Sect. A*, **27**, 683 (1971).
- 9) "International Tables for X-Ray Crystallography," Tome IV, Kynoch Press, Birmingham, 1974, pp. 72—75.
- 10) W. R. Busing, K. O. Martin et H. A. Levy, ORFFE 3, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, 1971.
- 11) T. Ito et Y. Sugawara, *Acta Crystallogr., Sect. A*, **38**, 869 (1982).
- 12) C. K. Johnson, ORTEP Report ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, 1965.
- 13) M. Kurahashi, M. Fukuyo, A. Shimada, A. Furusaki et I. Nitta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 2174 (1969).
- 14) C. Courseille, B. Busetta et M. Hospital, *Acta Crystallogr., Sect. B*, **30**, 2628 (1974).
- 15) C. Courseille, B. Busetta et G. Precigoux, *Acta Crystallogr., Sect. B*, **37**, 1760 (1981).
- 16) H. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 2675 (1973).