

N O U V E A U X H E T E R O C Y C L E S T H I O P Y R A N N I Q U E S

Alain CROISY⁺, Adolfo RICCI⁺⁺, Miroslava JANĀEVSKA[°], Pierre JACQUIGNON⁺ et Dante BALUCANI[°]

⁺: Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91190-Gif sur Yvette (FRANCE)

⁺⁺: Istituto di Chimica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Perugia (ITALIE)

[°]: Institut de Chimie, Université de Skopje (YOUgosLAVIE)

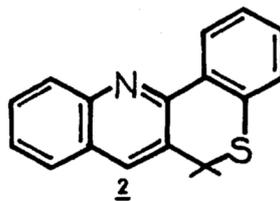
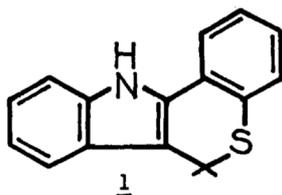
English Summary: The thiopyranone-3 has been condensed with arylhydrazines, orthoamino acetophenone and orthoamino benzaldehyde to give some new indoles and quinolines.

The ethoxycarbonyl-2 derivative has given some pyrazolones. RMN and Mass Spectra are examined.

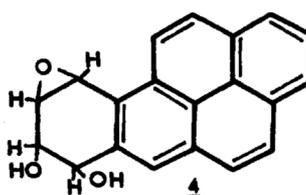
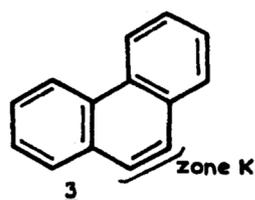
Depuis quelques années, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'un certain nombre de composés hétérocycliques thiopyraniques de type indolique^{1,2} 1 ou quinoléique³ 2.

L'étude de ces diverses substances tendait à modifier la région de type mésophénanthrélique (zone K) 3 supposée être, dans les molécules aromatiques cancérigènes, l'un des sites les plus importants lors de l'interaction entre la substance exogène et le récepteur biologique⁴.

L'examen des éventuelles propriétés oncogènes de ces molécules nous permet de constater que ces modifications, loin d'abaisser l'activité cancérigène, semblaient plutôt l'augmenter en regard de celle des squelettes hydrocarbonés parents⁵.

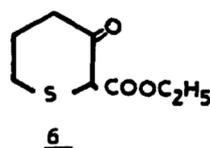
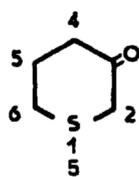


Par ailleurs les études massives entreprises dans le monde entier pour déterminer la nature des métabolites ultimes ("ultimate") responsables des propriétés néoplasiques des substances chimiques ont conduit récemment à incriminer divers composés ne mettant pas en jeu la région K. C'est en particulier le cas des observations de SIMS qui montrent que dans la métabolisation du benzo[a]pyrène l'ultimate serait un glycol époxyde de structure 4 ⁶.

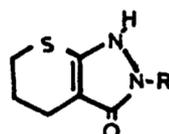
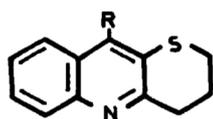
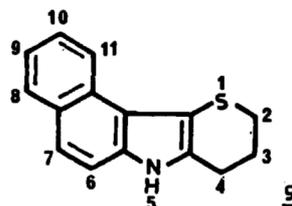
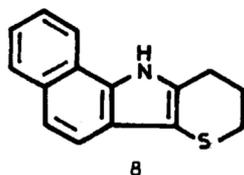
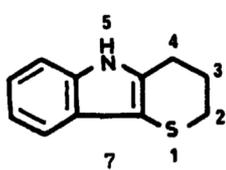


Ces divers résultats nous ont incité à préparer de nouveaux composés thiopyraniques dérivant des structures carbazole et acridine et conservant une région privilégiée assimilable à une zone K.

Les matières premières de ce travail sont d'une part la thiopyrannone-3 5 et d'autre part le précurseur de cette cétone, à savoir l'éthoxycarbonyl-2 thiopyrannone-3 6, l'une et l'autre obtenues aisément selon FEHNEL⁷.



Dans un premier stade, la cyclisation par l'acide acétique saturé d'acide chlorhydrique anhydre d'arylhydrazones de 5 nous a fourni les thiopyranoindoles 7, 8 et 9 tandis que la condensation de 5 avec respectivement le chlorhydrate d'orthoamino benzaldéhyde ou le chlorhydrate d'orthoamino acétophénone nous a conduit aux quinoléines 10 et 11.



La structure de ces divers composés a été déterminée par RMN. En effet, il existait une ambiguïté quant à la cyclisation des dérivés de 5 qui pouvait survenir soit en position 2 soit en position 4.

Dans le spectre de RMN (60 MHz, CDCl₃, $\delta_{TMS}=0$) de la cétone 5 on observe un singulet (δ 3,23) attribuable au groupement CH₂ situé entre le carbonyle et l'atome de soufre, puis un multiplet centré à δ 2,83, vraisemblablement du au CH₂ en α du CO et enfin un multiplet centré à δ 2,55 regroupant les quatre protons restant. Dans les spectres des indoles et des quinoléines obtenus il y a disparition

du singlet ce qui tend à prouver que les cyclisations se sont effectuées sur le carbone 2.

Le tableau 1 rassemble les déplacements chimiques relevés dans les spectres des composés 7 à 11 (60MHz, CDCl₃, δ tms=0).

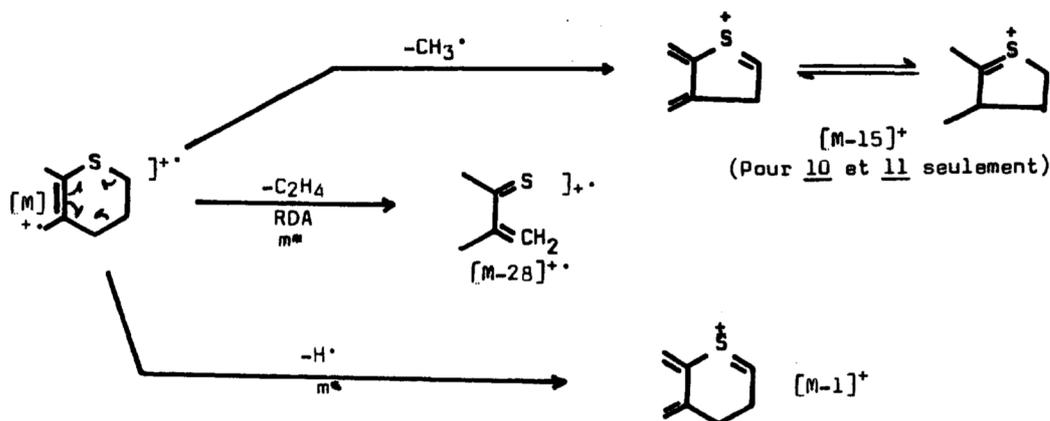
Composés	CH ₂ (2,4)	CH ₂ (3)	NH	CH ₃	H ₁₀	H ₁₁	autres aromatiques
<u>7</u>	2,88(m)	2,23(m)	7,61	-	-	-	6,9-8,1(env.)
<u>8</u>	3,06(m)	2,20(m)	8,56	-	-	-	7,26-8,0 (env.)
<u>9</u>	2,9(m)	2,23(m)	7,93	-	-	8,48 (m)	7,15-8,0(env.)
<u>10</u>	3,06(m)	2,25(m)	-	-	7,73 (s)	-	7,2-8,1 (env.)
<u>11</u>	3,13(m)	2,3(m)	-	2,55 (s)	-	-	7,16-8 (env.)

- tableau 1 -

(m=multiplet;s=singlet;env.=enveloppe)

L'examen des spectres de masse des molécules 7 à 11 nous montre que le cycle thiopyranique se comporte d'une manière très semblable à celle des cycles arylaliphatiques, au moins dans le cas des trois indoles. En effet, la principale fragmentation de 7, 8 et 9 procède par un mécanisme de rétro Diels Alder (RDA) avec élimination d'une molécule d'éthylène.

Cette fragmentation qui ne représente que 8,4% du flux ionique total (Σ_{63}) dans le cas de 7 est particulièrement intense pour les benzologues 8 et 9 (respectivement 30,7% et 19,8%) et devient secondaire pour les quinoléines 10 et 11 (3,8% et 2,4%).



En revanche, seul le composé 7 éjecte $-SCH_2-$ (27,5% de Σ_{63}) à l'image des benzothiopyrano indoles⁸. La fragmentation principale des quinoléines 10 et 11 consiste en une transition :



(respectivement 10,9% et 12,8% de Σ_{63}). Enfin tous les spectres montrent une perte d'hydrogène importante et vraisemblablement due à la grande facilité de formation des ions de type thiopyrylium^{3,8}.
-Schéma 1-

Contrairement à la plupart des hétérocycles azotés on n'a pas de perte de HCN notable, à l'exception du cas du composé 9 pour lequel l'ion provenant du RDA conduit à un pic relativement intense à m/e 184 (5% de Σ_{63}).

Il est remarquable que le pic moléculaire de 9 ne représente que 26,6% du flux ionique total alors que pour les autres composés l'ion parent est relativement plus élevé (7:31,5; 8:31,5; 10:43,3; 11:44,7). Cette constatation va dans le sens de la faible stabilité des benzo[e]indoles alkylés en position 2⁹; phénomène qui se traduit également par une altération rapide du produit lorsqu'il est conservé, même en tube bouché et à l'abri de la lumière.

La condensation de l'éthoxycarbonyl-2 thiopyrannone-3 6 (0,005 mole) avec l'hydrate d'hydrazine (0,01 mole) dans l'éthanol (5ml) à ébullition pour 1 heure nous a conduit à la thiopyrano[2,3-c]pyrazolone-7 12 (microcristaux incolores de l'éthanol, décomposition à partir de 274°). De même 6 (0,005 mole) chauffé au bain-marie avec la phénylhydrazine (0,005 mole) fournit la phénylpyrazolone 13 (microprismes incolores de l'éthanol, $F=172^\circ$).

L'examen des spectres de RMN de 12 et 13 (dmsO d_6 , $\delta_{TMS}=0$) montre nettement la prédominance de la structure hydrazide (-CO-NH-NH-). En effet on observe pour 12 un signal diffus (de 11 à 9,4 ppm) correspondant à deux protons (2 NH) et pour 13 un signal aplati (de 11,2 à 10,5 ppm) correspondant à un NH. Cette constatation va dans le même sens que les observations faites dans le cas des pyrazolones di-substituées en 3,4¹⁰.

Les constantes physiques des molécules 7 à 11 sont données dans le tableau 2.

Les éventuelles activités biologiques de ces composés seront le cas échéant rapportées dans un travail ultérieur.

Experimental: Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil VARIAN T 60 à 60 MHz; les spectres de masses ont été déterminés avec un appareil ATLAS CH4 en utilisant la méthode d'introduction directe des échantillons, la température de la sonde était de 20° pour 7 et 11 et de 120° pour 8, 9 et 10.

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil à tube capillaire.

COMPOSES	Forme cristalline (solvant de cristallisation)	F°
5H dihydro-3,4 thiopyrano [3,2-b]indole <u>7</u>	paillettes incolores (Cyclohexane:benzène 9:1)	115°
5H dihydro-3,4 thiopyrano [3,2-b]benzo[g]indole <u>8</u>	paillettes incolores (Cyclohexane:benzène 9:1)	197°
5H dihydro-3,4 thiopyrano [3,2-b]benzo[e]indole <u>9</u>	aiguilles jaune pâle (cyclohexane:benzène 1:1)	142°
Dihydro-3,4 thiopyrano [3,2-b]quinoléine <u>10</u>	aiguilles jaune pâle (méthanol/H ₂ O)	72°
Méthyl-10 dihydro-3,4 thiopyrano[3,2-b]quinoléine <u>11</u>	Huile jaune Eb ₂₀ =230-231°	23° litt.(11) 26-27°

- Tableau 2 -

B I B L I O G R A P H I E.

1-N.P.BUU-HOI, A.CROISY, A.RICCI, P.JACQUIGNON et F.PERIN

Chem.Comm.1966,269.

2-N.P.BUU-HOI, P.JACQUIGNON, A.CROISY, A.LOISEAU, F.PERIN, A.RICCI et A.MARTANI

J.Chem.Soc.(C)1969,1422.

3-P.JACQUIGNON, A.CROISY, A.RICCI et D.BALUCANI

Colln.Czech.Chim.Comm.38,3862,1973.

4-A.PULLMAN et B.PULLMAN

Cancérisation par les substances chimiques et structure moléculaire.

Masson editeur, Paris 1955.

5-F.ZAJDELA, N.P.BUU-HOI, P.JACQUIGNON, A.CROISY et F.PERIN

J.Nat.Cancer Inst.46,1257,1971.

6-P.SIMS,P.L.GROVER,A.SWAISLAND,K.PAL et A.HEWER
Nature,252,326,1974.

7-E.A.FEHNEL
J.Amer.Chem.Soc;74,1569(1952).

8-N.P.BUU-HOI,A.CROISY,P.JACQUIGNON,A.MARTANI et A.RICCI
J.Het.Chim.7,931(1970).

9-R.J.SUNDBERG
The Chemistry of indoles.
Academic Press New-York,London 1970

10-A.R.KATRITZKY et F.W.MAINE
Tetrahedron 20,299(1964).

11-G.KEMPTER,P.ZAENKER et H.D.ZUERNER
Arch.Pharm.300,829(1967).

(Reçu le 18 Octobre, 1975)