

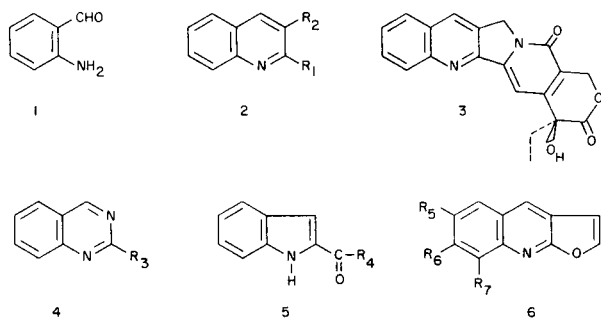
Alain Godard et Guy Quéguiner

Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique,  
 Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen et  
 Institut Scientifique de Haute-Normandie, B. P. No. 08, 76130 Mont-Saint-Aignan, France  
 Reçu le 5 Janvier 1979

Les quatre *ortho*amino formyl quinoléines substituées sur le cycle pyridinique ont été synthétisées par oxydation des amino hydroxyméthyl quinoléines correspondantes. Parmi toutes les méthodes envisagées, seule cette dernière a permis la préparation de l' amino-3 formyl-2 quinoléine, composé relativement peu stable. Ces nouveaux composés bifonctionnels dérivés de la quinoléine constituent des synthons particulièrement intéressants pour l'élaboration de certains hétérocycles.

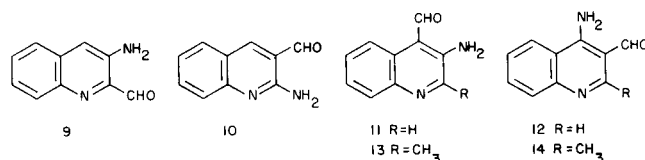
*J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 465 (1980).

Les *ortho*amino-aldéhydes aromatiques présentent un intérêt considérable car ils constituent des réactifs pour la synthèse de composés nombreux et variés. Le terme le plus connu de cette série: l'*ortho*amino benzaldéhyde (**1**) est surtout employé pour la synthèse d'hétérocycles azotés. Mais ses applications dans d'autres domaines sont très diverses. Citons par exemple la préparation de complexes métalliques (1). En ce qui concerne la préparation des hétérocycles, le chapitre le plus important est constitué par la synthèse de quinoléines substituées **2** par la méthode de Friedlander ou par celles qui en dérivent (2). La préparation de la camptothécine (**3**), substance naturelle qui a des propriétés anticancéreuses, est un exemple intéressant de l'application de cette méthode (6). Mais la littérature fournit des exemples de préparation d'autres hétérocycles comme des quinazolines **4**, des indoles **5** et des furoquinoléines **6** (3) (4) (5).

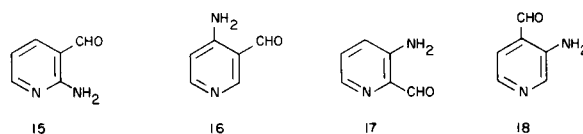


Il était donc intéressant de préparer les *ortho*amino formyl quinoléines pour pouvoir entreprendre la synthèse et l'étude de nouveaux hétérocycles analogues de ceux qui dérivent de l'*ortho*amino benzaldéhyde (**1**) et en particulier des benzonaphthyridines **7** et des pyrimidoquinoléines **8**. En effet dans ces séries plusieurs dérivés ont montré d'intéressantes propriétés pharmaceutique et phytosanitaire.

Nous décrivons dans cette publication la synthèse des *ortho*amino formyl quinoléines **9**, **10**, **11**, **12**, **13** et **14**.



Les méthodes utilisées pour la préparation des *ortho*amino-aldéhydes aromatiques sont nombreuses. Dans la série de la pyridine, voisine de la quinoléine, trois méthodes se sont révélées efficaces:



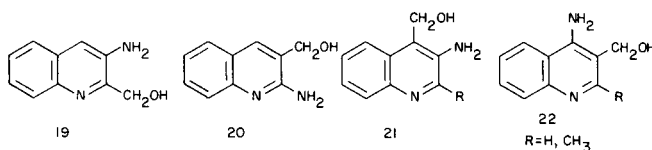
- V. Oakes et collaborateurs ont obtenu l' amino-2 formyl-3 pyridine (**15**) en décomposant l'(amino-2 nicotinoyl)hydrazine et son dérivé de condensation sur l'acétone par le métaperiodate de sodium (9). C'est cette méthode qui a été utilisée par W. L. F. Armarego pour obtenir l'isomère **16** (10).

- la dégradation alcaline de la phénylsulfonyl-2 (amino-2 nicotinoyl)-1 hydrazine a également permis à A. Albert et F. Reich de préparer l' amino-aldéhyde **11**.

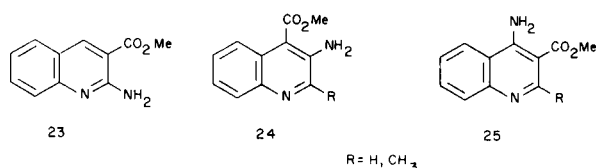
- Enfin, les quatre *ortho*amino formyl pyridines **15**, **16**, **17**, et **18** ont été synthétisées dans notre laboratoire en oxydant les amino-alcools correspondants par le bioxyde de manganèse (12).

C'est cette dernière méthode qui a été choisie pour préparer les composés **9**, **10**, **11**, **12**, **13** et **14** car les conditions de l'oxydation sont douces et bien adaptées à la préparation de composés en général peu stables.

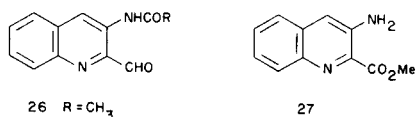
Nous nous sommes donc tout d'abord attaché à préparer les amino-alcools **19**, **20**, **21** et **22** dont les synthèses ne sont pas décrites dans la littérature.



La réduction des esters **23**, **24** et **25** par l'alumino-hydrure de lithium nous est apparue comme un procédé convenable pour la préparation des alcools **20**, **21** et **22** car comme nous le décrivons par la suite, les esters sont d'un accès relativement aisé et cette méthode nous a déjà permis de préparer les *ortho*amino hydroxyméthyl pyridines avec de bons rendements.

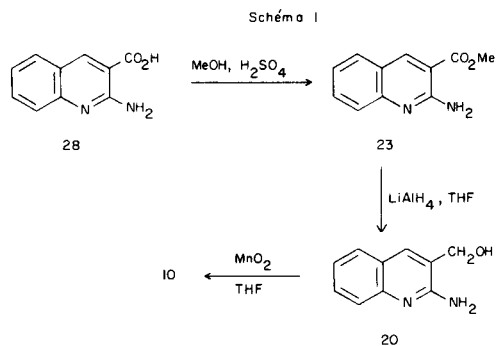


Par contre pour préparer l'amino-3 hydroxyméthyl-2 quinoléine (**19**) nous avons préféré partir de l'acétamido-3 formyl-2 quinoléine (**26**) plus facilement accessible que l'aminoester **27**.



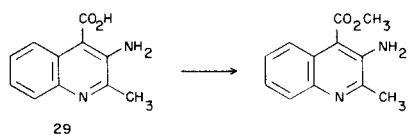
#### 1) Préparation de l'amino-2 formyl-3 quinoléine (**10**). (Schéma 1).

L'acide amino-2 quinoléine carboxylique-3 (**28**) a été obtenu en plusieurs étapes à partir de l'*ortho*amino benzaldéhyde (**1**) selon le procédé décrit par E. C. Taylor et N. W. Kalenda (13).



Puis l'acide **28** a été transformé en son ester méthylique **23**.

La méthode classique d'estérification des acides pyridiniques donne de mauvais rendements lorsqu'elle est appliquée aux amino-acides. J. M. Gulland et R. Robinson, par exemple ont obtenu un rendement médiocre de 9% lors de l'estérification de l'acide **29** (14).



Toutefois, nous avons pu obtenir des rendements convenables pour l'estérification des amino-acides dérivés de la quinoléine en nous inspirant de la méthode mise au point par M. Hawes et D. K. S. Goreki dans une autre série (15). L'estérification de l'acide **29** dans ces conditions s'effectue alors avec un rendement de 40%.

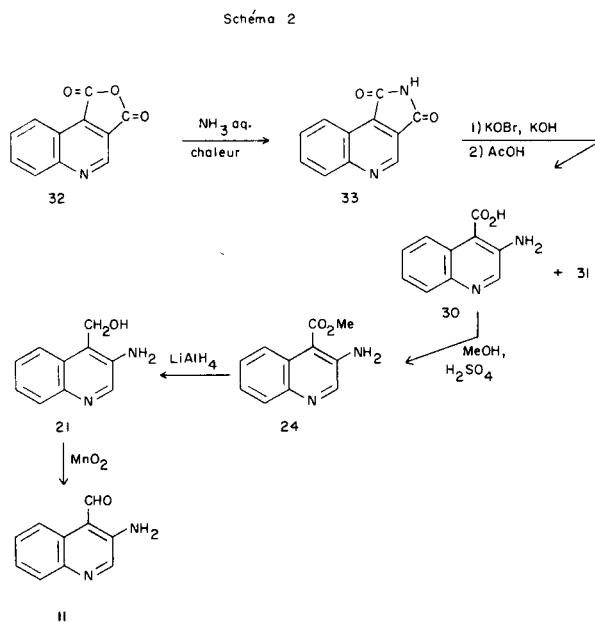
La réduction de l'ester **23** par l'aluminohydrure de lithium conduit à l'alcool **20** qui est ensuite oxydé par le bioxyde de manganèse en amino-2 formyl-3 quinoléine (**10**). Au cours de la dernière réaction la température ne dépasse jamais 20°, ce qui limite la polymérisation de **10** et permet de l'obtenir avec un degré de pureté convenable.

#### 2) Préparation de l'amino-3 formyl-4 quinoléine (**11**) et de l'amino-4 formyl-3 quinoléine (**12**). (Schémas 2 et 3).

La méthode utilisée pour la synthèse des aldéhydes **11** et **12** est identique à celle qui est décrite plus haut pour la préparation de l'aldéhyde **10**: les acides **30** et **31** sont transformés en esters **24** et **25**. Ceux-ci sont ensuite réduits par l'hydrure d'aluminium lithium et les alcools obtenus sont oxydés par MnO<sub>2</sub>.

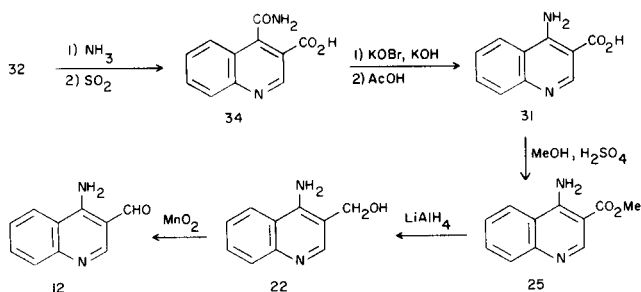
Nous décrivons ci-dessous la synthèse des acides amino quinoléinecarboxyliques **30** et **31** qui constituent les produits de base de ces préparations.

L'anhydride de l'acide quinoléinedicarboxylique-3,4 (**32**) dont la synthèse est décrite par K. Hohenlohe-Oehringen et collaborateurs (17) a permis d'accéder par deux voies parallèles aux amino-acides **30** et **31**:



- d'une part, l'anhydride **32** est transformé en imide **33** par action de l'ammoniaque puis chauffage à 100°. L'imide, ensuite soumis à une dégradation d'Hoffmann donne un mélange des deux acides **30** et **31** dans lequel l'acide amino-3 quinoléinecarboxylique-4 (**30**) est largement prépondérant (Schéma 2).

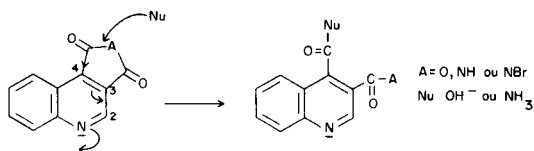
Schéma 3



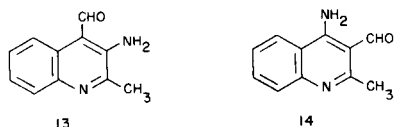
- d'autre part, l'ammoniac réagit avec l'anhydride **32** en solution dans le benzène sec pour donner l'imide **34**. Celui-ci, traité par l'hypobromite de potassium, fournit l'acide amino-4 quinoléinecarboxylique-3 (**31**) (Schéma 3).

Nous nous sommes assurés de la structure des acides **30** et **31** en les décarboxylant puis en comparant les caractéristiques des produits obtenus à celles de l'amino-3 quinoléine et de l'amino-4 quinoléine. Notons que l'acide amino-3 quinoléinecarboxylique-4 a été obtenu par M. Colonna en réduisant l'acide nitro-3 quinoléinecarboxylique-4 (**16**).

On observe une assez bonne régiosélectivité de la réaction de dégradation d'Hoffmann de l'imide **33** et de la réaction de l'ammoniac sur l'anhydride **32**. Des réactions analogues, réalisées dans la série de la pyridine présentent des résultats cohérents avec les nôtres (**18**). La régiosélectivité est vraisemblablement due à l'effet mésomère attracteur de l'atome d'azote pyridinique qui entraîne un appauvrissement électronique des carbonyles situés en para de l'azote cyclique. Une attaque nucléophile sera donc plus facile sur ces carbonyles portés par le sommet 4. De même cet effet mésomère stabilise les intermédiaires de réaction qui se forment avec les carbonyles en 4.



3) Préparation de l'amino-3 formyl-4 méthyl-2 quinoléine (**13**) et de l'amino-4 formyl-3 méthyl-2 quinoléine (**14**).

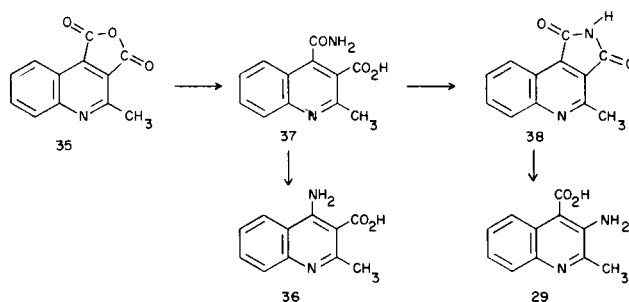


Certains hétérocycles préparés à partir des aminoaldéhydes **11** et **12** sont susceptibles de posséder des propriétés pharmacodynamiques. Citons par exemple les benzo[*h*]naphthyridines-1,6 et les benzo[*f*]naphthyridines-1,7 dont certains dérivés présentent des propriétés antibiotiques et antimalariques (**7**) (**8**).

Il nous a donc semblé intéressant de préparer des aminoaldéhydes ayant des structures proches de celles des composés **11** et **12** mais d'un accès plus facile. C'est le cas de l'amino-3 formyl-4 méthyl-2 quinoléine (**13**) et de son isomère l'amino-4 formyl-3 méthyl-2 quinoléine (**14**). Ces composés sont préparés à partir de l'anhydride de l'acide méthyl-2 quinoléinecarboxylique-3,4 (**35**) dont la synthèse très aisée s'effectue à partir de produits simples (**19**). Le schéma réactionnel est analogue à celui qui a été décrit plus haut pour la préparation des aminoaldéhydes **11** et **12**. Si la transformation des acides amino-3 (-4) méthyl-2 quinoléinecarboxyliques-4 (-3) (**29**) et (**36**) en aminoaldéhydes correspondants **13** et **14** n'appelle pas de remarque particulière, il n'en est pas de même pour la synthèse des acides **29** et **36** à partir de l'anhydride **35**.

En effet, l'action du gaz ammoniac sec sur l'anhydride **35** conduit à un mélange de composés, qui soumis à une dégradation d'Hoffmann, donne les deux aminoacides **29** et **36** en quantités à peu près équivalentes.

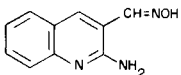
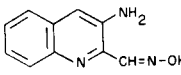
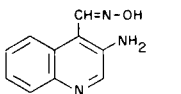
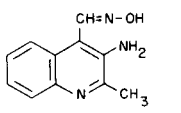
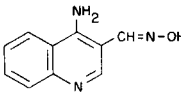
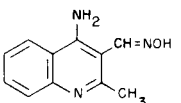
Il est intéressant de noter que les anhydrides **32** et **35** n'ont pas le même comportement vis-à-vis de l'ammoniac. Cette différence est due au remplacement de l'hydrogène situé en 2 dans **32** par un groupe CH<sub>3</sub> dans **35**. Ce groupe méthyle a un encombrement stérique non négligeable. Il peut favoriser la cyclisation de l'acide carbamoyl-4 méthyl-2 quinoléinecarboxylique-3 (**37**) en imide **38**. Ceci expliquerait l'assez grande proportion d'acide **29** formé au cours de la réaction puisque c'est précisément ce composé que fournit sélectivement l'imide **38** par dégradation d'Hoffmann comme le notent W. Lawson et collaborateurs (**20**).



4) Préparation de l'amino-3 formyl-2 quinoléine (**9**). (Schéma 4).

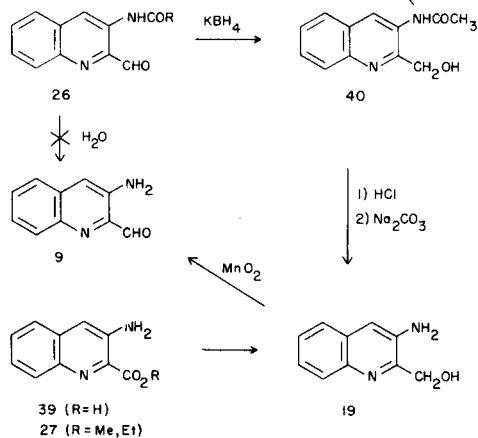
Pour préparer l'amino-3 formyl-2 quinoléine, nous avons apporté une modification au schéma général utilisé jusqu'alors tout en conservant pour la dernière étape la réaction d'oxydation qui avait permis de préparer aisément les autres aminoaldéhydes. C'est ainsi que nous avons synthétisé l'amino-3 hydroxyméthyl-2 quinoléine (**19**) à partir de l'acétamido-3 formyl-2 quinoléine (**26**) et non pas par réduction de l'ester **27**. En effet, lorsque ce travail a été entrepris, ni l'acide **39** ni ses esters **27**

Tableau

	Analyse	F°C	Spectres de R.M.N. (DMSO, $\delta$ ppm/HMDS)							
			NH <sub>2</sub>	OH	CH=	H <sub>2</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub> et H <sub>7</sub>	H <sub>8</sub>
	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O	245	massif à 7,35	11,50	8,35	—	5,60	massif centré à 7,35		
	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O	250	6,43	11,70	8,35	—	massif centré à 7,55			
	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O	257	7,04	11,54	9,05	8,60	—	8,07 ou 7,85	7,39	7,85 ou 8,07
	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O	247 248	6,91	11,54	9,04	(CH <sub>3</sub> ) 2,55	—	8,0 ou 7,72	7,34	7,72 ou 8,0
	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O	>300	7,99	11,18	8,44	8,44	massif centré à 7,6		8,27 (ou H <sub>5</sub> )	
	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O	>300	8,08	11,14	8,55	(CH <sub>3</sub> ) 2,53	massif centré à 7,47		8,14 (ou H <sub>5</sub> )	

n'étaient décrits alors que le composé **26** avait été synthétisé par G. R. Cleo et G. A. Swan (22). Notons cependant qu'une préparation de l'amino-3 quinoléine-carboxylate d'éthyle-2 **27** a été décrite depuis (21).

La préparation de l'amino-3 hydroxyméthyl-2 quinoléine (**19**) à partir de l'acétamido-3 formyl-2 quinoléine (**26**) a été effectuée de la manière suivante (Schéma 4):

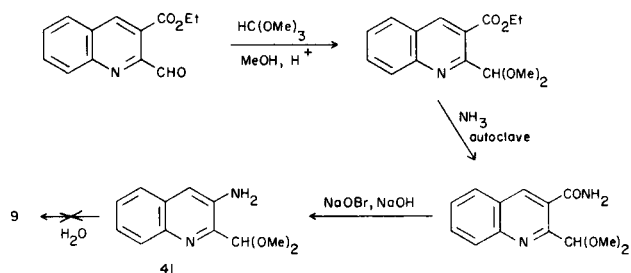


l'action de l'hydruroborate de potassium sur **26** est suivie d'une hydrolyse par une solution diluée d'acide chlorhydrique. L'amino-alcool **19** ainsi obtenu est oxydé par le bioxyde de manganèse pour donner l'amino-3 formyl-2 quinoléine (**9**).

Il aurait semblé logique de préparer l'amino-aldéhyde **9** directement à partir de **26** (R = H, CH<sub>3</sub>) en hydrolysant la fonction amide de ce dernier composé. Les nombreux essais d'hydrolyse que nous avons effectués n'ont jamais permis de préparer le composé **9**. Lorsque les conditions de l'expérience sont telles que l'amide-aldéhyde réagisse, le produit de la réaction ne contient dans les meilleures conditions que très peu d'amino-aldéhyde.

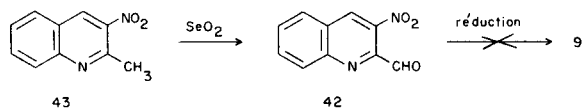
L'oxydation de l'amino-3 hydroxyméthyl-2 quinoléine (**19**) par le bioxyde de manganèse fournit un produit brut qui ne contient, dans les meilleures conditions, que 50% d'aldehyde **9** malgré une étude attentive par rmn des conditions de la réaction (temps et température). Ceci nous a amené à rechercher d'autres schémas réactionnels pour tenter d'obtenir l'amino-aldehyde **9** plus pur:

- nous avons tout d'abord synthétisé l' amino-3 diéthoxyméthyl-2 quinoléine (**41**) en utilisant le schéma réactionnel décrit ci-dessous:



Cependant aucun des essais d'hydrolyse que nous avons tentés n'a conduit au composé **9**.

- puis, nous avons essayé de réduire la nitro-3 formyl-2 quinoléine (**42**) que nous avons obtenue par oxydation de la méthyl-2 nitro-3 quinoléine (**43**) par l'anhydride sélénieux.



Les essais de réduction de **42** par voie chimique donnent des mélanges de composés non identifiables qui ne contiennent pas ou très peu d' amino-aldéhyde **9**. Si l'action de l'hydrogène en présence de catalyseur à pression atmosphérique ne conduit à aucune réaction, par contre sous une pression de l'ordre de 30 bars, c'est l' amino-3 hydroxyméthyl-2 quinoléine (**19**) qui est obtenue.

Nous pensons que les échecs des réactions de préparation de l' amino-3 formyl-2 quinoléine (**9**) sont dus à une relative instabilité de ce dernier. Lorsque le composé **9** se forme au cours des réactions que nous venons de décrire, il réagit rapidement sur lui-même pour donner des polymères et ceci d'autant plus rapidement que la température est plus élevée. Ceci a été confirmé de la manière suivante: si une solution de l' amino-aldéhyde **9** obtenue par oxydation de **19** est portée à la température de reflux du chloroforme, on constate la disparition rapide de **9**. La masse molaire du produit obtenu correspond à environ trois fois celle du composé **9**. Il s'agit sans doute de polymères de structures analogues à celles des polymères de l'*ortho*amino benzaldéhyde décrits par A. Albert et H. Yamamoto (23).

#### Conclusion.

Nous avons synthétisé les quatre *ortho*amino formyl quinoléines substituées sur le cycle pyridinique de la quinoléine ainsi que de nombreux intermédiaires. Ces nouveaux réactifs permettent maintenant d'envisager la préparation de nouveaux hétérocycles notamment des benzonaphthyridines et des pyrimidoquinoléines dont

plusieurs dérivés présentent des propriétés pharmacodynamiques potentielles.

Le comportement des amino-aldéhydes est différent pour chacun des isomères dans les réactions de condensation que nous avons déjà effectuées. Une étude est actuellement en cours pour tenter de relier les réactivités aux structures des amino formyl quinoléines.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur un banc de Kofler et ne sont pas corrigés.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur des spectrographes Perkin-Elmer 237 et Beckman Acculab II.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été tracés sur un appareil Varian A 60. La référence interne est le tétraméthylsilane lorsque le solvant est le deutérochloroforme et l'hexaméthylidisiloxane lorsque le solvant est le DMSO-d<sub>6</sub>.

#### I) Acides amino quinoléinecarboxyliques.

##### 1) Acide amino-3 quinoléinecarboxylique-4 (**30**).

A une solution d'hypobromite de potassium préparée à 0° avec 16,8 g de brome et 260 cm<sup>3</sup> d'une solution d'hydroxyde de potassium à 10%, on additionne en maintenant la température entre 0° et 5°, 19,8 g (0,1 mole) d'imide de l'acide quinoléine-dicarboxylique-3,4 (**33**) en plusieurs fois. Après dissolution totale, on ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'une solution d'hydroxyde de potassium à 10%. Le milieu réactionnel est maintenu 1 heure entre 0° et 5° puis porté à 80° pendant 10 minutes, enfin refroidi à la température ambiante. Après filtration, la solution est acidifiée par l'acide acétique. La suspension est filtrée après un repos de 12 heures. Le précipité est lavé à l'eau. Après séchage, on obtient 11,3 g d'acide amino-3 quinoléinecarboxylique-4 (rendement: 60%).

Le produit brut est purifié par dissolution à chaud dans une solution d'acide chlorhydrique dilué et précipitation par addition d'acétate de sodium, F = 231°, [F litt. = 231-232° (16)].

##### 2) Acide amino-3 méthyl-2 quinoléinecarboxylique-4 (**29**).

Le mode opératoire est identique au précédent (rendement: 60%), F = 221°, [F litt. = 221-223° (20)].

##### 3) Acide amino-4 quinoléinecarboxylique-3 (**31**).

###### a) Acide carbamoyl-4 quinoléinecarboxylique-3 (**34**).

On fait barboter de l'ammoniac à température ambiante jusqu'à saturation dans une suspension de 50 g d'anhydride de l'acide quinoléine-dicarboxylique-3,4 (0,25 mole) dans 500 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre. Lorsque l'anhydride a entièrement réagi (la disparition de l'anhydride est suivie en ir) la suspension est filtrée et le solide est ensuite dissous dans 1000 cm<sup>3</sup> d'eau. La solution est filtrée puis acidifiée par l'anhydride sulfureux. Après 12 heures de repos la suspension est filtrée, le précipité est lavé à l'eau puis réempâté dans l'acétone. On obtient après filtration et séchage, 46 g d'acide carbamoyl-4 quinoléinecarboxylique-3 (rendement: 85%), F > 280°.

###### b) Acide amino-4 quinoléinecarboxylique-3 (**31**).

A une solution aqueuse d'hypobromite de potassium préparée à 0° avec 16,8 g (0,105 mole) de brome et 260 cm<sup>3</sup> d'une solution d'hydroxyde de potassium à 10%, on introduit en plusieurs fois 21 g d'acide carbamoyl quinoléinecarboxylique (**34**) en maintenant la température entre 0° et 10°. En fin d'introduction, on ajoute 160 cm<sup>3</sup> d'une solution d'hydroxyde de po-

tassium à 10%. La température du milieu réactionnel est maintenue 1 heure à 10° puis amenée à 80° pendant 5 minutes. Enfin la solution est refroidie à température ambiante. Le traitement par l'acide acétique fournit 16,4 g d'acide-amino qui est purifié par traitement acide-base (rendement: 90%), F = 250° (décomposition).

4) Acide amino-4 méthyl-2 quinoléinecarboxylique-3 (**36**) et acide amino-3 méthyl-2 quinoléinecarboxylique-4 (**29**).

On fait barboter de l'ammoniac à température ambiante jusqu'à saturation dans une suspension de 106,5 g d'anhydride de l'acide méthyl-2 quinoléinecarboxylique-3,4 dans 1000 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre. On agite pendant 5 heures et on filtre la suspension obtenue. Le solide sec est ensuite dissous dans 2000 cm<sup>3</sup> d'eau. Après filtration, la solution est acidifiée par l'anhydride sulfureux. Le précipité est filtré, lavé à l'eau, réempâté dans l'acétone puis filtré à nouveau. Après séchage le solide obtenu est traité comme en 3b). On obtient de cette manière un mélange des deux acides-amino **36** et **29**.

5) Identification des acides amino quinoléinecarboxyliques.

On chauffe 2 g d'acide amino quinoléinecarboxylique ou de mélange d'isomères pendant 10 minutes à 250°. Le résidu huileux obtenu est repris dans l'éthanol bouillant. Après traitement au noir animal la phase alcoolique est filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit résiduaire est dissous dans le toluène chaud. La suspension obtenue est filtrée puis évaporée sous pression réduite. Les caractéristiques physiques et spectrales des composés obtenus sont comparées à celles de l'acide-amino-3 quinoléine et de l'acide-amino-4 quinoléine.

II) Amino quinoléinecarboxylates de méthyle.

A une solution composée de 100 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré et de 200 cm<sup>3</sup> d'alcool méthylique on ajoute 0,1 mole d'acide-amino. On porte à reflux pendant 7 heures en introduisant quatre fois 50 cm<sup>3</sup> d'une solution d'alcool méthylique à 10% d'acide sulfurique pendant les quatre premières heures. L'excès de méthanol est éliminé à l'évaporateur rotatif. La phase résiduaire est versée sur de la glace puis neutralisée par du carbonate de sodium. Après filtration, le solide et la phase aqueuse sont traités par du chlorure de méthylène. Celui-ci est lavé à l'eau jusqu'à neutralité, séché sur sulfate de magnésium anhydre et évaporé sous pression réduite.

1) Amino-2 quinoléinecarboxylate de méthyle-3 (**23**).

Le composé est purifié par recristallisation dans l'alcool (rendement: 85%), F = 140-141°; rnm (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,68 (singulet, 1H, H<sub>4</sub>), 7,79 (multiplet, 1H, H<sub>5</sub> ou H<sub>8</sub>), 7,32 (massif, 5H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub> ou H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>), 3,85 (singulet, 3H, OCH<sub>3</sub>); ir (bromure de potassium) ν cm<sup>-1</sup>: 1690 (C=O).

Anal. Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 65,3; H, 4,9; N, 13,9. Trouvé: C, 65,2; H, 5,0; N, 13,8.

2) Amino-3 quinoléinecarboxylate de méthyle-4 (**24**) (R = H).

Le composé est purifié par recristallisation dans l'hexane (rendement: 65%), F = 102-104°; rnm (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,61 (singulet, 1H, H<sub>2</sub>), 7,80 (multiplet, 1H, H<sub>8</sub>), 7,39 (multiplet, 2H, H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub>), 8,31 (multiplet, 1H, H<sub>5</sub>), 3,92 (singulet, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,85 (singulet large, 2H, NH<sub>2</sub>); ir (bromure de potassium) ν cm<sup>-1</sup>: 1680 (C=O).

Anal. Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 65,3; H, 4,9; N, 13,9. Trouvé: C, 64,8; H, 4,7; N, 13,9.

3) Amino-3 méthyl-2 quinoléinecarboxylate de méthyle-4 (**24**) (R = CH<sub>3</sub>).

Le composé est purifié par recristallisation dans l'éther de pétrole (rendement: 40%, [rendement litt. (14): 10%]), F = 83°;

[F litt. (14): 83-84°]; rnm (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7,66 (multiplet, 1H, H<sub>8</sub>), 7,27 (multiplet, 2H, H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub>), 8,01 (multiplet, 1H, H<sub>5</sub>), 2,49 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,90 (singulet, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,4 (singulet large, 2H, NH<sub>2</sub>); ir (bromure de potassium) ν cm<sup>-1</sup>: 1670 (C=O).

4) Amino-4 quinoléinecarboxylate de méthyle-3 (**25**) (R = H).

Le composé est purifié par recristallisation dans l'alcool (rendement: 31%), F = 215°; rnm (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,89 (singulet, 1H, H<sub>2</sub>), 7,47 (multiplet, 1H, H<sub>5</sub>), 7,73 (multiplet, 2H, H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub>), 8,34 (multiplet, 1H, H<sub>8</sub>), 3,82 (singulet, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,85 (singulet large, 2H, NH<sub>2</sub>); ir (bromure de potassium) ν cm<sup>-1</sup>: 1700 (C=O).

Anal. Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 65,3; H, 4,9; N, 13,9. Trouvé: C, 65,3; H, 4,8; N, 13,7.

5) Amino-4 méthyl-2 quinoléinecarboxylate de méthyle-3 (**25**) (R = CH<sub>3</sub>).

Le mélange d'acide-amino-4 méthyl-2 quinoléinecarboxylate de méthyle-3 et d'acide-amino-3 méthyl-2 quinoléinecarboxylate de méthyle-4 obtenu par estérification du produit de la réaction décrite en I-4) est traité par l'éther de pétrole à chaud. La séparation des deux isomères s'effectue aisément du fait de l'insolubilité presque totale de l'acide-amino-4 méthyl-2 quinoléinecarboxylate de méthyle-3 dans ce solvant (rendement: 35%), F = 171°; rnm (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7,39 (multiplet, 1H, H<sub>5</sub>), 7,67 (multiplet, 2H, H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub>), 8,25 (multiplet, 1H, H<sub>8</sub>), 2,64 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,85 (singulet, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7,65 (singulet large, 2H, NH<sub>2</sub>); ir (bromure de potassium) ν cm<sup>-1</sup>: 1680 (C=O).

Anal. Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 66,7; H, 5,6; N, 13,0. Trouvé: C, 66,3; H, 5,6; N, 12,7.

III) Amino hydroxyméthyl quinoléines.

1) Réduction des amino quinoléinecarboxylates de méthyle.

A 0,1 mole d'acide-amino quinoléinecarboxylate de méthyle en solution dans le tétrahydrofurane anhydre, on ajoute lentement 4 g d'hydrure mixte d'aluminium et de lithium en maintenant une température inférieure à 5°. La suspension est agitée à cette température pendant 1 heure puis hydrolysée par introduction, goutte à goutte, d'un mélange de 100 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et de 15 cm<sup>3</sup> d'eau. La température doit être maintenue en dessous de 5° pendant toute la durée de l'hydrolyse. Le précipité est filtré puis extrait par quatre fois 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Le mélange eau et tétrahydrofurane est évaporé pour donner les amino-alcools. Ceux-ci sont utilisés sous cette forme au stade suivant de la préparation.

a) Amino-2 hydroxyméthyl-3 quinoléine (**20**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 87%, F = 194°; rnm (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4,49 (singulet, 2H, CH<sub>2</sub>), 8,23 (singulet, 1H, H<sub>4</sub>), 7,35, massif, 4H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub> et H<sub>8</sub>), 6,14 (singulet, 2H, échangeables à l'oxyde de deutérium).

b) Amino-4 hydroxyméthyl-3 quinoléine (**22**) (R = H).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 58%, F = 134°; rnm (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,37 (singulet, 1H, H<sub>2</sub>); 7,55 (multiplet, 1H, H<sub>8</sub> ou H<sub>5</sub>), 7,55 (massif, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>5</sub> ou H<sub>8</sub>), 4,62 (singulet, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,53 (singulet, 2H échangeables à l'oxyde de deutérium).

c) Amino-4 hydroxyméthyl-3 méthyl-2 quinoléine (**25**) (R = CH<sub>3</sub>).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 84%, F = 174°; rnm (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,50 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,60 (singulet, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,37 (singulet, 2H échangeables à l'oxyde de deutérium), 7,42 (massif, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>5</sub> ou H<sub>8</sub>), 8,10 (multiplet, 1H, H<sub>8</sub> ou

H<sub>5</sub>).

d) Amino-3 hydroxyméthyl-4 quinoléine (**21**) (R = H).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, F = 174°; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,53 (singulet, 1H, H<sub>2</sub>), 7,80 (massif, 2H, H<sub>5</sub> et H<sub>8</sub>), 7,45 (massif, 2H, H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub>), 4,83 (singulet, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,58 (singulet, 2H échangeables à l'oxyde de deutérium).

e) Amino-3 hydroxyméthyl-4 méthyl-2 quinoléine (**24**) (R = CH<sub>3</sub>).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 84%, F = 219°; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7,77 (massif, 2H, H<sub>5</sub> et H<sub>8</sub>), 7,30 (massif, 2H, H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub>), 2,47 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,88 (singulet, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,27 (singulet, 2H échangeables à l'oxyde de deutérium).

2) Préparation de l'amino-3 hydroxyméthyl-2 quinoléine (**19**).

a) Acetamido-3 hydroxyméthyl-2 quinoléine (**40**).

Une suspension de 4 g d'acetamido-3 quinaldéhyde et de 0,3 g de borohydrure de sodium dans 200 ml d'éthanol est agitée pendant 2 heures à température ambiante puis filtrée. Par mise à sec du filtrat on obtient 3,6 g de produit brut (rendement: 90%). Il est purifié par recristallisation dans l'eau, F = 152°; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,05 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,98 (singulet, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,7 (multiplet, 2H, H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub>), 8,06 (multiplet, 2H, H<sub>5</sub> et H<sub>8</sub>), 8,92 (singulet, 1H, H<sub>4</sub>), 10,1 (singulet large, 1H, échangeable à l'oxyde de deutérium).

*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 66,7; H, 5,6; N, 13,0. Trouvé: C, 66,5; H, 5,6; N, 12,9.

b) Amino-3 hydroxyméthyl-2 quinoléine (**19**).

Une solution de 0,8 g d'acetamido-3 hydroxyméthyl-2 quinoléine dans 40 ml d'acide chlorhydrique 2N est portée ½ heure à 90° puis refroidie et laissée 1 heure à 5°. Le chlorhydrate d'amino-3 hydroxyméthyl-2 quinoléine qui précipite est filtré. Ce composé est ensuite porté dans une solution de carbonate de sodium à 10% en présence de chlorure de méthylène. Après décantation et lavage à l'eau, la phase organique est séchée puis évaporée pour donner 0,5 g d'amino-3 hydroxyméthyl-2 quinoléine (rendement 75%), F = 128°; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4,68 (doublet, 2H, J = 5 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,43 (multiplet, échangeable à l'oxyde de deutérium, 3H), 7,5 (massif, 5H, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub> et H<sub>8</sub>).

IV) Amino formyl quinoléines.

1) Oxydation des amino hydroxyméthyl quinoléines et des amino hydroxyméthyl methyl-2 quinoléines.

A 0,1 mole d'amino hydroxyméthyl quinoléine en solution dans le tétrahydrofurane anhydre on ajoute 80 g de bioxyde de manganèse fraîchement préparés. Après 12 heures d'agitation à température ambiante on filtre la suspension. Le solide est repris par quatre fois 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Puis les phases organiques réunies sont évaporées sous pression réduite en maintenant impérativement la température en-dessous de 40°. Les produits obtenus sont purifiés soit par recristallisation dans l'éthanol soit par sublimation.

a) Amino-2 formyl-3 quinoléine (**10**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 70% et se présente sous forme d'aiguilles jaunes, F = 197°; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,61 (singulet, 1H, H<sub>4</sub>), 9,96 (singulet, 1H, CHO), 7,3 (singulet large échangeable à l'oxyde de deutérium, NH<sub>2</sub>), 7,5 (massif, 4H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub> et H<sub>8</sub>); ir (bromure de potassium) ν cm<sup>-1</sup>: 1675 (C=O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O: C, 69,7; H, 4,7; N, 16,3. Trouvé: C, 69,6; H, 4,8; N, 16,2.

b) Amino-3 formyl-4 quinoléine (**11**).

Ce composé est un solide jaune qui a été obtenu avec un rendement de 85%, F = 172°; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,48 (singulet, 1H, H<sub>2</sub>), 8,37 (multiplet, 1H, H<sub>5</sub>), 7,35 (multiplet, 2H, H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub>), 7,75 (multiplet, 1H, H<sub>8</sub>), 10,66 (singulet, 1H, CHO), 7,97 (singulet large échangeable à l'oxyde de deutérium, NH<sub>2</sub>); ir (bromure de potassium) ν cm<sup>-1</sup>: 1660 (C=O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O: C, 69,7; H, 4,7; N, 16,3. Trouvé: C, 69,5; H, 4,6; N, 16,3.

c) Amino-3 formyl-4 méthyl-2 quinoléine (**13**).

Ce composé est un solide jaune qui a été obtenu avec un rendement de 85%, F = 174°; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,51 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,24 (multiplet, 2H, H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub>), 8,37 (multiplet, 1H, H<sub>5</sub>), 7,67 (multiplet, 1H, H<sub>8</sub>), 10,8 (singulet, 1H, CHO), 7,94 (singulet large échangeable à l'oxyde de deutérium, NH<sub>2</sub>); ir (bromure de potassium) ν cm<sup>-1</sup>: 1645 (C=O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O: C, 71,0; H, 5,4; N, 15,1. Trouvé: C, 70,5; H, 5,4; N, 15,2.

d) Amino-4 formyl-7 quinoléine (**12**).

Ce composé est un solide blanc jaunâtre qui a été obtenu avec un rendement de 70%, F = 258°; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,68 (singulet, 1H, H<sub>2</sub>), 7,47 (multiplet, 1H, H<sub>5</sub>), 8,41 (multiplet, 1H, H<sub>8</sub>), 7,77 (multiplet, 2H, H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub>), 9,94 (singulet, 1H, CHO), 8,83 (singulet large échangeable à l'oxyde de deutérium, NH<sub>2</sub>); ir (bromure de potassium) ν cm<sup>-1</sup>: 1660 (C=O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O: C, 69,7; H, 4,7; N, 16,3. Trouvé: C, 70,0; H, 4,5; N, 16,1.

e) Amino-4 formyl-3 méthyl-2 quinoléine (**14**).

Ce composé est un solide blanc jaunâtre qui a été obtenu avec un rendement de 90%, F = 262°; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,7 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,32 (multiplet, 1H, H<sub>5</sub>), 7,59 (multiplet, 2H, H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub>), 8,2 (multiplet, 1H, H<sub>8</sub>), 10,29 (singulet, 1H, CHO), 8,89 (singulet large échangeable à l'oxyde de deutérium, NH<sub>2</sub>); ir (bromure de potassium) ν cm<sup>-1</sup>: 1640 (C=O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O: C, 71,0; H, 5,4; N, 15,1. Trouvé: C, 70,7; H, 5,4; N, 15,0.

2) Amino-3 formyl-2 quinoléine (**9**).

A une solution de 0,5 g d'amino-3 hydroxyméthyl-2 quinoléine dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 4 g de bioxyde de manganèse. La suspension est agitée pendant ½ heure à 20°. Après filtration la solution est mise à sec sous pression réduite à une température ne dépassant pas 20°. On obtient ainsi un produit contenant environ 50% d'amino-3 formyl-2 quinoléine; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7,60 (massif de protons aromatiques), 6,73 (singulet large échangeable à l'oxyde de deutérium, 2H, NH<sub>2</sub>), 10,1 (singulet, 1H, CHO); ir (bromure de potassium) ν cm<sup>-1</sup>: 1690 (C=O).

V) Amino hydroxyiminométhyl quinoléines.

A 0,01 mole d'amino formyl quinoléine dans 20 cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique on ajoute 0,85 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 1,85 g de carbonate de sodium dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau. On agite le mélange pendant 4 heures à 80°. On laisse reposer 24 heures au réfrigérateur. Après filtration et recristallisation dans l'alcool éthylique on obtient un produit blanc cristallin.

L'amino-3 hydroxyiminométhyl-2 quinoléine est préparée de manière différente.

A une solution d'une mmole d'amino-3 hydroxyméthyl-2 quinoléine dans 4 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec on ajoute 700

mg de dioxyde manganèse. On agite ½ heure à 20°. Après filtration on ajoute 0,85 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 1,85 g de carbonate de sodium dans 2 cm<sup>3</sup> d'eau. On agite 1 heure à 20°. Puis 20 cm<sup>3</sup> d'eau sont ajoutés et le tétrahydrofurane est évaporé sous pression réduite. L' amino hydroxyiminométhyl-2 quinoléine précipite. L'oxime filtrée, lavée à l'eau et séchée sous vide peut être purifiée par dissolution dans l'alcool à reflux et précipitation par de l'eau. Le rendement par rapport à l' amino-3 hydroxyiminométhyl-2 quinoléine est de 47%.

Les caractéristiques des dérivés obtenus sont rassemblées dans le tableau suivant.

VI) Autres essais d'obtention de l' amino-3 formyl-2 quinoléine.

1) Hydrolyse de l'acétamido-3 formyl-2 quinoléine et de la formamido-3 formyl-2 quinoléine.

a) Acétamido-3 et formamido-3 formyl-2 quinoléine (26).

L'acétamido-3 quinoléine a été obtenue en utilisant la méthode décrite par G. R. Clemo et G. A. Swan (22). La formamido-3 formyl quinoléine a été préparée de la manière suivante:

Formamido-3 méthyl-2 quinoléine.

A une solution de 7,9 g d' amino-3 méthyl-2 quinoléine dans 79 cm<sup>3</sup> d'acide formique, on ajoute 26 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique en 10 minutes. On porte à 50° puis on laisse revenir à température ambiante. Après mise à sec, le précipité recueilli est lavé par l'éther sulfurique puis séché sous pression réduite (rendement: 90%, F = 162°).

Formamido-3 quinaldéhyde (26) (R = H).

A une solution de 8,8 g de formamido-3 méthyl-2 quinoléine-carboxylate dans 39 cm<sup>3</sup> de dioxane, on ajoute en 10 minutes à 60°, 5,6 g d'oxyde de sélénium fraîchement préparés en solution dans 47 cm<sup>3</sup> de dioxane et 4 cm<sup>3</sup> d'eau. On agite à 90°. La suspension est filtrée et l'insoluble est lavé au dioxane. Après mise à sec des filtrats, le formamido-3 quinaldéhyde est extrait du résidu par du benzène bouillant. Le benzène est ensuite concentré puis filtré pour fournir 5,7 g de produit brut (rendement: 60%). Le composé est purifié par recristallisation dans le benzène ou par sublimation, F = 182°; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,48 (singulet, 1H, H<sub>4</sub>), 7,62 (massif des protons aromatiques H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub> et H<sub>8</sub>), 9,90 (singulet, 1H, CHO), 10,47 (singulet large échangeable à l'oxyde de deutérium, 1H, NH), 9,05 (singulet, 1H, N-CHO); ir (bromure de potassium) ν cm<sup>-1</sup>: 1710 (C=O).

Anal. Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 66,0; H, 4,0; N, 14,0. Trouvé: C, 65,7; H, 3,9; N, 13,8.

b) Essais d'hydrolyse.

Hydrolyse acide.

Une solution de 1 g d'acétamido-3 quinaldéhyde dans 50 ml d'acide chlorhydrique 2N est portée à diverses températures et pendant des temps différents. Après refroidissement, la suspension est filtrée. Le filtrat est neutralisé. Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché.

Résultats.

Hydrolyse de quatre jours à 20°: on obtient un produit blanc (F > 260°) dont les caractéristiques spectrales indiquent qu'il ne contient ni amino-aldéhyde ni produit de départ.

Hydrolyse de 2 heures à 60°: les spectres ir et de rmn du produit brut de réaction indiquent la présence de faibles quantités (≅ 10%) d' amino-3 quinaldéhyde.

Des essais d'hydrolyse de la formamido-3 formyl-2 quinoléine ont été effectués soit en phase homogène (acide oxalique dans un mélange de tétrahydrofurane et d'eau ou acide chlorhydrique

dans un mélange éthanol/eau), soit en phase séparée (benzène/eau-acide oxalique).

Lorsqu'il y a hydrolyse on ne récupère pas l' amino-3 quinaldéhyde mais des produits solides de points de fusion élevés et dont les caractéristiques spectrales sont différentes d'un essai à l'autre.

Hydrolyse basique.

Une suspension de 0,4 g d'acétamido-3 quinaldéhyde dans 2 cm<sup>3</sup> de soude N et 8 cm<sup>3</sup> de méthanol est agitée 3 heures à des températures différentes. Après refroidissement, un insoluble est filtré. Des extractions au chlorure de méthylène sont effectuées sur le filtrat. Après séchage, le chlorure de méthylène est mis à sec.

Résultats.

A température ambiante il n'y a pratiquement pas de réaction.

A 40-50°, l'insoluble de la phase aqueuse possède toutes les caractéristiques d'un sel de sodium de l'acide acétamido-3 quinoléinecarboxylique-2; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 9,20 (singulet, 1H, H<sub>4</sub>), 7,53 (massif, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub>), 8,17 (multiplet, 1H, H<sub>8</sub>), 2,07 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>).

Anal. Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na·1,5 H<sub>2</sub>O: C, 51,62; H, 4,33; N, 10,03. Trouvé: C, 51,3; H, 4,44; N, 9,93.

Le produit de la mise à sec du chlorure de méthylène est l'acétamido-3 hydroxyméthyl-2 quinoléine (40).

2) Préparation et essais d'hydrolyse de l' amino-3 diméthoxyméthyl-2 quinoléine (41).

a) Diméthoxyméthyl-2 quinoléinecarboxylate d'éthyle-3.

Une solution de 17,8 g de formyl-2 quinoléine carboxylate d'éthyle-3 dans 56 g d'orthoformiate de méthyle et 96,5 cm<sup>3</sup> de méthanol à laquelle on a ajouté quelques gouttes d'acide sulfurique concentré, est portée à reflux pendant 2 heures (la réaction est suivie par chromatographie en phase gazeuse). Après refroidissement la solution est neutralisée par une solution de potasse alcoolique puis évaporée à sec. Le produit brut est repris par du chloroforme et la solution obtenue filtrée sur de l'alumine activée basique.

On obtient de cette manière 10,7 g de diméthoxyméthyl-2 quinoléinecarboxylate d'éthyle-3, d'aspect huileux (rendement: 50%); rmn (deutériorchloroforme) δ ppm: 8,43 (singulet, 1H, H<sub>4</sub>), 7,82 (massif des protons aromatiques, 4H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub> et H<sub>8</sub>), 4,36 (quadruplet, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3,40 (singulet, 6H, O-CH<sub>3</sub>), 6,13 (singulet, 1H, -CH<), 1,37 (triplet, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

b) Carbamoyl-3 diméthoxyméthyl-2 quinoléine.

Une solution de 10,6 g de diméthoxyméthyl-2 quinoléine-carboxylate d'éthyle-3 dans 210 cm<sup>3</sup> de méthanol saturé d'ammoniac est portée pendant 48 heures à 110° dans un autoclave. La solution est ensuite concentrée jusqu'à un volume de 75 cm<sup>3</sup>. La suspension obtenue est filtrée, ce qui permet d'obtenir après séchage 5,7 g de carbamoyl-3 diméthoxyméthyl-2 quinoléine (rendement: 60%). Ce composé est purifié par filtration sur alumine basique de sa solution dans le méthanol. Il se présente sous la forme d'un produit solide blanc jaunâtre, F = 173°; rmn (deutériorchloroforme) δ ppm: 8,65 (singulet, 1H, H<sub>4</sub>), 7,83 (massif des protons aromatiques, 4H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub> et H<sub>8</sub>), 5,66 (singulet, 1H, -CH<), 3,53 (singulet, 6H, O-CH<sub>3</sub>); ir (bromure de potassium) ν cm<sup>-1</sup>: 1680 (C=O).

Anal. Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 63,4; H, 5,7; N, 11,4. Trouvé: C, 63,4; H, 5,6; N, 11,3.

c) Amino-3 diméthoxyméthyl-2 quinoléine (41).

A une solution aqueuse d'hypobromite de sodium préparée à 0° avec 0,40 cm<sup>3</sup> de brome et 16 cm<sup>3</sup> d'une solution de soude



a 8%, on introduit 1,8 g de carbamoyl-3 diméthoxyméthyl-2 quinoléine. On laisse revenir à température ambiante puis on porte ½ heure à 60°. La phase aqueuse est neutralisée par l'acide acétique puis extraite par le chlorure de méthylène. Après décantation, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. On obtient ainsi 0,9 g d'amino-3 diméthoxyméthyl-2 quinoléine (rendement: 57%),  $F = 57^\circ$ ;  $r_{mn}$  (deutériorchloroforme)  $\delta$  ppm: 7,18 (singulet,  $H_4$ ), 7,43 (massif des protons aromatiques,  $H_5$ ,  $H_6$  et  $H_7$ ), 7,95 (multiplet, 1H,  $H_8$ ), 4,42 (2H,  $NH_2$ ), 5,45 (singulet, 1H,  $-CH<$ ), 3,50 (singulet, 6H,  $OCH_3$ ).

*Anal.* Calculé pour  $C_{12}H_{14}N_2O_2$ : C, 66,1; H, 6,4; N, 12,8. Trouvé: C, 65,9; H, 6,4; N, 12,6.

#### Essais d'hydrolyse.

Des essais d'hydrolyse de l'amino-3 diméthoxyméthyl-2 quinoléine ont été effectués par de l'acide paratoluène sulfonique, par l'acide oxalique et par l'acide chlorhydrique dans différentes conditions. Ces essais n'ont jamais permis de mettre en évidence la formation d'amino-3 quinaldéhyde. Lorsque l'hydrolyse à lieu on recueille en fin de réaction des produits lourds qui sont sans doute des polymères de l'amino-aldéhyde.

D'autres essais d'hydrolyse ont été effectués en milieu hétérogène par de la silice, de l'alumine, des résines amberlites, irc 50. Les essais ne restituent que le produit de départ.

3) Préparation et essais de réduction de la nitro-3 formyl-2 quinoléine.

#### a) Préparation de la nitro-3 formyl-2 quinoléine (42).

A une suspension de 8,2 g de nitro-3 méthyl-2 quinoléine dans 75  $cm^3$  de dioxane on ajoute en 10 minutes à 60°, 8,85 g d'oxyde de sélénium fraîchement préparés en solution dans 23  $cm^3$  de dioxane et 6  $cm^3$  d'eau. On agit pendant 6 heures à 90° puis on filtre à chaud. Après évaporation du solvant, le produit est extrait du benzène par une solution d'acide chlorhydrique 2N. L'acide est ensuite neutralisé par du carbonate de sodium et le nitro-3 quinaldéhyde est extrait de la phase aqueuse par de l'éther sulfurique. L'éther est lavé à l'eau puis mis à sec. On obtient ainsi 5,4 g de nitro-3 formyl-2 quinoléine qui est recristallisé dans du chlorure de méthylène (rendement: 60%),  $F = 141^\circ$ ;  $r_{mn}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 9,07 (singulet, 1H,  $H_4$ ), 7,95 (massif des protons aromatiques,  $H_5$ ,  $H_6$ ,  $H_7$  et  $H_8$ ), 10,03 (singulet, 1H, CHO);  $ir$  (bromure de potassium)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1720 (C=O).

*Anal.* Calculé pour  $C_{10}H_6N_2O_3$ : C, 59,4; H, 3,0; N, 13,9. Trouvé: C, 59,1; H, 2,9; N, 13,4.

#### b) Essais de réduction.

Les essais de réduction chimique par le sulfate ferreux et l'ammoniaque ou par le sulfure de sodium conduisent à des mélanges de produits difficilement identifiables.

Les essais de réduction catalytique ont conduit à des résultats différents selon les conditions.

Une suspension de 0,5 g de nitro-3 quinaldéhyde dans 300  $cm^3$  d'éthanol est hydrogénée sous pression en présence de quelques

mg de nickel de Raney. La pression est montée progressivement de 10 à 40 bars et la température de 30° à 80°. On obtient ainsi l'amino-3 hydroxyméthyl-2 quinoléine.

#### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) David Saint-Clair Black, H. Corrie Bos Vanderzalm et Angus J. Hartshorn, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, **12**, 657 (1976).
- (2) P. Friedlander, *Ber.*, **15**, 272 (1882).
- (3) A. Bischler, *ibid.*, **24**, 506 (1891).
- (4) C. D. Jones et T. Suarez, *J. Org. Chem.*, **37**, 3622 (1972).
- (5) P. Shanmugam et R. Palaniappan, *Z. Naturforsch.*, **28**, 196 (1973).
- (6) T. Kametani, H. Takeda, F. Satoh et S. Takano, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 77 (1973).
- (7) G. Y. Leshner, U. S. Patent 3,300,499; *Chem. Abstr.*, **66**, 95020f (1957).
- (8) K. A. Roseman, M. M. Gould, W. H. Linfield et B. E. Edwards, *J. Med. Chem.*, **13**, 230 (1970).
- (9) V. Oakes, R. Pascoe et H. N. Rydon, *J. Chem. Soc.*, 1054 (1956).
- (10) W. L. F. Armarego, *ibid.*, 4101 (1962).
- (11) A. Albert et F. Reich, *ibid.*, 1370 (1960).
- (12) A. Decormeille, G. Quéguiner et P. Pastour, *C. R. Acad. Sci., Sér. C*, **280**, 381 (1975).
- (13) E. C. Taylor et N. W. Kalenda, *J. Org. Chem.*, **18**, 1755 (1953).
- (14) J. M. Gulland et R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 127, 1493 (1925).
- (15) M. Hawes et D. K. S. Goreki, *J. Med. Chem.*, **16**, 849 (1973).
- (16) M. Colonna, *Chem. Zentralb.*, **1**, 2131 (1942).
- (17) K. Hohenlohe-Oehringen, A. Rhomberg et H. Bretschneider, *Monatsh. Chem.*, **97**, 135 (1966).
- (18) S. Gabriel et C. Coleman, *Ber.*, **35**, 2832 (1902); Goldschmiedt et Stache, *Monatsh. Chem.*, **10**, 156 (1889); Kirpal, *ibid.*, **23**, 289 (1902).
- (19) V. M. Michtovicht, *Bull. Soc. Chim. France*, **6**, 1156 (1939).
- (20) W. Lawson, W. H. Perkin et R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 125, 626 (1924).
- (21) G. Westphal, A. Scheybal, B. Lipke et F. G. Weber, *Pharmazie*, **31**, 770 (1976).
- (22) G. R. Clemo et G. A. Swan, *J. Chem. Soc.*, 867 (1945).
- (23) A. Albert et H. Yamamoto, *J. Chem. Soc.*, **8**, 956 (1966).

#### English Summary.

The four *o*-aminoformylquinolines substituted on the pyridine ring were synthesized from the corresponding aminoquinoline-carboxylic acids. This convenient method was used to prepare the four isomers and among them the 2-formyl-3-aminoquinoline which is not very stable. These new compounds provide new nitrogen-containing heterocycles having potential pharmaceutical properties.