

50 376

1969

4

50.376

1969

9

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DES SCIENCES

Année scolaire 1968-1969

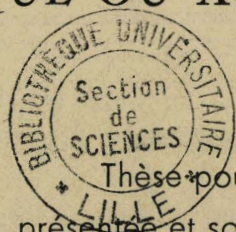
N° 90

Gautier MACHUT

*Ingénieur E. N. S. C. L.*

*né le 13 Septembre 1943, à Roubaix*

ETUDE DE QUELQUES DERIVES  
IMIDAZOLIQUES DE STRUCTURE  
PHENANTHRENIQUE OU ACENAPHTENIQUE



Thèse pour le titre de Docteur-Ingénieur  
présentée et soutenue publiquement le 26 Avril 1969

JURY

<i>Président :</i>	M. le Professeur	C. GLACET
<i>Rapporteur :</i>	M. le Professeur	A. LESPAGNOL
<i>Examineur :</i>	M <sup>m</sup> e le Professeur	R. DRAN

*Je dédie ma thèse*

*A mon maître,*

Monsieur le Professeur A. LESPAGNOL

Professeur de Pharmacie Chimique

Membre de l'Académie de Médecine

Membre correspondant de l'Académie de Pharmacie

Membre correspondant de l'Académie Royale de Médecine de Belgique

Commandeur de l'Ordre National du Mérite

Commandeur des Palmes Académiques

Officier de la Légion d'Honneur

*A ma femme.*

*A mon père.*

*Je remercie les Établissements CLIN-BYLA pour l'aide qu'ils ont bien voulu m'accorder  
au cours de la réalisation de mon travail de thèse.*

## UNIVERSITÉ DE LILLE

## Faculté des Sciences

DOYEN : M. R. DEFRETIN

ASSESEURS : MM. J. HEUBEL - A. LEBRUN

DOYENS HONORAIRES : MM. H. LEFEBVRE - M. PARREAU

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. ARNOULT - BÉGHIN - BROCHARD - CAU - CHAPPELON - CHAUDRON - CORDONNIER - DEHEUVELS - DEHORNE - DOLLE - FLEURY - P. GERMAIN - KAMPE DE FERIET - KOURGANOFF - LELONG - M<sup>me</sup> LELONG - MM. MAZET - Michel NORMANT - PARISELLE - PASCAL - PAUTHENIER - ROIG - ROSEAU - ROUBINE - ROUELLE - WIEMAN - ZAMANSKY.

## PROFESSEURS :

Astronomie et Calcul Numérique .....	MM. P. BACCHUS	Botanique .....	MM. M. HOCQUETTE
Catalyse .....	J.-P. BEAUFILS	Spectrométrie des Liquides et Mesures Automatiques.	A. LEBRUN
Chimie Analytique Industrielle	P. BONNEMAN	Optique Atmosphérique ...	M <sup>lle</sup> J. LENOBLE
Spectroscopie Moléculaire ..	M. BECART	Cytogénétique .....	MM. R. LINDERT
Psychophysiologie .....	V. BLOCH	Chimie de la Combustion ..	M. LUCQUIN
Géologie Appliquée .....	A. BONTE	Chimie .....	E. MARION
Mathématiques .....	P. BOUCHON	Mécanique des Fluides ...	A. MARTINOT-LAGARDE
Physiologie Générale .....	S. BOUISSET	Mathématiques .....	M <sup>lle</sup> S. MARQUET
Physiologie Végétale .....	R. BOURIQUET	Métallurgie .....	MM. F. MONTARIOL
Géologie Dynamique .....	P. CELET	Physico-Chimie Biologique..	J. MONTREUIL
Hyperfréquences et semi-conducteurs .....	E. CONSTANT	Physique des Ultra-Sons ..	M. MORIAMEZ
Palynologie .....	P. CORSIN	Chimie .....	G. MOUVIER
Mathématiques .....	M. DECUYPER	Mathématiques .....	M. PARREAU
Mathématiques .....	P. DEDECKER	Mécanique des Cristaux ...	J.-P. PEREZ
Biologie Marine .....	R. DEFRETIN	Mathématiques .....	PHAM MAU QUAN
Automatique et Calcul Analogique .....	R. DEHORS	Calcul Numérique .....	MM. P. POUZET
Géologie Régionale .....	C. DELATTRE	Minéralogie .....	J. PROUVOST
Sédimentologie .....	P. DELEAU	Catalyse .....	J. SAVARD
Spectroscopie Raman .....	M. DELHAYE	Spectroscopie Générale ...	R. SCHILTZ
Géologie Structurale .....	J.-M. DERCOURT	Entomologie .....	F. SCHALLER
Mathématiques .....	R. DESCOMBES	Mathématiques .....	M <sup>me</sup> M.-H. SCHWARTZ
Endocrinologie des Invertébrés .....	M. DURCHON	Physique Théorique .....	MM. J. TILLIEU
Physique des Solides Rayons X .....	R. FOURET	Chimie Minérale Appliquée.	G. TRIDOT
Géopropagation et Résonances .....	R. GABILLARD	Mathématiques .....	J. VAILLANT
Chimie Organique I .....	C. GLACET	Botanique .....	B. VAZART
Mécanique des Fluides ....	G. GONTIER	Automatique Théorique et Appliquée .....	P. VIDAL
Ecologie des Vertébrés ....	H. HEIM DE BALSAC	Prostitologie et Microscopie Électronique .....	E. VIVIER
Chimie Minérale I .....	J. HEUBEL	Géologie Stratigraphique ..	G. WATERLOT
		Spectroscopie Hertzienne et Electronique Quantique ..	R. WERTHEIMER

MAITRES DE CONFÉRENCES :

Mathématiques .....	MM. T. AUBIN	Physique .....	MM. G. LAMBERT
Mécanique des Fluides .....	P. BEGHIN	Chimie Organique III .....	J. LANDAIS
Spectroscopie Hertzienne et Électronique Quantique ..	J. BELLET	Mathématiques .....	F. LAURENT
Mathématiques .....	J. BENADOU	Mathématiques .....	D. LEHMANN
Stases Amisotropes .....	J. BILLARD	Mathématiques .....	M <sup>me</sup> J. LEHMANN
Spectroscopie I.R. ....	P. BOILLET	Chimie Macromoléculaire ..	MM. C. LOUCHEUX
Mathématiques .....	BUI TRONG LIEU	Spectroscopie Hertzienne et Électronique Quantique ..	S. MAES
Biologie Animale .....	A. CAPURON	Chimie Biologique .....	M. MONSIGNY
Calcul Numérique .....	C. CARREZ	Optique des Rayons X .....	M. MONTEL
Physique .....	J. CORTOIS	Electrotechnique .....	M. PANET
Chimie Minérale II .....	P. DEVRAINNE	Mathématiques .....	F. PARSY
Chimie Organique II .....	M <sup>me</sup> R. DRAN	Chimie .....	L. PONSOLLE
Photochimie .....	MM. P. GOUDMAND	Hyperfréquences et semi- conducteurs .....	L. RACZY
Physiologie Comparée .....	P. GUILBAULT	Calcul Numérique .....	F. ROBERT
Microbiologie .....	J. GUILLAUME	Défauts dans les Cristaux ..	G. SAADA
Calcul Numérique .....	P. HUARD DE LA MARRE	Radioélectricité et Electro- nique .....	G. SALMER
Endocrinologie des Arthropo- des .....	R. JOLY	Biochimie Cellulaire .....	E. SEGARD
Chimie Organique Physique.	A. LABLACHE-COMBIER	Mathématiques .....	M <sup>me</sup> N. ZINN-JUSTIN
Cryptogamie .....	L. LACOSTE		

# INTRODUCTION



Les travaux que nous relatons ici ont été inspirés par les propriétés de l'hétérocycle imidazolique ou imidazolinique. De nombreuses études ont été réservées à cet ensemble et on a récemment publié que les dérivés du benzimidazole, diversement substitués, possédaient une activité analgésique très importante (1). Aussi avons-nous cherché à introduire cet hétérocycle plus ou moins hydré dans des ensembles rappelant des structures analgésiques.

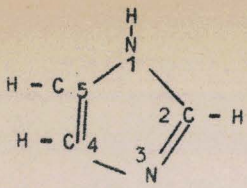
Nos premières tentatives s'exercèrent en utilisant comme matière première la stilbène diamine\* (IV), ou diphényléthylènediamine. Des travaux antérieurs avaient montré que cette structure pouvait être le siège de propriétés analgésiques (2) (Evadol), il paraissait donc intéressant d'associer cet ensemble à une structure imidazolinique.

Nous avons synthétisé la diphényléthylènediamine à partir du benzaldéhyde, selon une suite de réactions maintes fois décrites. Le benzaldéhyde est transformé, avec un rendement de 85 %, par la réaction classique de benzoïnation catalysée par les cyanures alcalins (3). Pour le stade suivant, le passage au benzile (II), nous avons utilisé deux procédés : l'oxydation nitrique, rendement 55 %, facilement réalisable sur de petites quantités (4), et l'oxydation cuprique, rendement 90 %, préférable pour la synthèse de plus grandes quantités de benzile (5). Signalons l'existence d'une troisième méthode qui permet la préparation de quantités de benzile de l'ordre du kilogramme par oxydation cuprique de la benzoïne (I) en milieu pyridiné (6). Par l'action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur le benzile, nous avons obtenu la dioxime de ce dernier (III) avec un rendement de 50 % (7). La réduction de la dioxime était décrite par l'action du sodium dans l'alcool (8). Nous l'avons réalisée par hydrogénation catalytique sur Nickel de Raney et à pression et température ordinaires. Nous avons obtenu par ce moyen le chlorhydrate de stilbènediamine avec un rendement de 76 %. Le passage à la base s'effectuera par précipitation des solutions aqueuses de chlorhydrate par alcalinisation. Le rendement global de cette synthèse en quatre stades s'élève finalement à 29 %.

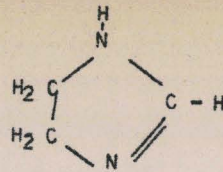
\*Note: Cette dénomination, cependant habituelle, prête à confusion car la double liaison du stilbène n'y figure plus.

C'est à partir de la « stilbène » diamine que nous nous proposons de synthétiser des imidazolines (dihydroimidazoles) en analogie avec ce qui est signalé à partir de l'éthylènediamine et de l'orthophénylènediamine (8). La structure de la stilbène diamine est évidemment différente de celle de l'o-phénylènediamine (double liaison). Les diamines du type diamino-1,2 éthane (éthylènediamine) conduisent aux imidazolines, celles de l'o-phénylènediamine à des imidazoles. Des essais de cyclisation à partir de la stilbènediamine méritaient d'être tentés par des techniques voisines de celles qui utilisent au départ l'o-phénylènediamine.

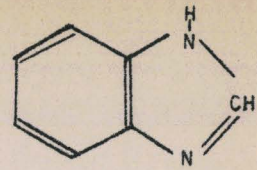
Dans son article sur les analgésiques centraux dérivés du benzimidazole, G. BULSCU fait une rétrospective des différentes méthodes de condensation de l'o-phénylènediamine avec les acides carboxyliques et leurs dérivés (1). Un grand nombre d'imidazoles ont été ainsi obtenus par chauffage d'o-phénylènediamines plus ou moins substituées en présence de divers acides, à des températures comprises entre 100 et 200°C et généralement en milieu acide. Les meilleurs rendements ont été obtenus à partir de composés dont le carboxyle est porté par un groupe méthylène  $-\text{CH}_2-$ , alors que des acides aromatiques tels que l'acide



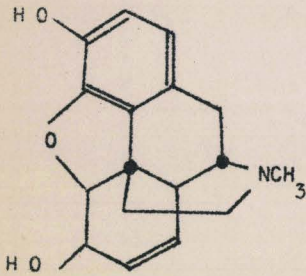
imidazole  
ou  
glyoxaline



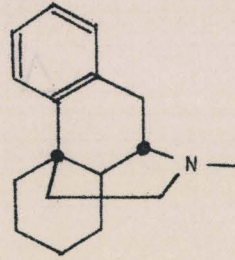
$\Delta^2$  imidazoline



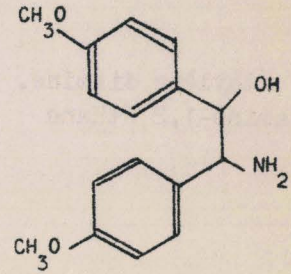
benzimidazole  
(benzo-4,5 imidazole)



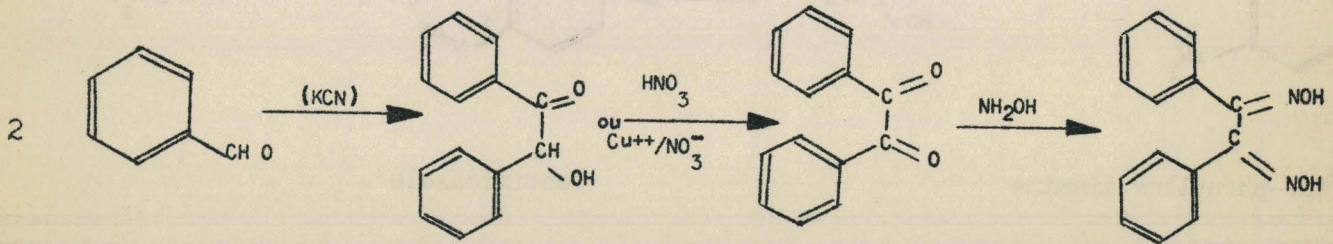
morphine



1er dérivé morphinique  
de synthèse :  
le morphinan



Isoladol  
ou  
Evadol

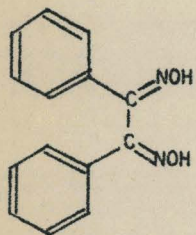


benzaldéhyde

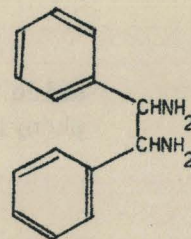
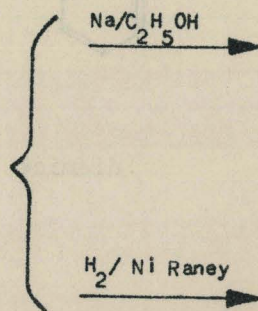
benzoïne  
(I)

benzile  
(II)

dioxime du  
benzile  
(III)

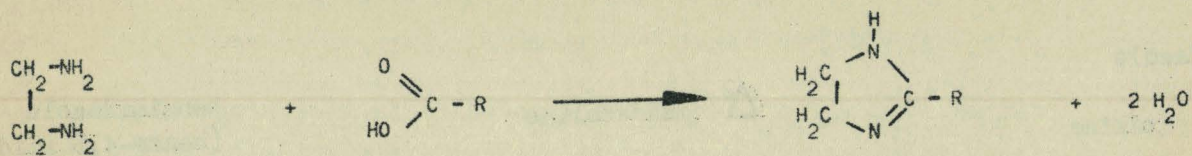


dioxime du benzile  
(III)



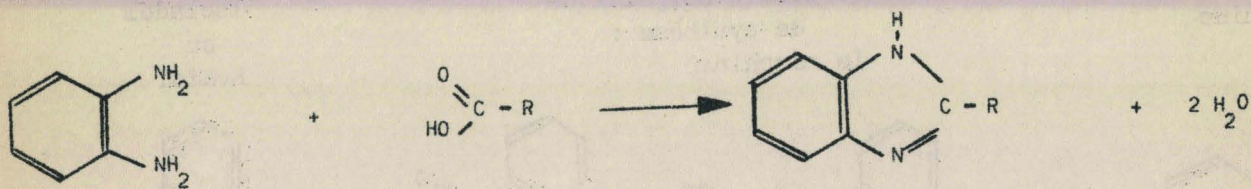
stilbène diamine, ou  
diphényl-1,2 diamino-1,2 éthane  
(IV)

BUS  
LILLE



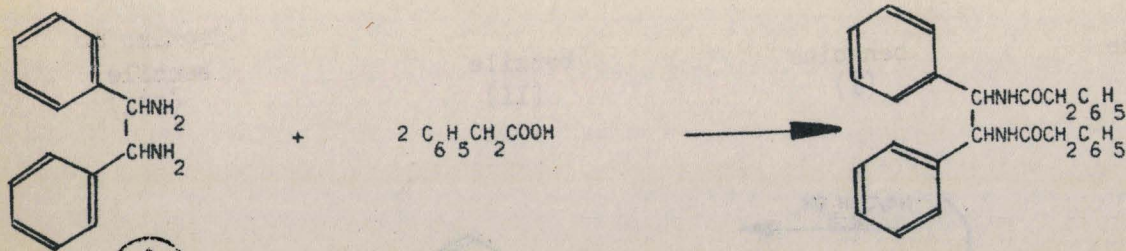
éthylène diamine,  
ou diamino-1,2 éthane

$\Delta^2$  imidazoline



ortho-phénylène diamine

benzimidazole



Stilbène diamine  
(IV)

acide  
phénylacétique

diamide (V)

BUS  
LILLE



benzoïque n'ont permis les condensations que dans des conditions très dures. Ceci concorde avec les observations de F. FEIST qui n'avait cyclisé en une imidazoline la diamide benzoïque de la stilbène diamine qu'en milieu fortement acide et à 260°C, tout essai à température moins élevée laissant la diamide intacte (8). Nous avons préparé les diamides acétique et phénylacétique (V) de la stilbène diamine que nous avons tenté de cycliser sous diverses conditions. N'obtenant pas les résultats attendus, nous avons chauffé des mélanges en proportions variées de base et d'acide, en particulier dans les conditions décrites par M.A. PHILLIPS (1) mais nous n'avons jamais isolé des produits de réaction que l'excès de base et les diamides correspondantes.

(V) **N, N' di (phénylacétyl) stilbène diamine**  $C_{14}H_{14}N_2(COCH_2C_6H_5)_2 = 448,5$ .

Poudre blanche se sublimant vers 300°C en de longues aiguilles incolores, peu soluble dans les solvants organiques usuels et recristallisable dans le paracymène.

**Essais de cyclisation** : une dizaine d'essais ont été réalisés sous diverses conditions mais sans succès, la diamide demeurant intacte :

- 4,5 g de diamide + 2,85 g de chlorhydrate de stilbène diamine (introduction d'un agent acide) ont été chauffés pendant :  
4 h à sec à 250°C  
puis 3 h à reflux dans le paracymène (180°C) ;
- diamide seule : 60 h à reflux dans l'oxychlorure de phosphore ;  
20 h à l'ébullition avec HCl 4 N (méthode Phillips)  
dans le paracymène, en présence ou non de catalyseur ( $H_2SO_4$  ou  $P_2O_5$ ).

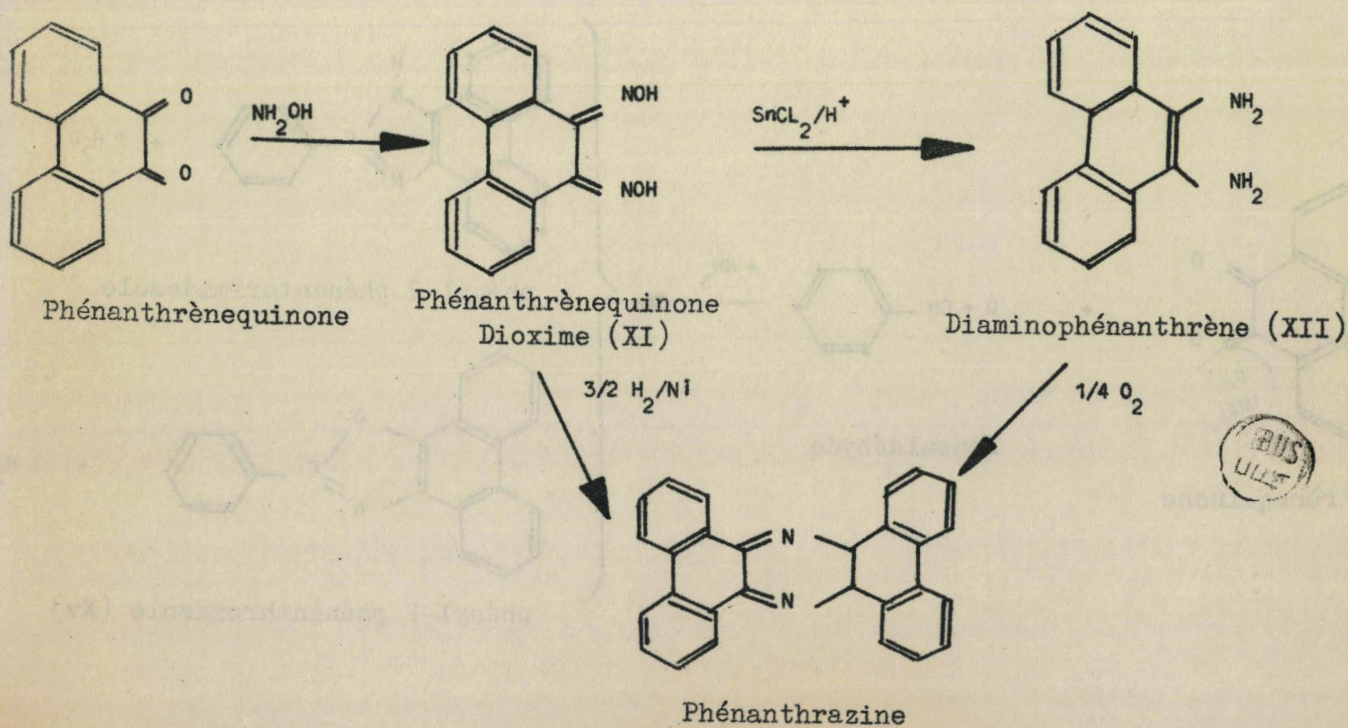
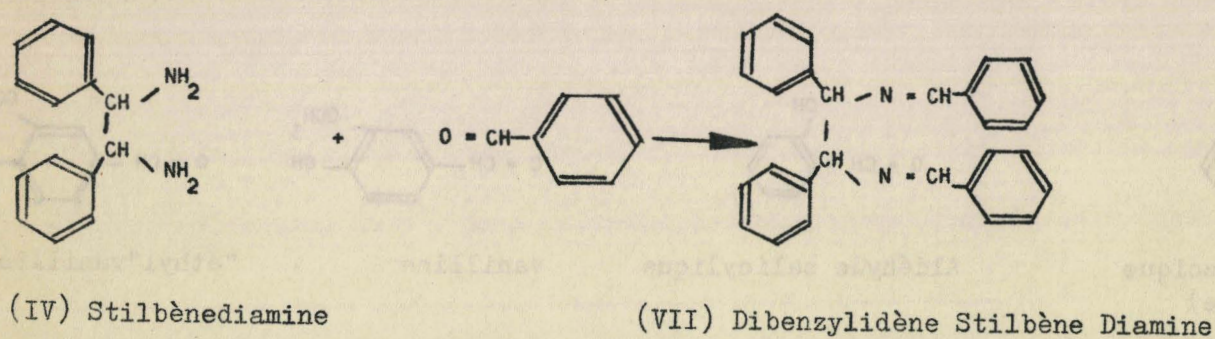
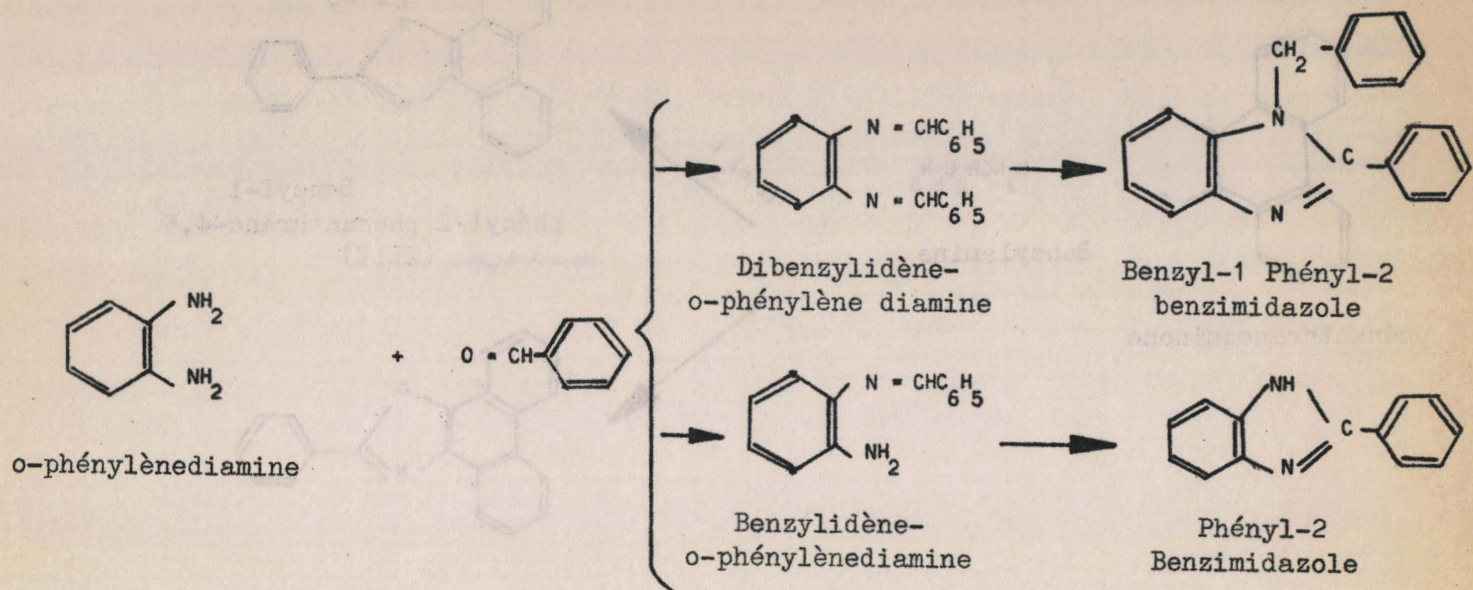
(VI) **Essais de condensation avec l'acide acétique** : deux tentatives qui n'ont permis d'isoler que le diacétate ou la base libre :

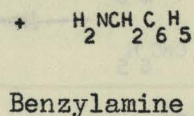
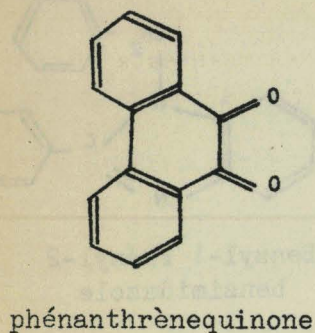
- **Méthode Phillips** par 8 h d'ébullition de 0,01 mole de chlorhydrate de stilbène diamine et 0,02 mole d'acide acétique dans 90 ml d'HCl 4 N.
- **Méthode Feist** par une heure de chauffage à 200°C du mélange intime de 0,017 mole de chlorhydrate de stilbène diamine et 0,035 mole d'acétate de sodium.

Nous avons relevé dans la littérature qu'en 1941, G.B. CRIPPA avait synthétisé le phényl-2 benzimidazole et le benzyl-1 phényl-2 benzimidazole par décomposition pyrogénée des benzylidène- et dibenzylidène-o-phénylènediamine (9). F. FEIST avait étudié l'action des aldéhydes et des cétones sur la stilbène diamine. Il avait en particulier obtenu à partir de l'aldéhyde benzoïque la dibenzylidènestilbène diamine (VII) (8). Par chauffage de la stilbène diamine et de l'aldéhyde benzoïque en diverses proportions, nous n'avons obtenu que le seul dérivé disubstitué (VII) par les restes benzylidéniques, composé que nous avons chauffé de 3 à 5 heures et entre 200 et 400°C, sans parvenir à le cycliser en imidazoline.

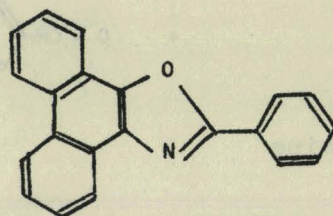
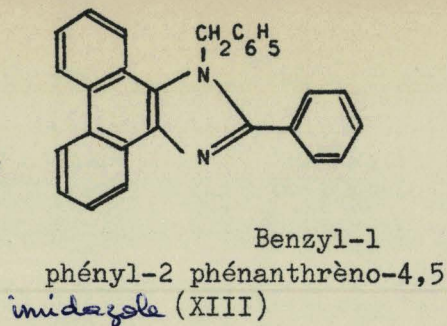
Nous nous sommes ensuite adressés à la phénanthrènequinone qui donne une dioxime (XI) (10) qui conduit au chlorhydrate de diaminophénanthrène (XII) sous l'action du chlorure stanneux (11). Par hydrogénation catalytique sur Nickel de Raney à pression et température ordinaires de cette même dioxime, le diaminophénanthrène n'est obtenu que partiellement, le reste de la phénanthrènequinone dioxime étant transformé en diamine secondaire, la phénanthrazine.

Le diaminophénanthrène n'est pas stable (11). Exposé à la lumière ou à l'air humide, il s'oxyde spontanément en phénanthrazine. Nous n'avons pu de ce fait ni purifier ni doser son chlorhydrate, ni en isoler la base. Quelques essais de cyclisation en méthyl-2 phénanthrène-4,5 imidazole sous l'action de l'acide acétique et suivant la méthode décrite par M.A. PHILLIPS (1) ont cependant été tentés. La seule réaction observée au cours de ces expériences a été la transformation du diaminophénanthrène en phénanthrazine.

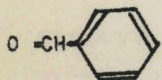




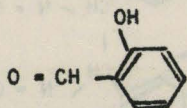
( $\text{ZnCl}_2$ )



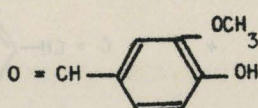
Phényl-2 Phénanthrène-4,5  
oxazole (XV)



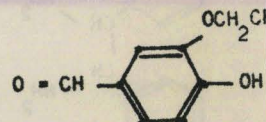
Aldéhyde benzoïque  
(Benzaldéhyde)



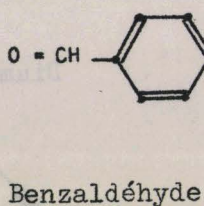
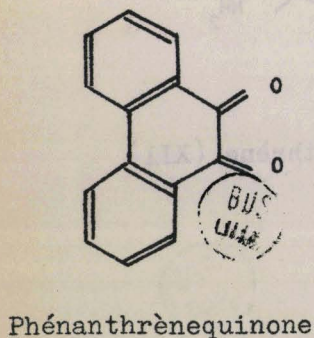
Aldéhyde salicylique



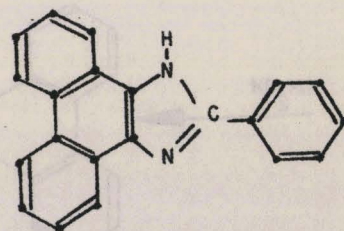
vanilline



"éthyl"vanilline

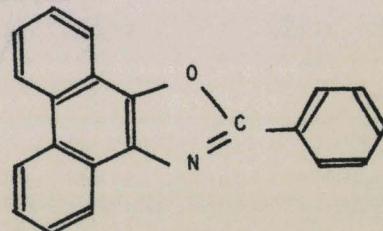


+  $\text{NH}_3$



phényl-2 phénanthrimidazole

+ 3  $\text{H}_2\text{O}$



phényl-2 phénanthroxazole (Xv)

+ 2  $\text{H}_2\text{O}$

Aussi n'irons-nous pas plus loin dans la description de nos expériences relatives à ces voies d'accès et nous exposerons dans les pages qui suivent deux réactions permettant le passage direct de la phénanthrènequinone aux phénanthrimidazoles. Les expériences s'y rapportant seront développées dans la partie expérimentale.

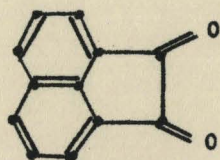
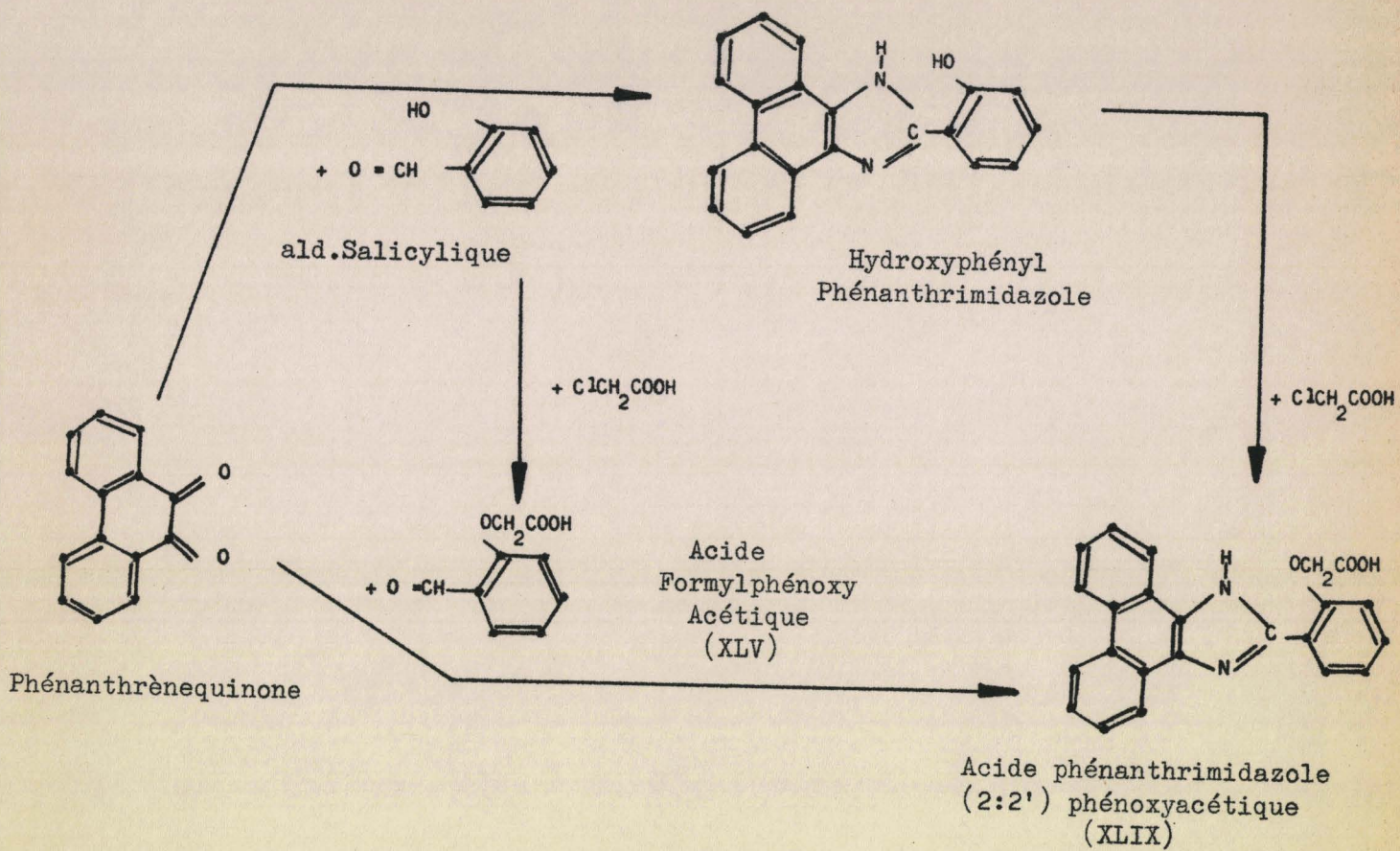
Suivant une première méthode décrite par F.R. JAPP (12), nous avons condensé la phénanthrènequinone avec la benzylamine dans deux conditions : 1° sans adjonction de catalyseur, 2° en présence de chlorure de zinc. Dans le premier cas, nous avons obtenu non pas un dérivé de structure imidazolique, mais un dérivé de structure oxazolique (XV), d'ailleurs précédemment préparé par un autre procédé (condensation de la phénanthrènequinone avec le benzaldéhyde en présence d'ammoniac). Dans le second cas, c'est-à-dire en présence de chlorure de zinc, nous avons effectivement obtenu un dérivé de structure imidazolique (XIII) substitué en —2 par un radical benzyle. Ces deux dérivés, en raison de leur insolubilité dans l'eau, ne se prêtaient pas à un examen pharmacodynamique et nous avons tenté d'élargir notre étude en utilisant comme agent de condensation des aldéhydes-phénols.

Nous espérons ainsi soit modifier la solubilité du produit lui même en raison de la présence d'un groupe phénolique, soit, grâce à cet hydroxyle, introduire des groupements solubilisants, en particulier par le greffage du radical  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ , susceptible d'apporter une solubilité dans les alcalis, ou bien d'une chaîne latérale aminée, capable de conférer une solubilité dans les acides. Nous avons fait réagir en présence d'ammoniac la phénanthrènequinone et diverses aldéhydes aromatiques telles que l'aldéhyde salicylique, la vanilline et son homologue supérieur, l'éthoxy-3 hydroxy-4 benzaldéhyde (« éthyl » vanilline\*). Nous retrouverons d'ailleurs dans les produits de ces nouvelles réactions la coexistence des oxazoles et des imidazoles.

Les condensations entre la phénanthrènequinone et les aldéhydes ont donné les imidazoles attendus sur lesquels nous avons fait réagir en milieu alcalin des aminochloréthanes ou l'acide chloracétique. Les imidazoles ainsi obtenus possédant un groupement phénolique (nous les appellerons hydroxyphénylphénanthrimidazoles) n'étaient pas non plus solubles dans l'eau.

**\*Note :** Cette appellation « éthyl » vanilline est impropre, elle devrait correspondre à l'éthoxy-4 méthoxy-3 benzaldéhyde, ou éther éthylique de la vanilline. Elle est cependant souvent utilisée pour désigner l'aldéhyde-phénol homologue supérieur de la vanilline, qui possède de nombreuses autres dénominations : aldéhyde protocatéchique, bourbonnal, éthyl protal, éthavan, éthovan, vanillal (13). Cette profusion est le signe du souci de trouver un nom commercial usuel qui rappelle que ce produit possède les mêmes applications et les mêmes propriétés que la vanilline.

Un problème de structure s'est posé en ce qui concerne le point d'attache des groupements solubilisants. En effet les imidazoles de départ sont susceptibles, par action de l'acide chloracétique et des amines chlorées, de donner des dérivés substitués soit sur l'hydroxyle phénolique, soit sur l'azote porteur d'hydrogène dans le groupe imidazolique. Nous avons, pour élucider ce problème, étudié l'acido-basicité des phénanthrimidazoles. Leur aptitude à donner des sels avec les métaux et la possibilité de les doser par acidimétrie en milieu non aqueux prouve leur caractère acide. Malgré cela, nos tentatives de condensation



Acénaphthènequinone

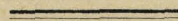


des phénylphénanthrimidazoles non dotés de groupement phénolique avec les dérivés chlorés n'ont pas abouti et ont mis en évidence le peu d'affinité des phénanthrimidazoles vis-à-vis des réactifs électrophiles. D'autre part, l'isolement d'un chlorhydrate de phényl-2 phénanthrimidazole (XIVa) a confirmé la prédominance du caractère basique de ces composés. Les résultats de ces expériences nous a permis de déduire que dans les produits de condensation les groupements greffés se situent sur l'oxydrile phénolique.

Nous avons cherché une preuve de ces structures en synthétisant ces mêmes molécules par une voie différente. Les aldéhydes phénoliques ont d'abord été traités par les dérivés chlorés, puis condensés avec la phénanthrènequinone en présence d'ammoniac. Le fait que nous ayons obtenu par ces deux méthodes le même dérivé avec l'acide chloracétique confirme que la substitution des hydroxyphénylphénanthrimidazoles en milieu alcalin et par des réactifs électrophiles se fait sur l'oxygène phénolique.

L'activité analgésique de ces nouveaux imidazoles du phénanthrène s'est révélée faible et même parfois nulle. D'autre part, peu d'entre eux possèdent, même sous forme de sels, une hydrosolubilité satisfaisante pour le pharmacologue. Les divers oxazoles rencontrés au cours de cette étude étaient encore moins solubles dans l'eau que leurs homologues imidazoliques. Mais comme ils ont été constamment présents dans les produits des réactions dont il a été question jusqu'ici, nous dirons quelques mots au sujet de leurs préparations et de leurs propriétés.

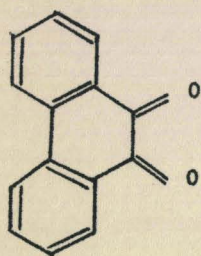
Enfin, inspirés par une publication de A.C. SIRCAR (14), nous avons terminé notre travail en appliquant à la quinone de l'acénaphène quelques-unes des réactions auxquelles nous avons soumise la phénanthrènequinone.



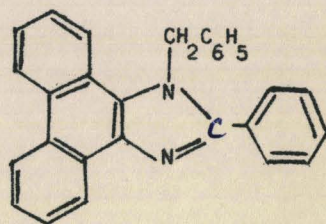
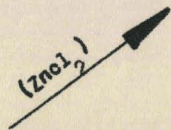
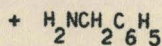
CHAPITRE I

ESSAIS RÉALISÉS A PARTIR  
DE LA PHENANTHRENEQUINONE

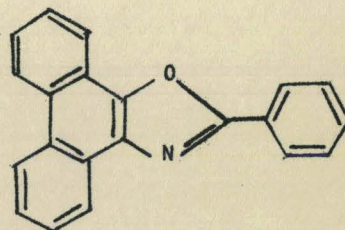
CONDENSATIONS DE LA PHENANTHRENEQUINONE  
AVEC LA BENZYLAMINE



Phénanthrènequinone



Benzyl-1 Phényl-2  
Phénanthrimidazole (XIII)



Phényl-2  
Phénanthroxazole (XV)





F.R. JAPP a obtenu des imidazoles en condensant le benzile ou la phénanthrènequinone avec diverses amines primaires (12). Les imines qu'on aurait pu attendre de ces réactions se réarrangent spontanément en hétérocycle diazoté. Ces réactions sont catalysées par le chlorure de zinc (la phénanthrènequinone entre avec certains sels métalliques, dont le chlorure de zinc, dans la formation de complexes équimoléculaires 15). Nous avons obtenu selon ce procédé le benzyl-1 phényl-2 phénanthrène-4,5 imidazole (XIII) décrit par addition d'un excès de benzylamine au mélange équimoléculaire de phénanthrènequinone et de chlorure de zinc puis chauffage (Japp). Notons qu'en l'absence de sel de zinc on aboutit à un dérivé de structure oxazolique : le phényl-2 phénanthrène-4,5 oxazole (XV), lui aussi décrit par JAPP mais suivant un autre procédé que nous exposerons au chapitre suivant. Ces deux produits sont peu solubles dans les solvants organiques et insolubles dans l'eau. Leur réaction de formation, formation d'une imine  $\alpha$ -cétonique puis réarrangement par cyclisation, pouvait être le point de départ d'une série qui, à partir de benzylamines substituées sur le noyau phényle par un groupement sulfoné, est susceptible de présenter un intérêt pour le pharmacologue. Nous avons préféré pour la suite de notre travail utiliser ce réarrangement d'imine dans une autre réaction connue sous le nom de procédé de RADZISZEWSKI (16, 17, 18, 19).

**Complexe zincique de la phénanthrènequinone**  $C_{14}H_8O_2, ZnCl_2$  (JAPP) (15).

Par dissolution d'un mélange équimoléculaire de chlorure de zinc et de phénanthrènequinone dans l'acide acétique puis chauffage à reflux, on observe la cristallisation d'aiguilles rouges sombres dans la solution. Ces aiguilles, après avoir été essorées, lavées à l'acide acétique chaud puis séchées, ne montrent pas de point de fusion jusque 300°C. Décomposable par l'air, l'eau et l'alcool en ses constituants.

(XIII) **benzyl-1 phényl-2 phénanthrimidazole**  $C_{28}H_{20}N_2 = 384,5$  (JAPP 12).

Un mélange intime de 0,02 mole de phénanthrènequinone et de 0,02 mole de chlorure de zinc anhydre est chauffé 3 h à 150°C dans 40 ml de benzylamine. Après concentration, on sépare 6,4 g de cristaux beiges (rendement 80 %), recristallisés dans l'alcool en aiguilles blanches, fondant à 204°C et contenant 7,9 % d'azote (calculé 7,3 %).

(XV) **phényl-2 phénanthroxazole**  $C_{21}H_{13}NO = 295,3$ .

Même réaction mais en l'absence de chlorure de zinc. La benzylamine en excès est ensuite chassée par évaporation et l'huile résiduelle est concrétée par addition d'alcool. Insoluble blanc, recristallisé dans la pyridine en de longues aiguilles, F. 202°C, N 4,8 % (calculé 4,74 %), identifié par spectre I.R. avec le dérivé (XV) dont la préparation est décrite au chapitre VII.

CHAPITRE II

SYNTHESES DES  
HYDROXY - PHENYL - PHENANTHRIMIDAZOLES

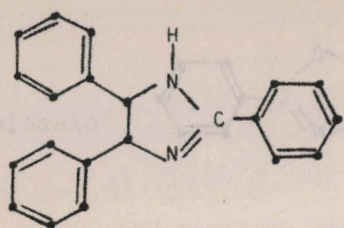
### Procédé de Radziszewski

Vers 1850, Laurent et Fownes découvrent respectivement l'amarine et la lophine, puis Zinin (20) synthétise le triphényl-2,4,5 oxazole. La structure de ces composés, étudiée d'abord par E. Fischer (21), ne fut établie qu'en 1882 simultanément par RADZISZEWSKI, qui les a rapprochés de la glyoxaline (22), et par F.R. JAPP qui a établi un parallèle avec les dérivés du phénanthrène (16). Japp avait étudié la condensation de dicétones et des aldéhydes en présence d'ammoniac et synthétisé en 1880 (17) le phényl-2 phénanthroxazole (XV) puis en 1881 (18) l'hydroxy-2' phényl-2 phénanthrimidazole (XVI), qu'il a rattachés aux séries des benzoxazoles de Ladenburg (23) et des anhydrobases (benzimidazoles) d'Hübner (24). La réaction de formation de ces nouveaux composés a été étendue à de nombreuses dicétones qui ont été condensées avec diverses aldéhydes aliphatiques ou aromatiques. Elle est ainsi devenue sous le nom de procédé de RADZISZEWSKI une méthode très générale de préparation des imidazoles (25). Les travaux de JAPP inspireront en particulier d'abord A.C. SIRCAR qui a appliqué en 1929 cette réaction à l'acénaphthènequinone (14), puis E.A. STECK, qui a contribué en 1946 à l'étude des phényl-2 phénanthrène-4,5 imidazoles et oxazoles (19).

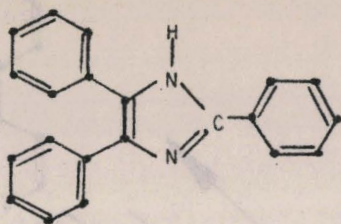
### Application aux quinones de l'acénaphthène et du phénanthrène

L'examen des travaux de JAPP (16, 17, 18), SIRCAR (14) et STECK (19) ne permet pas de conclure qu'il soit possible d'orienter ces réactions de l'acénaphthènequinone ou de la phénanthrènequinone vers la formation d'imidazoles ou d'oxazoles. En effet JAPP avait condensé la phénanthrènequinone et les aldéhydes benzoïques et salicyliques par chauffage à 100°C en tube scellé en présence d'ammoniaque. Il avait obtenu dans le premier cas le phényl-2 phénanthroxazole (XV) et dans le second cas l'hydroxy-2' phényl-2 phénanthrimidazole (XVI). Avec l'aldéhyde anisique, les mêmes conditions opératoires le menèrent à un mélange d'oxazole et d'imidazole. Il avait donc attribué la formation d'imidazoles à la présence d'un hydroxyle (réactions mettant en jeu des aldéhydes - phénols). Cependant STECK, condensant comme JAPP la phénanthrènequinone avec des aldéhydes aromatiques : benzoïque, salicylique et la vanilline en présence d'ammoniaque hydroalcoolique, a obtenu d'une part les oxazoles correspondants de façon sélective, et d'autre part les imidazoles correspondants en catalysant la formation du cycle imidazolique par l'addition d'hydroxyde de sodium au milieu réactionnel. Ce résultat contredit les conclusions de Japp, puisque dans des conditions opératoires presque identiques il a séparé avec la phénanthrènequinone et l'aldéhyde salicylique non pas l'imidazole de Japp (18), mais l'hydroxyphénylphénanthroxazole (XVII). Enfin, dans la série des acénaphthimidazoles, série qui présente avec les phénanthrimidazoles beaucoup de points communs, SIRCAR dissolvait l'acénaphthènequinone et des aldéhydes aromatiques diversement substitués dans de l'alcool amylique et obtenait par barbottage d'ammoniac dans la solution des oxazoles et des imidazoles de l'acénaphthène. L'examen des molécules préparées ne permet pas d'affirmer que l'orientation de la réaction vers la formation d'imidazole ou d'oxazole peut être attribuée à la nature ou à la position des substituants du noyau aromatique des aldéhydes utilisés.

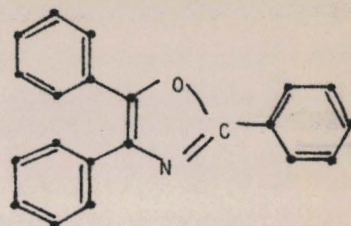
Il est donc clair que dans les réactions dont il est question ici le mode de formation des imidazoles ou des oxazoles est fort semblable et on peut s'attendre à ce qu'on obtienne



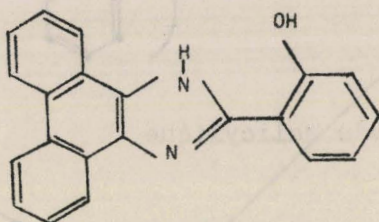
$\Delta_2$  amarine, ou  
triphényl-2,4,5  
imidazoline (VIII)



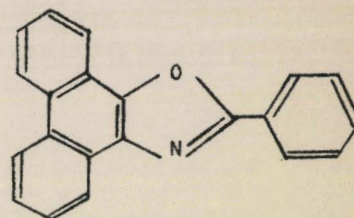
lophine, ou  
triphényl 2,4,5  
imidazole



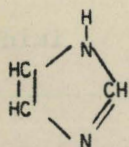
triphényl-2,4,5  
oxazole



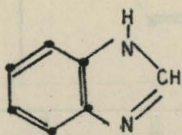
hydroxy-2' phényl-2  
phénanthrimidazole  
(XVI)



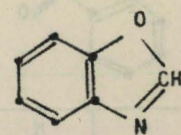
phényl-2  
phénanthroxazole  
(XV)



glyoxaline, ou  
imidazole



benzimidazole, ou  
"anhydrobase"

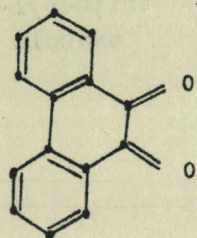


benzoxazole



JAPP

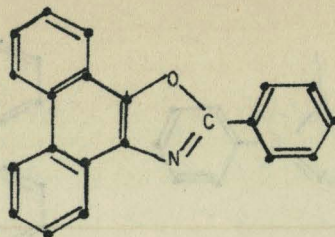
NH<sub>4</sub> OH +



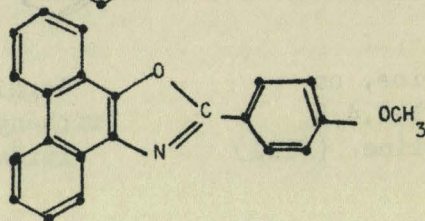
+ aldéhyde benzoïque

+ aldéhyde anisique

+ aldéhyde salicylique



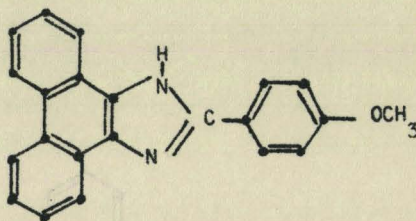
oxazole (XV)



mélange

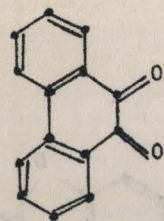
d'oxazole

et d'imidazole



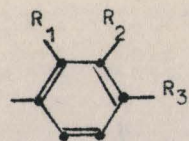
STECK

NH<sub>4</sub> OH +



BUS  
LILLE

+ O = CH



sans catalyseur  
basique

( + NaOH )

oxazole

imidazole

imidazole	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	oxazole
(XIV)	H	H	H	(XV)
(XVI)	OH	H	H	(XVII)
(XVIII)	H	OCH <sub>3</sub>	OH	(XVIIIa)
(XIX)	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	(XIXa)

dans la plupart des cas un mélange d'imidazole et d'oxazole. Il était toutefois tentant de chercher à maîtriser ces réactions pour obtenir sélectivement soit l'un ou soit l'autre de ces deux composés. Nous avons nous-mêmes tenté d'influer sur l'orientation de ces réactions en modifiant les facteurs expérimentaux : pression et température, polarité du solvant, concentrations et présence de catalyseurs acido-basiques. Ces expériences seront détaillées au chapitre VII qui concerne les oxazoles. En fait, dans la série utilisant l'aldéhyde salicylique, le benzaldéhyde, la vanilline et son homologue supérieur l'« éthyl » vanilline, nous n'avons jamais pu éviter la formation souvent prépondérante du dérivé oxazolique. Nous verrons cependant au chapitre V que les aldéhydes aromatiques substitués en ortho ou en para par un groupe  $-\text{OCH}_2\text{COOH}$  conduisent par ces réactions aux seuls dérivés imidazoliques.

### **Partie expérimentale : phényl-phénanthrimidazoles**

Pour les préparations des imidazoles utilisant les aldéhydes cités ci-dessus, nous avons employé simultanément le mode opératoire décrit par STECK (ammoniaque hydroalcoolique) et celui transposé à la phénanthrènequinone que SIRCAR a appliqué à l'acénaphthènequinone (ammoniac barbotant dans une solution amylique). Ces synthèses nous ont toujours conduits à des mélanges d'oxazole et d'imidazole. La séparation de ces deux types de composés, de structures et de propriétés voisines, a été facilitée par l'utilisation d'une méthode rapide de **dosage acidimétrique** des phénanthrimidazoles en milieu non aqueux qui permet de suivre facilement l'enrichissement en ce produit des fractions séparées. Nous avons pour mettre au point ce dosage suivi les indications de la Pharmacopée Française (26). En effet, les imidazoles possèdent par leur NH une fonction acide faible dosable dans le diméthylformamide par une solution N/10 de méthylate de sodium dans le benzène et en présence de phénolphtaléine. Il sera en particulier possible par l'emploi de cette méthode de titrer successivement une fonction phénolique (virage au bleu de thymol) et un NH imidazolique (virage à la phénolphtaléine) appartenant à la même molécule d'hydroxyphénylphénanthrimidazole.

Les condensations de la phénanthrènequinone avec les aldéhydes aromatiques ont été opérées comme suit :

#### **En milieu hydroalcoolique (STECK).**

Dans un ballon de 2 l, sont introduits dans l'ordre 0,1 mole de phénanthrènequinone (20 g), 600 ml de solution commerciale d'ammoniaque, 12 ml de lessive de soude, 400 ml d'alcool à 95° et 0,1 mole d'aldéhyde phénol. Le mélange obtenu est chauffé 2 h à reflux, puis l'ammoniac et l'alcool sont distillés au bain-marie. La suspension aqueuse résiduelle refroidie est filtrée pour séparer une partie solide constituée après lavage et séchage par 20 à 22 g d'une poudre beige contenant de l'imidazole et de l'oxazole intimement mêlés.

#### **En milieu isoamylique (SIRCAR).**

Dans un ballon d'un demi litre, 0,1 mole de phénanthrènequinone est dissoute dans 400 ml d'alcool isoamylique et 0,1 mole d'aldéhyde phénol. Un tube de verre plongeant dans la solution est relié par son autre extrémité à une source d'ammoniac. Réaction : on fait barbotter pendant 2 h le gaz ammoniac dans la solution chauffée à reflux, puis on coupe l'arrivée du gaz et maintient quelques mn l'ébullition pour chasser l'ammoniac résiduel. Après concentration du milieu réactionnel, une poudre beige à jaune cristallise du résidu (18 à 20 g après lavage à l'éther et séchage). Elle est constituée par un mélange oxazole/imidazole.

(XIV) **phényl-2 phénanthrimidazole**  $C_{21}H_{14}N_2 = 294,3$ .

Séparation oxazole/imidazole : (oxazole : F. 202°C, solubilité moindre dans le dioxanne et faible dans les solutions alcalines alcooliques). Le produit de synthèse brut est mis en suspension avec une solution chaude dans l'alcool absolu de 4 g de KOH ou de 1,7 g de Na. L'oxazole est séparé par filtration à chaud, et, du filtrat, après dilution dans 300 ml d'eau, l'imidazole précipite en une poudre jaune, F. avec décomposition entre 300 et 310°C. Recristallisée (pyridine ou dioxanne) en petits cristaux jaune pâle, rendement 50 %, F. 313°C, insolubles dans l'eau, l'éther, le benzène, peu solubles dans l'alcool et bien solubles à chaud dans la pyridine, le dioxanne et les solutions alcooliques d'alcalis. Le spectre I.R. montre une absorption régulière avec des pics peu marqués. N trouvé 9,5 %, calculé 9,52 %.

(XVI) **hydroxy-2' phényl-2 phénanthrimidazole**  $C_{21}H_{14}N_2O = 310,3$ .

L'oxazole est facilement séparé du fait de sa particulière insolubilité en milieu alcalin (F. 243°C ; peu soluble dans la pyridine). L'imidazole, bien soluble dans les solutions alcooliques d'éthylate de Na, précipite de ces solutions par addition d'eau en aiguilles microscopiques blanc crème qui fondent avec décomposition à 295°C (rendement 40 %). N trouvé 9,05 %, calculé 9,03 %. Identifié par spectroscopie I.R. et acidimétrie en milieu non aqueux (on dose aisément les deux fonctions acides, phénolique et imidazolique).

(XVIII) **hydroxy-4' méthoxy-3' phényl-2 phénanthrimidazole**  $C_{22}H_{16}N_2O_2 = 340$ .

Deux essais, menés en milieu hydroalcoolique, n'ont pas conduit à l'imidazole attendu. En milieu amylique, par la réaction de 0,024 mole de phénanthrènequinone (5 g) dans 100 ml d'alcool isoamylique avec la vanilline et l'ammoniac, l'oxazole (XVIIIa) a été obtenu en quantité prépondérante (70 % ; F. 210°C. Voir chapitre VII).

Dans le résidu d'évaporation des eaux-mères, nous avons mis en évidence l'existence d'un composé différant de l'oxazole par son spectre I.R. Nous en avons isolé, par dissolutions et cristallisations fractionnées, 0,6 g d'imidazole (XVIII) sous forme d'une poudre blanche, F. 288°C avec décomposition et montrant après deux recristallisations dans l'alcool un % d'N égal à 7,90 % (calculé 8,2 %).

(XIX) **éthoxy-3' hydroxy-4' phényl-2 phénanthrimidazole**  $C_{23}H_{18}N_2O_2 = 354$ .

La réaction menée soit en milieu hydroalcoolique, soit en milieu isoamylique, conduit à l'oxazole en quantité largement prépondérante (voir ce dérivé (XIXa) au chapitre VII). Nous avons cependant pu isoler et identifier par spectrographie I.R. quelques dg d'imidazole : poudre blanc crème, F. 240°C avec décomposition, bien soluble dans l'alcool et recristallisable dans l'acétone.



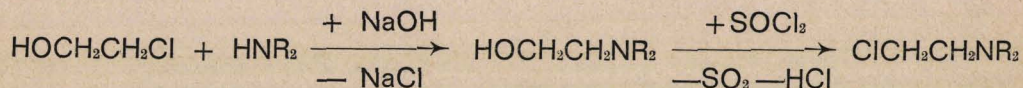
CHAPITRE III

CONDENSATIONS  
DE L'HYDROXY-PHENYL-PHENANTHRIMIDAZOLE  
AVEC LES DERIVES CHLORES



## Généralités

Les phénanthrimidazoles, dont il a été question dans les pages qui précèdent et qui, rappelons-le, avaient été décrits antérieurement par Japp (18) et Steck (19), possèdent dans leur molécule des ensembles rappelant les structures analgésiques signalées dans notre introduction. De par leur insolubilité dans l'eau, ils se prêtent mal aux essais pharmacodynamiques. Ce caractère est provoqué en premier lieu par la taille de ces ensembles à 21 carbones. D'autre part, les doubles liaisons des cinq noyaux de ces molécules sont toutes conjuguées et les polarités dues aux hétéroatomes sont atténuées par la délocalisation des électrons  $\pi$  ce qui entraîne l'insolubilité dans les solvants polaires. Notre intention était de leur greffer au niveau de l'hydroxyle phénolique situé en —2', des substituants susceptibles d'apporter une solubilité en milieu aqueux acide ou basique. Il est classique en synthèse des médicaments d'utiliser à cette fin l'acide chloracétique et les amines chlorées. Le premier de ces réactifs est un produit commercial ; sa condensation avec l'hydroxyphénylphénanthrimidazole (XVI) sera exposée au chapitre V. Nous avons préparé les amines chlorées par condensation de la chlorhydrine du glycol  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  avec diverses amines secondaires, ce qui conduit à l'amino-alcool, puis remplacement de l'hydroxyle par Cl sous l'action du chlorure de thionyle  $\text{SOCl}_2$ .



Ces préparations ne présentent pas de difficultés. Elles sont connues depuis fort longtemps, l'une d'entre elles ayant été réalisée en 1877 par LADENBURG. Sans prétendre à aucune originalité sur le plan de la synthèse, nous nous contenterons d'exposer brièvement le mode opératoire que nous avons utilisé et nous rappellerons les constantes physiques des produits que nous avons obtenus.

### Aminoéthanols

Par deux heures de chauffage à reflux d'une suspension constituée par une mole de soude en pastilles, une mole de base aminée et une mole de chlorhydrine du glycol dans 300 ml d'alcool absolu. Après séparation par filtration du chlorure de sodium précipité puis évaporation du solvant, l'aminoéthanol résiduel est alors distillé sous le vide d'une trompe à eau.

(XXII) **pipéridinoéthanol**  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO} = 129$ . Liquide visqueux, incolore et odorant. Eb.  $86^\circ\text{C}$  sous 15 mm Hg. Rendement 52 % pour la fraction 78 -  $88^\circ\text{C}$ .

(XXIV) **morpholinoéthanol**  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2 = 131$ . Liquide incolore, Eb.  $104,5^\circ\text{C}$  sous 17 mm Hg. Rdt 53 % (fraction 100 -  $110^\circ\text{C}$ ). **Chlorhydrate** : cristaux incolores fortement hygroscopiques bien solubles dans l'alcool chaud mais peu solubles à froid ainsi que dans le chloroforme.

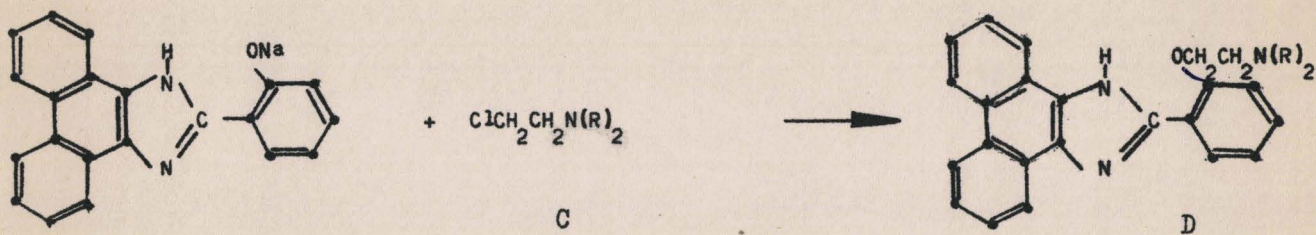
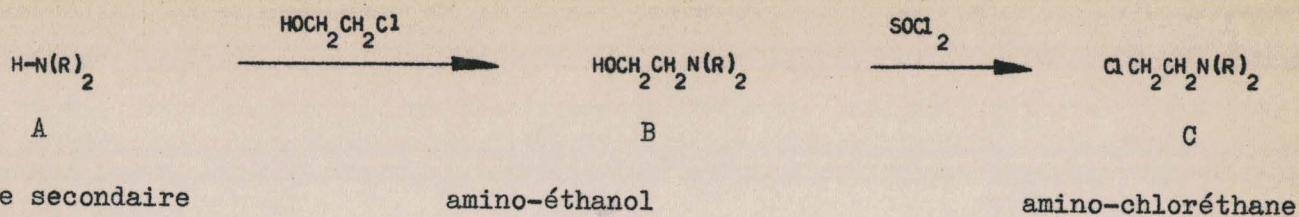
(XXVI) **pyrrolidinoéthanol**  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO} = 115$ . Liquide incolore, Eb  $75^\circ\text{C}/13$  mm Hg. Rendement 52 % pour la fraction 69 -  $76^\circ\text{C}$ .

(XXVIII) **N-méthylpipérazinoéthanol**  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} = 144$ . Eb.  $110^\circ\text{C}/15$  mm Hg. Au cours de la préparation, l'excès de soude ne précipite pas après évaporation du solvant et ne peut de ce fait être séparé du liquide à distiller. Aussi la distillation a-t-elle été menée en évitant soigneusement toute surchauffe, le résidu se décomposant très rapidement dès qu'il atteint  $120^\circ\text{C}$ . Rendement 73 %.

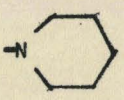
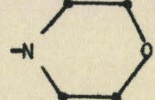
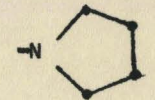
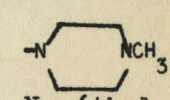
### Aminochloréthanes

Par la réaction pendant une heure à température ordinaire puis 2 heures à reflux d'un mélange d'une mole d'aminoéthanol et d'un excès de chlorure de thionyle (environ 2 moles) dans un demi litre de chloroforme. L'excès de chlorure de thionyle est ensuite chassé par évaporation puis détruit dans le résidu par additions d'alcool absolu. Cette opération est répétée plusieurs fois et les cristaux résultants seront essorés puis lavés à l'acétone.

Les variations de rendement (en moyenne 85 %) sont dues aux différences de solubilités des aminochloréthanes ; ainsi le pyrrolidinochloréthane, le plus soluble de la série, sera perdu dans les solvants de lavage et de recristallisation en quantité plus grande que par exemple le N-méthylpipérazinochloréthane, le moins soluble de la série. Nous avons obtenu pour le premier un rendement de 60 % et pour le second de 90 %.



hydroxyphénylphénanthrimidazole  
(XVI) sodé.

$-\text{N(R)}_2$	$-\text{N(C}_2\text{H}_5)_2$ diéthyl amino-	 pipéridino-	 morpholino-	 pyrrolidino-	 N-méthyl pipérazino-
A amine	diéthyl amine	pipéridine	morpholine	pyrrolidine	N-méthyl pipérazine
B aminoéthanol		XXII	XXIV	XXVI	XXVIII
C aminochloréthane	XXI	XXIII	XXV	XXVII	XIX
D imidazole greffé	XXX	XXXI	XXXII	XXXIII	

BUS  
LILLE

(XXI) chlorhydrate de diéthylaminochloréthane  $C_6H_{14}NCl$ , HCl = 172.

Cristaux blancs (de l'alcool), F. 212°C ; Cl libre 20,5 % (calc. 20,6 %).

(XXIII) chlorhydrate de pipéridinochloréthane  $C_7H_{14}NCl$ , HCl = 184.

Cristaux blancs (de l'alcool), F. 234°C ; Cl libre calc. et trouvé 19,3 %.

(XXV) chlorhydrate de morpholinochloréthane  $C_6H_{12}NOCl$ , HCl = 186.

Cristaux blancs (de l'alcool), F. 184°C ; étant donné la faible solubilité dans le chloroforme du chlorhydrate de morpholinoéthanol, il a fallu modifier les concentrations des réactants : 1/2 mole de (XXIV) pour 2,75 moles de  $SOCl_2$  (200 ml) dans 400 ml de chloroforme. Rdt 80 %.

(XXVII) chlorhydrate de pyrrolidinochloréthane  $C_6H_{12}NCl$ , HCl = 170.

Cristaux blancs (de l'acétone), F. 173°C ; Cl libre 21 % (calc. 20,85 %).

(XXIX) chlorhydrate de N-méthylpipérazinochloréthane  $C_7H_{15}N_2Cl$ , 2 HCl = 235.

Le N-méthylpipérazinoéthanol possède le chlorhydrate le moins soluble dans le chloroforme de la série. Aussi est-ce avec 1,3 mole de chlorure de thionyle pour 0,1 mole d'aminalcool dans 100 ml de chloroforme que la réaction a été conduite. Nous avons ainsi obtenu le dichlorhydrate (XXIX), caractérisé par son point de fusion 281°C et un dosage de chlore libre (trouvé 30,2 %, calculé 30,1 %).

### Condensation avec les aminochloréthanes

L'hydroxy-2' phényl-2 phénanthrimidazole (XVI) a été condensé avec les réactifs cités ci-dessus de la manière suivante. Après avoir été sodé par l'éthylate de sodium, il est additionné d'une solution dans l'alcool absolu d'aminochloréthane base en excès puis chauffé à reflux un à plusieurs jours. Le rendement de ces réactions est faible (20 à 60 %) mais la séparation des aminoéthoxy-2' phényl-2 phénanthrimidazoles attendus est aisée ; seule, la condensation avec le N-méthyl pipérazinochloréthane (XXIX) n'a pu être réalisée avec succès. si ces bases ont donné d'excellents résultats d'analyse, il n'en est pas de même pour leurs chlorhydrates qui montrent au dosage la présence d'un à deux chlores par molécule. Nous examinerons ce problème particulier plus loin. Ajoutons enfin que les produits de condensation ne présentent pas de caractères de solubilités plus satisfaisants pour le pharmacologue que l'imidazole (XVI) de départ.

**Sodation de l'imidazole.** Une suspension de 0,7 mole d'imidazole (XVI) (22 g) dans 100 ml d'alcool absolu est additionnée d'une solution de 1,7 g de sodium dans 100 ml d'alcool absolu et la solution résultante est chauffée à reflux sous agitation.

**Préparation de l'aminochloréthane base.** 0,22 mole de chlorhydrate d'aminochloréthane sont neutralisés par 5 g de sodium dissous dans de l'alcool absolu froid. La solution obtenue, séparée par filtration du NaCl précipité, est rapidement ajoutée à la solution d'imidazole.

**Réaction et séparation d'un chlorhydrate.** Le mélange final (un volume total de 0,5 à 1 litre d'alcool absolu est nécessaire selon la solubilité du chlorhydrate d'aminochloréthane dans ce solvant) est chauffé 24 h à reflux sous agitation constante. Après réaction, le chlorure de sodium précipité est séparé par filtration à chaud et soigneusement lavé à l'alcool. Filtrat réactionnel et alcool de lavage sont rassemblés, concentrés par évaporation puis mis à cristalliser à la glacière. Les cristaux, après avoir été essorés et lavés, sont épuisés par plusieurs portions de 400 ml d'eau bouillante et légèrement acidulée par HCl, jusqu'à ce que le dernier filtrat ne précipite plus par alcalinisation. L'insoluble est constitué par la fraction d'imidazole (XVI) n'ayant pas réagi. Les solutions chlorhydriques sont rassemblées et concentrées sous vide. Elles laissent cristalliser après séjour à la glacière une poudre blanche qu'on recristallise dans l'alcool ou l'eau. On obtient ainsi des cristaux blancs de « chlorhydrate », bien soluble dans l'alcool, assez soluble dans l'eau chaude mais peu soluble à froid.

**Passage à la base.** Par alcalinisation des solutions aqueuses de chlorhydrate puis filtration. Petits cristaux pâles, insolubles dans l'eau, peu ou pas solubles dans l'éther ou le benzène, peu solubles dans l'alcool et les solvants organiques légers. Recristallisables dans la pyridine ou, en petites quantités, dans le méthanol.

On remarquera dans les données expérimentales qui suivent que si les bases obtenues répondent aux formules attendues, il en est différemment des « chlorhydrates ». Pour ces derniers, la teneur en chlore est intermédiaire entre le mono et le dichlorhydrate. Ceci coïncide avec la forte basicité de l'azote situé sur la chaîne latérale et la très faible basicité de l'azote imidazolique. Le chlorhydrate à ce niveau s'hydrolyse très facilement en donnant des produits contenant plus ou moins de chlore suivant la teneur en HCl, la quantité d'eau, d'alcool, la température, etc... Ce point de vue sera développé au chapitre VI.

(XXX) **diéthylaminoéthoxy-2' phényl-2 phénanthrimidazole**  $C_{27}H_{27}N_3O = 409,5$ .

Rendement 45 %. Cristaux blanc crème (du méthanol) fusion  $160^{\circ}C$ . **Chlorhydrate** : F.  $263^{\circ}C$ . Analyse N 7,7 %, Cl 13 % (calculé pour le monochlorhydrate N 9,42 %, Cl 7,95 % ; pour le dichlorhydrate N 8,71 %, Cl 14,70 %). Poudre blanche bien soluble dans l'alcool, assez soluble dans l'eau chaude mais cristallise difficilement de ces solutions chaudes qui laissent souvent au refroidissement des laits indécantables.

(XXXI) **pipéridinoéthoxy-2' phényl-2 phénanthrimidazole**  $C_{28}H_{27}N_3O = 421,5$ .

Rendement 60 %. Petits cristaux blanc crème (de la pyridine), F.  $187^{\circ}C$ . **Chlorhydrate** : F.  $266^{\circ}C$  avec décomposition, peu soluble dans l'eau ou l'alcool. Les essais de recristallisation dans ces deux solvants conduisent généralement à des émulsions blanches indécantables. Les analyses montrent qu'il s'agit ici aussi d'un intermédiaire entre le mono et le dichlorhydrate.

(XXXII) **morpholinoéthoxy-2' phényl-2 phénanthrimidazole**  $C_{27}H_{25}N_3O_2 = 423,5$ .

Rendement 26 % (pour une réaction menée dans un litre de solvant). Petits cristaux blanc crème, peu solubles dans la pyridine ; F.  $244 - 248^{\circ}C$ . **Chlorhydrate** : très peu soluble dans l'eau, F.  $290^{\circ}C$  ; mêmes anomalies de composition que les deux précédents.

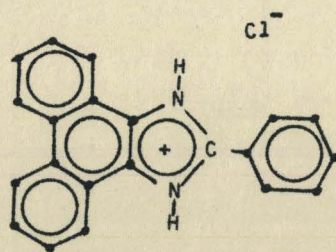
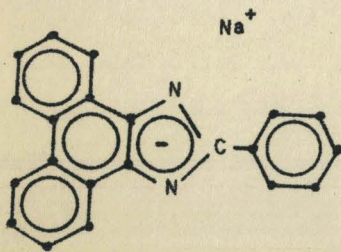
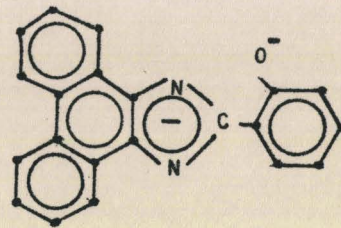
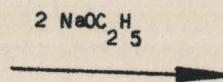
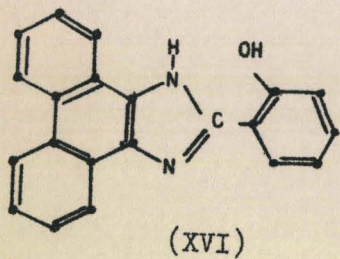
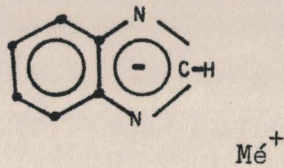
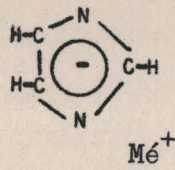
(XXXIII) **pyrrolidinoéthoxy-2' phényl-2 phénanthrimidazole**  $C_{27}H_{25}N_3O = 407,5$ .

Rdt 40 %. Petites feuilles blanc jaunâtre, F.  $203^{\circ}C$ , bien soluble dans l'alcool. **Chlorhydrate** : F.  $287^{\circ}C$ , bien soluble dans l'alcool.

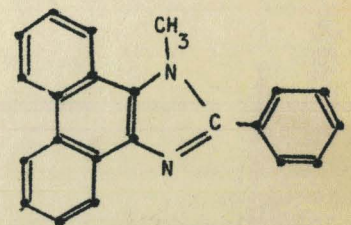
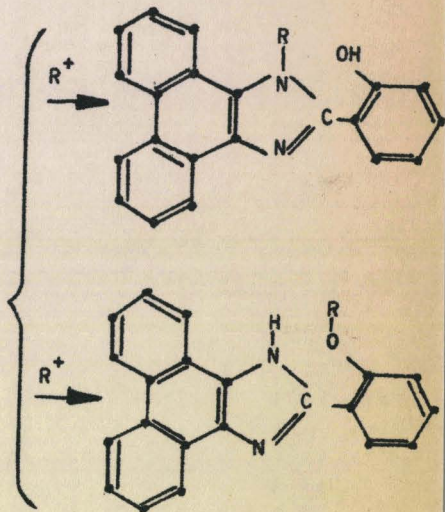
Analyses centésimales		(XXX)	(XXXI)	(XXXII)	(XXXIII)
C	trouvé	79,09 %	79,29 %	76,58 %	78,94 %
	calc.	79,19 %	79,78 %	76,59 %	79,58 %
H	trouvé	6,76 %	6,41 %	6,08 %	6,22 %
	calc.	6,64 %	6,46 %	5,95 %	6,18 %
N	trouvé	10,14 %	9,95 %	9,93 %	10,23 %
	calc.	10,26 %	9,97 %	9,92 %	10,31 %

CHAPITRE IV

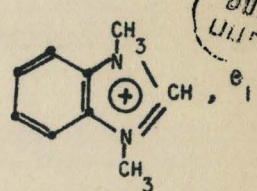
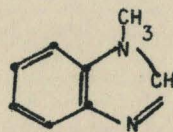
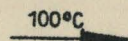
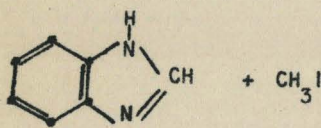
ETUDE D'UN PROBLEME DE STRUCTURE



chlorure de phényl-2  
phénanthrimidazolium  
(XIVa)



méthyl-1 phényl-2  
phénanthrimidazole  
(XX)



BUS  
LIT

Il convient de considérer que l'action des amines chlorées ou de l'acide monochloracétique sur les hydroxyphénylphénanthrimidazoles que nous avons préparés peut à priori s'effectuer au niveau soit du groupe phénolique soit du groupe NH du cycle imidazolique.

#### **Étude de l'acido-basicité des phénylphénanthrimidazoles**

Les réactions dont il est fait mention au chapitre précédent utilisent l'intermédiaire d'un hydroxyphénylphénanthrimidazole sodé résultant de l'action d'une molécule d'éthylate de sodium sur une molécule de dérivé (XVI). Cette action se situe logiquement au niveau de la fonction phénol de ce dérivé. Il était toutefois important de comparer l'acidité de l'OH phénolique à celle du NH imidazolique face à ce réactif.

On sait que les imidazoles et benzimidazoles sont amphotères par leur NH fonctionnel. Ils conduisent par absorption d'un proton en présence d'acide fort à des sels cristallisés et peuvent, par perte de l'hydrogène situé en 1, donner avec les hydroxydes métalliques ou les réactifs de Grignard des composés dans lesquels ils entrent sous forme d'ions négatifs.

**Propriétés basiques :** les phénanthrimidazoles sont insolubles dans les solutions aqueuses acides ; nous verrons plus loin qu'ils se comportent en l'absence d'eau et face aux acides comme des bases très faibles.

**Propriétés acides :** nous ne disposons que des indications de E.A. Steck qui les isole et purifie par l'intermédiaire de leurs sels de cuivre. Nous avons pu nous mêmes mettre en évidence leur caractère acide en les dissolvant dans des solutions hydroalcooliques alcalines. Cette acidité ainsi que leur solubilité dans l'eau sont trop faibles pour permettre un dosage acidimétrique en milieu aqueux en présence d'indicateur coloré, mais nous avons pu les titrer par le méthylate de sodium dans le benzène anhydre et le diméthylformamide. Au cours de l'étude faite à ce sujet sur l'hydroxyphénylphénanthrimidazole (XVI), nous avons constaté que la neutralisation du NH imidazolique, indiquée par le virage de la phénolphtaléine, intervenait après celle de l'hydroxyle phénolique, suivie au bleu de thymol. Ces deux indicateurs ayant la même zone de virage en milieu aqueux, on pouvait en extrapoler qu'en milieu privé d'eau, les deux acidités de l'hydroxyphénylphénanthrimidazole, l'une due à l'OH phénolique et l'autre au NH imidazolique, sont du même ordre de grandeur. Ceci ne permet pas cependant de présager avec certitude de l'importance de la réactivité de ces deux fonctions à H mobile vis-à-vis des réactifs chlorés après sodation par l'éthylate de sodium dans l'alcool absolu.

La molécule d'hydroxyphénylphénanthrimidazole comportant donc deux centres actifs susceptibles de réagir, les condensations décrites au chapitre précédent auraient pu conduire à un mélange d'isomères :

- 1° les uns substitués sur l'O phénolique et possédant dans leur cycle imidazolique un NH libre\* ;
- 2° les autres N-substitués et dotés d'une fonction phénol non substituée.

Les considérations que nous allons développer montrent que la fixation de la chaîne surajoutée par action des réactifs précités s'effectue au niveau de la fonction phénolique. Toutefois, les expériences qui suivent n'ont pas seulement été motivées par de simples préoccupations spéculatives et les essais d'alkylations sur l'azote pouvaient être normalement envisagés.

\*Note: Le dérivé phénolique de départ (XIV) ne donnant pas la réaction de Millon ni aucune coloration avec le chlorure ferrique, le fait que ces réactions soient négatives avec les produits substitués ne peut être interprété comme résultant d'un blocage du groupe phénol.

L'alkylation du groupe NH imidazolique est bien connue et peut même aller jusqu'à une quaternarisation au niveau de l'autre atome d'azote. En particulier, la littérature signale la possibilité de faire absorber par les benzimidazoles une (à 100°) et même deux molécules (à 140°) d'iodure de méthyle sur le noyau hétérocyclique (27). Aussi avons-nous préparé d'abord, par l'action du sulfate de diméthyle sur le phényl-2 phénanthrimidazole (XIV) sodé par l'hydroxyde de sodium, un phénanthrimidazole N-méthylé : le méthyl-1 phényl-2 phénanthrimidazole (XX). Le rendement de cette réaction est faible : 12 %.

(XX) méthyl-1 phényl-2 phénanthrimidazole  $C_{22}H_{16}N_2$  = 308,4.

Une solution de 0,01 mole de dérivé (XIV) sodé par 0,4 g de soude en pastilles et de 0,005 mole de sulfate de diméthyle dans 70 ml d'alcool absolu a été chauffée 24 h à reflux puis additionnée d'un excès d'HCl aqueux qui a précipité une certaine quantité d'imidazole de départ, identifié par son point de fusion et son spectre I.R. Des produits de concentration des eaux-mères, on a pu isoler, à côté d'une fraction d'imidazole demeurée intacte caractérisée soit à l'état de base (XIV) soit à l'état de chlorhydrate (XIVa), 0,001 mole de chlorhydrate de méthyl-1 phényl-2 phénanthrimidazole (XX), identifié par son spectre I.R. Poudre blanche, insoluble dans l'eau et peu soluble dans l'alcool. Base : longues aiguilles blanches, fondant à 185°C et contenant 9,01 % (pour 9,08 % calculés) d'azote.

Nous avons ensuite examiné l'action d'agents tels que l'iodure de méthyle, en analogie avec ce qui a été signalé au sujet des benzimidazoles (27), ou, en milieu alcalin, le pipéridinochloréthane et l'acide chloracétique, parallèlement aux réactions décrites au chapitre II. Il est apparu que, dans les conditions où nous avons opéré, le NH imidazolique ne présentait aucune réactivité vis-à-vis de ces agents. Les réactions de l'iodure de méthyle sur le phényl-2 phénanthrimidazole (XIV) ou son homologue phénolique (XVI), menées par 4 h de chauffage à reflux d'une solution de 0,01 mole de l'un ou l'autre de ces deux imidazoles dans 10 ml de  $CH_3I$  et 50 ml d'alcool absolu, ne donnent pas de dérivés N-substitués, pas plus que celles entre le pipéridinochloréthane ou l'acide chloracétique et le phényl-2 phénanthrimidazole (XIV) sodé, conduites par 45 h à 72 h de chauffage à reflux de solutions contenant 0,015 mole d'imidazole (XIV) sodé par l'éthylate de sodium et 0,05 à 0,1 mole de pipéridinochloréthane ou de chloracétate de sodium dans l'alcool absolu ou le butanol.

Cette série d'expériences nous a toutefois donné l'occasion de mettre en évidence des sels de phénylphénanthrimidazolium : chlorhydrate et iodhydrate, mais si facilement hydrolysables qu'on ne peut pas précisément parler de composés définis.

**Iodhydrates** de (XIV) et (XVI) : poudres blanc à jaune, se colorant à l'exposition à l'air, fondant avec décomposition lente à des températures comprises entre 200 et 300°C. Totalement insolubles dans l'eau, assez solubles dans l'alcool, identifiés par spectre I.R. Ils ont été isolés au cours des essais de réactions entre l'iodure de méthyle et les imidazoles (XIV) et (XVI). Cette apparition d'acide iodhydrique lors d'une iodométhylation peut résulter d'une décomposition partielle de l'iodure de méthyle par protonolyse au cours de la réaction ou des évaporations inhérentes à la séparation : l'hydrolyse ou l'alcoololyse de ce réactif ne sont pas négligeables dans ces conditions. Nous retrouverons un phénomène identique que nous interpréterons de façon semblable à propos de l'action de l'iodure de méthyle sur les produits de condensation de l'hydroxyphénylphénanthrimidazole (XVI) et des aminochloréthanes (voir chapitre VI).

**Chlorhydrate** de phényl-2 phénanthrimidazole (XIVa).

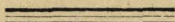
Poudre blanche, totalement insoluble dans l'eau, assez peu soluble dans la pyridine mais plus soluble que la base (XIV) dans l'alcool absolu. Fusion à 315°C avec décomposition. Identifié par divers dosages (voir ci-dessous) et passage à la base : dissolution dans la potasse alcoolique puis précipitation par dilution dans l'eau.



Ce chlorhydrate, sel d'acide fort et de base faible, de même point de fusion que sa base, est particulièrement insoluble dans l'eau où son hydrolyse est lente. Ceci explique que sa composition en chlore dépendra des conditions de son obtention et de sa séparation. Ainsi, l'analyse centésimale a montré pour un échantillon la présence de 0,8 HCl par mole :

	C	H	N
trouvé .....	78,16 %	4,65 %	8,35 %
calculé pour $C_{21}H_{14}N_2$ , 0,8 HCl .....	77,96 %	4,61 %	8,66 %

Pour conclure, ces diverses expériences ont mis en évidence d'une part : l'absence de réactivité du NH phénanthrimidazolique vis-à-vis de l'iodure de méthyle ou, en présence d'éthylate de sodium, des dérivés chlorés ; et d'autre part, la grande stabilité en milieu non aqueux des systèmes ionisés des phénanthrimidazoles. La molécule des phénylphénanthrimidazoles possède un ensemble de 11 doubles liaisons conjuguées et lorsque, après sodation, la charge acquise sera répartie par le jeu des électrons  $\pi$  dans les 5 cycles de la molécule, il sera malaisé de substituer l'N imidazolique par des réactifs électrophiles tels que l'acide chloracétique ou les aminochloréthanes. En conséquence, nous pensons pouvoir affirmer que les condensations de l'hydroxyphénylphénanthrimidazole (XVI) conduisent par attaque électrophile dans les conditions où nous avons opéré à des dérivés substitués sur le seul oxygène phénolique.



CHAPITRE V

CONDENSATION DE LA PHENANTHRENEQUINONE  
AVEC DES HYDROXYBENZALDEHYDES  
SUBSTITUES SUR L' OH PHENOLIQUE

Si l'on traite la phénanthrènequinone en présence d'ammoniac par les aldéhydes-phénols portant déjà sur la fonction phénolique un ensemble substituant acide, on obtient le même dérivé qu'en traitant par ce dernier l'hydroxyphénylphénanthrimidazole préalablement édifié. Nous avons primitivement tenté de synthétiser les aldéhydes phénols déjà porteurs des groupements solubilisants cités au chapitre III. Comme il est apparu que ces synthèses étaient beaucoup plus faciles avec l'acide chloracétique qu'avec les amines chlorées, nous nous contenterons de vérifier l'identité des acides phénanthrimidazole (2 : 2') phénoxyacétique (XLIX), préparés soit par condensation de l'acide chloracétique et de l'hydroxy-2' phényl-2 phénanthrimidazole (XVI), soit par condensation de la phénanthrènequinone et de l'acide formyl-2 phénoxyacétique (XLV). Par la même occasion, nous décrivons les phénanthrimidazoles correspondants dérivés de la vanilline et de l'éthyl vanilline, synthétisés par condensation de la phénanthrènequinone et des aldéhydes-phénoxysubstitués par un reste acétique.

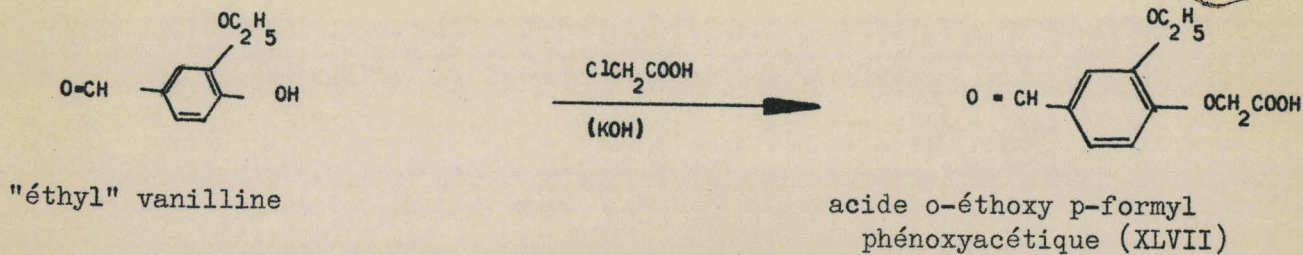
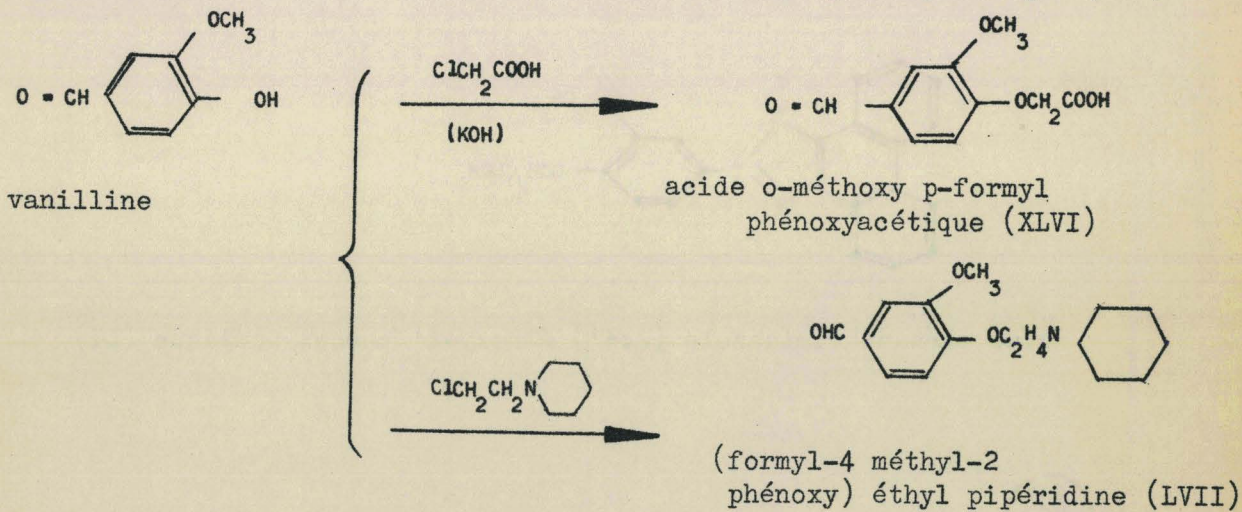
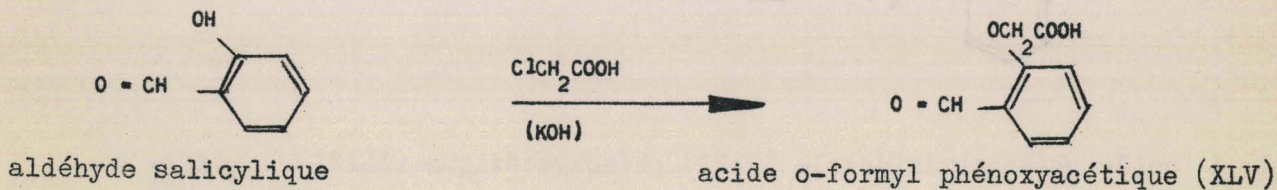
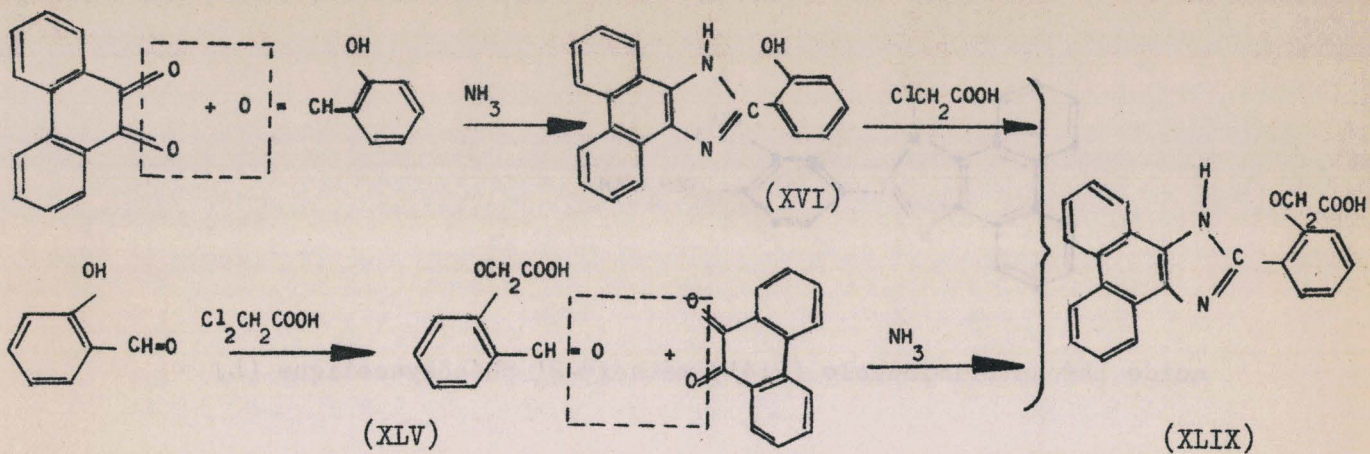
## I. - PRÉPARATION DES ALDEHYDES PHENOXYSUBSTITUÉS

Les condensations de l'acide chloracétique avec l'aldéhyde salicylique, la vanilline et l'« éthyl » vanilline ont été inspirées par une série de publications datant de la fin du siècle dernier. A la suite de recherches effectuées par Liebermann (28) et Bistrzycki (29) sur la structure de l'acide opianique, Rössing (30) et ensuite Cajar (31) avaient étudié la synthèse de l'acide o-formylphénoxyacétique (XLV). A la même époque, la réaction décrite par Rössing pour l'aldéhyde salicylique fut appliquée par ELKAN (32) à la vanilline et a conduit à la découverte de l'acide p-formyl o-méthoxy phénoxyacétique (XLVI) (ou vanillinoxyacétique). Nous utiliserons le mode opératoire décrit dans cette dernière publication pour préparer les acides phénoxyacétiques correspondant à nos trois aldéhydes phénoliques. Ces réactions se font avec un bon rendement et les produits obtenus, bien cristallisés, sont faciles à séparer et à purifier. Les trois acides carboxyliques décrits ci-dessous sont dosables par acidimétrie en milieu non aqueux (dans le diméthylformamide et le benzène ; indicateur : bleu de thymol).

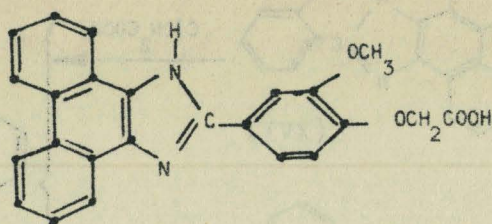
Une solution de 60,5 g de KOH dans 135 ml d'eau (soit 150 ml de lessive de potasse  $d = 1,3$  à 31 % en poids) est refroidie par un bain de glace puis est lentement additionnée de 0,4 mole d'acide chloracétique. La solution obtenue, à laquelle est ajoutée 0,33 mole d'aldéhyde phénol, est chauffée 4 heures à reflux et sous agitation constante.

**Séparation de l'aldéhyde-phénol résiduel :** La réaction n'est pas complète et il subsiste dans le milieu des quantités notables d'aldéhyde phénol non substitué. Les aldéhydes phénoxyacétiques cherchés en seront débarrassés suivant une marche classique qui met à profit la moindre acidité du phénol face aux acides carbonique et carboxyliques. Le mélange réactionnel, après dilution dans 150 ml d'eau et neutralisation de l'excès de potasse par l'acide chlorhydrique, est placé par addition d'une liqueur contenant 22 % de carbonate de soude à un pH tel que d'une part l'acide formylphénoxyacétique reste bloqué sous forme de sel, et d'autre part l'aldéhyde-phénol non salifié puisse être éliminé par extraction chloroformique (par deux fractions de 150 ml de chloroforme).

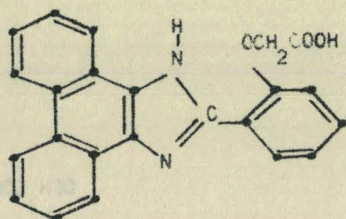
La suspension aqueuse résultante de phénoxy-carboxylate alcalin est additionnée d'acide chlorhydrique jusqu'à pH franchement acide, puis portée à l'ébullition pour obtenir la dissolution complète de l'acide formylphénoxy-carboxylique ainsi précipité. L'ébullition est maintenue quelques minutes pour chasser le chloroforme résiduel, puis la solution est refroidie. L'acide formylphénoxy-carboxylique cristallise de cette solution en une poudre blanc crème. Les neutralisations des acides carboxyliques (ici, formylphénoxyacétiques) ou des phénols (ici, aldéhydes-phénols) sont des réactions équilibrées, et donc, par définition, incomplètes. Aussi le rendement en acide formylphénoxyacétique et sa pureté seront essentiellement fonctions du pH auquel l'extraction chloroformique aura été pratiquée. Si



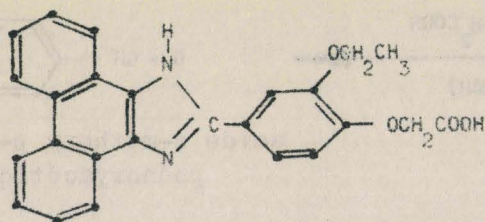
BUS LILLE



acide phénanthrimidazole (2:4') méthoxy-2' phénoxyacétique (L)



acide phénanthrimidazole (2:2') phénoxyacétique (XLIX)



acide phénanthrimidazole (2:4') éthoxy-2' phénoxyacétique (LI)

BUS  
LILLE

ce pH est trop acide, l'aldéhyde-phénol sera totalement éliminé mais entraînera une grande partie de l'acide formyl-phénoxyacétique. S'il est au contraire trop élevé, la fraction d'aldéhyde-phénol non extraire souillera le produit recherché. A un pH intermédiaire satisfaisant à la fois à la pureté et au rendement, il sera nécessaire de pratiquer plusieurs recristallisations successives, dans l'acide acétique, l'alcool ou le benzène pour éliminer les impuretés phénoliques.

(XLVII) **acide éthoxy-2 formyl-4 phénoxyacétique**  $C_{11}H_{12}O_5 = 224,2$ .

Longues aiguilles blanches (de l'eau), F. 133°C, bien solubles dans l'acide acétique, peu solubles dans l'eau chaude, l'alcool et le chloroforme. Rendement final 30 % (pour un pH d'extraction = 6).

(XLV) **acide formyl-2 phénoxyacétique**  $C_9H_8O_4 = 180,1$ .

Rendement 45 % pour un pH d'extraction = 4,5 et après recristallisations dans l'acide acétique, l'alcool puis l'eau. Cristaux blanc crème, F. 133°C, bien solubles dans l'acide acétique, solubles dans l'alcool et l'eau chaude, peu soluble dans l'éther et le benzène.

(XLVI) **acide formyl-4 méthoxy-2 phénoxyacétique**  $C_{10}H_{10}O_5 = 210,2$ .

Pour un pH d'extraction = 6, rendement compris entre 30 et 70 % selon le nombre de recristallisations. Paillettes jaune pâle, F. 177°C, mêmes caractères de solubilités que les deux précédents.

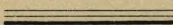
Dans le cas des aldéhydes-phénols substitués par un reste aminoéthyl, nous avons mené les condensations du pipéridinochloréthane ou du N-méthylpipérazinochloréthane avec la vanilline dans les mêmes conditions qu'avec l'hydroxyphénylphénanthrimidazole (XVI) (voir chapitre III). Ceci nous a conduits à des aminoéthoxybenzaldéhydes très solubles dans l'eau et dans tous les solvants organiques légers, et dont la séparation était plus délicate que celle de leurs homologues oxyacétiques. Aussi nous sommes-nous limités pour le second stade à la condensation entre la phénanthrènequinone et les trois acides formylphénoxyacétiques. Nous nous contenterons de décrire ici le produit de réaction du pipéridinochloréthane sur la vanilline.

(LVII) **méthoxy-3 pipéridinoéthoxy-4 benzaldéhyde**  $C_{15}N_2NO_3 = 263,34$  (ou vanillinoxy-1 pipéridino-2 éthane).

Une solution de 0,033 mole de vanilline, de 0,08 mole de pipéridinochloréthane et de 0,12 mole de sodium dans 200 ml d'alcool absolu est chauffée 16 heures à reflux. Après réaction, le chlorure de sodium précipité est séparé par filtration à chaud et est lavé à l'alcool bouillant. Filtrat réactionnel et alcool de lavage sont rassemblés, neutralisés par l'acide chlorhydrique puis concentrés par évaporation du solvant. L'huile résiduelle est reprise par très peu d'eau puis extraite au chloroforme après alcalinisation. La solution chloroformique est saturée par HCl gaz puis évaporée. Le résidu huileux est mis à bouillir avec un mélange de benzène anhydre et d'alcool absolu puis mis à cristalliser à la glacière. Il se sépare une pâte blanche qui est recristallisée dans l'acétone sèche additionnée de quelques gouttes d'alcool méthylique pur.

Nous avons ainsi séparé quelques dg de **chlorhydrate** sous forme d'une poudre blanche, fondant à 140°C et très soluble dans l'eau, l'éthanol ou le méthanol. Insoluble dans le benzène et peu soluble dans l'acétone anhydre.

Les solutions aqueuses de chlorhydrate ne précipitent pas par addition d'ammoniaque mais laissent une émulsion à pH élevé. Analyses pour le chlorhydrate : 11,7 % de Cl et 4,76 % d'N (cal. N 4,67 % Cl 12,16 %).



## II - CONDENSATION AVEC LA PHENANTHRENEQUINONÉ

Par condensation de la phénanthrènequinone suivant les modes opératoires décrits par STECK (19) ou SIRCAR (14), ces benzaldéhydes substitués par un reste acétique conduisent aux phénanthrimidazoles avec des rendements très supérieurs à ceux rencontrés au chapitre II (75 à 90 %). En effet, il ne nous a pas été possible de mettre en évidence les oxazoles correspondants, même dans les conditions où ceux-ci sont habituellement prépondérants selon Steck : un essai de préparation de l'acide phénanthroxazole (2 : 2') phénoxyacétique (LII) par condensation en milieu hydroalcoolique ammoniacal et en l'absence de soude, de la phénanthrènequinone avec l'acide formylphénoxyacétique (XLV) a conduit avec un rendement de près de 90 % à un phénanthrimidazole très pur, au lieu de l'oxazole attendu. Les trois préparations décrites ci-dessous ne poseront donc pas de problème sur le plan de la manipulation.

(XLIX) **acide phénanthrimidazole (2 : 2') phénoxyacétique**  $C_{23}H_{16}N_2O_3 = 368,4$ .

Petits cristaux blanc crème fondant avec décomposition à 334°C (de la pyridine). Soluble dans le diméthylformamide, peu soluble dans la pyridine, l'alcool isoamylique ou les solutions aqueuses d'alcalis, très peu soluble ou insoluble dans les autres solvants organiques usuels.

(L) **acide phénanthrimidazole (2 : 4') méthoxy-2' phénoxyacétique**  $C_{24}H_{18}N_2O_4 = 398,4$ .

Poudre beige très peu soluble dans les solvants usuels, purifiée par simple lavage dans un abondant volume de pyridine ; F. 293°C avec décomposition.

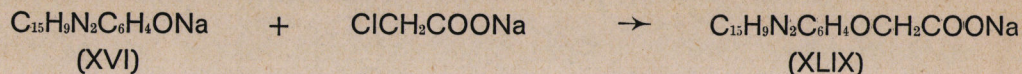
(LI) **acide phénanthrimidazole (2 : 4') éthoxy-2' phénoxyacétique**  $C_{25}H_{20}N_2O_4 = 412,3$ .

Poudre blanchâtre, recristallisée dans le diméthylformamide en cristaux microscopiques blanc crème, F. 330°C, insolubles ou très peu solubles dans l'eau et les solvants organiques communs.

### Analyses centésimales :

		C	H	N
(XLIX)	trouvé .....	75,10 %	4,40 %	7,74 %
	calculé .....	74,98 %	4,37 %	7,60 %
(L)	trouvé .....	70,41 %	4,64 %	6,80 %
	calculé .....	72,35 %	4,55 %	7,03 %
(LI)	trouvé .....	72,01 %	4,98 %	6,80 %
	calculé .....	72,82 %	4,85 %	6,79 %

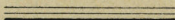
### III. - CONDENSATION DE L'HYDROXYPHENYLPHENANTHRIMIDAZOLE AVEC L'ACIDE MONOCHLORACETIQUE



Cette préparation placée ici à la fin des chapitres concernant les phénanthrimidazoles avait été en fait réalisée dans les premiers temps de notre travail et entré donc dans le cadre des condensations de l'hydroxy-2' phényl-2 phénanthrimidazole (XVI) que nous développons au chapitre III. La condensation du dérivé (XVI) sodé et du chloracétate de sodium s'est opérée aisément en suivant un protocole expérimental voisin de celui utilisé à ce chapitre pour les aminochloréthanes.

Par 24 h de chauffage à reflux d'une solution dans 250 ml d'alcool absolu contenant 0,03 mole de (XVI), 0,06 mole d'acide chloracétique et 2,2 g de sodium à l'état d'éthylate. Après réaction, la solution est précipitée par addition d'HCl aqueux. Le précipité est essoré puis traité par des solutions aqueuses chaudes de carbonate de soude, ce qui sépare la fraction d'imidazole n'ayant pas réagi et entraîne les acides sous forme de sels de sodium. Les solutions alcalines sont acidifiées et le précipité résultant est essoré, lavé à l'eau puis recristallisé dans la pyridine. Nous avons ainsi obtenu le dérivé (XLIX) sous forme d'une poudre blanche (rendement 71 %), fondant avec décomposition vers 310°C et contenant 7,2 % d'N pour 7,6 % calculés.

Ce produit de condensation (XLIX) a été comparé à celui obtenu très pur et avec un bon rendement par condensation de la phénanthrènequinone et de l'acide formyl-2 phénoxyacétique. Nous pouvons remarquer que l'acide (XLIX) ici décrit fond en se décomposant à partir de 310°C, alors que pour celui dont il est question à la page précédente, nous avons pu atteindre une température de 334°C avant d'en observer la fusion. Aussi nous ne considérerons pas que l'épreuve du point de fusion des produits mélangés, bien que nous l'ayons testée positivement, constitue un critère d'identification satisfaisant pour ces deux produits. C'est par la comparaison de leurs spectres I.R. que nous avons pu établir leur identité et donc affirmer que les substitutions de l'hydroxyphénylphénanthrimidazole par les réactifs chlorés en présence d'éthylate de sodium s'opèrent au niveau de l'hydroxyle phénolique.





CHAPITRE VI

DERIVES

DE L'HYDROXY-PHENYL-PHENANTHRIMIDAZOLE

Nous pouvons maintenant faire le bilan de nos travaux sur les phénylphénanthrimidazoles. Nous nous étendrons en particulier sur l'établissement de la structure et l'identification des phénanthrimidazoles alkyl-aminés dont la préparation est exposée au chapitre III.

1° Par l'application du procédé de Radziszewski à la phénanthrènequinone, nous avons ajouté aux benzyl-1 phényl-2 phénanthrimidazole (XIII), phényl-2 phénanthrimidazole (XIV), hydroxy-2' phényl-2 phénanthrimidazole (XVI) et hydroxy-4' méthoxy-3' phényl-2 phénanthrimidazole (XVIII) déjà décrits par Japp ou Steck, l'éthoxy-3' hydroxy-4' phényl-2 phénanthrimidazole (XIX).

Par l'étude des propriétés du dérivé (XIV), nous avons pu vérifier que le NH phénanthrimidazolique ne réagit pas ni avec l'iodure de méthyle seul, ni, en présence d'éthylate de sodium, avec des réactifs chlorés tels que le pipéridinochloréthane ou l'acide chloracétique. Cependant nous avons obtenu avec un faible rendement le N-méthyl phényl-2 phénanthrimidazole (XX) par l'action sur ce même dérivé (XIV) du sulfate de diméthyle en présence d'hydroxyde de sodium.

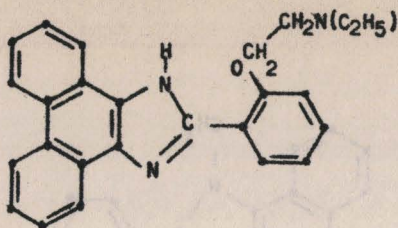
Cette étude a montré d'autre part que par association avec le phénanthrène, le cycle imidazolique conserve son caractère amphotère, bien qu'atténué.

2° Ces phénanthrimidazoles sont tous insolubles dans l'eau, que ce soit en milieu neutre, acide ou alcalin. Aussi avons-nous greffé sur l'hydroxyphénylphénanthrimidazole (XVI) des chaînes alkylées possédant une fonction carboxylique (par action de l'acide chloracétique) ou aminée (par action des amines chlorées) et susceptibles d'apporter une solubilisation dans les solutions aqueuses basiques ou acides. La fixation du groupe  $-\text{CH}_2\text{COOH}$  a conduit au composé (XLIX) dont nous avons tenté d'en préparer des sels en vue de l'expérimentation pharmacodynamique. Les réactions avec la soude et les diéthyl- et triéthyl- amines n'ont pas permis de séparer des sels purs bien définis.

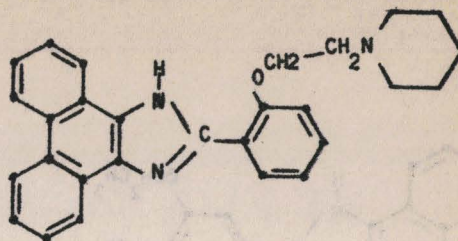
Ces observations, ainsi que plusieurs autres faites à propos des chlorhydrates et des iodométhylates de nos aminoéthoxyphénylphénanthrimidazoles, ont contribué à poser le problème de la structure des phénylphénanthrimidazoles alkylés que nous avons préparés, et nous ont amenés à synthétiser certains de ces imidazoles par une voie ne permettant aucun doute quant à la position du substituant. Nous avons utilisé à cette fin, outre les acides formylphénoxyacétique (XLV) et vanillinoxyacétique (XLVI) précédemment obtenus par Rössing et Elkan, l'acide éthoxy-2 formyl-4 phénoxyacétique (XLVII) et le chlorhydrate de méthoxy-3 pipéridinoéthoxy-4 benzaldéhyde (LVII) dans des condensations de type Radziszewski. Ces réactions nous ont conduits à de nouveaux imidazoles phénoxyacétiques (L) et (LI) dérivés de la vanilline et de l'« éthyl » vanilline, et en particulier à l'acide phénanthrimidazole (2 : 2') phénoxyacétique (XLIX) que nous avons pu comparer au produit de condensation de l'hydroxy-2' phényl-2 phénanthrimidazole (XVI) avec l'acide chloracétique. L'identité de leur spectre I.R. a montré que de telles condensations s'effectuaient au niveau de l'oxydrile phénolique.

### 3° Phénanthrimidazoles alkyl-aminés

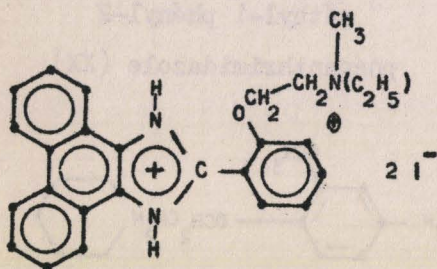
Les condensations de l'imidazole (XVI) avec les chloréthanés (XXXI, XXXIII, XXXV et XXXVII) dérivés de la diéthylamine, de la pipéridine, de la morpholine et de la pyrrolidine



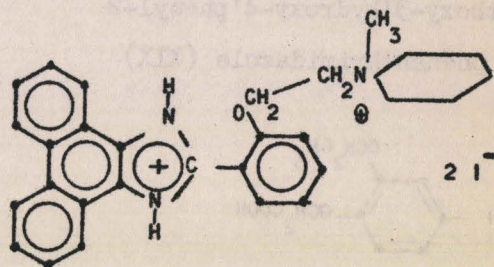
diéthylaminoéthoxy-2' phényl-2  
phénanthrimidazole (XXX)



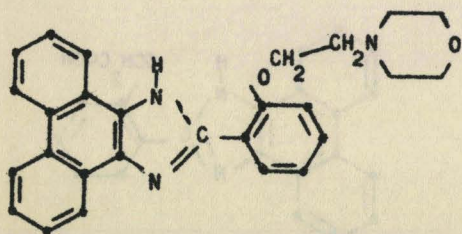
pipéridinoéthoxy-2' phényl-2  
phénanthrimidazole (XXXI)



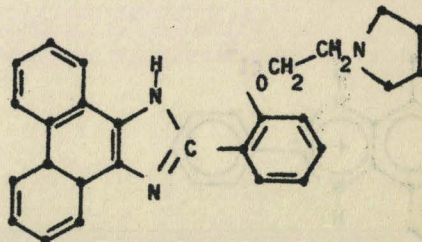
diiodure de diéthylammonium-2'phényl-2  
phénanthrimidazolium (XXXV)



diiodure de pipéridinium-2'phényl-2  
phénanthrimidazolium (XXXVI)

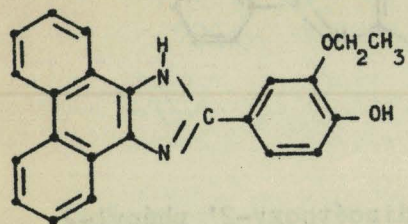


morpholinoéthoxy-2'phényl-2  
phénanthrimidazole (XXXII)

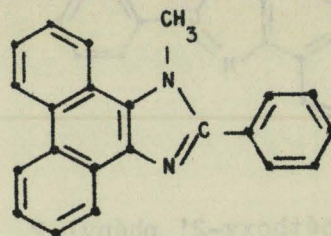


pyrrolidinoéthoxy-2'phényl-2  
phénanthrimidazole (XXXIII)

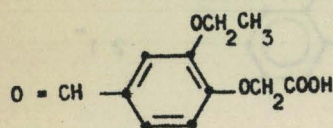
BUS  
LIVRE



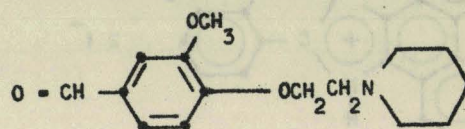
éthoxy-3'hydroxy-4'phényl-2  
phénanthrimidazole (XIX)



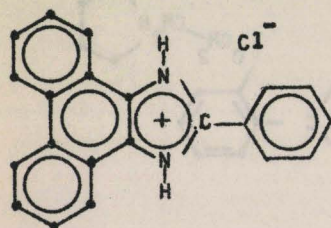
méthyl-1 phényl-2  
phénanthrimidazole (XX)



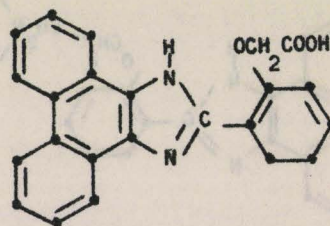
acide étoxy-2 formyl-4  
phénoxyacétique (XLVII)



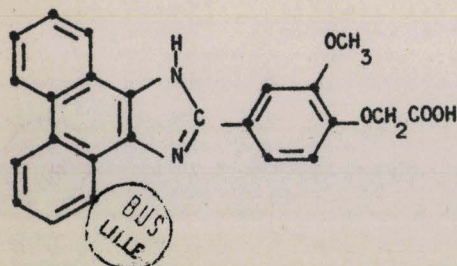
(formyl-4'méthoxy-2'phénoxy) -2  
pipéridino-1 éthane (LVII)



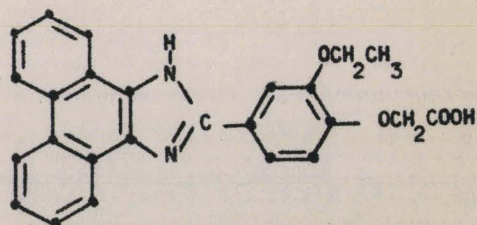
chlorure de phénanthrimidazolium  
(XIVa)



acide phénanthrimidazole (2:2')  
phénoxyacétique (XLIX)



acide phénanthrimidazole (2:4')  
méthoxy-2' phénoxyacétique (L)



acide phénanthrimidazole (2:4')  
éthoxy-2' phénoxyacétique (LI)

ont conduit à des produits qui ont été purifiés à l'état de base, et dont l'analyse centésimale a montré que leurs compositions, donc leurs formules brutes, étaient bien celles attendues. Les considérations que nous avons développées au cours des chapitres précédents (mise en évidence de l'absence de réactivité du NH imidazolique vis-à-vis de ces chloréthanés dans les conditions où nous avons opéré et analogie avec l'action de l'acide chloracétique) nous ont permis de préciser que ces chaînes aminées se situaient au niveau de l'OH phénolique. L'expérimentation pharmacodynamique a montré qu'il serait souhaitable d'améliorer la solubilité dans l'eau de ces composés. Dans ce but, nous avons tenté d'en préparer les chlorhydrates et d'autre part de les quaternariser sous l'action de l'iodure de méthyle.

La purification de leurs chlorhydrates a présenté quelques difficultés. Ces composés en effet cristallisent mal de leurs solutions aqueuses ou alcooliques et l'analyse a montré que leur molécule comportait deux fonctions salifiées dont une imparfaitement (chapitre III). La première correspond à l'azote tertiaire de la chaîne aminée et la seconde provient de la neutralisation du NH imidazolique, faiblement basique. Cette seconde fonction salifiée étant sensible à l'hydrolyse, la composition des chlorhydrates résultants dépendra des conditions opératoires puisqu'ils perdront une partie de leur HCl au cours des tentatives de purifications.

#### 4° Iodométhylates

Nous avons soumis les phénanthrimidazoles alkyl-aminés à l'action de l'iodure de méthyle. Ces molécules présentent deux azotes susceptibles de réagir : l'azote tertiaire de la chaîne alkylée, par la réaction classique de quaternarisation, et le NH imidazolique, par analogie avec les propriétés des benzimidazoles. Les réactions ont été menées comme suit : par 2 h de chauffage à reflux d'une solution de 0,005 mole de base et de 10 cm<sup>3</sup> d'iodure de méthyle dans 40 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu. Pour un temps de chauffage réduit ou dans un solvant à point d'ébullition moins élevé (acétone), les réactions sont incomplètes.

Le dérivé (XXX) correspondant au diéthylaminochloréthane a conduit à un corps bien cristallisé que nous supposons être l'iodure de diéthylammoniuméthoxy-2' phényl-2 phénanthrimidazole (XXXV) C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>OI = 551,5. Ce sont des cristaux blancs (de l'eau ou l'alcool), F. 259°C avec décomposition et se colorant en jaune au séchage. L'analyse centésimale a montré la présence d'un peu moins de deux atomes d'iode par mole. Cette constitution pouvait s'accorder soit avec la formation d'un diiodométhylate ou avec celle d'un iodhydrate d'un monoiodométhylate. Les analyses correspondent mieux à cette dernière éventualité qui s'accorde également avec le fait que dans des conditions identiques le phénanthrimidazole ne donne pas d'iodométhylate mais un iodhydrate.

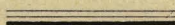
	C	H	N	I
trouvé pour (XXXV) .....	49,22 %	4,60 %	6,13 %	36,45 %
calc. pour C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O + CH <sub>3</sub> I .....	60,99 %	5,48 %	7,62 %	23,01 %
calc. pour C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O + 2 CH <sub>3</sub> I .....	50,23 %	4,80 %	6,06 %	36,60 %
calc. pour C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O + CH <sub>3</sub> I + HI .....	49,50 %	4,60 %	6,19 %	37,36 %

Dans l'hypothèse d'un iodhydrate de monoiodométhylate, le défaut d'iode observé (36,45 % au lieu de 37,36 %, soit un écart relatif de 3/100<sup>e</sup>) provient de la faible basicité du noyau imidazolique : nous savons que les chlorhydrates de ces mêmes phénanthrimidazoles alkylaminés présentent des défauts en chlore plus importants encore (l'acide chlorhydrique est légèrement plus faible que l'acide iodhydrique). C'est pourquoi nous considérerons que l'échantillon soumis à l'analyse contenait un **diiodure de diéthylammoniuméthoxy-2' phényl-2 phénanthrimidazolium** légèrement hydrolysé.

La même réaction sur le composé (XXXI) dérivé de la pipéridine laisse des aiguilles blanc crème, fondant avec décomposition à 200°C et qui jaunissent au cours de la dessiccation à l'étuve. Cette dernière observation et les analyses d'azote et d'iode que nous avons pratiquées confirment qu'il peut s'agir d'un **diiodure de pipéridiniuméthoxy-2' phényl-2 phénanthrimidazolium** (XXXVI)  $C_{29}H_{30}N_3OI_2$ , HI = 691,4 et dont l'analyse a montré que la fonction iodure d'imidazolium était hydrolysable. Par exemple :

	N	I
trouvé .....	6,26 %	33,6 %
calc. pour $C_{29}H_{30}N_3OI_2$ , 0,75 HI .....	6,36 %	33,7 %

Enfin, les mêmes conditions opératoires n'ont pas conduit avec le dérivé (XXXII) correspondant à la morpholine à l'iodométhylate attendu ; la base de départ a été en majeure partie retrouvée intacte. Nous n'avons pas poussé plus loin l'étude de la quaternarisation de nos phénanthrimidazoles alkyl-aminés.



CHAPITRE VII

PHENYL PHENANTHROXAZOLES

A chaque étape du travail que nous avons relaté dans les pages qui précèdent, nous avons rencontré aux côtés des imidazoles attendus des composés de structure voisine, les phénylphénanthroxazoles. Ce fait n'est pas nouveau, et nous savons que le procédé de RADZISZEWSKI appliqué à la phénanthrènequinone comme à l'acénaphtènequinone, mène tantôt à un oxazole, tantôt à un mélange d'oxazole et d'imidazole. Les caractères de solubilité de ces phénanthroxazoles : insolubilité totale dans l'eau, les acides ou les alcalis et l'absence de centre réactif dans le cycle oxazolique ne laissent pas présager de possibilités pharmacodynamiques pour cette famille chimique. Aussi, dans un premier temps, avons-nous cherché à limiter la formation d'oxazole au profit des rendements en imidazoles dans les condensations de nos quinones avec les aldéhydes en présence d'ammoniac. Nous exposerons dans ce chapitre nos tentatives relatives à ces recherches. Ces expériences ne nous ayant pas conduits au résultat attendu et après avoir mis au point la séparation de l'oxazole et de l'imidazole, (tout au moins dans la série du phénanthrène), nous avons pensé qu'il pouvait être intéressant de décrire les premiers éléments d'une série de phénanthroxazoles dont nous disposons des premiers termes.

Lors de la condensation de la phénanthrènequinone avec les aldéhydes aromatiques en présence d'ammoniac, la formation des oxazoles résulte de l'élimination au cours de la réaction de deux molécules d'eau ; celle des imidazoles, de trois molécules d'eau. Nous avons donc tenté de découvrir un facteur réactionnel qui favoriserait le départ de cette troisième molécule d'eau. Ce souci revêtra une importance particulière nous le verrons dans l'étude des dérivés de l'acénaphtène. Nos recherches ont porté sur les facteurs suivants : pression, température, nature du solvant, concentrations des réactants et utilisation de catalyseurs. Ces expériences ont été menées conjointement sur les deux quinones de l'acénaphtène et du phénanthrène.

**Pression :** 0,1 mole d'acénaphtènequinone, 0,1 mole d'aldéhyde salicylique, 100 ml d'ammoniac liquide et 300 ml d'alcool absolu ont été chauffés 2 heures à l'autoclave à 130°C. La réaction a conduit pour 40 % à une amine secondaire dérivée de l'acénaphtènequinone (voir produit de Graebe et Schönberg au chapitre des acénaphtimidazoles) et pour 30 % à un oxazole fort impur.

**Température :** nous n'avons fait varier ce facteur que par l'emploi de divers solvants : solutions hydroalcooliques (ébullition vers 80°C) ou solvants bouillant vers 130°C (xylène ou alcool isoamylique).

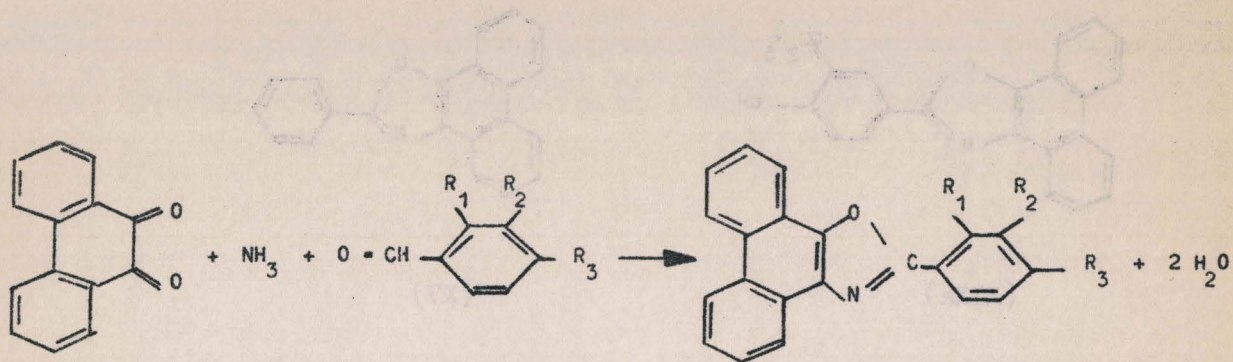
**Nature du solvant :** milieu hydroalcoolique, préconisé par Steck, ou isoamylique, utilisé par Sircar : ces deux milieux conduisent à des mélanges en quantité à peu près égale d'oxazole et d'imidazole. Le xylène a été utilisé dans un essai de catalyse.

**Catalyse acido-basique :** Steck préconise pour la synthèse des imidazoles en milieu hydroalcoolique la présence de lessive de soude. Cette méthode, qui n'est pas totalement efficace dans la série du phénanthrène, n'a conduit avec l'acénaphtènequinone et l'aldéhyde salicylique qu'au produit de Graebe et Schönberg et à l'oxazole. En milieu amylique et en présence d'une mole par mole de potasse en pastilles, nous avons assisté à une destruction de l'acénaphtènequinone. Enfin, dans le xylène, nous avons tenté une condensation de la phénanthrènequinone avec l'aldéhyde salicylique sous l'action de l'ammoniac et en présence d'alumine ; nous n'avons obtenu que le phénanthroxazole.

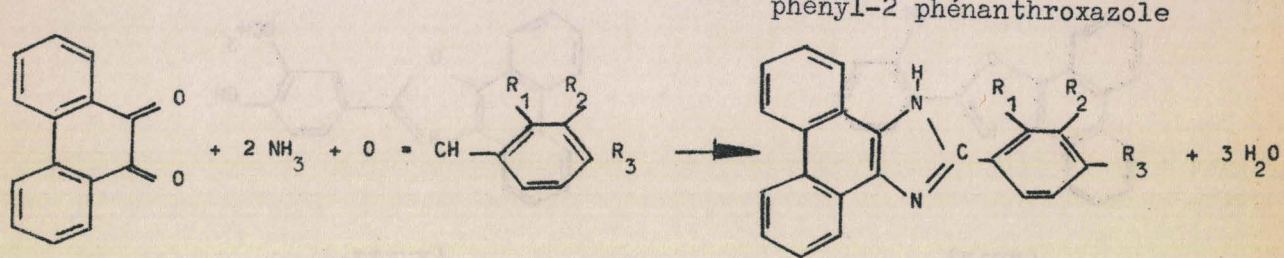
**Concentrations :** des variations des quantités de solvant ou de réactant n'ont pas amené de modification dans les proportions des produits des réactions de l'acénaphtènequinone.

Il résulte de ces expériences que la formation d'oxazole, souvent prépondérante, est généralement inévitable. Au cours de l'étude des dérivés de l'acénaphtène, nous avons été amenés à attribuer cette formation à la présence dans le milieu réactionnel d'eau provenant



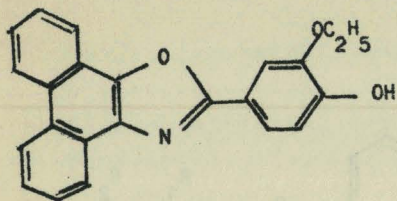


phényl-2 phénanthroxazole

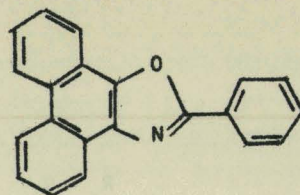


phényl-2 phénanthrimidazole

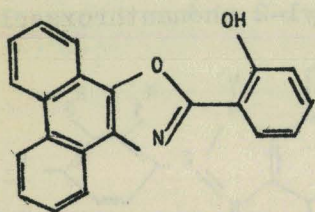




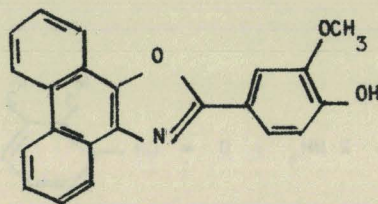
(XIXa)



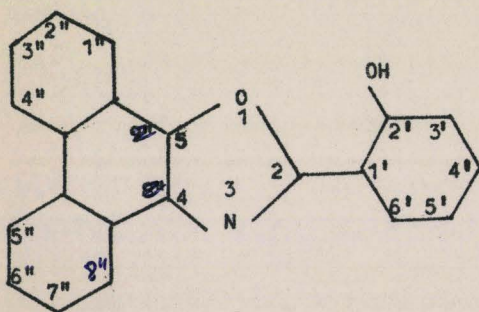
(XV)



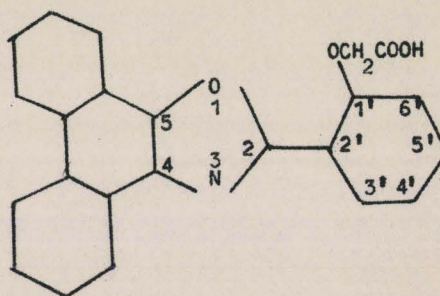
(XVII)



(XVIIIa)



(XVII)



(LII)

BUS  
LIFE

soit du solvant utilisé, soit de la réaction elle-même. On imagina alors un montage qui devait permettre de chasser l'eau de la réaction et par là favoriser la formation des imidazoles. Les premiers essais réalisés avec cet appareillage le furent sur des réactions qui utilisaient des aldéhydes-phénols substitués sur l'oxhydrile par un reste acétique. Les résultats dépassaient toutes les espérances, tant dans la série du phénanthrène que de l'acénaphthène : on ne trouvait pas de trace des oxazoles. Mais quand on revint aux aldéhydes dont la molécule ne comportait pas de reste acétique, comme les aldéhydes salicylique et benzoïque, la vanilline ou l'« éthyl » vanilline, la formation d'oxazole redevint prépondérante. Nous n'excluerons pas cependant la possibilité d'amélioration par cette voie de la réaction de RADZISZEWSKI, en effet, l'appareillage dont nous avons disposé pour nos expériences ne permettait pas une élimination parfaite de l'eau née de la réaction.

F.R. JAPP (18) puis E.A. STECK (19) ont obtenu par condensation de la phénanthrènequinone avec les aldéhydes aromatiques et sous l'action de l'ammoniac des phényl-2 phénanthroxazoles non substitué (XV), substitué en 2' par un hydroxyle (XVII), ou substitué en 4' par un hydroxyle et en 3' par un groupement méthoxy (XVIIIa). Nous avons ajouté à cette série l'éthoxy-3' hydroxy-4' phényl-2 phénanthroxazole (XIXa) dérivé de la même manière de l'éthoxy-3 hydroxy-4 benzaldéhyde (ou « éthyl » vanilline). Ces oxazoles sont d'une insolubilité plus grande que leurs correspondants diazotés, les imidazoles. Outre le fait qu'ils ne sont pas susceptibles par là d'intéresser le pharmacologue, ceci réduit considérablement leur réactivité chimique. Une tentative de condensation avec un des groupements solubilisants cités au chapitre II a été mise en œuvre : celle de l'hydroxyphénylphénanthroxazole (XVII) avec l'acide chloracétique. L'acide phénanthroxazole (2 : 2') phénoxyacétique (LII) a été obtenu mais avec un faible rendement. Un essai d'obtention directe par condensation de la phénanthrènequinone avec l'acide formyl-2 phénoxyacétique (XLV) dans les conditions décrites par Steck pour la préparation des oxazoles nous a permis de constater comme nous l'avons signalé par ailleurs que les acides formylphénoxyacétiques ne conduisent par cette voie qu'aux seuls imidazoles.

(XIXa) **éthoxy-3' hydroxy-4' phényl-2 phénanthroxazole**  $C_{23}H_{17}NO_3 = 355$ .

Les réactions menées en suivant les modes opératoires décrits au chapitre II selon Steck ou Sircar conduisent à l'oxazole avec de bons rendements. Petites aiguilles brun jaune, F. 191°C (de la pyridine). Insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et bien soluble dans la pyridine. N trouvé 3,87 %, calculé 3,94 %.

Les trois oxazoles suivants sont préparables avec de bons rendements (70 à 80 %) par réaction des aldéhydes correspondantes avec la phénanthrènequinone en milieu hydro-alcoolique ammoniacal et en l'absence de soude (d'après Steck, voir chapitre II). La même réaction, menée selon Sircar dans l'alcool isocamylique par barbottage d'ammoniac, conduit à ces trois oxazoles en même temps qu'aux imidazoles (rendements en oxazoles : 40 à 70 %). Enfin, une préparation du dérivé (XV) qui utilise la phénanthrènequinone et la benzylamine a été signalé au chapitre I.

(XV) **phényl-2 phénanthroxazole**  $C_{21}H_{13}NO = 295,3$ .

Fines aiguilles blanc crème, F. avec décomposition de 196 à 202°C. Insoluble dans l'eau et l'éther, très peu soluble dans l'alcool, peu soluble dans le dioxanne et bien soluble dans la pyridine chaude et le diméthylformamide. N calculé 4,74 % trouvé 4,7 %.

(XVII) **hydroxy-2' phényl-2 phénanthroxazole**  $C_{21}H_{13}NO_2 = 311,3$ .

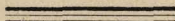
Longues aiguilles blanc crème, F. 249°C avec décomposition. Insoluble dans l'eau, les solutions alcooliques d'alcalis ou d'éthylate de sodium, peu soluble dans les solvants courants, n'est bien soluble que dans le diméthylformamide. N calculé 4,50 % trouvé 4,53 %.

(XVIIIa) **hydroxy-4' méthoxy-3' phényl-2 phénanthroxazole**  $C_{22}H_{15}NO_3$  M = 341.

Seule a été essayée avec la vanilline la méthode de Sircar ; l'oxazole a été obtenu avec un rendement de 70 % par simple refroidissement de la liqueur réactionnelle. Petits cristaux beiges, F. 213°C (de la pyridine) ; N trouvé 3,91 % pour 4,11 % calculés et masse trouvée par titrimétrie en milieu anhydre : 355 (virage du bleu de thymol). Peu soluble dans les solvants organiques, insoluble dans l'eau.

(LII) **acide phénanthroxazole (2 : 2') phénoxyacétique**  $C_{23}H_{15}NO_4$  = 369,4.

Par 48 heures de chauffage à reflux d'une suspension de 0,016 mole d'hydroxyphénylphénanthroxazole (XVII) dans une suspension de 3 g d'acide chloracétique et de 1,25 g de sodium dans 200 ml d'alcool absolu. Il n'y a pas dissolution et la suspension est très épaisse. Après réaction, elle est diluée dans de l'eau chlorhydrique et l'insoluble, essoré, est lavé par 100 ml de pyridine bouillante puis recristallisé dans le diméthylformamide. Cristaux blanc jaunâtre, sans point de fusion jusque 360°C ; après avoir été à nouveau lavés dans 400 ml de pyridine bouillante, montre 3,80 % d'azote pour 3,79 % calculés. Identification par spectre I.R. Totalement insoluble dans tous les solvants sauf le diméthylformamide (solutions montrant une fluorescence verte).



SECONDE PARTIE

ESSAIS REALISES A PARTIR DE  
L'ACENAPHTENEQUINONE

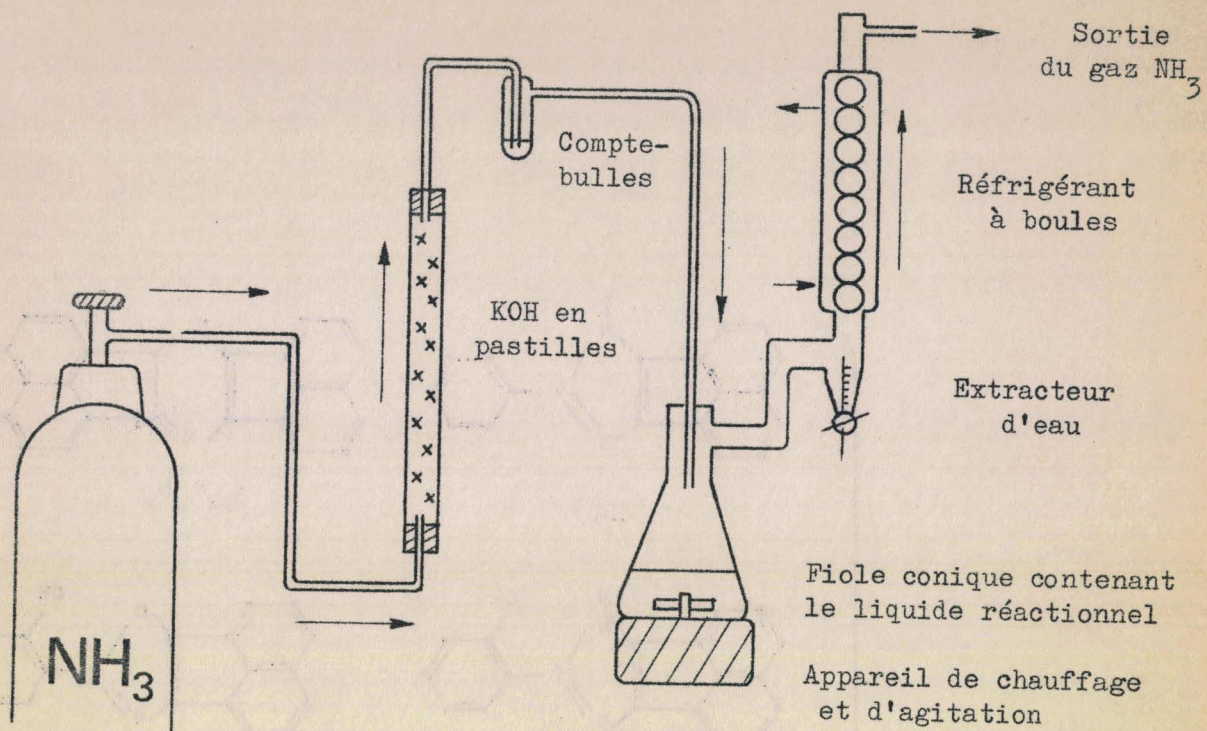
Nous préparions des phénanthrimidazoles selon une technique empruntée à A.C. SIRCAR (14) qui condensait en présence d'ammoniac l'acénaphtènequinone et diverses aldéhydes aromatiques parmi lesquelles les aldéhydes benzoïque et salicylique et la vanilline, dans le but d'obtenir de nouveaux colorants de la laine. Ont été ainsi préparés un certain nombre d'imidazoles et d'oxazoles qui sont décrits comme étant des corps fortement colorés, peu solubles dans les solvants organiques usuels. Il ne pouvait être qu'enrichissant de mener de front deux séries utilisant des matières premières aussi voisines que la phénanthrènequinone et l'acénaphtènequinone. Nous avons donc tenté de synthétiser les imidazoles de l'acénaphtène correspondants à nos phénanthrimidazoles et par les procédés décrits pour cette série.

L'action de la benzylamine (voir chapitre I) sur l'acénaphtènequinone mène à un composé dont les analyses et les propriétés ne correspondent ni à un imidazole ni à un oxazole. Nous avons ensuite pratiqué les condensations avec les aldéhydes aromatiques et l'ammoniac en suivant les indications de Sircar. L'action de l'aldéhyde benzoïque ayant conduit à un dérivé satisfaisant à la description donnée par cet auteur, nous avons abordé la synthèse de l'hydroxy-2' phényl-2 acénaphtimidazole (LXII) afin de le condenser ensuite avec les aminochloréthanes. La publication originale de Sircar donne peu de détails sur la fabrication de ce nouveau colorant de la laine. Il y est mentionné, pour un gramme d'acénaphtènequinone, qu'après barbottage du gaz ammoniac sec dans le milieu réactionnel, l'imidazole cristallise au refroidissement puis est purifié par lavage à l'éther et recristallisation dans la pyridine. En fait, nos expériences, qui ont porté sur des quantités d'acénaphtènequinone de l'ordre de 20 grammes, ont abouti à un produit obtenu avec un faible rendement et dont la purification, rendue de ce fait délicate, nous a posé des problèmes que nous n'avons pas entièrement résolus.

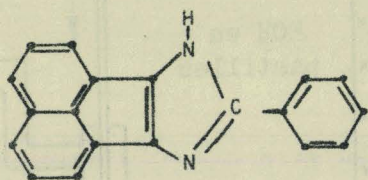
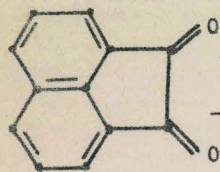
Nous avons en effet rencontré dans la série de l'acénaphtènequinone plusieurs réactions parasites qui ont rendu difficile l'obtention et la séparation des acénaphtimidazoles décrits dans ce chapitre :

- En premier lieu, l'acénaphtènequinone subit spontanément en présence d'ammoniac une duplication en une molécule à laquelle GRAEBE (33) puis Schönberg (34) ont respectivement attribué les formules :  $C_{21}H_{12}N_2O$  et  $C_{21}H_{12}N_2$ .
- Ensuite, on ne peut éviter la formation d'acénaphtoxazoles dans les conditions où SIRCAR prévoit la formation des seuls imidazoles. La présence constante dans les produits des réactions de dérivés oxazoliques est peut être en rapport avec la grande stabilité du noyau oxazolique lui-même\*.

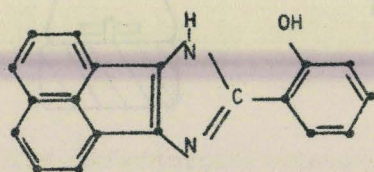
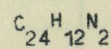
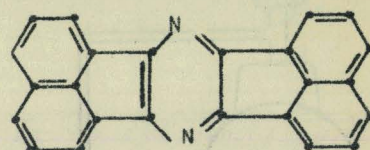
\*Note: Sircar mentionne qu'il n'a pu détruire totalement par chauffage prolongé le dihydroxy-3', 5' phényl-2 acénaphtoxazole ni son homologue nitré en 3'' : « The substance is extremely stable and does not decompose even on prolonged heating on a platinum foil in open flame. The low percentage of N found » (3,87 % pour 4,85 %) « can be explained on the assumption that the substance did not undergo complete decomposition ».



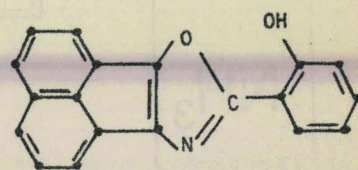
BUS  
LILLE



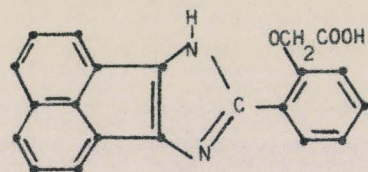
(XLI)



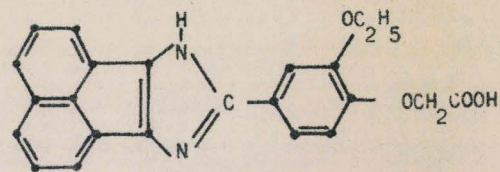
(XLIII)



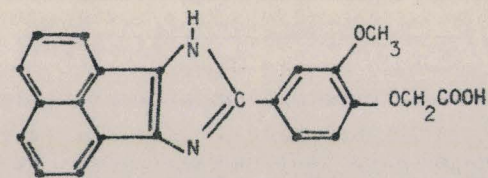
(XLIV)



(XLV)



(XLVI)



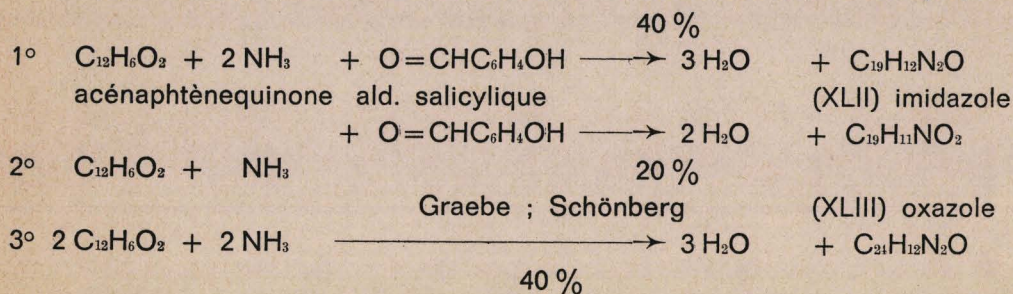
(XLVII)

BUS  
FILE



— Enfin, ces acénaphtimidazoles, comme leurs homologues oxazoliques et l'acénaphtènequinone elle-même, se montrent réticents à la dissolution comme à la cristallisation. La première opération nécessite de longs chauffages, chaque changement de phase s'accompagnant de la formation en petites quantités de dérivés fortement teintés ; ces diverses impuretés montrent tantôt une grande insolubilité, et elles créent de fines suspensions dans les solutions chaudes, ou au contraire elles solubilisent les imidazoles et empêchent la cristallisation des huiles résultant de l'évaporation de ces solutions.

En conséquence, l'action de l'ammoniac et de l'aldéhyde salicylique est triple :



SIRCAR avait obtenu un hydroxy-phényl-acénaphtimidazole (XLII) pur par simple recristallisation dans la pyridine. Diverses opérations semblables appliquées à notre imidazole brut ne nous ont pas permis d'atteindre le point de fusion ni le % d'N annoncés par cet auteur : N environ 8 % pour 9,86 % calculés, Fusion 259-263°C pour 268°C donné par Sircar. Dans la série du phénanthrène, la recherche d'une méthode de séparation de l'oxazole et de l'imidazole avait été facilitée par la possibilité de doser rapidement les phénanthrimidazoles. Ici, les propriétés colorantes des dérivés de l'acénaphtène empêchent tout dosage acidimétrique en présence d'indicateur coloré. D'autre part, les points de fusion du produit cherché, de son impureté oxazolique et de la matière de départ ne diffèrent que de quelques dizaines de degrés. Enfin, du fait de la grande résistance à la destruction des noyaux de cette série, la méthode de KJELDAHL de dosage d'azote ne permet pas non plus de suivre d'une façon rapide l'enrichissement en imidazole dans les produits de séparation. Nous avons alors tenté d'améliorer le rendement en imidazole de la réaction elle-même espérant par là obtenir d'emblée un produit plus riche et donc plus facile à purifier. Nous avons relaté au chapitre VII nos tentatives en vue d'éviter la formation d'oxazole dans la réaction de Radziszewski par modification des conditions opératoires. Dans le cas de l'acénaphtènequinone, ces expériences, loin d'amener une amélioration, nous ont généralement conduits à des mélanges d'où l'imidazole était absent.

A défaut d'obtenir un imidazole exempt d'oxazole, nous avons eu la satisfaction de voir le % en produit de Graebe-Schönberg diminuer considérablement dans certaines de nos expériences. Après avoir vérifié son mode de formation (il est obtenu quantitativement par barbottage du gaz ammoniac dans une solution isoamylique chaude d'acénaphtènequinone ou par chauffage avec l'ammoniaque en milieu aqueux) nous avons pu limiter cette réaction parasite en utilisant un appareillage où le contact gaz-liquide provient d'une simple agitation en atmosphère ammoniacale et où l'eau née de la réaction est éliminée par entraînement. Le gaz ammoniac est d'abord séché sur de la potasse en pastilles puis il est introduit dans l'embouchure d'une fiole contenant le liquide réactionnel. Cette fiole est elle-même reliée à un réfrigérant à la base duquel est adapté un système d'extraction d'eau.

(XLI) **phényl-2 acénaphtimidazole**  $C_{19}H_{12}N_2 = 268,3$ .

Poudre rouge sombre ne montrant pas de point de fusion jusque  $400^{\circ}C$ , soluble dans l'acide sulfurique concentré qu'elle colore en rouge sang avec une fluorescence violette.

(XLII) **hydroxy-2', phényl-2 acénaphtimidazole**  $C_{19}H_{12}N_2O = 284,3$ .

Suivant les indications de SIRCAR, nos expériences ont été menées de la manière suivante :

par deux heures de barbottage de gaz ammoniac dans une solution chauffée à reflux de 0,1 mole d'acénaphtènequinone et de 0,1 mole d'aldéhyde salicylique dans 1,8 litre d'alcool isoamylique. Au refroidissement après réaction, nous avons séparé par filtration une poudre rouge sombre (**produit de Graebe-Schönberg** ; pas de fusion jusque  $400^{\circ}C$  après lavage à l'eau et à l'alcool, N trouvé 8,5 % pour 8,53 % calculés d'après Schönberg) qui représente environ 40 % de la réaction.

L'huile résultant de l'évaporation du solvant du filtrat réactionnel est concrétée par dissolution dans l'éther ou l'acétone puis précipitation par le benzène ou le pétrole (fraction 40 -  $60^{\circ}C$ ) en une poudre orangée qui est épuisée à chaud par des solutions aqueuses de soude diluée au 1/100. L'insoluble à l'épuisement (20 % de la réaction) est constitué par de l'oxazole (XLIII), moins soluble que l'imidazole dans les alcalis : poudre brune, F. avec décomposition vers  $200^{\circ}C$ , environ 5 % d'N (calculé pour l'oxazole 4,93 %).

Des solutions alcalines (plusieurs litres), acidifiées par HCl précipite l'imidazole brut en flocons bruns à jaunes qui sont essorés, lavés à l'eau et séchés. Le rendement est faible (17 %) et le produit obtenu fort impur ; il contient des quantités notables d'aldéhyde salicylique et d'oxazole. Après recristallisation dans la pyridine (solutions fortement colorées en brun sombre), on obtient une poudre d'un jaune éclatant.

(XLIII) **hydroxy-2' phényl-2 acénaphtoxazole**  $C_{19}H_{11}NO_2 = 285,3$ .

Produit secondaire de la préparation précédente. A été obtenu avec un rendement de 15 % (à côté de 52 % en produit de Graebe-Schönberg) par condensation de 0,08 mole d'acénaphtènequinone avec 0,8 mole d'aldéhyde salicylique sous l'action de l'ammoniac suivant le mode opératoire décrit par Steck pour la préparation des phénanthrimidazoles. Poudre brune se décomposant au chauffage vers  $200^{\circ}C$ , peu soluble dans les solvants organiques usuels, insoluble dans l'eau et l'éther et soluble dans la pyridine et les solutions hydroalcooliques chaudes d'alcalis. N trouvé 4,39 % pour 4,93 % calculés.

L'hydroxyphénylacénaphtimidazole brut (XLII) a été utilisé dans quelques condensations avec des dérivés chlorés, par analogie avec celles auxquelles nous avons soumis son homologue phénanthrénique (XVI). Comme nous nous y attendions, ces expériences ne nous ont conduits ni aux aminoéthoxyphényl-2 acénaphtimidazoles ni à l'acide acénaphtimidazole (2 : 2') phénoxyacétique. Aussi n'avons-nous pas donné à cette série le développement que nous lui réservions initialement, nous contentant de soumettre l'acénaphtènequinone aux réactions pour lesquelles les meilleurs rendements avaient été obtenus dans la série du phénanthrène. Nous avons donc opéré avec succès les condensations de l'acénaphtènequinone avec les trois acides formylphénoxyacétiques (XLV), (XLVI) et (XLVII), en utilisant le montage décrit à la page précédente :

Par 2 h de condensation en atmosphère ammoniacale de 0,028 mole d'acénaphtènequinone avec 0,028 mole d'acide formylphénoxyacétique dissous dans 200 ml d'alcool isoamylique. Après réaction, quelques dg d'un insoluble sombre sont séparés par filtration à chaud puis le résidu d'évaporation du filtrat est concrété par addition d'alcool. La poudre brune résultante est essorée et lavée à l'éther. Un épuisement à la soude aqueuse laisse une faible quantité d'insoluble rouge et la liqueur alcaline est précipitée par HCl. La pâte obtenue après décantation est lavée à chaud par un mélange acide acétique/alcool, puis recristallisée dans la pyridine diluée par le dioxanne en cristaux microscopiques jaunes, insolubles dans l'eau et le benzène, peu solubles dans l'alcool et les solvants organiques polaires légers, solubles à chaud dans les alcalis dilués et bien solubles dans la pyridine.

(LIII) **acide acénaphtimidazole (2 : 2') phénoxyacétique**  $C_{21}H_{14}N_2O_3 = 342$ .

Poudre jaune, F.  $270^{\circ}C$ , N 8,07 %. Rendement 70 %.

(LIV) **acide acénaphtimidazole (2 : 4') éthoxy-2' phénoxyacétique**  $C_{23}H_{18}N_2O_4 = 386,4$ .

Cristallise difficilement : rendement 23 %. Poudre jaune, F. 304°C avec décomposition.

(LV) **acide acénaphtimidazole (2 : 4') méthoxy-2' phénoxyacétique**  $C_{22}H_{16}N_2O_4 = 372,4$ .

Cristaux jaunes ; rendement 33 % en produit pur contenant 7,53 % d'N et fondant avec décomposition à 297 - 300°C.

**Analyses centésimales :**

		C	H	N
(LIII)	trouvé .....	69,54 %	4,26 %	8,62 %
	calculé .....	73,67 %	4,12 %	8,18 %
(LIV)	trouvé .....	69,61 %	4,84 %	7,34 %
	calculé .....	71,49 %	4,70 %	7,25 %
(LV)	trouvé .....	67,42 %	4,33 %	7,38 %
	calculé .....	70,96 %	4,33 %	7,52 %

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) G. BULSCU et P. DUCHENE-MARULLAZ *Chimie Thérapeutique* 4 Mai-Juin 1966, 261. Des références citées dans cet article, nous retiendrons :
- a) G.B. BACHMAN et L.V. HEISEY *Am. Soc.* 71 (1949) 1985
  - b) H. GREEN et A.R. DAY *Am. Soc.* 64 (1942) 1167
  - c) M.A. PHILLIPS *Chem. Soc.* 1928 2393
  - d) E. HÖLLJES Jr. et E.C. WAGNER *J. of Org. Chem.* 9 (1944) 31
  - e) G. COHN *J. Prakt. Chem.* 63. 2. (1901) 188
  - f) A. HEMPEL *J. Prakt. Chem.* 41. 2. (1890) 161
  - g) R.V. WALTER et A. KESSLER *J. Prakt. Chem.* 74. 2. (1906) 241
  - h) E. WALDMAN et A. CHWALA *B.* 74 (1941) 1763
- (2) A. LESPAGNOL et coll. « Quelques aspects de la chimie des médicaments » (Paris 1966) 135. Nous retiendrons :
- a) CORDIER et coll. *Presse Médicale* 58 (1950)
  - b) MERCIER et coll. *C.R. Soc. Biol.* (1947) 500 et 820
  - c) MORIN Thèse Médecine Paris 1949
- (3) a) L. GATTERMANN *Die Praxis des organischen Chemikers* 12. Auflage (Leipzig 1914) 285-7
- b) T. ZINCKE *A.* 198 151 Anm.
  - c) R. ADAMS et C.S. MAWEL *Synthèses Organiques* (1935) 144
- (4) a) L. GATTERMANN cf (3) a.
- b) A. Mc KENZIE et H. WREN *Chem. Soc.* 93 (1908) 313 ; H. WREN *Chem. Soc.* 95 (1909) 1597
- (5) M. WEISS et M. APPEL *Am. Soc.* 70 (1948) 3636
- (6) *Organic Syntheses* 6 (New York 1926) 6
- (7) K. AUWERS et V. MEYER *B.* 22 (1889) 547
- (8) F. FEIST et H. ARNSTEIN *B.* 28 (1895) 3167
- (9) G.B. CRIPPA et S. MAFFEI *Gazz. Chim. Ital.* 71 (1941) 194
- (10) a) K. AUWERS et V. MEYER *B.* 22 (1889) 1991
- b) J. SCHMIDT et J. SOLL *B.* 40 (1907) 2455
- (11) a) R. PSCHORR *B.* 35 (1902) 2735-9
- b) J. SCHMIDT et J. SOLL *B.* 41 (1908) 3684
- (12) F.R. JAPP et W.B. DAVIDSON *Chem. Soc.* 67 (1895) 33
- (13) *The MERCK INDEX* 8<sup>e</sup> ed. (Rahway, N.J., 1968)
- (14) A.C. SIRCAR et N.C. GUHA-RAY *J. of Indian Chem. Soc.* 6 95 ; idem, *Chemisches Zentralblatt* I 1929 2644
- (15) F.R. JAPP et A.E. TURNER *Chem. Soc.* 57 (1890) 4
- (16) F.R. JAPP *Chem. Soc.* 43 (1883) 9, 197 ; idem *B.* 15 (1882) 2410
- (17) F.R. JAPP et E. WILCOCK *Chem. Soc.* 37 (1880) 661 ; 39 (1881) 225
- (18) F.R. JAPP et F.W. STREATFIELD *Chem. Soc.* 41 (1882) 146
- (19) E.A. STECK et A.R. DAY *Am. Soc.* 68 (1946) 771 ; *Abstr.* 40 (1946) 4056
- (20) ZININ *A.* 34 190
- (21) E. FISCHER et H. TROSCHKE *B.* 13 (1880) 706-10
- (22) RADZISZEWSKI *B.* 15 (1882) 1485-95
- (23) A. LADENBURG *B.* 9 (1876) 1524
- (24) HÜBNER et MENSCHING *B.* 13 (1880) 463 ; idem *A.* 210 (1881) 345
- (25) A. LESPAGNOL *Traité de Chimie Organique* 20 Masson Ed. (Paris 1953) p. 856
- (26) *CODIX MEDICAMENTARIUS GALLICUS* (Pharmacopée Française) 8<sup>me</sup> éd. (Paris 1965) 1589
- (27) O. FISCHER *B.* 22 (1889) 644 ; idem *B.* 34 (1901) ; ibidem et M. RIGAUD *B.* 35 (1902) 936
- (28) C. LIEBERMANN *B.* 19 (1886) 2275
- (29) A. BISTRZYCKI et G.J. OEHLERT *B.* 27 (1894) 2632
- (30) ROSSING *B.* 17 (1884) 2990
- (31) H. CAJAR *B.* 31 (1898) 2803
- (32) T. ELKAN *B.* 19 (1886) 3054
- (33) GRAEBE et GFELLER *A.* 276 9
- (34) SCHÖNBERG et NEDZATI *B.* 54 238

## TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION .....	— 7
ESSAIS RÉALISÉS A PARTIR DE LA PHENANTHRENEQUINONE	
CHAPITRE I — Condensations de la phénanthrènequinone et de la benzylamine .....	— 12
CHAPITRE II — Synthèse des hydroxy-phényl-phénanthrimidazoles .....	— 15
... éthoxy-3' hydroxy-4' phényl-2 phénanthrimidazole (XIX) .....	— 17
CHAPITRE III — Condensations de l'hydroxy-phényl-phénanthrimidazole avec les dérivés chlorés .....	— 18
... diéthylaminoéthoxy-2' phényl-2 phénanthrimidazole (XXX) .....	— 21
pipéridinoéthoxy-2' phényl-2 phénanthrimidazole (XXXI)	
morpholinoéthoxy-2' phényl-2 phénanthrimidazole (XXXII)	
pyrrolidinoéthoxy-2' phényl-2 phénanthrimidazole (XXXIII)	
CHAPITRE IV — Étude d'un problème de structure .....	— 22
... méthyl-1 phényl-2 phénanthrimidazole (XX) .....	— 24
chlorure de phényl-2 phénanthrimidazolium (XIVa) .....	— 25
CHAPITRE V — Condensation de la phénanthrènequinone avec des hydroxybenzaldéhydes substitués sur l'OH phénolique .....	— 26
... acide éthoxy-2 formyl-4 phénoxyacétique (XLVII) .....	— 28
méthoxy-3 pipéridinoéthoxy-4 benzaldéhyde (LVII) .....	— 28
acide phénanthrimidazole (2 : 2') phénoxyacétique (XLIX) .....	— 29
acide phénanthrimidazole (2 : 4') méthoxy-2' phénoxyacétique (L)	
acide phénanthrimidazole (2 : 4') éthoxy-2' phénoxyacétique (LI)	
CHAPITRE VI — Dérivés de l'hydroxy-phényl-phénanthrimidazole .....	— 31
... diiodures de :	
diéthylammoniuméthoxy-2' phényl-2 phénanthrimidazolium .....	— 33
pipéridiniuméthoxy-2' phényl-2 phénanthrimidazolium	
CHAPITRE VII — Phénylphénanthroxazoles .....	— 35
... éthoxy-3' hydroxy-4' phényl-2 phénanthroxazole (XIXa) .....	— 37
acide phénanthroxazole (2 : 2') phénoxyacétique (LII) .....	— 38
ESSAIS RÉALISÉS A PARTIR DE L'ACENAPHTENEQUINONE .....	— 39
... hydroxy-2' phényl-2 acénaphtoxazole (XLIII) .....	— 42
acide acénaphtimidazole (2 : 2') phénoxyacétique (LIII) .....	— 43
acide acénaphtimidazole (2 : 4') éthoxy-2' phénoxyacétique (LIV)	
acide acénaphtimidazole (2 : 4') méthoxy-2' phénoxyacétique (LV)	
BIBLIOGRAPHIE .....	— 44

