

Etude des voies d'accès aux aminométhyl
benzo[g]isoquinoléinediones-5,10. Mise en évidence d'une substitution
anormale au cours de la réaction de Bischler-Napieralski en série
diméthoxy-1,4 naphthalène

Martine Croisy-Delcey [1], Christiane 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

Dans les conditions de la réaction de Bischler-Napieralski, la cyclisation des acétamides dérivés des (diméthoxy-1,4 et triméthoxy-1,4,8 naphtyl)-2 éthyl acétamides s'effectue principalement en position angulaire, par substitution du groupement méthoxy-1. Les aminométhyl-1 azaanthraquinones-9,10 sont néanmoins accessibles à partir des aminométhyl-1 isoquinoléinediones-5,8, par condensation avec le diacétoxy-1,4 butadiène-1,3.

J. Heterocyclic Chem., **25**, 661 (1988).

Dans l'article précédent [1], nous avons montré que les méthyl-1 et aminométhyl-1 isoquinoléinediones-5,8 sont accessibles par déméthylation oxydative des méthyl-1 et aminométhyl-1 diméthoxy-5,8 isoquinoléines elles-mêmes préparées à partir de la (diméthoxy-2,5 phényl) éthylamine.

De la même manière nous pensions obtenir les méthyl-1 et aminométhyl-1 benzo[g]isoquinoléinediones-5,10 à partir des diméthoxy-5,10 benzo[g]isoquinoléines.

Nous avons donc dans un premier temps cherché à synthétiser des composés aza anthracéniques dérivant de différentes (diméthoxy-1,4 naphtyl)-2 éthylacétamides.

Cela a toutefois conduit à des résultats inattendus et, pour aboutir aux benzo[g]isoquinoléines souhaitées, nous avons du étudier une autre méthode de synthèse.

Dans cet article, nous présentons l'ensemble des résultats enregistrés au cours de ce travail.

Synthèse des (diméthoxy-1,4 naphtyl-2) éthylacétamides.

Dans des conditions similaires à celles qui nous avaient permis de préparer des (diméthoxy-2,5 phényl) éthylamines à partir du diméthoxy-2,5 benzaldéhyde [1] les

naphaldéhydes **1a** et **1b** déjà décrits [2-3] nous ont successivement fourni les dérivés nitrovinyles **2a** et **2b**, les (diméthoxy-1,4 naphtyl-2) éthylamines **3a** et **3b** puis les acétamides correspondants **4a** et **4b** ainsi que les (diméthoxy-1,4 naphtyl-2)-1 *N*-phtalimidoacétylamine-2 éthanes **5a** et **5b**.

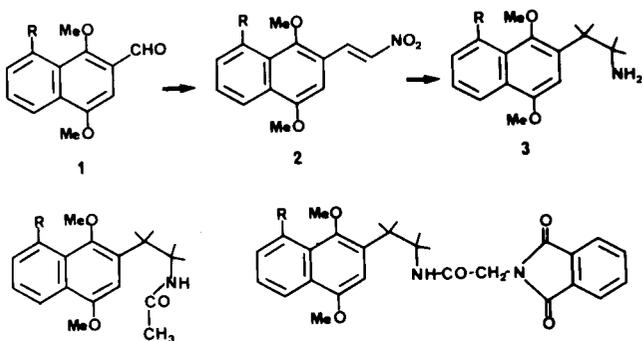
Cyclisation des amides précédents suivant Bischler-Napieralski.

Dans les conditions de la réaction de Bischler-Napieralski, les diméthoxy-2,5 phényléthyl-acétamides sont normalement cyclisés sur le sommet 6 du noyau benzénique en donnant les diméthoxy-5,8 isoquinoléines attendues [1]. A priori, il semblait logique de penser que, de la même manière, les acétamides **4a** et **4b** ainsi que les phtalimidoacétamides **5a** et **5b**, conduiraient aux dérivés aza anthracéniques correspondants. Nous avons donc soumis ces derniers à l'action cyclodéshydratante de l'oxychlorure de phosphore, dans l'acétonitrile bouillant. Si **5a** conduit bien à la dihydro benzo[g]isoquinoléine **8** attendue, il n'en est pas de même avec les amides **4b** et **5b** dérivés de la (triméthoxy-1,4,8 naphtyl-2) éthylamine [3].

En effet, le spectre de ¹H rmn des produits de cyclisation de ces derniers, indique la disparition d'un groupement méthoxy ainsi que des deux CH₂ de la dihydroisoquinoléine. De plus, il montre la présence d'un singulet déplacé vers les hauts champs ainsi que l'apparition d'un système AB caractéristique d'une isoquinoléine. Pour ces composés obtenus, toutes les données ¹H rmn correspondent en fait aux structures **10** et **11**. Cela prouve que la cyclisation s'effectue en position angulaire, par substitution du groupement méthoxy situé sur le sommet 1 du naphthalène.

En ce qui concerne la cyclisation de **4a**, la chromatographie sur couche mince ainsi que l'étude du spectre de rmn du composé brut obtenu, indiquent la présence de deux

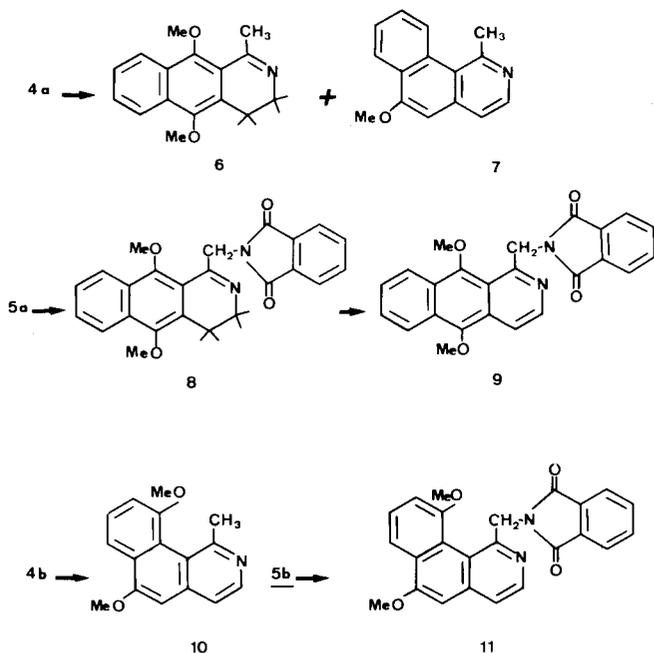
Schéma I



1,2,3,4,5: a: R = H; b: R = OCH₃

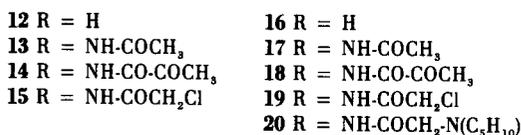
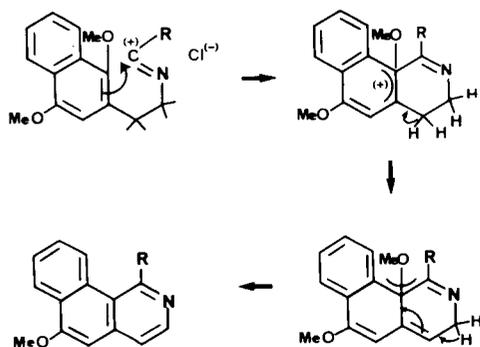
produits. En se basant sur l'intégration des signaux des groupements méthyle en 1, nous avons déterminé que ce mélange correspond à environ 70% du composé linéaire **6** et 30% du dérivé angulaire **7**.

Schéma II



Il apparait donc, qu'à côté de la classique cyclisation de Bischler-Napieralsky, les (diméthoxy-1,4 naphtyl-2) éthylamides peuvent donner lieu à une réaction de type "ipso", qui peut s'interpréter selon le schéma III.

Schéma III



En effet, des substitutions du même genre ont été décrites récemment. Il s'agit, d'une part, de la cyclisation selon Fischer de méthoxy-1 naphtyl-2 hydrazones qui conduisent à des benzo[e]indoles [4] et, d'autre part, de la

cyclisation de l'ortho [(diméthoxy-1,4 naphtyl-2)-1 éthyl] phényl méthyl carbinol qui a donné le méthoxy-5 diméthyl-7,12 benzanthracene [5].

Compte tenu de la diversité des composés transformés, il apparait, que la substitution d'un groupement méthoxy situé sur le sommet 1 du naphtalène par un carbocation formé sur la chaîne latérale fixée en 2, correspond en fait à une réaction fréquente. Cela limite sérieusement les possibilités de synthèse des composés tricycliques linéaires, à partir des méthoxy-1 naphtalènes substitués sur leur sommet 2. Au contraire, cela pourrait permettre d'accéder à certains dérivés angulaires difficilement accessibles autrement.

Ces résultats rendaient la synthèse envisagée difficilement applicable. En effet, seules les dihydrobenzo[g]isoquinoléines **6** et **8** pouvaient théoriquement être utilisées pour préparer les aminométhyl-1 benzo[g]isoquinoléinédiones-5,10. De plus, l'aromatization de la *N*-phtalimido méthyl-1 diméthoxy-5,10 dihydro-3,4 benzo[g]isoquinoléine (**8**) en composé **9** s'effectue avec un faible rendement. Tout ceci n'encourageait pas à poursuivre dans cette voie.

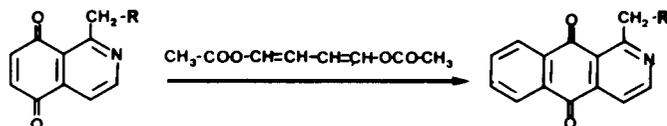
C'est la raison pour laquelle nous avons étudié une autre méthode à partir des dérivés isoquinoléinédiones-5,8 décrites dans le mémoire précédent.

Obtention des méthyl-1 et aminométhyl-1 benzo[g]isoquinoléinédiones-5,10.

La transformation de la naphtoquinone-1,4 en anthraquinone-9,10 par addition du diacétoxy-1,4 butadiène-1,3 est connue depuis longtemps [6]. Plus récemment, il a été montré que le méthoxy-1 cyclohexadiène-1,3 s'additionne sur la quinoléinédione-5,8 de manière régiospécifique, en donnant un intermédiaire qui, après oxydation et chauffage, conduit à la méthoxy-9 benzo[g]quinoléinédione-5,10 [7]. Toutefois, dans le cas de l'isoquinoléinédione-5,8, la réaction n'est pas aussi régiospécifique, ce qui conduit au mélange des méthoxy-6 et méthoxy-9 benzo[g]isoquinoléinédiones-5,10.

Dans un premier temps, cette étude a été limitée à la réaction de la méthyl-1 isoquinoléine (**12**), des amides **13** et **14** ainsi que du dérivé chlorométhylé **15**, avec le diacétoxy-1,4 butadiène-1,3. Ainsi les benzo[g]isoquinoléinédiones-5,10 correspondantes **16**, **18** et **19** ont été obtenues avec des rendements allant de 39 à 54%.

Le dérivé chloré **19** a pu également être substitué par la pipéridine pour conduire à la piperidyl méthyl amine **20**.



En cherchant à accéder aux aminométhyl-1 benzo[g]-isoquinoléinediones-5,10 par application de la réaction de Bischler-Napieralski à différents (diméthoxy-1,4 naphtyl-2) éthyl amides, nous avons mis en évidence un nouvel exemple de cyclisation "ipso" qui s'effectue par substitution du groupement méthoxy fixé sur le sommet 1 du naphthalène, rendant la synthèse primitivement envisagée pratiquement inapplicable.

Les méthyl-1 et aminométhyl-1 isoquinoléinediones-5,10 sont néanmoins accessibles par condensation du diacétoxy 1,4 butadiène-1,3 sur les méthyl-1 et aminométhyl-1 isoquinoléinediones-5,8 dont la synthèse est décrite dans l'article précédent. A priori, en appliquant ce dernier type de réaction à des diènes convenablement choisis, il devrait être possible d'obtenir diverses substances susceptibles de présenter d'intéressantes propriétés biologiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

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

trans(Diméthoxy-1,4 naphtyl-2)-2 nitro-1 éthylène (**2a**).

On porte au reflux pendant 30 minutes le mélange formé par le diméthoxy-1,4 naphthalaldéhyde-2 (**1a**) [2] (6 g, 27,8 mmoles) et l'acétate d'ammonium (3 g, 39 mmoles) dans le nitrométhane (30 ml). Après refroidissement le solide obtenu est filtré, lavé au méthanol froid puis cristallisé de l'éthanol pour donner 6,2 g (86%) d'aiguilles jaune-orangé, $F = 146^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 3,98 (s, 3H, OCH₃), 4,02 (s, 3H, OCH₃), 6,70 (s, 1H, H3), 7,61 (m, 2H, H6 + H7), 7,75 (d, 1H, CH = CH), 8,20 (m, 2H, H5 + H8), 8,47 (d, 1H, CH = CH) J éthylénique *trans* = 13,7 Hz.

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₃NO₄: C, 64,85; H, 5,05; N, 5,40. Trouvé: C, 65,00; H, 5,05; N, 5,32.

trans(Triméthoxy-1,4,8 naphtyl-2)-2 nitro-1 éthylène (**2b**).

La réaction est effectuée comme dans le cas précédent mais à partir du triméthoxy-1,4,8 naphthalaldéhyde-2 (**1b**) [3] (2,5 g, 10 mmoles) et l'acétate d'ammonium (1,15 g) dans le nitrométhane (11 ml). Le composé attendu recrystallise de l'éthanol en donnant 2,8 g (86%) d'aiguilles orangé-rouge, $F = 172^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 3,85 (s, 3H, OCH₃), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 4,04 (s, 3H, OCH₃), 6,73 (s, 1H, H3), 6,99 (d, 1H, H7), 7,51 (t, 1H, H6), 7,72 (d, 1H, CH = CH), 7,89 (d, 1H, H5), 8,53 (d, 1H, CH-NO₂) J vinylique = 14,2 Hz.

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₃NO₅: C, 62,27; H, 5,22; N, 4,84. Trouvé: C, 62,16; H, 5,20; N, 4,68.

(Diméthoxy-1,4 naphtyl-2)-2 acétylamino-1 éthane (**4a**).

A l'hydrure de lithium-aluminium (2,4 g, 6,3 mmoles) dans le tétrahydrofurane (THF) sec (80 ml) maintenu sous azote et refroidi à 0°, l'acide sulfurique (1,5 ml, d = 1,86) dilué dans le THF (10 ml) est ajouté goutte à goutte, avec précautions. Le composé **2a** (2 g, 11 mmoles) en solution dans le THF (150 ml) est alors doucement ajouté, à 0°. Après la fin de l'addition, l'agitation est poursuivie pendant 18 heures à la température ambiante. Le mélange est de nouveau refroidi à 0° et décomposé par 20 ml d'eau glacée ajoutée goutte à goutte puis 15 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 4N. Le précipité formé est essoré et lavé à l'éther diéthylique. La phase aqueuse est extraite avec le même solvant et les phases organiques réunies sont séchées sur carbonate de potassium. Après filtration, le solvant est évaporé pour laisser un résidu

correspondant à l'amine **3a** qui a été utilisée pour la suite de la synthèse, sans être purifiée. L'amine brute obtenue, en solution dans la pyridine (20 ml) est traitée par l'anhydride acétique (2,8 ml, 29 mmoles) à 60° pendant 2 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans l'eau. Le précipité formé est filtré, séché puis recrystallisé du cyclohexane pour donner 1,5 g (48% par rapport au dérivé nitré **2a**) de microcristaux incolores, $F = 116^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 1,89 (s, 3H, CH₃), 2,99 (t, 2H, CH₂ α), 3,57 (q, 2H, CH₂ β), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 5,93 (s élargi, 1H, NH), 6,95 (s, 1H, H3), 7,47 (m, 2H, H6 + H7), 8,04 (m, 1H, H5 ou H8), 8,24 (m, 1H, H8 ou H5).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₅NO₃: C, 70,30; H, 7,0; N, 5,12. Trouvé: C, 70,59; H, 6,78; N, 5,23.

(Triméthoxy-1,4,8 naphtyl-2)-2 acétylamino-1 éthane (**4b**).

Le (triméthoxy-1,4,8 naphtyl-2)-2 nitro-1 éthylène (**2b**) (3,6 g, 12,2 mmoles) a été réduit en amine **3b** puis transformé directement en acétamide correspondant **4b** avec des proportions de réactifs et dans des conditions identiques à celles décrites pour l'exemple précédent. Le (triméthoxy-1,4,8 naphtyl-2)-2 acétylamino-1 éthane (**4b**) ainsi obtenu recrystallise du cyclohexane pour donner 2,5 g (66% par rapport au composé nitrovinyle **2b**) de microcristaux incolores, $F = 111^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 1,92 (s, 3H, CH₃), 3,00 (t, 2H, CH₂ α), 3,58 (q, 2H, CH₂ β), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 4,01 (s, 3H, OCH₃), 5,85 (s élargi, 1H, NH), 6,65 (s, 1H, H3), 6,94 (d, 1H, H7, J_{6,7} = 8 Hz), 7,37 (t, 1H, H6), 7,87 (dd, 1H, H5, J_{5,6} = 8,8 Hz, J_{5,7} = 0,9 Hz).

Anal. Calculé pour C₁₇H₂₁NO₄: C, 67,30; H, 6,97; N, 4,61. Trouvé: C, 67,41; H, 6,82; N, 4,59.

(Diméthoxy-1,4 naphtyl-2)-2 N-phtalimido acétylamino-1 éthane (**5a**).

A l'amine **3a** brute (3,5 g) (obtenue en réduisant le (diméthoxy-1,4 naphtyl-2)-2 nitro-1 éthylène **2a** (5,5 g) comme indiqué précédemment) en solution dans le toluène (250 ml) on ajoute la triéthylamine (2,1 ml) et, progressivement, une solution du chlorure de N-phtalimidoacétyle (3,3 g) dans le toluène (30 ml). Après l'avoir maintenu à 60° sous agitation, pendant 1 heure, le mélange est refroidi et le solide formé est filtré. Ce dernier est repris dans le chlorure de méthylène, lavé avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium et à l'eau. L'évaporation du solvant laisse un résidu qui recrystallise de l'éthanol pour donner 3,95 g (45% par rapport au dérivé nitré **2a**) d'aiguilles jaune pâle, $F = 216^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 2,93 (t, 2H, CH₂ α), 3,56 (m, 2H, CH₂ β), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 4,29 (s, 2H, CH₂-N phtalimido), 6,54 (s, 2H, H3 + NH), 7,16 (m, 3H, 3H naphtyl), 7,62 (m, 4H, 4H phtalimido), 8,22 (m, 1H, H naphtyl).

Anal. Calculé pour C₂₄H₂₂N₂O₅: C, 68,88; H, 5,30; N, 6,69. Trouvé: C, 68,51; H, 5,12; N, 6,88.

(Triméthoxy-1,4,8 naphtyl-2)-2 N-phtalimido acétylamino-1 éthane (**5b**).

En traitant l'amine **3b** brute (1,7 g) (obtenue à partir du dérivé nitrovinyle **2b** (2 g) comme déjà indiqué) par le chlorure de N-phtalimidoacétyle (1,45 g) dans des conditions identiques à celles décrites pour le cas précédent, il se forme un solide qui recrystallise de l'éthanol pour donner 1,7 g (55% par rapport au composé **2b**) de fines aiguilles jaunes, $F = 195^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 2,99 (t, 2H, CH₂ α), 3,63 (q, 2H, CH₂ β), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 3,98 (s, 6H, 2OCH₃), 4,28 (s, 2H, CH₂-N phtalimido), 6,11 (s élargi, 1H, NH), 6,64 (s, 1H, H3), 6,91 (d, 1H, H7, J_{6,7} = 8 Hz), 7,35 (t, 1H, H6) de 7,90 à 7,66 (m, 5H, H5 + 4H phtalimido).

Anal. Calculé pour C₂₅H₂₄N₂O₆: C, 66,95; H, 5,39; N, 6,24. Trouvé: C, 66,77; H, 5,54; N, 6,33.

Méthyl-1 dihydro-3,4 diméthoxy-5,10 benzo[g]isoquinoléine (**6**) et méthyl-1 méthoxy-6 benzo[h]isoquinoléine (**7**).

L'oxychlorure de phosphore (0,85 ml, 8 mmoles) est ajouté au (diméthoxy-1,4 naphtyl-2)-2 acétylamino-1 éthane (**4a**) (0,5 g, 1,8 mmole) dans l'acétonitrile (10 ml) et le mélange est chauffé à 80° pendant 4 heures puis décomposé à froid en le versant dans 100 ml d'eau. Après neutralisation par une solution de carbonate de sodium, le mélange est extrait au chlorure de méthylène puis le solvant est évaporé pour donner 400 mg d'un résidu correspondant au mélange de deux produits.

Ce mélange est chromatographié sur colonne de silice en éluant avec

le chlorure de méthylène. Le composé le plus mobile ($R_f = 0,86$) présente une fluorescence bleue et correspond au composé angulaire **7**, que nous n'avons toutefois pas réussi à obtenir à l'état pur. En effet, il est toujours contaminé par des traces du composé **6**, dont le R_f est très voisin. La rmn de son chlorhydrate, (sublime à 210° , $F = 230^\circ$) montre bien qu'il contient environ 5% du composé **6**. Le composé majoritaire **6** ($R_f = 0,79$) qui présente une fluorescence jaune, à quant à lui été obtenu pur après évaporation de la fraction le contenant et recristallisation de l'hexane. Il forme des microcristaux jaunes, $F = 93^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 2,64 (t, 3H, CH_3 , $J_{\text{CH}_3-\text{CH}_2-3} = 1,2$ Hz), 2,81 (m, 2H, CH_2), 3,60 (m, 2H, CH_2), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 3,91 (s, 3H, OCH_3), 7,55 (m, 2H, H7 + H8), 8,15 (m, 2H, H6 + H9).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 75,27; H, 6,71; N, 5,48. Trouvé: C, 75,42; H, 6,62; N, 5,56.

Dihydro-3,4 diméthoxy-5,10 *N*-phtalimido méthyl-1 benzo[*g*]isoquinoléine (**8**).

L'amide **5a** (3,5 g, 8,3 mmoles) dans l'acétonitrile (250 ml) est chauffé en présence d'oxychlorure de phosphore (4 ml, 41 mmoles) à 80° pendant 2 heures et le mélange est évaporé sous pression réduite, jusqu'au tiers du volume initial. Le résidu est versé dans l'eau glacée, alcalinisé par l'ammoniaque et extrait au chlorure de méthylène. L'évaporation du solvant laisse une huile résiduelle qui cristallise de l'éthanol en donnant 2,5 g (75%) de microcristaux incolores, $F = 207^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 2,77 (m, 2H, CH_2), 3,57 (m, 2H, CH_2), 3,88 (s, 3H, OCH_3), 4,06 (s, 3H, OCH_3), 5,17 (s, 2H, CH_2 -N phtalimido), 7,57 (m, 2H, H7 + H8), 7,74 (m, 2H, H β phtalimido), 7,88 (m, 2H, H α phtalimido), 8,15 (m, 2H, H6 + H9).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 71,92; H, 5,03; N, 6,99. Trouvé: C, 71,93; H, 5,01; N, 6,90.

Diméthoxy-5,10 *N*-phtalimido méthyl-1 benzo[*g*]isoquinoléine (**9**).

Le composé **8** (500 mg, 1,2 mmoles) est chauffé dans la décane (40 ml) en présence de charbon palladié à 10% (100 mg) à reflux pendant 4 heures. L'évolution de la réaction est suivie en chromatographie sur plaques de silice, en éluant au chlorure de méthylène + 10% acétate d'éthyle. On observe la formation de nombreux produits nouveaux sans que le composé de départ soit totalement transformé. Le mélange est filtré à chaud et le charbon palladié est lavé à l'éthanol bouillant. Le filtrat est épuisé par une solution d'acide chlorhydrique et la phase aqueuse est alcalinisée par l'ammoniaque. Après extraction par le chlorure de méthylène, l'évaporation du solvant fournit un résidu qui est repris dans l'acétonitrile bouillant et filtré pour donner, après concentration et recristallisation de ce même solvant, 50 mg (10%) de microcristaux jaunes, $F = 252^\circ$.

Il est à noter que le mélange réactionnel est encore plus complexe lorsque l'aromatisation s'effectue dans le diphenyl ether et le rendement de la réaction n'est pas amélioré par l'utilisation de ce solvant; rmn (deutériorchloroforme): δ 4,09 (s, 3H, OCH_3), 4,19 (s, 3H, OCH_3), 5,82 (s, 2H, CH_2 -N phtalimido), de 7,57 à 7,98 (m, 7H, H4, H7, H8 + 4H phtalimido), 8,16 (d, 1H, H3, $J_{3,4} = 6$ Hz), 8,34 (m, 2H, H6 + H9).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 72,35; H, 4,55; N, 7,03. Trouvé: C, 72,09; H, 4,56; N, 7,21.

Méthyl-1 diméthoxy-6,10 benzo[*h*]isoquinoléine (**10**).

L'amide **4b** (0,5 g, 1,65 mmoles) est chauffé en présence d'oxychlorure de phosphore (0,77 ml) dans l'acétonitrile (5 ml) à reflux pendant 1 heure et le mélange réactionnel est traité comme indiqué précédemment pour **4a**. L'huile résiduelle résultant de l'évaporation du solvant cristallise du cyclohexane en donnant 250 mg (62%) de fines aiguilles incolores, $F = 135^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 2,67 (s, 3H, CH_3), 3,96 (s, 3H, OCH_3), 4,03 (s, 3H, OCH_3), 6,72 (s, 1H, H5), 7,12 (q, 1H, H9, $J_{9,7} = 1$ Hz, $J_{9,8} = 8$ Hz), 7,28 (d, 1H, H4, $J_{4,3} = 5,2$ Hz), 7,57 (t, 1H, H8), 7,93 (q, 1H, H7, $J_{7,8} = 8$ Hz), 8,41 (d, 1H, H3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C, 75,86; H, 5,96; N, 5,53. Trouvé: C, 75,80; H, 6,07; N, 5,30.

Diméthoxy-6,10 *N*-phtalimidométhyl-1 benzo[*h*]isoquinoléine (**11**).

La réaction est effectuée comme dans le cas précédent à partir de l'amide **5b** (0,45 g, 1 mmole) et en chauffant au reflux de l'acétonitrile pendant 3 heures. Après le traitement indiqué, le résidu de l'évaporation du solvant est recristallisé de l'acétonitrile. On obtient 160 mg (40%) de fines aiguilles incolores, $F = 254^\circ$. Le traitement des eaux mères fournit 50 mg du composé de départ inchangé; rmn (deutériorchloroforme): δ 4,09 (s, 6H, 2OCH_3), 5,23 (s, 2H, CH_2 -N phtalimido), 6,80 (s, 1H, H5), 7,21 (dd, 1H, H9, $J_{9,7} = 1$ Hz, $J_{8,9} = 8$ Hz), 7,34 (d, 1H, H4, $J_{4,3} = 5,2$ Hz), 7,70 (m, 5H, 4H phtalimido + H8), 8,02 (q, 1H, H7, $J_{7,8} = 7$ Hz), 8,38 (d, 1H, H3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 72,35; H, 4,55; N, 7,03. Trouvé: C, 72,03; H, 4,59; N, 7,23.

Méthyl-1 benzo[*g*]isoquinoléinedione-5,10 (**16**).

A la solution de la méthyl-1 isoquinoléinedione-5,8 (**12**) [1] (500 mg, 2,8 mmoles) dans le diméthyl formamide (5 ml) on ajoute le diacétoxy-1,4 butadiène-1,3 (580 mg, 3,4 mmoles). Le mélange est laissé à la température ambiante pendant 8 jours. Le précipité formé est essoré puis recristallisé du cyclohexane pour donner 250 mg (39%) de fines aiguilles jaune pâle, $F = 156^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 3,13 (s, 3H, CH_3), 7,84 (m, 2H, H7 + H8), 8,03 (d, 1H, H4, $J_{3,4} = 5,1$ Hz), 8,28 (m, 2H, H6 + H9), 8,95 (d, 1H, H3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2$: C, 75,32; H, 4,06; N, 6,27. Trouvé: C, 75,13; H, 4,12; N, 5,98.

Acétyl aminométhyl-1 benzo[*g*]isoquinoléinedione-5,10 (**17**).

La solution de l'acétylaminométhyl-1 isoquinoléinedione-5,8 (**13**) [1], (280 mg, 1,21 mmoles) et du diacétoxy-1,4 butadiène-1,3 (250 mg, 1,47 mmoles) dans le chloroforme (15 ml) est mise sous azote et laissée à la température ambiante pendant 8 jours. Après évaporation du chloroforme, le résidu est repris dans le méthanol, essoré puis cristallisé de ce même solvant pour donner 185 mg (54%) de fines aiguilles jaune pâle, $F = 206^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 2,14 (s, 3H, CH_3), 5,23 (d, 2H, CH_2 -NH, $J_{\text{CH}_2-\text{NH}} = 5,3$ Hz), 7,86 (m, 2H, H7 + H8), 8,13 (d, 1H, H4, $J_{3,4} = 5$ Hz), 8,33 (m, 2H, H6 + H9), 8,54 (s élargi, 1H, NH), 9,02 (d, 1H, H3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 68,56; H, 4,51; N, 9,99. Trouvé: C, 68,26; H, 4,22; N, 10,05.

N-(Pyruvoylamino)-méthyl-1 benzo[*g*]isoquinoléinedione-5,10 (**18**).

La réaction est effectuée dans les mêmes conditions que pour le cas précédent, en partant de l'isoquinoléinedione **14** [1] (250 mg, 0,96 mmoles), et du diacétoxy-1,4 butadiène-1,3 (195 mg, 1,16 mmole) dans du chloroforme (20 ml). Le mélange est laissé sous azote à la température ambiante pendant 15 jours. Le résidu de l'évaporation du solvant est repris dans le minimum d'éthanol et le solide obtenu est filtré puis chromatographié sur colonne de silice, en éluant avec le chlorure de méthylène. Après évaporation de la fraction contenant le produit attendu, le résidu est recristallisé de l'éthanol pour donner 120 mg (40%) de fines aiguilles jaunes, $F = 216^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 2,54 (s, 3H, CH_3), 5,26 (d, 2H, CH_2 -NH, $J_{\text{CH}_2-\text{NH}} = 5,1$ Hz), 7,87 (m, 2H, H7 + H8), 8,14 (d, 1H, H4, $J_{4,3} = 5$ Hz), 8,30 (m, 2H, H6 + H9), 8,65 (m, 1H, NH), 9,04 (d, 1H, H3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 66,23; H, 3,93; N, 9,08. Trouvé: C, 66,02; H, 4,01; N, 8,90.

Chloroacétylaminométhyl-1 benzo[*g*]isoquinoléinedione-5,10 (**19**).

De la même manière que pour le composé **18**, le mélange de l'isoquinoléinedione **15** [1] (280 mg, 1,14 mmoles) et du diacétoxy-1,4 butadiène-1,3 (192 mg, 1,14 mmoles) dans le chloroforme (20 ml) est laissé à la température ambiante sous azote pendant 15 jours. Après traitement identique, le précipité obtenu est purifié par passage rapide sur une courte colonne de silice en éluant au chlorure de méthylène. La fraction contenant **19** est évaporée et le résidu est cristallisé de l'éthanol pour donner 170 mg (51%) de fines aiguilles jaunes, $F = 204^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 4,17 (s, 2H, CH_2 -Cl), 5,27 (d, 2H, CH_2 -NH, $J_{\text{CH}_2-\text{NH}} = 5,2$ Hz), 7,87 (m, 2H, H7 + H8), 8,16 (d, 1H, H4, $J_{3,4} = 5$ Hz), 8,32 (m, 2H, H6 + H9), 8,50 (m, 1H, NH), 9,06 (d, 1H, H3).

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{11}ClN_2O_3$: C, 61,06; H, 3,52; N, 8,90. Trouvé: C, 61,48; H, 3,49; N, 8,74.

(*N*-Pipéridinoacétyl) aminométhyl-1 benzo[g]isoquinoléinedione-5,10 (**20**).

La condensation du composé **19** (210 mg, 0,66 mmole) sur la pipéridine (124 mg, 1,45 mmoles) s'effectue dans l'éthanol (25 ml) au reflux pendant 7 heures.

Après refroidissement, le solvant est évaporé. L'huile résiduelle est traitée au chlorure de méthylène, lavée à l'eau puis séchée. L'huile obtenue après évaporation du solvant est chromatographiée sur une courte colonne d'alumine en éluant à l'acétate d'éthyle.

Le composé **20** 40 mg (16%) cristallise du méthanol en paillettes jaunes $F = 171^\circ$ qui verdissent très vite au contact de l'air; rmn (deutériorchloroforme): δ 1,62 (m, 6H, CH_2 3,4,5 piperidine), 2,51 (t, 4H, $N-CH_2$ 2,6 piperidine), 3,07 (s, 2H, CH_2-N), 5,26 (d, 2H, CH_2-NH , $J_{CH_2-NH} = 5$ Hz), 7,87 (m, 2H, H7 + H8), 8,11 (d, 1H, H4, $J_{3,4} = 5$ Hz), 8,30 (m, 2H, H6 + H9), 8,74 (m, 1H, NH), 9,03 (d, 1H, H3).

Anal. Calculé pour $C_{21}H_{21}N_3O_3$: C, 69,40; H, 5,82; N, 11,56. Trouvé: C, 69,14; H, 5,78; N, 11,19.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] M. Croisy-Delcey, C. Huel et E. Bisagni, (article précédent).
 - [2] M. Watanabe, M. Maenosono et S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2662 (1983).
 - [3] A. S. Kende, J. P. Gesson et T. P. Demuth, *Tetrahedron Letters*, 1667 (1981).
 - [4] H. Ishii, Y. Murakami, T. Watanabe, A. Iwazaki, H. Suzuki, T. Masaka et Y. Mizuma, *J. Chem. Res.*, 326 (1984).
 - [5] M. S. Newmann et A. Kumar, *J. Org. Chem.*, **51**, 2379 (1986).
 - [6] R. K. Hill et R. M. Carlson, *Tetrahedron Letters*, 1157 (1964).
 - [7] K. T. Potts, D. Bhattacharjee et E. B. Walsh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 114 (1984); *J. Org. Chem.*, **51**, 2011 (1986).
- English Summary.

Under the conditions of the Bischler-Napieralski reaction the cyclization of 2-(1,4-dimethoxy and 1,4,8-trimethoxynaphthyl)ethylacetamides derivatives take place essentially at the 1 position by substitution of the 1-methoxy group. Nevertheless, 1-aminomethyl-9,10-azaanthraquinones are accessible by condensation of 1-aminomethylisoquinoline-5,8-diones with a 1,4-diacetoxy-1,3-butadiene.