

# SYNTHESE ET ETUDE DE 5H-PYRIDO[4,3-b]- BENZO[f]INDOLOQUINONES-6,11 APPARENTÉES AUX ELLIPTICINES ET AUX ANTHRACYCLINES

CHRISTINE ROBAUT, CHRISTIAN RIVALLÉ, MARYLIS RAUTUREAU, JEAN-MARC LHOSTE  
 et ÉMILE BISAGNI\*

G.R. 050 CNRS, Laboratoire de Synthèse Organique, Institut Curie, Section de Biologie, Bâtiment 110-112,  
 15 rue Georges Clémenceau, 91405 Orsay, France

et

JEAN-CLAUDE CHERMANN

Unité d'Oncologie Virale, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75024 Paris Cédex 15, France

(Received in France 25 April 1984)

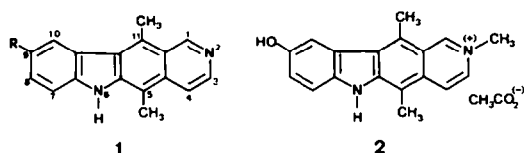
**Résumé**—Des chloro-1-méthyl-5-*H*-pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indoloquinones-6,11 diversement substituées sur leur cycle D ont été synthétisées au départ de la chloro-4-formyl-1-méthylpyrrolo[3,2-*c*]pyridine et des dérivés lithiés des *N,N*-diéthylbenzamides. Leur substitution par les amines conduit ensuite aux alkylamino-1-méthyl-5-*H*-pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indoloquinones-6,11 correspondantes.

Dans certains cas, cette substitution s'accompagne toutefois de la formation de sous-produits polysubstitués et il est montré que le groupement méthoxy des méthoxy-7 (et méthoxy-10) méthyl-5-*H*-pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indoloquinones-6,11 est lui-même substitué par les amines, ce qui rend compte de la complexité des mélanges réactionnels résultant de la substitution de certains intermédiaires chlorés, mono ou polyméthoxylés sur leur noyau D.

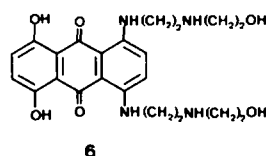
**Abstract**—1-Chloro-5-methyl-5-*H*-pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indole-6,11-quinones, variously substituted on ring D, have been synthesised from 4-chloro-3-formyl-1-methylpyrrolo[3,2-*c*]pyridine and lithiated *N,N*-diethylbenzamides. These, with amines, formed the corresponding 1-alkylamino derivatives. In some cases the substitution was accompanied by the formation of polysubstituted by-products. It was found that the methoxy groups of 7- and 10-methoxy-5-methyl-5-*H*-pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indole-6,11-quinones are themselves substituted by amines; this accounts for the complexity of the reaction products formed on substitution of some chloro-intermediates mono- or poly-methoxylated on ring D.

Comme les ellipticines (1a,b,c)<sup>1,2</sup> ou le dérivé quaternarisé 2,<sup>3</sup> la diméthyl-6,11-5-*H*-pyrido[3',4':4,5]-pyrrolo[2,3-*g*]isoquinoléine (3) (aza-9 ellipticine) présente une activité antitumorale importante.<sup>4</sup> Nous avons toutefois montré que pour ces deux séries

chaînes polyaminées, présente un spectre d'activités antitumorales comparable à celui de l'adryamycine<sup>8,9</sup> elle-même formée par un noyau tétracyclique substitué par une chaîne latérale représentée par la daunosamine.



hétérocycliques, la substitution par une chaîne polyaminée (en 1 pour les ellipticines et en 10 pour les pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-*g*]isoquinoléines) entraîne une augmentation de leur activité.<sup>4-6</sup> C'est ainsi que les composés 4 et 5 sont actifs sur un large spectre de



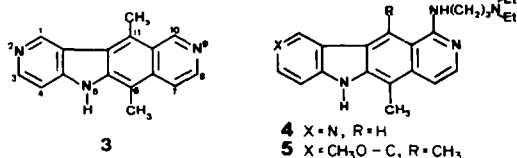
Il était donc tentant de chercher à préparer et à étudier des composés tétracycliques plus ou moins apparentés aux ellipticines et azaellipticines et comportant un système quinonique ainsi qu'une chaîne diaminée. En effet, les études concernant le(s) mécanisme(s) d'action de l'ensemble des substances 1 à 6 et des anthracyclines mobilisent de nombreuses équipes et des informations utiles, complémentaires de celles résultant des recherches sur le métabolisme, les interactions avec différents substrats biologiques ou le comportement dans des conditions variées des produits antitumoraux connus, peuvent être obtenus par l'étude de telles substances.

Le présent mémoire, qui concerne la synthèse et les propriétés de pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indoloquinones-6,11 diversement substituées en 1 et sur leur cycle D, se situe dans ce contexte.

Watanabe et Snieckus<sup>10</sup> ont montré que la condensation des aldéhydes aromatiques avec les dérivés

tumeurs expérimentales et que les premiers résultats des essais cliniques phase I auxquels le composé 4 a été soumis sont très encourageants.<sup>7</sup>

Par ailleurs, l'anthracénone 6, qui comporte deux



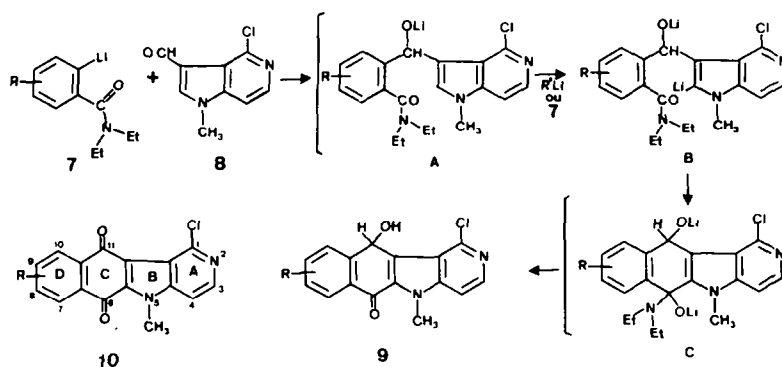


Schéma 1.

*o*-lithiés des *N,N*-diéthylbenzamides (7) conduit à des intermédiaires qui sont généralement cyclisés en 'dihydroquinone' lorsque un second équivalent d'organolithien est ajoutée in situ, puis oxydés en quinones au cours de l'hydrolyse.

Au départ de la chloro-4 formyl-3 méthyl-1 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine (8), elle-même préparée par formylation de la chloro-4 méthyl-1 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine,<sup>11,12</sup> une suite de réactions comparables conduit effectivement aux quinones tétracycliques attendues (10) résultant des transformations résumées par le Schéma 1.

Cependant, la lithiation en 2 du système aza-5 indolique est assez aisée pour s'effectuer par échange avec les dérivés lithiés des *N,N*-diéthylbenzamides et, dans le cas de l'aldéhyde 8, l'addition d'un second équivalent d'alkyl lithien, suivant la technique décrite par Watanabe et Snieckus<sup>10</sup> conduit généralement à des mélanges réactionnels complexes à partir desquels on isole seulement une faible quantité de la quinone attendue.

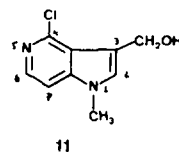
Nous avons donc cherché à mettre en oeuvre de nouvelles conditions expérimentales et trouvé qu'avec l'aldéhyde 8, il est avantageux d'effectuer la réaction en opposant directement 2 équivalents molaires de *N,N*-diéthylbenzamide *o*-lithié à 1 équivalent de la chloro-4 formyl-3 méthyl-1 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine (8). Dans ces conditions les rendements sont encore faibles dans certains cas. Les résultats des 4 exemples où la comparaison a été effectuée montrent néanmoins qu'ils

sont améliorés par rapport aux conditions précédentes (Tableau 1).

Dans les cas de dérivés présentant un proton facilement échangeable, cette nouvelle technique paraît donc préférable.

Trois remarques complémentaires doivent toutefois être formulées :

(a) La chloro-4 hydroxyméthyl-3 méthyl-1 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine (11), pris comme modèle



simplifié des intermédiaires A formés par addition des dérivés lithiés sur l'aldéhyde 8 (composés non isolés, entre crochets dans le Schéma 1) subit bien la lithiation par échange avec le butyl lithium secondaire en excès. Mais après hydrolyse par l'eau lourde, le deutérium est retrouvé à la fois sur le sommet 2 (50%) et sur le sommet 6 (78%) (dosage RMN XL 100, par rapport au témoin). Pour rendre compte de la formation des quinones suivant le Schéma 1, et du fait qu'aucun dérivé de substitution du sommet 6 n'a été isolé, il faut donc admettre que la présence du groupement amide 'en vis-à-vis' contribue fortement à l'orientation de la lithiation en 2 des intermédiaires A mentionnés ci-dessus (Schéma 1).

Tableau 1. Rendements et constantes physiques des composés 9 et 10

| Composés obtenus                      | Rendements (%)     |                      | F(°)       | Solvant de recrystallisation | Éléments analyses |
|---------------------------------------|--------------------|----------------------|------------|------------------------------|-------------------|
|                                       | Technique Snieckus | Nouvelles conditions |            |                              |                   |
| 10a R = H                             | 4                  | 9                    | 268        | EtOH                         | CHNCl             |
| 10b R = 9-OCH <sub>3</sub>            | 4                  | 6                    | 283        | EtOH                         | CHNCl             |
| 10c R = 10-OCH <sub>3</sub>           | 12                 | 36                   | 290        | Xylène                       | CHNCl             |
| 10d + 9d R = 7,10-di-OCH <sub>3</sub> | 5                  | 20                   | 10d: 258   | Toluène                      | CHNCl             |
| 10e R = 8, 9, 10-tri-OCH <sub>3</sub> | —                  | 40                   | 264        | Toluène                      | CHNCl             |
| 9f R = 8, 10-di-OCH <sub>3</sub>      | —                  | 57                   | 9f: 274    | Toluène                      | CHNCl             |
| 10g R = 7-OCH <sub>3</sub>            | —                  | 9                    | 260        | Toluène                      | CHNCl             |
| 9f → 10f                              | 28                 | —                    | 10f: > 300 | Toluène                      | CHNCl             |

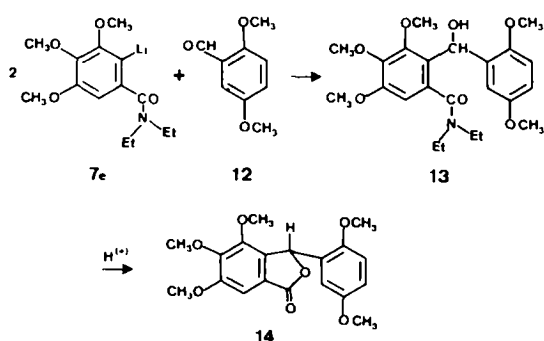


Schéma 2.

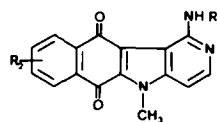
(b) Nous avons vérifié que la nouvelle technique n'est pas applicable pour former la quinone au départ du diméthoxy-2,5 benzaldéhyde (12) et de 2 équivalents du dérivé lithié du triméthoxy-3,4,5 benzamide (7e). En effet, le composé obtenu après décomposition du mélange réactionnel et hydrolyse du produit d'addition 13 est bien la lactone 14 (Schéma 2).

En se référant au Tableau 2 où nous avons mis en parallèle les déplacements chimiques des protons échangés sur les *N,N*-diéthylbenzamides, les valeurs  $\sigma$  de Hammett pour les positions correspondantes et les pour cents des rendements enregistrés suivant la nouvelle technique, et en tenant compte du fait que les rendements dépendent obligatoirement de la formation de l'intermédiaire B du Schéma 1, ces résultats paraissent d'ailleurs logiques. En effet, on constate que les rendements restent faibles dans les cas où les déplacements chimiques sont supérieurs à 7.15 et les valeurs de  $\sigma$  positives ou nulles, ce qui montre que plus la densité électronique du carbone de l'amide portant le lithium est forte, plus l'échange avec le sommet 2 de l'aza-5 indole est facile ( $\sigma$  diminue) et meilleur est le rendement en produit cyclisé (quinone ou dérivé dihydro correspondant).

(c) L'oxydation spontanée des dihydroquinones intermédiaires 9 (Schéma 1) n'est pas une réaction générale. Ainsi, la réaction entre l'aldéhyde 8 et le diméthoxy-2,5 *N,N*-diéthylbenzamide lithié (7d) conduit au mélange 9d + 10d, et le même aldéhyde 8, opposé au diméthoxy-3,5 *N,N*-diéthylbenzamide lithié

(7f) fournit uniquement la dihydro-quinone 9f. Ce dernier composé a cependant été oxydé en quinone 10f, au moyen du dichromate de pyridinium.

Disposant des chloro-1-5*H*-pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]-indoloquinones-6,11 (10a à 10g), il est aisé de les substituer par les amines voulues pour obtenir les dérivés 15 correspondants, le plus souvent très colorés en marron, violet ou bleu.



15

- 15a  $R_1 = (CH_2)_2-NEt_2$ ;  $R_2 = H$   
 15b  $R_1 = (CH_2)_3-NEt_2$ ;  $R_2 = H$   
 15c  $R_1 = CH_2-CHOH-CH_2-NEt_2$ ;  $R_2 = H$   
 15d  $R_1 = (CH_2)_3-NEt_2$ ;  $R_2 = 7-OCH_3$   
 15e  $R_1 = (CH_2)_3-NEt_2$ ;  $R_2 = 9-OCH_3$   
 15f  $R_1 = (CH_2)_2-NEt_2$ ;  $R_2 = 10-OCH_3$   
 15g  $R_1 = (CH_2)_3-NEt_2$ ;  $R_2 = 10-OCH_3$   
 15h  $R_1 = -CH(CH_3)-(CH_2)_3-NEt_2$ ;  $R_2 = 10-OCH_3$   
 15i  $R_1 = (CH_2)_3-NEt_2$ ;  $R_2 = 7,10\text{-di-}OCH_3$   
 15j  $R_1 = (CH_2)_3-NEt_2$ ;  $R_2 = 8,9,10\text{-tri-}OCH_3$

Il faut toutefois remarquer que dans certains cas, et notamment au départ de 10d et 10g, il se forme un mélange de plusieurs produits, séparables par chromatographie sur colonne pour ce qui concerne les dérivés de 10g, non totalement séparables dans les mêmes conditions, pour les dérivés de 10d. Il nous a donc semblé utile de chercher à savoir quelle est la nature de la (ou des) réaction(s) secondaire(s) provoquée(s) dans ces cas particuliers.

Dans ce but, nous avons étudié le comportement de plusieurs composés, en présence de  $\gamma$ -diéthylaminopropylamine:

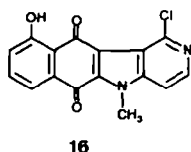
(a) de la chloro-1 hydroxy-10 méthyl-5-5*H*-pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indoloquinone-6,11 16, formée par déméthylation ( $AlCl_3$ ) de la quinone 10c;

(b) des méthoxy-7 et méthoxy-10 méthyl-5-5*H*-pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indoloquinones-6,11 17a et 17b, obtenues par déchloration catalytique ( $H_2$ , Pd/C

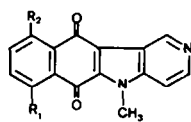
Tableau 2. Relation entre les déplacements chimiques en  $^1H$ -RMN des protons échangés sur les *N,N*-diéthylbenzamides, les valeurs  $\sigma$  de Hammett calculées pour les sommets correspondants et les rendements en produit cyclisé

| Exemple considéré    |       |       |      |          |       |       |       |
|----------------------|-------|-------|------|----------|-------|-------|-------|
|                      |       |       |      |          |       |       |       |
| Déplacement chimique | 7.35  | 7.16  | 7.35 | 6.72     | 6.91  | 6.65  | 6.45  |
| Valeur de $\sigma$   | +0.08 | +0.08 | 0    | -0.03    | -0.11 | -0.14 | -0.22 |
| Rdts (%)             | 6.1   | 9.8   | 9.5  | 20.2     | 36.5  | 40    | 57.5  |
| Technique B          | 10b   | 10g   | 10a  | 10d + 9d | 10c   | 10e   | 9f    |

30%) des quinones chlorées correspondantes **10g** et **10c**.



16



17

**17a**  $R_1 = \text{OCH}_3$ ;  $R_2 = \text{H}$

**17b**  $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 = \text{OCH}_3$

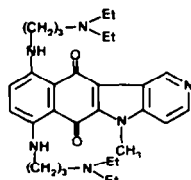
**17c**  $R_1 = \text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NEt}_2$ ;  $R_2 = \text{H}$

**17d**  $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 = \text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NEt}_2$

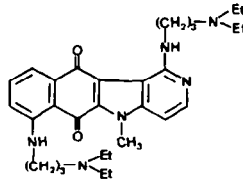
Tandis que le dérivé hydroxylé **16** conduit à un mélange réactionnel complexe, à partir duquel nous n'avons réussi à isoler aucun produit pur, les quinones méthoxylées **17a** et **17b** ont fourni chacune (après chromatographie sur colonne dans le cas de **17b**) respectivement 85 et 57% d'un dérivé dont les spectres de masse et de  $^1\text{H}$ -RMN, ainsi que l'analyse centésimale, montrent qu'ils correspondent aux composés **17c** et **17d** résultant de la substitution du groupement méthoxyle par la  $\gamma$ -diéthylaminopropylamine.

Au départ de la monométhoxyindoloquinone **17b**, il se forme en outre un second composé que nous n'avons pas réussi à obtenir cristallisé mais qui constitue une fraction assez importante (environ 20%) de l'éluat de la chromatographie sur colonne d'alumine qui a permis de l'isoler.

Son spectre de masse ( $\text{MH}^+ 519$ , 100%) montre sans ambiguïté qu'il s'agit d'un produit comportant deux chaînes aminées et son spectre de  $^1\text{H}$ -RMN comporte



18

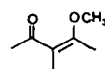


19

tous les signaux correspondants au composé de formule **18**. Il provient donc de l'addition d'une seconde molécule d'amine sur le composé **17d** intermédiaire, suivie de l'oxydation de l'adduit formé.

Par ailleurs, le congénère de **15d**, isolé lors de la substitution de la chloroquinone **10g** par la  $\gamma$ -diéthylaminopropylamine comporte également deux chaînes aminées et toutes les données physicochimiques le concernant sont en parfait accord avec la structure **19**.

Il est donc évident que la substitution de l'un ou plusieurs des groupements méthoxyles des chloro-1 méthoxy pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indoloquinones-6,11 **10**, de même que l'addition d'une seconde molécule d'amine sur leur noyau D suivie de l'oxydation de l'adduit formé, peuvent constituer des réactions parasites lors de la substitution de l'atome de chlore en 1. Cela rend compte de la complexité des mélanges réactionnels issus des expériences de substitution des chloroquinones polyméthoxylées, et notamment de **10d**. Il faut seulement noter à ce sujet que la substitution et (ou) l'addition au niveau du sommet 7 paraissent nettement plus aisées que celles susceptibles d'intervenir sur le sommet 10.



Au demeurant, les quinones **10** ayant un groupement méthoxyle en 7 et/ou 10 peuvent être assimilées à des éthers d'énols de  $\beta$ -dicétones et le composé **16** comporte l'enchaînement classique des hydroxy anthraquinones apparentées à des  $\beta$ -dicétones. La substitution du noyau D des unes et de l'autre par les amines s'explique donc de manière logique. Il en va de même pour l'addition d'une seconde molécule d'amine, qui peut s'interpréter comme une addition 1,4 sur un système 'cétone  $\alpha,\beta$ -éthylénique', suivie de l'oxydation de l'adduit formé, suivant le schéma proposé ci-dessous (Schéma 3).

Des exemples du même type d'addition d'amines sur différentes anthraquinones ont d'ailleurs été signalés dans la littérature.<sup>13,14</sup>

### Résultats biologiques

La cytotoxicité et l'activité antitumorale des composés **15a**, **15b**, **15c**, **15e**, **15f**, **15g**, **15h**, et **15j** comportant une chaîne diaminée sur le sommet I a été déterminée dans les conditions habituelles.<sup>5,6</sup>

Sur cellules tumorales de Friend en culture, les D150 sont généralement de l'ordre de  $5.10^{-6}$  M. Toutefois, aucun des composés ci-dessus, testés à plusieurs doses sur la leucémie L1210 de la souris, n'a manifesté d'activité antitumorale significative sur ce modèle expérimental.

### CONCLUSION

Les chloro-1 méthyl-5-*H*-pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indoloquinones-6,11 **10** sont accessibles au départ la chloro-4 formyl-3 méthyl-1 pyrrolo[3,2-*c*]pyridine et des dérivés *o*-lithiés des *N,N*-diéthylbenzamides. Leur synthèse est réalisée au mieux par une nouvelle technique qui consiste à traiter directement l'aldéhyde **8** avec deux équivalents d'un *N,N*-diéthylbenzamide *o*-lithié.

Par ailleurs, la substitution des chloroquinones tétracycliques **10** par les amines primaires conduit bien aux alkylamino-1 méthyl-5-*H*-pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indoloquinones-6,11 correspondantes **15**. Toutefois, dans les cas où le noyau D porte un (ou des) groupement(s) méthoxyle(s) en 7 et/ou en 10, la substitution du chlore s'accompagne de la formation de sous-produits parmi lesquels certains correspondent à la substitution du (ou des) dit(s) groupement(s), comme le montre la formation des méthyl-5-*H*-pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indoloquinones-6,11 **17c** et **17d** respective-

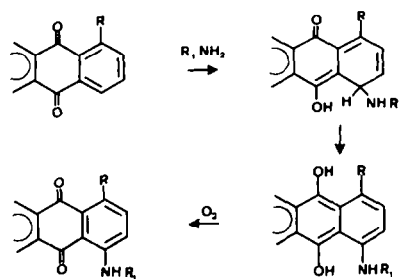


Schéma 3.

ment au départ des dérivés méthoxylés correspondant **17a** et **17b**, ainsi que celle de **19** au départ **10g**.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris au banc de Kofler. Les spectres de <sup>1</sup>H-RMN ont été enregistrés dans les solvants indiqués, sur un appareil Varian XL 100 et les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au Me<sub>4</sub>Si. Les analyses centésimales correspondent aux valeurs théoriques, avec des écarts inférieurs à ±0.3% pour les éléments mentionnés.

### Chloro-4 formyl-3 méthyl-1 pyrrolo[3,2-c]pyridine (**8**)

La solution de la chloro-4 méthyl-1 pyrrolo[3,2-c]pyridine<sup>12</sup> (5 g, 0.03 mole) dans le diméthylformamide (9.6 g, 0.13 mole) est refroidie à 0° sous agitation et POCl<sub>3</sub> (12 ml, 0.13 mole) est ajouté goutte à goutte, sous agitation, en maintenant la température en dessous de 10°. Après la fin de l'addition, le mélange réactionnel est chauffé 2 hr à 100°, refroidi, versé dans 300 ml d'eau glacée et neutralisé par une solution de soude 2 N. Le précipité formé est recristallisé dans l'éthanol pour donner 5.4 g (94%) d'aiguilles incolores, F = 210–211°.

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O (C H N Cl), RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-1), 8 (s, 1H, H-2), 8.28 (d, 1H, H-6), 7.34 (d, 1H, H-7, J<sub>6,7</sub> = 6 Hz).

### Chloro-1 diméthoxy-5-5H-pyrido[4,3-b]benzo[f]indoloquinones-6,11 (**10**)

**Technique décrite pour d'autres quinones.**<sup>10</sup> Dans les conditions opératoires requises pour rester en milieu parfaitement anhydre, le mélange constitué par le N,N-diéthylbenzamide voulu (5 mmoles) en solution dans le THF sec (100 ml) additionné de (CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (0.58 g, 5 mmoles) est refroidi à -70° sous argon. Le sec-butyl lithium (5 mmoles, 4.6 ml de la solution commerciale Aldrich dans le cyclohexane dosé avant emploi 1.1 N) est alors ajouté lentement, à l'aide d'une seringue, et le mélange réactionnel, maintenu sous agitation, prend progressivement une coloration orangée, caractéristique du dérivé o-lithié des N,N-diéthylbenzamides. Après 30 à 60 mn à -70° sous agitation, la chloro-4 formyl-3 méthyl-1 pyrrolo[3,2-c]pyridine (**8**) (0.972 g, 5 mmoles) finement pulvérisée est ajoutée, ainsi que aussitôt après, une nouvelle quantité de sec-butyl lithium correspondant à 5 mmoles. Après l'avoir laissée revenir progressivement à la température ambiante, la solution rouge obtenue est versée dans l'eau (200 ml) et le nouveau mélange est agité vigoureusement jusqu'à ce qu'il prenne une coloration jaune intense indiquant que l'oxydation de l'intermédiaire **9** est terminée (30 mn à 1 hr). Après extraction par le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Après addition de 20 à 30 ml d'éthanol au résidu de l'évaporation, les cristaux formés sont filtrés. Les composés **10** recristallisent dans le solvant indiqué sur le Tableau 1 en donnant des cristaux oranges dont les rendements sont indiqués dans la 2<sup>ème</sup> colonne du même tableau.

(B) *Nouvelles conditions expérimentales.* Dans les mêmes conditions que ci-dessus, le sec-butyl lithium (10 mmoles) est ajouté progressivement à une solution du N,N-diéthylbenzamide voulu (10 mmoles) en solution dans le THF sec (100 ml) additionné de (CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (10 mmoles) et refroidi à -70°. Après avoir agité l'ensemble à la même température pendant 1 hr, il se forme un précipité et l'aldéhyde **8** (0.972 g, 5 mmoles) est ajouté. Le mélange résultant devient homogène en environ 30 mn et le bain réfrigérant est alors enlevé pour laisser l'ensemble revenir à la température ambiante où il est abandonné pendant 18 hr.

Après un traitement identique à celui indiqué précédemment, les composés attendus sont obtenus avec les rendements mentionnés dans la 3<sup>ème</sup> colonne du Tableau 1.

### Cas de **9d** + **10d**

Au départ de l'aldéhyde **8** et du diméthoxy-2,5 N,N-diéthylbenzamide lithié, le solide obtenu suivant les deux

techniques décrites ci-dessus est un mélange de **9d** + **10d** et les rendements indiqués sont calculés par rapport à ce mélange.

Suivant la technique (B), 5 mmoles de l'aldéhyde **8** fournissent 360 mg (20%) du mélange **9d** + **10d**. Par recristallisations successives dans le toluène, ce mélange donne : (a) une fraction peu soluble (115 mg) de microcristaux orangés correspondant à la quinone **10d** pure, F = 258°; (b) une fraction intermédiaire (225 mg) constituée du mélange **9d** + **10d**, R<sub>f</sub> ~ respectivement 0.30 et 0.26 sur plaque de silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène : éthanol 95–5; (c) une fraction plus soluble qui cristallise après concentration des eaux mères en donnant des microcristaux jaunes (20 mg) correspondant à la 'dihydroquinone' **9d** pure, F = 218°.

### Cas de **9f**

A l'issue de la réaction entre l'aldéhyde **8** et le N,N-diéthyl diméthoxy-3,5 benzamide lithié, le composé obtenu suivant la technique (B) est la dihydro-11 hydroxy-11 méthyl-5-5H-pyrido[4,3-b]benzo[f]indolone-6 **9f** pure, qui se présente sous la forme d'aiguilles jaunes, F = 258–262° (déc).

### Chloro-1 diméthoxy-8,10 méthyl-5-5H-pyrido[4,3-b]benzo[f]indoloquinone-6,11 (**10f**)

Le composé précédent (**9f**) (100 mg) et le dichromate de pyridinium (315 mg) sont dissous dans le diméthylformamide sec (25 ml) et le mélange est maintenu sous agitation à la température ambiante pendant 14 jours, en additionnant une nouvelle quantité (155 mg) de dichromate de pyridinium au 11<sup>ème</sup> jour. Le mélange est versé dans l'eau, extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, et la phase organique lavée à l'eau est évaporée à sec. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice en éluant avec le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, progressivement enrichi en EtOH (jusqu'à 5%). La quinone **10f** recristallise dans le toluène en donnant des microcristaux jaunes (70 mg, 28%, F > 300°).

### Chloro-4 hydroxyméthyl-3 méthyl-1 pyrrolo[3,2-c]pyridine (**11**)

L'aldéhyde **8** (3.9 g, 20 mmoles) est dissous dans le méthanol (50 ml) et réduit en additionnant progressivement, sous agitation et à 0°, le NaBH<sub>4</sub> (1 g). Après la fin de l'addition, le mélange homogène est agité pendant 2 hr à la température ambiante et le méthanol est évaporé. Le résidu est repris dans l'eau, extrait au CHCl<sub>3</sub>, et l'évaporation du solvant fournit un solide qui recristallise dans le toluène en donnant des aiguilles incolores (2.9 g, 74.6%), F = 144° (C H N Cl) RMN (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ 3.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-1), 4.84 (m, 3H, CH<sub>2</sub>OH), 7.45 (s large, 1H, H-2), 7.51 (d, 1H, H-7, J<sub>6,7</sub> = 6 Hz), 8.01 (d, 1H, H-6).

### (Diméthoxy-2,5- phényl)-3 triméthoxy-4,5,6 3H-benzo[c]-furanone-1 (**14**)

La solution formée par le sec-butyl lithium (44.5 ml de la solution commerciale 0.9 N, 40 mmoles) et la (CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (6.03 ml) dans le THF (100 ml) est refroidie à -70° et le triméthoxy-3,4,5 N,N-diéthylbenzamide (10.68 g, 40 mmoles) dissous dans le THF (50 ml) est ajouté. Après 1 hr d'agitation à -70°, la solution est orangée et le diméthoxy-2,5 benzaldéhyde (3.32 g, 20 mmoles) en solution dans le THF (15 ml) est ajouté. L'ensemble est laissé pendant 15 hr à la température ambiante, sous agitation, versé dans l'eau, agité 1 hr et extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le résidu de l'évaporation du solvant est chromatographié sur colonne de silice, en éluant avec le mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOH 95–5. L'évaporation de l'éluat contenant le composé de R<sub>f</sub> 0.25 sur plaque de silice fournit un solide qui recristallise dans le toluène en aiguilles incolores (1.79 g, 20.7%), F = 123°. RMN ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ 3.53, 3.69, 3.72, 3.85, 3.96 (5s, 5 OCH<sub>3</sub>); 6.55 (dx, 1H, H-6'); 6.78 (s, 1H, H-7); 7.04 (m, 2H, H-3' et H-4'); 7.28 (s, 1H, H-3). NB L'amide en excès est élué avant la lactone **14** et l'on ne décèle aucune trace de la pentaméthoxy-anthraquinone qui aurait pu se former.

### Dialkylaminoalkylamino-1 méthyl-5-5H-pyrido[4,3-b]benzo[f]indoloquinones-6,11 (**15**) (Tableau 4)

*Technique Générale.* La chloroquinone voulue (**10a** à **10g**, 100

Tableau 3.  $^1\text{H}$ -RMN des pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indoloquinones-6,11 (10, 16 et 17) et des dérivés dihydro-11 correspondants 9d et 9f, dans le  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 

| Produits | Position |        |        |                    |                         |                         |                         |                         |                         |
|----------|----------|--------|--------|--------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|          | 1        | H-3    | H-4    | CH <sub>3</sub> -5 | 7                       | 8                       | 9                       | 10                      | 11                      |
| 10a      | Y = Cl   | 8.32 d | 7.84 d | 4.22 s H           |                         | H mult. 7.8–8.2         | H                       | H                       | = O                     |
| 10b      | Y = Cl   | 8.34 d | 7.87 d | 4.24 s H           | 8.09 d                  | H 7.39 dxd              | OCH <sub>3</sub> 3.98 s | H 7.60 d                | = O                     |
| 10c      | Y = Cl   | 8.29 d | 7.80 d | 4.18 s H           |                         | H mult. 7.5–7.9         | H                       | OCH <sub>3</sub> 3.95   | = O                     |
| 9d       | Y = Cl   | 8.23 d | 7.72 d | 4.15 s             | OCH <sub>3</sub> 3.88 s |                         | H 7.30–7.42 d,d         | OCH <sub>3</sub> 3.88 s | H 6.38 d                |
|          |          |        |        |                    |                         |                         |                         |                         | OH 5.41 d               |
| 10d      | Y = Cl   | 8.33 d | 7.81 d | 4.18 s             | OCH <sub>3</sub> 3.93 s | H AB dégénéré 7.57      | H                       | OCH <sub>3</sub> 3.93 s | = O                     |
| 10e      | Y = Cl   | 8.31 d | 7.82 d | 4.16 s             | H 7.53 s                | OCH <sub>3</sub> 3.90 s | OCH <sub>3</sub> 3.90 s | OCH <sub>3</sub> 4.00 s | = O                     |
| 9f       | Y = Cl   | 8.20 d | 7.69 d | 4.14 s             | H 7.19 d                | OCH <sub>3</sub> 3.87 s | H 6.91 d                | OCH <sub>3</sub> 3.90   | H 6.18 d                |
|          |          |        |        |                    |                         | ou 3.90 s               |                         | ou 3.87 s               | OH 5.27 d               |
| 10f      | Y = Cl   | 8.33 d | 7.83 d | 4.21 s             | H 7.26 d                | OCH <sub>3</sub> 3.99 s | H 7.04 d                | OCH <sub>3</sub> 3.99 s | = O                     |
| 10g      | Y = Cl   | 8.35 d | 7.33 d | 4.28 s             | OCH <sub>3</sub> 4.08 s | H 7.31 dxd              | H 7.75 t                | H 7.99 dxd              | = O                     |
| 16       | Y = Cl   | 8.37 d | 7.89 d | 4.24 s             | H                       | H mult. 7.3–7.8         | H                       | OH 12.75                | = O                     |
| 17a      | Y = H    | 9.46 s | 8.57 d | 7.82 d             | 4.21 s                  | OCH <sub>3</sub> 4.01 s | H                       | H mult. 7.65–7.87       | H                       |
| 17b      | Y = H    | 8.50 s | 8.54 d | 7.80 d             | 4.16 s                  | H                       | H mult. 7.4–7.9         | H                       | OCH <sub>3</sub> 3.96 s |

Les constantes de couplage sont  $J_{3-4} = 6$  Hz,  $J_{\text{H}_{11}-\text{OH}_{11}} = 7.5$  Hz,  $J_{7-8} = 9$  Hz,  $J_{8-9} = 9.5$  Hz,  $J_{7-9} = 2.5$  Hz.

mg) est ajoutée à l'amine choisie (5 ml) et le mélange est chauffé à la température et pendant le temps indiqués dans le Tableau 2 (jusqu'à disparition du composé de départ, contrôlé en CCM sur plaque de silice). Après évaporation de l'amine en excès sous pression réduite, le résidu est repris dans l'eau et traité suivant l'une des techniques indiquées ci-dessous :

A—lorsque le produit cristallise directement en donnant un produit presque pur (CCM), il est filtré, et recristallisé dans le cyclohexane ou l'hexane.

B—si le solide essoré correspond à un mélange de plusieurs produits, il est chromatographié sur colonne d'alumine en éluant avec un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOH allant de 98 : 2 à 95 : 5.

Les fractions de l'éluat contenant un produit pur sont évaporées et les résidus correspondants sont cristallisés dans le cyclohexane.

C—quand le produit formé est huileux, il est extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . L'évaporation de la phase organique lavée à l'eau donne un résidu qui est chromatographié et traité comme en B.

*Chloro - 1 hydroxy - 11 méthyl - 5 - 5H - pyrido[4,3 - b]benzo[*f*]indoloquinone-6,11 (16)*

La chloroquinone 10c (109 mg, 3.3 mmoles) est chauffée à 90° pendant 48 hr dans le nitrobenzène (5 ml) en présence d' $\text{AlCl}_3$  (89 mg, 6.6 mmoles) et le mélange refroidi est versé

Tableau 4. Dialkylaminoalkylamino-1 méthyl-5-5H-pyrido[4,3-*b*]benzo[*f*]indoloquinones-6,11

| Produit décrit | F (°) | Rdt (%) | Technique d'isolement | Temps de chauffage à 100° | R <sub>f</sub> en CCM sur plaque $\text{Al}_2\text{O}_3$ mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOH | Eléments analysés                                                                                    |
|----------------|-------|---------|-----------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15a            | 230   | 33      | A                     | 1 hr                      | 0.65 (95–5)                                                                                     | CHN                                                                                                  |
| 15b            | 215   | 46.5    | A                     | 30 mn                     | 0.72 (9–1)                                                                                      | CHN                                                                                                  |
| 15c            | 182   | 82      | A                     | 1 hr                      | 0.57 (1–1)                                                                                      | CHN pour $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3, \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$            |
| 15d            | 136   | 36      | C                     | 1 hr                      | 0.61 (9–1)                                                                                      | CHN pour $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3, \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$            |
| 15e            | 162   | 74.7    | A                     | 1 hr 30 min               | 0.8 (8–2)                                                                                       | CHN                                                                                                  |
| 15f            | 144   | 53      | A                     | 45 mn                     | 0.71 (9–1)                                                                                      | CHN                                                                                                  |
| 15g            | 208   | 65      | A                     | 2 hr                      | 0.67 (9–1)                                                                                      | CHN pour $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3, \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$            |
| 15h            | 50    | 32      | C                     | 2 hr                      | 0.68 (9–1)                                                                                      | CHN pour $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{N}_4, \frac{1}{2} \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ |
| 15i            | 161   | 11      | C                     | 72 hr (50°)               | 0.76 (7–3)                                                                                      | CHN                                                                                                  |
| 15j            | 146   | 70      | B                     | 45 mn                     | 0.58 (95–5)                                                                                     | CHN                                                                                                  |

Par rapport aux composés chlorés 10, la RMN des produits substitués en 1 par une chaîne diaminée se traduit essentiellement par un déplacement vers les champs forts des protons pyridiniques-3,4 blindés par le NH-1. A titre d'exemple, le composé 15e ( $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$ -9,  $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_3-\text{NEt}_2$ ), présente les caractéristiques  $^1\text{H}$ -RMN suivantes :  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  :  $\delta$  0.98 (t, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.80 (qu, 2H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 2.5 (m, 6H,  $\text{CH}_2-\text{NEt}_2$ ), 3.53 (m, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ -9), 4.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -5), 6.85 (d, 1H, H-4,  $J_{3-4} = 6$  Hz), 7.35 (dd, 1H, H-8,  $J_{7-10} = 9$  Hz,  $J_{8-10} = 3$  Hz), 7.55 (d, 1H, H-10), 7.99 (d, 1H, H-3), 8.04 (d, 1H, H-7), 8.69 (t, 1H, NH-1,  $J_{\text{NH}-\text{CH}_2} = 5$  Hz). Par ailleurs, également à titre d'exemple, les caractéristiques  $^{13}\text{C}$  du composé 15g sont les suivantes :  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  en ppm ( $\text{CDCl}_3$ ) : 11.10 (2C,  $\text{CH}_3-\text{CH}_2$ ), 46.31 (2C,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 49.93 ( $\text{CH}_2-\alpha$ ), 26.14 ( $\text{CH}_2-\beta$ ), 38.93 ( $\text{CH}_2-\gamma$ ), 34.64 ( $\text{NCH}_3$ -5), 56.13 ( $\text{OCH}_3$ -10), 93.18 ( $\text{CH}$ -9), 145.2 ( $\text{CH}$ -3), 133.76 ( $\text{CH}$ -7), 117.94 et 118.58 (2C,  $\text{CH}$ -4 et  $\text{CH}$ -8), 107.07 (C-10a), 159.73 (C-10), 176.14, 181.44 (CO-6 et CO-11), 119.82, 121.69, 131.4 (3C, C-6a, C-11a, C-11b), 114.87, 154.02, 155.34 (3C, C-1, C-4a, C-5a).

dans l'hexane (100 ml). Le précipité est filtré, décomposé par l'eau, alcalinisé à pH 8 par l'ammoniaque, essoré, séché et recristallisé dans le toluène pour donner des microcristaux jaunes (67 mg, 64.5%)  $F > 260^\circ$ .

**Méthoxy-7 (et méthoxy-10) méthyl-5-5H-pyrido[4,3-b]benzo[f]indoloquinones-6,11 (17a et 17b)**

Le mélange formé par la chloroquinone **10g** (ou **10c**) (200 mg) en solution dans l'acide acétique (150 ml) en présence d'oxyde de magnésium (35 mg) et de charbon palladié à 30% (50 mg) est agité en atmosphère d'hydrogène à  $80^\circ$  jusqu'à disparition du composé de départ en CCM (48 hr). Le catalyseur est filtré, épuisé à l'éthanol bouillant, le solvant est évaporé à sec et le résidu est repris dans l'éthanol puis chromatographié sur colonne de silice en éluant avec le mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOH 95:5 (composé de départ) puis 9:1 (composé attendu).

Le résidu de l'évaporation de l'éluat contenant la quinone déchlorée est enfin recristallisé dans le toluène pour donner des paillettes jaunes.

**17a**: Rdt: 80 mg, soit 45%,  $F = 268^\circ$  (CHN pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ , 1/2  $\text{H}_2\text{O}$ ). **17b**: Rdt: 85 mg, soit 47%,  $F = 273^\circ$  (CHN).

**$\gamma$ -Diéthylaminopropylamino-7 méthyl-5-5H-pyrido[4,3-b]benzo[f]indoloquinone-6,11 (17c)**

La méthoxyquinone **17a** (35 mg) est chauffée dans la  $\gamma$ -diéthylaminopropylamine (5 ml) à  $80^\circ$  jusqu'à sa disparition complète en CCM (18 hr) et le mélange est versé dans l'eau. Après extraction au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et évaporation du solvant, le résidu est recristallisé dans le cyclohexane pour donner des microcristaux violacés (40 mg, 85%),  $F = 157^\circ$  (CHN).

SM: ionisation chimique positive,  $m/e$  391 (MH)<sup>+</sup>  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 = 390.47$ .

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.07 (t, 6H,  $(\text{CH}_3-\text{CH}_2)_2$ ), 1.92 (qu, 2H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 2.59 (m, 6H,  $\text{N}-(\text{CH}_2)_3$ ), 3.44 (m, 2H,  $\text{NH}-\text{CH}_2$ ), 4.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3-5$ ), 7.05-7.58 (m, 3H, H-8, 9, 10), 7.36 (dxd, 1H, H-4), 8.57 (d, 1H, H-3), 9.67 (d, 1H, H-1) ( $J_{3-4} = 6$  Hz,  $J_{1-4} = 1$  Hz), 9.7 (t, 1H, NH).

**$\gamma$ -Diéthylaminopropylamino-10 méthyl-5-5H-pyrido[4,3-b]benzo[f]indoloquinone-6,11 (17d) et composé 18**

Le mélange formé par la méthoxyquinone **17b** (420 mg) et la  $\gamma$ -diéthylaminopropylamine (10 ml) est chauffé à  $80^\circ$  pendant 7 jours et versé dans l'eau. Après extraction au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur colonne d'alumine en éluant avec le mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOH 97:3 pour donner deux fractions principales:

(1) L'une contenant un produit de  $R_f$  0.82-0.83 sur plaque d'alumine en éluant avec le mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOH 9:1. Après évaporation, elle fournit un solide qui recristallise dans le cyclohexane en cristaux violets (320 mg, 57%),  $F = 75-78^\circ$  (CHN pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_4$ , 1/2  $\text{H}_2\text{O}$ ) correspondant au composé **17d**.

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.08 (t, 6H,  $(\text{CH}_3-\text{CH}_2)_2$ ), 1.93 (qu, 2H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 2.60 (m, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ ), 3.42 (m, 2H,  $\text{NH}-\text{CH}_2$ ), 4.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3-5$ ), 7.1-7.5 (m, 3H, H-7, 8, 9), 7.36 (dxd, 1H, H-4), 8.57 (d, 1H, H-3), 9.74 (d, 1H, H-1), ( $J_{3-4} = 6$  Hz;  $J_{1-4} = 1$  Hz), 9.75 (m, 1H, NH).

(2) L'autre contenant principalement un composé de  $R_f$  0.76 en CCM, dans les mêmes conditions que précédemment. Son évaporation fournit 160 mg (ca 20%) d'un composé huileux, coloré en bleu, dont l'analyse centésimale montre qu'il est hydraté, et que nous n'avons réussi à cristalliser ni directement, ni sous forme de sel. Après nouvelle purification de 5 mg de ce résidu sur plaque d'alumine, extraction et évaporation, le nouveau résidu présente les caractéristiques physicochi-

miques suivantes qui correspondent au composé disubstitué **18**; SM = ionisation chimique positive,  $m/e$  519 (MH)<sup>+</sup>,  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_2 = 518.68$ .

RMN ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  1.07 (t, 12H,  $\text{CH}_3-\text{CH}_2$ ), 1.76 (qu, 4H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 2.56 (m, 12H,  $\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ ), 3.58 (m, 4H,  $\text{NH}-\text{CH}_2$ ), 4.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3-5$ ), 7.32 (AB dégénéré, 2H, H-8 et H-9), 7.35 (d, 1H, H-4), 8.50 (d, 1H, H-3,  $J_{3-4} = 6$  Hz), 9.66 (s large, 1H, H-1), 11.12 (t, 2H, NH).

**Di-( $\gamma$ -diéthylaminopropylamino)-1,7 pyrido[4,3-b]benzo[f]indoloquinone-6,11 (19)**

Le traitement du mélange réactionnel issu de la substitution de la chloroquinone **10g** par la  $\gamma$ -diéthylaminopropylamine, suivi de la chromatographie sur colonne d'alumine en éluant avec le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  progressivement enrichi en EtOH (jusqu'à 9:1) fournit d'abord le composé monosubstitué **15d** ( $R_f$ : 0.61,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOH 9:1,  $F = 136^\circ$ , Tableau 3). On isole ensuite un second produit de  $R_f$ : 0.55 ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOH 9:1) qui recristallise dans l'hexane en donnant des cristaux violets (Rdt = 34%) correspondant au composé disubstitué **19**,  $F = 75^\circ$  (CHN pour  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_6\text{H}_2\text{O}$ ).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.06 et 1.09 (t, 3H,  $(\text{CH}_3-\text{CH}_2)_2 \times 2$ , 1.86 (qu, 2H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ )  $\times 2$ , 2.60 et 2.62 (m, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ )  $\times 2$ , 3.42 et 3.63 (m, 2H,  $\text{NH}-\text{CH}_2$ )  $\times 2$ , 4, 15 (s, 3H,  $\text{CH}_3-5$ ), 6.52 (d, 1H, H-4), 7.1-7.55 (m, 3H, H-8, 9, 10), 8.01 (d, 1H, H-3), 8.90 et 9.60 (t, 1H, NH)  $\times 2$ .

**Remerciements**—Les auteurs remercient l'Institut Pasteur et l'Institut Curie qui ont partiellement financé ce travail.

## BIBLIOGRAPHIE

- G. Mathé, M. Hayat, F. De Wassal, L. Schwarzenberg, M. Schneider, J. R. Schlumberger, C. Jasmin et C. Rosenfeld, *Eur. J. Clin. Biol. Res.* **15**, 541 (1970).
- J. B. Le Pecq, Nguyen Dat Xuong, C. Gosse et C. Paoletti, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **71**, 5078 (1974).
- J. B. Le Pecq, C. Gosse, Nguyen Dat Xuong et C. Paoletti, *C.R. Hebd. Acad. Sci., Ser. D* **281**, 1365 (1975).
- J. C. Chermann, J. Gruet, L. Montagnier, F. Wendling, P. Tambourin, M. Perrin, F. Pochon, C. Ducrocq, C. Rivalle et E. Bisagni, *C.R. Hebd. Acad. Sci., Ser. D* **285**, 945 (1977).
- R. Liderau, J. C. Chermann, J. Gruet, L. Montagnier, C. Ducrocq, C. Rivalle et E. Bisagni, *Bull. Cancer* **67**, 1 (1980).
- 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).
- M. Marty, C. Jasmin, P. Poullart, C. Gisselbrecht, G. Gouveia et H. Magdelenat, Meeting ASCO, Abstract No. C 108 (1981).
- R. E. Wallace, K. C. Murdock, R. B. Augier et F. E. Durr, *Cancer Res.* **39**, 1570 (1979).
- C. C. Cheng et R. K. Zee-Cheng, *Progress in Medicinal Chemistry* (Edited by G. P. Ellis et G. B. West), Vol. 20, p. 83. Elsevier, Lausanne.
- M. Watanabe et V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 1457 (1980).
- E. Bisagni, J. D. Bourzat et J. André-Louisfert, *Tetrahedron* **26**, 2087 (1970).
- E. Bisagni, J. D. Bourzat, J. P. Marquet, C. Labrid, P. Delort et A. Le Ridant, *Chim. Ther.-Eur. J. Med. Chem.* **5**, 559 (1973).
- M. V. Gorelik, L. V. Arinich et A. I. Tsurkan, *Zh. Org. Khim.* **19**, 1547 (1983).
- R. K. Y. Zee-Cheng et C. C. Cheng, *J. Med. Chem.* **21**, 291 (1978).