

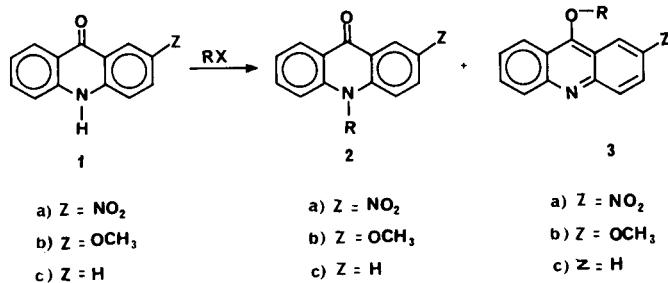
Christiane Blanchard, Claude Montginoul, Eliane Torreilles et Louis Giral

Laboratoire de Chimie Organique Structurale, Université des Sciences et Techniques du Languedoc,
Place Eugène Bataillon, 34060 Montpellier, Cedex, France
Reçu le 10 Juillet 1980

Nous décrivons les *N*-alkylations et les *N*-acylations d'acridanones-9 substituées en position 2 ou 3 par des groupements nitro et méthoxy. Les caractéristiques physiques des nouveaux composés ainsi obtenus sont données.

J. Heterocyclic Chem., **18**, 841 (1981).

Dans le contexte des recherches entreprises dans le laboratoire sur l'alkylation d'acridanones-9, **1**, en vue de l'obtention de composés originaux pouvant posséder des propriétés pharmacologiques intéressantes (1,2), nous nous sommes intéressés à l'incidence de la nature et de la position du substituant du cycle acridanone-9, sur la *N*-alkylation de ce type de composé **1**.



Alkylation et acylation de la nitro-2 acridanone-9

Dans le tableau I sont reportés les résultats expérimentaux obtenus en opérant l'alkylation de la nitro-2 acridanone-9 (**1a**) en milieu hydrure de sodium diméthylformamide (3) à 85° pendant 3 heures.

Lorsque le réactif utilisé est un bromure d'alkyle, on obtient uniquement le dérivé *N*-alkylé correspondant **2a**, que l'on retrouve en fin de réaction souillé d'une certaine proportion de la cétone de départ **1a**. C'est également un dérivé *N*-alkylé de type **2** que l'on recueille lorsque le réactif est un bromure de benzyle et d'allyle. Ce dernier est moins réactif vis-à-vis de l'acridanone **1a** que de son homologue **1b** (3), mais dans aucun cas on ne relève la présence d'alcoxyacridines **3** isomères. Quant aux chlorures d'acide considérés (chlorures d'acyle, de benzoyle, de propanoyle et de pivaloyle) ils laissent **1a** inchangé. Il en est de même lorsqu'on utilise comme réactif alkylant un des chlorures d'alkylamines suivants: *N*-(chloro-2 éthyl) pipéridine, *N*-(chloro-3 propyl) pipéridine, chloro-1 morpholino-2 éthane, chloro-1 diméthylamino-3 propane.

Par contre en présence de chloroacétate de méthyle, l'acridanone **1a** est transformée en méthoxycarbonyl-

méthyl-10 nitro-2 acridanone-9, **2a** (R = CH₂ - CO₂CH₃) avec un rendement de 50%.

Discussion.

Dans la mesure où l'on peut estimer qualitativement la relativité du caractère "dur" et "mou" des sites électrophiles attaqués au cours de ces différentes réactions, par l'acridanone **1a**, ces résultats paraissent compatibles avec nos hypothèses concernant l'orientation possible de l'alkylation et de l'acylation d'une acridanone-9. En effet, nous avions considéré (3,4) que la *O*-alkylation du composé **1b** devait être favorisée par rapport à celle de l'acridanone **1c** du fait de la présence du groupement méthoxy en position 2 qui renforce par son effet électro-donneur la nucléophilie de l'atome d'oxygène dans l'acridanone **1b**. Nous devions donc nous attendre à un effet contraire dans le cas de l'acridanone **1a**. Les résultats obtenus viennent en effet, prouver la validité d'une telle affirmation. Ainsi si l'on prend pour base de discussion le comportement du produit **1a** métallé, en présence d'un bromure d'alkyle, nous constatons que seule une *N*-alkylation est mise en évidence alors que placé dans les mêmes conditions le composé **1b** conduit aux produits **2b** et **3b** correspondants qui résultent respectivement d'une *N* et d'une *O*-alkylation (4).

L'attaque des bromures d'allyle et de benzyle par le site mou N⁻ de l'acridanone **1a** est donc logique et comparable à celle observée à partir du composé **1b**. Quant au comportement de l'acridanone **1a** vis-à-vis des chlorures d'acides il est significatif de la non réactivité de son site oxygéné, alors que dans le cas de l'acridanone **1b** (4) on a observé, avec ces mêmes réactifs, la formation de l'acridine correspondante **3b** avec des rendements pouvant atteindre 80%. Par contre les résultats négatifs notés lorsque l'on utilise un chlorure d'alkylamine est plus difficile à interpréter. Les rendements obtenus avec ces mêmes réactifs dans le cas de la méthoxy-2 acridanone-9, **1b**, nous avaient paru curieux et incompréhensibles au regard de la participation possible du doublet électronique de l'azote de l'amine à l'acidité du site électrophile de ce type de réactif. Pour l'instant nous avons tenté, sans

Tableau I

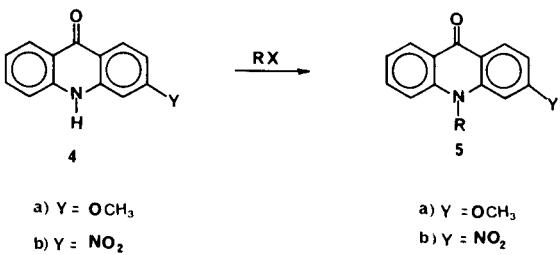
Produits	Rf	F°	Rdt	IR	RMN δ - Protons aromatiques	O-CH ₃	Réactifs	Analyse: % N
								Tr. Calc.
2a (R = n-C ₃ H ₇)	0,43	225	80	1612	m (6H) 7,38-8,58 d (1H) 9,10		Br-C ₃ H ₇ ,	9,80 9,93
2a (R = n-C ₄ H ₉)	0,6	184	85	1610	m (6H) 7,32-8,57 d (1H) 8,99		Br-C ₄ H ₉	9,32 9,46
2a (R = n-C ₅ H ₁₁)	0,77	165	70	1608	m (6H) 7,34-8,40 d (1H) 9,13		Br-C ₅ H ₁₁	8,99 9,03
2a (R = CH ₂ -CH=CH ₂)	0,77	230	50	1610	m (6H) 7,23-8,51 d (1H) 9,28		Br-CH ₂ -CH=CH ₂	9,92 10,00
2a (R = CH ₂ -C ₆ H ₅)	0,82	240	85	1609	m (11H) 7,00-8,58 d (1H) 9,21		Br-CH ₂ -C ₆ H ₅	8,34 8,48
2a (R = CH ₂ -CO ₂ CH ₃)		221	50	1610	m (6H) 7,20-8,52 d (1H) 9,25		Br-CH ₂ -CO ₂ CH ₃	8,99 9,13
5a (R = n-C ₃ H ₇)	0,43	138	70	1600	m (7H) 6,70-8,30	3,9	Br-C ₃ H ₇	4,74 5,23
5a (R = CH ₂ -CH=CH ₂)	0,45	131	80	1605	m (7H) 6,50-8,60	3,82	Br-CH ₂ -CH=CH ₂	5,45 5,28
5a (R = CH ₂ -C≡CH)	0,31	220	60	1610	m (7H) 6,50-8,80	3,89	Br-CH ₂ -C≡CH	5,36 5,32
5a (R = CH ₂ -C ₆ H ₅)	0,60	158	75	1600	m (7H) 6,10-8,60	3,80	Cl-CH ₂ -C ₆ H ₅	4,12 4,44
5a (R = CH ₂ -m-Cl-C ₆ H ₄)	0,34	169	80	1605	m (7H) 6,00-8,72	3,80	Cl-CH ₂ -m-Cl-C ₆ H ₄	3,99 4,00
5a (R = CH ₂ -p-CH ₃ C ₆ H ₄)	0,40	183	80	1604	m (7H) 6,60-8,70	3,78	Cl-CH ₂ -p-CH ₃ C ₆ H ₄	4,21 4,25
5a (R = C ₂ H ₄ -NC ₅ H ₁₀)	0,7	153	65	1605	m (7H) 6,50-8,60	3,83	Cl-C ₂ H ₄ -NC ₅ H ₁₀	
5a chlorhydrate		265						7,30 7,51
5a picrate		248						12,18 12,39
5a iodométhylate		282						5,96 5,85
5a (R = C ₂ H ₄ -NC ₄ H ₈ O)	0,52	205	65	1600	m (7H) 6,70-8,80	3,93	Cl-C ₂ H ₄ -NC ₄ H ₈ O	
5a chlorhydrate		276						7,29 7,47
5a picrate		257						12,25 12,34
5a iodométhylate		212						
5b (R = n-C ₃ H ₁₁)		128	40	1610	m (7H) 7,20-8,70		BrC ₃ H ₁₁	8,97 9,03
5b (R = CH ₂ -CH=CH ₂)		230	35	1610	m (7H) 7,20-8,70		Br-CH ₂ -CH=CH ₂	9,91 10,00
5b (R = CH ₂ -CO ₂ CH ₃)		280	40	1608	m (7H) 7,50-8,30		Cl-CH ₂ -CO ₂ CH ₃	8,98 9,13
5b (R = CH ₂ -C ₆ H ₅)		183	<5	1609	m (7H) 7,02-8,66		Cl-CH ₂ -C ₆ H ₅	

F°, Rdt, IR signifient respectivement, point de fusion, rendement calculé à partir de l'acridanone, **1** de départ et ν cm⁻¹ mesurent les fréquences de vibration caractéristiques des structures étudiées, le solvant étant le chloroforme. Quant aux déplacements chimiques δ ils sont exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne, m et d, précisant qu'il s'agit d'un massif correspondant à (X protons) et d'un doublet le solvant étant le DMSO-d₆. Les temps de rétention (Rf) ont été déterminés sur plaque de silicagel Merck 60 F 254 la révélation étant effectuée à l'aide d'une lampe UV, l'éluant est le chloroforme-éthanol 19,5-0,5. Les résultats de la microanalyse concernant le dosage de l'azote sont précisés.

succès, d'opérer des réactions de substitutions de **1a** en présence de chlorures d'alkylamines, ou de leurs chlorhydrates, en nous plaçant dans différents milieux: KOH-décaline, HNa-xylène et NH₂Na-xylène à l'exemple de Ledochowski et coll (5) qui dans ces dernières conditions ont réussi à préparer différentes *N,N*-diméthylamino-alkyl-10 nitro-1 acridanones-9, à partir de la nitro-1 acridanone-9.

Alkylation de la méthoxy-3 acridanone-9 (**4a**) et de la nitro-3 acridanone-9 (**4b**).

Le déroulement des réactions d'alkylation de la méthoxy-3 acridanone-9 (**4a**) préalablement métallée par l'hydure de sodium en milieu DMF est comparable à celui précédemment décrit pour la méthoxy-2 acridanone



isomère, **1b** (1,2) (tableau I).

A partir de réactifs possédant un site électrophile mou (halogénures d'alkyle, allyle, de benzyle et d'alkylamine), l'acridanone **4a** est *N*-alkylé avec des rendements compris entre 60 et 80%. Pour l'instant nous n'avons pas analysé la nature des autres produits résultant de ces réactions.

Nous avons poursuivi nos investigations en considérant la nitro-3 acridanone-9 (**4b**) et nous avons constaté que l'introduction du groupement nitro en position 3 sur le squelette de l'acridanone-9 en diminue fortement la réactivité. En opérant dans les mêmes conditions opératoires que précédemment, l'action du bromure de pentyle sur la nitro-3 acridanone-9 (**4b**) conduit à la nitro-3 pentyl-10 acridanone-9, **5b** ($R = \text{pentyl}$) avec un rendement de 40%, celle du bromure d'allyle conduit au dérivé **5b** ($R = \text{allyle}$) correspondant avec un rendement du même ordre de grandeur (35%). Il en est de même de l'action du chloroacétate de méthyle (tableau I). Quant au bromure de benzyle il ne donne le dérivé **5b** ($R = \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$) qu'avec un rendement inférieur à 5%.

L'utilisation d'autres méthodes opératoires, telles que la catalyse par transfert de phase, peut permettre d'améliorer la production des dérivés de type **2** et **5** désirés (6).

Notons que tous les composés **2** et **5** décrits dans le tableau I sont originaux. Ils ont été identifiés d'après les résultats de leur microanalyse et également à partir de leur spectre ir de rmn dont nous avons dans les articles précédents (3,4) souligné les particularités qui sont caractéristiques des dérivés **2** et **5** considérés.

PARTIE EXPERIMENTALE

I. Identification et contrôle.

Les points de fusion, non corrigés, ont été déterminés en capillaire à l'aide de l'appareil du Dr. TOTTOLI.

Les spectres ir ont été enregistrés sur le spectrographe 457 de Perkin Elmer.

Les spectres rmn ont été enregistrés sur un appareil Varian A 60.

Les nouveaux composés décrits ont des compositions centésimales conformes à celles attendues pour les éléments C, H et N à 0,3% près, comme indiqué dans le tableau I, à propos de l'azote.

II. - Synthèses des nitro-2 acridanones-9 *N*-substituées, **2c**.

A 0,011 mole de nitro-2 acridanone-9 (**2a**) dissoute dans 27 ml de diméthylformamide est ajouté 0,72 g (0,03 mole) d'hydrure de sodium sous agitation à température ambiante et sous courant d'azote. Après agitation pendant 40 mn à 40°, on refroidit à 0° et on introduit 0,03 mole de dérivé halogéné convenable. On maintient l'agitation pendant 3 heures à 85° puis on décompose à l'eau. Après avoir séparé par filtration un solide s, le filtrat est extrait au chloroforme. On lave la phase organique à l'eau. Après l'avoir séchée on chasse le solvant on récupère alors un résidu que l'on joint au solide s pour obtenir le produit brut de la réaction. Par recristallisation ou par chromatographie sur colonne de silice, de ce dernier, on isole les nitro-2 acridanones *N*-substituées, **2a** notées dans le tableau I où sont précisées leurs caractéristiques. Synthèse des nitro-3 acridanones-9 *N*-substituées, **5b**.

A partir de la nitro-3 acridanone-9 (**4b**), en opérant comme précédemment, on obtient les nitro-3 acridanones-9 *N*-substituées, **5b** notées dans le tableau I où sont précisées leurs caractéristiques physiques.

Synthèse de méthoxy-3 acridanones-9 *N*-substituées, **5a**.

Le même processus opératoire appliqué à la méthoxy-3 acridanone-9 (**4a**) conduit aux méthoxy-3 acridanones-9 *N*-substituées, **5a**, décrites dans le tableau I où sont également précisées leurs caractéristiques physiques.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) J. R. Pfister, I. T. Harrison, J. H. Friend, U. S. Patent 3.835.139 (1974); *Chem. Abstr.*, **82**, 16711 (1975).
- (2) B. Wysocka-Skrzela, A. Ledochowski, *Roczn. Chem.*, **50**, 127 (1976).
- (3) C. Blanchard, J. M. Fabre, C. Montginoul, B. A. Chaffia, E. Torreilles et L. Giral, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 149 (1978).
- (4) B. A. Chaffia, C. Montginoul, E. Torreilles et L. Giral, *Bull. Soc. Chim. France*, II, 345 (1980).
- (5) A. Ledochowschi et S. Skomeczmy, *Roczn. Chem.*, **49**, 891 (1975).
- (6) J. P. Galy, J. Elguero, E. J. Vincent, A. M. Galy and J. Barbe, *Synthesis*, 944 (1979).

English Summary.

N-Alkylations and *N*-acylations of 9-acridanones substituted in position 2 or 3 by nitro and methoxy groups are described. Physical characteristics of the new compounds so obtained are given.