

SYNTHESE ET STRUCTURE PAR DIFFRACTION DE RAYONS X DE LA DIHYDRO-3,12 TETRAMETHYL-3,3,6,12 7H-PYRANNO[2,3-c]ACRIDINONE-7

R. R. SMOLDERS, J. HANUISE, T. LEPOINT et N. VOGLET

Institut des Industries de Fermentation, Institut Meurice Chimie, Service de Chimie Organique, 1 Avenue
Emile Gryzon, 1070-Bruxelles, Belgique

et

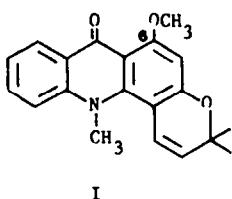
B. TINANT, J. P. DECLERQ et M. VAN MEERSSCHE

Laboratoire de Chimie Physique et de Cristallographie, Université Catholique de Louvain, Bâtiment
Lavoisier, 1 Place Pasteur, 1348-Louvain-La-Neuve, Belgique

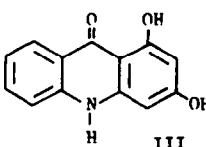
(Received in France 7 November 1983)

Abstract—The synthesis of 3-hydroxy-1,10-dimethyl-9-acridone XIII, via the initial condensation of methyl anthranilate VI and orcinol VIII in presence of heptanol and p-tolylsulfonic acid, is described. The condensation of XIII with 3-chloro-3-methylbut-1-yne afforded 3,12-dihydro-3,3,6,12-tetramethyl-7H-pyrano[2,3-c]acridin-7-one II. The structure of II has been established through the use of a study by X-ray diffraction.

La mise en évidence par Svoboda¹ des propriétés de l'acronycine ou dihydro-3,12 méthoxy-6 triméthyl-3,3,12 7H-pyrano[2,3-c]acridinone-7 I a inspiré la synthèse de nombre de dérivés de cet alcaloïde.²⁻⁷

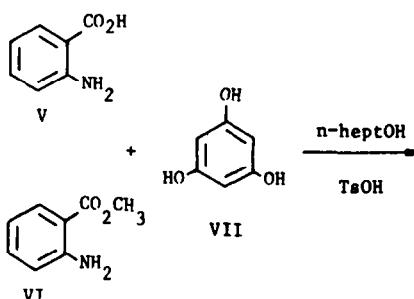


I



De l'examen des diverses préparations de III^{1,15,18-21} on peut se rendre compte qu'elles sont soit simples mais guère efficaces soit longues et laborieuses.

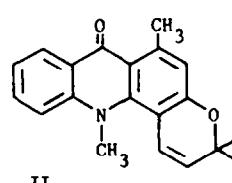
Nous avons de manière originale condensé l'acide anthranilique V ou son ester méthylé VI et le phloroglucinol VII en milieu heptanolique à reflux en présence de quantités catalytiques d'acide p-toluenesulfonique.



Cette transformation s'est en outre avérée très générale et nous a permis d'obtenir nombre de dihydroxy-1,3 acridones-9 substituées diversement en position 5,6 et 7.²²

Nous avons pour notre part récemment décrit quelques analogues de I.⁸⁻¹⁰

En vue de modifier le cheminement métabolique de I, s'effectuant notamment par déméthylation du méthoxyl en position 6,^{11†} nous avons tenté de substituer ce radical par un groupement méthyle en vue d'aboutir à la dihydro-3,12 tétraméthyl-3,3,6,12 7H-pyrano[2,3-c]acridinone-7 II.

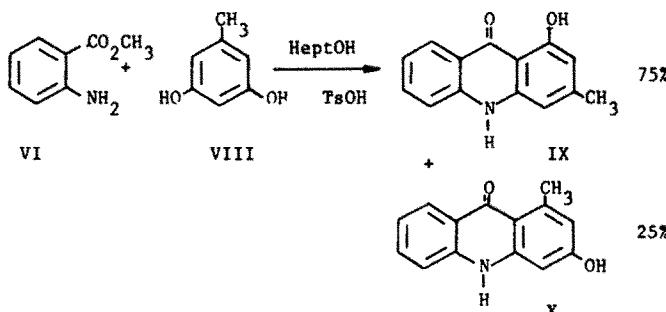


Le squelette de l'acronycine I peut être élaboré de manières fort diverses.^{12,15,18-21} Plusieurs de ces synthèses totales de I font intervenir la dihydroxy-1,3 acridone-9 III ou son dérivé N-méthylé IV.

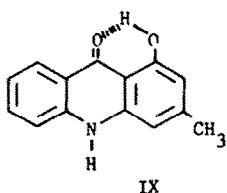
†La noracronycine est complètement inactive du point de vue antineoplasique.

La transposition de ces conditions opératoires à l'orcinal ou méthyl-5 résorcinol **VIII** débouche sur un mélange d'hydroxy-1 méthyl-3 acridone-9 **IX** et d'hydroxy-3 méthyl-1 acridone-9 **X** en proportions approximatives 3/1.

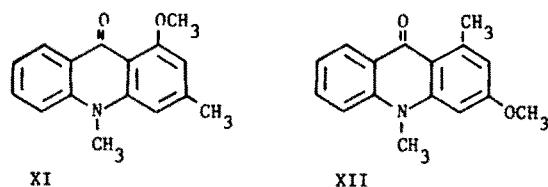
2479 réflexions indépendantes ont été mesurées dans les conditions suivantes: diffractomètre Syntax P2₁, radiation MoK α , $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$, monochromateur graphite, $2\theta_{\text{max}} = 47^\circ$. 1178 réflexions ayant $I > 2.5\sigma(I)$ ont été considérées comme obser-



La prépondérance de IX peut s'expliquer par la formation d'un lien hydrogène entre l'hydroxyle en position péri et le carbonyle de l'amide vinylique.



Malgré diverses tentatives, les composés hydroxylés IX et X n'ont pu être séparés à l'inverse de leurs dérivés méthylés. La méthoxy-1 diméthyl-3,10 acridone-9 XI et son isomère la méthoxy-3 diméthyl-1,10 acridone-9 XII ont été isolées et caractérisées par résonance magnétique nucléaire.



L'application du schéma de Hlubucek,¹³ au départ de l'hydroxy-3 diméthyl-1,10 acridone-9 XIII résultant de la O-déméthylation de XII, et via l'intermédiaire propargylique non isolé XIV, nous a conduits à une substance de formule brute $C_{20}H_{19}NO_2$ devant correspondre à l'alternative structurale II ou XV suivant le mode de cyclisation de XIV selon Claisen.

La configuration exacte de la dihydro-3,12-tétraméthyl-3,3,6,12 7H-pyrano[2,3-c]acridone-7 a pu être établie par analyse aux rayons X.

ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE

Les cristaux de II sont monocliniques, groupe spacial $P2_1$. Les paramètres de la maille élémentaire ont été extraits des valeurs d'angles lues au diffractomètre lors du centrage de 15 réflexions: $\alpha = 13.050(4)$, $b = 15.011(3)$, $c = 8.274(2)$ Å, $\beta = 99.14(2)^\circ$; $V = 1600.2(8)$ Å 3 ; $D_x = 1.27$ g cm $^{-3}$ pour $Z = 4$.

vées et conservées pour la résolution de la structure. Un fragment de 19 atomes a été trouvé au moyen du programme MULTAN 80.²³ Ce fragment introduit dans le programme DIRDIF²⁴ permet de localiser les 46 atomes autres que les hydrogènes appartenant aux 2 molécules indépendantes de la partie asymétrique. L'affinement par moindre carrés avec des facteurs d'agitation thermique isotrope d'abord, anisotrope ensuite, a été réalisé au moyen du programme SHELX 76.²⁵ Les positions des atomes d'hydrogène ont été calculées au moyen de ce même programme en imposant une distance C-H de 1.08 Å. L'indice d'accord final conventionnel prend la valeur de $R = 0.065$.

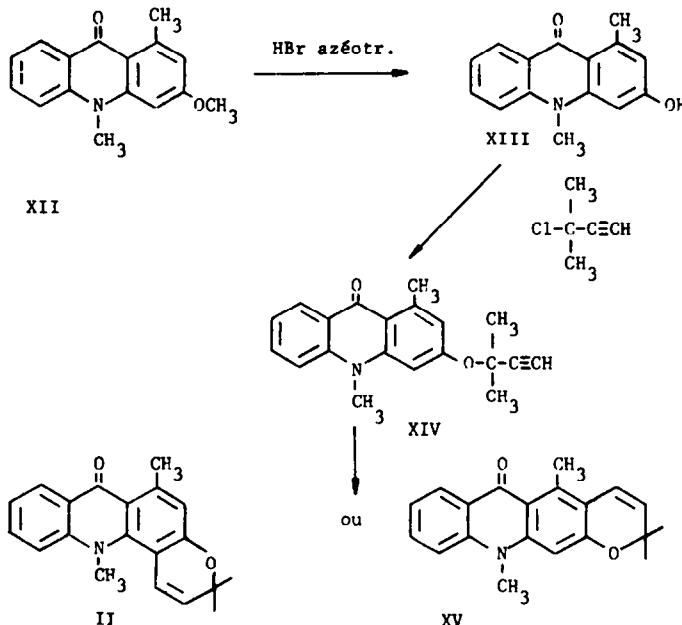
Les coordonnées atomiques finales pour les 2 molécules indépendantes A et B sont reprises au Tableau 1. La Fig. 1 donne une vue stéréoscopique d'une des molécules ainsi que le schéma de numérotation.

Les 2 molécules indépendantes de la partie asymétrique sont liées par un centre de symétrie non cristallographique. Le groupement méthyle C(21) porté par l'atome d'azote pyramidal du cycle acridine s'écarte évidemment du plan de ce cycle; l'angle de torsion C(21)-N(12)-C(12)-C(16)-C(13) vaut respectivement -36 et 25° dans les molécules A et B. Les répulsion stérique entre ce groupement méthyle et l'hydrogène H(Cl) est la cause d'une légère torsion autour de la liaison C(13)-C(16), l'angle de torsion N(12)-C(16)-C(13)-N(1) = -15° dans la molécule A et 25° dans le molécule B. Le cycle pyranne adopte une conformation croisée (skew) très désformée avec les angles de torsion endocycliques suivants:

	mol. A	mol. B
C(14)–C(13)–C(1)–C(2)	– 16	20
C(13)–C(1)–C(2)–C(3)	– 11	10
C(1)–C(2)–C(3)–O(4)	40	– 41
C(2)–C(3)–O(4)–C(14)	– 47	47
C(3)–O(4)–C(14)–C(13)	– 27	– 22
C(1)–C(13)–C(14)–O(4)	8	– 13

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres infrarouge ont été enregistrés, en pastille de bromure de potassium, à l'aide d'un spectrophotomètre Unicam SP 1100. Les spectres de résonance magnétique protonique sont enregistrés au moyen d'un appareil JEOL 60 MHz. Les échantillons étaient dissous dans le deutériochloroforme ou l'acide trifluoroacétique, en présence de



tétraméthylsilane comme référence interne. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre JMS-DX 300 opérant à 70 eV, la température de la source étant voisine de 200°. Les points de fusion ont été mesurés avec un appareil Tottoli et ne sont pas corrigés.

Hydroxy-1 méthyl-3 et hydroxy-3 méthyl-1 acridone-9 IX et X

24.8 g d'orcinol (0.2 mole), 30.2 g d'anthranilate de méthyle (0.2 mole), dans 100 ml d'heptanol en présence de 0.5 g d'acide p-toluenesulfonique sont chauffés à reflux sous agitation magnétique. L'eau formée est éliminée au fur et à mesure de sa formation au moyen d'un système Dean-Stark. Après 45 h de reflux, le milieu réactionnel est entraîné à la vapeur. Après filtration et lavage par l'éther du solide obtenu, il reste 20.38 g d'un mélange de hydroxy-1 méthyl-3 acridone-9 IX (75%) et de méthyl-1 hydroxy-3 acridone-9 X (25%); δ_H (CF₃CO₂H) 2.62 (s), 3.05 (s).

Méthylation du mélange IX et X

Dans 250 ml d'eau contenant 80 g (2 moles) de NaOH, on ajoute 11.25 g (0.05 mole) du mélange précédent (75%

IX + 25% X). En présence de 250 ml de dichlorométhane, on additionne 7.5 g (0.033 mole) de chlorhydrate de triéthylbenzylammonium. Au milieu refroidi, on ajoute 58 g (0.46 mole) de diméthylsulfate. Le milieu réactionnel est agité durant 7h30. Après décantation, la phase organique est lavée successivement par l'ammoniaque 20% (en volume), la soude 2N et finalement par l'eau (à trois reprises). Après séchage (sulfate de magnésium anhydre) et évaporation on récupère 12 g de mélange brut.

Méthoxy-3 diméthyl-1,10 acridone-9 XII

3 g du produit de méthylation sont chromatographiés sur silice (80 g Kieselgel 60 230-400 mesh). L'élution par le benzène est suivie par chromatographie en couche mince (SiO₂/chloroforme-méthanol 5%). On peut ainsi récupérer dans les fractions de tête 520 mg de méthyl-3 diméthyl-1,10 acridone-9 XI, p.f. 137.5-138° (éthanol); ν_{max} (KBr) 1615, 1590, 1270, 1140 et 735 cm⁻¹; δ_H (CDCl₃) 2.82 (3H, s, C₁-CH₃) 3.36 (3H, s, N-CH₃) 3.72 (3H, s, O-CH₃); m/e (intensité relative) 253 (M⁺, 100), 252 (24), 238 (8), 224 (27), 210 (21), 167 (12). (Analyse calculée: C, 75.87; H, 5.97; N,

Tableau 1. Coordonnées atomiques ($\times 10^4$) et B équivalents (\AA^2)

Molécule A				Molécule B				
<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B_{eq}</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B_{eq}</i>	
C(1)	2988 (13)	2951 (11)	10679 (19)	5,42	-2524 (11)	-1326 (8)	4895 (16)	4,84
C(2)	3788 (14)	3083 (11)	11828 (19)	5,53	-3362 (12)	-1464 (11)	3617 (19)	6,26
C(3)	4570 (14)	2266 (12)	12364 (18)	5,76	-4046 (7)	-742 (9)	3045 (19)	5,85
O(4)	4675 (8)	1814 (7)	10848 (13)	5,40	-4235 (7)	-230 (6)	4524 (11)	5,76
C(5)	3948 (12)	930 (10)	8686 (18)	4,04	-3488 (12)	641 (10)	6769 (17)	5,55
C(6)	3114 (14)	743 (11)	7447 (17)	3,94	-2740 (11)	865 (9)	8056 (17)	4,69
C(7)	1350 (14)	1094 (13)	5935 (19)	3,99	-925 (13)	514 (9)	9507 (18)	5,48
C(8)	-541 (18)	1577 (15)	4638 (22)	6,53	843 (11)	120 (9)	10869 (16)	4,79
C(9)	-1367 (16)	2064 (15)	4795 (24)	6,23	1787 (14)	-318 (10)	10935 (19)	6,60
C(10)	-1448 (14)	2538 (12)	6092 (21)	7,10	1897 (12)	-871 (12)	9580 (23)	5,32
C(11)	-675 (14)	2642 (12)	7385 (20)	5,88	1095 (14)	-978 (14)	8288 (22)	5,22
N(12)	1087 (8)	2259 (0)	8630 (13)	4,09	-605 (10)	-557 (7)	6911 (14)	4,28
C(13)	2936 (12)	2144 (10)	9749 (19)	4,36	-2471 (12)	-490 (9)	5776 (14)	4,42
C(14)	3764 (15)	1619 (11)	9739 (16)	5,42	-3393 (12)	-16 (9)	5662 (16)	4,48
C(15)	2142 (12)	1196 (11)	7270 (18)	3,27	-1757 (12)	391 (8)	8134 (16)	4,78
C(16)	2027 (13)	1845 (10)	8572 (19)	4,61	-1627 (11)	-232 (8)	6915 (16)	3,84
C(17)	274 (12)	2160 (13)	7345 (19)	4,90	190 (13)	-513 (10)	8242 (18)	4,47
C(18)	361 (16)	1626 (12)	5976 (21)	4,78	29 (9)	18 (9)	9532 (15)	3,51
O(19)	1382 (7)	643 (7)	4746 (10)	7,00	-1002 (8)	1024 (8)	10708 (12)	7,52
C(20)	3289 (11)	3 (10)	6214 (15)	4,91	-2896 (11)	1594 (12)	9186 (16)	6,62
C(21)	811 (9)	2537 (10)	10262 (15)	5,51	-338 (11)	-877 (11)	5331 (16)	5,09
C(22)	4111 (10)	1658 (10)	13482 (15)	5,89	-3558 (11)	-77 (11)	1969 (15)	6,29
C(23)	5666 (10)	2612 (11)	13033 (17)	6,99	-5064 (12)	-1064 (14)	2304 (17)	8,11

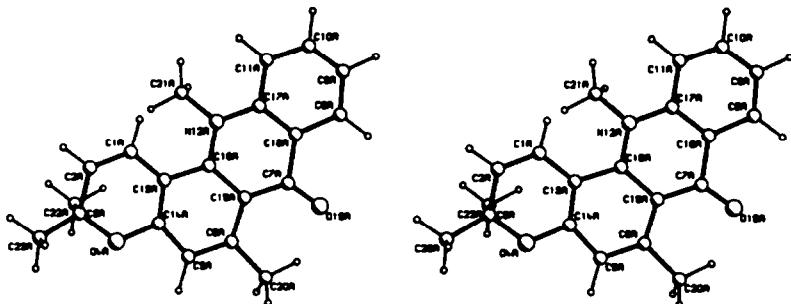


Fig. 1. Vue stéréoscopique de la molécule et numérotation des atomes (Programme Pluto).²⁶

5.53; O, 12.63, trouvée: C, 75.72; H, 6.05; N, 5.42; O, 12.80%).

Méthoxy-1 diméthyl-3,10 acridone-9 XI

La poursuite de l'éluion par des mélanges benzène/chloroforme 20/80 et finalement par le chloroforme pur permet de récupérer 860 mg de méthoxy-1 diméthyl-3,10 acridone-9 XI, p.f. 1.59-159.7°; ν_{max} (KBr) 1615, 1590, 1580, 1485, 1220, 1180, 750 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 2.36 (3H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_3$) 3.60 (3H, s, N-CH_3) 3.95 (3H, s, O-CH_3); m/e (intensité relative) 253 (M^+ , 95), 252 (36), 239 (38), 238 (31), 236 (39), 224 (100), 223 (54), 222 (31), 210 (33), 167 (26), 149 (13). (Analyse calculée: C, 75.87; H, 5.97; N, 5.53; O, 12.65, trouvée: C, 75.82; H, 6.10; N, 5.40; O, 12.33%).

Hydroxy-3 diméthyl-1,10 acridone-9 XIII

1.18 g (0.0046 mole) de méthoxy-3 diméthyl-1,10 acridone-9 XII sont portés au reflux durant 5 h, sous agitation magnétique, dans 50 ml d'acide bromhydrique 47%. Après hydrolyse, filtration, lavages par l'eau jusqu'à fin d'acidité, séchage à l'air et recristallisation dans l'éthanol, on récupère 940 mg de hydroxy-3 diméthyl-1,10 acridone-9 XIII, p.f. > 300°; v_{max} (KBr) 1600, 1580, 1625, 1255, 1140 et 740 cm^{-1} . (Analyse calculée: C, 75.29; H, 5.48; N, 5.85; O, 13.38, trouvée: C, 75.07; H, 5.56; N, 5.77; O, 13.57%).

Dihydro-3,12-tétraméthyl-3,3,6,12-7*H*-pyranno[2,3-c]-acridinone-7 **II**

500 mg de hydroxy-3 diméthyl-1,10 acridone-9 (0.002 mole) en solution dans 25 ml de diméthylformamide sont agités magnétiquement à 100°C durant 72 h (en récipient bouché), en présence de 3 ml de chloro-3 méthyl-3 butyne-1, d'1 g d'iode de potassium et de 4 g de carbonate de potassium. Le temps de réaction écoulé, le milieu est hydrolysé et extrait par le chloroforme. Les phases chloroformiques sont alors lavées par l'eau, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées. Le produit brut obtenu est percolé sur silice en solution dans le chloroforme. On peut ainsi récupérer un échantillon sensiblement pur de II. Après deux recristallisations dans le méthanol il reste 178 mg de dihydro-3,12 tétraméthyl-3,6,12 7H pyranno[2,3-*c*]acridinone-7 II, p.f. 179.6-180°; v_{max} 1610, 1580, 1110 et 750 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 1.53 (6H, s, gem-diméthyle) 2.92 (3H, s, $\text{C}_6\text{-CH}_3$) 3.81 (3H, s, N-CH_3) 5.52 (1H, d, H_{viny} , $J = 10$ Hz) 6.45-7.70 (6H, non résolu) 8.40 (1H, doublet dédoublé); m/e (intensité relative) 305 (M^+ , 41), 291 (25), 290 (100), 276 (10), 275 (42), 246 (9). (Analyse calculée: C, 78.66; H, 6.28; N, 4.58; O, 10.47, trouvée: C, 78.55; H, 6.35; N, 4.47; O, 10.34%).

Remerciements—Les auteurs (R.R.S., J.H., T.L. et N.V.) sont heureux d'exprimer leur profonde gratitude à l'égard de Messieurs J. M. Pierard et A. Blondeel, Directeur et Directeur adjoint de l'Institut des Industries de Fermentation-Institut Meurice Chimie auprès desquels ils ont trouvé les encouragements bénéfiques au présent travail.

BIBLIOGRAPHIE

- ²R. N. Booher et A. Pohland, Fr. 1,572,891 (Cl. C 07d).
Selon *Chem. Abstr.* 72,132699f (1970).

³J. Schneider, E. L. Evans, E. Grunberg et R. I. Fryer, *J. Med. Chem.* 15, 266 (1972).

⁴R. E. Betts, D. E. Walters et J. P. Rosazza, *J. Med. Chem.* 17, 599 (1974).

⁵D. R. Brannon, D. R. Horton et G. H. Svoboda, *J. Med. Chem.* 17, 653 (1974).

⁶J. H. Adams, P. J. Bruce et J. R. Lewis, *Lloydia* 39, 399 (1976).

⁷J. Reisch, I. Meester et S. M. El-Moghazy Aly, *J. Chem. Soc. Perkin I* 219 (1983).

⁸R. R. Smolders, A. Waefelaer, R. Coomans, D. Francart, J. Hanuise et N. Voglet, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 91, 33 (1982).

⁹R. R. Smolders, J. Hanuise, R. Coomans, V. Proietto, N. Voglet et A. Waefelaer, *Synthesis* 6, 493 (1982).

¹⁰R. R. Smolders, T. Blondiau, J. Hanuise et N. Voglet, *L'Ingénieur Chimiste (Bruxelles)* 305, 79 (1982).

¹¹H. R. Sullivan, R. E. Billings, J. L. Ocolowitz, H. E. Boaz, F. J. Marshall et R. E. McMahon, *J. Med. Chem.* 17, 653 (1974).

¹²J. R. Beck, R. Kwok, R. N. Booher, A. C. Brown, L. E. Patterson, P. Pranc, B. Rockey et A. Pohland, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 4706 (1968).

¹³J. Hlubucek, E. Ritchie et W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.* 23, 1881 (1970).

¹⁴F. N. Lahey et R. V. Stick, *Ibid.* 26, 2311 (1973).

¹⁵W. M. Bandarayake, M. J. Begley, B. O. Brown, D. G. Clarke, L. Crombie et D. A. Whiting, *J. Chem. Soc.* 998 (1974).

¹⁶S. Blechert, K. E. Fichter et E. Winterfeld, *Chem. Ber.* 111(2), 439 (1978).

¹⁷J. H. Adams, P. M. Brown, P. Gupta, M. S. Khan et J. R. Lewis, *Tetrahedron* 37, 209 (1981).

¹⁸W. Baczyński et S. von Niementowski, *Ber.* 38, 3009 (1905).

¹⁹L. J. Drummond et F. N. Lahey, *Aust. J. Sci. Res.* A2, 630 (1949).

²⁰C. K. Hughes et E. Ritchie, *Ibid.* A4, 423 (1951).

²¹J. A. Adams, P. Gupta, M. S. Khan, J. R. Lewis et R. A. Watt, *J. Chem. Soc. Perkin I* 2089 (1976).

²²Résultats en instance de publication.

²³P. Main, S. J. Fiske, S. E. Hull, L. Lessinger, M. M. Woolfson, G. Germain et J. P. Declercq, MULTAN 80. A System of Computer Programmes for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-Ray Diffraction Data. Universities of York, England, and Louvain-La-Neuve, Belgium (1980).

²⁴DIRDIF: Direct methods for difference structures. P. T. Beurskens, W. P. Bosman, H. M. Doesburg, R. O. Gould, T. E. M. Van den Hark, P. A. J. Prick, J. H. Noordik, G. Beurskens et V. Parthasarathi. Technical Report. Crystallography Laboratory, Toernooiveld, 6525 ED Nijmegen, Netherlands (1981/2).

²⁵G. M. Sheldrick, SHELX 76. Program for Crystal Structure Determination. University of Cambridge, England (1976).

²⁶S. Motherwell et W. Clegg, PLUTO. University of Cambridge, England (1978).