

SYNTHESES DANS LE DOMAINE DES COMPOSES POLYCYCLIQUES AROMATIQUES*—XXIII† QUINOLÉINES ET MÉTHYLQUINOLÉINES POLYCONDENSÉES

F. GEERTS-EVRARD et R. H. MARTIN

Service de Chimie Organique, Université Libre de Bruxelles,
50, Av. F. D. Roosevelt, Bruxelles 5, Belgique

(Received 20 December 1965)

Résumé—Dix quinoléines polycondensées, dont quatre nouvelles (VIII, IX, X et XI), et trois méthylquinoléines, dont deux nouvelles (IVa et VIa), ont été obtenues par des réactions de Skraup et de Doebner-von Miller modifiées, au départ d'acétamides polycycliques aromatiques. Les rendements obtenus se situent entre 40 et 80%, sauf dans le cas du dérivé X (10%). Les spectres UV des produits nouveaux ont été relevés dans le cyclohexane (Figs. 2, 3, 4 et 5).

Abstract—Four new (VIII, IX, X and XI) and six known polycondensed quinolines as well as two new (IVa and VIa) and one known polycondensed methylquinolines, have been prepared by modified Skraup and Doebner-von Miller reactions, using polycyclic aromatic acetamides as starting material. Yields of 40-80% were obtained in all but one case (X:10%). The UV spectra of the new products have been recorded in cyclohexane (Figs. 2, 3, 4 and 5).

CE TRAVAIL, consacré à la synthèse de 13 dérivés mono-aza aromatiques, s'intègre dans le cadre d'une recherche en spectrographie de résonance magnétique nucléaire, dont les premiers résultats ont déjà fait l'objet d'une publication.¹

1. Réaction de Skraup

Manske et coll.² ont signalé, en 1941, que la réaction de Skraup donne de meilleurs rendements lorsqu'on acétyle préalablement les amines aromatiques mises en jeu. Tenant compte de cette remarque, nous avons obtenu, avec des rendements accrus (cf. Tableau 1), six polybenzoquinoléines connues: la dibenzo[f,h]quinoléine (I) la naphto[2,1-h]quinoléine (II) la naphto[1,2-f]quinoléine (IV), la naphto[2,3-f]quinoléine (V), la naphto[2,1-f]quinoléine (VI) et la benzo[h]naphto[1,2-f]quinoléine (VII) et quatre composés azotés nouveaux: la benzo[h]naphto[2,1-f]quinoléine (VIII) la phénanthro[9,10-f]quinoléine (IX) la phénanthro[9,10-h]quinoléine (X) et la bi-10,10'-benzo[g]quinoléine (XI; Fig. 1).

Lors de la préparation des acétamides, soit par chauffage (50-60°) de l'amine dans l'anhydride acétique, soit par chauffage (bain-marie à l'ébullition pendant 2 heures) de l'amine dans le mélange anhydride acétique-pyridine (1:3), nous avons observé une mono-acétylation. Cependant, dans le cas du 4-aminophénanthrène, la première

* En hommage au Professeur H. Stephen.

† Pour I et XXII voir respectivement:

R. H. Martin, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **58**, 87 (1949);

R. H. Martin et G. Van Binst, *Ibid.*, **70**, 355 (1961).

¹ R. H. Martin, E. Vander Donckt et F. Geerts-Evrard, *Tetrahedron* **20**, 1495 (1964).

² R. F. H. Manske, F. Leger et G. Gallagher, *Canad. J. Research* **19B**, 318 (1941).

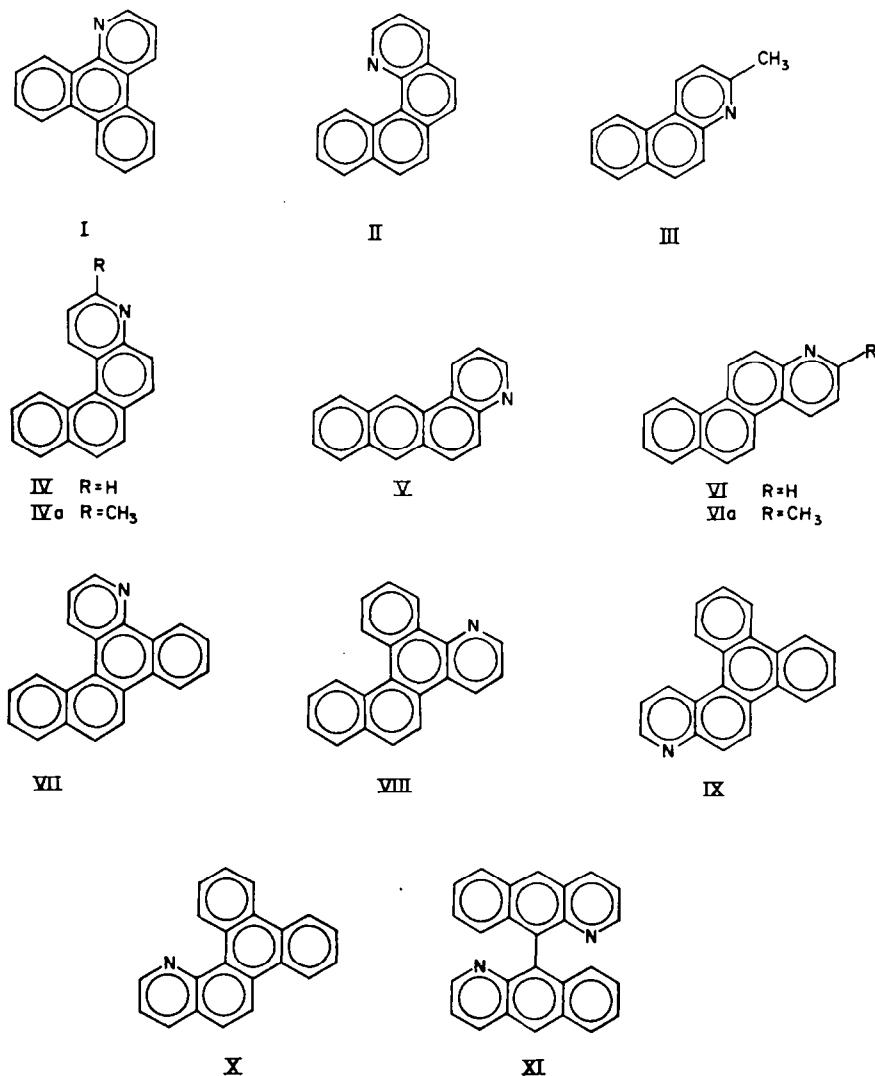


FIG. 1.

méthode fournit le dérivé monoacétylé alors que la seconde donne lieu à une bis-acétylation, qui a été mise en évidence par l'analyse centésimale et le relevé des spectres IR et RMN du nouveau composé isolé.

Le 6-acétylaminochrysène a été préparé selon les indications de Newman et Cathcart,³ qui préconisent l'emploi d'un mélange d'acétate d'éthyle, d'acide acétique, d'acétate de sodium et d'anhydride acétique.

La méthode expérimentale mise au point par Manske, *et al.*² et utilisée dans ce travail, a été légèrement modifiée par l'emploi d'un grand excès de glycérol, qui constitue de la sorte la source de réactif et le solvant.

D'autre part, en fin de réaction, la base précipitée n'est plus soumise à une diazotation mais simplement purifiée par chromatographie sur alumine (sur silice dans le cas du dérivé XI) et cristallisée dans un solvant approprié.

* M. S. Newman et J. A. Cathcart, *J. Org. Chem.* 5, 618 (1940).

TABLEAU 1. POLYBENZOQUINOLEINES DECrites

Composé	R _{NH₂} [*] %	R _{NHCOCH₃} [*] %	F. litt. °C	F. observé °C
I	50 ^a	75	174°	173-174° corr.
II	21 ^b	40	95-96°	95,5-96° corr.
IV	45 ^c	64	106-107°	97-98° corr.
V	—	43	170°	171-172° corr.
VI	80-90 ^d	80	230°	227-228° corr.
VII	<10 ^e	48	126°	127-128° corr.

*Rendements en dérivés aza-aromatiques purifiés, obtenus respectivement au départ des amines et des acétamides correspondantes.

^a J. W. Krueger et E. Mosettig, *J. Org. Chem.* **5**, 313 (1940).

^b J. W. Cook et W. H. S. Thompson, *J. Chem. Soc.* 395 (1945).

^c J. W. Krueger et E. Mosettig, *J. Amer. Chem. Soc.* **58**, 1311 (1936).

^d J. W. Krueger et E. Mosettig, *J. Org. Chem.* **3**, 317 (1938).

^e Ng. Ph. Buu-Hoi, *J. Org. Chem.* **19**, 721 (1954).

2. Réaction de Doebner-von Miller

En ce qui concerne la réaction de Doebner-von Miller, nous avons tout d'abord constaté dans le cas de la préparation de deux dérivés nouveaux: les 3-méthyl-naphto[1,2-f]quinoléine (IVa) et 2-méthyl-naphto[2,1-f]quinoléine (VIA) que le procédé classique⁴ qui utilise le chlorhydrate d'amine, en présence de crotonaldéhyde, de paraldéhyde ou d'acétaldéhyde dans l'acide chlorhydrique à reflux, ne donne que des rendements médiocres (5 à 10%). De plus, la base obtenue doit être purifiée par l'intermédiaire de son picrate.

Cassaday et Bogert⁵ signalent les mêmes difficultés dans le cas de la 3,6-diméthyl-10-isopropynaphto[1,2-f]quinoléine, obtenue à partir du 3-aminorétène.

Nous inspirant de deux travaux publiés dans la littérature, nous avons mis au point des conditions opératoires nouvelles, qui nous ont permis d'obtenir la 3-méthylbenzo[f]quinoléine III déjà décrite⁴ et la 2-méthylnaphto[2,1-f]quinoléine (VIA) avec des rendements voisins de 50%.

Le premier travail (brevet de l'I. G. Farben)⁶ préconise l'emploi de l'amine libre ou d'un dérivé N-substitué, qui peut être libéré dans le milieu réactionnel, de crotonaldéhyde (d'acétaldéhyde ou de paraldéhyde) en présence d'un oxydant doux tels les acides arsénique ou *m*-nitrobenzénèsulfonique en solution dans l'acide sulfurique.

Dans le second travail, Campbell⁷ obtient d'excellents rendements en dérivés de la lépidine, en traitant le chlorhydrate d'amine dans l'éthanol à 95% en présence de chlorure ferrique, de chlorure de zinc et de la méthylvinylcétone.

Pour notre part, nous avons exclu l'emploi de l'acide sulfurique qui pourrait provoquer des réactions de sulfonation du dérivé aromatique. Nous avons choisi de traiter l'amine N-acétylée dans l'éthanol à 95% en présence d'acide chlorhydrique concentré, de chlorure de zinc, de *m*-nitrobenzénèsulfonate de sodium et de crotonaldéhyde fraîchement distillé. Ce dernier est ajouté par portion après 1 heure, 4 heures

^a O. Doebner et W. von Miller, *Ber. Dtsch. Chem. bes* **17**, 1711 (1884).

^b S. A. Cassaday et M. T. Bogert, *J. Amer. Chem. Soc.* **63**, 703 (1941).

^c M. A. Kunz, G. Kochendoerfer et K. Köberle, I. G. Farben, Ger. 567,273; *Chem. Abstr.* **27**, 1362 (1933).

^d K. N. Campbell, U.S. 2,451,610; *Chem. Abstr.* **43**, 1443 (1949).

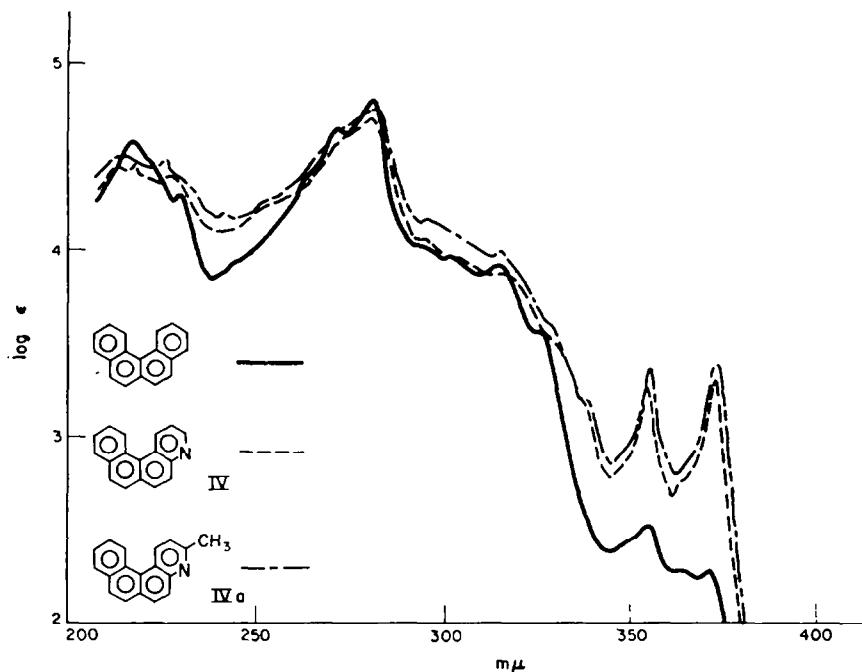


FIG. 2 Spectres UV des dérivés azotés du benzo[c]phénanthrène. Solvent: Cyclohexane, λ en $m\mu$, ($\log \epsilon$).

— Benzo[c]phénanthrène.

λ_{\max} 371(2.29), 354(2.52), 326(3.58), 314(3.92), 302(3.97), 281(4.82), 271(4.67), 229(4.32), 216(4.59).

λ_{\min} 368(2.23), 344(2.40), 328(3.88), 299(3.96), 275(4.63), 238(3.85), 227(4.28).

- - - - Naphtho[1,2-f]quinoxaline (IV).

λ_{\max} 372(3.29), 354(3.22), 316(3.87), 280(4.69), 226(4.39), 217(4.46), 212(4.45).

λ_{\min} 361(2.67), 344(2.78), 313(3.86), 238(4.10), 223(4.36), 216(4.41).

- - - - 2-Méthyl-naphtho[1,2-f]quinoxaline (IVa).

λ_{\max} 373(3.38), 355(3.31), 315(3.98), 295(4.16), 280(4.74), 240(4.18), 225(4.45), 214(4.51).

λ_{\min} 362(2.79), 345(2.84), 312(3.97), 293(4.15), 243(4.16), 239(4.17), 222(4.43).

et 24 heures de reflux du mélange réactionnel. La base, libérée du filtrat acide, est purifiée par chromatographie sur alumine et cristallisée dans un solvant approprié.

Les spectres UV des produits nouveaux ont été relevés en solution dans le cyclohexane (Figs. 2, 3, 4 et 5).

Les spectres RMN seront décrits et commentés dans une prochaine publication. Ces spectres, ainsi que les spectres UV, permettent d'établir les structures des six produits nouveaux.

Les résultats obtenus au cours de ce travail confirment que dans les cas où la cyclisation du noyau azoté est susceptible d'engendrer 2 isomères, l'isomère non linéaire, c'est-à-dire le plus encombré, se forme préférentiellement.

PARTIE EXPERIMENTALE

Réaction de Skraup

Procédé général

Dans une réaction type, on mélange 0.002M d'acétamide à 0.0004M de sulfate ferreux, 0.001M de nitrobenzène fraîchement distillé et 0.002M d'acide borique solide. On ajoute du glycérol

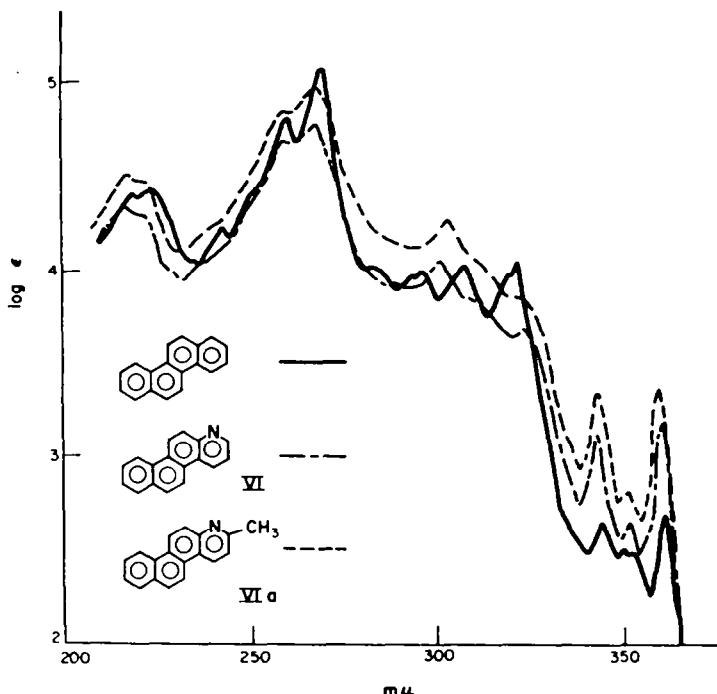


FIG. 3 Spectres UV des dérivés azotés du chrysène. Solvant: cyclohexane, λ en $m\mu$, ($\log \epsilon$).

— Chrysène.

λ_{\max} 361(2.71), 353(2.50), 350(2.51), 344(2.67), 320(4.04), 306(4.03), 295(4.00), 282(4.03)
268(5.08), 259(4.81), 242(4.22), 222(4.42).

λ_{\min} 357(2.27), 351(2.49), 349(2.48), 340(2.49), 313(3.76), 300(3.85), 288(3.91), 280
(4.02), 262(4.69), 244(4.19), 235(4.04).

- - - - Naphto[2,1-f]quinoléine (VI).

λ_{\max} 360(3.20), 352(2.63), 343(3.16), 322(3.70), 300(4.06), 286(3.95), 267(4.78), 216(4.34)
 λ_{\min} 354(2.49), 349(2.56), 338(2.76), 319(3.66), 292(3.91), 285(3.94), 231(3.97).

- - - 2-Méthyl-naphto[2,1-f]quinoléine (VIa).

λ_{\max} 359(3.37), 351(2.82), 343(3.35), 302(4.27), 267(4.99), 258(4.85), 216(4.51).

λ_{\min} 354(2.67), 348(2.77), 338(2.95), 293(4.13), 260(4.84), 231(4.10).

en quantité suffisante (environ 50 ml) pour permettre le chauffage à reflux du milieu réactionnel rendu homogène par une bonne agitation mécanique. On additionne ensuite goutte à goutte 0.01 mole d'acide sulfurique concentré. Un chauffage très progressif du mélange pendant la première heure, est suivi d'un reflux modéré pendant six heures. Après refroidissement et dilution par l'eau, on élimine le nitrobenzène par entraînement à la vapeur d'eau. Les eaux-mères refroidies sont alcalinisées par une solution de soude à 10%. La base est filtrée, essorée et extraite au chloroforme, dans un Soxhlet, pendant 24 heures. La solution chloroformique, séchée sur du sulfate de soude anhydre, est ensuite évaporée. Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne d'alumine dans le benzène. Le dérivé quinoléique s'obtient par élution au mélange benzène-chloroforme (1:1). Il est ensuite purifié par cristallisation dans un solvant approprié, après traitement au noir animal.

Benzon [h] naphto [2, 1-f] quinoléine (VIII). Ce composé a été obtenu par le procédé général décrit ci-dessus au départ du 5-acétylaminobenzo [c] phénanthrène⁸. Il est isolé avec un rendement de 40% après chromatographie sur alumine. La benzo [h] naphto [2, 1-f] quinoléine cristallise sous forme de petites aiguilles blanches (noir animal) dans le mélange benzène-hexane. F. 123-124° corr. C₂₁H₁₄N (P.M. 279.32). Calc: C, 90.3; H, 4.7; N, 5.0; Trouvés: C, 90.4; H, 4.3; N, 5.1%).

⁸ M. S. Newman et J. Blum, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 1835 (1964).

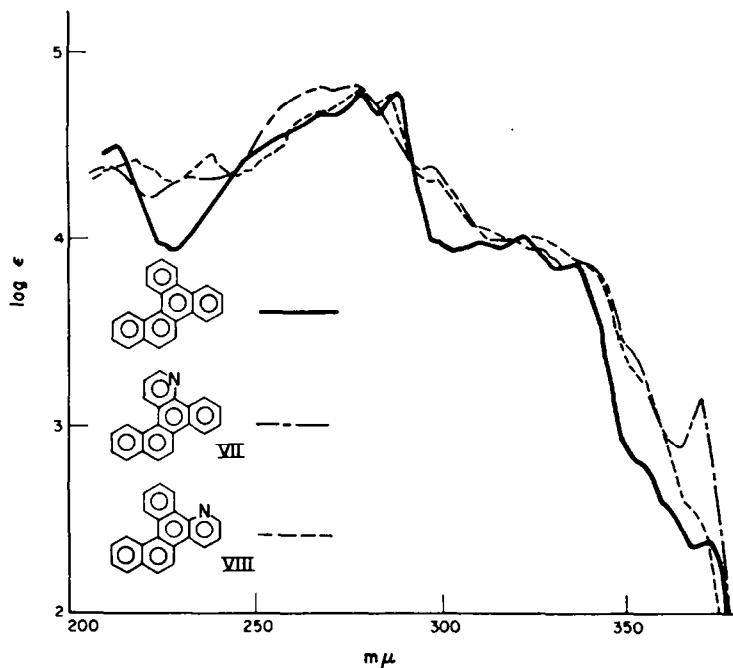


FIG. 4 Spectres UV des dérivés azotés du benzo[g]chrysène. Solvant: cyclohexane, λ en $m\mu$, ($\log \epsilon$).

— Benzo[g]chrysène

λ_{\max} 371(2.40), 352(2.81), 334(3.86), 321(4.00), 309(3.98), 287(4.79), 277(4.78), 267 (4.67), 212(4.49).

λ_{\min} 368(2.36), 330(3.85), 314(3.95), 302(3.94), 282(4.66), 270(4.66), 228(3.93).

- - - - Benzo[h]naphtho[1,2-f]quinoléine VII.

λ_{\max} 369(3.15), 354(3.25), 336(3.88), 318(3.99), 296(4.39), 275(4.82), 232(4.32), 212(4.38).

λ_{\min} 363(2.88), 332(3.85), 316(3.98), 294(4.37), 236(4.31), 220(4.22).

- - - - Benzo[h]naphtho[2,1-f]quinoléine VIII.

λ_{\max} 370(2.48), 355(3.21), 321(4.02), 297(4.31), 285(4.76), 276(4.79), 237(4.43), 217 (4.41).

λ_{\min} 317(4.00), 295(4.30), 281(4.72), 244(4.34), 226(4.29).

Phénanthro[9,10-f]quinoléine (IX). Ce composé a été obtenu par le procédé général décrit plus haut au départ du 2-acétylaminotriphénylène lui-même préparé avec un rendement de 65% par une réaction de Schmidt sur le 2-acétyl-triphénylène en présence de NaN_3 dans l'acide trichloracétique.⁹

La phénanthro[9,10-f]quinoléine est isolée avec un rendement de 38% après chromatographie sur alumine. Elle cristallise sous forme de petits cristaux blancs (noir animal) dans le mélange benzène-hexane. F. 201.5-202° corr. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}$ (P.M. 279.32). Calc: C, 90.3; H, 4.7; N, 5.0. Trouvés: C, 90.4; H, 4.9; N, 4.9%.)

Phénanthro[9,10-h]quinoléine (X). Ce dérivé a été obtenu par le procédé général décrit plus haut au départ du 1-acétylaminotriphénylène.¹⁰ Il est isolé avec un rendement de 11% après chromatographie sur alumine. La base cristallise sous forme de petits cristaux blancs (noir animal) dans l'hexane. F. 137-138° corr. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}$ (P.M. 279.32). Calc: N, 5.0. Trouvés: N, 4.7%).

Bi-10,10'-benzo[gl]quinoléine (XI.) Ce dérivé a été obtenu par le procédé général décrit ci-dessus au départ du 2,2'-bis(acétylaminino)1,1'-dinaphthyle.¹¹ Après chromatographie sur silice dans le mélange benzène-chloroforme et cristallisation dans le chloroforme, on isole la base sous forme de

⁹ J. R. Dice et P. A. Smith, *J. Org. Chem.* **14**, 179 (1949).

¹⁰ P. M. G. Bavin et M. J. S. Dewar, *J. Chem. Soc.* **164** (1956).

¹¹ W. M. Cumming et G. Howie, *J. Chem. Soc.* **528** (1932).

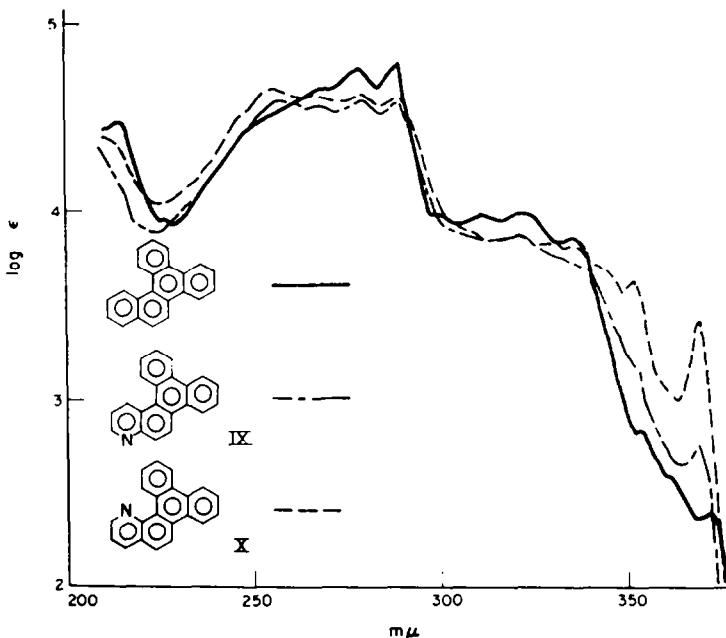


FIG. 5 Spectres UV des dérivés azotés du benzo[g]chrysène. Solvant: cyclohexane, λ en $m\mu$, ($\log \epsilon$).

— Benzo[g]chrysène. (voir valeurs des extrema Fig. 4.)

- - - - Phénanthro[9,10-f]quinoléine (IX).

λ_{\max} 369(2.74), 355(2.97), 320(3.87), 288(4.59), 278(4.61), 257(4.61).

λ_{\min} 364(2.64), 313(3.85), 284(4.54), 271(4.55), 223(3.91).

- - - - Phénanthro[9,10-f]quinoléine X.

λ_{\max} 369(3.42), 351(3.63), 335(3.82), 328(3.83), 318(3.87), 288(4.62), 278(4.63), 266 (4.63), 254(4.66).

λ_{\min} 363(2.99), 348(3.57), 332(3.81), 326(3.82), 312(3.85), 284(4.56), 273(4.59), 260 (4.62), 224(4.05).

petits cristaux jaunes avec un rendement de 54%. F. 360° corr. $C_{28}H_{14}N_2$ (P.M. 336.4). Calc: C, 87.6; H, 4.5; N, 7.9. Trouvés: C, 87.7; H, 4.5; N, 8.0%.)

4-Diacétylamino-phénanthrène. Un mélange de 0.4 g (0.002 mole) de 4-aminophénanthrène, 3 ml d'anhydride acétique et 9 ml de pyridine est chauffé deux heures au bain-marie bouillant. Après refroidissement et élimination des réactifs, le résidu est repris dans le chloroforme. La solution, lavée plusieurs fois à l'acide chlorhydrique dilué et à l'eau, est séchée sur du sulfate de soude anhydre. Après distillation du solvant, le résidu cristallise dans le mélange éthanol-eau en fines aiguilles blanches. F. 122-123°, Rendement: 87%. $C_{18}H_{15}NO_2$ (P.M. 277.31). Calc: C, 78.0; H, 5.5; N, 5.1. Trouvés: C, 77.6; H, 5.5; N, 5.0%.

Réaction de Doeblner-von Miller

(a) Au départ des chlorhydrates d'arylaminés

3-Méthyl-naphto[1,2-f]quinoléine (IVa). Ce composé nouveau a été obtenu par la réaction classique de Doeblner-von Miller⁴ qui consiste à chauffer à reflux pendant plusieurs heures, 0.02 mole du chlorhydrate de 3-aminophénanthrène, 0.02 mole de paraldéhyde dans 40 ml d'acide chlorhydrique concentré. En fin de réaction, on dilue à l'eau et on élimine les goudrons par filtration de la solution chaude. Après refroidissement du filtrat on précipite la base par une solution de soude à 10%. Le précipité jaune, filtré et essoré, est extrait au benzène pendant 24 heures, dans un Soxhlet. La solution benzénique est séchée sur du sulfate de soude anhydre puis distillée. La résidu est chromatographié sur alumine dans le benzène. La base ainsi séparée doit encore être purifiée par l'intermédiaire de

son picrate (F. 235-236°) qui est ensuite décomposé par une nouvelle chromatographie sur alumine. La base, obtenue avec un rendement de 10%, cristallise dans l'hexane sous forme de petites aiguilles incolores (noir animal). F. 110-111° corr. (procédé amélioré: voir sous b ci-après). $C_{12}H_{15}N$ (P.M. 243-29). Calc: C, 88.9; H, 5.4; N, 5.8. Trouvés: C, 88.5; H, 5.7; N, 5.7%.)

2-Méthyl-naphto[2,1-f]quinoléine (VIa). Ce nouveau dérivé a été préparé, au départ du chlorhydrate de 2-aminophénanthrène, par une réaction identique à celle décrite plus haut. La base purifiée par l'intermédiaire de son picrate (F. 255-257°) est obtenue avec 5% de rendement. Elle cristallise dans le mélange benzène/hexane en petites aiguilles incolores (noir animal). F. 180-181°. ($C_{12}H_{15}N$ (P.M. 243-29). Calc: C, 88.9; H, 5.4; N, 5.8. Trouvés: C, 88.8; H, 5.4; N, 6.0%.)

(b) *Au départ des N-acétylarylamines*

3-Méthylbenzo[f]quinoléine (III). Ce dérivé déjà décrit antérieurement a été préparé de la façon suivante: on dissout 0.02 mole de 2-acétylaminophénanthrène dans 100 ml d'éthanol à 95% et 20 ml d'acide chlorhydrique concentré. A ce mélange on ajoute 0.012 mole de m-nitrobenzènesulfonate de sodium et 0.0025 mole de chlorure de zinc. Après une heure de reflux, on ajoute goutte à goutte 0.02 mole de crotonaldéhyde au mélange réactionnel. Cette opération est répétée après 4 heures et 20 heures de chauffage à reflux. Après refroidissement, l'éthanol est distillé, le résidu est dissout dans le chloroforme et extrait plusieurs fois à l'acide chlorhydrique dilué. La phase acide est alcalinisée par de la soude à 10%. La base libérée est alors extraite au chloroforme. La solution chloroformique est séchée sur du sulfate de soude anhydre puis distillée. Le résidu obtenu est chromatographié sur alumine dans le benzène. La base obtenue avec un rendement de 46%, cristallise en longues aiguilles blanches dans le mélange éthanol-eau. F. 81° litt. 82°.*

2-Méthyl-naphto[2,1-f]quinoléine (VIa). Ce composé déjà décrit en (a) a été préparé par le procédé décrit en détail ci-dessus pour le dérivé III. L'isolement du produit a cependant été modifié en raison du fait que son chlorhydrate précipite par refroidissement du milieu réactionnel. La base, libérée du chlorhydrate qui a été filtré, est purifiée par chromatographie sur alumine (benzène). Rendement 37%. Le filtrat, traité par le procédé mis au point dans le cas du dérivé III, fournit encore 12% de produit désiré. Rendement global 49%. F. 180-181°.

Les spectres UV ont été relevés sur un spectrophotomètre Zeiss P.M.Q. II dans le cyclohexane.

Nous remercions Mme S. Frank-Frederic, Dr. Sc. qui a effectué les micro-analyses de nos composés.

Nous exprimons notre reconnaissance au *Fonds de la Recherche Scientifique Fondamentale Collective* pour le subside qui nous a été accordé.