

RELATIONS ENTRE LA STRUCTURE CHIMIQUE DE QUELQUES ACIDES ARYLPHTALAMIQUES ET LEUR ACTION SUR LA REPONSE GEOTROPIQUE DE RACINES

C. MENTZER, A. RESPLANDY, N. DAT-XUONG,* A. M. HIRSCH,
P. LE ROUX et R. MAGNAN

Laboratoire de Chimie Appliquée aux Corps Organisés, Muséum National d'Histoire Naturelle,
63, rue de Buffon, Paris V, France

(Reçu le 12 Janvier 1966)

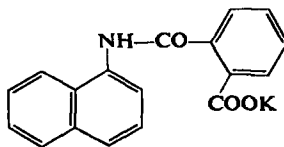
Résumé—Les auteurs ont voulu vérifier si le concept de cycle potentiel formulé par Dodds pour expliquer l'activité pharmacologique du stilboestrol, et illustré par les recherches immunologiques d'Erlenmeyer, permet de prévoir l'activité d'analogues structuraux de l'acide *N*-(chromannyl-6)-phtalamique sur la réponse géotropique de racines de lentilles.

En fait, l'activité des acides *N*-(alcoyloxy-4-phényl)-phtalamiques augmente bien avec le nombre d'atomes de carbone de la chaîne latérale, mais dès le 2-ème terme leur activité est supérieure à celle de l'acide *N*-(chromannyl-6)-phtalamique.

Abstract—The intention of the authors has been to determine whether the conception of a potential cycle as formulated by Dodds, to explain the pharmacological activity of stilboestrol, and as illustrated by the immunologic studies of Erlenmeyer, could foreshadow the activity of structurally related analogues of *N*-(chromannyl-6)-phtalamic acid on the geotropic response of lentil roots.

In fact, the activity of *N*-(alkyloxy-4-phenyl)-phtalamic acids increases with the number of atoms of the carbon side chain, but from 2 carbon atoms onwards their activity is greater than that of *N*-(chromannyl-6)-phtalamic acid.

EN 1950 l'un d'entre nous a montré en collaboration avec Nétien que des graines de plusieurs espèces d'angiospermes traitées préalablement par une solution d' α -naphthylphtalamate de potassium (I), présentent au cours de leur germination des anomalies fort curieuses, qui se traduisent plus particulièrement par une inversion de la réponse géotropique des racines.¹



(I)

Des recherches ultérieures ont montré qu'une telle perturbation du géotropisme n'est pas provoquée uniquement par la substance (I), mais par toute une série de composés apparentés.^{2, 3}

* Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette (S & O).

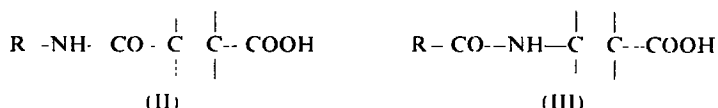
¹ C. MENTZER et G. NÉTIEN, *Bull. Soc. Linnéenne Lyon*, 19, 102 (1950).

² D. DAUBIGNY, Diplôme d'Etudes supérieures, Faculté des Sciences, Paris (1964).

³ C. MENTZER, D. MOLHO et H. PACHÉCO, *Bull. Soc. Chim. Biol.* 32, 572 (1950).

Il a été ainsi prouvé que l'action biologique est liée au groupement d'atomes (II) dans lequel R peut être un système aromatique ou hétérocyclique; mais les règles concernant l'influence de la nature du radical R sur le comportement pharmacologique de la molécule sont encore peu connues.

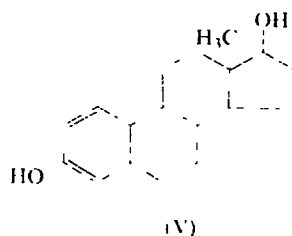
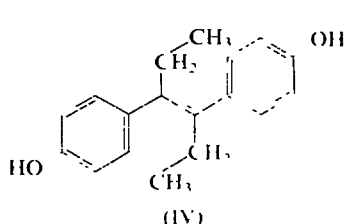
Nous savons, par contre, que la permutation du carbonyle et du groupement NH s'accompagne toujours d'une perte d'activité. Ainsi les composés répondant à la formule générale (III) ne modifient en aucune façon le géotropisme des racines.



Au cours des 15 dernières années, plusieurs auteurs ont eu recours à l'acide α -naphtyl-phtalamique dans leurs recherches sur le mécanisme de la courbure géotropique d'organes végétaux.⁴⁻⁷ En particulier, deux d'entre nous⁸ ont montré que chez plusieurs espèces de légumineuses, les composés de ce type provoquent une accumulation de proline qui pourrait être impliquée d'une façon encore à élucider dans le phénomène de la courbure géotropique, car il n'est pas exclu que ces produits puissent agir comme des antimétabolites susceptibles de bloquer une chaîne de réactions liée au tropisme, avec mise hors circuit de certains acides aminés. Cependant l'étude des relations structurales dans ce domaine reste à développer.

Afin d'essayer de préciser les relations existant entre l'activité sur le géotropisme de plantules et la constitution des acides arylphtalamiques, nous avons envisagé d'examiner si le concept de cycle potentiel s'applique à cette série.

Nous rappelons que la notion de cycle potentiel a été introduite par Dodds⁹ pour interpréter la similitude d'action oestrogène du stilboestrol (IV) et de l'oestradiol (V) et a été reprise au cours de nombreuses recherches.¹⁰



L'hypothèse des deux cycles potentiels dans le stilboestrol, formulée à la suite de résultats biologiques, semble conforme aux données radio-cristallographiques publiées en 1946 par Macovski et Georgescu.¹¹ Parmi les substances organiques susceptibles d'exister sous forme pseudocyclique, on peut encore citer les dérivés alcoylés de la parahydroxyaniline, étudiés

⁴ H. M. DE BOOIS, H. P. BOUTFIER et D. I. ZANDEL, *Koninkl. Ned. Akad. Wetenschap, Proc. Ser. C* **63**, 375 (1960).

⁵ G. W. KEIT, JR., *Botan. Gaz.* **122**, 51 (1960).

⁶ A. R. SCHRANK, *Plant Physiol.* **36**, 727 (1961).

⁷ T.-M. T. CHING, R. H. HAMILTON et R. S. BANDURSKI, *Physiol. Plantarum* **9**, 546 (1956).

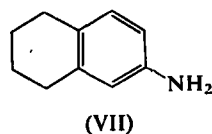
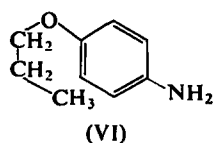
⁸ A. M. HIRSCH et C. MENTZER, *Compt. Rend.* **259**, 1262 (1964).

⁹ E. C. DODDS, L. GOLBERG, W. LAWSON et R. ROBINSON, *Proc. Roy. Soc. (London)* **B127**, 140 (1939).

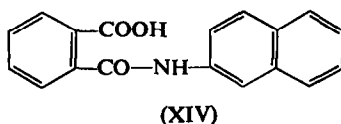
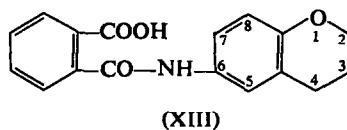
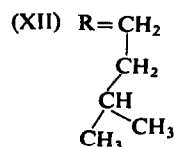
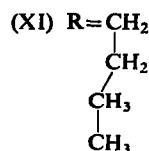
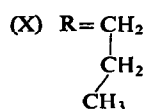
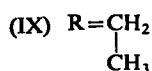
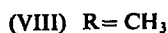
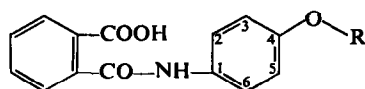
¹⁰ C. MENTZER, *Actualités Pharmacologiques*, p. 159. Masson, Paris (1950).

¹¹ E. MACOVSKI et J. GEORGESCU, *Bull. Sect. Sci. Acad. Roumaine* **28**, 645 (1946).

par Erlenmeyer et Berger¹² qui ont mis en évidence, grâce à la méthode immunologique,¹³ l'analogie structurale entre la *n*-propoxyaniline (VI) et l'amino-6 tétraline (VII): les résultats obtenus incitent à préférer la structure pseudocyclique (VI) plus proche de celle de (VII).



Nous avons donc comparé l'activité, sur la réponse géotropique de racines de lentilles, d'acides *N*-(alcoxy-4-phényl)-phthalamiques (VIII–XII) qui comportent théoriquement tous les stades de la formation du cycle potentiel correspondant à l'acide *N*-(chromannyl-6)-phthalamique (XIII) ou à des dérivés substitués de celui-ci.



Comme l'acide *N*-phényl-phthalamique est bien moins actif que ses homologues naphthaléniques, on pouvait s'attendre à une augmentation d'activité par allongement de la chaîne alcoylée fixée sur la molécule, en para par rapport au groupement —NH—CO—. De même le dérivé *n*-propoxylé de l'acide *N*-phényl-phthalamique (X) et le dérivé phthalylé de l'amino-6 chromanne (XIII) semblaient a priori devoir présenter une activité maxima, en raison de leur similitude avec l'acide β -naphtyl-phthalamique (XIV) qui était jusqu'ici considéré comme le terme le plus actif de cette série.

¹² H. ERLÉNMEYER et E. BERGER, *Biochem. Z.* **255**, 429 (1932).

¹³ V. TOMSICK, H. SCHWARZWEISS, M. TRISSLER et H. ERLÉNMEYER, *Helv. Chim. Acta* **32**, 31 (1949).

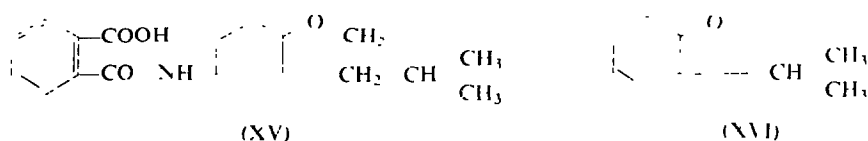
En fait, les résultats réunis dans le tableau I ne sont pas complètement en accord avec de telles prévisions. Dans l'ensemble, ces essais montrent que le pouvoir inhibiteur augmente effectivement par allongement du substituant R, mais la simple analogie entre les molécules étudiées et le dérivé naphthalénique (I) ne suffit nullement pour interpréter les données expérimentales. En effet le pourcentage des racines ayant subi une inversion de courbure est plus élevé à la suite d'un traitement par (XI ou XII) que par (X) ou par (XIII). D'autre part, l'activité de (XI) et de (XII) dépasse même celle de (XIV), ce qui nous permet de les considérer comme les molécules les plus actives qui ont été jusqu'ici étudiées.

TABLEAU I. RÉPONSE GÉOTROPIQUE DE RACINES À DES ACIDES ARYLPH TALAMIQUES

Acide	Concentration (M)				
	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}
<i>N</i> -(méthoxy-4-phényl)-phtalamique (VIII)	$26 \pm 5,25$	$15 \pm 5,76$	$6,2 \pm 2,16$		
<i>N</i> -(éthoxy-4-phényl)-phtalamique (IX)	$42 \pm 10,9$	$31 \pm 12,6$	$18 \pm 8,27$	7 ± 3	
<i>N</i> -(propoxy-4-phényl)-phtalamique (X)	$34 \pm 8,07$	$24 \pm 9,48$	$12 \pm 3,72$	$2,3 \pm 2,11$	
<i>N</i> -(butoxy-4-phényl)-phtalamique (XI)	$54 \pm 7,37$	$46 \pm 11,1$	$34 \pm 8,83$	$15 \pm 2,33$	
<i>N</i> -(isoamyloxy-4-phényl)-phtalamique (XII)	$47 \pm 7,4$	$43 \pm 8,1$	$37 \pm 6,65$	$24 \pm 7,63$	$11,6 \pm 5,57$
<i>N</i> -(chromannyl-6)-phtalamique (XIII)	$26 \pm 5,77$	$12 \pm 5,8$	$0,8 \pm 1,66$		
<i>N</i> -(β -naphthyl)-phtalamique (XIV)	$35 \pm 10,5$	$30 \pm 8,42$	$19 \pm 4,80$	$4 \pm 2,83$	

% de racines dont la réponse géotropique est inversée en fonction de la concentration en acide arylphtalamique (moyenne de 10 répétitions et écart-type σ).

On remarquera enfin que l'activité particulièrement élevée de (XII) pourrait peut-être s'expliquer en considérant que ce produit ne devrait pas être rattaché à une série de dérivés du chromanne mais, selon le schéma (XV), intégré dans un ensemble de composés comportant le groupement isopropylbenzofuranne (XVI) commun à un grand nombre de substances d'origine végétale.



PARTIE EXPERIMENTALE

Essais Physiologiques

Dans un lot homogène de lentilles, variété "large blonde" de Vilmorin (*Ervum lens* L.), on prélève des échantillons de 50 graines qu'on laisse imbiber pendant 24 hr, soit dans de l'eau distillée pour les témoins, soit dans des solutions d'arylphtalamate de potassium. Ces graines sont ensuite égouttées et mises à germer dans des boîtes de Pétri (dia. 10-12 cm) sur un lit de coton imprégné d'eau distillée. Après 48 hr de germination, on détermine le pourcentage de racines qui se développent au-dessus de l'horizontale, la coiffe plus ou moins tournée vers le haut.

Bien qu'on obtienne quelquefois des inversions spectaculaires ce test n'a d'autre prétention que de renseigner sur l'activité relative de substances d'une même série sans faire appel à des techniques compliquées.

Les valeurs figurant au tableau sont la moyenne de 10 répétitions (500 lentilles).

Préparation des Acides Arylphthalamiques

Ces acides sont préparés en portant quelques minutes à l'ébullition un solvant approprié, généralement l'acétate d'éthyle, dans lequel on a dissous des quantités équimoléculaires d'anhydride phthalique et d'une amine judicieusement choisie.

Le produit brut qui se sépare soit par cristallisation spontanée, soit après élimination partielle ou totale du solvant est épuisé par une solution saturée de bicarbonate de sodium afin d'éliminer éventuellement l'imide qui peut se former par déshydratation de l'acide arylphthalamique. En acidifiant la solution ainsi obtenue, on précipite la substance recherchée que l'on cristallise dans l'éthanol aqueux.

Nous indiquons ci-après les caractères analytiques des produits que nous avons expérimentés.

Acide N-(méthoxy-4-phényl)-phthalamique. $C_{15}H_{13}O_4N$; F. 158°. Analyse: Calc. C, 66,41; H, 4,83; N, 5,16. Tr. C, 66,16; H, 5,05; N, 5,27%. U.V. (éthanol) $\lambda_{\max}$: 231 m μ ; I.R. (Nujol) $\lambda_{\max}$: 3,0–5,96–6,08–6,24–6,60 μ .

Acide N-(éthoxy-4-phényl)-phthalamique. $C_{16}H_{15}O_4N$; F. 170°. Analyse: Calc. C, 67,36; H, 5,30; N, 4,91. Tr. C, 67,56; H, 5,9; N, 4,89%. U.V. (éthanol) $\lambda_{\max}$: 229 m μ ; I.R. (Nujol) $\lambda_{\max}$: 3,0–5,90–6,08–6,26–6,60 μ .

Acide N-(n-propoxy-4-phényl)-phthalamique. $C_{17}H_{17}O_4N$; F. 173°. Analyse: Calc. C, 68,21; H, 5,73; N, 4,68. Tr. C, 68,12; H, 5,68. U.V. (éthanol) $\lambda_{\max}$: 229 m μ ; I.R. (Nujol) $\lambda_{\max}$: 3,0–5,90–6,06–6,26–6,60 μ .

Acide N-(n-butoxy-4-phényl)-phthalamique. $C_{18}H_{19}O_4N$; F. 148°. Analyse: Calc. C, 68,99; H, 6,11; N, 4,47. Tr. C, 69,32; H, 6,28. U.V. (éthanol) $\lambda_{\max}$: 229 m μ ; I.R. (Nujol) $\lambda_{\max}$: 3,0–5,94–6,12–6,24–6,61 μ .

Acide N-(isoamyloxy-4-phényl)-phthalamique. $C_{19}H_{21}O_4N$; F. 145°. Analyse: Calc. C, 69,70; H, 6,47; N, 4,28. Tr. C, 69,71; H, 6,18; N, 4,38. U.V. (éthanol) $\lambda_{\max}$: 230 m μ ; I.R. (Nujol) $\lambda_{\max}$: 3,0–5,80–6,12–6,22–6,43–6,60 μ .

Acide N-(chromamyl-6)-phthalamique. $C_{17}H_{15}O_4N$; F. 192°. Analyse: Calc. C, 68,67; H, 5,08; N, 4,71. Tr. C, 68,72; H, 5,33; N, 4,76. U.V. L'absorption croît continuellement de 350 m μ à 220 m μ ; I.R. (Nujol) $\lambda_{\max}$: 3,0–5,82–6,14–6,22–6,40–6,68 μ .

Préparation des Amines

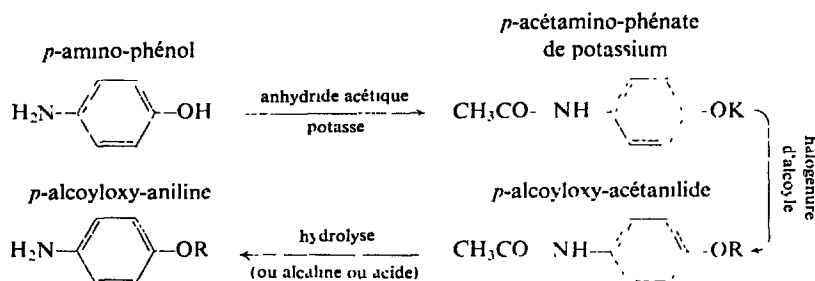
(a) *p-Alcoyloxyanilines.* La *p*-méthoxy-aniline ou *p*-anisidine ainsi que la *p*-éthoxy-aniline ou *p*-phénétidine du commerce sont purifiées par deux distillations fractionnées consécutives.

La *p*-propoxy-aniline¹⁴ (E_{15} 146–147°, $n_D^{25} = 1,5455$), la *p*-n-butoxy-aniline¹⁴ (E_{13} 146–147°, $n_D^{28} = 1,5398$) et la *p*-isoamyloxy-aniline¹⁴ (E_{11} 146–147°, $n_D^{26} = 1,5302$) sont obtenues par condensation du *p*-acétamino-phénate de potassium¹⁵—au lieu du *p*-formamido-

¹⁴ N. P. BUU-HOI, N. DAT-XUONG et N. H. NAMG, *J. Chem. Soc.* 1573 (1955).

¹⁵ N. P. BUU-HOI, M. GAUTHIER et N. DAT-XUONG, *Bull. Soc. Chim. France* 2154 (1962).

phénate de potassium—respectivement avec les bromures de *n*-propyle, de *n*-butyle et d'isoamyle selon le schéma suivant :



(b) *Amino-6 chromanne*. L' amino-6 chromanne a été préparé d'après la technique de Hach¹⁶ consistant à réduire par l'hydrogène en légère surpression et à la température ambiante le nitro-6 chromanne obtenu en traitant du chromanne par de l'acide nitrique de densité 1,38.

¹⁶ V. HACH, *Collection Czech. Chem. Commun.* **24**, 3137 (1959).