

## SYNTHÈSE DE NOUVEAUX DÉRIVÉS N-ACYLPHÉNOTHIAZINIQUES POTENTIELLEMENT ACTIFS EN CHIMIOTHÉRAPIE

### SYNTHESIS OF NEW N-ACYLPHENOTHIAZINIC DERIVATIVES WITH POTENTIAL ACTIVITY IN CHEMOTHERAPY

Elena BĂCU,<sup>a\*</sup> Dalila BELEI,<sup>a</sup> Axel COUTURE<sup>b</sup> et Pierre GRANDCLAUDON<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Département de Chimie Organique et Biochimie, Faculté de Chimie,  
Université "Al. I. Cuza" Iași, 11 Bd Carol I, Iași-700506, Roumanie

<sup>b</sup>UMR 8009 "COM", Laboratoire de Chimie Organique Physique, Bâtiment C3 (2),  
Université des Sciences et Technologies de Lille 1 F-59655 Villeneuve d'Ascq Cedex, France

Reçu le 25 novembre, 2005

Divers sels de cycloimonium **3-6** ont été préparés par alkylation d'hétérocycles azotés (3-méthylisoquinoléine, pyrrolopyridine et triazole) par la *N*-(chloroacétyl)phénothiazine. Les composés azapolycycliques **7-9** ont été obtenus par cycloaddition [1,3] sur l'ylure dérivé du sel de 3-méthylisoquinolinium **3** avec des dipolarophiles acétyléniques et oléfiniques. Tous les composés synthétisés ont été caractérisés par spectroscopie IR et RMN (<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C).

An array of cycloimonium derivatives **3-6** has been synthesized by alkylation of a variety of azaheterocycles (3-methylisoquinoline, pyrrolopyridine and triazole) with *N*-(chloroacetyl)-phenothiazine. The azamethine ylide derived from 3-methylisoquinolinium salt **3** has been involved in [1,3] cycloaddition reactions with acetylenic or olefinic dipolarophiles to provide the adducts **7-9**. All the synthesized compounds were identified by IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy.

## INTRODUCTION

Il est connu qu'un grand nombre de dérivés phénothiaziniques, obtenus par diverses modifications chimiques effectuées sur la phénothiazine, présentent diverses propriétés pharmacologiques, telles que: tranquillisantes et spasmolytiques,<sup>1-4</sup> antihistaminiques, anticonvulsivantes,<sup>5</sup> antibactériennes<sup>6-8</sup> et antiinflammatoires.<sup>9,10</sup> Plus récemment des études *in vitro* ont révélé que certains dérivés de la phénothiazine étaient dotés de propriétés antitumorales.<sup>4,11-13</sup> Des développements sont encore en cours pour trancher entre des effets cytostatiques et cytotoxiques.<sup>14</sup>

En règle générale, les dérivés phénothiaziniques qui jouent un rôle important en chimiothérapie présentent une chaîne latérale intégrant un deuxième atome d'azote.<sup>15-19</sup>

Dans le cadre de nos recherches engagées sur la synthèse de nouveaux dérivés de la phénothiazine<sup>20-24</sup> et sur l'étude de leurs propriétés,<sup>25-27</sup> notre intérêt s'est porté récemment sur la création de différents modèles structuraux **3-9** construits sur la base de la phénothiazine liée à une variété d'aza-hétérocycles par le biais d'une chaîne carbonée de deux atomes. Un examen de la littérature révèle que quelques dérivés de ce type incluant une *N*-acylphénothiazine présentent des activités physiologiques.<sup>28-30</sup>

## RESULTATS

A partir des divers éléments rapportés ci-dessus, nous avons choisi de préparer un certain nombre de sels de cycloimonium **3, 4, 6** (3-méthylisoquinolinium, pyrrolopyridinium et triazolium) greffés sur la *N*-acylphénothiazine et de

\* Auteur pour correspondance. Tel: 0040 232 201347; Fax: 0040 232 201313; E-mail: elena@uaic.ro

convertir le sel de 3-méthylisoquinolinium en assemblages *N*-acylphénothiazine-benzoindolizine diversément substitués 7-9.

L'introduction de la chaîne de deux atomes de carbone et sa fonctionnalisation terminale ont été directement réalisées par condensation entre la phénothiazine **1** et le chlorure de chloroacétyle pour fournir la *N*-(chloroacétyl)phénothiazine (**2**).<sup>24,31</sup> Ce

dérivé de la phénothiazine constitue une base de départ idéale pour le greffage de divers hétérocycles azotés. En effet le traitement du composé **2** par la 3-méthylisoquinoléine ou par la 4-chloro-1-méthyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine dans le dichlorométhane à reflux conduit aux sels quaternaires correspondants **3** et **4** par alkylation de l'azote hétérocyclique (Schéma 1).

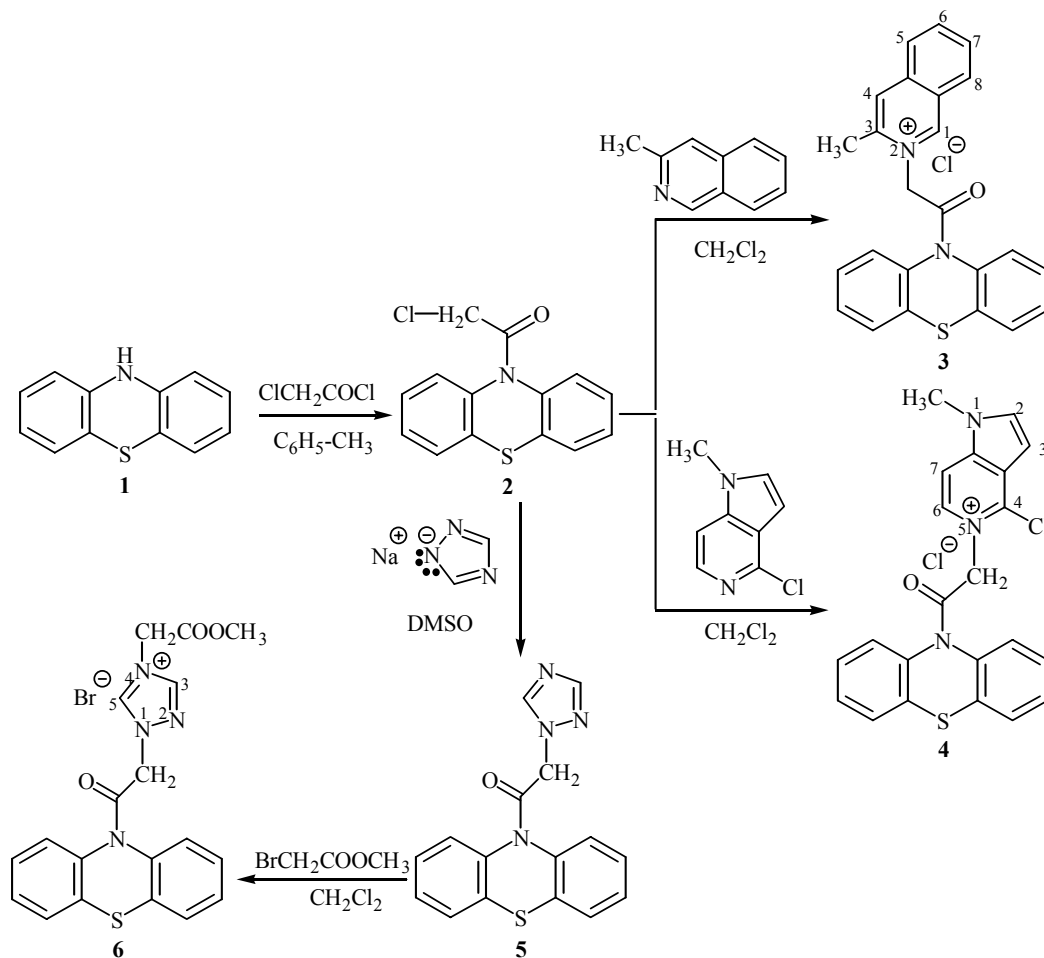


Schéma 1

La condensation de la *N*-(chloroacétyl)phénothiazine (**2**) avec le sel de sodium du 1,2,4-triazole donne accès à un assemblage triazole-phénothiazine **5**. La conversion du composé **5** en sel **6** est réalisée par alkylation sélective de l'un des atomes d'azote du cycle triazolique avec du 2-bromoacétate d'méthyle.

L'une des méthodes les plus efficaces pour bâtir de nouvelles structures polycycliques azotées, souvent difficiles à obtenir par d'autres techniques de synthèse, est la cycloaddition [1,3] d'ylures de cycloimonium avec des dipolarophiles acétyléniques ou oléfiniques. De plus il a été largement démontré

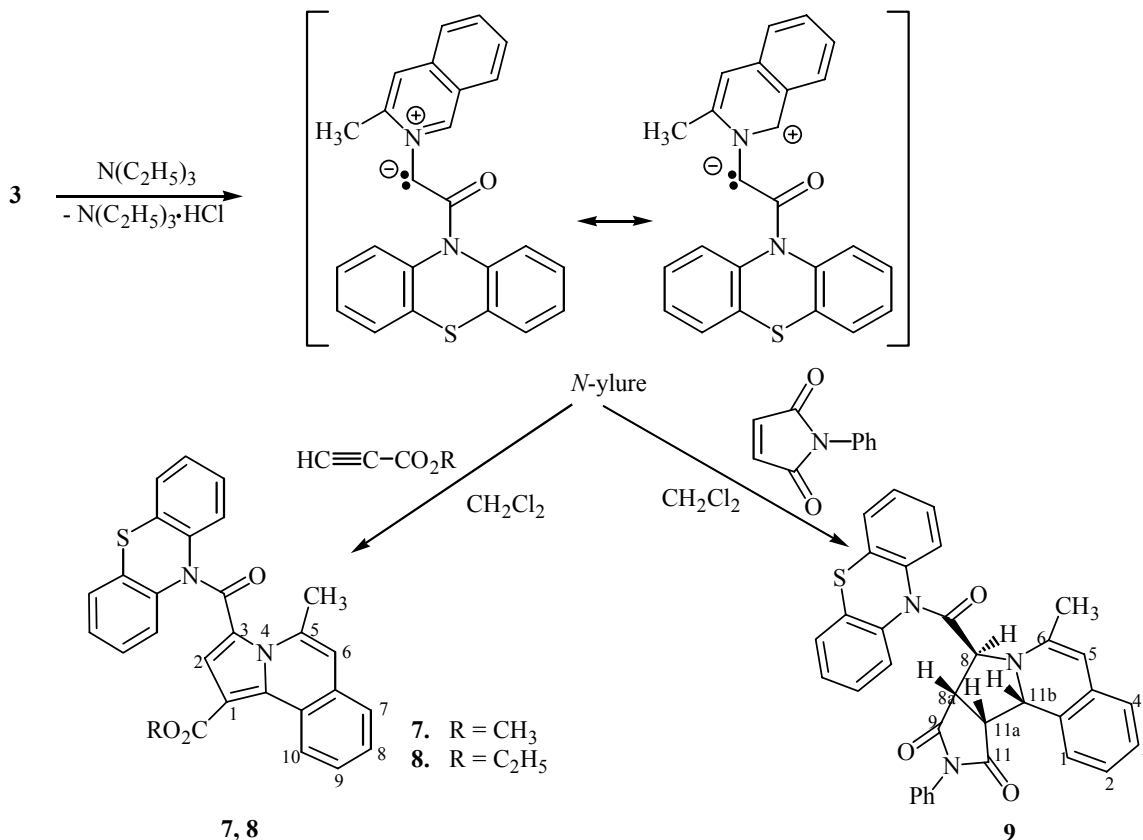
que les additions dipolaires d'ylures sont hautement régio- et stéréosélectives.<sup>32-37</sup>

En application de ces principes, le traitement par la triéthylamine du sel quaternaire **3**, dérivé de la 3-méthylisoquinoléine, délivre l'ylure correspondant. La mise en réaction directe de ce *N*-ylure intermédiaire, obtenu *in situ* à partir du sel **3**, avec un dipolarophile acétylénique monosubstitué (propiolate de méthyle ou d'éthyle) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à reflux conduit à la formation d'une unité benzoindolizine. Les produits partiellement insaturés, initialement formés au cours de la réaction, ne sont pas isolés car ils sont convertis

spontanément en dérivés aromatiques **7** et **8** (Schéma 2) par isomérisation et ré-aromatisation probablement liées au haut degré de conjugaison des produits finaux.

En revanche, le traitement de l'ylure intermédiaire avec un dipolarophile éthylénique cyclique tel que le

*N*-phénylmaléimide, dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à reflux, permet d'isoler l'adduit primaire **9** qui présente une structure *endo*, thermodynamiquement la plus stable.<sup>36</sup> (Schéma 2).



Tous les composés isolés **3-9** ont été caractérisés à l'aide des données spectrales obtenues en IR et en RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ).

Les diverses synthèses réalisées ont permis le greffage de différents hétérocycles azotés (pyrrolopyridine, isoquinoléine, pyrroloisoquinoléine et triazole) sur l'atome d'azote de la phénothiazine dans le but d'accéder à des molécules susceptibles de présenter des potentialités thérapeutiques vis-à-vis de différentes pathologies.

## DISCUSSION

La structure des nouveaux composés synthétisés **3-9** a été établie sur la base des données spectrales suivantes:

Tous les spectres IR présentent, à côté des absorptions spécifiques du cycle phénothiazinique,

des absorptions très intenses dues à la vibration du groupement  $\text{C}=\text{O}$  de la fonction amide à  $\nu = 1677\text{-}1688\text{ cm}^{-1}$ . Dans le spectre du cycloadduit **9** coexistent deux bandes d'absorptions pour les  $\text{C}=\text{O}$  d'amide et d'imide à  $\nu = 1670$  et  $1701\text{ cm}^{-1}$ . En outre, pour le sel **6**, le signal le plus important (à  $\nu = 1736\text{ cm}^{-1}$ ) peut être attribué au groupement  $\text{C}=\text{O}$  de la fonction ester. Il en va de même pour les spectres des composés **7** et **8**, obtenus par réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire, qui présentent également des absorptions de grande intensité pour le groupement  $\text{C}=\text{O}$  de la partie amide à  $\nu = 1661\text{ cm}^{-1}$  ainsi que pour le groupement  $\text{C}=\text{O}$  de la partie ester à  $\nu = 1706\text{ cm}^{-1}$ .

Les spectres RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) fournissent les informations essentielles concernant les structures proposées (Tableau 1).

Tableau 1

Quelques caractéristiques des spectres RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) enregistrés pour les composés 3-9

Produit	Solvant	RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm)			RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm)						
		$\text{CH}_3$	$\text{N-CR}^1\text{R}^2\text{-CO}$	$\text{H}^a$	$\text{CH}_3$	$\text{N-CR}^1\text{R}^2\text{-CO}$	$\text{C}^a$	$\text{C}^a'$	$\text{N-C=O}$	$\text{COOR}$	$\text{O-R}$
3	DMSO- $d_6$ / $\text{D}_2\text{O}$ , (2:5)	2,56 ( ${}_3\text{C-CH}_3$ )	4,80 ( $\text{R}^1\text{R}^2 = \text{H}_2$ )	9,62	19,0 ( ${}_3\text{C-CH}_3$ )	masqué (Csec.)	151,5	143,1	164,2	-	-
4	DMSO- $d_6$	4,00 ( $\text{N-CH}_3$ )	3,96 ( $\text{R}^1\text{R}^2 = \text{H}_2$ )	9,02	34,5 ( $\text{N-CH}_3$ )	59,5 (Csec.)	167,1	142,3	164,4	-	-
5	DMSO- $d_6$	-	5,34 ( $\text{R}^1\text{R}^2 = \text{H}_2$ )	8,42	-	50,8 (Csec.)	151,3	-	165,0	-	-
6	DMSO- $d_6$ / $\text{D}_2\text{O}$ , (1:1)	5,48 ( $\text{O-CH}_3$ )	5,16 ( $\text{R}^1\text{R}^2 = \text{H}_2$ )	8,91	-	49,4 (Csec.)	146,1	145,6	164,2	167,5	54,3 ( $\text{R}=\text{CH}_3$ )
7	DMSO- $d_6$	2,94 ( ${}_5\text{C-CH}_3$ ) 3,75 ( $\text{O-CH}_3$ )	-	-	21,2 ( ${}_5\text{C-CH}_3$ )	121,1 (Cq)	129,5	131,7	164,3	160,3	51,7 ( $\text{R} = \text{CH}_3$ )
8	DMSO- $d_6$	2,97 ( ${}_5\text{C-CH}_3$ )	-	-	21,5 ( ${}_5\text{C-CH}_3$ )	120,9 (Cq)	134,6	138,4	163,8	160,3	14,0 et 60,0 ( $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_3$ )
9	DMSO- $d_6$	1,13 ( ${}_6\text{C-CH}_3$ )	5,67 ( $\text{R}^1 = \text{H}$ )	5,08	18,0 ( ${}_6\text{C-CH}_3$ )	63,3 (Ct)	100,4	138,1	167,8 et 173,9	-	-

Une augmentation du déplacement chimique ( $\Delta\delta = 0,49$  ppm) pour les deux atomes  $H^a$  ( $C_3$ -H et  $C_5$ -H) situés à proximité de l'azote cationique du sel de cycloimonium **6** ( $\delta = 8,91$  ppm) par comparaison avec les mêmes atomes dans le produit non ionique **5** ( $\delta = 8,42$  ppm) est en faveur de la structure de sel. Les atomes  $H^a$  dans la partie pyridinium des composés **3** ( $C_1$ -H) et **4** ( $C_6$ -H) apparaissent dans la même zone de glissement chimique:  $\delta = 9,62$  et  $\delta = 9,02$  ppm, respectivement.

Des résultats similaires sont obtenus en RMN  $^{13}C$  pour les atomes de carbone situés près de l'azote quaternaire. Ainsi dans le sel **3**, les déplacements chimiques correspondant aux atomes de carbone  $C_1$  ( $\delta = 151,5$  ppm) et  $C_3$  ( $\delta = 143,1$  ppm) situés en  $\alpha$  de l'azote de l'entité pyridinium sont plus élevés que les déplacements chimiques de ces mêmes carbones dans les structures de type azacyclique **7-9** ( $\delta$  voisin de 135 ppm; Tableau 1).

Dans le cas des cycloadduits **7** et **8** les spectres RMN ( $^1H$  et  $^{13}C$ ) confirment le caractère insaturé (aromatique) des structures par l'absence de signaux correspondants à la résonance de protons cyclaniques ( $\delta$  situé entre 3,5-6,0 ppm) et de carbones tertiaires ( $\delta$  situé entre 52-100 ppm).

Au contraire, l'adduit **9** présente en RMN  $^1H$  quatre signaux à  $\delta = 3,63$  ppm (1H, t,  $CH_{11a}$ ,  $J = 7,9$  Hz),  $\delta = 3,9$ -4,3 ppm (1H, s bande large,  $8aCH$ ),  $\delta = 5,08$  ppm (1H, m,  $11bCH$ ),  $\delta = 5,67$  ppm (1H, s,  $8CH$ ) ainsi que les signaux des carbones tertiaires (CH) correspondants à  $\delta = 47,8$ ; 51,5; 63,3; et 100,4 ppm, qui permettent de valider la structure saturée de ce cycloadduit.

Tous les autres signaux des spectres RMN ( $^1H$  et  $^{13}C$ ) des produits **3-9** sont en concordance avec les structures proposées.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ( $^1H$  et  $^{13}C$ ) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker-AM 300 ou Bruker DRX 400, en utilisant comme solvants deutérés le diméthylsulfoxyde (DMSO- $d_6$ ) ou des mélanges DMSO- $d_6$ /D $_2$ O; déplacements chimiques en ppm par rapport au TMS. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil IR-TF JASCO 660+ ou sur un spectromètre Perkin-Elmer 880. Les analyses élémentaires C, H, N ont été réalisées sur un appareil Carlo-Erba CHNS-11110. Les points de fusion, en tube capillaire, ont été déterminés avec un appareil MEL-TEMP II et ne sont pas corrigés.

La *N*-(chloroacétyl)phénothiazine (**2**) a été préparée selon un protocole décrit précédemment.<sup>24,31</sup>

### Chlorure de 3-méthyl-2-[2-oxo-2-(10*H*-phénothiazin-10-yl)-éthyl]-isoquinolinium (**3**)

Une solution de *N*-(chloroacétyl)phénothiazine (**2**, 2,75 g, 10 mmol) et de 3-méthyl-isoquinoléine (1,57 g, 11 mmol)

dans  $CH_2Cl_2$  (15 mL) est portée à reflux pendant une période de 5 h. Après refroidissement, le produit **3** qui se sépare est filtré, lavé avec  $CH_2Cl_2$ , séché puis recristallisé dans un mélange éthanol/acétone; Cristaux blancs,  $F = 278$ -280 °C. Analyse:  $C_{24}H_{19}ClN_2OS$  (418,5), calc. %: C, 68,81; H, 4,57; N, 6,69; tr. %: C, 68,73; H, 4,61; N, 7,03; Spectre IR (KBr)  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ : 1678 ( $CO_{amide}$ ); RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ /D $_2$ O, 2:5),  $\delta_H$ , ppm: 2,56 (s, 3H,  $CH_3$ ); 5,5 et 6,4 (s, large, 2H,  $^+N-CH_2CO$ ); 7,2-7,87 (m, 8H,  $H_{phen}$ ); 7,95-8,4 (m, 5H,  $H_{iso}$ ); 9,63 (s, 1H,  $H_1$ ); RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ -D $_2$ O, 2:5),  $\delta_C$ , ppm: 19,0 ( $CH_3$ );  $CH_2$  masqué; 127,5 126,0 126,1 129,5 130,5 137,5 138,2 143,1 (C et CH); 151,5 ( $^+CH$ ); 164,2 (NC=O).

### Chlorure de 4-chloro-1-méthyl-5-[2-oxo-2-(10*H*-phénothiazin-10-yl)-éthyl]-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-5-ium (**4**)

A une solution de 2,75 g (10 mmol) de *N*-(chloroacétyl)phénothiazine dans  $CH_2Cl_2$  (15 mL) sont ajoutés sous agitation 2 g (12 mmol) de 4-chloro-1-méthyl-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine. La solution est portée à reflux pendant une période de 4 h. Après refroidissement, le produit **4** qui se sépare est filtré, séché, puis recristallisé dans l'éthanol; Rdt = 78%. Produit blanc,  $F = 218$ -219 °C. Analyse:  $C_{22}H_{17}Cl_2N_3OS$  (442), calc. %: C, 59,73; H, 3,87; N, 9,5; tr. %: C, 59,57; H, 3,74; N, 9,61; Spectre IR (KBr)  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ : 1681 ( $CO_{amide}$ ); RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta_H$ , ppm,  $J$  Hz: 3,96 (s large, 2H,  $^+N-CH_2CO$ ); 4,0 (s, 3H, N- $CH_3$ ); 7,03 (d, 1H,  $J = 3,3$ ,  $H_3$ ); 7,25-7,85 (m, 8H,  $H_{phen}$ ); 8,05 (d, 1H,  $J = 3,3$ ,  $H_2$ ); 8,31-8,33 (d, 1H,  $J = 7,2$ ,  $H_7$ ); 9,02 (d, 1H,  $J = 7,2$ ,  $H_6$ ); RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta_C$ , ppm: 34,5 ( $CH_3-N$ ); 59,5 ( $CH_2$ ); 103,8; 108,1; 124,4; 127,0-128,5; 132,7-138,1; 138,4; 138,9; 139,3; 140,0 (C et CH); 142,3 ( $6C$ ); 164,4 (NC=O); 167,1 ( $4C$ ).

### 1-(10*H*-Phénothiazin-10-yl)-2-[1,2,4] triazol-1-yl-éthanone (**5**)

Un mélange de 2,75 g (10 mmol) de *N*-(chloroacétyl)phénothiazine et de 1 g (10 mmol) de sel de sodium du 1,2,4-triazole dans 15 mL de DMSO est porté à reflux pendant 5h. Après refroidissement, NaCl formé qui se sépare est éliminé par filtration. Le filtrat est alors ajouté dans l'eau pour précipiter un solide qui est filtré et recristallisé dans l'éthanol; Rdt = 75%. Produit blanc,  $F = 167$ -169 °C. Analyse:  $C_{16}H_{12}N_4OS$  (308), calc. %: C, 62,32; H, 3,92; N, 18,17; tr. %: C, 62,58; H, 3,89; N, 18,43; Spectre IR (KBr)  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ : 1682 ( $CO_{amide}$ ); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta_H$ , ppm: 5,25-5,55 (s, large, 2H,  $CH_2$ ); 7,28-7,80 (m, 8H,  $H_{phen}$ ), 7,96 (s, 1H,  $H_3$ ); 8,42 (s, 1H,  $H_5$ ); RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta_C$ , ppm: 50,8 ( $CH_2$ ); 127,0; 127,6; 128,1; 132,2; 137,2 (CH et  $C_{pheno}$ ); 145,6 ( $3CH$ ); 145,6 ( $5CH$ ); 165,0 (NC=O).

### Bromure de 4-méthoxycarbonylméthyl-1-[2-oxo-2-(10*H*-phénothiazin-10-yl)-éthyl]-1*H*-1,2,4-triazol-4-ium (**6**)

Une solution de 1 g (3,2 mmol) de 1-(10*H*-phénothiazin-10-yl)-2-[1,2,4] triazol-1-yl-éthanone (**5**) et 1 mL (9 mmol) de bromoacétate d'éthyle dans  $CH_2Cl_2$  (15 mL) est maintenu à température ambiante pendant deux jours. Le sel qui se sépare est filtré et recristallisé dans l'éthanol; Rdt = 70%. Produit blanc;  $F = 225$ -227 °C.

Analyse:  $C_{19}H_{17}BrN_4O_3S$  (461), calc. %: C, 49,47; H, 3,71; N, 12,14; tr. %: C, 49,24; H, 3,63; N, 12,26; Spectre IR (KBr)  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ : 1688 ( $CO_{amide}$ ); 1736 ( $CO_{ester}$ ); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta_H$ , ppm: 5,16 (s, 4H, 2 $CH_2$ ); 5,48 (s, 3H,  $OCH_3$ );

7,24-7,60 (m, 8H, H<sub>pheno</sub>); 8,91 (s, 2H, H<sub>3,5</sub>); RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, ppm: 49,4 (CH<sub>2</sub>); 54,3 (OCH<sub>3</sub>); 127,2-137,3 (CH et C<sub>pheno</sub>); 145,6(<sub>3</sub>CH); 146,1(<sub>5</sub>CH); 164,2 (NC=O); 167,5 (OC=O).

#### Méthode générale pour la synthèse des adduits 7 et 8

De la triéthylamine (TEA, 0,83 mL, 6 mmol) est additionnée goutte à goutte à une suspension agitée de 2 g (5 mmol) de chlorure de 2-[2-oxo-2-(10*H*-phénothiazin-10-yl)-éthyl]-3-méthyl-isoquinoléin-2-ium (3) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Le méthyl ou l'éthyl propiolate (6 mmol) est ensuite ajouté. Le mélange est porté à reflux pendant 3 h. Après refroidissement, le chlorhydrate de triéthylamine est filtré, la solution est concentrée et le produit brut est précipité par addition d'éthanol. Le solide obtenu est filtré puis recristallisé dans l'acétone.

#### 5-Méthyl-3-(10*H*-phénothiazin-10-carbonyl)-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléine-1-carboxylate de méthyle (7)

Produit blanc: Rdt = 73%; F = 237-238 °C. Analyse: C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (464), calc. %: C, 72,39; H, 4,34; N, 6,03; tr. %: C, 72,24; H, 4,27; N, 6,21; Spectre IR (KBr) ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>: 1661 (CO<sub>amide</sub>); 1706 (CO<sub>ester</sub>); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, ppm, *J* Hz: 2,94 (s, 1H, CH<sub>3</sub>); 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,85 (s, 1H, H<sub>2pyr</sub>); 7,25-7,68 (11H, m, 8H<sub>phen</sub>+3H<sub>iso</sub>); 7,85 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz); 9,52 (dd, 1H, *J* = 7,5 et 1,3, H<sub>10</sub>); RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, ppm: 21,2 (<sub>5</sub>C-CH<sub>3</sub>); 51,7 (OCH<sub>3</sub>); 107,8; 115,6; 119,9; 121,1; 121,6; 123,0; 126,1; 126,9; 127,3; 127,4; 128,0; 128,7; 129,5; 131,7; 134,1; 135,0; 137,3 (C et CH); 160,3 (COOMe); 164,3 (CON).

#### 5-Méthyl-3-(10*H*-phénothiazin-10-carbonyl)-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléine-1-carboxylate d'éthyle (8)

Produit blanc: Rdt = 75%; F = 231-232°C. Analyse: C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (478), calc. %: C, 72,78; H, 4,63; N, 5,85; tr. %: C, 72,56; H, 4,57; N, 5,95; Spectre IR (KBr) ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>: 1661 (CO<sub>amide</sub>); 1706 (CO<sub>ester</sub>); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, ppm, *J* Hz: 1,23 (t, 3H, *J* = 7,2, CH<sub>3</sub>); 2,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,21 (q, 2H, *J* = 7,2, OCH<sub>2</sub>); 6,91 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 7,25-7,33 (m, 4H<sub>phen</sub>); 7,35 (s, 1H, H<sub>6</sub>); 7,53-7,62 (m, 6H, 4H<sub>phen</sub>+H<sub>8</sub>+H<sub>9</sub>); 7,80 (dd, 1H, *J* = 7,2 et 1,4, H<sub>7</sub>); 9,53 (dd, 1H, *J* = 8,0 et 1,7, H<sub>10</sub>); RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, ppm: 14,0 (CH<sub>3</sub>); 21,5 (CH<sub>3</sub>); 60,0 (OCH<sub>2</sub>); 108,3 (<sub>1</sub>C); 115,5 (<sub>2</sub>CH); 121,0 (<sub>3</sub>C); 121,6 (<sub>6</sub>CH); 123,0 (<sub>10a</sub>C); 126,2; 126,8; 127,2; 127,4; 127,8; 128,6 (CH<sub>phen</sub> + CH<sub>izo</sub>); 129,5 (2C<sub>phen</sub>); 131,8 (<sub>6a</sub>C); 134,0 (2C<sub>phen</sub>); 134,6 (<sub>5</sub>C); 138,4 (<sub>10b</sub>C); 160,3 (COOEt); 163,8 (CON).

#### 6-Méthyl-8-(10*H*-phénothiazin-10-carbonyl)-10-phényl-8,8a,9,11,11a,11b-hexahydro-7*H*-pyrrolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoléine-9,11-dione (9)

Une solution de TEA (0,52 mL) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 1,3 g (3,1 mmol) de 2-[2-oxo-2-(10*H*-phénothiazin-10-yl)-éthyl]-3-méthyl-isoquinoléin-2-ium chlorure (3) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Ensuite 0,6g (3,4 mmol) de *N*-phénylmaléimide sont ajoutés et le mélange est agité à température ambiante pendant 48 h. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Le chlorhydrate de triéthylamine est lavé à l'eau et le solvant est évaporé. Le solide brut obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/acétone/acétate d'éthyle (7:3:4); Rdt = 83%; Produit blanc; F = 217-219 °C. Analyse: C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (555), calc. %: C, 73,49; H, 4,53; N, 7,56; tr. %:

C, 73,23; H, 4,49; N, 7,73; Spectre IR (KBr) ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>: 1670 et 1701 (CO<sub>amide</sub>); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>H</sub>, ppm, *J* Hz: 1,13 (s, large, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,63 (t, 1H, *J* = 7,95, H<sub>11a</sub>); 4,20 (m, 1H, H<sub>8a</sub>); 5,08 (m, 1H, H<sub>11b</sub>); 5,67 (s, 1H, H<sub>8</sub>); 6,73-7,98 (m, 18H, H<sub>aromatiq</sub>); RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, ppm: 18,0 (CH<sub>3</sub>); 47,8(<sub>11a</sub>CH); 51,5 (<sub>8a</sub>CH); 63,3 (<sub>8</sub>CH); 100,4 (<sub>11b</sub>CH); 123,4-141,0 (CH et C<sub>aromatiq</sub>); 167,8 (CON); 173,9 (2CO).

## RÉFÉRENCES

1. A. S. Horn, "Comprehensive Medicinal Chemistry. The Rational Design, Mechanistic Study, and Therapeutic Application of Chemical Compounds: Membranes and Receptors", vol 3, Pergamon Press, Oxford, 1990, 321.
2. E. Usdin, H. Eckert, I. S. Forrest (Eds.), "Developments in Neuroscience. Phenothiazines and structurally Related Drugs: Basic and Clinical Studies", vol. 7, Elsevier, New York, 1980.
3. A. Lespagnol, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1960**, 1291-1299.
4. R. R. Gupta (Ed.), "Bioactive Molecules. Phenothiazines and 1,4-Benzothiazines: Chemical and Biomedical Aspects", vol.4, Elsevier, Amsterdam, 1988.
5. M. L. Laws, R. R. Roberts, J. M. Nicholson, R. Butcher, J. P. Stables, A. M. Goodwin, C. A. Smith et K. R. Scott, *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, *6*, 2289-2299.
6. J. E. Kristiansen, *Dan. Med. Bull.*, **1989**, *36*, 178-185.
7. L. Amaral, J. E. Kristiansen, M. Viveiros et J. Atouguia, *J. Antimicrob. Chemother.*, **2001**, *47*, 505-511.
8. L. Amaral, M. Viveiros et J. Molnar, *In Vivo*, **2004**, *18*, 725-731.
9. S. Sharma, S. Lata, A. Kumar et V. K. Srivastava, *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, **2002**, *46*, 235-240.
10. S. Sharma, V. K. Srivastava et A. Kumar, *Pharmazie*, **2005**, *60*, 18-22.
11. N. Motohashi, S. R. Gollapudi, J. Emrani et K. R. Bhattiprolu, *Cancer Investigation*, **1991**, *9*, 305-319.
12. L. R. Morgan, A. H. Rodgers, B. W. Leblanc, S. M. Boué, Y. Yang, B. S. Jursic et R. B. Cole, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 2193-2195.
13. F. Barbieri, A. Alama, B. Tasso, V. Boido, C. Bruzzo et F. Sparatore, *Invest. New Drugs*, **2003**, *21*, 413-420.
14. Z. Zhelev, H. Ohba, R. Bakalova, V. Hadjimitova, M. Ishikawa, Y. Shinohava et Y. Baba, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2004**, *53*, 267-275.
15. S. P. Massie, *Chem. Rev.*, **1954**, *54*, 797-833.
16. C. Bodea et I. Silberg, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1968**, *9*, 321-460.
17. S. Saraf, F. Al-Omran et B. Al-Saleh, *Heterocycles*, **1987**, *26*, 239-273.
18. M. Sainsbury (Ed), "1,4-Thiazines, 1,4-Benzothiazines, Phenothiazines and Related Compounds, in Rodd's Chemistry of Carbon Compounds" (2nd Edition), vol 4, Elsevier, Amsterdam, 1998, p. 575-608.
19. D. Lednicer et L. A. Mitscher, "The Organic Chemistry of Drug Synthesis", vol 1, Wiley, New York, 1976, p. 372-392.
20. M. Petrovanu, E. Băcu, P. Grandclaudon et A. Couture, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **1996**, *108*, 231-237.
21. E. Băcu, M. Petrovanu, P. Grandclaudon et A. Couture, *Roum. Biotech. Lett.*, **1997**, *2*, 383-389.
22. E. Băcu, M. Petrovanu, A. Couture et P. Grandclaudon, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **1999**, *149*, 207-220.
23. E. Băcu, A. Couture et P. Grandclaudon, *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 143-151.

24. E. Băcu, D. Belei, G. Nowogrocki, A. Couture et P. Grandclaoudon, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 2377-2382.
25. E. Băcu, M. Petrovanu, C. Antoșie, I. Ciocoiu et O. C. Mungiu, *Ann. Pharm. Fr.*, **1997**, *55*, 268-271.
26. D. Belei, C. E. Lupușoru, C. M. Ghiciuc, E. Băcu, I. Antonesei, L. Tartau, A. Couture et P. Grandclaoudon, *Terapeutica, Toxicologie, Farmacologie clinica*, **2004**, *VIII*, 97-101.
27. C. M. Ghiciuc, D. Belei, C. E. Lupușoru, E. Băcu, I. M. Antonesi, O. Jerca, R. Lupușoru, A. Couture et P. Grandclaoudon, *Ann. Pharm. Fr.*, **2004**, *62*, 43-48.
28. E. Lukevics, M. Trushule, S. Germane et I. Turovskii, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1997**, *33*, 229-233.
29. V. Singh, R. Khanna, V. K. Srivastara, G. Palit et K. Shanker, *Arzneim-Forsch*, **1992**, *42*, 277-280.
30. A. Sparatore et F. Sparatore, *Farmaco*, **1994**, *49*, 5-17.
31. Y. Imakura, T. Konishi, K. Uchida, H. Sakurai, S. Kobayashi, A. Haruno, K. Tajima et S. Yamashita, *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, *42*, 500-511.
32. A. W. Johnson, "Ylide Chemistry", Academic Press, New York, 1966.
33. I. Zugrăvescu et M. Petrovanu, "N-Ylide Chemistry", McGraw Hill, New York, 1976.
34. G. Surpățeanu, J. P. Catteau, P. Karafiloglou et A. Lablache-Combier, *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 2647-2663.
35. G. Surpățeanu et A. Lablache-Combier, *Heterocycles*, **1984**, *22*, 2079-2128.
36. O. Tsuge, S. Kanemasa et S. Takenaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1985**, *58*, 3137-3157.
37. O. Tsuge et S. Kanemasa, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1989**, *45*, 231-349.

