

Christian Rivalle et Emile Bisagni

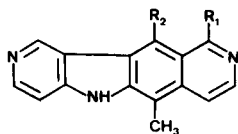
Laboratoire de Synthèse Organique de l'Institut Curie, Bâtiment, 110,  
15 rue Georges Clémenceau, 91405 Orsay Cédex, France  
reçu le 15 juin 1979

On décrit une nouvelle synthèse de pyrido[4,3-*b*]quinoléines diversement substituées sur leur sommet 1 qui comporte seulement trois étapes. Ainsi, les hydroxy-2 arylamino-4 pyridines sont transformées dans les conditions de la réaction de Vilsmeier-Haack en donnant directement les oxo-1 dihydro-1,2 pyrido[4,3-*b*]quinoléines; la chloration de ces dernières engendre ensuite les chloro-1 pyrido[4,3-*b*]quinoléines qui sont aisément substituées par des amines variées.

*J. Heterocyclic Chem.*, 17, 245 (1980).

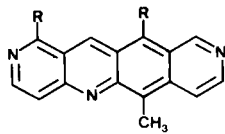
Parmi les composés antimalariens utilisés en clinique et capables d'interagir avec l'acide désoxyribonucléique par intercalation, se trouvent de nombreux dérivés des quinoléines et des acridines (1). L'ellipticine et ses dérivés (ou pyrido[4,3-*b*]carbazoles) dont les propriétés antitumorales sur la leucémie L1210 sont bien connues, s'intercalent également dans les acides nucléiques (2). Dans deux mémoires récents (3,4), nous-mêmes avons décrit la synthèse de dérivés d'un nouveau système hétérocyclique, les pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-*g*]isoquinoléines (1) qui manifestent des propriétés antitumorales intéressantes et ont une forte affinité pour l'acide désoxyribonucléique (5).

Afin de savoir si de telles propriétés intercalantes et antitumorales se retrouvent chez les dérivés d'un système tricyclique plus simple apparenté à la fois aux acridines et aux pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-*g*]isoquinoléines (1), nous avons cherché à élaborer une nouvelle voie d'accès aux pyrido[4,3-*b*]quinoléines diversement substituées sur leur sommet 1. Ce travail nous paraissait d'autant plus utile qu'il devrait nous permettre d'accéder ultérieurement aux dipyrido[4,3-*b*]quinoléines (2) qui seront des proches analogues des composés 1.



1a: R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>

1b: R<sub>2</sub> = H; R<sub>1</sub> = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(Et)<sub>2</sub>



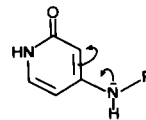
2

Nous décrivons dans ce mémoire la nouvelle synthèse des pyrido[4,3-*b*]quinoléines (3) mise au point à cette occasion.

Suivant une technique décrite antérieurement (6), les anilines substituées réagissent à leur température de reflux avec les hydroxy-4 pyridones-2 (4) pour donner les arylamino-4 pyridones-2 correspondantes (5). Toutefois, la *m*-trifluorométhylaniline ne nous a pas fourni le composé

5 attendu, indiquant que ce type de condensation avec les amines primaires aromatiques est limité à celles qui sont suffisamment nucléophiles.

En opposant les composés 5a-d au complexe diméthylformamide-oxochlorure de phosphore à 90° pendant huit heures, il se forme directement les dihydro-1,2 oxo-1 pyrido[4,3-*b*]quinoléines (6a-d) en très bons rendements; un essai réalisé avec le composé 5b en maintenant le mélange réactionnel en dessous de 50°, nous a néanmoins permis d'isoler l'aldéhyde intermédiaire 7a. La transformation 5 → 6 dans les conditions de la réaction de Vilsmeier-Haack s'effectue donc par un mécanisme en deux étapes régiosélectives impliquant une première attaque au niveau de la position 3 de la pyridine, activée par le groupement amino-4, puis cyclisation par attaque du second noyau aromatique sur son sommet de plus haute densité électronique. Quant à la méthyl-6 benzylamino-4 pyridone-2 (8) non activée sur son cycle benzénique, elle ne subit pas la cyclisation concomitante, nettement défavorisée. Quelles que soient les conditions expérimentales, elle donne uniquement la méthyl-6 benzylamino-4 formyl-3 pyridone-2 (7b), ce qui permet de vérifier que les amino-4 pyridones-2 peuvent être formylées sur leur sommet 3. Du fait de la structure de ces composés, ce résultat n'est pas surprenant en soi. Les cas de formylation de dérivés de la pyridine décrits dans la littérature sont toutefois assez rares pour que cela mérite d'être signalé.

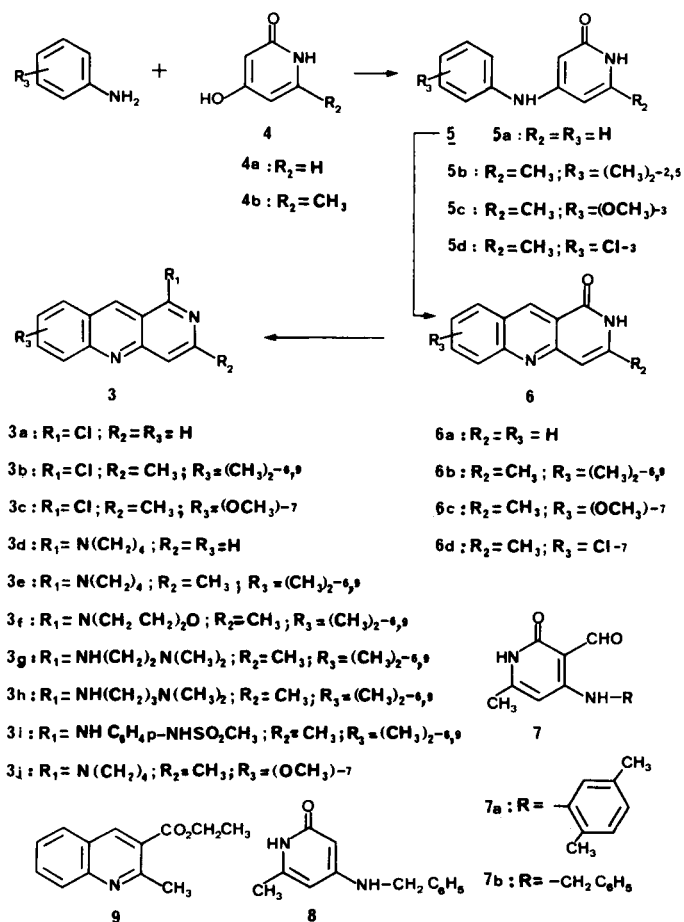


L'oxochlorure de phosphore bouillant transforme normalement les pyrido quinoléines (6a-c) en composés chlorés correspondants (3a-c). Seule la méthyl-2 chloro-7 dihydro-1,2 oxo-1 pyrido[4,3-*b*]quinoléine (6d) n'a pas conduit au dérivé dichloré attendu. Dans ce dernier cas, en ef-

fet, la réaction engendre un mélange complexe comprenant une importante fraction insoluble et infusible, à partir de laquelle nous n'avons réussi à isoler aucun produit défini.

Les chloro-1 pyrido quinoléines (**3a-c**) sont substituées par les amines primaires ou secondaires dans les conditions habituelles pour conduire aux pyrido[4,3-*b*]quinoléines attendues (**3d-f**).

SCHEMA I



La chloro-1 pyrido[4,3-*b*]quinoléine (**3a**) avait déjà été préparée par une synthèse comprenant 5 étapes à partir de la méthyl-2 carbéthoxy-3 quinoléine (**9**) (7). Toutefois, les rendements de plusieurs étapes sont faibles, la méthode est laborieuse, et elle paraît difficilement applicable pour former des dérivés de cette série hétérocyclique diversement substitués, notamment sur leur cycle benzénique.

Dans la mesure où les anilines de départ réagissent avec l'hydroxy-4 pyridone-2 (**4**) choisie, la nouvelle voie que nous proposons pour accéder aux pyrido[4,3-*b*]quinoléines est donc beaucoup plus générale que celle décrite (7); elle est aussi nettement plus commode et rapide.

## PARTIE EXPERIMENTALE

## Remarques générales.

Les points de fusion ont été pris au microscope à platine chauffante et ne sont pas corrigés. Les spectres ir ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer double faisceau modèle 21 sur des échantillons de 1 mg de substances pastillées dans 600 mg de bromure de potassium. Nous remercions Madame J. André-Louisfert pour l'enregistrement de ces spectres. Ceux de rmn l'ont été sur un appareil Itachi-Perkin-Elmer à 60 MHZ avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Nous les devons à Madame A. Mathieu que nous remercions également. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm. Enfin, les rendements mentionnés sont toujours calculés en produit pur.

Arylamino-4 pyridones-2 (**5a-d** et **8**).

Le mélange constitué par 0,2 mole de l'hydroxy-4 pyridone-2 voulue (**4a** ou **4b**) et 200 ml de l'amine est chauffé au reflux sous azote pendant le temps indiqué au tableau I. Le solide cristallisé après refroidissement et abandon à 0° pendant 18 heures est filtré, lavé avec l'éthanol froid et recristallisé en présence de noir animal pour donner des cristaux beiges.

Dihydro-1,2 oxo-1 pyrido[4,3-*b*]quinoléines (**6a-d**).

L'une des arylamino-4 pyridones-2 précédentes (0,1 mole) est mise en suspension dans le diméthylformamide séché (100 ml) et en maintenant le mélange réactionnel sous agitation, l'oxychlorure de phosphore (17 g, 0,11 mole) est ajouté progressivement. La température monte à 80° et l'ensemble est chauffé au bain-marie bouillant pendant 6 heures après la fin de l'addition. Après dissolution de produit de départ, on observe la reprécipitation d'un solide. Le mélange est ensuite versé dans 400 ml d'une solution aqueuse de pyridine à 50%, et après 30 minutes d'agitation à la température ambiante, le solide formé est filtré, recristallisé dans le diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde puis essoré et lavé à l'acétone. Les composés (**6a-d**), dont les caractéristiques physico-

Tableau I

No. du composé	Temps de chauffage	Rdt %	F°C	Solvant de recristallisation	Formule brute	Analyses							
						calculé %			trouvé %				
						C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
5a	4 jours	72	231	Ethanol	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O	70,95	5,41	15,05		70,60	5,45	14,97	
5b	4 jours	64	268-73 dec	Ethanol	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	73,65	7,06	12,27		73,27	7,16	11,98	
5c	8 heures	45	265-75 dec	Ethanol	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	67,81	6,13	12,17		67,62	6,13	12,03	
5d	7 jours	65	305-8 dec	Diméthylsulfoxyde	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O	61,40	4,68	11,93	15,13	61,72	4,81	11,99	15,38
8	4 jours	85	240-8 dec	Ethanol	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	72,87	6,59	13,08		72,55	6,58	12,98	

IR: NH: 3240 à 3220; C=O: 1650 cm<sup>-1</sup>; RMN (diméthylsulfoxyde-d-6) 5a: H<sub>2</sub> (d): 5,75; H<sub>6</sub> (d): 6; H<sub>AR</sub> + H<sub>3</sub> (m): 7,35; H<sub>NH</sub> (s): 8,70; H<sub>NH-CO</sub> (s): 10,75; 5b: H<sub>CH<sub>3</sub>-2',4',6</sub> (s): 2,1, 2,15, 2,3; H<sub>2</sub> (d): 4,95; H<sub>NH</sub> (s): 5,6; H<sub>AR</sub> + H<sub>3</sub> (m): 7,05; H<sub>NH-CO</sub> (s): 7,95; 5c, 5d: trop peu soluble dans le DMSO; 8: H<sub>CH<sub>3</sub></sub> (s): 2,15; H<sub>CH<sub>2</sub></sub> (d): 4,3; H<sub>2</sub> (d): 5,15 H<sub>3</sub> (d): 5,65; H<sub>NH</sub> (t): 7,15; H<sub>AR</sub> (s): 7,45; H<sub>NHCO</sub> (s): 10,9.

chimiques et les rendements sont décrits dans le tableau II, se présentent sous la forme de cristaux jaunes; ir: **6a**  $\nu$  CO 1685; **6b**  $\nu$  CO 1685; **6c**  $\nu$  CO 1670; **6d**  $\nu$  CO 1685  $\text{cm}^{-1}$ ; rmn: **6a** à **d** trop peu solubles, sauf; **6b**  $\text{HCH}_3$  (3s): 2,3 et 2,7;  $\text{H}_4$  (s): 6,5;  $\text{H}_7$  et  $\text{H}_8$  (2d): 7,25 et 7,55;  $\text{H}_{10}$  (s): 9,1. (Diméthyl-2',5'phényl)-amino-4 formyl-3 méthyl-6 pyridone-2 (**7a**).

Le composé **5b** (2,28 g, 10 mmoles) est mélangé avec le diméthylformamide (100 ml) et l'oxychlorure de phosphore (1,53 g, 10 mmoles) est ajouté en 10 minutes, en maintenant la température à 40-45°. Le mélange est maintenu sous agitation, au bain-marie à 50° pendant 1 heure, versé dans la pyridine aqueuse à 50% (100 ml) et agité pendant encore 30 minutes.

a) le solide formé, filtré et séché, fournit 1,1 g (48%) de produit de départ inchangé.

b) les eaux mères sont évaporées, le résidu est repris dans l'eau (100 ml) et le mélange résultant est saturé par le chlorure de sodium, ce qui provoque la précipitation d'un solide. Ce dernier est recristallisé dans l'isopropanol pour donner 0,8 g (31%) du composé **7a**; ir:  $\nu$  CO 1650 et 1635  $\text{cm}^{-1}$ ; rmn (DMSO-d-6):  $\text{HCH}_3$  2',5',6 (3s): 2,0-2,1-2,25;  $\text{H}_5$  (s): 5,4;  $\text{H}_{Ar}$  (m): 7,1;  $\text{HCHO}$  (s): 10,0;  $\text{H}_{NH}$  (s): 10,95;  $\text{H}_{OH}$  (s): 11,3.

c) en alcalinisant les eaux mères (b) par l'ammoniaque, il se forme un précipité qui recristallise dans l'éthanol en donnant 0,15 g (6%) du composé cyclisé (**6b**), F = 300-310° dec.

#### Benzylamino-4 formyl-3 méthyl-6 pyridone-2 (**7b**).

On procède comme dans le cas précédent avec la benzylamino-4 méthyl-6 pyridone-2 (**8**) (2,14 g, 10 mmoles), l'addition de l'oxychlorure de phosphore s'effectue en 10 minutes et le mélange réactionnel est ensuite chauffé au bain-marie bouillant pendant 8 heures.

Après décomposition en versant l'ensemble dans la pyridine aqueuse (100 ml) le mélange est agité pendant 30 minutes et le précipité obtenu est filtré puis recristallisé dans le méthanol pour donner, 0,7 g (29%) du composé attendu (**7b**), F = 256°; ir:  $\nu$  CO 1645 et 1610  $\text{cm}^{-1}$ ; rmn (DMSO-d-6):  $\text{HCH}_3$  (s): 2,1;  $\text{HCH}_2$  (d): 4,6;  $\text{H}_5$  (s): 5,95;  $\text{H}_{Ar}$  (s): 7,4;  $\text{HCHO}$  (s): 10,1;  $\text{H}_{NH}$  (t): 10,3;  $\text{H}_{NHCO}$  (s): 10,9.

#### Chloro-1 pyrido[4,3-*b*]quinoléines (**3a-c**).

La dihydro-1,2 oxo-1 pyrido[4,3-*b*]quinoléine choisie (2g) (**6a,b** ou **c**) est mise en suspension dans l'oxychlorure de phosphore (60 ml), le

mélange est chauffé au reflux pendant 8 heures et l'excès d'oxychlorure est évaporé au bain-marie sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau, neutralisé à pH 7 avec une solution de carbonate de sodium et le solide formé est filtré puis recristallisé dans l'éthanol pour donner des cristaux jaunes des composés (**3a-c**) décrits au tableau II; rmn: trop peu solubles.

#### Amino-1 pyrido[4,3-*b*]quinoléines (**3d-j**).

##### Technique I.

La chloro-1 pyrido[4,3-*b*]quinoléine (**1g**) est chauffée au reflux dans l'amine voulue (10 ml) pendant le temps indiqué au tableau II, l'excès d'amine est évaporé et le résidu cristallisé est repris dans une solution d'acide chlorhydrique *N* (100 ml). La solution résultante est extraite au chloroforme et la phase aqueuse est alcalinisée par l'ammoniaque. Le précipité formé est soit essoré, soit extrait au chloroforme puis évaporé. Dans tous les cas, le composé attendu est enfin recristallisé dans l'éthanol pour donner des cristaux beiges.

##### Technique II.

La chloro-1 pyrido[4,3-*b*]quinoléine (**1g**) est chauffée avec l'amine voulue (5 équivalents molaires) dans l'éther monoéthylique de l'éthylène glycol (10 ml) au reflux pendant le temps indiqué au tableau II. Le résidu de l'évaporation du solvant et de l'excès d'amine est ensuite traité comme dans la technique I. Sauf dans le cas de **3h** où le produit a été transformé en maléate puis purifié dans le mélange éthanol-acétone, et celui de **3g** où le composé a été isolé sous forme de chlorhydrate insoluble dans l'éther, les composés attendus sont recristallisés dans l'éthanol; rmn **3d** (DMSO-d-6):  $\text{HCH}_2\beta$  (m): 2,0;  $\text{HCH}_2\alpha$  (m): 3,9;  $\text{H}_{Ar}$  (m): 7,1 à 8,3;  $\text{H}_{10}$  (s): 9,4; **3e,f,g**: trop peu solubles; **3h** maléate ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\text{HCH}_2$  (m): 2,0 et 3,2;  $\text{HCH}_3$  (s): 2,2 et 3,9;  $\text{H}_{Ar}$  (m): 6 à 8; **3i** (DMSO-d-6)  $\text{HCH}_3$  (4s): 2,5-2,7-2,8-3,0;  $\text{H}_{Ar}$  (m): 7,15 à 8,1;  $\text{H}_{NH}$  (2s): 9,5 et 9,7;  $\text{H}_{10}$  (s): 9,7.

#### REFERENCES ET NOTES

- (1) A. Burger, "Medicinal Chemistry", 3rd Ed., Vol. 1, Wiley Interscience, New York, N.Y., 1970, p. 492.
- (2) J. B. Le Pecq, N. Dat-Xuong, C. Gosse et C. Paoletti, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **71**, 5078 (1974).

Tableau II

No. du composé	F°C	Rdt %	Technique utilisée - Temps de chauffage	Formule brute	Analyses							
					calculé %				trouvé %			
					C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
<b>6a</b>	290 dec (a)	80		$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$	73,46	4,11	14,28		73,33	4,10	14,37	
<b>6b</b>	300-310 dec	83		$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$	75,60	5,92	11,76		75,41	5,88	11,88	
<b>6c</b>	325 dec	66		$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	69,99	5,03	11,66		69,69	5,04	11,49	
<b>6d</b>	> 350	69		$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}$	63,80	3,68	11,45	14,52	63,51	3,82	11,38	14,92
<b>7a</b>	220-230 dec	31		$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	70,29	6,29	10,93		70,54	6,16	10,86	
<b>7b</b>	256	29		$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$	69,40	5,82	11,56		69,69	5,67	11,50	
<b>3a</b>	155 (b)	77		$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClN}_2$	67,13	3,26	13,05	16,55	67,07	3,24	12,98	16,51
<b>3b</b>	196	83		$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$	70,18	5,07	10,92	13,84	70,38	5,19	10,95	13,57
<b>3c</b>	182	65		$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$	64,99	4,26	10,83	13,73	64,94	4,20	10,52	13,86
<b>3d</b>	121	95	I - 8 h	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3$ , $2\text{H}_2\text{O}$	67,34	6,71	14,73		67,54	6,60	14,46	
<b>3e</b>	168 puis 176	62	II - 72 h	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3$	78,31	7,26	14,42		77,97	7,24	14,14	
<b>3f</b>	196	49	II - 72 h	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$	74,24	6,89	13,67		73,90	6,92	13,86	
<b>3g</b>	~ 100	25	II - 72 h	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4$ , $\text{H}_2\text{O}$ , $2\text{HCl}$	56,85	7,48	13,96	17,70	56,66	7,31	13,66	17,47
<b>3h</b>	~ 100	22	II - 4 h	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4$ , $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ , $\text{H}_2\text{O}$	63,14	7,07	12,27		63,37	7,10	11,91	
<b>3i</b>	233	68	II - 24 h	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ , $2\text{H}_2\text{O}$	57,72	5,92	12,66	S. 7,29	59,45	5,73	12,48	S. 7,32
<b>3j</b>	140	80	I - 8 h	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ , $\text{H}_2\text{O}$	69,43	6,80	13,50		69,17	7,04	13,75	

(a) Conforme à la littérature (7). (b) Pour ce composé, le F décrit (7) est de 150-152°.

- (3) C. Rivalle, C. Ducrocq et E. Bisagni, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 138 (1979).
- (4) C. Ducrocq, E. Bisagni, C. Rivalle et J. M. Lhoste, *ibid.*, 142 (1979).
- (5) J. C. Chermann, J. Gruet, L. Montagnier, F. Wendling, P. Tambourin, M. Perrin, F. Pochon, C. Ducrocq, C. Rivalle et E. Bisagni, *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris*, **945**, 285D (1977).
- (6) E. Bisagni, C. Ducrocq et A. Civier, *Tetrahedron*, **32**, 1383 (1976).
- (7) N. Ikekawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **6**, 401 (1958).

#### English Summary.

A three step synthesis of pyrido[4,3-*b*]quinolines is reported. Thus, treatment of 2-hydroxy-4-arylamino-pyridines under Vilsmeier-Haack conditions directly afforded 1-oxo-1,2-dihydropyrido[4,3-*b*]quinolines. Chlorination of these compounds gave the corresponding 1-chlorinated derivatives which were then substituted by various primary and secondary amines.