

Synthèses en Série de la Céto-6 imidazo[4,5,1-*ij*]quinoléine

Jean-Marc Kamenka et Mohammad N. Alam

Laboratoire de Chimie Organique Physique Appliquée, Laboratoire Associé au C.N.R.S. n°30,
E.N.S.C.M. 8, rue Ecole Normale, 34075 Montpellier-Cedex

Reçu le janvier 8, 1973

Une préparation, en six étapes, d'hétérocycles du type dihydro-4,5 céto-6 imidazo[4,5,1-*ij*]quinoléine, à partir de l'*o*-nitraniline, est décrite. Le groupement carbonyle peut permettre d'introduire par la suite divers substituants dans le cycle hydropyridinique.

L'étude de dérivés de l'imidazotétrahydroquinoléine trouve surtout son origine dans leur isolement des sous-produits de la synthèse d'antimalariens du type tétrahydropamaquine et plasmochine (1,2,3,4). Dans les deux cas, la structure recherchée dérive de celle de l' amino-8 tétrahydroquinoléine qui est à la base des préparations d'imidazo[4,5,1-*ij*]quinoléines (5,6), ce qui explique la réaction secondaire.

Cette série est cependant intéressante par elle-même car elle dérive à la fois des aminoquinoléines et des benzimidazoles, molécules qui possèdent les unes et les autres des propriétés thérapeutiques. C'est dans ce sens que les études paraissent s'orienter (7,8) et que nous nous sommes intéressés à ces produits.

D'une manière générale, la base des préparations est constituée par une structure du type amino-8 tétrahydroquinoléine sur laquelle s'effectue la cyclisation en benzimidazole. Les synthèses de cette matière première ne permettent en général pas d'avoir des substitutions actives sur la partie hydropyridinique de la molécule, capables de réagir ultérieurement. De ce fait nous nous sommes intéressés à l'obtention de composés de type I (Figure 2) possédant finalement une fonction carbonyle à partir de laquelle des introductions de substituants peuvent s'envisager.

La littérature décrit plusieurs méthodes de préparation des quinolone-4(III) mais assez peu des dihydro-2,3 quinolone-4(III). Pour la première étape nous avons repris une réaction décrite notamment par Price (9) et Elderfield (10) qui consiste à condenser un dérivé insaturé activé sur une aniline (Figure 1). La réaction entre l'acrylonitrile et l'*o*-nitraniline, catalysée par le Triton B, se fait avec un excellent rendement. L'hydrolyse du nitrile, par contre, nécessite deux étapes, hydrolyse acide puis hydrolyse basique, pour donner l'acide nitro-2 β -anilinopropionique II.

Les différentes techniques de cyclisation d'acides du type II ne donnent de bons résultats que lorsque la

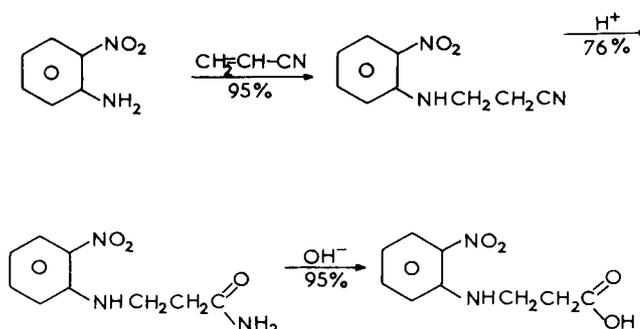


Figure 1

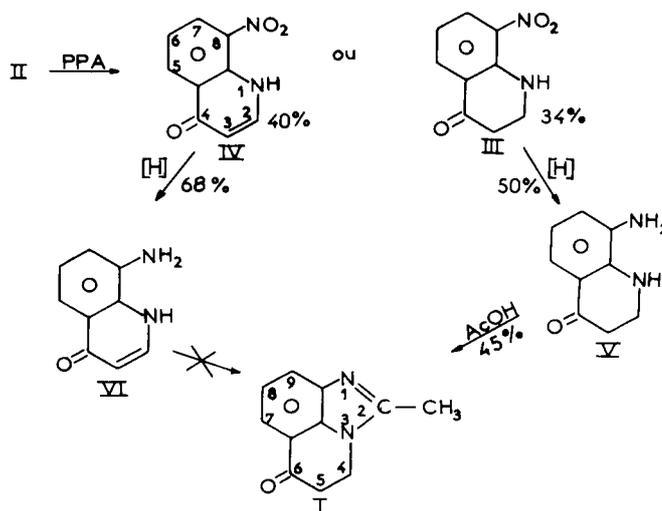


Figure 2

fonction amine secondaire est protégée (10,11). L'utilisation de l'acide polyphosphorique (PPA) nous a permis d'effectuer la cyclisation en quinolone sans qu'il soit

TABLEAU 1

Spectres de Résonance Magnétique Nucléaire.
(Glissements chimiques en δ ppm par rapport au TMS. Mesures à 60 MHz dans le DMSO, D₆)

	H ₂	H ₃	H ₅	H ₆	H ₇	
III	3,71 T (a) J = 7,5	2,70 T J = 7,5	8,08 2D J ₁ = 8 J ₂ = 1,5	6,76 T J = 8	8,31 2D J ₁ = 8 J ₂ = 1,5	
IV	7,98 D J = 7,5	6,25 D J = 7,5	8,55 2D J ₁ = 8 J ₂ = 1,5	7,50 T J = 8	8,63 2D J ₁ = 8 J ₂ = 1,5	
V	3,48 T (a) J = 7,5	2,50 T J = 7,5	7,06 2D J ₁ = 7,5 J ₂ = 2	6,46 T J = 7,5	6,72 2D J ₁ = 7,5 J ₂ = 2	
VI	7,88 D J = 7,5	6,06 D J = 7,5	7,40 2D J ₁ = 7,5 J ₂ = 2	7,06 T J = 7,5	6,88 2D J ₁ = 7,5 J ₂ = 2	
	CH ₃	H ₄	H ₅	H ₇	H ₈	H ₉
I	2,55	4,51 T J = 7	3,04 T J = 7	7,81 2D J ₁ = 7,5 J ₂ = 2	7,23 T J = 7,5	7,50 2D J ₁ = 7,5 J ₂ = 2

D = doublet; T = triplet. (a) Triplet complexe par couplage avec -NH.

TABLEAU 2

Absorption dans l'Ultra-violet
(dans l'alcool 95%) (λ m en nm et ϵ)

I	219-10200	294-6900	322-6500	
III	239-13000	260-5500	429-6000	
IV	220-18600	258-12600	382-6500	
V	231-11000	247-11000	289-3700	392-3500
VI	231-15000	275-7100	339-7600	

nécessaire d'avoir un intermédiaire acétylé ou tosylé. Il faut noter qu'en opérant tout d'abord avec un gros excès de réactif, cette réaction ne donne pas le produit III III attendu mais son homologue deshydrogéné, la nitro-8 quinolone-4(III) IV. Ce composé s'obtient habituellement par décarboxylation du dérivé carboxy-3 correspondant (12), une méthode plus récente (13) ne donne que de faibles rendements pour les quinolones nitrées; le rendement que nous obtenons ici (40%) est comparable aux résultats antérieurs mais évite la phase de décarboxylation.

L'isolement d'un dérivé insaturé ne doit pas trop surprendre: ce phénomène a déjà été noté, en particulier dans des cyclisations de même type, par l'anhydride phosphorique, en série de la phénothiazine et de la phénoxazine (14,15,16) où la formation de la double liaison serait due à la décomposition thermique d'un ortho-phosphate intermédiaire. Les auteurs ont indiqué que l'orientation de la réaction vers le dérivé insaturé est fonction du rapport du poids de l'anhydride phosphorique

au poids de produit mis en réaction: plus ce rapport est grand, plus la réaction donne d'adduit insaturé. Dans notre cas, la diminution de la quantité de PPA jusqu'à un rapport de 3, permet d'isoler la cétone III mélangée d'un peu de IV dont il faut la séparer (Figure 2). Pour des raisons d'homogénéité du milieu il n'est pas possible de descendre vers des rapports plus petits.

La réduction sélective de III pour préparer la dihydro-2,3 amino-8 quinolone-4(III) V se réalise assez bien par le fer en milieu acétique. La même réduction appliquée à la quinolone IV insaturée donne de bons résultats, elle se fait encore mieux par hydrogénation sur Nickel de Raney. L'amino-8 quinolone-4(III) VI ainsi préparée a pu être isolée et caractérisée alors qu'elle est décrite comme instable (17).

La cyclisation de la diamine V en benzimidazole est assez difficile à réaliser; malgré les nombreuses méthodes décrites c'est en définitive l'une des plus anciennes, celle de Phillips (18), qui donne les meilleurs résultats. On isole ainsi la méthyl-2 dihydro-4,5 céto-6 imidazo[4,5,1-ij]quinoléine I (Figure 2). La même condensation essayée sur la diamine insaturée VI ne donne pas de résultat, il est vraisemblable que l'aromaticité du système s'oppose à la condensation.

Il aurait été intéressant de pouvoir hydrogéner sélectivement la double liaison de VI pour obtenir V puisque la première se prépare plus facilement que la seconde ce qui aurait accru le rendement global des synthèses; cette réaction n'a pu être réalisée car le système aromatique s'avère très stable.

Le travail effectué a permis de montrer que la voie envisagée était praticable, bien que le rendement de certaines étapes demeure faible. Différents composés intermédiaires ont été isolés, parfois de façon plus intéressante que ce qui était donné par la littérature. Les produits de type I peuvent être la source de composés intéressants et nombreux puisqu'il est possible d'introduire des substituants en position 4,5 et 6, de faire varier le radical de la position 2, enfin en partant d'anilines substituées d'avoir des radicaux divers sur la partie aromatique du système.

Remerciements.

Nous tenons à remercier le Professeur P. Geneste de l'intérêt qu'il a témoigné à notre travail.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les composés préparés ont été identifiés en spectrométrie Infra-Rouge, de Résonance Magnétique Nucléaire (Tableau I), Ultra-Violet (Tableau II) et de Masse pour certains d'entre eux.

Les points de fusion indiqués ont été pris en capillaire et ne sont pas corrigés.

Nitro-2 β -cyanoéthylaniline.

Dissoudre 16 g. (0,116 mole) d'*o*-nitraniline dans 120 ml. d'alcool absolu, ajouter 9 g. d'acrylonitrile (0,17 mole) et 2 ml. de Triton B. La solution est agitée et maintenue à reflux pendant 2 heures puis filtrée à chaud. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu recristallisé dans l'alcool 95% pour donner 21 g. (95%) de nitrile, F = 109-110°.

Nitro-2 β -amidoéthylaniline.

Vingt et un g. (0,11 mole) de nitro-2 β -cyanoéthylaniline dans 210 ml. d'acide sulfurique à 80% sont chauffés à 60° pendant 24 heures. La solution est refroidie et diluée avec de l'eau et de la glace pour faire précipiter l'amide. Le précipité est recueilli par filtration et recristallisé dans l'alcool 95% pour donner 17,4 g. (76%) d'amide, F = 130-131°.

Acide Nitro-2 β -anilino propionique (II).

Placer 17 g. (0,08 mole) de nitro-2 β -amidoéthylaniline dans 250 ml. de potasse 10% et faire refluer, sous agitation, pendant 2 heures. La solution est alors refroidie, ramenée à pH = 2-3 par de l'acide chlorhydrique 10%, l'acide II précipite. Le précipité obtenu après filtration est séché et purifié par extraction en continu par l'éther pour donner 16,2 g. (95%) d'acide II, F = 144-145°.

Analyse: $C_9H_{10}N_2O_4$ Calc.: C: 51,42; H: 4,76; N: 13,27; O: 30,47. Tr.: C: 51,36; H: 4,76; N: 13,34; O: 30,27.

Dihydro-2,3 céto-4 nitro-8 quinoléine (III).

Chauffer lentement et en agitant 3 g. (0,014 mole) d'acide II avec 9 g. d'acide polyphosphorique jusqu'à dissolution complète (environ 105°). Maintenir la température atteinte pendant 1/2 heure puis jeter la solution dans 40 ml. d'eau glacée. Laisser précipiter et filtrer; la phase aqueuse est extraite au chloroforme et la phase organique séchée sur sulfate de sodium est évaporée. Le résidu obtenu est joint au précipité déjà recueilli pour être chromatographié sur colonne d'alumine (Merck, activité II-III).

Le chloroforme élue 0,92 g. (34%) de dihydro-2,3 céto-4 nitro-8 quinoléine III, F = 144-145°.

Analyse: $C_9H_8N_2O_3$ Calc. %: C: 56,25; H: 4,17; N: 14,58; O: 25,00. Tr.: C: 56,20; H: 4,16; N: 14,56; O: 25,06.

Céto-4 nitro-8 quinoléine (IV).

Chauffer lentement et en agitant 4,2 g. (0,02 mole) d'acide II avec 75 g. d'acide polyphosphorique jusqu'à 110°. Maintenir la température pendant 1/2 heure, refroidir à 80° et verser sur 300 g. de glace. Abandonner une nuit, neutraliser jusqu'à pH basique par du carbonate de potassium et extraire au chloroforme. La solution d'extraction est séchée et évaporée, le résidu obtenu est chromatographié sur colonne d'alumine (Merck activité II-III). Le chloroforme élue, 1,5 g. (40%) de céto-4 nitro-8 quinoléine IV, F = 206-207°.

Analyse: $C_9H_6N_2O_3$ Calc. %: C: 56,84; H: 3,15; N: 14,74; O: 25,26. Tr.: C: 56,90; H: 3,38; N: 14,59; O: 25,06.

Dihydro-2,3 céto-4 amino-8 quinoléine (V).

Une suspension de 8 g. de fer dans 40 ml. d'acide acétique à 5% est chauffée doucement jusqu'à dégagement d'hydrogène. On y ajoute en 1/4 d'heure 1,9 g. (0,01 mole) de quinolone III puis on fait refluer pendant 1 heure. Filtrer la solution à chaud, laver soigneusement le résidu à l'eau chaude (environ 100 ml.) et abandonner 1 nuit, l'amine précipite très lentement. Le précipité est filtré, dissout dans de l'acide chlorhydrique 10% et la solution est extraite au chloroforme. La phase aqueuse est neutralisée au carbonate de potassium et extraite au chloroforme; la phase organique est séchée sur carbonate de potassium et évaporée sous vide pour donner 0,8 g. (50%) d'amine V, F = 120-121°.

Analyse: $C_9H_{10}N_2O$ Calc. %: C: 66,67; H: 6,17; N: 17,28; O: 9,88. Tr.: C: 66,58; H: 6,18; N: 17,30; O: 10,04.

Céto-4 amino-8 quinoléine (VI).

Méthode A

La réduction par le fer est effectuée comme pour préparer l'amine V. La purification est meilleure si le produit final est filtré sur alumine dans l'alcool 100%. A partir de 1,9 g. de IV on obtient 0,8 g. (50%) de céto-4 amino-8 quinoléine VI, F = 248-249°.

Analyse: $C_9H_8N_2O$ Calc. %: C: 67,50; H: 5,00; N: 17,50; O: 10,00. Tr.: C: 67,38; H: 5,19; N: 17,41; O: 10,15.

Méthode B.

La quinolone nitrée IV (1,9 g., 0,01 mole) dans 175 ml. d'alcool 95% est hydrogénée pendant 5 heures, à 70° et sous 80 bars, en présence de 500 mg. de Nickel de Raney. Après refroidissement le catalyseur est filtré et le volume de la solution ramené à 100 ml. On sature le milieu en gaz chlorhydrique sec, on refroidit et laisse précipiter le dichlorhydrate de l'aminoquinoléine VI. Après filtration et lavage à l'éther anhydre on obtient 1,6 g. (68%) de dichlorhydrate, F = 239-240°.

Analyse: $C_9H_{10}N_2OCl_2$ Calc. %: C: 46,35; H: 4,29; N: 12,02; O: 6,87; Cl: 30,47. Tr.: C: 46,28; H: 4,36; N: 11,95; O: 7,00; Cl: 30,50.

Méthyl-2-dihydro-4,5 céto-6 imidazo[4,5,1-ij]quinoléine (1).

Dissoudre 1 g. (0,006 mole) d'aminoquinoléine V dans un mélange de 600 mg. d'acide acétique et 8 ml. d'acide chlorhydrique 4N. Agiter la solution et la faire refluer doucement pendant 48 heures. Refroidir la solution, la diluer avec très peu d'eau, filtrer, et rendre la filtrat basique par de l'ammoniaque concentrée. Extraire la solution au chloroforme, sécher sur sulfate

de sodium et chasser le solvant sous vide. On obtient 500 mg. (45%) d'imidazoquinoléine I, F = 154-155°.

Analyse: C₁₁H₁₀N₂O Calc. %: C: 70,97; H: 5,38; N: 15,05; O: 8,60. Tr.: C: 70,77; H: 5,48; N: 14,98; O: 8,75.

REFERENCES

- (1) H. J. Barber et W. R. Wragg, *J. Chem. Soc.*, 610 (1946).
- (2) R. C. Elderfield, F. J. Kreysa, J. H. Dunn, et D. D. Humphreys, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 186 (1947).
- (3) R. C. Elderfield, F. J. Kreysa, J. H. Dunn et D. D. Humphreys, *ibid.*, **70**, 40 (1948).
- (4) R. C. Elderfield et F. J. Kreysa, *ibid.*, **70**, 44 (1948).
- (5) E. Bamberger et P. Wulz, *Ber.*, **24**, 2051 (1891).
- (6) E. Bamberger et P. Wulz, *ibid.*, **24**, 2071 (1891).
- (7) A. Richardson, Jr. et E. D. Amstutz, *J. Org. Chem.*, **25**, 1138 (1960).
- (8) L. M. Werbel, J. Battaglia et M. L. Zamora, *J. Heterocyclic Chem.*, **3**, 371 (1968).
- (9) C. C. Price et R. M. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1204 (1946).
- (10) R. C. Elderfield, W. J. Gensler, T. H. Bemby, C. B. Kremer, F. Brody, H. A. Hageman et J. D. Head, *ibid.*, **68**, 1259 (1946).
- (11) G. R. Clemo et W. H. Perkin, *ibid.*, **47**, 2297 (1925).
- (12) B. Riegel, G. R. Lappin, B. H. Adelson, R. I. Jackson, C. J. Albisetti Jr., R. M. Dodson et R. H. Baker, *ibid.*, **68**, 1264 (1946).
- (13) N. D. Heindel, P. D. Kennewell et V. B. Fish, *J. Heterocyclic Chem.*, **6**, 77 (1969).
- (14) J. Bosvy, Thèse Docteur-Ingénieur, Montpellier (1965).
- (15) P. Muller, M. P. Buu-Hoi et R. Rips, *J. Org. Chem.*, **24**, 39 (1959).
- (16) P. Muller, M. P. Buu-Hoi et R. Rips, *ibid.*, **24**, 1699 (1959).
- (17) R. H. Baker, C. J. Albisetti Jr., R. M. Dodson, G. L. Lappin et B. Riegel, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1532 (1946).
- (18) M. A. Phillips, *J. Chem. Soc.*, 172 (1928); *ibid.*, 313 (1928); *ibid.*, 2393 (1928).

English Summary.

A six step synthesis of 4,5-dihydroimidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-6-one type from *o*-nitraniline is described. The final 6-keto group on the reduced pyridine moiety allows the introduction of various substituents.