

Alain Godard et Guy Quéguiner\*

Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen, Faculté des Sciences et des Techniques de Rouen, 76130, Mont-Saint-Aignan, France

Reçu le 4 avril 1983

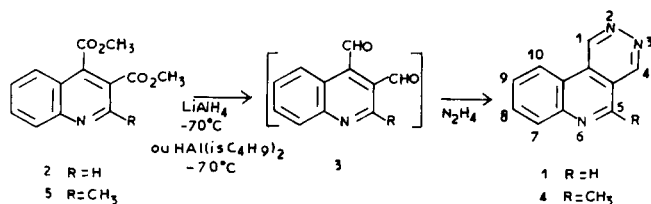
Une nombre important de pyridazino[4,5-c]quinoléines a été synthétisé à partir de quinoléines disubstituées en 3 et 4. Ces synthèses ont permis de mettre en évidence l'importance de contraintes stériques lors des réactions de cyclisation. Certains hétérocycles ont été testés pour leur propriétés antitumorales.

*J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 27 (1984).

Les hétérocycles analogues de la phtalazine se sont montrés d'un grand intérêt tant sur le plan chimique que biologique. Mais jusqu'alors les hétérocycles de cette série dans lesquels le cycle benzénique est remplacé par un cycle quinoléine n'ont fait l'objet que de peu de travaux.

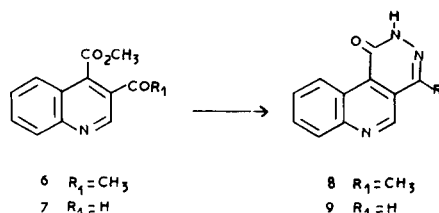
Dans des publications précédentes nous avons décrit la synthèse de pyridazino[4,5-*b*]quinoléines et de pyrido[2,3-*f*]phtalazines [1] [2]. Nous décrivons dans la présente publication la synthèse de pyridazino[4,5-*c*]quinoléines substituées ou non à partir de quinoléines substituées en 3 et 4.

L'hétérocycle non substitué **1** a été préparé à partir de la quinoléine dicarboxylate de méthyle-3,4 (**2**) [3]. Le diester **2** est réduit à basse température par un excès contrôlé d'hydrure d'aluminium et de lithium. La diformyl-3,4 quinoléine (**3**) R = H qui est le produit attendu de la réaction n'a pu être isolé ni sous la forme dialdéhyde ni sous une autre forme. La préparation de la pyridazino[4,5-*c*]quinoléine (**1**) a été réalisée par réaction de l'hydrazine sur le mélange réactionnel de réduction.

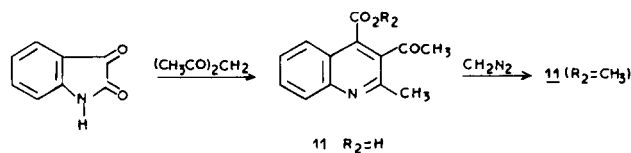


L'homologue de **1** substitué en 5 par un groupe méthyle (**4** (R = CH<sub>3</sub>)) a été préparé de manière analogue à partir de la méthyl-2 quinoléinedicarboxylate de méthyle-3,4 (**5**). L'hydrure d'aluminium et de lithium est remplacé par l'hydrure de diisobutyl aluminium.

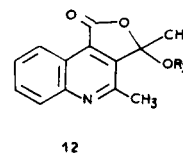
La réaction de l'hydrazine avec l'acétyl-3 quinoléinecarboxylate de méthyle-4 (**6**) [4] ou avec la formyl-3 quinoléinecarboxylate de méthyle-4 (**7**) [5] conduit aux hydr-oxy-1 (ou oxo-1 dihydro-1,4) pyridazino[4,5-*c*]quinoléines correspondantes **8** et **9**.



Afin de préparer l'homologue de **8** substitué en 5 par un groupe méthyle **14** nous avons tout d'abord tenté de synthétiser la méthyl-2 acétyl-3 quinoléine carboxylate de méthyle-4 (**11**) (R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>) en utilisant une méthode due à G. J. Stéfanovic et coll. [6] à partir de l'acétylacétone et l'isatine en milieu basique.



Nous avons repris cette réaction dans les conditions utilisées par les auteurs précédemment cités et nous avons obtenu un composé dont l'étude des caractéristiques spectrales indique qu'il se trouve en réalité sous forme lactol **12** (R<sub>3</sub> = H).

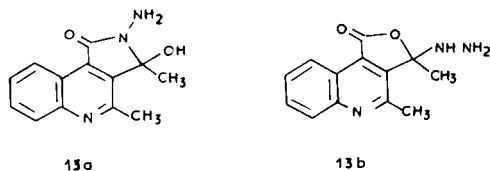


En effet, le spectre infrarouge de **12** (R<sub>3</sub> = H) ne comporte qu'une seule bande d'absorption C=O à 1750 cm<sup>-1</sup>. L'estérification de **12** (R<sub>3</sub> = H) par le méthanol en milieu acide conduit au pseudoester **12** (R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>); ir (bromure de potassium): ν cm<sup>-1</sup> 1765 (C=O). Cette hypothèse est confirmée par l'analyse des spectres de rmn des composés préparés.

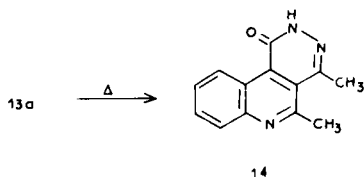
La cyclisation en lactol des acides aromatiques substitués en ortho par un groupe acétyle est connue et a été bien étudiée en série homoaromatique. K. Hohenlohe-Oehringen a en outre observé ce phénomène pour quel-

ques dérivés de l'acide cinchoninique mais non pour l'ester dérivé **6** [7] ce qui correspond à nos propres observations. Cette différence de comportement de **6** et de **12** ne peut s'expliquer que par la présence en position 5 d'un groupe méthyle pour **12** qui, par un effet de contrainte stérique, favorise la cyclisation.

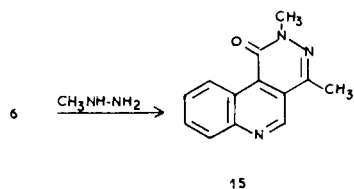
L'hydrazine réagit avec le pseudo ester **12** ( $R = CH_3$ ) pour donner un composé **13** qui peut avoir l'une des deux structures **13a** ou **13b**.



Nous lui avons attribué la structure amino-2 oxo-1 hydroxy-3 diméthyl-3,4 dihydro-1,3 pyrrolo[3,4-c]quinoléine (**13a**) par analogie avec les pseudo amides obtenues par K. Hohenlohe-Oehringen et A. Rhomberg [7] pour des réactions comparables. Le composé **13a** se transforme au point de fusion en oxo-1 diméthyl-4,5 dihydro-1,2 pyridazino[4,5-c]quinoléine (**14**).

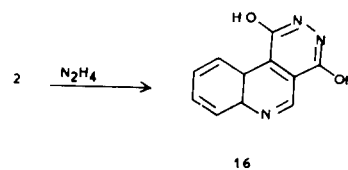


Les hétérocycles **8**, **9** et **14** sont susceptibles de se présenter sous deux formes tautomères: hydroxy-1 pyridazino[4,5-c]quinoléine et oxo-1 dihydro-1,2 pyridazino[4,5-c]quinoléine. Nous avons comparé les caractéristiques spectrales des composés **8**, **9** et **14** avec celles de la diméthyl-2,4 oxo-1 dihydro-1,2 pyridazino[4,5-c]quinoléine (**15**) (Tableau 1) préparée par réaction de la méthylhydrazine avec la quinoléine **6**.

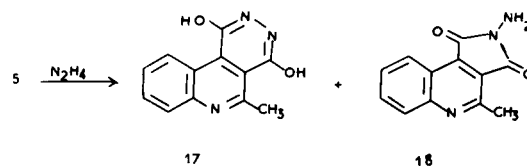


Nous pensons que la forme tautomère prédominante de **8**, **9** et **14** est la forme oxo-1 dihydro-1,2 pyridazino[4,5-c]quinoléine, car leurs spectres infrarouges et de rmn sont analogues à ceux de **15** qui possède une structure oxo-dihydro bloquée.

La dihydroxy-1,4 pyridazino[4,5-c]quinoléine **16** et (ou) ses formes tautomères a été obtenue par réaction de l'hydrazine et de la quinoléine dicarboxylate de méthyle-3,4 (**2**).



Traitée de manière analogue la méthyl-2 quinoléinedicarboxylate de méthyle-3,4 (**5**) fournit un mélange de dihydroxy-1,4 méthyl-5 pyridazino[4,5-c]quinoléine **17** et d'oxo-1 diméthyl-4,5 dihydro-1,2 pyridazino[4,5-c]quinoléine **18**.

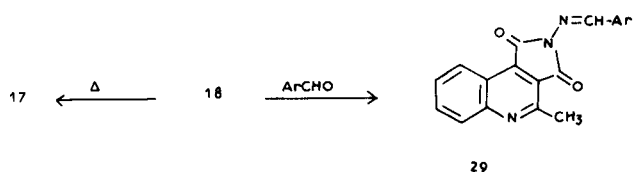


L'hydrazide cyclique **17** et quelques dérivés ont été décrits par D. Kreysiig [8] et W. Ried et coll. [9]. Quant à la structure du *N*-amino imide **18**, elle a été établie après étude de son spectre infrarouge et comparaison de son comportement chimique avec celui du *N*-amino phtalimide. Le spectre infra-rouge de **18** présente une bande NH à  $3340\text{ cm}^{-1}$  et une forte bande CO de fréquence élevée ( $\nu\text{ C=O}$ ,  $1720\text{ cm}^{-1}$ ) justifiée par la situation des groupements dans un cycle pentagonal tendu. D'autre part, comme le *N*-aminophtalimide, ce composé **18** réagit aisément avec les aldéhydes aromatiques et se transforme à chaud (température d'ébullition de la quinoléine) en hydrazide cyclique **17**.

Tableau 1

rmn (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm

Composé No.	ir, KBr $\nu\text{ cm}^{-1}\text{ C=O}$	H <sub>a</sub>	H <sub>b</sub>	H <sub>c</sub>	H <sub>d</sub> et H <sub>e</sub>	H <sub>f</sub>	autres protons
<b>9</b>	1660	8,57	9,37	8,10	7,81	9,71	13,25 (NH)
<b>8</b>	1670	—	9,38	8,10	7,8	9,80	2,67 (CH <sub>3</sub> ), 12,97 (NH)
<b>14</b>	1640	—	—	7,76	—	9,83	2,76 et 3,05 (CH <sub>3</sub> ), 12,8 (NH)
<b>15</b>	1650	—	9,50	8,0	—	9,80	2,6 et 3,7 (CH <sub>3</sub> )

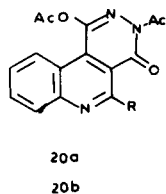
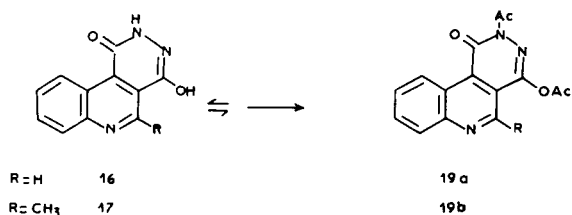


Il est à noter que Drew et coll. [10] ont observé une isomère analogue dans la série de la phtalazine ainsi que Robba et coll. dans la série du pyridazino benzofuranne [11].

Le fait que les esters **2** et **5** ne se comportent pas de la même manière vis à vis de l'hydrazine est à rapprocher de ce que nous avons observé pour les composés **12** et **13**. En effet, ici encore, l'encombrement stérique du groupement méthyle lié à celui du proton  $H_8$  de la molécule **5** semble jouer un rôle important en favorisant la formation d'un cycle à cinq sommets **18** au dépend d'un cycle à six sommets **17**.

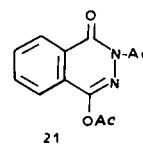
Les hétérocycles dérivés de la pyridazino[4,5-*c*]quinoléine dont nous venons de décrire la synthèse ont été soumis à quelques transformations notamment par action de l'anhydride acétique et par action de l'oxychlorure de phosphore.

L'anhydride acétique réagit avec les composés **16** et **17** pour donner chacun deux dérivés diacylés. Nous avons attribué à ces deux composés les structures des isomères *N,O*-acylés **19** et **20**.



En effet, les spectres de  $^1\text{H}$  des mélanges de produits bruts présentent des signaux attribués aux groupes

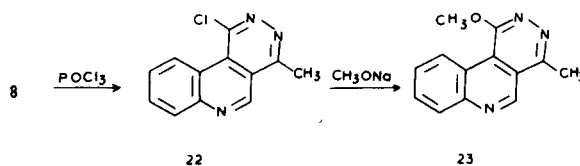
$\text{COCH}_3$  vers 2,7 et 2,5 ppm. Ceci correspond respectivement à deux groupes *N*-Ac et *O*-Ac comme pour l'acétoxy-1 acétyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 phtalazine **21** [12].



Les structures des deux isomères **19** et **20** ont été identifiées grâce à l'étude de leurs spectres de  $^1\text{H}$ . Lors de la réaction de l'hydrazide **16** avec  $\text{Ac}_2\text{O}$  l'un des deux isomères *N,O*-acylé a pu être isolé. La comparaison des spectres de **19a** et **20a** a attiré notre attention sur le fait que le spectre de l'un des isomères possède un signal se présentant sous forme d'un multiplet situé à un champ faible ( $\delta = 9,73$  ppm). Ce signal peut être attribué au proton  $H_{10}$  de **19a** car le déplacement chimique peut se justifier par la proximité d'un groupe carbonyle dans le plan comme dans le composé **15**. Dans le spectre de **20a** le multiplet le plus déblindé se situe à 8,77 ppm (tableau 2).

Les structures des composés **19b** et **20b** ont été identifiées par comparaison de leurs spectres de  $^1\text{H}$  avec ceux des composés analogues **19a** et **20a**.

La chloro-1 méthyl-4 pyridazino[4,5-*c*]quinoléine **22** est obtenue après chauffage de **8** à la température d'ébullition de  $\text{POCl}_3$ . La substitution nucléophile du chlore du dérivé monochloré **22** par le méthylate de sodium conduit aisément au composé **23**.



Les dichloro-1,4 pyridazino[4,5-*c*]quinoléines **24** et les dérivés méthoxylés correspondants **25** ont été préparés de manière analogue.

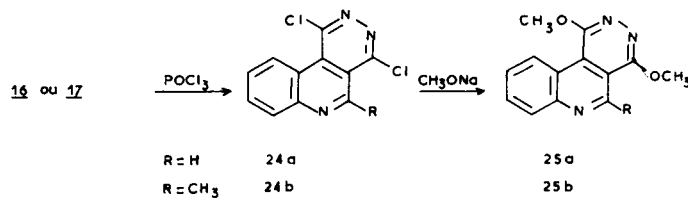
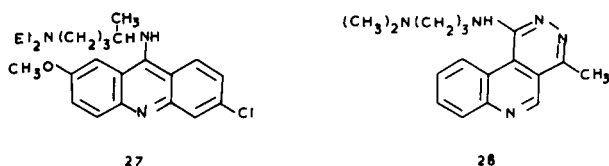


Tableau 2

rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm

Composé No.	$H_5$	$H_7$	$H_8$ et $H_9$	$H_{10}$	$\text{NCOCH}_3$	$\text{OCOCH}_3$	$\text{Ar CH}_3$
<b>19a</b>	9,14	8,25	7,9	9,73	2,70	2,52	—
<b>20a</b>	9,84	8,35	7,9	8,77	2,72	2,56	—
<b>19b</b>	—	—	7,9	9,68	2,75	2,45	3,0
<b>20b</b>	—	—	7,9	8,64	2,72	2,48	3,17

Dans le cadre d'une étude générale de structures polycycliques hétéroaromatiques comme agents antitumoraux potentiels agissant par intercalation [13], nous avons pensé qu'il serait intéressant de soumettre les composés **19**, **23** et **25** à des tests sur la tumeur expérimentale L 1210 [14]. De plus, nous avons tenté de nous rapprocher de structures polycycliques actives comme la quinacrine (**27**) ou certains dérivés de l'ellipticine **26** [15] en greffant une chaîne alkyl-amino dialkylamino car ce type de substituant semble jouer un rôle intéressant sur l'activité des composés précédemment cités. Les composés **19**, **23** et **25** possèdent une toxicité moyenne mais pas d'efficacité sur la tumeur expérimentale L 1210. Le composé **28** possède une toxicité du même ordre que celle des autres composés de cette série.



## 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 un spectrographe Beckman Acculab II. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été tracés sur un appareil Varian T60. La référence interne est le TMS lorsque le solvant est le deutériochloroforme et l'hexaméthylsiloxane lorsque le solvant est le DMSO- $d_6$ .

### Réduction de la quinoléinedicarboxylate de méthyle-3,4 (**2**).

Une solution de 3 g de quinoléinedicarboxylate de méthyle-3,4 (**2**) dans 200 ml de tétrahydrofurane est portée à  $-65^\circ$ . L'hydrure d'aluminium et de lithium est introduit par petites fractions. La réaction est suivie par prélèvement d'échantillons et chromatographie en phase gazeuse. L'hydrure est introduit jusqu'à disparition totale du pic attribué à la formyl-3 quinoléinedicarboxylate de méthyle-4 (**7**) formé intermédiairement. Le mélange réactionnel est alors hydrolysé à  $-65^\circ$  par un mélange d'acide acétique, de tétrahydrofurane et d'eau (7 ml d'acide acétique, 7 ml de tétrahydrofurane et 1,8 ml d'eau par gramme d'hydrure utilisé). Après retour à la température ambiante le solide est filtré puis extrait par le toluène. Le tétrahydrofurane est évaporé à sec et le résidu de l'évaporation est extrait trois fois par 100 ml de toluène. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées pour donner une huile à moitié cristallisée qui est utilisée sous cette forme pour la suite de la manipulation.

### Pyridazino[4,5-c]quinoléine (**1**).

Une solution de 1 g de produit brut obtenu précédemment et de 300 mg d'hydrazine hydratée dans la quantité minimum d'éthanol pour dissolution totale est portée à reflux pendant une demi-heure. Après évaporation du solvant, le résidu est extrait par le chlorure de méthylène. L'huile est

purifiée par chromatographie liquide sur une colonne d'alumine activée neutre (éluant: chlorure de méthylène) et sublimation. Le composé a un point de fusion de  $238^\circ$ ; rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 10,32 (large singulet, 1H, H<sub>1</sub>), 9,71 (large singulet, 1H, H<sub>4</sub>), 9,43 (singulet, 1H, H<sub>5</sub>), 8,70 (multiplet, 1H, H<sub>10</sub>), 8,35 (multiplet, 1H, H<sub>7</sub>), 7,97 (massif, 2H, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>).

Anal. Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>: C, 72,9; H, 3,9; N, 23,2. Trouvé: C, 73,0; H, 3,5; N, 23,3.

### Réduction de la méthyl-2 quinoléinedicarboxylate de méthyle-3,4 (**5**).

Une solution de 5,2 g de composé **5** dans 300 ml de toluène anhydre est portée à  $-65^\circ$ . Puis 14,2 ml d'hydrure de diisobutylaluminium sont introduits à cette température en une demi-heure. Après un temps de réaction de quatre heures et demi, le mélange est hydrolysé par 33 ml d'éther éthylique, 14 ml d'acide acétique est 3,3 ml d'eau. Après retour à la température ambiante, le solide est filtré puis lavé par du toluène. Les phases organiques réunies sont évaporées pour donner une huile à demi cristallisée.

### Méthyl-5 pyridazino[4,5-c]quinoléine (**4**).

L'huile brute obtenue ci-dessus est traitée de la même manière que pour la préparation du composé **1**. Le composé **4** a un point de fusion de  $244^\circ$ ; rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 10,36 (large singulet, 1H, H<sub>1</sub>), 9,88 (large singulet, 1H, H<sub>4</sub>), 8,65 (multiplet, 1H, H<sub>10</sub>), 8,20 (multiplet, 1H, H<sub>7</sub>), 7,86 (massif, 2H, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>), 3,12 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>).

Anal. Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>: C, 73,8; H, 4,6; N, 21,5. Trouvé: C, 73,6; H, 4,6; N, 21,7.

### Formyl-3 quinoléinedicarboxylate de méthyle-4 (**7**).

Une solution de 3,9 g de diester **2** dans 200 ml de tétrahydrofurane est traitée par l'hydrure d'aluminium et de lithium à  $-65^\circ$ . La réaction est suivie par chromatographie en phase gazeuse d'échantillons prélevés et analysés. Lorsque le diester a presque complètement réagi le mélange est traité dans les conditions déjà décrites plus haut. L'analyse du spectre de rmn de l'huile brut obtenue indique qu'il s'agit d'un mélange de diester **2** et du composé **7**. La purification par chromatographie liquide sur alumine activée neutre (éluant: chloroforme) et recristallisation dans l'hexane fournit 520 mg de **7** (15%, F =  $109^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1690 et 1725; rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 10,2 (singulet, 1H, CHO), 9,28 (singulet, 1H, H<sub>2</sub>), 7,9 (massif, 4H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub> et H<sub>8</sub>), 4,08 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 9,35 (singulet, 1H, H<sub>2</sub>), 10,25 (singulet, 1H, CHO), 7,9 (massif, 4H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub> et H<sub>8</sub>), 4,03 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>).

Anal. Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>: C, 67,0; H, 4,2; N, 6,5. Trouvé: C, 66,6; H, 4,1; N, 6,2.

### Oxo-1 dihydro-1,2 pyridazino[4,5-c]quinoléine (**9**).

Une solution de 500 mg de formyl-3 quinoléinedicarboxylate de méthyle-4 (**7**) et 10 ml d'éthanol et de 150 mg d'hydrazine hydratée est portée à reflux pendant une heure. Le solide qui précipite au refroidissement est filtré puis purifié par sublimation pour donner 250 mg du composé **9** (55%), F >  $260^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1660 (C=O); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 9,71 (multiplet, 1H, H<sub>10</sub>), 9,37 (singulet, 1H, H<sub>5</sub>), 8,57 (singulet, 1H, H<sub>4</sub>), 8,10 (multiplet, 1H, H<sub>7</sub>), 7,81 (massif, 2H, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>), 13,25 (singulet, 1H, NH).

Anal. Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O: C, 67,0; H, 3,6; N, 21,3. Trouvé: C, 67,0; H, 3,7; N, 21,6.

### Méthyl-4 oxo-1 dihydro-1,2 pyridazino[4,5-c]quinoléine (**8**).

Le mode opératoire est identique à celui décrit plus haut pour la synthèse de **9**. Le composé **7** est remplacé par l'acétyl-3 quinoléinedicarboxylate de méthyle-4 dont la synthèse a été décrite par K. Hohenlohe-Oehringen et coll. [4], (rendement: 71%); le point de fusion du composé **8** est >  $260^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1670 (C=O); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 9,80 (multiplet, 1H, H<sub>10</sub>), 9,38 (singulet, 1H, H<sub>5</sub>), 8,1 (multiplet, 1H, H<sub>7</sub>), 7,8 (massif, 2H, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>), 2,67 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>), 12,97 (singulet, 1H, NH).

Anal. Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O: C, 68,2; H, 4,3; N, 19,9. Trouvé: C, 68,2; H, 3,9; N, 20,0.

### Lactol de l'acide acétyl-3 méthyl-2 quinoléinedicarboxylique-4 (**12**) (R<sub>3</sub> = H).

A une solution de 36 g d'acétylacétone dans 40 ml d'éthanol, on ajoute 8,8 g d'isatine en solution dans 22,4 g de potasse (15%). Ce mélange est porté à reflux pendant six heures. Après évaporation de l'éthanol, la phase aqueuse est extraite par l'éther puis acidifiée à pH = 1-2. On ob-

tient 5,6 g d'une huile qui cristallise (41%),  $F = 196-198^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1750 (C=O); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 8,62 (multiplet, 1H, H<sub>5</sub>), 8,2 (multiplet, 1H, H<sub>8</sub>), 7,78 (massif, 2H, H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub>), 2,78 et 1,88 (deux singulets,  $2 \times 3\text{H}$ , CH<sub>3</sub>).

Le produit est purifié par solubilisation dans une solution de bicarbonate de sodium et reprécipitation par l'acide chlorhydrique.

Pseudo ester **12** ( $R_3 = \text{CH}_3$ ).

Une solution de 7,5 g de lactol **12** ( $R_3 = \text{H}$ ), de 15 g d'acide sulfurique et de 50 ml de méthanol est portée au bain-marie pendant une heure. Après évaporation de l'acool la solution est portée dans 150 ml de chloroforme et neutralisée par le carbonate de sodium. Après filtration, décantation, extraction et séchage, la phase organique est évaporée pour donner 2 g de pseudo ester **12** ( $R_3 = \text{CH}_3$ ) 25%,  $F = 124-125^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1765 (C=O); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 8,8 (multiplet, 1H, H<sub>5</sub>), 8,13 (multiplet, 1H, H<sub>8</sub>), 7,73 (massif, 2H, H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub>), 3,16, 2,86 et 1,97 (3 singulets,  $3 \times 3\text{H}$ , CH<sub>3</sub>).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ : C, 69,1; H, 5,4. Trouvé: C, 68,7; H, 5,4.

Amino-2 oxo-1 hydroxy-3 diméthyl-3,4 dihydro-1,3 pyrrolo[3,4-*c*]quinoléine (**13a**).

Une solution de 1 g de composé **12** ( $R = \text{CH}_3$ ) de 0,400 g d'hydrazine hydratée dans quelques ml d'éthanol est portée à la température de reflux de l'alcool pendant une journée. Un précipité apparaît à chaud. Après refroidissement on récupère 0,8 g d'un mélange de composé **13a** (environ 85%) et d'oxo-1 diméthyl-4,5 dihydro-1,2 pyridazino[4,5-*c*]quinoléine (**14**) (environ 15%). Le composé **13a** est purifié par recristallisation dans l'éthanol (70%),  $F > 270^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu$  1685 (C=O); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 8,83 (multiplet, 1H, H<sub>9</sub>), 7,8 (massif, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub> et H<sub>8</sub>), 6,42 (singulet, échangeable avec eau lourde 1H, OH), 4,63 (singulet, échangeable avec eau lourde, 2H, NH<sub>2</sub>), 1,67 et 2,8 (2 singulets,  $2 \times 3\text{H}$ , CH<sub>3</sub>).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 64,2; H, 5,5. Trouvé: C, 64,1; H, 5,4.

Oxo-1 diméthyl-4,5 dihydro-1,2 pyridazino[4,5-*c*]quinoléine (**14**).

L' amino pyrrolo[3,4-*c*]quinoléine (**13a**) précédemment obtenue (1g) est portée à une température supérieure à son point de fusion. Après refroidissement, le composé obtenu est lavé par l'éthanol chaud. On obtient 0,9 g d'hétérocycle (98%),  $F > 260^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1640 (C=O); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 9,83 (multiplet, 1H, H<sub>10</sub>), 7,76 (massif, 3H, H<sub>9</sub>, H<sub>8</sub> et H<sub>7</sub>), 2,76 et 3,05 (2 singulets,  $2 \times 3\text{H}$ , CH<sub>3</sub>), 12,8 (singulet large, échangeable avec eau lourde 1H, NH).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ : C, 69,3; H, 4,9; N, 18,7. Trouvé: C, 69,2; H, 5,0; N, 18,7.

Diméthyl-2,4 oxo-1 dihydro-1,2 pyridazino[4,5-*c*]quinoléine (**15**).

Une solution de 2,5 g d'acétyl-3 quinoléinecarboxylate d'éthyle-4 de 0,5 g de méthylhydrazine dans l'éthanol est portée à température de reflux de l'alcool pendant une demi-heure. On obtient après refroidissement 1,9 g d'hétérocycle **15** (82%),  $F = 193^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1650 (C=O); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 9,8 (multiplet, 1H, H<sub>10</sub>), 8,0 (massif, 3H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>), 9,5 (singulet, 1H, H<sub>5</sub>), 2,6 et 3,7 (s singulets  $2 \times 3\text{H}$ , CH<sub>3</sub>).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ : C, 69,3; H, 4,9; N, 18,7. Trouvé: C, 69,5; H, 4,9; N, 18,2.

Dihydroxy-1,4 pyridazino[4,5-*c*]quinoléine (**16**).

A une solution de 4,9 g de quinoléinecarboxylate de méthyle-3,4 dans la quantité minimum d'éthanol pour dissolution complète on ajoute goutte à goutte avec agitation une solution de 3 g d'hydrazine hydratée dans 20 ml d'éthanol. Après un reflux de deux heures et un repos d'une nuit, le précipité rouge qui apparaît est filtré puis lavé avec l'éthanol chaud. Le sel obtenu est remis en solution dans l'eau. La solution est acidifiée par HCl (6*N*). On obtient 2,7 g de composé **16** (63%),  $F > 300^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1660 (C=O); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 9,38 (singulet, 1H, H<sub>5</sub>), 9,68 (multiplet, 1H, H<sub>10</sub>), 7,9 (massif centré, 3H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 62,0; H, 3,3; N, 19,7. Trouvé: C, 61,8; H, 3,3; N, 19,4.

Réaction de l'hydrazine avec la méthyl-2 quinoléinecarboxylate de méthyle-3,4 (**5**).

Une solution de 3 g de diester **5** et de 1,7 g d'hydrazine dans la quantité minimum d'éthanol pour dissolution à chaud de **5** est portée à reflux pendant trois heures. La solution est ensuite évaporée à sec, reprise par l'eau et extraite par le chloroforme (on récupère ainsi environ 1,3 g de diester **5** n'ayant pas réagi); la phase aqueuse acidifiée ( $\text{pH} = 1-2$ ) est réduite de moitié. Après filtration et séchage 1 g de mélange de *N*-aminoimide **18** et d'hydrazide cyclique **17** est isolé. Le traitement du produit brut par l'éthanol bouillant permet de séparer la dioxo-1,3 dihydro-1,3 méthyl-4 pyrrolo[3,4-*c*]quinoléine (**18**) qui recristallise dans l'éthanol,  $F = 234^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1785 et 1720 (C=O); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 2,35 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,95 (singulet large, échangeable avec eau lourde, 2H, NH<sub>2</sub>), 8,91 (multiplet, 1H, H<sub>9</sub>), 7,77 (massif centré, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub> et H<sub>8</sub>).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 63,4; H, 4,0; N, 18,5. Trouvé: C, 63,4; H, 4,0; N, 18,5.

Le composé insoluble dans l'alcool à chaud est la dihydroxy-1,4 méthyl-5 pyridazino[4,5-*c*]quinoléine (**17**),  $F > 300^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1650 (C=O).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 63,4; H, 4,0; N, 18,5. Trouvé: C, 63,2; H, 3,8; N, 18,3.

Transposition de la *N*-aminoimide (**18**) en hydrazide cyclique (**17**).

Une solution de 1 g de produit brut obtenu au cours de la réaction précédente dans quelques millilitres de quinoléine est portée à reflux pendant une heure puis évaporée à sec. Le spectre infrarouge du solide obtenu indique la disparition totale de **18**.

Réaction d'aldéhydes aromatiques avec la *N*-aminoimide (**18**).

Une solution de 200 mg de *N*-aminoimide et de 0,001 mole d'aldéhyde aromatique est portée à reflux pendant une heure; le composé qui précipite après refroidissement est recristallisé dans l'éthanol pour donner **29**.

Composé **29**, Ar =  $\text{C}_6\text{H}_5$ .

Ce composé avait  $F = 219^\circ$ .

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 72,4; H, 4,2; N, 13,3. Trouvé: C, 72,6; H, 4,2; N, 13,0.

Composé **29**, Ar = *p*- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ .

Ce composé avait  $F = 192^\circ$ .

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 69,6; H, 4,4; N, 12,2. Trouvé: C, 69,3; H, 4,5; N, 12,3.

Réaction de l'anhydride acétique avec les dihydroxy-1,4 pyridazino[4,5-*c*]quinoléines (**16**) et (**17**).

Une solution d'environ 600 mg de dihydroxy-1,4 pyridazino[4,5-*c*]quinoléine **16** (ou **17**) dans la quantité minimum d'anhydride acétique pour dissolution à chaud est portée à reflux pendant une heure. Le mélange est ensuite évaporé à sec et le produit brut analysé par rmn. Le rendement est quantitatif.

Dérivés *N,O*-acyles de **16**.

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 60,6; H, 3,7; N, 14,1. Trouvé: C, 60,5; H, 3,7; N, 14,0.

Le mélange contient 75% de l'isomère **19a** et 25% de l'isomère **20a**. L'isomère le plus abondant **19a** a pu être isolé par recristallisation dans l'acétate de méthyle.

Acétyl-2 oxo-1 acétoxy-4 dihydro-1,2 pyridazino[4,5-*c*]quinoléine (**19a**).

Ce composé avait  $F = 191^\circ$ ; rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 2,70 et 2,52 (2 singulets, 3H, NCOCH<sub>3</sub> et OCOCH<sub>3</sub>), 9,14 (singulet, 1H, H<sub>5</sub>), 9,73 (multiplet, 1H, H<sub>10</sub>), 8,25 (multiplet, 1H, H<sub>7</sub>), 7 g (massif centré, 2H, H<sub>8</sub>

et H<sub>9</sub>).

Acétyl-3 oxo-4 acétoxy-1 dihydro-3,4 pyridazino[4,5-c]quinoléine (**20a**).

Ce composé avait rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  2,56 et 2,72 (2 singulets, 3H, NCOCH<sub>3</sub> et OCOCH<sub>3</sub>), 8,77 (multiplet, 1H, H<sub>10</sub>), 8,35 (multiplet, 1H, H<sub>7</sub>), 9,84 (singulet, 1H, H<sub>5</sub>), 7,9 (massif, 2H, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>).

Dérivés *N,O*-acylés de **17**.

*Anal.* Calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 61,7; H, 4,2; N, 13,5. Trouvé: C, 61,6; H, 4,2; N, 13,2.

Le mélange contient une quantité équivalente des deux isomères **19b** et **20b**.

Acétoxy-2 oxo-1 acétoxy-4 méthyl-5 dihydro-1,2 pyridazino[4,5-c]quinoléine (**19b**).

Ce composé avait rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 2,75 et 2,45 (2 singulets, 3H, NCOCH<sub>3</sub> et OCOCH<sub>3</sub>), 3,0 (singulet, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 9,68 (multiplet, 1H, H<sub>10</sub>), 7,9 (massif, 3H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>).

Acétyl-3 oxo-4 acétoxy-1 méthyl-5 dihydro-3,4 pyridazino[4,5-c]quinoléine (**20b**).

Ce composé avait rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  2,48 et 2,72 (2 singulets, 3H, NCOCH<sub>3</sub> et OCOCH<sub>3</sub>), 3,17 (singlet, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 8,64 (multiplet, 1H, H<sub>10</sub>), 7,9 (massif, 3H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>).

Dichloro-1,4 pyridazino[4,5-c]quinoléine (**24a**).

Une solution de 1 g de dihydroxy-1,4 pyridazino[4,5-c]quinoléine dans 25 ml d'oxychlorure de phosphore et 1 g de lutidine-2,4 est portée à reflux jusqu'à dissolution totale. Le mélange est ensuite évaporé à sec et le résidu repris par de la glace. Le solide est filtré, séché et sublimé (150°/3 mm Hg) pour donner 0,7 g de composé **24a** (59%), F = 155°; rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 9,66 (singulet, 1H, H<sub>5</sub>), 9,63 (multiplet, 1H, H<sub>10</sub>), 8,3 (multiplet, 1H, H<sub>7</sub>), 7,9 (massif, 2H, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: C, 52,8; H, 2,0; N, 16,8. Trouvé: C, 53,0; H, 1,8; N, 17,1.

Méthyl-5 dichloro-1,4 pyridazino[4,5-c]quinoléine (**24b**).

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la synthèse du composé **24a** (rendement, 65%), F = 164°; rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 9,65 (multiplet, 1H, H<sub>10</sub>), 8,3 (multiplet, 1H, H<sub>7</sub>), 7,9 (massif, 2H, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>), 3,42 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>).

*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: C, 54,6; H, 2,7; N, 15,9. Trouvé: C, 54,5; H, 2,8; N, 16,0.

Méthyl-4 chloro-1 pyridazino[4,5-c]quinoléine (**22**).

Le mode opératoire est analogue à celui utilisé pour la synthèse des deux composés précédents (rendement, 87%), F = 170-174°; rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 9,67 (multiplet, 1H, H<sub>10</sub>), 9,51 (singulet, 1H, H<sub>5</sub>), 8,30 (multiplet, 1H, H<sub>7</sub>), 7,9 (massif, 2H, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>), 3,19 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>).

*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>: C, 62,8; H, 3,5; N, 18,3. Trouvé: C, 62,8; H, 3,4; N, 18,3.

Méthoxy-1 méthyl-4 pyridazino[4,5-c]quinoléine (**23**).

A une solution de méthylate de sodium préparée à partir de 810 mg de sodium et de 25 ml de méthanol on ajoute 1 g de composé **22**. Après une heure de reflux puis refroidissement le mélange est porté avec précaution sur 2 à 3 g de glace. Après évaporation de l'alcool en excès la phase aqueuse est extraite par le chloroforme. Le composé **23** est purifié par chromatographie sur une colonne d'alumine activée neutre (éluant: chloroforme) pour donner 700 mg de **23** (71%), F = 151-152°; rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 9,46 (singulet, 1H, H<sub>5</sub>), 9,20 (multiplet, 1H, H<sub>10</sub>), 8,30 (multiplet, 1H, H<sub>7</sub>), 7,9 (massif, 2H, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>), 4,43 (singulet, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,07 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>).

*Anal.* Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: C, 69,3; H, 4,9. Trouvé: C, 69,1; H, 5,1.

Diméthoxy-1,4 pyridazino[4,5-c]quinoléine (**25a**).

Le mode opératoire est analogue à celui utilisé pour la synthèse de **23**. La quantité de sodium est doublée (rendement, 78%), F = 167-168°; rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 9,5 (singulet, 1H, H<sub>5</sub>), 9,15 (multiplet, 1H, H<sub>10</sub>), 8,20 (multiplet, 1H, H<sub>7</sub>), 7,8 (massif, 2H, H<sub>8</sub>) et H<sub>9</sub>), 4,30 et 4,25 (2 singulets, 2 × 3H, OCH<sub>3</sub>).

*Anal.* Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 64,7; H, 4,6; N, 17,4. Trouvé: C, 64,6; H, 4,5; N, 17,5.

Diméthoxy-1,4 méthyl-5 pyridazino[4,5-c]quinoléine (**25b**).

Le mode opératoire est analogue à celui utilisé pour la synthèse de **25a** (rendement, 57%), F = 168°; rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 9,25 (multiplet, 1H, H<sub>10</sub>), 7,8 (massif, 3H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>), 4,25 et 4,35 (2 singulets, 2 × 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,13 (singulet, 3H, ArCH<sub>3</sub>).

*Anal.* Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 61,5; H, 5,5. Trouvé: C, 61,8; H, 5,4.

( $\gamma$ -Diméthylaminopropylamino)-1 méthyl-4 pyridazino[4,5-c]quinoléine (**28**).

Une solution de 0,5 g de chloro-1 méthyl-4 pyridazino[4,5-c]quinoléine **22** dans 8 ml de *N,N*-diméthyl propane diamine-1,3 est portée à reflux pendant deux heures sous azote. Après évaporation à sec, le mélange est repris par quelques millilitres de soude 1*N*. La solution ainsi obtenue est extraite par le chloroforme pour donner 0,55 g de produit brut (89%). Le composé **28** est purifié par chromatographie liquide sur une colonne d'alumine activée neutre (éluant: chloroforme), fusion pâteuse; rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 9,33 (singulet, 1H, H<sub>5</sub>), 8,93 (multiplet, 1H, H<sub>10</sub>), 8,26 (multiplet, 1H, H<sub>7</sub>), 7,76 (massif, 2H, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>), 3,86 (triplet, 2H,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 1,95 (multiplet, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 2,60 (triplet, 2H,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub>), 2,96 (singulet, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,23 (singulet, 6H, NCH<sub>3</sub>).

*Anal.* Calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>·2H<sub>2</sub>O: C, 61,6; H, 7,6. Trouvé: C, 61,5; H, 7,9.

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] A. Godard, G. Quéguiner et P. Pastour, *Bull. Soc. Chim. France*, 906 (1971); *ibid.*, 1588 (1972).
- [2] P. Duballet, A. Godard, G. Quéguiner et P. Pastour, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 1079 (1973).
- [3] A. Godard, G. Quéguiner et P. Pastour, *C. R. Acad. Sci., Sér. C*, **281**, 941 (1975).
- [4] K. Hohenlohe-Oehringen, A. Rhomber et H. Bretschneider, *Monatsch. Chem.*, **97**, 135 (1966).
- [5] A. Godard et G. Quéguiner, *Tetrahedron Letters*, 4813 (1981).
- [6] G. Stefanovic, M. Pavicic-Woss, L. Lorenc et M. L. Mihailovic, *Tetrahedron*, **6**, 97 (1959).
- [7] K. Hohenlohe-Oehringen et A. Rhomberg, *Monatsch. Chem.*, **97**, 203 (1966).
- [8] D. Kreyzig, G. Kempter et H. H. Stroh, *Z. Chem.*, 230 (1969).
- [9] W. Riedt et P. Weidemann, *Chem. Ber.*, **104**, 3341 (1971).
- [10] H. D. K. Drew et H. H. Hatt, *J. Chem. Soc.*, 16 (1937).
- [11] M. Robba, M. Cugnon de Sevrécourt et A. M. Godard, *Bull. Soc. Chim. France*, 125 (1977).
- [12] P. G. Parsons et M. J. Rodda, *Aust. J. Chem.*, **17**, 491 (1964).
- [13] F. Nivoliers, A. Decormeille, A. Godard et G. Quéguiner, *Tetrahedron Letters*, 4485 (1981).
- [14] Les tests ont été effectués au Centre Anticancéreux Henri Becquerel, Rouen, France.
- [15] E. Bisagni, C. Ducrocq, J. M. Lhoste, C. Rivalle et A. Cuvier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1706 (1978).