

ÉTUDE PAR RM¹³C D'ALCALOÏDES À SQUELETTE ACRIDINONE 9(10H) ET PYRIDO(4, 3b) CARBAZOLE(6H)

ALAIN AHOND, CHRISTIANE POUPAT et PIERRE POTIER

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received in UK 20 February 1978; Accepted for publication 7 March 1978)

Résumé—Des alcaloïdes naturels et synthétiques de type acridinone et pyridocarbazole ont été étudiés par RMN du carbone ainsi que des molécules plus simples utilisées comme modèles.

Abstract—Both synthetic and natural acridinone and pyridocarbazole alkaloids have been studied by ¹³C NMR and simple model systems used for comparison.

Dans le cadre de l'étude de plantes à alcaloïdes récoltées en Nouvelle-Calédonie et susceptibles de fournir des composés doués de propriétés pharmacologiques intéressantes, nous avons récemment isolé d'une Rutacée¹ des substances possédant le squelette acridinone-9(10 H) 1 et de diverses Apocynacées² des alcaloïdes de type pyrido(4, 3-b) carbazole (6H). Les acridines, préparées à partir des acridinones et les pyridocarbazoles du type de l'ellipticine 12 sont connus pour leur affinité pour l'ADN. La planéité de ces squelettes favorise leur intercalation entre les bases appariées de l'ADN; celle-ci peut rendre compte de leurs activités trypanocide, antimalariaque, antivirale, mutagène et pour certains, antitumorale.³

L'intérêt pharmacologique de composés de ces deux séries a suscité de très nombreux travaux dans des domaines variés: mise au point de synthèses,⁴ recherche de sources naturelles nouvelles,⁵ étude de leur métabolisme⁶ et de leur mécanisme d'action,^{3a-c,7} toxicologie,⁸ biogénèse.⁹

Afin de faciliter l'interprétation des résultats des études d'intercalation suivies par RM¹³C et/ou par RM¹H, une étude préliminaire était nécessaire. Ce sont les résultats de cette étude qui font l'objet du présent mémoire. Cette étude s'est appuyée sur celle de composés voisins plus simples, souvent plus solubles, moins ou différemment substitués que nous avons synthétisés.

Acridanones

Les spectres avec découplage par bruit et découplage par créneaux (selon le mode pulsé avec conservation des couplages réels et de l'effet Overhauser nucléaire) de la méthyl-10 acridinone-9, 2 montrent huit pics: deux sont facilement attribuables au H₃C-N₁₀ 33.6 ppm (q, ¹J = 140 Hz) et au O=C₉ 178.7 ppm (m); six correspondent aux quatre carbones quaternaires C_{8a} (C_{9a}) 122.1 ppm (m) et C_{4a} (C_{10a}) 142.6 ppm (m) ainsi qu'aux huit carbones "méthines" C₄ (C₅) 115.2 ppm (dd, ¹J = 161 Hz, ³J = 7 Hz), C₂ (C₇) 121.5 ppm (dd, ¹J = 166 Hz, ³J = 7 Hz) C₁ (C₈) 127.3 ppm (dd, ¹J = 165 Hz, ³J = 7 Hz) C₃ (C₆) 134.2 ppm (dd, ¹J = 161 Hz, ³J = 9 Hz). L'irradiation sélective du proton H₁ (H₈) à 8.50 ppm (dd, ³J = 8 Hz, ⁴J = 2 Hz) affine le signal du carbone C₁ (C₈) et diminue les couplages résiduels des carbones C₃ (C₆), C₄ (C₅) et C₂ (C₇) voir Fig. 1.

Les différents spectres (de découplage par bruit et découplage partiel ou découplage partiel par bruit) des méthylénedioxy-2,3 acridinone-9, 3, méthylénedioxy-2,3

méthyl-10 acridinone-9, 4, diméthoxy-1,3 méthyl-10 acridinone-9, 5, xanthévodine, 6, mélécopidine, 7 et évoxanthine 8 ont été interprétés en même temps que ceux des composés 1 et 2. Ces résultats figurent sur le Tableau 1.

Carbazoles

L'étude de cette série a précédé celle de dérivés pyrido-carbazoliques plus complexes et moins solubles.

Les spectres avec découplage par bruit et découplage par créneaux (*vide supra*) du carbazole 9a montrent six pics dont deux attribuables aux carbones quaternaires C_{8a} (C_{9a}) 122.6 ppm (m) et C_{4a} (C_{9a}) 139.9 ppm (m) et quatre autres aux carbones "méthines" C₄ (C₅) 111.0 ppm (dd, ¹J = 160 Hz, ³J = 7 Hz) C₃ (C₆) 125.6 ppm (dd, ¹J = 159 Hz, ³J = 8 Hz) C₂ (C₇) 118.6 ppm (dd, ¹J = 160 Hz, ³J = 6 Hz) et C₁ (C₈) 120.1 ppm (dd, ¹J = 158 Hz, ³J = 6 Hz).

Les attributions aux différents carbones ont été confirmées par les résultats obtenus pour le diméthyle-1,4 carbazole 10a: outre la présence des deux méthyles H₃-C₁ 20.5 ppm et H₃-C₄ 16.5 ppm (dq, ¹J = 126 Hz, ³J = 4.5 Hz), les spectres avec découplage par bruit et découplage par créneaux (*vide supra*) montrent douze pics dont six sont attribuables aux carbones quaternaires et six aux carbones méthines. Le spectre avec découplage par bruit de la même molécule 10b deutériée sélectivement en position C₇ montre la disparition du signal à 119.5 ppm. L'utilisation des incrémentations liées à la substitution d'un hydrogène par un méthyle¹⁰ ou par un méthoxyle¹¹ permet d'identifier sans ambiguïté les carbones quaternaires C₁ et C₄ d'une part, et C_{8a} et C_{9a} d'autre part. Les déplacements chimiques des différents carbones de cette molécule et de dérivés voisins sont réunis dans le Tableau 2.

Pyrido(4, 3b) carbazoles

La série pyridocarbazole a été enfin examinée. Là encore, les spectres (avec découplage par bruit et découplage partiel ou découplage partiel par bruit) ont été enregistrés pour les composés suivants: ellipticine 12a, dihydro-3,14 ellipticine 12b, méthoxy-10 ellipticine 12c, olivacine 13a, méthoxy-10 olivacine 13b, bisdéméthyl-17,21 ellipticine 14, et desméméthyl-21 ellipticine 15.

La comparaison des déplacements chimiques des composés 9a et 14 d'une part, et des composés 10a et 12a, d'autre part, permet d'imputer aux carbones C₂, C₁₆,

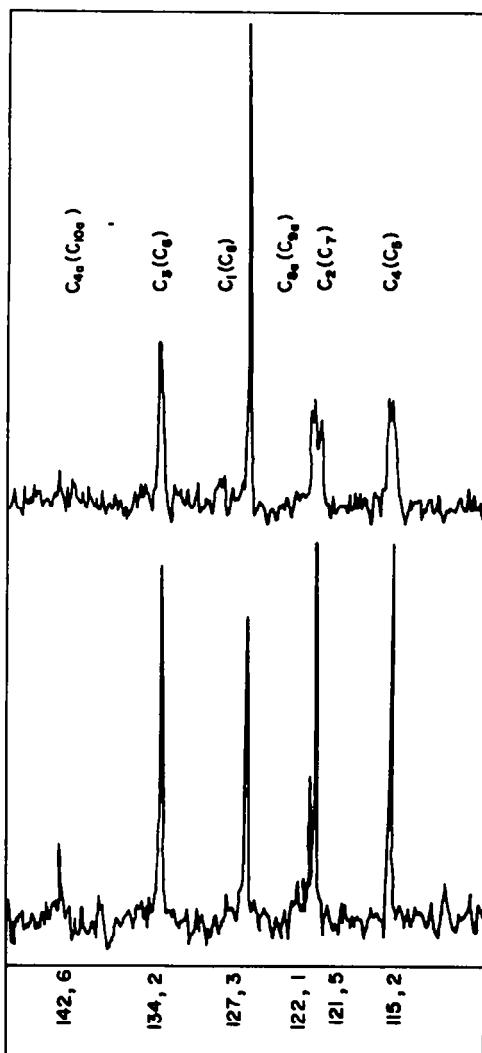
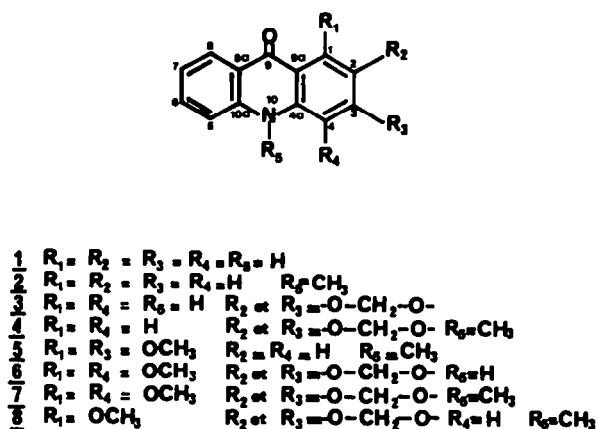


Fig. 1.

Tableau 1. Les déplacements chimiques (ppm) des carbones ne faisant pas partie du noyau sont pour: 2 33.6 (Me-N₁₀); 3 101.9 (OCH₂O); 4 34.4 (Me-N₁₀) et 102.2 (OCH₂O); 5 34.6 (Me-N₁₀) 55.3 et 55.6 (2Me-O); 6 60.5 et 61.4 (2 MeO) 102.9 (OCH₂O); 7 41.9 (Me-N₁₀) 60.8 et 61.4 (2 MeO) 102.2 (OCH₂O); 8 35.4 (Me-N₁₀) 60.8 (MeO) et 102.0 (O-CH₂-O).

Composés	1	2	3	4	5	6	7	8
Carbones								
C ₁	126.0	127.3	101.9	102.6	162.6	137.3	138.3	141.8
C ₂	120.5	121.5	144.4	143.4	90.4	133.7	134.8	132.7
C ₃	133.4	134.2	152.6	153.4	163.8	141.8	145.1	154.6
C ₄	117.3	115.2	95.7	95.9	92.3	126.2	128.9	90.1
C _{4a}	140.8	142.6	139.2	140.3	146.4	134.7	137.1	143.2
C ₅	117.3	115.2	117.0	116.0	114.7	117.5	115.6	115.0
C ₆	133.4	134.2	132.5	133.1	132.5	133.2	132.6	133.4
C ₇	120.5	121.5	120.9	121.1	120.8	122.2	121.3	121.8
C ₈	126.0	127.3	127.5	126.3	126.7	126.5	126.7	127.3
C _{8a}	120.5	122.1	120.7	121.1	124.1	122.2	124.3	123.7
C ₉	176.8	178.7	175.8	174.8	175.6	178.3	177.4	177.8
C _{9a}	120.5	122.1	115.2	116.7	107.8	110.8	114.4	111.6
C _{10a}	140.8	142.6	141.0	141.7	141.5	140.1	144.5	142.8

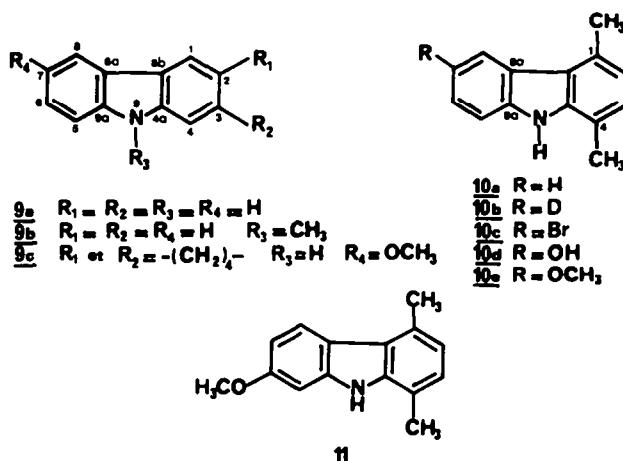
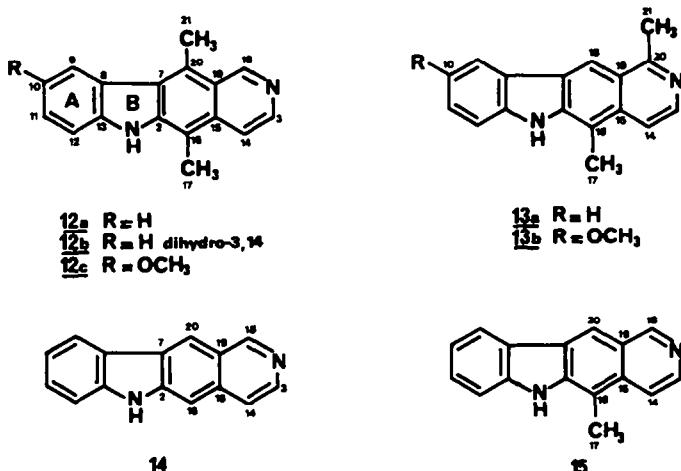


Tableau 2. Les déplacements chimiques de 10b sont identiques à ceux de 10a; on observe seulement la disparition du signal à 119.5 ppm

Composés	9a	9b	9c	10a-b	10c	10d	10e	11
Carbones								
C ₁	120.1	120.2	119.8	130.9	131.0	129.4	130.6	129.9
C ₂	118.6	118.7	128.2	121.0	121.3	119.1	120.4	121.0
C ₃	125.6	125.7	135.6	126.2	126.8	125.3	126.0	125.2
C ₄	111.0	109.0	110.8	117.1	117.3	117.2	117.0	116.7
C _{4a}	139.9	140.6	139.3	139.5	139.2	139.7	139.6	140.4
C ₅	111.0	109.0	111.1	110.6	111.8	111.1	110.9	94.8
C ₆	125.6	125.7	114.2	125.1	127.8	114.0	113.4	158.5
C ₇	118.6	118.7	153.4	119.5	112.1	150.3	153.5	108.0
C ₈	120.1	120.4	103.2	122.6	126.8	107.0	106.3	123.3
C _{8a}	122.6	122.0	121.7†	124.6	126.7	123.9	124.8	118.6
C _{8b}	122.6	122.0	123.7†	121.5	120.5	120.3	121.3	121.6
C _{9a}	139.9	140.6	135.6	138.8	137.9	133.8	134.4	138.8
Autres carbones	28.8	23.6-23.8	16.5	16.4	16.7	16.4	16.5	
		29.8-30.4	20.5	20.3	20.1	20.2	20.3	
			56.2			56.1	55.6	

†Ces déplacements chimiques peuvent être échangés.



C₂₀, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂ et C₁₃ les valeurs de déplacements chimiques indiquées dans le Tableau 3. En particulier, au carbone C₁₆ du composé 14, on ne peut

attribuer que la valeur de 103.5 ppm, et, au même carbone C₁₆ du composé 12a la valeur de 107.9 ppm (déplacement chimique attribué par certains auteurs⁴⁴ au carbone C₇ de l'ellipticine†).

L'ensemble des résultats obtenus après analyse des différents spectres figure dans le même tableau.

†Notons que nos attributions pour certains carbones de 12a diffèrent de celles proposées par ces mêmes auteurs.⁴⁴

Tableau 3. Pour tous ces composés, nous utilisons la numérotation bio-génétique adoptée dans⁽¹²⁾

Composés Carbones	12a	12b	12c	13a	13b	14	15
C ₂	140.4	140.0	141.1	140.4	141.5	142.3	140.4
C ₃	140.9	46.3	140.1	140.7	137.8	140.4	140.7
C ₇	121.9	118.9	121.5	121.8	121.2	119.3	122.4
C ₈	123.3†	123.3†	123.5†	122.7	123.0	122.2	123.4
C ₉	123.6	122.1	107.7	121.3	104.4	121.3	121.1
C ₁₀	119.1	118.7	153.0	119.0	153.4	119.3	119.1
C ₁₁	127.0	124.7	115.0	127.4	115.0	128.0	127.6
C ₁₂	110.5	110.9	111.0	110.8	111.5	111.0	110.8
C ₁₃	142.6	140.6	137.1	142.5	137.1	142.7	142.5
C ₁₄	115.8	22.9	115.6	115.3	115.0	119.3	115.8
C ₁₅	132.3	132.4	132.1	132.3	132.1	134.0	132.1
C ₁₆	107.9	113.9	107.7	110.8	111.0	103.5	110.8
C ₁₇	11.8	12.2	11.8	12.3	12.3		12.0
C ₁₈	152.9	157.7	149.5	114.7	116.6	152.9	153.1
C ₁₉	123.3†	129.9	128.1	124.7	125.1	126.3	125.2
C ₂₀	123.0†	122.1†	123.3†	158.6	158.4	119.3	116.8
C ₂₁	14.2	14.4	14.1	22.9	22.3		
Autres carbones				55.6	55.6		

†Ces déplacements chimiques peuvent être échangés.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres avec découplage par bruit (proton noise decoupling) avec découplage partiel (off resonance) et avec découplage partiel par bruit (noise off resonance decoupling) ont été enregistrés sur spectromètres Bruker HX90E (22.63 MHz) et WP 60 (15.08 MHz) utilisant le mode de transformation de Fourier (accumulation sur 4K, transformation sur 8K).

Les spectres avec découplage par crêtes (gated-decoupling) ont été enregistrés sur appareil WP60 (temps d'irradiation, 5000 µsec, temps de délai 10 µsec; largeur spectrale 3750 Hz; accumulation sur 8 K, transformation sur 8K, résolution = 0.5 Hz).

Les solvants utilisés ont été le DMSO-d₆ pour 1, 4, 9a, 10d, 12a, 12b, 12c, 13a, 13b, 14, 15, le CDCl₃ pour 2, 7, 9b, 9c, 10a, 10b, 10c, 10e, 11, le mélange CDCl₃/DMSO-d₆ 1/1 pour 5, et le mélange CDCl₃/CD₃O 1/1 pour 3, 6 et 8. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, le TMS servant d'étalon interne. s, d, q, m sont les abréviations de singulett, doublet, quadruplet et multiplet.

Les composés suivants ont été préparés: 2 par méthylation classique de 1, 3 et 4 selon,¹³ 9b selon,¹⁴ 9c selon,¹⁵ 10a, 10c, 10e et 11 selon,¹⁶ 10b à partir de 10c selon,¹⁵ 10d à partir de 10c selon,¹⁷ 14 et 15 selon.¹⁸ Les composés 1 et 9a sont des produits commerciaux (Fluka et Aldrich).

Remerciements—Nous remercions Mme C. Kan pour la fourniture d'échantillons de 5, 8 et 12b, Mr. Y. Jasor pour celle de 13a et Mr. T. Vassal pour celle de 13b, ainsi que Mme C. Fontaine, Mr. B. Septe et Mr. G. Bérenger pour l'enregistrement des spectres.

Nous remercions également Mr. J.-Y. Lallemand pour une fructueuse discussion.

BIBLIOGRAPHIE

- A. Ahond, F. Picot, P. Potier, C. Poupat et T. Sévenet, *Phytochemistry* 17, 166 (1978).
- A. Ahond et C. Poupat, travail non publié.
- L. S. Lerman, *J. Mol. Biol.* 3, 18 (1961); B. F. Cain, G. T. Atwell et W. A. Denny, *J. Med. Chem.* 19, 772 (1976) et réf. citées; J.-B. Le Pecq, Nguyen Dat Xuong, C. Gosse et C. Paoletti, *Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A.* 71, 5078 (1974); M. Hayat, G. Mathé, M.-M. Janot, P. Potier, Nguyen Dat Xuong,
- C. Cavé, T. Sévenet, C. Kan-Fan, J. Poisson, J. Miet, J. Le Men, F. Le Goffic, A. Ahond, L. K. Dalton et T. A. Connors, *Biomedicine* 21, 101 (1974); J. Bénard, Nguyen Dat Xuong et G. Riou, *C.R. Acad. Sci. Paris*, série D 260, 1177 (1975); G. Michel, A. Lemoine, Nguyen Dat Xuong et J. Ollé, *Ibid.*, série D 260, 1493 (1975); J.-B. le Pecq, C. Gosse, Nguyen Dat Xuong et C. Paoletti, *Ibid.*, série D, 281, 1365 (1975).
- M. Sainsbury, *Synthesis* 477 (1977) et réf. citées; J. Bergman et R. Carlsson, *Tetrahedron Letters* 4663 (1977); *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Edited by A. Weissberger et E. C. Taylor) Vol. 9. Interscience (1973); J. Barbet, B. P. Roques et J.-B. Le Pecq, *C.R. Acad. Sci. Paris* série D, 281, 851 (1975); A. Delbarre, B. P. Roques et J.-B. Le Pecq, *Ibid.* série D, 284, 81 (1977).
- J. Bruneton, Thèse de Doctorat d'Etat, Orsay (1973); A. Ahond, H. Fernández, M. Julia, C. Poupat, V. Sanchez, T. Sévenet et P. Potier, à paraître.
- V. N. Reinhold et R. J. Bruni, *Biomedical Mass Spectroscopy* 3, 335 (1976); P. Lesca, P. Lecointe, C. Paoletti et D. Mansuy, *C.R. Acad. Sci. Paris*, série D, 282, 1457 (1976).
- J.-B. Le Pecq, M. Le Bret, C. Gosse, C. Paoletti, O. Chalvet et Nguyen Dat Xuong, *Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry VII. Molecular and Quantum Pharmacology* (Edited by E. D. Bergman et B. Pullman), p. 501. D. Reidel Dordrecht, Holland (1974).
- I. P. Lee, *J. Pharmacol. Exp. Thérapi.* 196, 525 (1976).
- G. Kunesch, C. Poupat, Nguyen van Bac, G. Henry, T. Sévenet et P. Potier, *C.R. Acad. Sci. Paris*, série C, 285, 79 (1977).
- R. G. Parker et J. D. Roberts, *J. Org. Chem.* 35, 996 (1970).
- M. Damak, C. Poupat et A. Ahond, *Tetrahedron Letters* 3581 (1976).
- P. Potier et M.-M. Janot, *C.R. Acad. Sci. Paris* série C, 276, 1727 (1972).
- F. Dallacker et G. Dolphen, *Ann. Chem.* 691, 134 (1966).
- A. Shafiee, A. Ahond, A.-M. Bui, Y. Langlois, C. Riche et P. Potier, *Tetrahedron Letters* 921 (1976).
- W. E. Noland et J. E. Johnson, *Ibid.* 589 (1962).
- L. K. Dalton et T. Teitei, *Austral. J. Chem.* 21, 2053 (1968) et réf. cit.
- Nguyen Dat Xuong, M.-T. Adeline, J. Lecointe et M.-M. Janot, *C.R. Acad. Sci. Paris* série C, 281, 623 (1975).
- F. Le Goffic, A. Gouyette et A. Ahond, *Ibid.* série C, 274, 1948 (1972).