

Lahboub Bouyazza, Jean-Charles Lancelot, Sylvain Rault et Max Robba*

Laboratoire de Chimie Thérapeutique, U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques, Université de Caen,
1, rue Vaubanard, 14032 Caen, Cedex France
Reçu le 1^{er} Mai 1988

Received March 28, 1990

Les 4-acétoxy pyrrolo[1,2-*a*]quinoléines **26-30** sont accessibles par cyclisation des acides 2-(1-pyrrole)phénylacétiques **21-25** par chauffage dans l'anhydride acétique. Les chlorures d'acides **11-15** constituent les intermédiaires permettant l'accès aux 2-(1-pyrrolyl) diazoacétophénones **16-20** et aux acides phénylacétiques. Les spectres de rmn confirment la structure des dérivés obtenus.

J. Heterocyclic Chem., **28**, 77 (1991).

Dans le cadre d'une étude systématique d'hétérocycles originaux à visée antineoplasique, nous avons, lors des publications antérieures, décrit les voies d'accès et l'étude chimique d'aminopyrroloindoles et de thiénopyrrolizines [1], [2], [3], [4]. Nous exposons ici l'étude chimique et la synthèse d'hétérocycles nouveaux, les pyrrolo[1,2-*a*]quinoléines. Les matières premières nécessaires à l'élaboration de ces structures sont les acides 2-amino benzoïques substitués soit en position 5 soit en position 4 par un groupement méthyle ou par un atome d'halogène (chlore ou brome). La mise en oeuvre de la réaction de Clauson-Kaas [5] au moyen du 2,5-diméthoxytétrahydrofurane soit dans l'acide acétique soit dans le dioxanne en présence de chlorhydrates de 4-chloropyridinium conduit dans d'excellentes conditions aux acides 2-(1-pyrrolyl)benzoïques **6-10**. Ces acides conduisent par traitement avec le pentachlorure de phosphore dans le benzène à température ordinaire aux chlorures de 2-(1-pyrrolyl)benzoyles **11-15**. Ces chlorures d'acides sont très instables et doivent être engagés rapidement dans la réaction ultérieure. Mis en solution dans l'éther et en présence d'un excès de

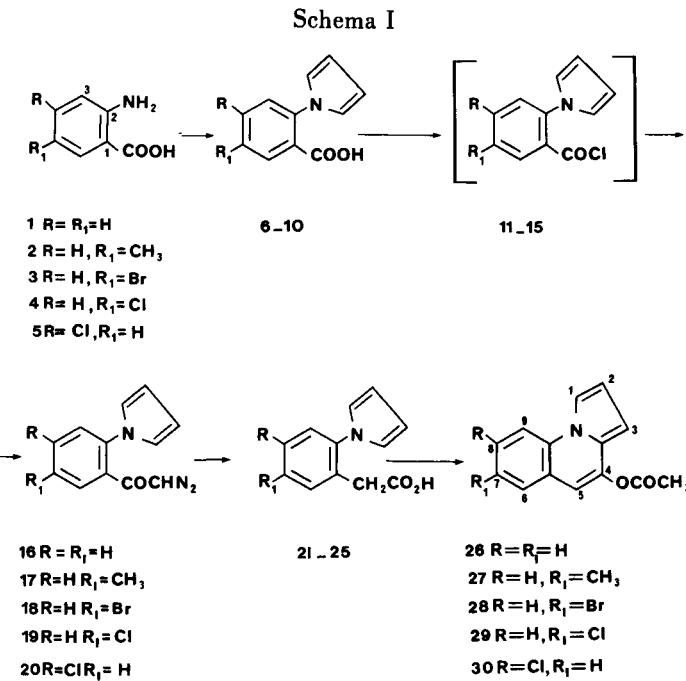
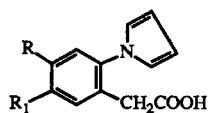
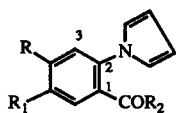


Tableau 1

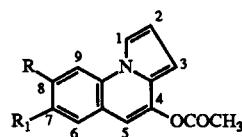
Paramètres RMN relatifs aux protons des dérivés benzéniques



H - Benzeniques

No	R	R1	R2	δ H3	δ H4	δ H5	δ H6	δ Autres Protons
7	H	CH ₃	OH	7.30	7.30	—	7.50	H2'H5' = 6.83, H3'H4' = 6.13, CH ₃ = 2.36, OH = 7.30
8	H	Br	OH	7.36	7.76	—	7.87	H2'H5' = 6.90, H3'H4' = 6.20, OH = 6.80
10	Cl	H	OH	7.43	—	7.43	7.70	H2'H5' = 6.90, H3'H4' = 6.16, OH = 6.00
16	H	H	CHN ₂	7.30	7.30	—	7.70	H2'H5' = 6.93, H3'H4' = 6.23, CH = 5.53
17	H	CH ₃	CHN ₂	7.30	7.30	—	7.30	H2'H5' = 6.80, H3'H4' = 6.20, CH = 5.43, CH ₃ = 2.36
18	H	Br	CHN ₂	7.33	7.76	—	7.70	H2'H5' = 6.60, H3'H4' = 6.13, CH = 5.63
19	H	Cl	CHN ₂	7.43	7.63	—	7.56	H2'H5' = 6.90, H3'H4' = 6.23, CH = 5.63
20	Cl	H	CHN ₂	7.60	—	7.60	7.60	H2'H5' = 6.96, H3'H4' = 6.26, CH = 5.60
21	H	H	—	7.36	7.36	7.36	7.36	H2'H5' = 6.83, H3'H4' = 6.20, CH ₂ = 3.90, OH = 5.40
22	H	CH ₃	—	7.10	7.10	—	7.10	H2'H5' = 6.76, H3'H4' = 6.26, CH ₂ = 3.46, CH ₃ = 2.43, OH = 6.00
23	H	Br	—	7.10	7.53	—	7.60	H2'H5' = 6.80, H3'H4' = 6.30, CH ₃ = 3.43, OH = 5.70
24	H	Cl	—	7.23	7.36	—	7.46	H2'H5' = 6.76, H3'H4' = 6.20, CH ₂ = 3.43, OH = 5.60
25	Cl	H	—	7.40	—	7.40	7.40	H2'H5' = 6.83, H3'H4' = 6.30, CH ₂ = 3.43, OH = 6.00

Tableau 2
Paramètres RMN relatifs aux protons des 4-acetoxy pyrrolo[1,2-*a*]quinoléines



H Heterocycles

No	R	R1	δ H1	δ H2	δ H3	δ H5	δ H6	δ H4	δ H5	δ H9	δ Autres Protons
26	H	H	8.26	6.73	6.50	6.96	7.73	7.40	7.40	8.20	$\text{CH}_3 = 2.40$
27	H	CH_3	8.20	6.73	6.50	6.90	7.53	—	7.33	8.10	$\text{CH}_3 = 2.40$
28	H	Br	8.26	6.76	6.53	6.96	8.00	—	7.66	8.20	$\text{CH}_3 = 2.40$
29	H	Cl	8.36	6.75	6.53	6.96	7.80	—	7.50	8.20	$\text{CH}_3 = 2.40$
30	Cl	H	8.20	6.76	6.53	6.93	7.76	7.36	—	8.36	$\text{CH}_3 = 2.40$

$J_{\text{H}1,\text{H}2} = 3.9 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}1,\text{H}3} = 1.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}2,\text{H}3} = 3 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9} = 8.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}6} = 2.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}7,\text{H}9} = 1.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}7,\text{H}9} = 1.8 \text{ Hz}$

diazométhane, ils donnent les diazoacétophénones correspondantes **16-20**.

La réaction d'Arndt et Eistert [6] nous a permis d'accéder aux acides 2-(1-pyrrolyl)phénylacétiques **21-25** par l'intermédiaire de ces diazoacétophénones en milieu basique et en présence d'oxyde d'argent. La cyclisation des acides phénylacétiques **21-25** qui est réalisable par chauffage dans l'anhydride acétique conduit à la formation des pyrrolo[1,2-*a*]quinoléines acétoxylées en position 4. Nous avons de la sorte ouvert l'accès aux 4-acétoxypyrrrolo[1,2-*a*]quinoléines **26-30**. Les spectres de rmn ^1H des pyrroloquinoléines et des intermédiaires de synthèse enregistrés dans le DMSO-d₆ sont analysables au premier ordre grâce à la mesure de leurs constantes de couplage. Il faut souligner que, malgré les multiples essais qui ont été effectués, les tentatives de désacétylation des acétoxy-pyrroloquinoléines en hydroxypyrrroloquinoléines n'ont pas abouti.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés au Banc Kofler. Les spectres ir (bromure de potassium) sont enregistrés sur Perkin-Elmer 257G. Les spectres de rmn ^1H (DMSO-d₆) ont été enregistrés à 90 MHz sur un spectromètre Varian EM 390. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne.

Acide-5 methyl 2-(1-pyrrolyl)benzoïque 7.

On porte au reflux pendant 2 heures une solution de 5 g (0.0033 mole) d'acide 2-amino-5-méthyl benzoïque dans 200 ml de dioxane en présence de 5.22 g (0.035 mole) de chlorhydrate de 4-chloropyridinium et de 6.46 g (0.043 mole) de 2,5-diméthoxy tétrahydrofurane. Le dioxane est éliminé sous pression réduite et on extrait le résidu à l'éther éthylique. La phase éthérale est décantée, séchée, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé dans l'éther éthylique, cristaux beiges, $F = 126^\circ$; $p = 3.82 \text{ g}$, rendement = 58%; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3300 (OH), 1680 (CO).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C, 71.63; H, 5.51; N, 6.96. Trouvé: C, 71.57; H, 5.50; N, 6.82.

Acide 5-bromo-2-(1-pyrrolyl)benzoïque 8.

On utilise la même méthode que pour l'acide **7** avec **3** (5.2 g, 0.020 mole), chlorhydrate de 4-chloropyridinium (5.2 g, 0.0035 mole) et 2,5-diméthoxytétrahydrofurane (4.68 g, 0.035 mole), cristaux blancs (éther éthylique), $F = 112^\circ$, $p = 4.20 \text{ g}$, rendement = 68%; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ = 3200 (OH), 1685 (C=O).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrNO}_2$: C, 49.45; H, 3.03; N, 5.26; Br, 30.03. Trouvé: C, 49.42; H, 2.98; N, 5.12; Br, 29.93.

Acide 4-chloro-2-(1-pyrrolyl)benzoïque 10.

On utilise la même méthode que pour l'acide **7** avec **5** (5 g, 0.03 mole), chlorhydrate de 4-chloropyridinium (5 g, 0.033 mole) et 2,5-tétrahydrofurane (5.76 g, 0.045 mole), cristaux beiges (éther éthylique), $F = 138^\circ$, $p = 4.16 \text{ g}$, rendement = 63%; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ = 3200 (OH), 1680 (CO).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClNO}_2$: C, 59.61; H, 3.64; N, 6.32; Cl, 16.00. Trouvé: C, 59.67; H, 3.77; N, 6.28; Cl, 15.88.

Protocole général de synthèse des chlorures de 2-(1-pyrrolyl)benzoyle **11-15**.

A une solution de (x g, x' mole) d'acide pyrrolylbenzoïque dans 100 ml de benzène, on ajoute à 5° 14 g de pentachlorure de phosphore. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures. Le benzène est éliminé sous pression réduite et le résidu est repris dans l'hexane. On filtre puis concentre sous pression réduite. Le chlorure de pyrrolylbenzoyle est obtenu sous forme d'huile jaune foncé instable et doit être engagé rapidement dans la réaction suivante pour fournir les diazoacétophénones correspondantes.

Chlorure de 2-(1-pyrrolyl)benzoyle **11**.

Ce dérivé a été obtenu à partir du composé **6** (12 g, 0.064 mole) et du pentachlorure de phosphore (14 g) avec un rendement de 49% (6.50 g).

Chlorure de 5-methyl-2-(1-pyrrolyl)benzoyle **12**.

Ce dérivé a été obtenu à partir du composé **7** (5 g, 0.025 mole) et du pentachlorure de phosphore (7.3 g) avec un rendement de

56% (2.87 g).

Chlorure de 5-bromo-2-(1-pyrrolyl)benzoyle **13**.

Ce dérivé a été obtenu à partir du composé **8** (3 g, 0.011 mole) et du pentachlorure de phosphore (3.5 g) avec un rendement de 62% (2 g).

Chlorure de 5-chloro-2-(1-pyrrolyl)benzoyle **14**.

Ce dérivé a été obtenu à partir du composé **9** (3 g, 0.014 mole) et du pentachlorure de phosphore (4.15 g) avec un rendement de 56% (1.8 g).

Chlorure de 4-chloro-2-(1-pyrrolyl)benzoyle **15**.

Ce dérivé a été obtenu à partir du composé **10** (3 g, 0.014 mole) et du pentachlorure de phosphore (4.15 g) avec un rendement de 28% (0.9 g).

Protocole général de synthèse des 2-(1-pyrrolyl)diazoacétophénones **16-20**.

A une solution de x g de chlorure d'acide dans 100 ml d'éther-éthylique anhydre, on ajoute à la température de 10° un excès de diazométhane en solution dans l'éther, puis on agite pendant 15 heures à la température ambiante. L'éther est éliminé sous pression réduite et le résidu est recristallisé dans l'éther éthylique.

2-(1-Pyrrolyl)diazoacétophénone **16**.

Ce dérivé a été obtenu à partir du composé **11** avec un rendement de 58% (6 g), F = 106°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 2120 (N=N), 1600, 1590, 1500, 1350, 1330, 730 et 700.

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₁N₃O: C, 68.23; H, 4.34; N, 19.89. Trouvé: C, 68.10; H, 4.22; N, 19.81.

5-Methyl-2-(1-pyrrolyl)diazoacétophénone **17**.

Ce dérivé a été obtenu à partir du composé **12** (10 g, 0.045 mole) avec un rendement de 51% (5.2 g); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 2110 (N=N), 1590, 1500, 1350 et 730.

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₁N₃O: C, 69.32; H, 4.72; N, 18.65. Trouvé: C, 69.31; H, 4.92; N, 18.65.

5-Bromo-2-(1-pyrrolyl)diazoacétophénone **18**.

Ce dérivé a été obtenu à partir du composé **13** (10 g, 0.035 mole) avec un rendement de 43% (5 g); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 2210 (N=N), 1600, 1500, 1400, 1350, 845 et 740.

Anal. Calculé pour C₁₂H₈BrN₃O: C, 49.68; H, 2.78; N, 14.48; Br, 27.54. Trouvé: C, 49.70; H, 2.78; N, 14.49; Br, 27.40.

5-Chloro-2-(1-pyrrolyl)diazoacétophénone **19**.

Ce dérivé a été obtenu à partir du composé **14** (10 g) avec un rendement de 60% (6.2 g), F = 124°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 2115 (N=N), 1600, 1500, 1345 et 740.

Anal. Calculé pour C₁₂H₈ClN₃: C, 58.67; H, 3.28; N, 17.10; Cl, 14.43. Trouvé: C, 58.48; H, 3.30; N, 16.92; Cl, 14.43.

4-Chloro-2-(1-pyrrolyl)diazoacétophénone **20**.

Ce dérivé a été obtenu à partir du composé **15** (10 g, 0.041 mole) avec un rendement de 41% (4.2 g); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 2105 (N=N), 1605, 1580, 1490, 1350 et 750.

Anal. Calculé pour C₁₂H₈ClN₃O: C, 58.67; H, 3.28; N, 17.10; Cl, 14.43. Trouvé: C, 58.65; H, 3.25; N, 17.10; Cl, 14.42.

Procédé général de synthèse des acides 2-(1-pyrrolyl)phenyl acétiques.

Une solution de 2 g (x mole) de 2-(1-pyrrolyl)diazoacétophénone dans 100 ml de dioxane est ajoutée à une solution de 0.12 équivalent d'oxyde d'argent, 0.60 équivalent de carbonate de sodium et 0.4 équivalent de thiosulfate de sodium dans 200 ml de dioxane à 60°. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à cette température 1 heure puis porté à 90° 10 minutes. Après refroidissement, la solution est versée dans 150 ml d'eau puis acidifiée à pH 1 par addition d'acide nitrique. Après filtration, la solution est extraite par 200 ml d'éther éthylique. On lave la phase organique à l'eau puis sèche et concentre sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'éther éthylique.

Acide 2-(1-pyrrolyl)phenyl acétique **21**.

Ce dérivé est obtenu à partir du composé **16** (2 g, 0.009 mole) avec un rendement de 52% (1 g), F = 40°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3500 (OH), 1720 (CO).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₁NO₂: C, 71.62; H, 5.51; N, 6.96. Trouvé: C, 71.40; H, 5.31; N, 6.96.

Acide 5-méthyl-2-(1-pyrrolyl)phenyl acétique **22**.

Ce dérivé est obtenu à partir du composé **17** (2 g, 0.0088 mole) avec un rendement de 39% (0.75 g), F = 86°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3300 (OH), 1700 (CO).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₃NO₂: C, 72.54; H, 6.09; N, 6.51. Trouvé: C, 72.55; H, 6.08; N, 6.37.

Acide 5-bromo-2-(1-pyrrolyl)phenyl acétique **23**.

Ce dérivé est obtenu à partir du composé **18** (2 g, 0.0069 mole) avec un rendement de 42% (0.82 g), F = 128°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3200 (OH), 1700 (CO).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₀BrNO₂: C, 51.45; H, 3.60; N, 5.00; Br, 28.23. Trouvé: C, 51.20; H, 3.52; N, 4.94; Br, 28.23.

Acide 5-chloro-2-(1-pyrrolyl)phenyl acétique **24**.

Ce dérivé est obtenu à partir du composé **19** (2 g, 0.0081 mole) avec un rendement de 50% (0.95 g), F = 106°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3200 (OH), 1700 (CO).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₀ClNO₂: C, 61.16; H, 4.28; N, 5.94; Cl, 15.04. Trouvé: C, 61.08; H, 4.30; N, 5.86; Cl, 14.98.

Acide 4-chloro-2-(1-pyrrolyl)phenyl acétique **25**.

Ce dérivé est obtenu à partir du composé **20** (2 g, 0.0081 mole) avec un rendement de 44% (0.84 g), F = 102°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3200 (OH), 1700 (CO).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₀ClNO₂: C, 61.16; H, 4.28; N, 5.94; Cl, 15.04. Trouvé: C, 61.15; H, 4.24; N, 6.00; Cl, 15.00.

Procédé général de synthèse des 4-acetoxy pyrrolo[1,2-a]quinoléines **26-30**.

Une solution de 1 g (x mole) d'acide phénylacétique dans 30 ml d'anhydride acétique est chauffée au reflux 1 heure. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu est agité dans 50 ml d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium puis extrait par 100 ml d'éther éthylique. L'éther est concentré sous pression réduite. Le résidu est distillé s'il se présente sous forme d'huile ou recristallisé s'il est solide.

4-Acetoxy pyrrolo[1,2-a]quinoléine **26**.

Ce dérivé est obtenu à partir du composé **21** (1 g, 0.0049 mole) avec un rendement de 36% (0.4 g), Eb 5_{mm} = 150° (huile jaune); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1750 (CO), 1650, 1540, 1450,

1370, 1230, 1170, 750 et 700.

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{11}NO_2$: C, 74.65; H, 4.92; N, 6.92. Trouvé: C, 74.45; H, 4.87; N, 6.72.

4-Acetoxy-7-methyl pyrrolo[1,2-*a*]quinoleine 27.

Ce dérivé est obtenu à partir du composé 22 (1 g, 0.0046 mole) avec un rendement de 56% (0.62 g), F = 78° (éther éthylique); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1750 (CO), 1490, 1420, 1360, 1190, 1090, 890, 805 et 700.

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{13}NO_2$: C, 75.30; H, 5.48; N, 5.85. Trouvé: C, 75.06; H, 5.46; N, 5.73.

4-Acetoxy-7-bromo pyrrolo[1,2-*a*]quinoleine 28.

Ce dérivé est obtenu à partir du composé 23 (1 g, 0.0035 mole) avec un rendement de 46% (0.59 g), F = 88° (éther éthylique); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1750 (CO), 1490, 1435, 1365, 1220, 1170, 1110 et 700.

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{10}BrNO_2$: C, 55.29; H, 3.31; N, 4.61; Br, 26.27. Trouvé: C, 55.40; H, 3.38; N, 4.45; Br, 26.44.

4-Acetoxy-7-chloro pyrrolo[1,2-*a*]quinoleine 29.

Ce dérivé est obtenu à partir du composé 24 (1 g, 0.0042 mole) avec un rendement de 58% (0.64 g), F = 108° (éther éthylique-hexane 2/1); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1750 (CO), 1490, 1430, 1360, 1250, 1200, 1090, 890 et 695.

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{10}ClNO_2$: C, 64.75; H, 3.88; Cl, 13.65; N, 5.39. Trouvé: C, 64.66; H, 3.83; Cl, 13.47; N, 5.27.

4-Acetoxy-6-chloro pyrrolo[1,2-*a*]quinoleine 30.

Ce dérivé est obtenu à partir du composé 25 (1 g, 0.0042 mole) avec un rendement de 55% (0.61 g), F = 114° (éther éthylique); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1760 (CO), 1485, 1430, 1370, 1240, 1210, 1180, 1090, 890 et 700.

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{10}ClNO_2$: C, 64.75; H, 3.88; Cl, 13.65; N, 5.39. Trouvé: C, 64.62; H, 3.78; Cl, 13.61; N, 5.33.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] J. P. Rioult, M. Cugnon de Sevricourt, S. Rault et M. Robba, *J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 1449 (1984).
- [2] S. Rault, J. C. Lancelot, Y. Effi et M. Robba, *Heterocycles*, **20**, 477 (1983).
- [3] C. Wojcik-Laporte, A.-M. Godard, S. Rault et M. Robba, *Heterocycles*, **23**, 1471 (1985).
- [4] S. Rault, M. Cugnon de Sevricourt, A.-M. Godard et M. Robba, *Tetrahedron Letters*, **26**, 2305 (1985).
- [5] N. Clauson-Kaas et Z. Tyle, *Acta Chem. Scand.*, **6**, 667 (1952).
- [6a] F. Arndt et B. Eistert, *Ber.*, **68**, 200 (1935); [b] W. E. Bachmann et W. S. Struve, *Org. React.*, **1**, 38 (1942); [c] B. Eistert, *Organic Chemistry*, Vol **1**, Interscience, New York 1948, pp 513-570.

English Summary.

4-Acetoxypryrolo[1,2-*a*]quinolines **26-30** were synthesized by cyclization of 2-(1-pyrrolyl)phenylacetic acids **21-25** with acetic anhydride. The structures of the new compounds were determined by ¹H-nmr spectroscopy.