

SYNTHÈSE DE DERIVÉS DE BENZOQUINOLÉINE A PARTIR DE NAPHTAMIDES PAR LA METHODE DE VILSMEIR

Reçu le 28/01/2001 – Accepté le 20/09/2003

Résumé

Ce travail porte sur une extension des voies de synthèse de dérivés de benzoquinoléines à partir de naphtamides en utilisant le réactif de Vilsmeier dissout dans l'oxychlorure de phosphore.

L'exploitation pratique de cette méthode, développée auparavant par Otto Meth-Cohn et Davidr dans la préparation de dérivés quinoliniques, nous a permis de synthétiser des naphtamides qui génèrent, avec de bons rendements, des structures benzoquinoléiques stables.

La caractérisation au moyen de techniques spectroscopiques usuelles des produits synthétisés est particulièrement mise en relief dans cet article.

Mots clés: Benzoquinoléine, naphthopyridine, Vilsmeier, quinoléine, hétérocycle.

Abstract

This work is an extension of ways of synthesis of benzoquinoleines derivatives from naphtamides using the Vilsmeier reagent dissolved in the phosphorus oxychloride.

Otto Meth-Cohn and Davidr usually used this reagent to prepare quinolinic derivatives. Exploitation of their method, permitted us to synthesize naphtamid compounds that generate with good yields benzoquinoline structures.

Characterization by usual spectroscopic methods of the synthesized products are especially put in relief in this article.

Keywords: Benzoquinoline, naphthopyridine, Vilsmeier, quinoline, heterocycle.

A. BENBOUDIAF
A. BOUCHOUL
A. BEGHIDJA
C. RIHANE
S.E. BOUAUD

Laboratoire de Chimie Moléculaire,
du Contrôle de l'Environnement
et de Mesures Physico-chimiques
Faculté des Sciences
Département de Chimie
Université Mentouri
Constantine, 25000 Algérie

ملخص

يتناول هذا الموضوع اصطناع بعض مشتقات البنزوكينولين الجديدة باستعمال مفاعل "فلمسير". قد استعملت هذه الطريقة من طرف بعض الباحثين وخاصة "أطمطكوحن" لتحضير مشتقات الكينولين انطلاقا من الأناليدات.

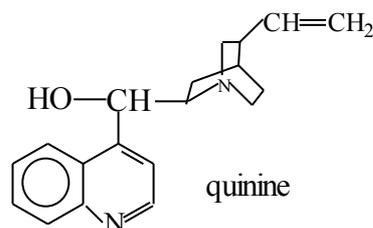
معد "فلمسير" في شروط معينة خاصة سمحت لنا بتحضير مشتقي البنزوكينولين بمرودود جد معتبر مع انتخابية ونقاوة أكدتها مختلف أجهزة التحليل الطيفي.

الكلمات المفتاحية: البنزوكينولين, فلمسير, الكينولين, نفتوبيردين, مركبات غير متجانسة.

L'étude des propriétés de dérivés quinoléiques et benzoquinoléiques constitue encore de nos jours un vaste domaine d'investigation qui ne cesse de se développer [1-15]. En effet, par leur profil multi-appliqué, cette classe de composés occupe une place privilégiée en stratégie de synthèse organique [16-19].

Depuis la découverte de la quinoléine par Range en 1834 [20,21], de nombreux travaux se sont orientés vers la synthèse de ses dérivés et l'exploration de leur éventuelles propriétés pharmaco-dynamiques potentielles. L'exploration de leurs éventuelles activités biologiques et la recherche de méthodes de leur extraction à partir de substances naturelles furent alors particulièrement développées [22-32].

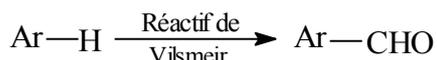
La quinine $C_{20}H_{24}O_2N_2$, dérivé de la quinoléine, isolée par J. Pelletier et J.B. Caventou constitue l'un des premier alcaloïdes intéressant [33] dont la consommation mondiale est de l'ordre de plusieurs centaines de tonnes par an ; elle est particulièrement connue, à l'échelle internationale, pour ses propriétés médicinales variées. Elle a fait preuve de son efficacité sur les éléments cellulaires peu différenciés (amibes, levures, plasmodies, etc.), ce qui justifie de son activité anti-malaria et son action dépressive sur le centre de la plasmogénèse des sujets fébriles d'où son emploi comme antipyrétique et comme anti-infectieux dans les états grippaux où on l'associe généralement avec la vitamine C [34-35]:



Vu l'importance de cette classe de composés, nous nous sommes proposé d'entreprendre la préparation de deux structures naphtamidiques de départ puis d'essayer de les transformer, en utilisant la méthode décrite par Vilsmeier-Haack [31,36] en dérivés benzoquinoléiques correspondants.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

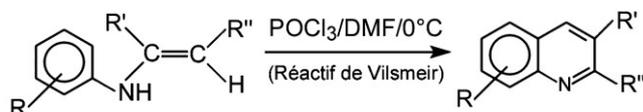
Depuis fort longtemps Vilsmeier et Haack [36] utilisent leur réactif dans les réactions de formylation des aryles pour allonger un squelette carboné d'une structure aromatique d'un atome de carbone :



A partir de 1977, Otto Meth-Cohn et Collaborateurs ont utilisé ce même réactif pour formyler et cycliser des amides en dérivés quinoléiniques [1,2] :

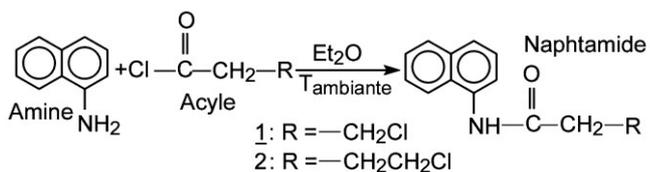


Par la suite R. Davids et collaborateurs, en appliquant la même technique, sur des énamines ont obtenu des résultats similaires [37,38] :

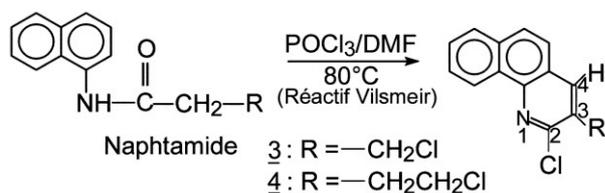


Dans le but d'apporter une modeste contribution au développement de cette méthode de synthèse, nous nous sommes proposé de préparer deux naphtamides particulières que nous avons cycliser en dérivés benzoquinoléiques correspondants en utilisant le même réactif. Nous présentons ci-dessous le schéma réactionnel global illustrant le résultat de notre travail :

- Préparation des naphtamides :



- Cyclisation en dérivés benzoquinoléiques :



La stabilité des deux dérivés benzoquinoléiques **3** et **4** est particulièrement importante par suite de l'étendue de leur conjugaison et de leur caractère aromatique.

Pour confirmer les passages de **1** à **3** et de **2** à **4**, nous nous sommes appuyés sur les bandes infrarouges caractéristiques des groupements fonctionnels majeurs (Tab.1). En effet, après action du réactif de Vilsmeier sur les deux naphtamides de départ, nous constatons la disparition des bandes de vibration des fonctions carbonyles C=O et -NH présentes dans ces dernières au détriment de l'apparition d'une nouvelle bande de vibration située aux alentours de 1625 cm⁻¹ caractéristique de la fonction C=N pyridinique [41].

Composé	$\nu_{\text{C=O}}$ (cm ⁻¹)	ν_{NH} (cm ⁻¹)	$\nu_{\text{C=N}}$ (cm ⁻¹)
1	1651	3240	-
2	1658	3286	-
3	-	-	1621
4	-	-	1625

Tableau 1: Bandes infrarouges des principales fonctions.

Ce résultat est ensuite confirmé par R.M.N ¹H où nous observons, après réaction, la disparition du signal des groupes -CH₂- adjacents au carbonyle C=O et l'apparition d'un nouveau pic spécifique de protons de noyaux pyridiniques ainsi qu'un autre pic singulet à faible champ caractéristique du proton déblindé porté par le carbone 4 [42].

PARTIE EXPERIMENTALE

Conditions opératoires

Toutes les réactions de synthèse ont été effectuées dans des ballons à fond rond en pyrex sous atmosphère inerte et contrôlées par CCM en utilisant comme éluant un mélange ternaire hexane/chloroforme/acétate d'éthyle [3 : 1 : 2].

Purification des solvants

Tous les solvants ont été séchés, distillés sous atmosphère inerte et utilisés sans conservation de manière instantanée [39,40] :

- sodium-benzophénone sous argon pour Et₂O,
- P₂O₅ sous vide pour le DMF.

Méthode de préparation du réactif de Vilsmeier

A 0.015 mole de diméthylformamide (DMF) fraîchement distillé et anhydre, on ajoute goutte à goutte avec précaution, à une température comprise entre 0 et 5°C, 0,07 mole d'oxychlorure de phosphore (POCl₃) qui joue le rôle de réactif et de solvant. A la fin de l'addition l'agitation est poursuivie pendant trente minutes à 0°C avant utilisation [36].

Analyses spectroscopiques

Les spectres infrarouges des produits ont été enregistrés sur pastille de KBr avec un spectrophotomètre de type Shimadzu FTIR 8000 SERIES à transformée de

Fourrier. Les fréquences de vibration " ν " sont exprimées en cm^{-1} .

Les spectres R.M.N.¹H et ¹³C ont été enregistrés dans le chloroforme deutéré (CDCl_3) à haut champ (250 MHz) avec un spectrophotomètre de type Brücker Avance DPX 250. Les déplacements chimiques " δ " sont exprimés en ppm par rapport au signal de résonance du tétraméthylsilane (T.M.S) pris comme référence interne.

Les abréviations utilisées sont les suivantes : s = singulet, d = doublet, t = triplet,

q = quadruplet, m = multiplet, J = constante de couplage en Hertz.

Les points de fusion, exprimés en degré Celsius ($^{\circ}\text{C}$), ont été mesurés au moyen d'un banc Kofler.

Préparation des produits

Synthèse des naphtamides 1 et 2

A une solution formée de 0,1 mole d' α -naphthylamine dans 50 ml d'éther diéthylique, on ajoute goutte à goutte et à froid (0,05 mole) du chlorure d'acide.

Le mélange est laissé sous agitation magnétique, à température ambiante, pendant 15 minutes, le précipité formé est ensuite filtré, essoré puis dissout dans l'éther-diéthylique. La solution obtenue est ensuite relavée successivement :

- deux fois avec 20ml d'eau froide ;
- deux autres fois avec 10ml d'une solution diluée de carbonate de sodium (Na_2CO_3 : 0,05 mol / L) ;
- une fois avec 20ml d'une solution d'acide chlorhydrique diluée (0,05 mol / L) ;
- et enfin deux fois avec 20ml d'eau froide avant d'être séchée sur du sulfate de magnésium anhydre (MgSO_4), puis filtrée. L'évaporation du solvant laisse un résidu solide correspondant à l'amide attendue qu'on recristallise dans un mélange éther-diéthylique/éther de pétrole (75:25).

Synthèse des dérivés benzoquinoléiques 3 et 4

Ces composés ont été préparés selon la méthode décrite par Vilsmeier-Haack et Meth-Cohn [1-3,36].

Au réactif de Vilsmeier fraîchement préparé, on ajoute 0,01 mole d'amide brute.

Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 80°C pendant deux heures puis versé dans de l'eau glacée.

On procède ensuite à une agitation modérée du mélange qui permet la formation d'un précipité jaune brun. Ce dernier est alors recristallisé dans l'éthanol.

Caractérisation des naphtamides et des dérivés de benzoquinoléine correspondants

* 3-chloro N-naphthyl propionamide : 1

- Cristaux sous forme d'aiguilles violettes ;
- m = 4,5 g ;
- Rendement : 36,32 % ;
- Point de fusion = 93°C .

δ_{ppm} R.M.N. ¹H (CDCl₃/TMS/250 MHz) :

3,71 (t, J = 6,3 Hz, 2H, CH_2Cl) ; 2,67 (t, J = 6,3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$) ;

7,20 – 8,5 (m, 7H aromatiques) ; 8,50 (s, H, NH).

δ_{ppm} R.M.N. ¹³C (CDCl₃/TMS/250 MHz) :

39,43 ($\text{CH}_2\text{-C=O}$) ; 40,22 ($\text{CH}_2\text{-Cl}$) ; 169,53 (C=O) ; 117,98 – 146,08 (carbones aromatiques).

I.R (KBr) :

ν = 3240 cm^{-1} (NH), ν = 1651 cm^{-1} (C=O).

* 4-chloro N-naphthyl bytyramide : 2

- Les cristaux obtenus se présentent sous forme d'aiguilles violettes ;
- m = 7,3 g ;
- Rendement : 62,52 % ;
- Point de fusion : 101°C .

δ_{ppm} R.M.N. ¹H (CDCl₃/TMS/250 MHz) :

2,27 (q, J = 6,3 Hz, 2H, CH_2) ; 2,69 (t, J = 6,97 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$) ;

3,7 (t, J = 6,3 Hz, 2H, CH_2Cl) ; 7,42 – 7,87 (m, 7H aromatiques) ; 8,28 (s, NH).

δ_{ppm} R.M.N. ¹³C (CDCl₃/TMS/250 MHz) :

28 (CH_2) ; 33 ($\text{CH}_2\text{-C=O}$) ; 44,519 ($\text{-CH}_2\text{Cl}$) ; 171 (C=O) ;

120,76 – 134,068 (C aromatiques).

I.R (KBr) :

ν = $3240,2\text{ cm}^{-1}$ (NH) ; ν = $3031,9$ (CH aromatique) ; ν = $2926,5\text{ cm}^{-1}$ (CH aliphatique) ; ν = 1651 cm^{-1} (C=O).

* 2-chloro -3- (chlorométhyl) benzo[h]quinoléine : 3

- Les cristaux obtenus ont la forme de plaquettes rectangulaires de couleur jaune-brun ;
- m = 2,4 g ;
- Rendement = 29,28% ;
- Point de fusion = 204°C .

δ_{ppm} R.M.N. ¹H. (CDCl₃/TMS/250 MHz) :

4,90 (s, CH_2Cl) ; 7,68 – 9,23 (m, 7H aromatiques) ; 8,3 (s, H).

δ_{ppm} R.M.N. ¹³C. (CDCl₃/TMS/250 MHz) :

43,160 (CH_2Cl) ; 124,982 – 138,551 (10 carbones aromatiques).

* 2-chloro-3-(2-chloro éthyle) benzo[h]quinoléine : 4

- Cristaux sous forme de plaquettes rectangulaires de couleur jaune ;
- m = 1,8g ;
- Rendement = 35,88 % ;
- Point de fusion = 130°C .

δ_{ppm} R.M.N. ¹H. (CDCl₃/TMS/250 MHz) :

3,42 (t, J = 6,7 Hz, 2H, Ar- CH_2) ; 3,94 (t, J = 6,7 Hz, 2H, CH_2Cl) ;

7,71 – 9,22 (m, 7H aromatiques) ; 8,1 (s, H).

δ_{ppm} R.M.N. ¹³C. (CDCl₃/TMS/250 MHz) :

36,55 (Ar- CH_2) ; 42,819 (CH_2Cl) ; 124,267 – 139,183 (C aromatiques).

CONCLUSION

L'objectif du travail présenté repose essentiellement sur

l'utilisation du réactif ou complexe de Vilsmeier dans les réactions de synthèse organique de dérivés de benzoquinoléines à partir de naphthamides.

Le résultat du travail a permis l'obtention, avec des rendements appréciables, de deux composés d'importance médicinales reconnue :

- le 2-chloro,3-chlorométhylbenzo[h]quinoléine,
- et le 2-chloro-(2-chloroéthyl)benzo[h]quinoléine.

Une analyse spectroscopique, infrarouge et RMN, a été réalisée pour confirmer l'état structural des deux dérivés.

Remerciements

Nos remerciements vont au Ministère des Affaires Etrangères et Culturelles (France), au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (Algérie), à toute l'équipe de recherche du *Laboratoire de Chimie Moléculaire, du Contrôle de l'Environnement et de Mesures physico-chimiques* de l'Université Mentouri de Constantine ainsi qu'à Monsieur L. OUAHAB, Directeur de Recherche à l'Université de Rennes (France) pour sa fructueuse et constante collaboration.

REFERENCES

- [1]- Narine B. and Meth-Cohn O., *Tetrahedron Lett.*, (1979), pp.3111-3115.
- [2]- Meth-Cohn O., Rhouati S. and Tarnowski B., *Tetrahedron Lett.*, (1979), pp.4885-4888.
- [3]- Meth-Cohn O., Narine B. and Tarnowski B., *J. Chem. Soc. Trans. I.*, (1981), pp.1521-1531.
- [4]- Solommon W., "The Chemistry of Alkaloids", Reinhold Ed., New York, (1970), p.301.
- [5]- Rhouati S., PHD Thesis, University of Salford, England, (1981).
- [6]- Joule J.A. and Smith G.F., "Heterocycle Chemistry", John Wiley and Sons Ed., New York, (1969), p.88.
- [7]- Katrizki A.R. and Lagowski J., "Principes de la Chimie Hétérocyclique", Gauthiers Villards Ed., (1986), pp.56-58.
- [8]- Combes A., *Bull. Soc. Chim. France*, (1988), Vol.49, pp.89-94.
- [9]- Moussaoui F., Belfaitah A., Debbache A. and Rhouati S., *J. Soc. Alger. Chim.*, Vol.12, N°1, (2002), pp.71-78.
- [10]- Kraack M.H., Wijnads P. and Govers H.A.J., *Envir. Toxic. and Chem.*, Vol.16, N°10, (1997), pp.2158-2163.
- [11]- Pope M., Kallamann H. and Magnante P., *J. Chem. Phys.*, Vol.38, (1963), pp.2042-2046.
- [12]- Tang C.W., Vanslyke S.A. and Chen C., *J. Appl. Phys.*, Vol.65, (1987), pp.3610-3614.
- [13]- Burroughes J., Bradley D. and Brown A.R., *Nature*, Vol.347, (1990), pp.539-548.
- [14]- Tang C.W., *Macromol. Symp.*, Vol.125, (1997), pp.1-10.
- [15]- Kraft A., Grimdale A. and Holmes A.B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol.37, (1998), pp.402-405.
- [16]- Sonnet P., Dallemagne P. and Guillon J., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, Vol.8, (2000), pp.945-955.
- [17]- Luckevics E., Segal I., Zablotskaya A. and Germane S., *Molecules*, Vol.2, (1997), pp.180-185.
- [18]- LaVoie E., Adams E., Shigematsu and Hoffmann D., *Carcinogenesis*, Vol.4, N°9, (1983), pp.1169-1173.
- [19]- Kalinovski J., *Materials Science*, Vol.7, (1981), pp.43-47.
- [20]- Range F.F., *Ann. Phys. Chem.*, Vol.31, N°2, (1834), pp.1169-1173.
- [21]- Maheas M.R., *Bull. Soc. Chim. France*, "Mise au point", (1962), pp.1989-1999.
- [22]- Fukushima S., Ishihara Y., Ogiso T., Shirai T. and Ito N., *Cancer Lett.*, Vol.14, N°2, (1981), pp.115-123.
- [23]- Hasegawa R., Furukawa F., Toyoda K., Sato H., Imaida K. and Takahashi M., *Carcinogenesis*, Vol.10, N°4, (1989), pp.711-716.
- [24]- Hashimoto T., Negischi T., Namba T., Hayakawa S. and Hayatsu H., *Chem. Pharm. Bull.*, Vol.27, (1979), pp.1954-1956.
- [25]- Hirao K., Shinohara Y., Tsuda H., Fukushima S. and Takahashi M., *Cancer Res.*, Vol.36, (1976), pp.329-334.
- [26]- Hollstein M., Talcott R. and Wei E., *J. Natl. Cancer. Inst.*, Vol.60, N°2, (2001), pp.405-410.
- [27]- Kato T., Hakura A., Mizutani T. and Saeki K., *Mutat. Res.*, Vol.465, N°1-2, (2000), pp.173-182.
- [28]- La Voie E., Defauw J., Fealy M., Way B.M. and McQueen C.A., *Carcinogenesis*, Vol.12, N°2, (1991), pp.217-220.
- [29]- LaVoie E., Shigematsu A. and Rivenson A., *Jpn. J. Cancer. Res.*, Vol.78, N°2, (1987), pp.139-143.
- [30]- Nagao M., Yahagi T., Seino Y., Sugimura T. and Ito N., *Mutat. Res.*, Vol.42, (1977), pp.335-342.
- [31]- Saeki K., Takahashi K. and Kawasoe Y., *Biol. Pharm. Bull.*, Vol.19, N°4, (1996), pp.541-546.
- [32]- Wong P.N. and Wilson D.F., *J. Oral. Pathol.*, Vol.12, N°5, (1983), pp.375-384.
- [33]- Solommon W. and Pelletier S.W., "The Chemistry of Alkaloids", Van Nostrand, Reinhold Ed., (1970), p.301.
- [34]- Encyclopédie Universalis, CD ROM, (2000).
- [35]- Barton D. and Ollis D., "Comprehensive Organic Chemistry", Vol.4, Pergamon Press Ltd., (1981), p.168.
- [36]- Vilsmeier A. and Haack A., *Ber.*, Vol.60b, (1927), p.119.
- [37]- Davids R. and Adams M., *Tetrahedron Lett.*, (1983), p.517.
- [38]- Haimova M.A., Ognianov V.I. and Mollov N. M., *Synthesis*, (1980), pp.845-847.
- [39]- Perrin D.D., Armarego W.L.F., "Purification of Chemicals", Pergamon Press Ltd., 3rd Ed., Oxford, (1988).
- [40]- Burfield D.R. and Smithers R.H., *J. Org. Chem.*, Vol.48, (1983), p.2420.
- [41]- Socrates G., "Infrared Characteristic group frequencies : Tables and Charts", 2nd Ed., John Wiley and Sons, (1994), pp. 90-94.
- [42]- Rouessac F. et Rouessac A., "Analyse Chimique : Méthodes et Techniques Instrumentales", Dunod, 5^e Ed., (2000), pp.259-294. □