

O. Duval et L. Mavoungou Gomès*

Laboratoire de Chimie Organique, U. F. R. de Médecine et Pharmacie,
16 bd Daviers 49100 Angers, France

Reçu le 25 juillet 1989

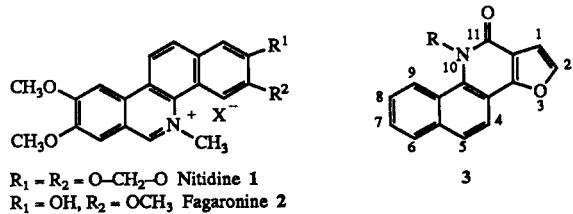
Une synthèse originale des benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinoléines est décrite. L'hydrogénéation des dérivés d'addition diénique **5** conduit aux composés **6**. Leur pyrolyse suivie d'une saponification permet d'isoler les diacides **9**. Les lactames **12** sont alors obtenus par chauffage en présence d'acétate d'ammonium et d'acide acétique anhydres et les lactones **10** par ébullition dans l'anhydride acétique. Des dérivés du noyau benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinolone sont alors obtenus par modulation de la fonction acide carboxylique introduite en position 7 ou par fonctionnalisation de la position 6.

J. Heterocyclic Chem., **28**, 153 (1991).

Les alcaloïdes dérivés du noyau benzo[*c*]phénanthridinique sont associés à de nombreuses activités pharmacologiques [1,2]. L'exemple type est représenté par la nitidine (**1**) et la fagaronine (**2**), molécules douées d'une remarquable activité antitumorale (Schéma 1). Malheureusement l'intérêt thérapeutique potentiel de ces composés est sévèrement limité par leur toxicité importante et le spectre étroit de leur activité. Les modulations chimiques effectuées sur ce noyau ne débouchèrent pas sur des molécules à la fois plus actives et moins toxiques [3,4]. Les recherches se sont donc dirigées vers la synthèse de dérivés homologues avec restriction de cycle benzo[*c*]phénanthridines et vers des dérivés aza [5-7].

Dans le cadre de cette stratégie nous avons mis au point une nouvelle méthode de synthèse substituant un noyau benzénique de la structure benzo[*c*]phénanthridinique par un noyau furannique conduisant aux benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinolones **3**. Peu de travaux concernant la préparation de cet hétérocycle ont été réalisés, l'intérêt recherché restant purement synthétique. L'accès à ces composés est réalisé par cycloaddition [4+2] entre une base de Schiff et un dérivé furannique [8], cyclodéhydratation en milieu acide de dérivé furannique [9] ou cyclisation par action du brome sur les dérivés allyliques en **4** de benzo[*h*]quinoléines [10].

Schéma 1



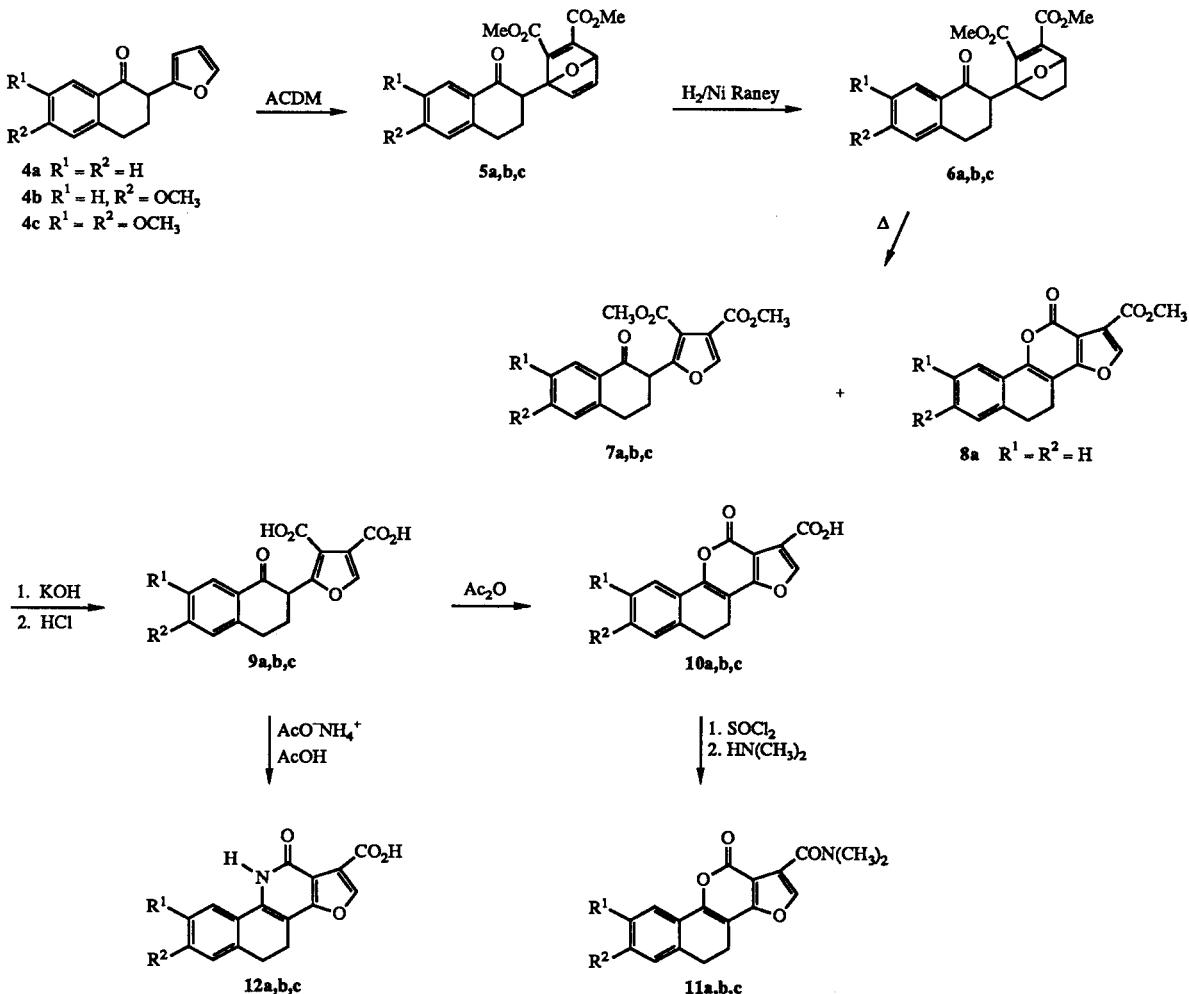
Resultats.

Au cours de précédents travaux nous avons mis au point une synthèse du noyau benzo[*c*]phénanthridinique [11,

12]. Pour ce faire nous avons employé des intermédiaires **5** résultant d'une cycloaddition [4+2] entre l'acétylène dicarboxylate de méthyle et les (furyl-2)-2 dihydro-3,4 2*H*-naphtalénones-1 **4** [13] méthoxylées ou non (Schéma 2). Dans le but d'obtenir les benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinoléines, nous avons partiellement hydrogéné les adduits **5** en présence de nickel de Raney à pression atmosphérique. Ceci a conduit aux dérivés **6**, l'hydrogénéation portant sur la double liaison la moins encombrée en position 5,6. Par pyrolyse sous pression réduite, les composés semihydrogénés **6** conduisent aux (dicarbométhoxy-3,4 furyl-2)-2 tétralones-1 (**7**). Le cas particulier de la (furyl-2)-2 dihydro-3,4 2*H*-naphtalénone-1 permet d'obtenir le dérivé lactonisé **8a**, composé appartenant à la série furo[2,3-*d*]naphto[1,2-*b*]pyrone. Seules des conditions rigoureuses de contrôle de la température permettent d'obtenir uniquement le composé **7a**. La fonctionnalisation des dérivés furanniques **4** est donc réalisée. Aux cours de travaux antérieurs [14,15] les diesters du type acétonyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanone ne se sont pas révélés être des intermédiaires convenables pour réaliser une lactamisation directe. Les divers essais réalisés avec les composés (**7**) ont confirmé ce fait. C'est pourquoi les diacides **9** ont été préparés par saponification de **7** ou du mélange **7a**, **8a**. La lactonisation en **10** est très facilement réalisée par chauffage dans l'anhydride acétique. L'action successive du chlorure de thionyle et de la diméthylamine conduit aux lactone-amides **11**. La lactamisation suppose une purification préalable du diacide **9** par recristallisation dans l'acide acétique. Ainsi les benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinolones **12** sont isolées.

A notre connaissance cet hétérocycle n'a été que peu étudié, ce qui laisse un champ d'investigation très large. La présence d'une fonction acide carboxylique ainsi que celle de la fonction lactame tautomérisable en lactime va nous permettre d'introduire de nouveaux groupements sur ce noyau (Schéma 3). L'action successive du chlorure de thionyle et de la diméthylamine sur **12** conduit aux lactame-amides **13**. Les amides chlorés **14** sont obtenus par

Schéma 2



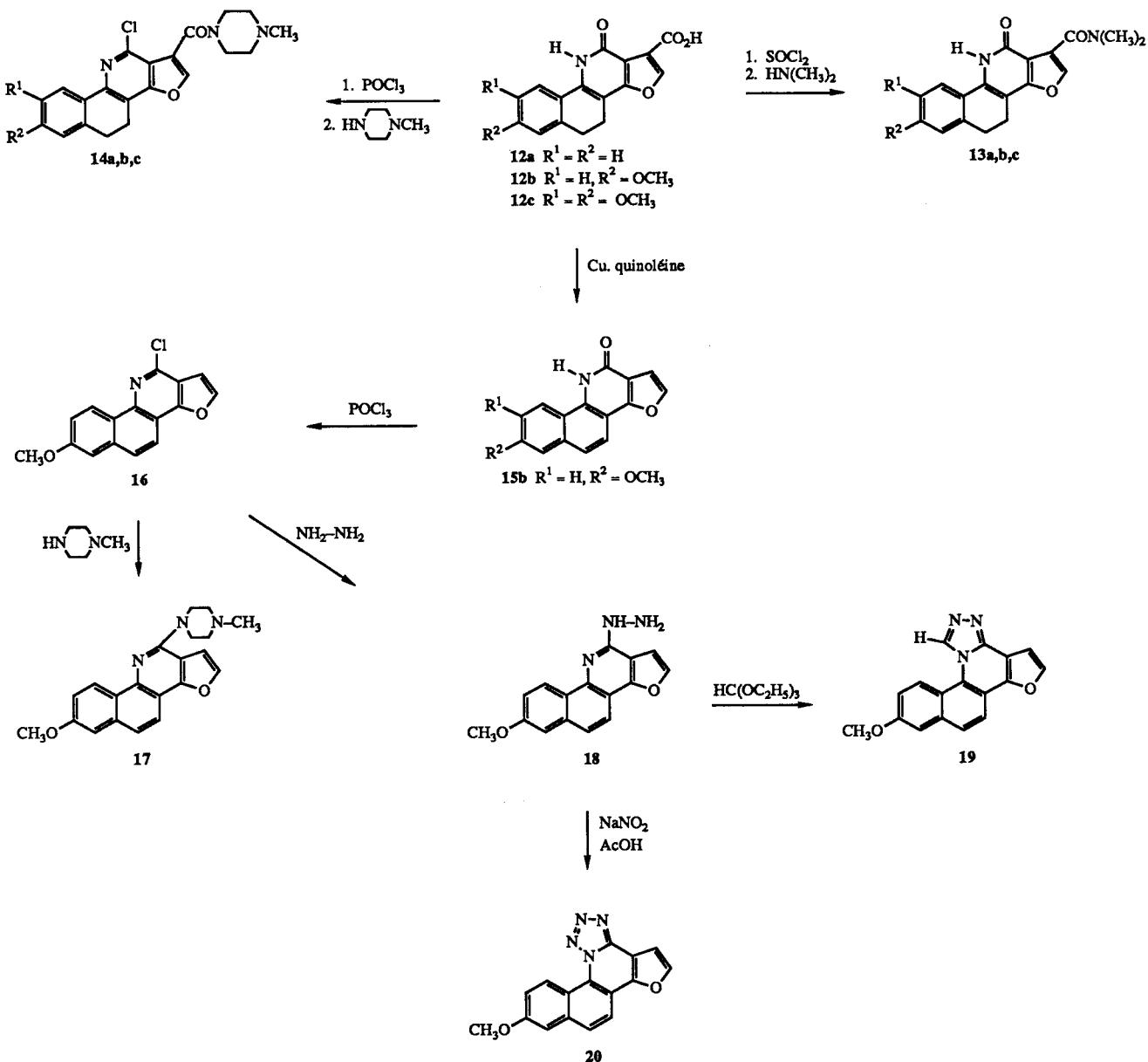
utilisation de l'oxychlorure de phosphore à chaud puis par attaque nucléophile de la *N*-méthylpipérazine à froid sur le chlorure d'acide chloré en position 11. L'intérêt de ce type de composé réside dans la possibilité de moduler la fonctionnalisation. La position 11 est également exploitée

pour l'introduction de groupements aminés sur le composé décarboxylé **15b** obtenus par action du couple cuivre-quinoléine sur **12b**. L'analyse spectrale montre que la décarboxylation est accompagnée d'une aromatisation. Seuls les composés de la série **b** ont pu être obtenus par chauffage en présence de cuivre-quinoléine. Le chauffage de **12a,c** à sec ou en milieu nitrobenzénique en présence de charbon palladié à 30% n'autorise ni la décarboxylation ni l'aromatisation. Le lactame **15b** sous l'action de

l'oxychlorure de phosphore porté au reflux conduit au dérivé chloré **16**. La substitution nucléophile de **16** par la *N*-méthyl pipérazine ou par l'hydrate d'hydrazine permet l'isolement de **17** et **18**. Le dérivé hydrazinique va conduire par action du triéthoxyméthane ou de l'acide nitreux au composé triazolo ou tétrazolo **19** ou **20**.

Les dicarboxyméthoxy-2,3 (oxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphthyl-2)-1 oxa-7 dihydro-5,6 bicyclo[2.2.1]heptènes-2 sont donc d'excellents intermédiaires de synthèse permettant l'accès aux benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinolones. Différentes applications de notre méthode concernant l'accès aux analogues isostériques du noyau benzo[*c*]phénanthridinique sont actuellement en cours de réalisation en vue d'une étude détaillée de corrélation structure-activité biologique.

Schéma 3



PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ont été effectués à 60 MHz sur appareil Varian EM 360A ou à 300 MHz sur appareil Bruker AM 300 WB. Pour la description des spectres rmn, nous utiliserons les abréviations suivantes: s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet). Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur appareils Perkin-Elmer 580 et 457. Les produits sont analysés soit entre deux lames de bromure de potassium pour les liquides, soit dispersés dans une pastille de bromure de potassium pour les solides. Les points de fusion (F) non corrigés sont déterminés sur appareil Electrothermal 8100.

a. Préparation des composés hydrogénés (6).

Dans une fiole à vide de deux litres, on introduit 0,3 mole du produit d'addition diénique 5, 700 ml d'acétate d'éthyle et 10 g de nickel de Raney. La fiole à vide est reliée à une réserve d'hydrogène dont la pression est très légèrement supérieure à la pression atmosphérique. Le circuit est purgé, puis la fiole est soumise à une agitation mécanique. L'hydrogénéation qui s'effectue en 30 minutes environ est légèrement exothermique. Le catalyseur est éliminé par filtration, et le solvant sous pression réduite. Le résidu obtenu se présente sous l'aspect d'un liquide visqueux qui est ensuite cristallisé à l'aide de l'éther éthylique. Le rendement de la réaction est pratiquement quantitatif.

Dans tous les cas il s'agit d'un mélange de diastéréoisomères. Ceci est mis en évidence par la rmn à haut champ.

Dicarbométhoxy-2,3 (oxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphthyl-2)-1 oxa-7 dihydro-5,6 bicyclo[2.2.1]heptènes-2 (**6a**).

Le point de fusion du mélange est $F = 114^\circ$; ir: (cm^{-1}) 1730, 1685, 1650; rmn ^1H (deutériochloroforme): 300 MHz δ ppm 2,55-1,55 (m, 6H), 3,15-3,00 (m, 2H), 3,60-3,25 (m, 1H), 3,80-3,69 (4s, 6H), 5,22 (m, 1H), 7,55-7,25 (m, 3H), 8,04 (m, 1H).

Dicarbométhoxy-2,3 (méthoxy-6 oxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphthyl-2)-1 oxa-7 dihydro-5,6 bicyclo[2.2.1]heptènes-2 (**6b**).

Le point de fusion du mélange est $F = 111^\circ$; ir: (cm^{-1}) 1730, 1670, 1650; rmn ^1H (deutériochloroforme): 300 MHz δ ppm 2,50-1,55 (m, 6H), 3,10-2,95 (m, 2H), 3,55-3,25 (m, 1H), 3,84-3,69 (5s, 9H), 5,23 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H).

Dicarbométhoxy-2,3 (diméthoxy-6,7 oxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphthyl-2)-1 oxa-7 dihydro-5,6 bicyclo[2.2.1]heptènes-2 (**6c**).

Le point de fusion du mélange est $F = 154^\circ$; ir: (cm^{-1}) 1720, 1665, 1645; rmn ^1H (deutériochloroforme): 300 MHz δ ppm 2,50-1,55 (m, 6H), 3,10-2,95 (m, 2H), 3,55-3,25 (m, 1H), 3,83-3,76 (7s, 12H), 5,22 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,49 (s, 1H).

b. Pyrolyse des semihydrogénats: isolement des diesters furanniques (**7**).

La pyrolyse des dérivés semi-hydrogénés **6** conduit aux diesters furanniques **7**. Elle s'effectue dans un ballon de Vigreux, sous pression réduite ($P = 15$ mm Hg). Quand la température du milieu atteint environ 155° la pression augmente (25 mm Hg): l'éthylène se dégage. La température est stabilisée à 185° jusqu'à cessation du dégagement gazeux (la pression revient alors à sa valeur d'origine). Après refroidissement les diesters bruts (**7**) sont cristallisés dans l'acétone.

Lorsque la température de la réaction est mal contrôlée, on observe l'apparition de la lactone **8a** apparentée au noyau benzo-[*h*]furo[3,2-*c*]coumarine. Celle-ci est isolée du mélange réactionnel par recristallisations successives (acétone). Ce phénomène ne se produit que dans le cas du dérivé de la téralone-1.

(Dicarbométhoxy-3,4 α -furyl)-2 dihydro-3,4 2*H*-naphtalénones-1 (**7a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 78%, $F = 110^\circ$; ir: (cm^{-1}) 1730, 1720, 1685; rmn ^1H deutériochloroforme): 300 MHz δ ppm 2,65-2,38 (m, 2H), 3,30-3,05 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,42 (dd, 1H, $J = 13,0, 4,6$ Hz), 7,54-7,25 (m, 3H), 7,83 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H, $J = 7,0, 1,1$ Hz).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6$: C, 65,85; H, 4,87. Trouvé: C, 65,94; H, 4,81.

(Dicarbométhoxy-3,4 α -furyl)-2 méthoxy-6 dihydro-3,4 2*H*-naphtalénones-1 (**7b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 75%, $F = 105,5^\circ$; ir: (cm^{-1}) 1740, 1710, 1680; rmn ^1H (deutériochloroforme): 300 MHz δ ppm 2,62-2,35 (m, 2H), 3,25-2,95 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,46 (dd, 1H, $J = 12,7, 4,6$ Hz), 6,72 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,82 (s, 1H), 6,84 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6$: C, 63,68; H, 5,02. Trouvé: C, 63,69; H, 5,07.

(Dicarbométhoxy-3,4 α -furyl)-2 diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 2*H*-naphtalénones-1 (**7c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 74%, $F =$

171,5°; ir: (cm^{-1}) 1740, 1710, 1680; rmn ^1H (deutériochloroforme): 300 MHz δ ppm 2,62-2,35 (m, 2H), 3,20-2,95 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,49 (dd, 1H, $J = 12,7, 4,6$ Hz), 7,28 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,83 (s, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6$: C, 67,03; H, 5,15. Trouvé: C, 66,94; H, 5,24.

Carbométhoxy-1 dihydro-4,5 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]coumarine (**8a**).

Le rendement est fonction de la température et de la durée de la pyrolyse, $F = 190^\circ$; ir: (cm^{-1}) 1740, 1710, 1680; rmn ^1H (deutériochloroforme-acide trifluoroacétique deutérié 1/1): 300 MHz δ ppm 2,62-2,35 (m, 2H), 3,20-2,95 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,49 (dd, 1H, $J = 12,7, 4,6$ Hz), 7,28 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,83 (s, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_5$: C, 68,92; H, 4,05. Trouvé: C, 69,05; H, 4,16.

c. Préparation des diacides (**9**).

Dans un ballon de 500 ml muni d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 50 mmoles de diester **7** et 200 ml d'éthanol. 110 mmoles d'hydroxyde de potassium en solution dans 100 ml d'eau sont additionnées goutte à goutte à la solution alcoolique à 50° . Le mélange est porté au reflux; après deux heures de chauffage la solution est refroidie puis les solvants sont éliminés sous pression réduite. Le résidu est repris par 200 ml d'eau et la solution est acidifiée par l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité est filtré, lavé abondamment à l'eau et séché. Le diacide (**9**) doit impérativement être recristallisé dans l'acide acétique.

(Dicarboxy-3,4 α -furyl)-2 dihydro-3,4 2*H*-naphtalénones-1 (**9a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 68%, $F = 216,5^\circ$; ir: (cm^{-1}) 3010, 2690, 1735, 1650; rmn ^1H (deutériochloroforme + acide trifluoroacétique deutérié): 300 MHz δ ppm 2,80-2,45 (m, 2H), 3,40-3,10 (m, 2H), 5,05 (dd, 1H, $J = 13,2, 4,5$ Hz), 7,70-7,38 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,50 (s, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_6$: C, 64,00; H, 4,00. Trouvé: C, 63,91; H, 4,08.

(Dicarboxy-3,4 α -furyl)-2 méthoxy-6 dihydro-3,4 2*H*-naphtalénones-1 (**9b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 78%, $F = 220^\circ$; ir: (cm^{-1}) 3010, 2660, 1735, 1645; rmn ^1H (deutériochloroforme + acide trifluoroacétique deutérié): 300 MHz δ ppm 2,70-2,40 (m, 2H), 3,30-3,05 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,01 (dd, 1H, $J = 13,0, 5,0$ Hz), 6,88 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 6,95 (dd, 1H, $J = 7,6, 1,2$ Hz), 8,08 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,33 (s, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_7$: C, 61,81; H, 4,24. Trouvé: C, 61,99; H, 4,32.

(Dicarboxy-3,4 α -furyl)-2 diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 2*H*-naphtalénones-1 (**9c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 75%, $F = 221^\circ$; ir: (cm^{-1}) 3010, 2650, 1735, 1640; rmn ^1H (deutériochloroforme + acide trifluoroacétique deutérié): 300 MHz δ ppm 2,70-2,40 (m, 2H), 3,30-3,05 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 5,05 (dd, 1H, $J = 13,0, 5,0$ Hz), 6,88 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6$: C, 60,00; H, 4,44. Trouvé: C, 59,94; H, 4,24.

e. Préparation des lactone-acides (**10**).

Dans un ballon de 250 ml on porte au reflux pendant deux

heures, 8 mmoles de diacides (**9**) dans 150 ml d'anhydride acétique. L'excès de réactif et l'acide acétique formé sont ensuite éliminés sous pression réduite. Le résidu est versé sur 200 ml d'eau glacée; le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau, séché, puis recristallisé dans l'acide acétique.

Carboxy-1 dihydro-4,5 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]coumarine (10a).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 81%, F = 261°; ir: (cm⁻¹) 2980, 2730, 2670, 1735, 1680, 1620; rmn ¹H (deutériochloroforme + acide trifluoroacétique deutérié): 300 MHz δ ppm 3,05-3,00 (m, 4H), 3,98 (s, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,96 (dd, 1H, J = 7,5, 2,0 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,43 (s, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₀O₅: C, 68,08; H, 2,83. Trouvé: C, 67,98; H, 2,95.

Carboxy-1 méthoxy-6 dihydro-4,5 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]coumarine (10b).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 79%, F = 255°; ir: (cm⁻¹) 2980, 2730, 2670, 1745, 1685, 1615; rmn ¹H (deutériochloroforme + acide trifluoroacétique deutérié): 300 MHz δ ppm 3,05-3,00 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 6,91 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,96 (dd, 1H, J = 9,0, 2,0 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,43 (s, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₂O₆: C, 65,38; H, 3,84. Trouvé: C, 65,45; H, 3,90.

Carboxy-1 diméthoxy-6,7 dihydro-4,5 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]coumarine (10c).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 74%, F = 294°; ir: (cm⁻¹) 2980, 2740, 2670, 1750, 1680, 1620; rmn ¹H (deutériochloroforme, acide trifluoroacétique deutérié): 300 MHz δ ppm 3,05-3,00 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,48 (s, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₄O₇: C, 63,15; H, 4,09. Trouvé: C, 63,11; H, 3,99.

f. Préparation des amide-lactones (11).

Le chauffage à reflux de 5 mmoles de lactone **10** avec 100 ml de chlorure de thionyle pendant trois heures puis l'élimination du réactif permet l'isolement du chlorure d'acide correspondant après reprise du précipité par l'éther éthylique et filtration. Celui-ci est alors utilisé brut après vérification de son spectre ir (ν C=O). On l'introduit ainsi que 100 ml de dichlorométhane dans un ballon de 250 ml muni d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant. 20 mmoles de diméthylamine en solution dans 20 ml du même solvant y sont ajoutées goutte à goutte; l'agitation est maintenue pendant une heure. Après refroidissement le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu est versé sur une solution d'acide chlorhydrique N; le précipité est filtré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans le méthanol.

(Diméthyl carbamoyl)-1 dihydro-4,5 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]coumarine (11a).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 75%, F = 159°; ir: (cm⁻¹) 1730, 1635; rmn ¹H (deutériochloroforme): 300 MHz δ ppm 3,15-3,06 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 8,03-7,30 (m, 4H), 7,88 (s, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₅NO₄: C, 69,90; H, 4,85; N, 4,53. Trouvé: C, 69,79; H, 4,89; N, 4,58.

Méthoxy-6 (diméthyl carbamoyl)-1 dihydro-4,5 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]coumarine (11b).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 72%, F = 145°; ir: (cm⁻¹) 1735, 1635, 1625; rmn ¹H (deutériochloroforme): 300 MHz δ ppm 3,15-3,06 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 6,93 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,91 (s, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₉H₁₇NO₅: C, 67,25; H, 5,01; N, 4,12. Trouvé: C, 67,32; H, 4,94; N, 4,19.

Diméthoxy-6,7 (diméthyl carbamoyl)-1 dihydro-4,5 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]coumarine (11c).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 69%, F = 210°; ir: (cm⁻¹) 1735, 1635, 1625; rmn ¹H (deutériochloroforme): 300 MHz δ ppm 3,15-3,06 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,08 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,83 (s, 1H).

Anal. Calculé pour C₂₀H₁₉NO₆: C, 68,29; H, 5,14; N, 3,79. Trouvé: C, 68,42; H, 5,21; N, 3,70.

g. Synthèse des carboxylactames (12).

Dans un ballon de 250 ml on introduit 30 mmoles du diacide **9**, 0,15 mole d'acétate d'ammonium anhydre et 150 ml d'acide acétique anhydre. Le mélange est chauffé à reflux pendant une heure. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous pression réduite; le résidu visqueux est versé sur 200 ml d'une solution glacée d'acide chlorhydrique concentré; le précipité est filtré, lavé à l'eau. Le lactame-acide **12** est recristallisé dans l'acide acétique.

Carboxy-3 dihydro-4,5 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinolone (12a).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 58%, F = 337°; ir: (cm⁻¹) 3090, 2990, 2500, 1735, 1635, 1610; rmn ¹H (deutériochloroforme): 300 MHz δ ppm 3,20-3,00 (m, 4H), 7,55-7,40 (m, 3H), 7,83 (dd, 1H, J = 6,8, 2,0 Hz), 8,50 (s, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₁NO₄: C, 68,32; H, 3,91; N, 4,98. Trouvé: C, 68,45; H, 4,00; N, 4,89.

Carboxy-3 méthoxy-6 dihydro-4,5 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinolone-11 (12b).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 62%, F = 304°; ir: (cm⁻¹) 3090, 2990, 2500, 1725, 1645, 1615; rmn ¹H (deutériochloroforme): 300 MHz δ ppm 3,20-3,00 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 7,01 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,06 (dd, 1H, J = 6,8, 2,0 Hz), 8,58 (s, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₃NO₅: C, 65,59; H, 4,18; N, 4,50. Trouvé: C, 65,44; H, 4,23; N, 4,59.

Carboxy-3 diméthoxy-6,7 dihydro-4,5 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinolone-11 (12c).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 51%, F = 311°; ir: (cm⁻¹) 3090, 2990, 2640, 1705, 1650, 1615; rmn ¹H (deutériochloroforme): 300 MHz δ ppm 2,65-3,00 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 7,01 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₅NO₆: C, 63,34; H, 4,39; N, 4,10. Trouvé: C, 63,26; H, 4,35; N, 4,02.

h. Préparation des amide-lactames (13).

La méthode est identique à celle décrite pour les lactones **10**. On utilise le lactame **12** et le chlorure d'acide brut.

(Diméthyl carbamoyl)-1 dihydro-4,5 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinolone-11 (13a).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 73%, F = 254°; ir: (cm⁻¹) 3080, 1655, 1635, 1615; rmn ¹H (deutériochloroforme): 60 MHz δ ppm 2,96-2,90 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,11 (s, 3H),

7,46-7,21 (m, 3H), 8,21 (dd, 1H, $J = 7,5, 1,7$ Hz), 7,75 (s, 1H).

Anal. Calculé pour $C_{18}H_{16}N_2O_5$: C, 70,13; H, 5,26; N, 9,09. Trouvé: C, 70,16; H, 5,26; N, 8,95.

Méthoxy-6 (diméthyl carbamoyl)-1 dihydro-4,5 benzo[*h*]furo-[3,2-*c*]quinolone-11 (**13b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 78%, F = 270°; ir: (cm^{-1}) 3140, 1655, 1625, 1615; rmn ^1H (deutériochloroforme): 60 MHz δ ppm 3,10-3,00 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,00 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,09 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,5$ Hz), 8,06 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,71 (s, 1H).

Anal. Calculé pour $C_{19}H_{18}N_2O_4$: C, 67,46; H, 5,33; N, 8,28. Trouvé: C, 67,41; H, 5,45; N, 8,08.

Diméthoxy-6,7 (diméthyl carbamoyl)-1 dihydro-4,5 benzo[*h*]furo-[3,2-*c*]quinolone-11 (**13c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 70%, F = 243°; ir: (cm^{-1}) 3140, 1655, 1620, 1615; rmn ^1H (deutériochloroforme): 60 MHz δ ppm 3,13-3,06 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,68 (d, 1H).

Anal. Calculé pour $C_{20}H_{20}N_2O_5$: C, 65,22; H, 5,43; N, 7,61. Trouvé: C, 65,49; H, 5,67; N, 7,87.

i. Préparation des chlorolactames (**14**).

On porte au reflux 5 mmoles de lactame-acide **12** dans 150 ml d'oxychlorure de phosphore. Après deux heures de chauffage, le réactif est éliminé sous pression réduite; le dérivé chloré intermédiaire est lavé à l'éther éthylique puis filtré; il est utilisé brut après vérification de ses caractéristiques infrarouges (ν C=O). Dans un ballon de 250 ml muni d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à reflux, l'intermédiaire chloré est dissous dans 100 ml de dichlorométhane puis 8 mmoles de *N*-méthyl pipérazine en solution dans le même solvant sont additionnées goutte à goutte. Après cessation du dégagement gazeux l'agitation est maintenue une heure, le mélange est alors versé sur 100 ml d'eau; la couche organique est décantée, lavée à l'eau, séchée, évaporée; le résidu est cristallisé dans le méthanol.

(Méthyl-4 pipérazinyl-1 carbonyl)-1 chloro-11 dihydro-4,5 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinoléine (**14**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 55%, F = 275°; ir: (cm^{-1}) 1650, 1625; rmn ^1H (deutériochloroforme): 300 MHz δ ppm 2,23 (s, 3H), 2,60-2,25 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 3,83-3,43 (m, 4H), 7,40-7,20 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 7,71 (s, 1H).

Anal. Calculé pour $C_{21}H_{20}ClN_2O_5$: C, 66,05; H, 5,24; N, 11,00. Trouvé: C, 65,95; H, 5,32; N, 11,09.

Méthoxy-6(méthyl-4 pipérazinyl-1 carbonyl)-1 chloro-11 dihydro-4,5 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinoléine (**14b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 49%, F = 209°; ir: (cm^{-1}) 1640; rmn ^1H (deutériochloroforme): 300 MHz δ ppm 2,33 (s, 3H), 2,58-2,28 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 3,80-3,38 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 6,71 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,80 (dd, 1H, $J = 9,0, 2,2$ Hz), 7,65 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz).

Anal. Calculé pour $C_{22}H_{22}ClN_2O_5$: C, 64,15; H, 5,34; N, 10,20. Trouvé: C, 64,10; H, 5,40; N, 10,25.

Diméthoxy-6,7 (méthyl-4 pipérazinyl-1 carbonyl)-1 chloro-11 dihydro-4,5 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinoléine (**14c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 42%, F = 182°; ir: (cm^{-1}) 1650, 1630; rmn ^1H (deutériochloroforme): 300

MHz δ ppm 2,03 (s, 3H), 2,30-2,11 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 3,80-3,33 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

Anal. Calculé pour $C_{22}H_{24}ClN_2O_4$: C, 62,51; H, 5,43; N, 9,51. Trouvé: C, 62,65; H, 5,50; N, 9,46.

j. Préparation de la méthoxy-7 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinolone-11 (**15b**).

Dans un ballon de 250 ml, 14 mmoles de lactame-acide **12b** et 4 g de poudre de cuive ainsi que 100 ml de nitrobenzène sont introduits. La suspension est chauffée à reflux pendant huit heures sous atmosphère inerte (azote). Après refroidissement la solution est décantée de façon à séparer le cuivre; celui-ci est lavé à l'aide de diméthylformamide à chaud. Les solvants sont éliminés sous pression réduite; le résidu est recristallisé dans le diméthylformamide.

Cette méthode appliquée aux autres dérivés **12a** et **12c** ne conduit pas à un résultat identique car le prolongement du chauffage dans ces conditions aboutit à une destruction des produits. Lors d'un chauffage plus court, on obtient un mélange de dérivés décarboxylé et décarboxylé-aromatisé. Ceux-ci n'ont pas pu être séparés en raison de leur Rf très voisins (mélange éluant: dichlorométhane-méthanol: 95/5) et leur insolubilité dans les solvants usuels.

Méthoxy-7 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinolone-11 (**15b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 63%, F = 286°; ir: (cm^{-1}) 3200, 1590; rmn ^1H (deutériochloroforme): 300 MHz δ ppm 4,05 (s, 3H), 7,03 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,40 (dd, 1H, $J = 9,2, 2,0$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,81 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 8,06 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,41 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{11}NO_2$: C, 72,45; H, 4,15; N, 5,28. Trouvé: C, 72,51; H, 4,19; N, 5,35.

k. Préparation de la chloro-11 méthoxy-7 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinoléine (**16**).

Le lactame **15** (7 mmoles) est chauffées à reflux dans 100 ml d'oxychlorure de phosphore pendant 5 heures. Après refroidissement, le réactif est éliminé sous pression réduite et le résidu versé sur 200 ml d'une solution ammoniacale à 10%; la solution devient alors bleue et un précipité blanc apparaît; celui-ci est filtré, lavé à l'eau et séché. La chloro-quinoléine **16** est recristallisée dans le mélange dichlorométhane-éther éthylique (1/1).

Chloro-11 méthoxy-7 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinoléine (**16**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 76%, F = 154°; ir: (cm^{-1}) 1625; rmn ^1H (deutériochloroforme): 300 MHz δ ppm 3,93 (s, 3H), 6,93 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,23 (dd, 1H, $J = 9,2, 2,3$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 9,03 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz).

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{10}ClNO_2$: C, 67,72; H, 3,32; N, 4,93. Trouvé: C, 67,85; H, 3,60; N, 5,01.

l. Préparation de la (méthyl-4 pipérazinyl-1)-11 méthoxy-7 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinoléine (**17**).

Dans un ballon de 250 ml, on porte au reflux 3 mmoles de dérivé chloré **16**, 20 mmoles de *N*-méthyl pipérazine et 100 ml de pyridine. Après trois heures de chauffage, puis refroidissement le solvant es distillé et le résidu versé sur 100 ml d'eau, le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans le

méthanol.

(*N*-méthyl pipérazinyl-1)-11 méthoxy-7 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinoléine (**17**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 81%, F = 146°; ir: (cm⁻¹) 1620; rmn ¹H (deutériochloroforme): 300 MHz δ ppm 2,46 (s, 3H), 2,91-2,63 (m, 4H), 4,16-3,95 (m, 4H), 3,96 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 9,0, 1,3 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 9,05 (d, 1H, J = 9,0 Hz).

Anal. Calculé pour C₂₁H₂₁N₃O₂: C, 72,62; H, 6,05; N, 12,10. Trouvé: C, 72,51; H, 5,98; N, 12,23.

m. l'hydrazino-11 méthoxy-7 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinoléine (**18**).

Le protocole est similaire au précédent. La chloro-quinoléine (**16**) est transformée en dérivé (**18**).

Hydrazino-11 méthoxy-7 benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinoléine (**18**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 74%, F = 197°; ir: (cm⁻¹) 3310, 3250, 1635, 1625, 1610; rmn ¹H (deutériochloroforme): 300 MHz δ ppm 4,16 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,63-7,48 (m, 5H), 8,05 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 9,16 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 9,0, 1,3 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 9,05 (d, 1H, J = 9,0 Hz).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₃N₃O₂: C, 68,18; H, 4,65; N, 15,05. Trouvé: C, 67,93; H, 4,70; N, 15,12.

n. Préparation de la méthoxy-10 benzo[*h*][1,2,3,4 tétrazolo][4,5-*a*]furo[3,2-*c*]quinoléine (**20**).

Dans un erlenmeyer de 250 ml muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à brome, on introduit 6 mmoles d'hydrazide (**18**) que l'on dissout dans 100 ml d'acide acétique. Par l'ampoule à brome on additionne en 5 minutes, 120 ml d'une solution aqueuse contenant 10 g de nitrite de sodium et refroidie au préalable au bain de glace. Dès le début de l'addition, il apparaît un précipité crème; quand celle-ci est terminée, le mélange est filtré; le précipité est lavé à l'eau, séché, puis recristallisé dans la pyridine.

Méthoxy-10 benzo[*h*][1,2,3,4 tétrazolo][4,5-*a*]furo[3,2-*c*]quinoléine (**20**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 85%, F = 222°; ir: (cm⁻¹) 1645, 1620; rmn ¹H (deutériochloroforme + pyridine): 300 MHz δ ppm 4,00 (s, 3H), 7,91-7,23 (m, 5H), 8,08 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 9,95 (d, 1H, J = 9,0 Hz).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₀N₄O₂: C, 66,20; H, 3,44; N, 19,31. Trouvé: C, 66,07; H, 3,49; N, 19,12.

o. Méthoxy-10 benzo[*h*][1,2,4 triazolo][4,3-*a*]furo[3,2-*a*]quinoléine (**19**).

Dans un ballon de 100 ml, on chauffe à reflux pendant 4 heures, 5 mmoles d'hydrazide **18** et 50 ml de triéthoxyméthane. L'excès de réactif est éliminé sous vide et le résidu repris par 200 ml de pyridine. Après refroidissement au congélateur, le précipité obtenu est filtré, lavé à l'éther éthylique puis séché.

Méthoxy-10 benzo[*h*][1,2,4 triazolo][4,3-*a*]furo[3,2-*c*]quinoléine (**19**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 72%, F = 195°; ir: (cm⁻¹) 1620, rmn ¹H (deutériochloroforme + pyridine): 300 MHz δ ppm 3,95 (s, 3H), 8,20-7,16 (m, 6H), 8,40 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 9,73 (s, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₁N₃O₂: C, 70,58; H, 3,80; N, 14,53. Trouvé: C, 70,47; H, 3,83; N, 14,39.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] V. Simanek, *The Alkaloids*, A. Brossi, ed, Vol **26**, 1986, p 185.
- [2] M. Suffness et G. A. Cordell, *The Alkaloids*, A. Brossi, ed Vol **25**, 1986, p 178.
- [3] J. Zbierska et Z. Kowalewski, *Herba Pol.*, **26**, 61 (1980).
- [4] J. M. G. Pereira et J. Da R. Madureirrma, German Offen. D. E. 3,236,455; *Chem. Abstr.*, **99**, 71065 (1983).
- [5] M. Cushman, P. Mohan et E. C. R. Smith, *J. Med. Chem.*, **27**, 544 (1984).
- [6] S. Pakray et R. N. Castle, *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 1571 (1986).
- [7] S. D. Phillips et R. N. Castle, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 1489 (1980).
- [8] D. F. Worth, S. C. Perricone et E. F. Elslager, *J. Heterocyclic Chem.*, **7**, 1353 (1970).
- [9] R. J. Chudgar et K. N. Trivedi, *J. Indian Chem. Soc.*, **49**, 513 (1972).
- [10] L. V. Gyul'budagyan et I. L. Aleksanyan, *Arm. Khim. Zh.*, **36**, 676 (1983).
- [11] O. Duval et L. M. Gomès, *Tetrahedron Letters*, **29**, 3243 (1988).
- [12] O. Duval, Thèse de doctorat de l'Université d'Angers, 1988.
- [13] O. Duval et L. M. Gomès, *Tetrahedron*, 1253 (1990).
- [14] O. Duval et L. M. Gomès Bull. Soc. Chim. France, 131 (1987).
- [15] J. Cabarès et L. M. Gomès, *Bull. Soc. Chim. France*, 339 (1987).

English Summary.

A convenient synthesis of the benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinoline ring is reported. Hydrogenation of dienic adducts **5** gives compounds **6**. Successive pyrolysis and alkaline hydrolysis of **6** provide diacids **9** which in the presence of anhydrous ammonium acetate and acetic acid undergoes intramolecular cyclisation to give benzo[*h*]furo[3,2-*c*]quinolone derivatives **12**. The modulation of the 7-carboxy group and introduction of amino groups in the 6 position are then realized.