

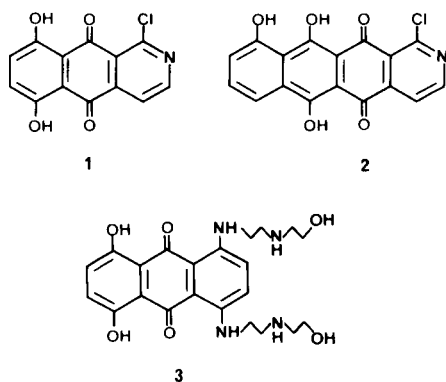
Martine Croisy-Delcey* [1], Christianne Huel [2]
et Emile Bisagni [1][1] UA 533 du CNRS, [2] U 219 INSERM, Laboratoire de synthèse organique de l'Institut Curie
Section de Biologie, Bât. 110-112, 91405 Orsay Cedex, France
Reçu le 24 Mars 1987

L'anhydride selenieux transforme la méthyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine en donnant la formyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine. Si l'oxydation de la [(méthyl-2 propanediol-1,3) aminométhyl-2]-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine, dérivée de ce dernier composé, par le nitrate de cerium ammoniacal, ne fournit pas le quinone attendue, au contraire et dans les mêmes conditions les acylaminométhyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléines, permettent de préparer les quinones apparentées à la mimocine.

L'aminométhyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine intermédiaire est préparée en introduisant directement la fonction aminométhyle protégée par le groupement phtalimido.

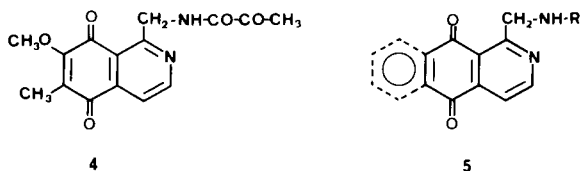
J. Heterocyclic Chem., **25**, 655 (1988).

Dans un travail précédent, nous avons décrit la synthèse des chloro-1 aza-2 anthraquinone et naphtaène quinone **1** et **2** [1a] ainsi que la substitution de leur atome de chlore par des diamines pour former des analogues de la mitoxantrone **3** [1b].



Alors que ce dernier composé présente des propriétés antitumorales bien établies [2], les nouveaux composés ainsi préparés se sont toutefois révélés inactifs [1b].

Nous nous sommes donc intéressés à un autre type de quinones, dont la mimocine **4**, qui possède des propriétés antibiotiques intéressantes [3,4], est le prototype.



C'est ainsi que nous avons essayé d'introduire le groupement aminométhyl substitué sur des quinones hétérocycliques comportant 3 ou 4 cycles accolés et correspondant à la formule générale **5**.

A notre connaissance, en effet, aucun composé de ce type n'est décrit dans la littérature et l'étude des éventuelles propriétés antitumorales de telles substances, apparentées à la fois à la mitoxantrone **3** et à la mimocine **4**, mérite d'être envisagée.

C'est donc en vue de pouvoir les étudier du point de vue biologique que nous avons entrepris d'en mettre au point une méthode de synthèse.

Ce premier article, décrit les résultats concernant le travail réalisé sur différents dérivés bicycliques modèles.

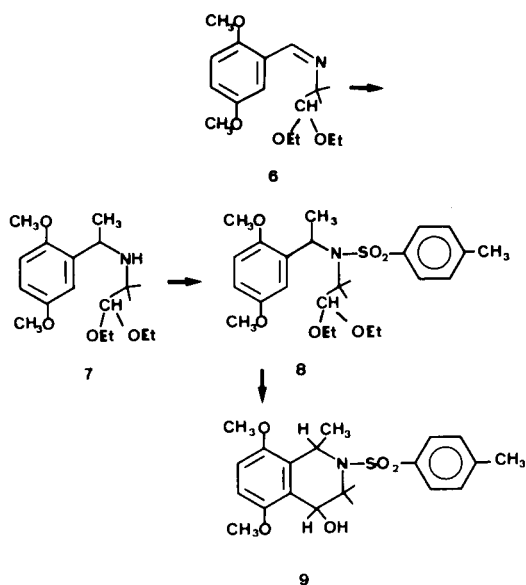
Pour préparer les isoquinoléines diones-5,8 diversement substituées sur leur position 1, deux voies de synthèse ont été étudiées.

En partant de la formyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine, nous pensions pouvoir effectuer l'amination réductrice, suivie de l'oxydation en quinone au moyen du nitrate de cernium ammoniacal. Il était donc nécessaire de disposer de la méthyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine, non décrite dans la littérature.

Le diméthoxy-2,5 benzylidène aminoacétaldéhyde diéthylacétal (**6**) [5] réagit avec l'iodure de méthyl magnésium en donnant l' α -(diméthoxy-2,5 phényléthyl) amino acétaldéhyde diéthyl acétal (**7**) aisément transformé en dérivé tosylé **8**. Toutefois, la cyclisation de ce dernier en milieu acide n'évolue pas vers la formation de la méthyl-1 diméthoxy-5,8 dihydro-1,2 tosyl-2 isoquinoléine attendue. En effet, le seul composé isolé est la méthyl-1 hydroxy-4 diméthoxy-5,8 tétrahydro-1,2,3,4 tosyl-2 isoquinoléine (**9**) (schéma I).

Sa structure a été établie par l'étude du spectre de ^1H rmn. Ainsi l'absence d'un grand couplage entre H4 et H3 indique que la position du OH est axiale. La position axiale du CH_3 en 1 est donnée par l'effet Overhauser entre CH_3 et le H_3 axial et par le couplage longue distance de 1 Hz entre H1 équatorial et H3 équatorial. Il s'agit donc du composé *trans* [6].

Schéma I

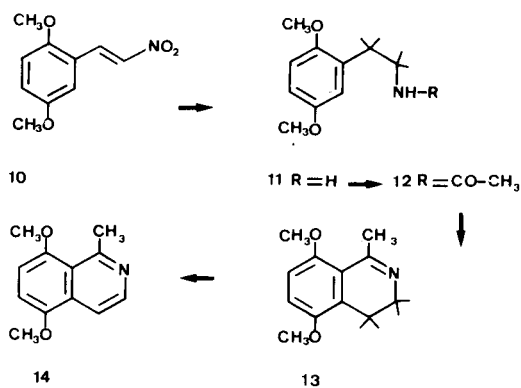


Ce composé est stable en milieu acide. Ainsi, dans l'acide chlorhydrique 6*N*, de même que dans l'acide formique à l'ébullition celui-ci n'est pas deshydraté alors que dans les mêmes conditions son homologue non méthylé sur la chaîne latérale fournit 75% de diméthoxy-5,8 dihydro-1,2 tosyl-2 isoquinoléine [5]. Ce résultat paraît surprenant, mais la cyclisation de certains benzylaminoacétals en milieu acide à la température ambiante conduit également à des hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléines [7,8].

En fait la méthyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine (**14**) a été préparée en partant du *trans*- β -(diméthoxy-2,5 phényl) nitroéthylène (**10**).

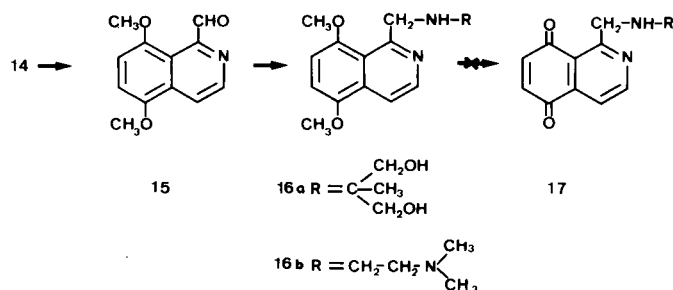
Alors que la β -diméthoxy-2,5 phényléthylamine (**11**) avait déjà été obtenue par réduction électrolytique du composé **10** [9], la même transformation a été effectuée par l'hydrure d'aluminium [10]. L'acétylation de l'amine **11** brute a donné directement 68% de l'acétamide **12** qui a été cyclodeshydratée dans les conditions décrites [9], et l'aromatisation de l'intermédiaire **13** sur charbon palladié a conduit à l'isoquinoléine **14** attendue.

Schéma II



L'oxyde de sélénium, transforme l'isoquinoléine **14** en formyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine (**15**). Malheureusement, si l'amination de cet aldéhyde au moyen de l' amino-2 méthyl-2 propanediol-1,3 suivie de la réduction par le borohydrure de sodium, conduit bien à la (méthyl-2 propanediol-1,3)-2 aminométhyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine (**16a**) [11], la même réaction effectuée avec la diméthylamino-2 éthylamine a seulement fourni des traces du composé **16b**.

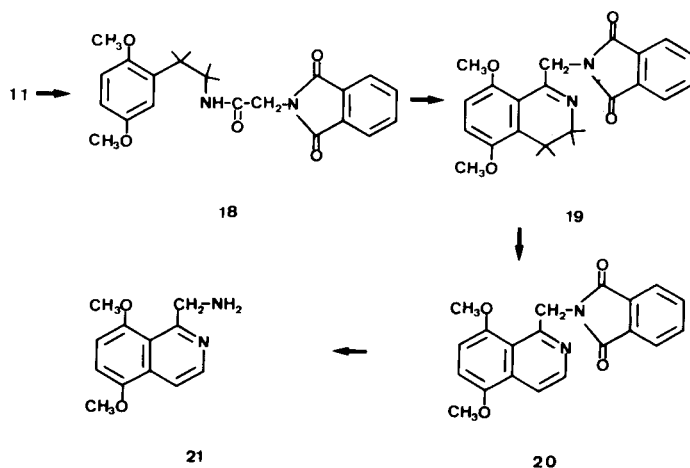
Schéma III



De plus en soumettant **16a** à l'action oxydante du nitrate de cerium ammoniacal, dans les conditions qui ont permis de former la mimocine à partir de la piruvoylé aminométhyl-1 triméthoxy-5,7,8 méthyl-6 isoquinoléine [12], la quinone correspondante **17** n'a pas été obtenue (schéma III). Cet échec est probablement imputable à la présence de la chaîne elle-même sensible à l'oxydation. Une autre méthode de synthèse, susceptible d'introduire directement le groupement aminométhyle a été étudiée.

Celli-ci utilise la diméthoxy-2,5 phényléthylamine (**11**) comme composé de départ et le groupement phtalimido comme groupement protecteur. Elle est résumée par le schéma IV.

Schéma IV



Le composé **21** réagit avec différents chlorures d'acides pour fournir les amides attendues (composés **22** à **25**). La

chloroacétamidométhyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine (**24**) réagit avec la piperidine pour donner la piperidinoacétamide **26**. Parallèlement, l'isocyanate et l'isothiocyanate de *n*-propyle conduisent à l'urée **27** et à la thiourée **28**.

Les composés **22** à **28**, de même que la méthyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine (**14**) ont tous été soumis à la déméthylation oxydative par le nitrate de cerium ammoniacal. Tous ces composés sont transformés après 20 à 30 minutes à des températures comprises entre 0 et 20°. Toutefois, seules les diméthoxy-5,8 isoquinoléines **14**, **22** à **24** et **27** ont permis d'obtenir les quinones correspondantes **29** à **33**. Dans les autres cas, les produits d'extraction sont plus ou moins résineux et fortement colorés. Ils correspondent à des mélanges complexes à partir desquels aucun produit défini n'a pu être isolé (schéma V).

Schéma V



14: R = H	29: R = H
22: R = NH-CO-CH ₃	30: R = NH-CO-CH ₃
23: R = NH-CO-CO-CH ₃	31: R = NH-CO-CO-CH ₃
24: R = NH-CO-CH ₂ Cl	32: R = NH-CO-NH-CH ₂ CH ₂ CH ₃
25: R = NH-SO ₂ -C ₆ H ₅ -CH ₃	33: R = NH-CO-CH ₂ Cl
26: R = NH-CO-CH ₂ -N(CH ₂) ₂	
27: R = NH-CO-NH-CH ₂ CH ₂ CH ₃	
28: R = NH-CS-NH-CH ₂ CH ₂ CH ₃	

En conclusion, l'oxydation des diméthoxy-5,8 isoquinoléines en isoquinoléinediones-5,8 correspondantes par le nitrate de cerium ammoniacal ne peut pas être réalisée avec n'importe quel substituant fixé sur le sommet 1. L'aminométhyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine (**21**) dont une synthèse aisée a été mise au point, constitue néanmoins un intermédiaire clé pour la préparation de certains dérivés de l'aminométhyl-1 isoquinoléine dione-5,8 apparentés à la mimocine.

Comme nous le verrons dans l'article suivant, ceux-ci sont particulièrement utiles pour la synthèse de dérivés inédits des benzo[g]isoquinoléines diones-5,10.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés avec un microscope Reichert et ne sont pas corrigés. Les spectres de ¹H rmn ont été enregistrés sur un appareil Varian XL 100 (100 MHz). Les valeurs de δ sont exprimées en p.p.m., le tétraméthylsilane étant pris comme référence interne. Les microanalyses ont été réalisées dans le service de microanalyses à l'Institut des Substances Naturelles à Gif sur Yvette.

α-(Diméthoxy-2,5 phényléthyl-2)-aminoacétaldéhyde diéthylacétal (**7**).

Une solution d'iode de méthylmagnésium préparée à partir de 23 g d'iode de méthyle, et 4,3 g de magnésium dans 350 ml d'éther diéthylique, est préparée.

Après addition à 0°, du diméthoxy-2,5, benzyldène aminoacétaldéhyde diéthylacétal (**6**) [5] (15 g, 53 mmoles) en solution dans 100 ml d'éther diéthylique (100 ml), le mélange est chauffé au reflux pendant 3 heures, laissé la nuit à la température ambiante et versé dans une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle et les phases organiques, réunies sont séchées sur sulfate de sodium puis évaporées. L'huile résiduelle est distillée pour donner 12,5 g (79%) d'une huile Eb_{0,7} = 145°; rmn (deutériochloroforme): δ 1,19 (t, 2 × 3H, (CH₂CH₃)₂), 1,34 (d, 3H, CH₃-CH, J_{H-CH₃} = 6 Hz), 2,59 (d, 2H, N-CH₂, J_{CH₂-CH} = 5,5 Hz), 3,5 (m, 2 × 2H, (CH₂CH₃)₂), 3,76 et 3,77 (s, 2 × 3H, OCH₃), 4,07 (q, 1H, CH-CH₃), 4,59 (t, 1H, CH(OEt)₂), 6,75 (m, 2H, H₃ + H₄), 6,91 (m, 1H, H₆, J₄₋₆ = 2,5 Hz).

Anal. Calculé pour C₁₆H₂₀NO₄: C, 64,83; H, 8,84; N, 4,72. Trouvé: C = 64,30; H, = 8,72; N, 4,70.

Diméthoxy-5,8 méthyl-1 hydroxy-4 tosyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (**9**).

Au mélange constitué par le composé précédent (12,8 g, 43 mmoles), dans le THF (200 ml) l'eau (200 ml) et le carbonate de sodium (5,6 g, 52 mmoles), le chlorure de tosylo (10,6 g, 54 mmoles) est ajouté en une seule fois, sous agitation. Après une nuit sous agitation, à la température ambiante, le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, séchée et évaporée. L'huile résiduelle (18 g) correspond au composé **8** brut qui a été traité directement par l'acide chlorhydrique 6N (100 ml) dans le dioxanne (200 ml) au reflux pendant 24 heures, à l'obscurité. Le mélange refroidi est versé dans l'eau, extrait au chlorure de méthylène et la phase organique est agitée pendant 1 heure en présence d'une solution d'hydroxyde de sodium 1N (200 ml). Après lavage à l'eau, séchage et évaporation, il se forme ainsi une huile résiduelle qui cristallise de l'éthanol en donnant 13,1 g (80%) d'aiguilles incolores, F = 143°; rmn (deutériodichlorométhane): δ 1,21 (d, 3H, CH₃), J_{CH₃-H} = 6,6 Hz), 2,38 (s, 3H, CH₃ tosylo), 2,45 (m, 1H, OH, J_{OH-H} = 5,3 Hz, J_{OH-H₃} = 1 Hz), 3,46 (m, 1H, H₃ axiale J_{gem} = 14,5 Hz, J_{3,4} = 3 Hz), 3,78 + 3,81 (s, 6H, 2OCH₃), 4,10 (m, 1H, H₃ équatorial J_{1,3} = 1 Hz, J_{3,4} = 1,25 Hz), 4,83 (m, 1H, H₄), 5,15 (q, 1H, H₁), 6,76 (s, 2H, H₆ + H₇), 7,26 (d, 2H, H₃ + H₅ tosylo), 7,77 (d, 2H, H₂ + H₆ tosylo).

Anal. Calculé pour C₁₉H₂₃NO₅S: C, 60,45; H, 6,14; N, 3,71. Trouvé: C, 60,17; H, 6,10; N, 3,88.

N-β-(Diméthoxy-2,5 phényl)-éthyl acétamide (**12**).

A une suspension d'hydrure de lithium-aluminium (12 g, 0,3 moles) dans le tétrahydrofurane (THF) sec (300 ml) refroidie à 0° et maintenue sous agitation et sous azote, l'acide sulfurique, (7,8 ml d = 1,86 dilué dans 50 ml de THF) est ajouté goutte à goutte, avec précautions et en continuant à refroidir à 0°. A ce mélange, la solution de β-diméthoxy-2,5 phényl nitro éthylène (**10**) (12,5 g) dans le THF (200 ml) est ajoutée goutte à goutte, à 0°. La réaction est maintenue sous agitation à la température ambiante pendant 24 heures après la fin de l'addition, de nouveau refroidie à 0° et décomposée en additionnant, lentement, 60 ml d'eau puis 45 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 4N. Le mélange hétérogène résultant est filtré sous pression réduite, le solide est lavé à l'éther et le filtrat traité par un large excès de carbonate de potassium puis la phase organique est évaporée pour donner l'amine **11**.

Celle-ci est directement traitée par l'anhydride acétique (5,6 ml, 70 mmoles) dans la pyridine (100 ml) à 60° pendant 1 heure. La pyridine est évaporée sous pression réduite et le résidu est repris dans l'eau, extrait au toluène et l'évaporation de ce dernier fournit un résidu qui recristallise de l'éthanol en donnant 9 g (68%) de paillettes beiges, F = 99°, identiques au produit décrit [8].

Méthyl-1 dihydro-3,4 diméthoxy-5,8 isoquinoléine (**13**).

Ce composé, $F = 68^\circ$, a été obtenu dans les conditions de la littérature [8] avec un rendement de 68%.

Méthyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine (14).

Le composé précédent (12,2 g, 59 mmoles) est chauffé au reflux du pseudocumène (250 ml) en présence de charbon palladié à 10% (1,5 g). Après 6 heures, le mélange est filtré à chaud, le charbon palladié lavé au toluène et l'ensemble du filtrat est évaporé. Le résidu obtenu est distillé sous pression réduite, ($E_{b,0,3} = 130^\circ$). L'huile recristallise de l'hexane pour donner 8,45 g (70%) d'aiguilles incolores, $F = 60^\circ$, rmn (deutériochloroforme): δ 3,09 (s, 3H, CH_3), 3,90 + 3,92 (s, $2 \times 3H(OCH_2)_2$), 6,73 + 6,86 (2d, 2H, H6 + H7, $J_{6,7} = 8$ Hz), 7,83 (d, 1H, H4, $J_{4,3} = 6$ Hz), 8,36 (d, 1H, H3).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{13}NO_2$: C, 70,91; H, 6,44; N, 6,89. Trouvé: C, 71,04; H, 6,54; N, 6,9.

Formyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine (15).

Le composé 14 (5 g, 25 mmoles) est chauffé dans l'acétate d'éthyle (600 ml) au reflux pendant 24 heures en présence d'oxyde de sélénium (2,7 g, 25 mmoles) et le mélange refroidi est filtré. L'évaporation du solvant laisse un résidu qui est repris dans le chloroforme et de nouveau filtré. Après évaporation, le mélange est chromatographié sur colonne de silice en éluant avec l'acétate d'éthyle. Après évaporation, le solide obtenu recristallise de l'éthanol en donnant 2,94 g (55%) d'aiguilles jaune vif, $F = 142^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ 3,95 (s, $2 \times 3H(OCH_2)_2$), 6,89 + 6,99 (2d, H6 + H7, $J_{6,7} = 8$ Hz), 8,13 (d, 1H, H4, $J_{4,3} = 6$ Hz), 8,69 (d, 1H, H3), 10,85 (s, 1H, CHO).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{11}NO_3$: C, 66,35; H, 5,10; N, 6,44. Trouvé: C, 65,91; H, 4,82; N, 6,67.

N.B. Ce composé est irritant pour les voies respiratoires.

[(Méthyl-2 propanediol-1,3) aminométhyl-2] -1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine (16a).

Le mélange formé par l'aldéhyde 15 (1 g, 4,6 mmoles) et l'amino-2 méthyl-2 propanediol-1,3 (480 mg, 4,6 mmoles) dans le toluène (100 ml) est porté au reflux pendant 24 heures en présence d'une trace d'acide paratoluène sulfonique. Le toluène est chassé et le produit résiduel repris par de l'éthanol (50 ml) est réduit par un excès de borohydrure de sodium. Le mélange est laissé sous agitation 24 heures puis l'alcool est évaporé. Le résidu est extrait au toluène, lavé à l'eau, séché et le solvant est éliminé sous pression réduite.

Composé 16a cristallise du toluène contenant une goutte d'acétonitrile en microcristaux jaune pâle 490 mg, (35%), $F = 144^\circ$, rmn (deutériochloroforme): δ 1,09 (s, 3H, CH_3), 3,51 (q + s élargi, 6H, $(CH_2OH)_2$), 3,98 (s, $2 \times 3H(OCH_2)_2$), 4,65 (1, 2H, CH_2NH), 6,88 (dd, 2H, H6 + H7, $J_{6,7} = 8,5$ Hz), 7,93 (d, 1H, H4, $J_{3,4} = 5,8$ Hz), 8,38 (d, 1H, H3).

Anal. Calculée pour $C_{16}H_{22}N_2O_4$: C, 62,72; H, 7,23; N, 9,14. Trouvé: C, 62,61; H, 7,11; N, 8,89.

N-β-[(Diméthoxy-2',5'-phényl)-éthyl-2]-phtalimidoacétamide (18).

Le trans-diméthoxy-2,5 phényl-1 nitro-2 éthylène (10) (18 g) [8] est transformé en diméthoxy-2,5 phényléthylamine (11) comme déjà indiqué. Le chlorure de phtalimido acétyle (14,4 g) dans le toluène (120 ml) est ajouté goutte à goutte à l'ensemble de l'amine 11, en solution dans le toluène (100 ml) et la triéthylamine (9,1 ml). Un précipité apparaît rapidement. Le mélange est chauffé à 60° sous agitation pendant 1 heure, concentré sous pression réduite jusqu'à 100 ml et refroidi. Le précipité formé est filtré, repris dans le chlorure de méthylène, lavé à l'eau, puis avec une solution de carbonate de sodium et de nouveau à l'eau. L'évaporation du solvant fournit un résidu qui recristallise de l'éthanol en donnant 15,6 g (49,5% par rapport au composé 10) d'aiguilles incolores, $F = 194^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ 2,80 (m, 2H, $CH_2\alpha$), 3,51 (m, 2H, $CH_2\beta$), 3,72 + 3,75 (2s, $2 \times 3H(OCH_2)_2$), 4,28 (s, 2H, N- CH_2 -CO), 6,01 (s élargi, 1H, NH), 6,71 (m, 3H, H3 + H4 + H6), 7,93-7,69 (m, 4H, 4H-Ar).

Anal. Calculé pour $C_{20}H_{20}N_2O_8$: C, 65,20; H, 5,47; N, 7,60. Trouvé: C, 65,17; H, 5,49; N, 7,89.

Dihydro-3,4 diméthoxy-5,8 N-phtalimido méthyl-1 isoquinoléine (19).

L'oxychlorure de phosphore (6,5 ml, 67 mmoles) est ajouté au composé précédent (8,4 g, 22 mmoles) en suspension dans l'acétonitrile (50 ml) et le mélange est chauffé au reflux. Devenu homogène après 1 heure, le mélange est chauffé à 80° jusqu'à disparition du composé de départ que l'on vérifie par chromatographie sur plaque de silice, éluant chlorure de méthylène, acétate d'éthyle 5%. Après évaporation de l'acétonitrile, le résidu est versé dans l'eau glacée, alcalinisé par l'ammoniaque puis extrait au chlorure de méthylène. Le solide obtenu après évaporation du solvant recristallise de l'éthanol en donnant 5,3 g (66%) d'aiguilles incolores, $F = 205^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ 2,54 (m, 2H, CH_2-3), 3,45 (m, 2H, CH_2-4), 3,81 + 3,88 (2s, $2 \times 3H(OCH_2)_2$), 4,99 (s, 2H, CH_2-1), 6,80 + 6,95 (2d, 2H, H6 + H7, $J_{6,7} = 8$ Hz), 7,66-7,93 (m, 4H, 4H-Ar).

Anal. Calculé pour $C_{20}H_{18}N_2O_4$: C, 68,56; H, 5,17; N, 7,99. Trouvé: C, 68,51; H, 5,25; N, 7,91.

Diméthoxy-5,8 N-phthalimidométhyl-1 isoquinoléine (20).

Le composé 19 (10 g) est chauffé au reflux dans la décane (500 ml) pendant 6 heures en présence de charbon palladié à 10% (1,2 g). Le mélange est filtré à chaud et le charbon palladié lavé au xylène bouillant. Le solide qui cristallise à froid est filtré puis recristallisé de l'éthanol pour fournir 8 g (80%) d'aiguilles incolores du composé 20, $F = 230^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ 3,95 + 3,99 (s, $2 \times 3H(OCH_2)_2$), 5,69 (s, 2H, CH_2-1), 6,81 + 6,93 (2d, 2H, H6 + H7, $J_{6,7} = 9$ Hz), 7,66-7,99 (m, 5H, 4H-Ar + H4), 8,23 (d, 1H, H3, $J_{3,4} = 5,7$ Hz).

Anal. Calculé pour $C_{20}H_{16}N_2O_4$: C, 68,95; H, 4,63; N, 8,04. Trouvé: C, 69,09; H, 4,63; N, 8,07.

Aminométhyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine (21).

Le composé 20 (6 g, 17 mmoles) dans l'éthanol (600 ml) et l'hydrate d'hydrazine (12 ml) est chauffé au reflux pendant 2 heures et l'éthanol est évaporé. Le résidu est versé dans l'eau, extrait au chlorure de méthylène et la phase organique séchée sur sulfate de sodium est évaporée. L'huile résiduelle cristallise du cyclohexane en donnant 3,4 g (90%) d'aiguilles jaunes, $F = 122^\circ$, qui se colorent rapidement en vert au contact de l'air; rmn (deutériochloroforme): δ 1,94 (s élargi, 2H, NH_2), 3,97 + 3,98 (2s, $2 \times 3H(OCH_2)_2$), 4,55 (s élargi, 2H, CH_2NH_2), 6,81 + 6,93 (2d, 2H, H6 + H7, $J_{6,7} = 8,5$ Hz), 7,81 (d, 1H, H4, $J_{4,3} = 6$ Hz), 8,46 (d, 1H, H3).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{14}N_2O_2$: C, 66,03; H, 6,46; N, 12,83. Trouvé: C, 65,44; H, 6,32; N, 12,51.

L'amine 21 est oxydable à l'air. Son chlorhydrate est préparé dans le méthanol saturé par l'acide chlorhydrique. Après évaporation du solvant et filtration dans l'éther diéthylique, il se présente sous la forme de microcristaux jaunes, stables qui se subliment au dessus de 260° .

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{14}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 46,61; H, 5,86; N, 9,06. Trouvé: C, 46,86; H, 6,08; N, 8,73.

N-Acétamidométhyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine (22).

L'amine 21 (0,5 g, 2,3 mmoles) est ajoutée au mélange acide + anhydride acétiques 1/1 (50 ml) et après 4 heures d'agitation à la température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau, alcalinisé par le carbonate de sodium et extrait au chlorure de méthylène pour fournir, après évaporation et recristallisation de l'éthanol, 0,534 g (83%) de microcristaux incolores, $F = 162^\circ$ correspondant à l'hydrate du composé attendu; rmn (deutériochloroforme): δ 2,15 (s, 3H, CH_3CO), 3,96 + 3,97 (2s, $2 \times 3H(OCH_2)_2$), 5,19 (d, 2H, CH_2-1 , $J_{CH_2NH} = 4$ Hz), 6,81 + 6,95 (2d, 2H, H6 + H7, $J_{6,7} = 8,6$ Hz), 7,93 (d + s élargi, 2H, H4 + NH), 8,4 (d, 1H, H3, $J_{3,4} = 5,7$ Hz).

Anal. Calculé pour $C_{17}H_{18}N_2O_5 \cdot H_2O$: C, 60,41; H, 6,52; N, 10,06. Trouvé: C, 60,72; H, 6,34; N, 9,92.

N-Pyruvoylamidométhyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine (23).

Le chlorure de pyruvoyle est préparé en traitant l'acide pyruvique (0,48 ml, 6,8 mmoles) par le dichlorométhyl méthyl éther (0,62 ml, 6,8

mmoles) à 60° pendant 30 minutes puis l'amine **21** (0,5 g, 2,3 mmoles) est ajoutée.

Le mélange est chauffé à 60° sous agitation pendant 30 min., refouilli et versé dans l'eau glacée. Après un traitement identique à celui adopté pour obtenir **22**, le produit est chromatographié sur colonne de silice, en éluant avec le chlorure de méthylène. Le solide obtenu après évaporation recristallise du méthanol en donnant 0,3 g (45%) de microcristaux jaunepâle, $F = 148^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ 2,54 (s, 3H, CH_3 , CO), 3,98 + 4 (2s, 2×3 H, $(\text{OCH}_2)_2$), 5,24 (d, 2H, CH_2 -1, $J_{\text{CH}_2-\text{NH}} = 4,7$ Hz), 6,83 + 6,97 (2d, 2H, H6 + H7, $J_{6-7} = 8,7$ Hz), 7,97 (d, 1H, H4, $H_{4-3} = 5,8$ Hz), 8,47 (d, 1H, H3), 9,08 (s élargi, 1H, NH).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 62,49; H, 5,59; N, 9,7. Trouvé: C, 62,63; H, 5,71; N, 9,9.

N-Chloroacétamidométhyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine (**24**).

L'amine **21** (1,4 g, 6,4 mmoles) dans le dichlorométhane (30 ml) et la triéthylamine (0,9 ml, 6,4 mmoles) est traitée par le chlorure de chloroacétyle (0,51 ml, 6,4 mmoles) à la température ambiante pendant 3 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris dans l'eau. Le solide obtenu recristallise de l'éthanol pour donner 1,4 g (72,5%) d'aiguilles jaune-pâle, $F = 194^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ 3,97 + 3,99 (2s, 2×3 H, $(\text{OCH}_2)_2$), 4,17 (s, 2H, CH_2 -Cl), 5,23 (d, 2H, CH_2 -1, $J_{\text{CH}_2-\text{NH}} = 4,2$ Hz), 6,83 + 6,97 (2d, 2H, H6 + H7, $J_{6-7} = 9$ Hz), 7,97 (d, 1H, H4, $J_{4-3} = 6$ Hz), 8,46 (d, 1H, H3), 9,02 (s élargi, 1H, NH).

Ce composé est particulièrement irritant.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C, 57,05; H, 5,13; N, 5,90. Trouvé: C, 56,88; H, 5,38; N, 9,45.

N-(p-Toluène sulfonamido)méthyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine (**25**).

L'amine **21** (0,5 g, 2,3 mmoles) dans la pyridine (10 ml) est traitée par le chlorure de tosylé (0,45 g, 2,3 mmoles), à la température ambiante pendant 4 heures. Après le traitement habituel, le composé recristallise de l'éthanol en donnant 0,48 g (56%) d'aiguilles rosâtres, $F = 150^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ 2,33 (s, 3H, CH_3 -Ar), 3,93 + 3,95 (2s, 2×3 H, $(\text{OCH}_2)_2$), 4,94 (s élargi, 2H, CH_2 -1), 6,79 + 6,93 (2d, 2H, H6 + H7, $J_{6-7} = 8,7$ Hz), 7,17 (m, 3H, H3' + H5'-Ar + NH), 7,69 (d, 2H, H2' + H6' Ar, $J_{2'-3'} = 8$ Hz), 7,90 (d, 1H, H4, $J_{4-3} = 5,7$ Hz), 8,32 (d, 1H, H3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 61,27; H, 5,41; N, 7,52. Trouvé: C, 61,44; H, 5,43; N, 7,46.

N-(Pipéridino acétylamino)méthyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléine (**26**).

Le chloroacétamide **24** (0,55 g, 1,9 mmoles) est chauffé dans l'éthanol (50 ml) au reflux pendant 3 heures en présence de pipéridine (0,32 ml, 3,8 mmoles) puis le solvant évaporé. Le résidu est repris dans l'hexane bouillant et filtré pour donner, après une recristallisation supplémentaire dans le même solvant, 0,3 g (47%) d'aiguilles incolores, $F = 65^\circ$, correspondant à l'hydrate du composé attendu; rmn (deutériochloroforme): δ 1,64 (m, 6H, pipéridine), 2,56 (m, 4H, CH_2 -2,6-pipéridine), 3,08 (s, 2H, CH_2 -CO), 3,97 + 3,99 (2s, 2×3 H, $(\text{OCH}_2)_2$), 5,23 (d, 2H, CH_2 -NH, $J_{\text{CH}_2-\text{NH}} = 5$ Hz), 6,81 + 6,95 (2d, 2H, H6 + H7, $J_{6-7} = 9$ Hz), 7,99 (d, 1H, H4, $J_{4-3} = 6$ Hz), 8,45 (d, 1H, H3), 9,13 (s élargi, 1H, NH).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$, H_2O : C, 63,14; H, 7,53; N, 11,63. Trouvé: C, 62,81; H, 7,45; N, 11,35.

N(Diméthoxy-5,8 isoquinolyl-1) méthyl N' propylurée (**27**).

L'isocyanate de n-propyle (0,21 ml, 2,3 mmoles) est ajouté à une solution de l'amine **21** (0,5 g, 2,3 mmoles) dans le dichlorométhane (10 ml) et le mélange est agité à la température ambiante pendant 3 heures. Après lavage à l'eau, la phase organique est décantée, séchée et évaporée. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle pour donner 0,5 g (72%) d'aiguilles jaune pâle, $F = 168^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ 0,94 (t, 3H, CH_2 - CH_2), 1,56 (m, 2H, CH_2 - CH_2), 3,21 (q, 2H, N- CH_2 - CH_2), 3,97 + 3,98 (2s, 2×3 H, $(\text{OCH}_2)_2$), 5,09 (m, 3H, CH_2 -1 + NH), 6,30 (s élargi, 1H, N'H), 6,83 + 6,96 (2d, 2H, H6 + H7, $J_{6-7} = 9$ Hz), 7,95 (d, 1H, H4, $J_{4-3} = 5,9$ Hz), 8,39 (d, 1H, H3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 63,34; H, 6,97; N, 13,85. Trouvé: C, 62,92; H, 6,97; N, 13,44.

N(Diméthoxy-5,8 isoquinolyl-1) méthyl-N'-propyl thiourée (**28**).

La réaction est effectuée comme dans le cas précédent à partir de l'isothiocyanate de n-propyle et de l'amine **21** dans les mêmes proportions molaires. La recristallisation de l'acétate d'éthyle fournit 0,68 g (88%) de microcristaux incolores, $F = 196^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ 1,09 (t, 3H, CH_2 - CH_2), 1,67 (m, 2H, CH_2 - CH_2), 3,48 (m, 2H, NH- CH_2), 3,98 + 4,02 (2s, 2×3 H, $(\text{OCH}_2)_2$), 5,21 (m, 3H, CH_2 -1 + NH), 6,86 + 6,98 (2d, 2H, H6 + H7, $J_{6-7} = 8,5$ Hz), 7,5 (s très élargi, 1H NH), 7,98 (d, 1H, H4, $J_{4-3} = 5,8$ Hz), 8,39 (d, 1H, H3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 60,16; H, 6,62; N, 13,15. Trouvé: C, 60,39; H, 6,47; N, 13,33.

Oxydation des diméthoxy-5,8 isoquinoléines en isoquinoléinediones-5,8: méthode générale.

Le composé à oxyder (1 mmole) en solution dans l'acétonitrile (10 à 20 ml, selon les cas) est ajouté à une solution du N-oxyle de l'acide pyridine-dicarboxylique-2,6 (0,457 g, 2,5 mmoles) dans le mélange acétonitrile-eau 7/3 (10 ml). Le mélange est refroidi à 0°, maintenu sous agitation en continuant à refroidir à 0° et le nitrate de cerium ammoniacal (0,548 g, 2,5 mmoles) en solution dans le mélange acétonitrile-eau 1/1 (5 ml) refroidi est ajouté goutte à goutte. Le bain de glace est enlevé dès la fin de l'addition et l'évolution de la réaction est suivie sur plaque de silice ou d'alumine, en éluant avec l'acétate d'éthyle. Après 20 à 30 minutes, la diméthoxy isoquinoléine de départ, dont le Rf est légèrement inférieur à celui de la quinone correspondante, est presque entièrement transformée. Le mélange, réactionnel est versé dans l'eau, extrait au chloroforme et la phase organique lavée plusieurs fois à l'eau. L'évaporation du solvant fournit un résidu qui est repris dans l'hexane à la température ambiante et filtré. Les composés **14**, **22**, **23**, **24** et **27** ont ainsi donné les quinones correspondantes **29** à **33**. Pour ces exemples, la prolongation du temps de la réaction au delà de 30 minutes entraîne une diminution des rendements, malgré l'existence des composés de départ non transformés. Dans les autres cas (composés **25**, **26** et **28**), le résidu de l'évaporation du chloroforme forme un mélange résineux à partir duquel nous n'avons pas réussi à obtenir la quinone attendue, probablement par suite de sa rapide dégradation dans le milieu réactionnel ou au cours du traitement.

Méthyl-1 isoquinoléinedione-5,8 (**29**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 66%, microcristaux jaunes, $F = 160^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ 3,02 (s, 3H, CH_3), 7,01 (s, 2H, H6 + H7), 7,82 (d, 1H, H4, $J_{4-3} = 5$ Hz), 8,93 (d, 1H, H3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2$: C, 69,35; H, 4,07; N, 8,08. Trouvé: C, 68,85; H, 3,99; N, 8,0.

N(Acétamido)méthyl-1 isoquinoléinedione-5,8 (**30**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 79%, microcristaux jaunes, $F = 180^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ 2,13 (s, 3H, CH_3CO), 5,1 (d, 2H, CH_2 -1, $J_{\text{CH}_2-\text{NH}} = 5$ Hz), 7,04 (s, 2H, H6 + H7), 7,42 (s élargi, 1H, NH), 7,92 (s, 1H, H4, $J_{4-3} = 5$ Hz), 9 (d, 1H, H3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 62,60; H, 4,37; N, 12,16. Trouvé: C, 62,56; H, 4,19; N, 12,07.

N(Pyruvoylamido)méthyl-1 isoquinoléinedione-5,8 (**31**).

Ce composé est obtenu avec rendement de 70%; microcristaux orangés, $F = 195^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ 2,53 (s, 3H, CH_3COCO), 5,13 (d, 2H, CH_2 -1, $J_{\text{CH}_2-\text{NH}} = 5$ Hz), 7,06 (s, 2H, H6 + H7), 7,94 (d, 1H, H4, $J_{4-3} = 5$ Hz), 8,54 (s élargi, 1H, NH), 9,04 (d, 1H, H3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 60,46; H, 3,90; N, 10,84. Trouvé: C, 60,15; H, 3,67; N, 10,58.

N(Dioxo-5,8 isoquinolyl-1) méthyl N'-propylurée (**32**).

Ce produit a été purifié sur colonne de silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 9/1.

Ce composé est obtenu avec rendement de 10%, microcristaux jaunemarron, $F = 148^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ 0,95 (t, 3H, CH_2 - CH_2), 1,6 (m, 2H, CH_2 - CH_2), 3,2 (q, 2H, NH- CH_2 - CH_2), 4,99 (s élargi, 1H, NH),

4,98 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-1}$, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}} = 5,5$ Hz), 5,85 (s élargi, 1H, NH), 7,03 (s, 2H, H6 + H7), 7,90 (d, 1H, H4, $J_{4-3} = 5$ Hz), 8,97 (d, 1H, H3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 61,52; H, 5,53; N, 15,37. Trouvé; C, 62,01; H, 5,32; N, 14,95.

N-Chloroacétamido méthyl-1 isoquinoléinedione-5,8 (33).

Ce composé est obtenu avec rendement de 43,5%, microcristaux jaunes du méthanol, $F = 188^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 4,15 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 5,14 (d, 2H, CH_2 , $J_{\text{CH}_2\text{-NH}} = 4$ Hz), 7,05 (s, 2H, H6 + H7), 7,94 (d, 1H, H4, $J_{4-3} = 4,6$ Hz), 8,38 (s élargi, 1H, NH), 9,03 (d, 1H, H3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C, 54,45; H, 3,42; N, 10,48. Trouvé: C, 54,85; H, 3,32; N, 10,08.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

[1a] M. Croisy-Delcey et E. Bisagni, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 897 (1984); [1b] M. Croisy-Delcey, D. Carrez et E. Bisagni, sous presse à *European Journal of Medicinal Chemistry*.

[2] R. E. Wallace, K. C. Murdock, R. B. Angier et F. E. Durr, *Cancer Res.*, **39**, 1570 (1979).

[3] K. Matsuo, M. Okumura et K. Tanaka, *Chem. Letters*, 1339 (1982).

[4] A. Kubo, S. Nakahara, R. Iwata, K. Takakashi et T. Arai, *Tetrahedron Letters*, **21**, 3207 (1980).

[5] A. J. Birch, A. M. Jackson et P. V. R. Shannon, *J. Chem. Soc.*,

2185 (1974).

[6] P. R. Carey et R. Ditchfield, *Mol. Phys.*, **15**, 515 (1968).

[7] H. A. Bates et J. S. Garelick, *J. Org. Chem.*, **49**, 4552 (1984).

[8] L. A. Mitscher, H. Gill, J. A. Filppi et R. L. Wolgemuth, *J. Med. Chem.*, **29**, 1277 (1986).

[9] S. Sugawara et H. Shigehara, *Ber.*, **74**, 459 (1941).

[10] C. S. Menon, R. K. Y. Zee-Cheng et C. C. Cheng, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 905 (1977).

[11] L'activité biologique de dérivés du chrysène et du fluoranthène portant ce groupement particulier sont à l'origine de son choix, voir K. W. Bair, US Patent 4551281; *Chem. Abstr.*, **104**, 168217r (1986).

[12] A. Kubo, Y. Kitahara, S. Nakahava et R. Numata, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 341 (1983).

English Summary.

Selenic anhydride reacts with 1-methyl-5,8-dimethoxyisoquinoline to give 1-formyl-5,8-dimethoxyisoquinoline. Ceric ammonium nitrate oxidation of 1-(2-methyl-1,3-propanediol-2-aminomethyl)-5,8-dimethoxyisoquinoline derived from 1-formyl-5,8-dimethoxyisoquinoline, does not lead to the expected quinone. On the contrary, under the same conditions, 1-acylaminomethyl-5,8-dimethoxyisoquinolines give the corresponding 5,8-isoquinolinequinones related to mimocine.

The intermediate 1-aminomethyl 5,8-dimethoxyisoquinoline was obtained by direct introduction of the aminomethyl function, protected by the phthalimido group.