

Jean-Michel Vierfond\*, Yvette Mettey\*, Raymond Joubin et Marcel Miocque\*\*

\*Faculté de Médecine et Pharmacie, 34 rue du Jardin des Plantes, 86000 Poitiers, France

\*\*Faculté de Pharmacie, rue Jean-Baptiste Clément, 92290 Châtenay-Malabry, France

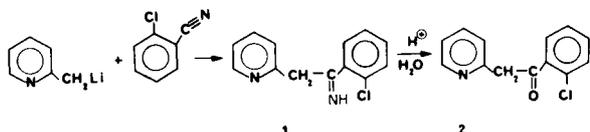
Reçu le 15 Mars 1978

Pour introduire des centres polaires dans des systèmes pluricycliques plans en vue d'étudier leur action intercalante, on a préparé des dérivés de benzo[c]quinolizinium fonctionnalisés par un groupement OH ou NH<sub>2</sub>: les précurseurs cétoniques ou iminés sont obtenus à partir du picolyl-2 ou du quinaldylolithium; ils subissent ensuite une cyclisation par quaternisation mettant vraisemblablement en jeu un processus concerté. La structure des composés obtenus et de certains de leurs dérivés est étudiée.

*J. Heterocyclic Chem.*, **16**, 753 (1979).

La recherche de molécules pluricycliques planes, comportant un ou plusieurs azotes en position variable et susceptibles de s'intercaler entre les paires de bases des acides nucléiques, ce qui entraîne souvent des actions bactéricides, mutagènes ou même antimétaboliques, nous a conduits à étudier des dérivés de la benzo[c]quinolizine. Il s'agit d'une série peu connue. Seuls à notre connaissance Bradsher et Col. ont décrit une synthèse des sels de benzo[c]quinoliziniums, basée sur la cyclisation de stilbazoles chlorés (1). Nous avons, pour notre part, étudié une voie permettant d'accéder à des dérivés fonctionnalisés en position 6.

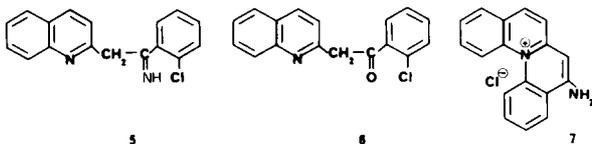
La condensation du picolyl-2 lithium avec l'o-chlorobenzonitrile conduit normalement à l'imine **1**, qui peut être hydrolysée en cétone **2**.



Par chauffage à 200°, l'imine **1** est cyclisée en un chlorure d'amino-6 benzo[c]quinolizinium (**3**) tandis que la cétone (**2**) est transformée en chlorure d'hydroxy-6 benzo[c]quinolizinium (**4**).



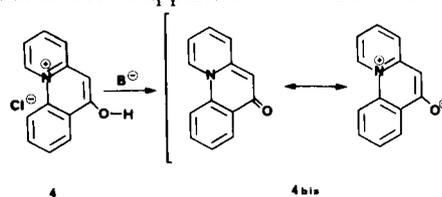
La même séquence, appliquée au quinaldylolithium, donne naissance à l'imine **5** hydrolysable en cétone **6**. La cyclisation de **5** conduit à un sel de dibenzo[c,f]quinolizinium, substitué par un groupement NH<sub>2</sub> (**7**). Nous n'avons pas réussi à cycliser la cétone **6** par cette voie.



L'intérêt de cette méthode est de conduire à des benzo[c]quinoliziniums aminés ou hydroxylés en **6**, et même d'aboutir au système dibenzo[c,f]quinolizinium que Bradsher n'avait pu obtenir (**2**).

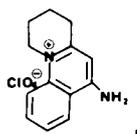
La structure du dérivé **3** est confirmée par spectrographie de masse (on n'observe pas le pic M<sup>+</sup> à 230 mais un pic à 194 correspondant au départ d'acide chlorhydrique), par spectrographie ir (doublet à 3360-3460 cm<sup>-1</sup> imputable aux liaisons N-H) et rmn DMSO-d<sub>6</sub> (2 protons échangeables, 1 proton à 7, 1 ppm (position 5), 1 proton à 8,8 ppm (position 1), et deux massifs aromatiques centrés sur 8 et 7,4 ppm). L'analyse élémentaire indique la présence d'une molécule d'eau de cristallisation. La structure de **4** est également confirmée par les données spectrographiques (ir: 3250 cm<sup>-1</sup>; rmn DMSO-d<sub>6</sub>: un proton échangeable vers 7,9 ppm; un singulet à 7,6 ppm (H en position 5)).

L'anion de la fonction ammonium quaternaire est facilement échangé: formation d'un perchlorate insoluble à partir de **3** et d'un sulfate à partir de **4**. Le dérivé aminé **3** peut être acétylé à l'azote tandis que le composé **4** (qui donne une coloration violette par le chlorure ferrique) est estérifié par action du chlorure de tosylo. L'alcalinisation d'une solution aqueuse de **3** laisse la molécule inchangée. En revanche, l'action du carbonate de sodium sur le dérivé hydroxylé **4**, suivie d'extraction et passage sur colonne d'alumine, livre la base **4bis** à structure de benzo[c]quinolizine-6, vinylogue d'un amide (ir: disparition de la bande OH et apparition d'une bande à 1640 cm<sup>-1</sup>).

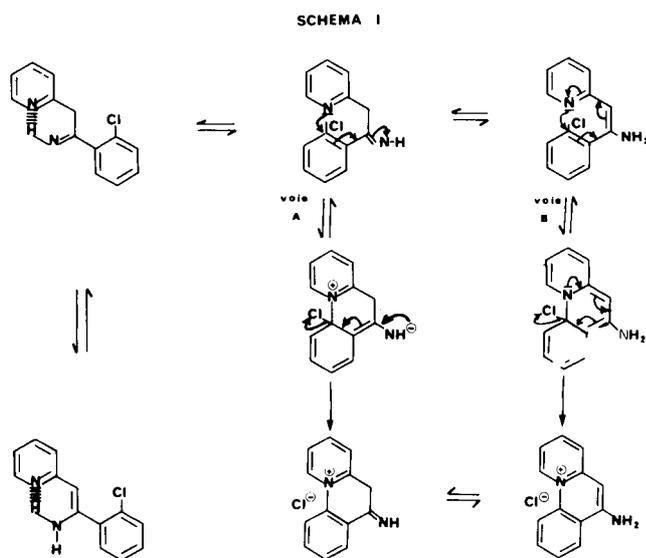


Des observations analogues avaient été réalisées dans le cas d'hydroxy-2 quinoliziniums (**3**).

L'hydrogénation catalytique (oxyde de platine à température et pression ordinaires) de **3** s'arrête à la fixation de deux molécules d'hydrogène (composé **8**).



L'attaque nucléophile de l'azote pyridique sur le chlore aromatique du composé **1** peut porter sur les formes imine ou énamine. L'exemple figurant au schéma I est la cyclisation de l'imine **1**. La voie A implique une activation du chlore par le substituant attracteur en *ortho*. La voie B fait intervenir une forme *cis*, normalement défavorisée mais se formant assez facilement à la faveur de la tautomérie énamine-imine (énol-cétone). L'attaque de l'azote est alors favorisée par un processus concerté et passe par un intermédiaire où la délocalisation est maximum. La voie B explique aussi bien les constatations de Bradsher (cyclisation d'azastilbènes) que les nôtres, et constitue le mécanisme le plus vraisemblable. Le même mécanisme peut rendre compte de la cyclisation de la cétone **2**.



#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres ir ont été établis sur appareil Pye Unicam Type SP 1100, les spectres de  $^1\text{H}$  rmn sur Varian T-60.

Les analyses élémentaires ont été exécutées sur appareil Perkin-Elmer 240 (4).

#### Chlorure d'amino-6 benzo[*c*]quinolizinium (**3**).

A 0,1 mole de phényllithium préparé à partir de 15,7 g (0,1 mole) de bromobenzène et de 1,4 g (0,2 atome-gramme) de lithium fraîchement coupé dans 100 ml d'éther anhydre (agitation 1 heure 30 minutes), on ajoute 9,3 g (0,1 mole) de méthyl-2 pyridine. Après 45 minutes d'agitation, on introduit 13,7 g (0,1 mole) d'*o*-chlorobenzonitrile. Après une heure d'agitation à température ordinaire, on ajoute lentement 100 ml d'eau en

refroidissant. La phase étherée est séparée, la phase aqueuse agitée à deux reprises avec de l'éther. L'ensemble des phases étherées est séché sur sulfate de sodium.

A ce stade, il est possible, par barbotage d'acide chlorhydrique anhydre dans l'extrait étheré, de précipiter le chlorhydrate de l'imine **1**, difficile à purifier en raison d'une hydrolyse partielle inévitable.

Après évaporation à sec de l'extrait étheré, on porte directement à 200° pendant 20 minutes sous courant d'azote. Le produit brun noirâtre obtenu est dissous dans le minimum d'éthanol, filtré sur charbon et, après addition d'acétate d'éthyle, on obtient un précipité jaune. Si nécessaire, une seconde purification peut être effectuée de la même manière pour obtenir le produit **3**, Rdt = 58%; F = décomposition vers 280°; rmn (DMSO $d_6$ ): 8,8 (doublet, J = 4 Hz); 8,45 (triplet); 7,8 à 8,3 (multiplet); 7,2 à 7,5 (multiplet); 7,1 (singulet); 3,2 à 4 pic 2H échangeables par D $_2$ O; ir (bromure de potassium)  $\nu$  cm $^{-1}$ : 3360 (N-H), 3460 (N-H); spectre de masse m/e 194 (M - HCl).

Anal. Calculé pour C $_{13}$ H $_{11}$ ClN $_2$ H $_2$ O: C, 62,7; H, 5,2; N, 11,2. Trouvé: C, 62,8; H, 5,1; N, 11,2.

#### Perchlorate d'amino-6 benzo[*c*]quinolizinium (**3**).

Ce composé avait les analyses suivantes.

Anal. Calculé pour C $_{12}$ H $_{11}$ ClN $_2$ O $_4$ : C, 52,9; H, 3,7; N, 9,5. Trouvé: C, 52,8; H, 3,8; N, 9,4.

#### (Pyridyl-2)-méthyl orthochlorophénylcétone (**2**).

Protocole identique au précédent jusqu'à l'hydrolyse aqueuse du lithien. Ensuite on chasse la presque totalité de l'éther, on ajuste le pH de la phase aqueuse vers 2 par addition d'acide sulfurique, puis on maintient sous agitation, au reflux (bain marie à 40°) pendant une heure. On extrait ensuite à l'éther, sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant, et le résidu est dissous dans le minimum d'éthanol. On ajoute de l'éthanol saturé de gaz chlorhydrique et précipite ensuite le chlorhydrate par de l'acétate d'éthyle. Le produit obtenu est cristallisé et blanc, Rdt = 56%; F = 190°.

Anal. Calculé pour C $_{13}$ H $_{11}$ Cl $_2$ NO: C, 58,2; H, 4,1; N, 5,2. Trouvé: C, 58,0; H, 4,1; N, 5,3.

#### Chlorure d'hydroxy-6 benzo[*c*]quinolizinium (**4**).

Le chlorhydrate de **2** en solution aqueuse est neutralisé par du carbonate de sodium, la base est extraite par l'éther, les extraits séchés sur sulfate de sodium puis le solvant distillé. La base, huile jaune pâle, est chauffée sous azote à 195° pendant 20 minutes pour donner une masse gris-beige que l'on dissout dans l'éthanol, filtre sur charbon puis précipite par addition d'acétate d'éthyle. Ce traitement est renouvelé si nécessaire pour obtenir une poudre beige très clair, Rdt = 84%; F = 256° dec; rmn (DMSO $d_6$ ): 6,65 (singulet échangeable par D $_2$ O); 7,7 (singulet); 7,9 à 8,6 (multiplet); 9 (doublet); 10 (doublet); ir (bromure de potassium)  $\nu$  cm $^{-1}$ : 3250 (-OH) 1640, 1600.

Anal. Calculé pour C $_{13}$ H $_{10}$ ClNO $_2$ H $_2$ O: C, 62,5; H, 4,8; N, 5,6. Trouvé: C, 62,4; H, 5; N, 5,8.

#### Perchlorate d'hydroxy-6 benzo[*c*]quinolizinium (**4**).

Ce composé est obtenu par addition d'acide perchlorique à une solution aqueuse du chlorure précédent.

Anal. Calculé pour C $_{13}$ H $_{10}$ ClNO $_5$ : C, 52,8; H, 3,4; N, 4,7. Trouvé: C, 52,9; H, 3,4; N, 4,6.

#### Sulfate d'hydroxy-6 benzo[*c*]quinolizinium (**4**).

Ce composé avait les analyses suivantes.

Anal. Calculé pour C $_{13}$ H $_{11}$ NO $_5$ S: C, 53,2; H, 3,7; N, 4,7. Trouvé: C, 53,1; H, 3,8; N, 4,9.

## Chlorure de l' amino-8 dibenzo[c,f]quinolizinium (7).

Ce composé est obtenu par action de 0,1 mole de phényllithium sur 0,1 mole (14,6 g) de quinaldine, agitation 45 minutes, addition de 0,1 mole (13,7 g) d' orthochlorobenzonitrile, agitation une heure puis hydrolyse par l'eau. On extrait à l'éther, sèche puis évapore l'éther. Le résidu est chauffé à 235° sous azote pendant 30 minutes pour donner un produit noir à l' aspect de laque, que l'on traite comme pour **3**, Rdt = 32%. L' addition d'acide perchlorique à la solution aqueuse du chlorure 7 donne un perchlorate insoluble: rmn (DMSO<sub>d6</sub>): 7 (singulet); 7,5-8,7 (multiplet); 9,05 (singulet: 2 protons échangeables); ir (bromure de potassium)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3280, 3400 (2 N-H).

*Anal.* Calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 59,2; H, 3,8; N, 8,1. Trouvé: C, 59,3; H, 3,9; N, 8,2.

## Perchlorate d' amino-6, tétrahydro 1,2,3,4 benzo[c]quinolizinium (8).

Ce composé a été obtenu par hydrogénation à température ambiante de 1 g de **3** dissous dans 10 ml d'éthanol et en présence d'oxyde de platine. La solution est ensuite filtrée, l'alcool évaporé, le résidu repris par de l'eau distillée et additionné d'acide perchlorique pour obtenir 1,13 g de précipité blanc. Celui-ci est recristallisé dans le méthanol, Rdt = 91%; rmn (DMSO<sub>d6</sub>): 8,6 (singulet, 2 protons échangeables); 7,6-8,4 (multiplet, 4 protons);

6,6 (singulet, 1 proton); 4,45 (triplet, 2 protons); 3,2 (triplet, 2 protons); 2,1 (multiplet, 4 protons).

*Anal.* Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 52,3; H, 5,0; N, 9,4. Trouvé: C, 52,3; H, 5,1; N, 9,4.

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1) A. Fozard et C. K. Bradsher, *J. Org. Chem.*, **31**, 2346 (1966).

(2) A. Fozard et C. K. Bradsher, *ibid.*, **31**, 3683 (1966).

(3) R. M. Acheson, "An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds," John Wiley and Sons, New York, N. Y., 2<sup>ème</sup> édition, 1967, p. 278.

(4) Nous remercions Mademoiselle Sophie Mairesse-Lebrun qui les a exécutées.

## English Summary.

The introduction of polar groups in planar polycyclic systems, for the purpose of studying their intercalating action, has been realized in the benzo[c]quinolizinium series. A functionalizing synthesis has been developed from 2-picolyllithium and quinaldylithium. Intermediate ketones or imines were cyclized by a quaternization reaction involving a concerted process. Structure and physico-chemical features of the compounds prepared were studied.