

AUTRE VOIE D'ACCES AUX 5H-PYRIDO[3',4':4,5] PYRROLO [3,2-c] PYRIDINES ET LEUR TRANSFORMATION EN DERIVES N-5 ET N-8 SUBSTITUES

NGUYEN CHI HUNG et EMILE BISAGNI*

UA 40533 CNRS, Laboratoire de Synthèse Organique, Institut Curie, Section de
Biologie, Bâtiment 110, 15 rue Georges Clémenceau, 91405 ORSAY (France)

(Received in France 16 January 1986)

Résumé : les hydrazino-4-1H-pyridones-2 formées à partir des dihydroxy pyridines correspondantes réagissent avec la N-acétylpiperidone-4 en donnant les hydrazones attendues. Celles-ci subissent la réaction de Fischer thermique en conduisant aux tétrahydro-6,7,8,9-acétyl-8-2H,5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridones-1. En présence de charbon palladié, ces derniers composés sont aromatisés à 240° en 2H,5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridones-1, donnant ainsi accès à cette série, par une voie moins laborieuse que celle décrite dans le mémoire précédent. Tandis que l'alkylation de la chloro-1-méthyl-4-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridine par les halogénures d'alkyles en présence d'un agent métallant, conduit au mélange des dérivés N-5 et N-8 substitués, celle de la chloro-1-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridine fournit uniquement le dérivé N-5 substitué.

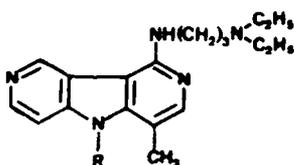
Abstract : 4-hydrazino-1H-pyridin-2-ones obtained starting from corresponding 2,4-dihydroxypyridines react with N-acetyl 4-piperidone. The expected hydrazones then give 6,7,8,9-tetrahydro 8-acetyl-2H,5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridin-1-ones by the thermal Fischer indole reaction. Aromatization of these last compounds with 10 % palladized charcoal gives 2H,5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridin-1-ones providing a new reaction pathway to this series which is more convenient than the one described in the preceding paper. Whereas the alkylation of the N-metallated species derived from 1-chloro-4-methyl-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridine by alkyl halides leads to the mixture of N-5 and N-8 alkyl derivatives, 1-chloro-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridine gives only the N-5 alkylated compound.

Dans le mémoire précédent⁽¹⁾, nous avons exposé une hypothèse de travail concernant un mécanisme d'action possible des intercalants du type ellipticine et décrit une première méthode de synthèse de certaines 5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridines dont la préparation avait été entreprise dans le cadre de cette hypothèse.

Bien que la synthèse en question comporte un total de 15 étapes au départ des produits commerciaux, elle a permis de mettre en évidence les propriétés antitumorales de la diméthyl-4,5 (N,N-diéthylamino)propylamino-1-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridine **1** et de son homologue N-5 déméthylé **2**⁽²⁾. Aussi, ce premier résultat encourageant méritait logiquement d'être complété par une étude des relations structure-activité dans cette nouvelle série apparentée aux ellipticines et aza-9 ellipticines.

Pour obtenir les différents composés nécessaires à une telle étude en utilisant la méthode précédente, il aurait toutefois fallu refaire toute la synthèse décrite pour chaque exemple choisi et, dans un but de simplification, l'élaboration d'une méthode d'accès à cette série, à la fois plus générale et plus rapide, paraissait souhaitable.

L'objet du présent article est de décrire les résultats que nous avons enregistrés au cours du travail réalisé à ce propos.

1: R = CH₃,

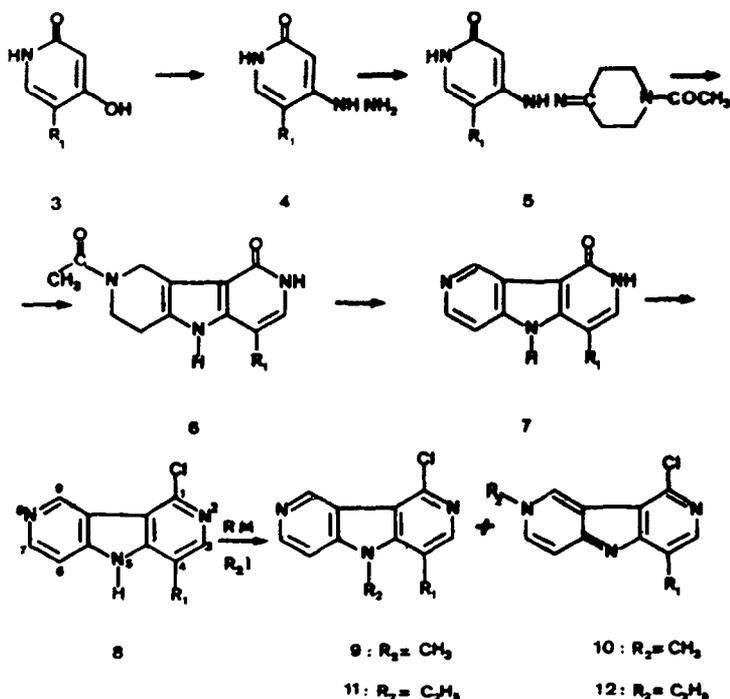
2: R = H

Dans un article récent⁽³⁾, nous avons décrit la synthèse de la méthyl-5 hydroxy-4-1H-pyridone-2 3a. Ce composé, de même que l'hydroxy-4-1H-pyridone-2 3b, réagit avec l'hydrazine en donnant les hydrazino-4 pyridones-2 correspondantes 4a et 4b, suivant une réaction déjà décrite par l'un de nous⁽⁴⁾. Leur condensation avec la N-acétylpiperidone-4 fournit ensuite les hydrazones attendues 5a et 5b qui se prêtent bien à la réaction de Fischer thermique (240°), contrairement à ce qui avait été observé avec une hydrazone du même type

dérivée de la N-benzyl piperidone-4⁽⁴⁾.

Ainsi, c'est avec d'excellents rendements que ces hydrazones 5a et 5b sont transformées en tétrahydro-6,7,8,9 acétyl-8-2H,5H pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridones-1 6a et 6b dont l'aromatisation, par deshydrogenation en présence de charbon palladié à 10 %, engendre les pyrido-pyrrolo-pyridones 7a et 7b. Ces deux dernières réactions peuvent d'ailleurs être réalisées successivement, sans isoler les intermédiaires 6, en prenant soin de vérifier en CCM que la transformation des hydrazones est complète et en poursuivant le chauffage après avoir ajouté le charbon palladié dans le mélange réactionnel contenant les intermédiaires 6. Dans ces conditions, les rendements en 2H,5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridones-1 7 s'élèvent à 70-75 % par rapport aux hydrazones 5. Le produit 7a formé suivant cette nouvelle méthode étant bien identique à celui obtenu précédemment par une voie beaucoup plus laborieuse⁽¹⁾, il est donc devenu aisé de préparer des quantités relativement importantes des composés 7, ainsi que de leurs dérivés chlorés 8 (Tableau I). Cela nous a permis d'étudier l'alkylation de ces derniers par les iodures de méthyle et d'éthyle en présence d'hydrures métalliques et de butyllithium tertiaire ou normal pour préparer les intermédiaires 9 et 11.

TABLEAU I

a: R₁ = CH₃ ; b: R₁ = H

Les conditions expérimentales et les résultats des divers essais de N-alkylation des composés 8 étant résumés sur le Tableau II, on peut remarquer que les dérivés N-5 et N-8 substitués se forment en proportions variables en fonction des conditions mises en oeuvre et selon l'exemple considéré (Tableau II).

TABLEAU II

Composé de départ	Agent métallant	Halogénure d'alkyle	Solvant	Conditions		Composés formés (Rdta)	
				Température	Temps		
<u>8a</u> (1) ^a	HNa (1,2) (4 h, O ambiante)	I CH ₃ (1,2)	CH ₃ CO N(CH ₃) ₂ (DMA)	-10 à -15	2 h	<u>9a</u> (30,2)	<u>10a</u> (24,4)
				20	1 h		
<u>8a</u> (1)	HNa (1,2) (3 h, 55°)	I CH ₃ (1,2)	DMF	-10	4 h	<u>9a</u> (18,8)	<u>10a</u> (50,1)
<u>8a</u> (1)	HK (1,1) (20 min, O ambiante)	I CH ₃ (1,1)	DMA	-10 à -15 20	30 min 2 h	<u>9a</u> (13)	<u>10a</u> (17)
<u>8a</u> (1)	n-butyl Li (2) (-15°, 15 min)	I CH ₃ (1,2)	THF + 10 % HMPT	-15	4 h	<u>9a</u> (45,4)	<u>10a</u> (29,7)
				20	15 h		
<u>8a</u> (1)	t-butyl Li (2) (-60°, 15 min)	I CH ₃ (1,2)	THF + 10 % HMPT	-60	5 h	<u>9a</u> (46)	<u>10a</u> (39,5)
				20	15 h		
<u>8a</u> (1)	t-butyl Li (2) (-60°, 15 min)	I C ₂ H ₅ (1,2)	THF + 10 % HMPT	-60	5 h	<u>11a</u> (37,5)	<u>12a</u> (42)
				20	15 h		
<u>8a</u> (1)	Néant	I CH ₃ (1,1)	DMA	20	48 h	Néant	<u>10a</u> (73,6)
<u>8b</u> (1)	n-butyl Li (2) (-15°, 15 min)	I CH ₃ (1,1)	THF + 10 % HMPT	-15	4 h	<u>9b</u> (61,6)	Néant
				20	15 h		

(a) Proportions molaires

En effet, au départ du composé 8b métallé par le butyl lithium normal, l'iodure de méthyle engendre seulement le dérivé N-5 substitué 9b avec un rendement supérieur à 60 %. Au contraire, le dérivé métallé de 8a, traité par les iodures de méthyle et d'éthyle, conduit aux mélanges des dérivés N-5 et N-8 substitués, 9a + 10a d'une part, 11a + 12a d'autre part. Enfin, le composé 8a, alkylé par l'iodure de méthyle en l'absence d'agent de métallation, fournit rapidement et uniquement le dérivé N-8 méthylé 10a.

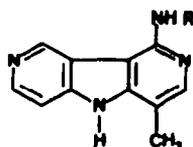
La méthylation de N-5 est donc totale pour le composé fondamental 8b mais, dans le cas de son analogue 8a méthylé en 4, il y a manifestement un encombrement stérique dû à ce substituant. Pour interpréter ces résultats, on peut supposer a priori que la métallation peut conduire au mélange des produits A et B, respectivement N-5 et N-8 métallés, qui seraient ensuite alkylés par les halogénures d'alkyle ; il est également possible de supposer que la métallation de N-5 étant incomplète, la proportion du produit 8 libre subsistant dans le milieu réactionnel donne lieu à la quaternarisation de ce dernier par l'halogénure d'alkyle.

Mais, il est difficile d'admettre une métallation incomplète en présence de butyl lithium. Aussi, bien que l'alkylation-quaternarisation sélective de l'azote pyridinique des γ -carbollines soit connue depuis longtemps⁽⁵⁾, et que nous ayons observé que les composés 10a et 12a donnent facilement des sels quaternaires, probablement des hydroxydes, alors que leurs isomères 9a, 9b et 11a sont plus aisément isolés sous leur forme libre, nous pensons que la métallation du composé 8a engendre l'intermédiaire A dont l'alkylation est prépondérante en N-5 lorsqu'il est peu dissocié (dérivé N-Li, ligne 4) et favorisée en N-8 lorsqu'il est très dissocié (dérivés N-Na ou N-K, lignes 1 et 3).

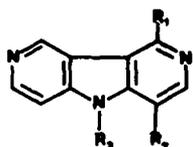


L'effet du solvant va d'ailleurs dans le même sens puisque dans le DMF, plus polaire que le DMA, la réaction donne bien une plus grande proportion du dérivé N-8 substitué (lignes 1 et 2). Les dérivés N-8 alkylés résulteraient donc de la réaction de l'halogénure d'alkyle sur l'intermédiaire A dont la charge serait délocalisée de N-5 vers N-8 quand le cation est fortement dissocié.

TABLEAU III



- 8a -
- 13: R = CH₃, CH₂, CH₂, N(CH₃)₂,
 - 14: R = CH₂, CH₂, NHCH₂, CH₂, OH
 - 15: R = CH₂, CH₂, CH₂, N(CH₂CH₂)₂, N(CH₃)₂



- 8a - 16: R₁ = N(CH₃)₂, CH₂, CH₂, CH₂, N(CH₂, CH₂)₂; R₂ = CH₃; R₃ = H
- 8b - 17: R₁ = NHCH₂, CH₂, CH₂, N(CH₂, CH₂)₂; R₂ = R₃ = H
- 9b - 18: R₁ = NHCH₂, CH₂, CH₂, N(CH₂, CH₂)₂; R₂ = H; R₃ = CH₃
- 9a - 19: R₁ = N(CH₃)₂, CH₂, CH₂, CH₂, N(CH₂, CH₂)₂; R₂ = R₃ = CH₃
- 11a - 20: R₁ = NHCH₂, CH₂, CH₂, N(CH₂, CH₂)₂; R₂ = CH₃; R₃ = CH₂, CH₃

Divers essais de substitution du composé 10a par la γ -diéthylamino-propylamine ont conduit à des mélanges complexes de produits que nous n'avons pas réussi à purifier. Cela nous a amené à abandonner, au moins provisoirement, l'étude du comportement des composés 10a et 12a en présence d'amines. En effet, cela mériterait une étude spécifique et approfondie du problème posé car il n'est pas impossible que l'explication soit liée à une dégradation partielle du noyau des 8H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridines.

En revanche, les dérivés chlorés 8a et 9a étant maintenant accessibles de manière satisfaisante et en quantité suffisante, nous les avons substitués par de nouvelles diamines et triamines, pour former les dérivés correspondants 13, 14, 15, 16 et 19. De même, nous avons préparé leurs analogues 17, 18 et 20 respectivement au départ des dérivés 8b, 9b et 11a nouvellement synthétisés (Tableau III).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris au banc de Kofler. Les spectres de ¹H RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian XL100, dans les solvants indiqués, et les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, par rapport au Me₄Si.

Hydrazino-4 méthyl-5-1H-pyridone-2 4a

Le mélange formé par l'hydroxy-4 méthyl-5-1H-pyridone-2 3a⁽³⁾ (16 g), l'éther monoéthylique de l'éthylène glycol (400 ml) et l'hydrate d'hydrazine (140 ml) est chauffé au reflux pendant 4 jours et évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu solide est repris dans 500 ml d'éthanol absolu bouillant, filtré et le filtrat est concentré de moitié.

Après une nuit à la température ambiante, le solide cristallisé est essoré et séché pour donner des cristaux incolores (13 g) correspondant à l'hydrate de l'hydrazinopyridone 4a, F = 135-155°.

Calc. pour C₇H₈N₂O₂·H₂O : C, 45,85 ; H, 7,05 ; N, 26,74. Trouvé : C, 45,29 ; H, 6,97 ; N, 26,03.

Les eaux mères concentrées à 100 ml et abandonnées une nuit à la température ambiante fournissent une nouvelle quantité de l'hydrazine attendue (2,4 g) contenant une trace de la dihydroxypyridine 3a (CCM, SiO₂, CH₂Cl₂-EtOH 1/1). Le rendement total en composé 4a hydraté avec au moins une molécule d'eau s'élève donc à 15,4 g, soit 76 %. rnm ¹H ((CD₃)₂SO) δ : 1,84 (d, 3H, CH₃, J_{CH₃-H-6} = 1 Hz), 4,06 (m, 2H, NH₂), 5,57 (s, 1H, H-3), 6,81 (d, 1H, H-6), 7,04 (s large, 1H, NH-NH₂), 10,13 (s large, 1H, NH-1).

Hydrazino-4-1H-pyridone-2 4b

La réaction et le traitement sont réalisés comme dans le cas précédent en chauffant à reflux pendant 24 h 10 g de l'hydroxy-4-1H-pyridone-2 (produit commercial Aldrich) en présence de 100 ml d'hydrate d'hydrazine dans 260 ml de l'éther monoéthylique de l'éthylène glycol. Après recristallisation dans l'éthanol, l'hydrazino pyridone 4b se présente sous la forme de microcristaux incolores (9,4 g, 83 %) correspondant au composé attendu, partiellement hydraté (1/4 H₂O), lequel suinte à partir de 170°, se sublime et F totalement à 245°.

Calc. pour C₇H₇N₃O, 0,25 H₂O : C, 46,33 ; H, 5,79 ; N, 32,43. Trouvé : C, 46,37 ; H, 5,55 ; N, 32,07. rnm ¹H ((CD₃)₂SO) δ : 4,1 (m, 2H, NH₂), 5,41 (d, 1H, H-3, J₃₋₅ = 2 Hz), 5,65 (q, 1H, H-5, J₅₋₆ = 7,1 Hz), 6,97 (d, 1H, H-6), 7,48 (s large, 1H, NH-NH₂), 10,2 (s large, 1H, NH-1).

N-(méthyl-5-1H-pyridone-2 yl)-4 N'(acétyl-1 piperidylidène)-4 hydrazine 5a

Le mélange formé par l'hydrazine 4a (15 g, 10,7 mmoles), la N-acétyl-piperidone-4 (18 g, 15,9 mmoles) dans l'éthanol absolu (400 ml) est chauffé à reflux pendant 1 h 30, laissé 15 h à la température ambiante et refroidi à 0° pour donner un premier précipité qui est filtré et séché. Les eaux mères, concentrées à 150 ml et laissées 15 h à la température ambiante fournissent une nouvelle quantité de cristaux. Au total, il se forme ainsi 24 g (84 %) de microcristaux incolores correspondant à l'hydrate de l'hydrazone 5a, F > 260. Calc. pour C₁₃H₁₈N₄O₂·H₂O : C, 55,70 ; H, 7,19 ; N, 19,99. Trouvé : C, 56,04 ; H, 7,15 ; N, 19,62.

N-(1H-pyridone-2-yl)-4-N'acétyl-1-piperidylidène-4-hydrazone **5b**

La réaction et le traitement sont effectués comme dans le cas précédent avec l'hydrazinopyridone **4b** (1,25 g, 10 mmol) et la N-acétylpiperidone-4 (1,7 g, 12 mmol). L'hydrazone **5b** recristallise dans l'éthanol en donnant 1,66 g (64,6 %) de micro-cristaux incolores, F = 265-270° avec décomposition correspondant à l'hydrate du composé **5b**. Calc. pour $C_{12}H_{16}N_4O_2 \cdot H_2O$: C, 54,12 ; H, 6,81 ; N, 21,04. Trouvé : C, 54,39 ; H, 6,88 ; N, 20,78.

Tetrahydro-6,7,8,9-méthyl-4-acétyl-8-2H,5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[3,2-c]pyridone-1 **6a**

Le composé **5a** (2 g) est ajouté au diphenyl éther (70 ml) et le mélange placé sous atmosphère d'azote est chauffé à reflux. Le solide se dissout peu à peu, le mélange réactionnel passe par une phase presque homogène puis un précipité réapparaît progressivement. Le composé de départ est totalement transformé en 25 min (contrôle CCM sur plaque de silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-éthanol 1/1). Le xylène (140 ml) est ajouté au mélange refroidi et le précipité formé est repris dans l'éthanol bouillant et filtré. Après addition de xylène (250 ml) le précipité obtenu est essoré. La concentration des eaux mères, jusqu'à élimination de tout l'éthanol, fournit, après refroidissement, une nouvelle quantité de produit attendu. Au total, il se forme ainsi 1,66 g (88,7 %) de microcristaux incolores, F > 260°, correspondant au composé **6a**, partiellement hydraté. Calc. pour $C_{13}H_{15}N_3O_2 \cdot 0,25 H_2O$: C, 62,52 ; H, 6,21 ; N, 16,83. Trouvé : C, 62,78 ; H, 6,27 ; N, 16,52. ^{1}H ((CD₃)₂SO) δ : 2,11 et 2,14 (2s, 3H, CH₃-4 et CH₃-CO), 2,53-2,9 (m, 2H, CH₂-6), 3,78 (q, 2H, CH₂-7), 4,72 (s large, 2H, CH₂-9), 6,72 (s large, 1H, H-3), 10,48 (s large, 1H, NH-2), 11,22 (s large, 1H, NH-5).

Méthyl-4-2H,5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[3,2-c]pyridone-1 **7a**

Méthode A. Le composé **6a** (120 mg) est chauffé pendant 2 h 30 dans le diphenyléther (13 ml) à reflux, en présence de 100 mg de charbon palladié à 10 %. On ajoute encore 100 mg de charbon palladié, chauffe de nouveau à reflux pendant 1 h 30, laisse refroidir, ajoute 50 ml d'éthanol bouillant et filtre. Le résidu de l'évaporation du filtrat est repris dans l'éther de pétrole et le solide obtenu est recristallisé dans le minimum d'éthanol pour donner 60 mg (56,4 %) de microcristaux incolores correspondant à l'hydrate du composé **7a**, totalement identique à celui décrit dans l'article précédent (1).

Méthode B. Le mélange formé par l'hydrazone **5a** (23,2 g) dans le diphenyléther (1,4 l) est maintenu sous agitation sous atmosphère d'argon et chauffé à reflux pendant 30 min. On ajoute 4 g de charbon palladié à 30 % (Industrie Engelhard) en suspension dans 100 ml de diphenyléther et chauffe l'ensemble à reflux, sous agitation et sous argon, pendant 2 h. Après addition d'1 g de charbon palladié le chauffage est encore poursuivi pendant 1 h et le mélange réactionnel est refroidi. Après addition de 2 l d'éthanol, l'ensemble est chauffé à reflux et filtré.

- l'éthanol est évaporé sous pression réduite et le toluène (1,4 l) est ajouté au diphenyléther résiduel. Le précipité formé est essoré, repris dans 150 ml d'éthanol bouillant et refroidi pour donner 5,6 g de **7a** pur.
- le mélange solide filtré est repris dans 450 ml de diméthylformamide, filtré à l'ébullition, et le filtrat refroidi fournit 5,4 g de **7a**.
- une nouvelle quantité de ce dernier composé (2 g) est obtenue après traitement de l'ensemble des eaux mères au charbon animal, filtration et concentration à 150 ml.

Par rapport à l'hydrazone **5a**, le rendement global calculé en produit **7a** pur, totalement identique à celui obtenu précédemment, s'élève donc à 73,7 %.

2H,5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[3,2-c]pyridone-1 **7b**

Ce composé a été obtenu au départ de l'hydrazone **5b** (12,4 g) sans isoler l'intermédiaire **6b**, en suivant la méthode B ci-dessus, dans 1 l de diphenyléther et en présence de 2,5 + 1 g de charbon palladié à 30 %. Il recristallise dans le diméthyl-formamide en microcristaux jaunâtres (5,3 g, 73 %), F > 280°, correspondant au composé **7b** légèrement hydraté. Calc. pour $C_{10}H_7N_3O$: C, 64,86 ; H, 3,81 ; N, 22,69. Calc. pour $C_{10}H_7N_3O \cdot 0,20 H_2O$: C, 63,58 ; H, 3,92 ; N, 22,25. Trouvé : C, 63,93 ; H, 3,96 ; N, 22,49. ^{1}H ((CD₃)₂SO) δ : 6,6 (d, 1H, H-4, J₃₋₄ = 7 Hz), 7,43 (d, 1H, H-3), 7,52 (q, 1H, H-6, J₆₋₇ = 5,6 Hz, J₆₋₉ = 1,2 Hz), 8,4 (d, 1H, H-7), 9,28 (d, 1H, H-9).

Chloro-1-méthyl-4-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[3,2-c]pyridine **8a**.

Ce composé a été préparé comme décrit dans le mémoire précédent (1).

Chloro-1-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[3,2-c]pyridine **8b**

Le mélange formé par le composé **7b** (3,5 g) et le dichlorure de l'acide phénylphosphonique (120 ml) est chauffé au bain d'huile à 170°, sous agitation et en atmosphère d'argon, pendant 72 h et l'excès du dichlorure est éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris dans 500 ml d'eau bouillante, filtré et le filtrat est alcalinisé à froid par l'ammoniaque. Le précipité formé est filtré, séché et chromatographié sur colonne de silice, en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-éthanol 2/1. L'évaporation des fractions contenant le produit de rf 0,5 sur plaque de silice, en éluant avec le mélange ci-dessus, fournit 1,38 g (35,5 %) du dérivé chloré **8b** pur. L'échantillon analytique a néanmoins été recristallisé dans le toluène, dans lequel le produit est très peu soluble, en donnant des microcristaux incolores qui se subliment sans fondre et sans décomposition apparente à partir de 260°. Calc. pour $C_{10}H_6ClN_3$: C, 58,98 ; H, 2,97 ; N, 20,63 ; Cl, 17,41. Trouvé : C, 58,90 ; H, 3,00 ; N, 20,35 ; Cl, 17,60. ^{1}H ((CD₃)₂SO) δ : 7,66 (d, 1H, H-4, J₄₋₃ = 5,5 Hz), 7,68 (q, 1H, H-6, J₆₋₇ = 5,7 Hz, J₆₋₉ = 1 Hz), 8,37 (d, 1H, H-3), 8,63 (d, 1H, H-7), 9,56 (d, 1H, H-9).

En poursuivant l'élution avec le mélange on récupère ensuite 600 mg (17 %) du produit **7b** inchangé.

Chloro-1-diméthyl-4,5-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[3,2-c]pyridine **9a** et chloro-1-diméthyl-4,8-8H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[3,2-c]pyridine **10a**

Le composé chloré **8a** (5 g) dissous dans un mélange de tétrahydrofurane sec (THF, 400 ml) et d'hexaméthylphosphorotriamide sec (HMPT, 40 ml) est placé dans un tricol de 1 l maintenu sous atmosphère d'azote et muni d'un thermomètre ainsi que d'un agitateur magnétique. Après avoir refroidi à -65°, le t-butyl lithium (20,8 ml de la solution commerciale 2,2 M, soit 2 équivalents) est ajouté lentement et la solution devenue

jaune est agitée à -65° pendant 15 min. L'iodure de méthyle (1,66 ml, 20 % d'excès par rapport à 8a) en solution dans 30 ml de THF est ajouté à -65° et le mélange est agité à cette température pendant 5 h, puis laissé revenir à la température ambiante pendant 15 h. Le composé 8a n'étant plus détectable en CCM sur plaque de silice, en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-éthanol 9-1, on ajoute 5 ml d'éthanol et le mélange est évaporé à sec en terminant au bain d'huile à 140° sous 2 mm de pression pour éliminer le HMPT. Le résidu très visqueux est repris dans 100 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 7,5 N et extrait au chlorure de méthylène. Après évaporation, le résidu est chromatographié sur colonne de silice (35 x 2,2 cm) en commençant l'éluition avec le mélange chlorure de méthylène-éthanol 95/5 v/v qui élimine des impuretés colorées concentrées dans les premiers tubes. L'éluition est continuée avec le même mélange 9/1, jusqu'à disparition de la tache correspondant au composé 9a. Toutes les fractions contenant ce dernier sont évaporées et le solide résiduel est recristallisé dans le toluène (100 ml après filtration et concentration) pour donner 2,45 g (46 %) du composé 9a, F = 229-231°, en tous points identique à celui décrit dans le mémoire précédent⁽¹⁾.

L'éluition est alors poursuivie avec le mélange CH_2Cl_2 -EtOH-NEt₃ (7-2-1, v/v) et lorsque l'éluat ne contient plus aucun produit, les fractions contenant le composé 10a sont évaporées pour laisser un solide pratiquement insoluble dans le toluène et correspondant probablement au composé 10a sous la forme hydroxyde d'ammonium quaternaire.

Ce composé insoluble dans le toluène est repris dans 100 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 5 N, extrait au chlorure de méthylène, et l'évaporation de ce dernier laisse un solide résiduel qui recristallise dans le toluène (après traitement au charbon animal) pour donner 2,1 g (39,4 %) d'aiguilles incolores correspondant à l'hydrate du produit 10a, F = 230-231°. Calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{H}_2\text{O}$: C, 57,71 ; H, 4,81 ; N, 16,83 ; Cl, 14,23. Trouvé : C, 57,53 ; H, 4,72 ; N, 16,58 ; Cl, 14,29. $\text{rnm}^1\text{H} (\text{CDCl}_3)$ δ : 2,57 (d, 3H, CH₃-4), 4,29 (s, 3H, N-CH₃), 7,72 (d, 1H, H-6, J₆₋₇ = 7,3 Hz), 8,10 (d, 1H, H-3, J_{H-3}-CH₃-4 = 1 Hz), 8,23 (q, 1H, H-7, J₇₋₉ = 1,4 Hz), 9,23 (d, 1H, H-9). N.B. a) dans CDCl_3 , le couplage H-6 - H-7 n'est pas observé, b) Les conditions des autres expériences de N-5 et N-8 alkylation sont résumées dans le Tableau II. Les séparations et les traitements ont tous été réalisés dans les conditions décrites ci-dessus.

Chloro-1 méthyl-5-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridine 9b

Le composé chloré 8b (347 mg) est dissous dans un mélange de THF (50 ml) et de HMPT (5 ml) refroidi à -15° et le butyl lithium normal (3,45 ml de la solution commerciale 1,6 N, soit 2 équivalents) est ajouté en une seule fois. Après 15 min d'agitation à -15° , l'iodure de méthyle (1,2 équivalent) est ajouté et le mélange est agité pendant 4 h à -15° puis 15 h à la température ambiante. L'évaporation du solvant fournit un résidu qui est chromatographié sur colonne de silice comme décrit ci-dessus et l'évaporation des fractions contenant le composé 9b fournit un solide résiduel qui recristallise dans le toluène en donnant 360 mg (61,6 %) d'aiguilles incolores, qui se subliment sans fondre au dessus de 200° . Calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_3$: C, 60,70 ; H, 3,70 ; N, 19,30 ; Cl, 16,29. Trouvé : C, 60,44 ; H, 3,80 ; N, 19,1 ; Cl, 16,15. $\text{rnm}^1\text{H} (\text{CDCl}_3)$ δ : 3,91 (s, 3H, CH₃), 7,35 (d, 1H, H-4), 7,41 (q, 1H, H-6, J₆₋₇ = 5,9 Hz), 8,44 (d, 1H, H-3, J₃₋₄ = 5,5 Hz), 8,73 (d, 1H, H-7), 9,73 (d, 1H, H-9, J₆₋₉ = 0,9 Hz).

N.B. Par analogie avec ce que nous avons observé lors de la méthylation du composé 8a, nous avons cherché à isoler l'éventuel isomère 10b susceptible de se former. Dans le cas présent, nous n'avons toutefois pas réussi à mettre en évidence de dérivé N-8 substitué, même à l'état de trace.

Chloro-1 méthyl-4 éthyl-5-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridine 11a

F = 167-168°. Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$: C, 63,55 ; H, 4,92 ; N, 17,24. Trouvé : C, 63,42 ; H, 4,85 ; N, 17,17. $\text{rnm}^1\text{H} (\text{CDCl}_3)$ δ : 1,52 (t, 3H, CH₃-CH₂), 2,79 (s, 3H, CH₃-4), 4,62 (q, 2H, CH₂-CH₃), 7,45 (d, 1H, H-6, J₆₋₇ = 6 Hz), 8,18 (s, 1H, H-3), 8,71 (d, 1H, H-7), 9,75 (s, 1H, H-9).

Chloro-1 méthyl-4 éthyl-8-8H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridine 12a

F = 241-243°. Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$: C, 63,55 ; H, 4,92 ; N, 17,24 ; Cl, 14,43. Trouvé : C, 63,67 ; H, 5,01 ; N, 17,26 ; Cl, 14,20. $\text{rnm}^1\text{H} (\text{CDCl}_3)$ δ : 1,66 (t, 3H, CH₃-CH₂), 2,68 (d, 3H, CH₃-4), 4,36 (q, 2H, CH₂-CH₃), 7,73 (d, 2H, H-6+H-7), 8,18 (d, 1H, H-3, J_{H-3}-CH₃-4 = 1 Hz), 8,83 (d, 1H, H-9).

Amino-1-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridines 13 à 20

L'un des dérivés chlorés 8a, 8b, 9a, 9b ou 11a (1 g) est chauffé sous atmosphère d'azote dans l'amine voulue (10 g) au bain d'huile à 160-170° pendant le temps indiqué (disparition du dérivé chloré suivie en CCM sur plaque de silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-éthanol 9-1) et l'excès d'amine est éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris dans 50 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 3N. Dans le cas de 14, le composé attendu est très peu soluble dans le chlorure de méthylène. Il cristallise lentement en milieu aqueux et cristallise dans le dioxanne après filtration et séchage. Dans les autres cas, le composé substitué est extrait au chlorure de méthylène et le résidu de l'évaporation de ce dernier est chromatographié sur colonne d'alumine, en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-éthanol 95-5, puis 9-1 sauf pour le composé 15 où la chromatographie est effectuée sur colonne de silice, en éluant avec le mélange méthanol triéthylamine 9/1.

L'évaporation des fractions contenant le produit attendu fournit un résidu qui est soit recristallisé dans le toluène lorsqu'il est solide (cas de 15), soit repris dans l'éthanol saturé par l'acide chlorhydrique. Lorsque le chlorhydrate formé cristallise directement (cas de 13), il est essoré, lavé à l'acétone puis séché. Autrement, l'éthanol est évaporé à sec et le solide résiduel est repris dans l'acétone, essoré, lavé avec ce même solvant et séché (cas de 19 et de 20). Lorsque le chlorhydrate obtenu présente des impuretés en CCM (plaque d'Al₂O₃, éluant chlorure de méthylène-éthanol 9/1), ou devient hygroscopique, après filtration, nous avons préparé les maléates correspondants en présence de 4 équivalents d'acide maleique, dans l'acétone, (cas de 16, 17, et 18) après avoir libéré la base par la soude N et extrait cette dernière au chlorure de méthylène.

13 : trichlorhydrate hydraté à 2,5 H₂O. Temps de chauffage : 5 jours. Rdt : 70 %.

Suinte vers 220° et sublime sans fondre. Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{HCl}_3 \cdot 2,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 43,90 ; H, 6,68 ; N, 16,00 ; Cl, 24,29. Trouvé : C, 43,70 ; H, 6,52 ; N, 16,24 ; Cl, 24,60.

14 : base libre, hydratée à 2,5 H₂O. Temps de chauffage : 5 h. Rdt : 80 %, F > 270°.

Calc. pour C₁₅H₁₉N₅O, 2,5 H₂O : C, 54,54 ; H, 7,27 ; N, 21,21. Trouvé : C, 54,87 ; H, 6,52 ; N, 20,84.

15 : base libre, hydratée à 1,2 H₂O. Temps de chauffage : 24 h. Rdt : 46 %. Suinte et se resolidifie entre 110 et 120° puis F à 164-166°. Calc. pour C₁₉H₂₆N₆, 1,2 H₂O : C, 63,40 ; H, 7,90 ; N, 23,36. Trouvé : C, 63,44 ; H, 7,80 ; N, 23,14.

16 : trimaléate-acide. Temps de chauffage : 5 jours. Suinte à 100-110° et F progressivement au-dessus. Rdt : 71 %. Calc. pour C₁₉H₂₇N₅, 3 C₄H₄O₄, 2 H₂O : C, 52,46 ; H, 6,11 ; N, 9,87. Trouvé : C, 52,62 ; H, 6,03 ; N, 10,13. $\text{rnm}^1\text{H}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 1,3 (t, 2x3H, CH₂-CH₂), 2,32 (m, 2H, CH₂-), 2,65 (s, 3H, CH₃-4), 3,31 (m, 3x2H, CH₂-CH₂+CH₂-), 3,54 (s, 3H, N-CH₃), 3,94 (t, 2H, CH₂-), 6,30 (s, -CH=CH-maléate), 8,10 (s, 1H, H-3), 8,28 (d, 1H, H-6, J₆₋₇ = 6,6 Hz), 8,83 (d, 1H, H-7), 9,4 (s, 1H, H-9).

17 : trimaléate-acide, hydraté à 1 H₂O. Temps de chauffage : 48 h. Rdt : 64 %. Suinte à partir de 120°, devient pâteux et F à 145° avec décomposition. Calc. pour C₁₇H₂₃N₅, 3 C₄H₄O₄, 1 H₂O : C, 52,49 ; H, 5,62 ; N, 10,55. Trouvé : C, 52,86 ; H, 5,63 ; N, 10,56. $\text{rnm}^1\text{H}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 1,38 (t, 2x3H, CH₂-CH₂), 2,34 (m, 2H, CH₂-), 3,38 (m, 3x2H, CH₂-+CH₂-CH₂), 3,89 (t, 2H, CH₂-), 6,28 (s, 6H, CH=CH-maléate), 7,47 (d, 1H, H-4, J₃₋₄ = 7 Hz), 8,13 (d, 1H, H-3), 8,25 (q, 1H, H-6, J₆₋₇ = 7 Hz, J₆₋₉ = 0,7 Hz), 8,78 (d, 1H, H-7), 9,85 (d, 1H, H-9).

18 : trimaléate-acide. Temps de chauffage : 20 h. Rdt : 76 %. Calc. pour C₁₈H₂₅N₅, 3 C₄H₄O₄, 0,5 H₂O : C, 53,89 ; H, 5,69 ; N, 10,48. Trouvé : C, 53,80 ; H, 5,74 ; N, 10,33. $\text{rnm}^1\text{H}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 1,39 (t, 2x3H, CH₂-CH₂), 2,32 (m, 2H, CH₂-), 3,36 (m, 3x2H, CH₂-+CH₂-CH₂), 3,90 (t, 2H, CH₂-), 4,19 (s, 3H, CH₃-5), 6,32 (s, 6H, CH=CH-maléate), 7,56 (d, 1H, H-4, J₃₋₄ = 7 Hz), 8,23 (d, 1H, H-3), 8,30 (d, 1H, H-6, J₆₋₇ = 6 Hz), 8,83 (d, 1H, H-7), 9,85 (s, 1H, H-9).

19 : tétrachlorhydrate. Temps de chauffage : 5 jours. Rdt : 60 %. Suinte à partir de 124° et devient pâteux. Calc. pour C₂₀H₂₉N₅, 4 HCl, 5 H₂O : C, 41,74 ; H, 7,48 ; N, 12,17 ; Cl, 24,69. Trouvé : C, 41,44 ; H, 7,70 ; N, 11,86 ; Cl, 24,55.

20 : tétrachlorhydrate. Temps de chauffage : 24 h. Rdt : 90 %. Suinte à partir de 170° et devient pâteux. Calc. pour C₂₀H₂₉N₅, 4 HCl, 4 H₂O : C, 43,09 ; H, 7,36 ; N, 12,57 ; Cl, 25,49. Trouvé : C, 43,19 ; H, 7,35 ; N, 12,51 ; Cl, 24,70. $\text{rnm}^1\text{H}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 1,45 (t, 2x3H, N(CH₂-CH₂)₂), 1,7 (t, 3H, N-CH₂-CH₂-5), 2,41 (m, 2H, CH₂-), 2,92 (s, 3H, CH₃-4), 3,31-3,6 (m, 3x2H, N(CH₂-CH₂)₂+CH₂-), 3,95 (t, 2H, CH₂-), 5,01 (q, 2H, N-CH₂-CH₂-5), 8,03 (s, 1H, H-3), 8,45 (d, 1H, H-6, J₆₋₇ = 7 Hz), 8,9 (d, 1H, H-7), 9,95 (s, 1H, H-9).

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Mme C. HUEL (U. 219 INSERM) pour l'enregistrement des spectres de RMN. Ils remercient également l'Institut Curie, la Société SANOFI et l'INSERM (CRE 842001) qui ont partiellement financé ce travail.

Bibliographie

- 1) E. Bisagni et N. Chi Hung. *Tetrahedron* (mémoire précédent).
- 2) E. Bisagni, N. Chi Hung, O. Pépin (résultats inédits).
- 3) N. Chi Hung et E. Bisagni. *Synthesis* (1984) 765.
- 4) E. Bisagni, C. Ducrocq et A. Civier. *Tetrahedron* **32** (1976) 1383.
- 5) R.A. Abramovitch et I.D. Spenser, dans : "Advances in Heterocyclic Chemistry", A.R. Katritzky, A.J. Boulton et J.M. Lagowski, Eds. Academic Press, New York-London, Vol. 3, pp. 148-149 (1964).