

INDOLES ET QUINOLÉINES DÉRIVÉS DE LA THIOCHROMANNONE-3

J. MISPELTER

Département de Biologie Submoléculaire, Institut du Radium, Batiment 112, Faculté des Sciences, 91405-Orsay, France

A. CROISY et P. JACQUIGNON*

Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91190-Gif-sur Yvette, France

et

A. RICCI, C. ROSSI et F. SCHIAFFELA

Istituto di Chimica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Via Elce di Sotto, Perugia, Italie

(Received in France 6 January 1977; Received in the UK for publication 22 April 1977)

Abstract—The synthesis from 3-thiochromanone of indole and quinoline derivatives is reported. The structures of the compounds obtained, which are analogs of carcinogenic nitrogen polycycles, were determined by means of mass spectrometry and high resolution NMR spectrometry. In the latter case, Nuclear Overhauser Enhancements (NOE) allow the unequivocal determination of structures. Furthermore, direct (or "through space") ^1H - ^1H couplings are reported and related to the NOE.

L'activité cancérogène de dérivés du carbazole a été montrée pour la première fois par Boyland et Brues¹ et depuis lors notre laboratoire s'est largement intéressé à ce type de composés.² Par ailleurs nous avons pu montrer, dans le passé, que de nombreuses substances dérivant de la benzo[c]acridine **1** sont douées d'activité cancérogène alors que les molécules appartenant à la famille de la benzo[a]acridine **2** se sont toujours montrées dénuées d'activité néoplasique.³

Récemment nous avons observé que certains analogues thiopyranniques du dibenzo[a,g]carbazole **3** sont doués d'une activité sarcomogène supérieure à celle du composé parent.⁴

Par ailleurs de nombreuses molécules benzothiopyranniques analogues à la benzo[c]acridine **1** ont été synthétisées⁵ et se sont révélées particulièrement intéressantes dans l'optique d'une étude générale concernant la relation structure-activité appliquée aux cancérogènes chimiques.⁶

Cette étude portant sur la modification de la région du squelette des dibenzocarbazoles et des benzacridines assimilable à la région K⁺ des hydrocarbures aromatiques orthocondensés restait cependant incomplète. En effet la synthèse d'un certain nombre d'analogues thiopyranniques de la benzo[a]acridine et des dibenzocarbazoles, notamment du dibenzo[c,g]carbazole **4**, agent oncogène particulièrement puissant,^{1,7} devait être envisagée. C'est ainsi que les dérivés **8-12** ont été préparés.

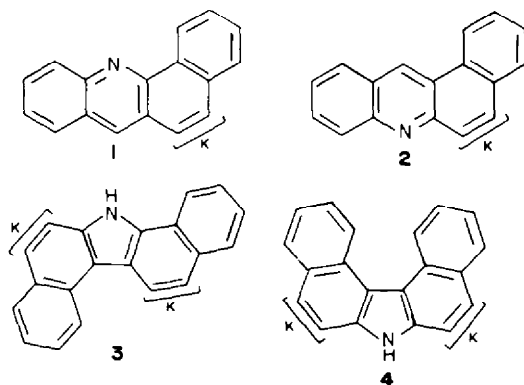
La matière première de ce travail a été la thiochromannone-3 **5** que nous avons préparée selon Lumma et Berchtold⁸ mais en effectuant la cyclisation sur le diacide **6** au lieu de réaliser la réaction de Dieckmann sur le diester **7** (Schéma 1).

L'indolisation selon Fischer des aryl hydrazones de **5** a conduit aux composés **8-10** tandis que la réaction de Friedländer modifiée par Kemper^{5,9} nous a conduit aux dérivés **11** et **12** (Schéma 2).

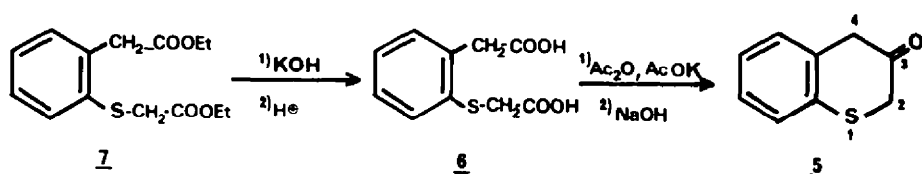
Il est intéressant de noter que la thiochromannone-3 possède deux méthylènes activés susceptibles de réagir lors des cyclisations effectuées dans ce travail. En effet, le carbone 4 est à la fois lié à un carbonyle et à un noyau aromatique et le carbone 2 à un atome de soufre et un carbonyle.

Nous avons montré que la cyclisation de dérivés de la tétrahydro-2,4,5,6(3H)thiopyrannone-3 **13** s'effectue exclusivement sur le carbone 2 en α de l'hétéroatome.¹⁰ Dans le cas présent cette dernière éventualité nous aurait conduits à des [1]benzothiopyranno[3,2-b]indoles ou quinoléines de structure générale **14**.

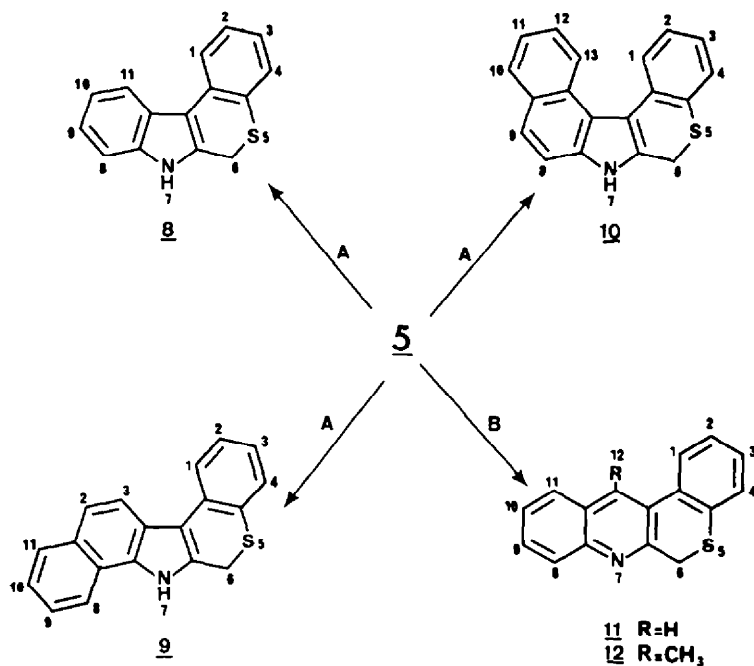
L'analyse en spectrométrie de masse des molécules préparées dans cette étude va plutôt dans le sens d'une cyclisation sur le sommet 4 de la thiochromannone-3. En effet les spectres de ces substances sont très voisins de ceux obtenus avec d'une part les dihydro[1]benzothiopyranno[4,3-b]indoles¹¹ et d'autre part les 6H[1]benzothiopyranno[4,3-b]quinoléines,⁵ à savoir que la fragmentation principale procède par élimination d'un radical H pour conduire à des structures thiopyryliums de type **15**. L'Intensité des ions $[\text{M}-\text{H}]^+$ en %



*La région K ou zone mésophénanthréenique correspond chez les hydrocarbures aromatiques condensés angulaires à la région de plus haute énergie d'ortho localisation (localisation partielle de la double liaison).



Scheme 1.



Scheme 2.

du flux ionique total (Σ_{50}). (Ces valeurs ne tiennent pas compte de la répartition isotopique.) Sont **8**, 35.03; **9**, 32.38; **10**, 29.99; **11**, 26.37; **12**, 14.20; il apparaît que cet ion est très intense pour tous les composés étudiés sauf pour la quinoléine **12** pour laquelle un certain nombre de fragmentations complexes apparaissent vraisemblable-

ment liées en partie à la présence du groupement CH_3 sur une position stériquement encombrée.

Bien que ces résultats soient en faveur de la cyclisation en position 4 de la thiochromanone-3 ils ne suffisaient pas pour trancher le problème de manière certaine.

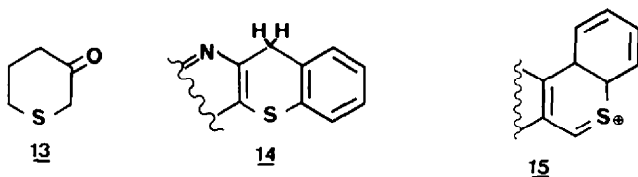


Tableau 1. Relation entre l'effet Overhauser et le couplage entre protons encombrés

Composé	J (Hz)	NOE (%)	Ref.
11	$^5J_{1,12} = \pm 0.35$	20	ce travail
10	$^7J_{1,13} = \pm 0.6$	27	ce travail
4-OH de 2	$^7J_{1,13} = \pm 1.0$	40	18

En revanche, l'analyse des effets Overhauser¹² observés en résonance magnétique nucléaire à 100 MHz nous a permis de lever totalement cette ambiguïté en faveur des structures 8-12. Ces effets se traduisent par un accroissement de l'intégrale de résonance d'un proton lorsque l'on irradie un autre noyau qui participe à la relaxation du premier. En l'absence de phénomènes d'échange chimique ou de mouvement interne, le mécanisme principal de relaxation est d'origine dipolaire, et dépend donc de la distance. Il en résulte que l'effet Overhauser varie dans ce cas comme r^{-6} où r représente la distance entre les deux protons considérés.¹² Pratiquement, seuls les protons suffisamment proches dans l'espace ($r \leq 2.5$ à 3 \AA) présenteront un effet Overhauser mesurable. On conçoit qu'un tel effet sera particulièrement adapté à la détermination de la structure des composés étudiés ici. De plus la résolution de certains couplages à longue distance permettra de confirmer les structures proposées.

Dans une structure telle que 14 on s'attend à trouver, par l'irradiation du groupement méthylène, un effet Overhauser mesurable et sélectif sur le proton voisin du cycle conjugué, tandis que la même irradiation ne doit produire aucun effet dans le cas des structures 8-12. C'est bien ce dernier cas que l'on observe pour tous les composés considérés et la mise en évidence d'effet Overhauser dans les composés 10-12 entre les protons encombrés stériquement permet d'établir définitivement leur structure.

La "partie aromatique" du spectre RMN de 12 se présente sous forme de trois multiplets bien séparés comprenant respectivement 2H, 4H et 2H à 8.2-7.32 et 7.64 ppm du tms interne. L'irradiation du méthyle (2.85 ppm) provoque un effet Overhauser dans les deux multiplets en bas champs de 28% et 32% et que l'on attribue respectivement à H-11 et H-1. Dans une structure 14 on ne pourrait observer qu'un seul effet Overhauser avec le proton aromatique en *peri* du CH_3 . Sans que l'analyse exacte du spectre soit nécessaire on peut donc affirmer que la structure de ce produit est 12.

De la même manière l'irradiation du proton *meso* (8.4 ppm) dans le composé 11 produit un effet Overhauser de 20% sur les protons H-1 et H-12 ce qui confirme une fois de plus la structure.

Enfin, dans le cas de la structure 10, un effet Overhauser de 27% est observable entre les protons H-1 et H-13.

Pour ces deux derniers composés on résout en outre un couplage entre les protons encombrés; un $^1J_{1,12} = 0.35 \text{ Hz}$ dans 11 et un $^7J_{1,13} = 0.6 \text{ Hz}$ dans 12 clairement mis en évidence sur la Fig. 1. Des couplages de cet ordre à travers 5 ou 7 liaisons sont peu courants¹³ et surtout peu favorisés dans une structure de ce type. Une structure plane en "W" est en effet souvent préférable.¹⁴ Cependant du fait de la proximité spatiale de ces protons, comme l'indiquent les effets Overhauser observés, on peut voir apparaître des couplages directs ou "à travers l'espace".¹⁵ De tels couplages ^1H - ^1H sont peu connus dans la littérature au contraire des couplages de même type ^{19}F - ^{19}F ou ^1H - ^{19}F .¹⁶ Récemment Schaeffer *et al.*¹⁷ rapportent seulement quatre cas antérieurs et en décrivent eux mêmes quelques-uns. Nous avons d'autre part observé un couplage 7J de 1.0 Hz entre les protons

encombrés dans un dérivé hydroxylé en position 4 du dibenzo[c,g]carbazole 4, cette substitution rendant ces protons inéquivalents ce qui a pour effet de rendre le couplage observable;¹⁸ l'effet Overhauser était alors de 40% tandis que le maximum théorique est de 50%.¹²

Les effets Overhauser et les couplages sont résumés dans le Tableau 2. La diminution de l'effet Overhauser et du couplage à longue distance entre les protons H-1 et H-13 lorsque l'on passe de la structure 4 à la structure 10 s'explique très bien, car dans 4 ces protons sont plus proches du fait de la conjugaison des cycles favorisant une structure plane. Le caractère direct ou "à travers l'espace" de ces couplages semble être prouvé par la corrélation qualitative que l'on observe avec les effets Overhauser donc avec la distance.

La présence de ce couplage est donc un argument supplémentaire en faveur des structures 8-12 car il serait très peu probable dans le cas de squelettes de type 14.

Du point de vue de l'activité biologique de ces substances il semble d'ores et déjà que le composé 10 soit un agent oncogène puissant par voie sous-cutanée (Isarcome au site d'injection après 6 mois d'expérience¹⁹) toutefois les expériences en cours sont encore à un stade trop peu avancé pour que des conclusions intéressantes puissent être dégagées.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ont été enregistrés à 100 MHz sur un spectromètre Varian XL 100, en mode continu et en transformé de Fourier (8K_p dans le domaine de temps). L'analyse des spectres a été faite par les méthodes de résonance double²⁰ et en particulier par Indor.²¹ La simulation des spectres est effectuée sur le mini-ordinateur Varian 620 L-100 associé au spectromètre grâce au programme SIMEQ/2 du à Kort et De Bie.²² Pour les mesures d'effet Overhauser, l'oxygène paramagnétique est chassé par un barbotage d'argon dans la solution. Les spectres à 34°C dans CDCl_3 (1 à 5; 10^{-3} M) sont résumés après la description des produits. Les déplacements chimiques sont référés au tétraméthylsilane interne. Les spectres de masse ont été enregistrés par introduction directe à 70 eV soit sur un appareil Atlas CH4 soit sur un appareil AEI MS50. Les points de fusion ont été déterminés soit sur un bloc Maquenne soit sur un appareil Büchi, en tube capillaire, et ne sont pas corrigés.

Indoles

Un mélange de 0.01 mole d'arylhdyrazine et de 0.01 mole de 5 est porté à ébullition 1 min en présence de quelques gouttes d'acide acétique. Par refroidissement on obtient une masse cristalline brunâtre qui est reprise par de l'acide acétique saturé de gaz chlorhydrique. La solution ainsi obtenue est maintenue 5 min à ébullition puis refroidie et diluée à l'eau. Le précipité obtenu est essoré et chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange benzène/cyclohexane 1:1.

Tous ces composés sont très oxydables et notamment la substance 10 qu'il est nécessaire de purifier en utilisant de la silice et des solvants désoxygénés.

Quinoléines

Un mélange intime de 0.015 mole de cétone et de 0.01 mole de chlorhydrate d'*o*-aminobenzaldéhyde ou d'*o*-amino acétophénone est porté à 140° au bain métallique pendant 0.5 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est traité par de l'ammoniaque dilué et extrait par le chloroforme. La phase organique est lavée plusieurs fois par une solution alcaline diluée puis séchée sur chlorure de calcium. Après évaporation du chloroforme le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant au benzène.

Thiochromanone-3 5. Le diester 7 est obtenu selon la littérature.⁸ L'hydrolyse par la potasse alcoolique conduit au diacide 6: aiguilles incolores (toluène) $F = 186^\circ$; $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{SO}_4(\text{C}, \text{H})$.†

†Tous les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie pour les éléments indiqués.

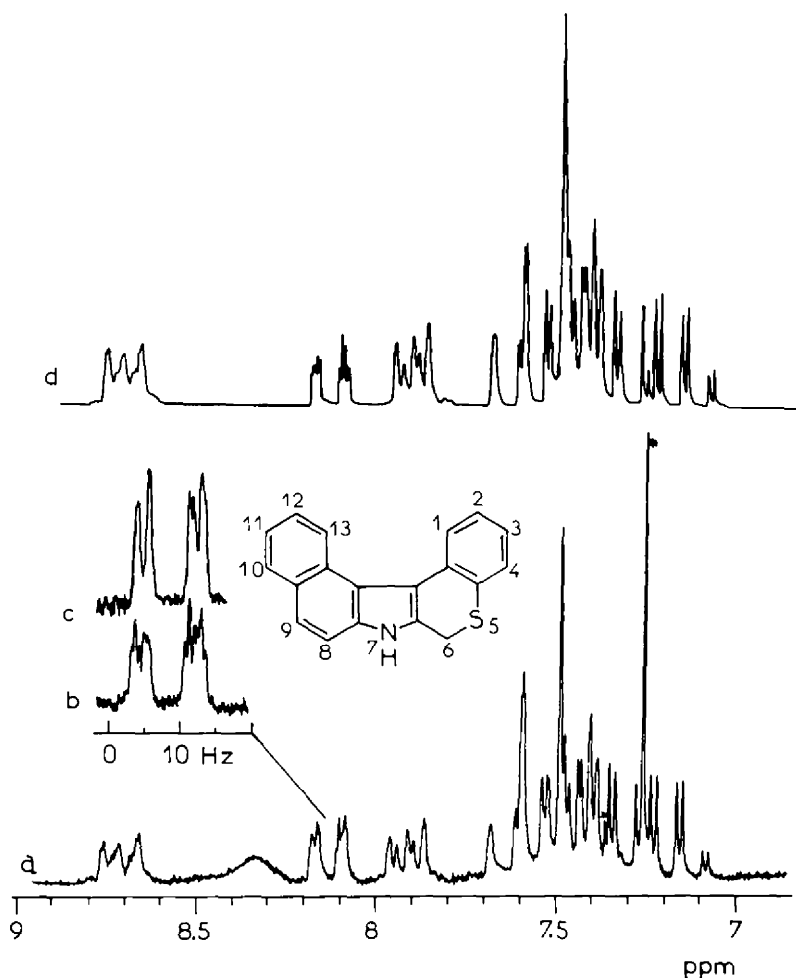


Fig. 1. (a) Partie "aromatique" du spectre de RMN ^1H de **10** dans CDCl_3 (ca. 10^{-2} M) à 100 MHz. Les raies marquées d'un \times correspondent à des impuretés de benzène et de chloroforme. (b) et (c) Spectre étalé de H_1 , normal et sous irradiation de H_{13} montrant le couplage $^2J_{1,13}$. (d) Spectre simulé (à l'exception du NH).

L'o-aminobenzaldéhyde a été obtenu par réduction du composé nitré correspondant selon la technique de Ho et Wong.²³ Ce composé est utilisé sous forme de chlorhydrate (polymère non défini).⁵

Dihydro-6,7[1]benzothiopyranno[3,4-b]indole 8. Aiguilles incolores (cyclohexane) $F = 158^\circ$; $M^+ 237$. RMN: CH_2 : 4.07 ppm; H_1 : 7.93 ppm; H_3 : 7.08 ppm; H_{11} : 8.02 ppm; $\text{H}_{2,4,8,9,10}$: multiplet de 7.18 à 7.48 ppm. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NS}$ (C, H, N).

Dihydro-6,7[1]benzothiopyranno[3,4-b]benzo[g]indole 9. Aiguilles jaune pâle (toluène); $F = 238^\circ$; $M^+ 287$. RMN: CH_2 : 4.18; NH: 8.72 ppm; H_2 : 7.30 ppm; H_3 : 7.12 ppm; H_{12} : 7.63 ppm; H_{13} : 8.12 ppm; $\text{H}_{1,4,11}$: multiplet à 8.0 ppm; $\text{H}_{2,4,9,10}$: multiplet de 7.36 à 7.64 ppm. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NS}$ (C, H, N).

Dihydro-6,7[1]benzothiopyranno[3,4-b]benzo[e]indole 10. Aiguilles incolores $F = 182$ (benzène/cyclohexane 1:1); $M^+ 287$. RMN: CH_2 : 3.94 ppm; NH: 8.34 ppm; H_1 : 8.14 ppm; H_2 : 7.31 ppm; H_3 : 7.16 ppm; H_4 : 7.57 ppm; H_8 : 7.46 ppm; H_9 : 7.63 ppm; H_{10} : 7.92 ppm; H_{11} : 7.42 ppm; H_{12} : 7.45 ppm; H_{13} : 8.71 ppm. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NS}$ (C, H, N).

6H[1]benzothiopyranno[3,4-b]quinoléine 11. Aiguilles incolores (méthanol/eau) $F = 113^\circ$; $M^+ 249$. RMN: CH_2 : 4.21 ppm; H_1 : 7.89 ppm; $\text{H}_{2,3}$: multiplet à 7.30 ppm; H_4 : 7.50 ppm; H_8 : 8.06 ppm; H_9 : 7.71 ppm; H_{10} : 7.53 ppm; H_{11} : 7.91 ppm; H_{12} : 8.39 ppm. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NS}$ (C, H, N).

Méthyl-12 6H[1]benzothiopyranno[3,4-b]quinoléine 12. Prismes incolores (méthanol) $F = 124^\circ$; $M^+ 263$. RMN: CH_2 : 4.08 ppm; CH_3 : 2.87 ppm; H_8 : 8.05 ppm; H_9 : 7.73 ppm; H_{10} : 7.57 ppm; H_{11} : 8.10 ppm; $\text{H}_{1,4}$: multiplet à 7.61 ppm; $\text{H}_{2,3}$: multiplet à 7.30 ppm. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NS}$ (C, H, N).

Remerciements—Ce travail a été financé en partie par le CNR (Rome, A. R.) et en partie par l'INSERM (J.M. & A.C.). Nous remercions vivement ces deux organismes.

BIBLIOGRAPHIE

- E. Boyland et A. Brues, *Proc. Roy. Soc.* **122B**, 429 (1937).
- J. C. Arcos et M. F. Argus, *Chemical Induction of Cancer, IIA*, pp. 103-134. Academic Press, New York (1974).
- A. Lacassagne, N. P. Buu-Hoi, R. Daudel et F. Zajdela, *Adv. Cancer Res.* **IV** 315 (1956).
- F. Zajdela, N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, A. Croisy et F. Perin, *J. Nat. Cancer Inst.* **46**, 1257 (1971).
- P. Jacquignon, A. Croisy, A. Ricci et D. Balucani, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **38**, 3862 (1973).
- F. Zajdela *et al.*, résultats à paraître; F. Zajdela, P. Jacquignon et A. Croisy, *2nd Meet. Europ. Assoc. Cancer Res. Heidelberg* 2-5 Octobre 1973 (Absts. 1.1.3.2.3 et 1.1.3.2.4.).
- F. Zajdela *et al.*, résultats à paraître.
- W. C. Lumma et G. A. Berchtold, *J. Org. Chem.* **34**, 1566 (1969).
- G. Kemper, P. Zaenker et H. D. Zuerner, *Arch. Pharm.* **300**, 829 (1969).
- A. Croisy, A. Ricci, M. Jančevska, P. Jacquignon et D. Balucani, *Chem. Lett.* **5** (1976).
- A. Fravolini, A. Croisy et P. Jacquignon, *Il Farmaco (Ed. Sci.)* **31**, 418 (1976).
- J. H. Noggle et R. E. Schirmer, *The Nuclear Overhauser Effect*. Academic Press, New York (1971).
- R. Grinter, *Nuclear Magnetic Resonance*, Vol. 4, p. 67. The Chemical Society, London (1975).

- ¹⁴M. Barfield, A. M. Dean, C. J. Fallick, R. J. Spear, S. Sternhell et P. N. Westerman, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 1482 (1975).
- ¹⁵M. Barfield et M. Karplus, *Ibid.* **91**, 1 (1969).
- ¹⁶R. E. Wasylishen et M. Barfield, *Ibid.* **97**, 4545 (1975); F. B. Mallory, C. W. Mallory et W. M. Ricker, *Ibid.* **97**, 4770 (1975); T. Schaefer, K. Chum, K. Marat et R. E. Wasylishen, *Canad. J. Chem.* **54**, 800 (1976).
- ¹⁷T. Schaefer et K. Chum, *Ibid.* **54**, 2231 (1976); T. Schaefer, H. D. Gesser et J. B. Rowbotham, *Ibid.* **54**, 2235 (1976).
- ¹⁸J. Mispelter et F. Perin, résultats non publiés.
- ¹⁹Communication du Dr. F. Zajdela (Institut du Radium, Orsay). Tests effectués sur des souris de la lignée XVIIIncZ, injection dans l'huile d'olive.
- ²⁰W. A. Anderson et R. Freeman, *J. Chem. Phys.* **37**, 85 (1962); R. Freeman et W. A. Anderson, *Ibid.* **37**, 2053 (1962).
- ²¹E. B. Baker, *Ibid.* **37**, 911 (1962); R. Kaiser, *Ibid.* **39**, 2435 (1963). Voir aussi par exemple F. W. Van Deursen, *Org. Magn. Res.* **3**, 221 (1971).
- ²²C. W. F. Kort et M. J. A. DeBie, communication privée.
- ²³Tse Lok Ho et C. M. Wong, *Synthesis* **45** (1974).