

**NOUVEAUX COMPOSES HETEROCYCLIQUES DERIVES
DE L'AZA-2 FLUORENE ET DE L'AMINO-7 AZA-2 FLUORENE***

P. JACQUIGNON et O. PERIN-ROUSSEL

*Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S.,
911 90 Gif-sur-Yvette, France*

Manuscrit reçu le 14. juillet 1975

L'aza-2 fluorène est utilisé pour la synthèse de nouveaux azabenz[e]acéphénanthrylènes en vue d'étudier leur pouvoir cancérigène. Une tentative d'application de la réaction de Skraup à l'ami-
no-7 aza-2 fluorène est examinée.

Récemment, en modifiant légèrement la méthode de Fuson et Miller², nous avons obtenu l'aza-2 fluorénone (*I*; R = 0), intermédiaire pour la préparation de l'ami-
no-7 aza-2 fluorène³ (*II*). Compte-tenu du pouvoir cancérigène certain des molécules de type *III* (ref.⁴) il nous a semblé utile de préparer des homologues inférieurs du type azabenz[e]acéphénanthrylène à partir du système aza-2 fluorène. Plusieurs d'entre eux, notamment les corps *IV* et *V*, avaient été préparés respectivement par notre équipe⁵ et par Campbell et Temple⁶. Il était cependant possible d'accéder à de nouveaux isomères en utilisant les molécules *I* (R = H₂) et *II*.

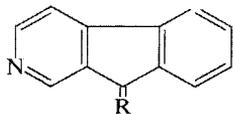
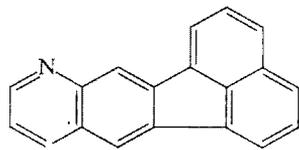
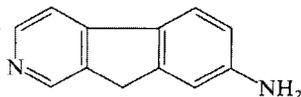
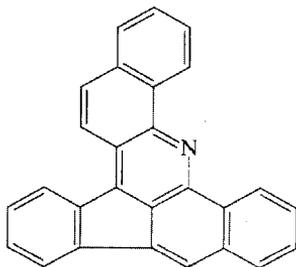
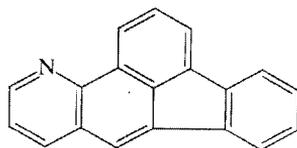
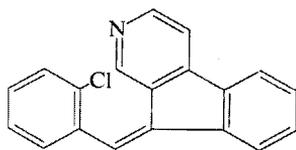
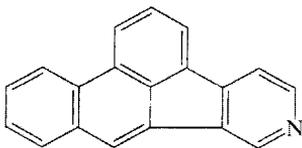
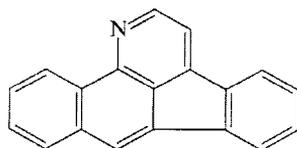
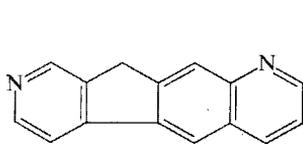
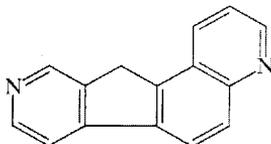
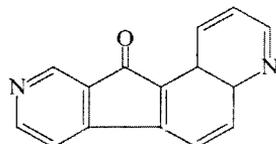
Dans le premier cas, après avoir réduit l'aza-2 fluorénone selon Clemmensen, nous avons préparé deux azabenz[e]acéphénanthrylènes suivant une voie originale. Tout d'abord, par condensation de l'*ortho*-chlorobenzaldéhyde sur l'aza-2 fluorène (*I*, R = H₂) nous avons préparé l'aza-2 (chloro-2 benzylidène)-9 fluorène (*VI*). Nous avons appliqué ensuite au composé *VI* un procédé de cyclisation (par la soude dans la quinoléine) qui avait été préconisé lors de la préparation des benzo[*c*]-indéno[1,3-*k,l*]acridines⁷. La cyclisation était possible soit sur le sommet 1, soit sur le sommet 8 du noyau fluorène ce qui devait respectivement conduire à l'aza-1 benzo[*e*]acéphénanthrylène (*VIII*) et à l'aza-6 benzo[*e*]acéphénanthrylène (*VII*); conformément à cette attente nous avons isolé les deux isomères prévus.

Du point de vue du pouvoir cancérigène il avait été montré que *V* était inactif et que *IV* produisait des sarcomes par injection sous-cutanée⁸; ces faits rehaussent l'intérêt de l'examen biologique de *VII* et de *VIII*.

Dans le second cas, en appliquant la réaction de Skraup à l'amine *II*, nous espérons isoler soit le pyrido[2,3-*b*]aza-7 fluorène (*IX*), soit le pyrido[3,2-*a*]aza-7 fluorène (*X*)

* Partie LXXXIV dans la série Composés azotes cancérigènes; Partie LXXXIII: ref.¹.

selon que la cyclisation aurait lieu sur le sommet 1 ou sur le sommet 3. Cependant, dans les conditions classiques de la réaction, nous n'avons pu isoler que la pyrido-[3,2-*a*]aza-7 fluorenone-9 (*XI*). Cette dernière structure a été précisée par le spectre de résonance magnétique nucléaire. Il est intéressant de noter que le milieu oxydant inhérent à la réaction de Skraup a suffi à transformer le noyau fluorène en fluorenone

*I**IV**II**III**V**VI**VII**VIII**IX**X**XI*

Par ailleurs, du point de vue biologique, il sera particulièrement instructif de voir pour les molécules *VII* et *VIII* l'influence de la position de l'atome d'azote dans l'édifice moléculaire sur l'éventuelle apparition du pouvoir cancérogène. Dans d'autres familles comme les benzopyridocarbazoles cette influence était particulièrement déterminante⁹.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de masse sont déterminés avec un appareil A.E.I. MS 9 à 70 EV. Les spectres U.V. sont relevés en solution dans le cyclohexane avec un appareil Leres S66. Les points de fusion sont pris avec un bloc Maquenne.

Aza-2 fluorène (I, R = H₂): Réduction de *I* (R = O) par l'amalgame de zinc et HCl selon Clemmensen. Eb. 18 mm = 180–185°C. La chromatographie sur silice (benzène-acétone 98 : 2), puis la cristallisation (cyclohexane) fournit des aiguilles, F = 79°C (F = 78°C (ref.¹⁰); picrate jaune, F = 216°C (décomp. 195°C).

Aza-2 (chlorobenzylidène-2)-9 fluorène (VI): 0,334 g d'aza-2 fluorène, 0,290 g d'*ortho*-chlorobenzaldéhyde, 1,5 ml de NaOH à 20% dans 60 ml d'éthanol, sont chauffés 1 heure à 35°C puis abandonnés une nuit à température ambiante. On verse dans l'eau, le précipité jaune est filtré et recristallisé (cyclohexane). Aiguilles, F = 139–140°C. Rendement 0,570 g. Pour C₁₉H₁₂ClN (291,4) calculé: 4,8% N; trouvé: 4,8% N.

Aza-1 benzo[e]acéphenanthrylène (VIII et VII): *VI* (0,5 g) est cyclisé par chauffage durant deux heures dans la quinoléine bouillante en présence de soude. Après refroidissement on dilue, entraîne la quinoléine à la vapeur. Le résidu est chromatographié sur silice et l'élution est d'abord faite au benzène, puis au mélange benzène-acétone (95 : 5). Dans la fraction éluee au benzène on isole 0,2 g d'une substance dont le spectre de R.M.N. permet d'affirmer qu'il correspond à la structure *VIII* (H₁₂ multiplet à 540 Hz; H₂ doublet à 537 Hz; H₈ singulet à 473 Hz; H₃ doublet à 460 Hz dans CDCl₃, 60 MHz). Ce composé cristallise du cyclohexane en aiguilles, F = 132°C. Pour C₁₉H₁₁N (254,9) calculé: 90,1% C, 4,4% H, 5,5% N; trouvé: 89,9% C, 4,4% H, 5,5% N. Spectre U.V.: λ_{max}: 215 (log ε 4,42), 224 (4,46), 234 (4,31), 252 (4,57), 258 (4,44), 268 (4,26), 275 (4,38), 285 (4,53), 293 (4,29), 297,5 (4,36), 315 (3,65), 325 (3,74), 340 (3,31), 341,5 (3,84), 359 (4,05), 365 (3,83), 373 (3,91), 378 (4,16), 384 (3,70).

Picrate: aiguilles orangées (dichlorobenzène), F = 232°C (décomp. ≈ 210°C).

La fraction éluee au mélange benzène-acétone permet d'isoler 0,05 g de *VII* qui cristallise de l'éthanol en aiguilles jaunes, F = 152°C (fusion puis resolidification vers 115°C). Pour C₁₉H₁₁N.H₂O (272,9) calculé: 84,1% C, 4,8% H, 5,2% N; trouvé: 84,2% C, 4,8% H, 5,4% N. Le spectre R.M.N. confirme la structure *VII* (H₇ singulet élargi à 543 Hz; H₅, H₁₂ multiplet à 510 Hz; H₁ double doublet à 501 Hz; H₈ singulet à 480 Hz; H₃ double doublet à 473 Hz). Spectre U.V.: λ_{max} 220 (log ε 4,49), 224 (4,58) 230 (4,54); 231 (4,54), 244 (4,40), 242 (4,41), 255 (4,47), 264 (4,29), 267 (4,31), 272 (4,30), 278 (4,38), 282 (4,31), 285 (4,34), 289 (4,35), 293 (4,19), 297 (4,30), 310 (3,72), 330 (3,93), 340 (4,03), 348 (4,03), 354 (4,09), 365 (3,89), 372 (4,09), 377 (4,49).

Picrate: jaune orangé, F = 258°C (dichlorobenzène) (décomp. ≈ 242°C).

Pyrido[3,2-a]aza-7 fluorène-9 (XI): 2 g de *I* (R = H₂), 3,7 g de glycérine, 2,1 ml de H₂SO₄, 1,8 g d'acide arsénique sont chauffés. 1) 3 heures à 160°C conduisant à des résines; 2) 1 heure à 150°C. Après traitement habituel et chromatographie sur silice (éluant: benzène-éthanol 90 : 10), on obtient par cristallisation (benzène) de fines aiguilles jaunes (0,05 g), F = 267–268°C (sublimant vers 205°C). On récupère 0,1 g d'amine de départ en fin de chromatographie. Pour C₁₅H₈.N₂O (232,5) calculé: 77,5% C, 3,4% H, 12,0% N; trouvé: 77,1% C, 3,6% H, 11,7% N. Les résultats de cette analyse n'étant pas entièrement satisfaisants, nous avons confirmé le poids moléculaire par le spectre de masse (M⁺ = 232). Le spectre R.M.N. est cohérent avec la structure *XI* (sur Varian XL 100, accumulation à faible concentration dans CDCl₃). H₁, double quadruplet à 928 Hz (J_{1,2} = 8,5 Hz; J_{1,3} = 2 Hz); H₂, quadruplet à 755 Hz (J_{2,1} = 8,5 Hz; J_{2,3} = 4,2 Hz); H₃, double doublet à 897 Hz (J_{3,2} = 4,2 Hz; J_{3,1} = 2 Hz); H₅, double doublet à 836 Hz

($J_{5,6} = 8,5$ Hz + couplage longue distance de 1 Hz); H_6 , doublet à 796 Hz ($J_{6,5} = 8,5$ Hz); H_7 , double doublet à 753 Hz ($J_{7,8} = 5$ Hz; $J_{7,10} = 1$ Hz); H_8 , doublet à 879 Hz ($J_{8,7} = 5$ Hz); H_{10} , doublet à 885 Hz ($J_{10,7} = 1$ Hz).

Nous remercions le S.E.I.T.A. (Messieurs Izard et Ledez) pour une aide apportée (P.J.) et l'I.N.S.E.R.M. (Professeur C. Burg) C.R.L. N° 74.4.086.09 (O.P.R.).

BIBLIOGRAPHIE

1. Jacquignon P., Périn-Roussel O.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1973, 2311.
2. Fuson R. C., Miller J. A.: *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 3477 (1937).
3. Périn-Roussel O., Jacquignon P.: *C. R. Acad. Sci.* 278 C, 279 (1974).
4. Zajdela F., Jacquignon P., Périn-Roussel O., Périn F.: Résultats non publiés.
5. Buu-Hoï N. P., Mabile P., Brasch J.: *J. Chem. Soc.* 1964, 3920.
6. Campbell N., Temple A. F.: *J. Chem. Soc.* 1957, 207.
7. Buu-Hoï N. P., Périn-Roussel O., Jacquignon P., Cheutin A.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1972, 1263.
8. Lacassagne A., Buu-Hoï N. P., Zajdela F., Mabile Ph.: *C. R. Acad. Sci.* 258, 3387 (1964).
9. Lacassagne A., Buu-Hoï N. P., Jacquignon P., Zajdela F., Périn F.: *C. R. Acad. Sci.* 257, 818 (1963).
10. Mills N. H., Palmer W. H., Tomkinson M. G.: *J. Chem. Soc.* 1924, 2365.