

Analogues méso-hétérocycliques du dihydro-9,10 anthracène. XII - Sur quelques indoles dérivés de la dibenzo-*p*-dioxine (*).

Germain Saint-Ruf, Alain Chalot, Bernard Lobert et Do Phuoc Hien

Centre Marcel Delépine du CNRS, 45045 Orléans Cédex, France

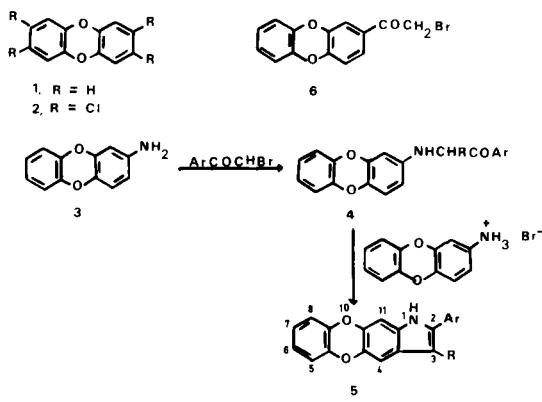
Reçu le 28 février 1975

L'amino-2 dibenzo-*p*-dioxine se condense facilement avec les ω -bromocétones pour donner des arylméthylamino-2 dibenzo-*p*-dioxines qui subissent, dans certaines conditions, la cyclisation indolique de Möhlau-Bischler. Il a été ainsi préparé plusieurs indolo[5,6-*b*]benzodioxine-1,4 dont on a étudié les effets biochimiques sur la zoxazolamine hydroxylase chez le Rat.

L'attention a été attirée au cours de ces dernières années sur la dibenzo-*p*-dioxine (**1**) en raison des extraordinaires propriétés biocides de certains de ses dérivés halogénés (**1**). Il a été montré en particulier que la tétrachloro-2,3,7,8 dibenzo-*p*-dioxine (**2**) entraînait, à des doses faibles chez l'animal, des perturbations profondes de l'équipement enzymatique et l'apparition de structures pseudo-acineuses dans le foie évoquant les effets biochimiques de certains cancérogènes polycycliques importants (2,3). Ceci nous a incités à entreprendre une étude détaillée de certains dérivés polysubstitués ou polycondensés de ce noyau.

Dans la présente note, nous rapportons la synthèse et les propriétés de quelques indoles obtenus à partir de l'amino-2 dibenzo-*p*-dibenzodioxine. Ces corps offrent un certain intérêt sur le plan biologique car l'indole lui-même et certains de ses dérivés les plus simples sont connus pour induire la leucémie chez les rongeurs (4).

Nous avons utilisé pour accéder à ces corps, la réaction de Möhlau-Bischler qui, comme nous l'avions déjà montré (5,6), constitue une excellente méthode de préparation des aryl-1 indoles. Le schéma 1 indique le processus de cette synthèse.



Les arylméthylamino-2 dibenzo-*p*-dioxines (**4**) ont été préparées avec de bons rendements en faisant agir différentes ω -bromocétones avec l'amino-2 dibenzo-*p*-dioxine, laquelle a été synthétisée selon la technique décrite précédemment (7); le tableau 1 donne les caractéristiques des produits obtenus. Les ω -bromocétones employées étaient déjà connues à l'exception de l' ω -bromoacétyl-2 dibenzo-*p*-dioxine (**6**) qui a été préparée par action du brome sur l'acétyl-2 dibenzo-*p*-dioxine dans l'acide acétique glacial sous lumière UV. Le tableau 2 donne les indications concernant les indoles obtenus par cyclisation de ces arylaminocétones. La cyclisation a été effectuée selon le procédé que nous avions mis au point dans un travail antérieur (5,6) dans l'huile de silicone. D'une manière générale, les rendements des indoles obtenus (30 à 60%) et la facilité de mise en application de la méthode de Möhlau-Bischler dans la préparation de ces indoles confirment nos premières observations concernant la supériorité de cette méthode sur celle plus classique de Fischer.

Les spectres IR (pastille de bromure de potassium, appareil Perkin-Elmer, modèle 457) de ces indoles présentent en gros des bandes caractéristiques aux fréquences propres à la dibenzo-*p*-dioxine (8,9) et aux indoles. Il apparaît en particulier, aux environs de 1350-1260 cm^{-1} , une forte bande d'absorption propre au noyau de la dibenzo-*p*-dioxine, attribuable à la liaison C-O-C (9). Par ailleurs, la présence dans tous ces spectres d'une bande assez intense vers 840-820 cm^{-1} attribuable à la liaison CH dans les positions 4 et 11 du noyau hétérocyclique montre bien que celui-ci est de structure "linéaire" (11) et qu'en conséquence la cyclisation se fait, comme dans le cas des dérivés du thianthrène (12), sur le sommet 3 du noyau de la dibenzo-*p*-dioxine plutôt que sur le sommet 1 comme aurait pu le laisser penser le calcul des densités électroniques (15). A noter enfin, que les bandes NH apparaissent chez tous les composés étudiés exactement à 3420 cm^{-1} .

Sur le plan biologique, nous avons examiné l'activité des indoles synthétisés vis à vis de la biosynthèse de la xoxazolamine hydroxylase, enzyme microsomique adaptative, chez le Rat. Le tableau 3 montre que parmi les 7 composés examinés, 3 sont fortement inducteurs: ce sont les composés **7**, **14** et **15** dont le pouvoir d'induction égale celui des plus puissants inducteurs tels que le benzo-[*a*]pyrène (13) et la tétrachloro-2,3,7,8 dibenzo-*p*-dioxine elle même (2). En revanche, comme nous l'avions déjà constaté dans le cas d'autres aryl-2 indoles (14), l'activité inductrice diminue lorsque le volume du substituant en position 2 augmente, et se trouve même inversée dans certains cas. C'est ainsi que la *p*-chlorophénol-2 indolo-[5,6-*b*]benzodioxine-1,4 (**8**) est un inhibiteur très fort puisqu'il augmente la durée de la paralysie de 62% par rapport aux témoins.

PARTIE EXPERIMENTALE

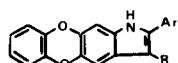
Préparation des arolylméthylamino-2 dibenzo-*p*-dioxines.

On chauffe au reflux pendant 3 à 4 h un mélange équimoléculaire d'amino-2 dibenzo-*p*-dioxine et d' ω -bromocétone dans de l'éthanol en présence d'un léger excès de bicarbonate de sodium; on essore le précipité formé après refroidissement, le lave abondamment à l'eau tiède et le recristallise dans de l'éthanol ou du benzène. Le tableau 1 donne les caractéristiques des composés préparés.

Préparation des indolo[5,6-*b*]benzodioxines-1,4.

On chauffe vers 230-240° pendant 10 mn environ, un mélange intime d'aroyméthylamino-2 dibenzo-*p*-dioxine (0,01 mole), d'amino-2 dibenzo-*p*-dioxine (0,02 mole) et de bromhydrate de cette amine (0,005 mole) dans de l'huile de silicone; après refroidissement, on reprend le mélange par de l'éther de pétrole, filtre et recristallise le solide obtenu dans un solvant approprié. Le tableau 2 donne les paramètres des indoles ainsi préparés.

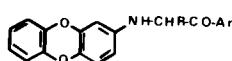
Tableau 2



No.	Ar	R	Rd%	F °C	Formule brute	Calc. %			Tr. %		
						C	H	N	C	H	N
7	Phénol	H	33	314	C ₂₀ H ₁₃ O ₂ N	80,3	4,4	4,7	80,1	4,5	4,6
8	<i>p</i> -Chlorophénol	H	30	>360	C ₂₀ H ₁₂ O ₂ NCl (a)	76,0	4,4	3,4	76,0	4,4	3,6
9	<i>p</i> -Xénol	H	30	>360	C ₂₆ H ₁₇ O ₂ N	83,2	4,6	3,7	83,2	4,8	3,7
10	<i>p</i> -Tolyl	H	30	272	C ₂₁ H ₁₅ O ₂ N	80,6	4,8	4,5	80,7	4,9	4,2
11	<i>p</i> -Méthoxyphénol	H	50	334	C ₂₁ H ₁₅ O ₃ N	76,6	4,6	4,3	76,5	4,7	4,2
12	<i>p</i> -Acétaminophénol	H	60	>360	C ₂₂ H ₁₆ O ₃ N ₂	74,1	4,5	7,8	74,1	4,6	7,7
13		H	60	>360	C ₂₆ H ₁₅ O ₄ N	77,1	3,7	3,5	76,9	3,8	3,3
14	Phénol	Phénol	43	242	C ₂₆ H ₁₇ O ₂ N	83,2	4,7	3,7	83,3	4,7	3,6
15	Phénol	Méthyl	50	170	C ₂₆ H ₁₇ O ₂ N	80,6	4,8	4,5	80,6	4,8	4,3

(a) Cristallise avec une molécule de benzène.

Tableau 1



Ar	R	Rd%	F °C	Formule brute	Calc. %			Tr. %		
					C	H	N	C	H	N
Phénol	H	90	200	C ₂₀ H ₁₅ O ₃ N	75,8	4,8	4,4	75,6	4,7	4,2
<i>p</i> -Chlorophénol	H	66	226	C ₂₀ H ₁₄ O ₃ NCl	68,3	4,0	4,0	68,1	4,1	3,9
<i>p</i> -Xénol	H	90	224	C ₂₆ H ₁₉ O ₃ N	79,5	4,8	3,5	79,6	4,8	3,5
<i>p</i> -Tolyl	H	83	208	C ₂₁ H ₁₇ O ₃ N	76,1	5,2	4,2	76,4	5,2	4,0
<i>p</i> -Méthoxyphénol	H	60	188	C ₂₁ H ₁₇ O ₄ N	72,7	4,9	4,0	72,5	4,9	3,9
<i>p</i> -Acétaminophénol	H	90	258	C ₂₂ H ₁₈ O ₄ N ₂	70,6	4,8	7,5	70,4	5,0	7,4
	H	82	285	C ₂₆ H ₁₇ O ₅ N	73,8	4,0	3,3	73,6	4,1	3,2
Phénol	Méthyl	50	172	C ₂₁ H ₁₇ O ₃ N	76,1	5,2	4,2	75,9	5,3	4,0
Phénol	Phénol	90	208	C ₂₆ H ₁₇ O ₃ N	79,5	4,8	3,5	79,4	4,8	3,6

Tableau 3

Action des indolo[5,6-*b*]benzodioxines sur la durée de la paralysie "zoaxazolamique" chez le Rat (a)

Composés	Durée de la paralysie en mn (b) rats traités	Durée de la paralysie en mn (b) rats témoins	Diminution ou Augmentation (%) (c)	P
7	54 ± 10 (6)	211 ± 30 (6)	≥ 74 ↓	< 0,01
8	341 ± 31 (6)	ibid.	≥ 62 ↑	< 0,01
9	292 ± 45 (6)	ibid.	≥ 38 ↑	< 0,01
10	250 ± 23 (6)	ibid.	≥ 18,5 ↑	0,02 < P < 0,05
11	205 ± 50 (6)	ibid.	--	NS
14	50 ± 3 (6)	ibid.	≥ 76 ↓	< 0,01
15	31 ± 3 (6)	ibid.	≥ 85 ↓	< 0,01

(a) Les expériences ont été faites sur des rats Wistar mâles âgés de 3 mois. On injecte à ces rats, par voie IP, 70 mg/Kg de zoaxazolamine; 24 h. auparavant, les animaux, à l'exception des témoins qui ne reçoivent que le solvant, du DMSO, ont reçu 20 mg/Kg du composé à examiner. La durée de la paralysie par rapport aux témoins indique l'activité du produit essayé. (b) Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de rats utilisés; la deuxième colonne de chiffres représente le écarts moyens. (c) Le symbole ↓ indique une diminution de la durée de paralysie, ↑ une augmentation.

BIBLIOGRAPHIE

- (*) XI^e mémoire de la série: J. P. Coïc et G. Saint-Ruf, *Bull. Soc. Chim. France*, sous presse.
- (1) Cf par exemple: J. Verett in "Effects of 2,4,5-T on Man and the Environment", hearings before the Subcommittee on Energy, Natural Resources and the Committee on Commerce (US Senate), April 7 and 15, 1970, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1970, p. 190; N. P. Buu-Hoï, P. H. Chanh, G. Sesque, M. C. Azumgélade et G. Saint-Ruf, *Naturwissenschaften*, **59**, 173 (1972); T. B. Greig, G. Jones, W. H. Butler et J. M. Barnes, *Food Cosmet. Toxicol.*, **11**, 585 (1973).
- (2) N. P. Buu-Hoï, D. P. Hien, G. Saint-Ruf et J. Servoin-Sidoine, *C. R. Acad. Sci.*, **272**, série D, 1447 (1972).
- (3) R. Truhaut, P. H. Chanh, G. van Haverbeek, M. C. Azum-Gélade, G. Saint-Ruf et L. Lareng, *ibid.*, **279**, série D, 1565 (1974).
- (4) A. Lacassagne, N. P. Buu-Hoï, F. Zajdela et N. D. Xuong, *Bull. Cancer*, **42**, 3 (1955).
- (5) N. P. Buu-Hoï, G. Saint-Ruf, D. Deschamps et P. Bigot, *J. Chem. Soc.*, 2606 (1971).
- (6) P. Bigot, G. Saint-Ruf et N. P. Buu-Hoï, *ibid.*, 2573 (1972).
- (7) G. Saint-Ruf et B. Lobert, *Bull. Soc. Chim. France*, 183 (1974).
- (8) M. Tomita, S. Ueda et M. Narisada, *J. Pharm. Soc. Japan*, **79**, 186 (1959).
- (9) A. E. Pohland et G. C. Yang, *J. Agr. Food Chem.*, **20**, 1093 (1972).

(10) L. J. Bellamy, "The Infrared Spectra of Complex Molecules", Ed. Methuen and Co., Londres 1959; R. N. Jones et Sandorfy in "Techniques of Organic Chemistry", A. Weissberger, Ed., Interscience, Vol. IX, New York 1956; D. G. O'Sullivan, *Spectrochim. Acta*, **16**, 762 (1960).

(11) La présence d'une bande dans cette région est significative de l'existence dans la molécule d'au moins un sommet libre isolé; c'est le cas, par exemple, des benzènes tétrasubstitués en 1,2,4,5 (10).

(12) G. Saint-Ruf et J. Servoin-Sidoine, *Bull. Soc. Chim. France*, 4047 (1972).

(13) Cf A. H. Conney et J. J. Burns, *Annals N. Y. Acad. Sci.*, **68**, 167 (1960); J. C. Arcos, A. H. Conney et N. P. Buu-Hoï, *J. Biol. Chem.*, **226**, 1291 (1961); N. P. Buu-Hoï et D. P. Hien, *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 1227 (1968).

(14) G. Saint-Ruf et H. T. Hieu, *Arzneim.-Forsch.*, **25**, 66 (1975).

(15) Cf M. Kamiya, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **43**, 3929 (1970).

English Summary

2-Aminodibenzo-*p*-dioxine undergoes facile condensation with different ω -bromoketones to give 2-arylmethylaminodibenzo-*p*-dioxines, which undergo Möhlau-Bischler cyclisation under certain conditions. Some indolo[5,6-*b*][1,4]benzodioxine were prepared by this method and their biochemical effect on the zoaxazolamine hydroxylase in rats was studied.