

Sur quelques analogues fluorés des [1]benzothiopyrano[4,3-*b*]indoles
et des 6*H*[1]benzothiopyrano[4,3-*b*]quinoléines

A. Croisy et P. Jacquignon

Institut de Chimie des Substances Naturelles C.N.R.S. 91 190 GIF-SUR-YVETTE, FRANCE

and

A. Fravolini

Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica Università degli studi - PERUGIA - ITALIE

Reçu le 16 Juillet 1973

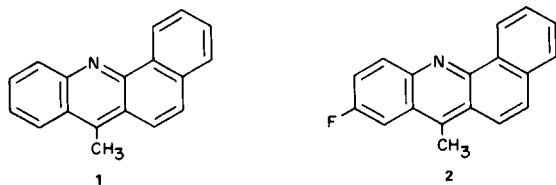
La synthèse d'analogues fluorés en 2,3 ou 4 des [1]benzothiopyrano[4,3-*b*]indoles cancéro-gènes et des 6*H*[1]benzothiopyrano[4,3-*b*]quinoléines a été effectuée à partir des fluoro thio-chromannones correspondantes.

Les spectres de RMN à 60 Mc sont décrits pour les six molécules de base.

Les tests biologiques relatifs à la recherche d'un éventuel pouvoir cancérigène sont actuellement en cours et permettent d'ores et déjà de classer une des molécules obtenues dans la famille des sarcomogènes puissants.

Nous avons montré récemment (1) que plusieurs membres de la famille des benzothiopyrano[4,3-*b*]indoles possédaient une forte activité oncogène. Par ailleurs, on sait que l'introduction d'un atome de fluor dans une molécule est propre à apporter de profondes modifications dans l'activité biologique, les molécules fluorées jouant parfois un rôle d'antimétabolite (2). Ainsi l'introduction d'un fluor sur la méthyl-7 benzo[*c*]acridine (1), par exemple en position 9 (2) diminue l'activité sarcomogène (3), l'index d'Iball (4) pour les sarcomes passant respectivement de 91,8 pour 1 (5) à 38 pour 2.

Dans le présent travail nous nous sommes attachés non seulement à fixer un atome de fluor sur des molécules renfermant l'enchaînement thiopyrane, mais également à faire varier la position de ce substituant.



En prenant comme matières premières les fluoro-6, fluoro-7 et fluoro-8 thio-1 chromannone-4 (respectivement 3a, 3b, et 3c) dont la synthèse a été rapportée par l'un d'entre nous (6) nous avons accédé à diverses structures hétérocycliques azotées.

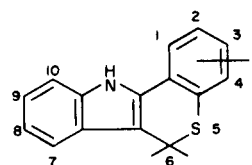
Par la méthode de Friedlander modifiée par Kempter (7), technique que nous avons nous-mêmes élargie récemment (8), nous avons préparé les 6*H*[1]benzothiopyrano-

[4,3-*b*]quinoléines, soit à partir du chlorhydrate d'*o*-amino-benzaldéhyde pour aboutir aux structures du type (4) soit à partir du chlorhydrate d'*o*-aminoacétophenone pour les structures du type 5; 4 et 5 pouvant être considérés comme des analogues des benzo[*c*]acridines.

Par indolisation selon Fischer (au moyen de l'acide acétique saturé de gaz chlorhydrique) des aryl hydrazones de 3a, 3b, et 3c nous avons obtenu les indoles de formule générale 6, 8, et 10 qui ont été deshydrogénés par la méthode classique (9) en 7, 9, et 11 (ébullition en solution éthanolique de picrate de l'indole en présence d'un excès d'acide picrique).

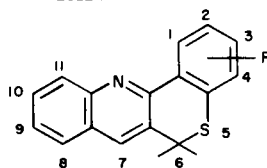
Il est remarquable que la deshydrogénation en pseudo-azulènes 7, 9, et 11 soit plus facile dans le cas présent que dans le cas des indoles non substitués ou celui des dérivés méthylés, méthoxylés ou chlorés (10,11).

TABLEAU I



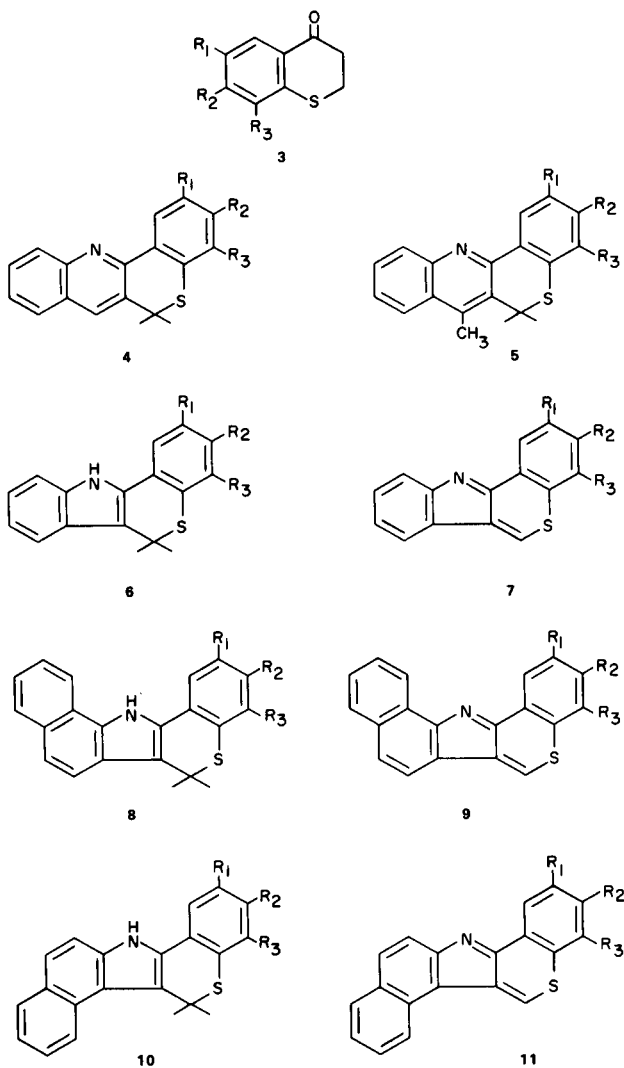
Composés	CH ₂	-NH-	autres aromatiques
6a (F en -2)	247 (s)	474 (sa)	390-454 (enveloppe)
6b (F en -3)	252 (s)	482 (sa)	394-457 (enveloppe)
6c (F en -4)	252 (s)	486 (sa)	400-460 (enveloppe)

TABLEAU II



Composés	CH ₂	H ₁	H _{1,1}	H ₇	autres aromatiques
4a (F en -2)	249 (s)	500 (md) J _{1,F} : 10 Hz J _{1,3} : 3 Hz	487 (m)	476 (s)	411-478 (enveloppe)
4b (F en -3)	250 (s)	518 (m)	487 (m)	474 (s)	410-480 (enveloppe)
4c (F en -4)	244 (s)	504 (md) J _{1,2} : 8 Hz J _{1,3} : 2 Hz	486 (m)	473 (s)	410-478 (enveloppe)

s: singulet; sa: singulet aplati; m: multiplet; md: multiplet a allure de doublet. δ en Herz, TMS = 0.



a: R₁ = F; R₂ = R₃ = H
 b: R₂ = F; R₁ = R₃ = H
 c: R₃ = F; R₁ = R₂ = H

Nous avons étudié les composés de base **4a**, **4b**, **4c**, **6a**, **6b** et **6c** en résonance magnétique nucléaire du proton. En ce qui concerne les trois dihydroindoles (Tableau I) aucune différence notable n'a pu être retenue du fait de la complexité et de l'étroitesse du massif aromatique (60 Hz). Il en est de même dans le cas des trois quinoléines **4a**, **4b**, et **4c**; cependant le fait que le proton H₁ (angulaire à l'azote) puisse être séparé du reste du massif permet de relever l'influence du fluor sur la forme du signal.

Lorsque l'halogène est en position ortho par rapport à H₁, on distingue très nettement le couplage J_{F,1} qui est de l'ordre de 10 Hz, ce qui est légèrement supérieur à un couplage ortho proton-proton; Le signal attribuable à H₁ se présente alors sous la forme d'un multiplet à allure de doublet dans lequel il est possible d'évaluer le couplage J_{1,3} (environ 3 Hz). De même lorsque F est en para de H₁, le signal de ce dernier peut être considéré comme un doublet avec J_{1,2} (8 Hz) et J_{1,3} (2 Hz), le couplage para avec le fluor ne pouvant alors être évalué quantitativement dans les conditions de mesure utilisées. En revanche, lorsque l'halogène est en position méta par rapport au proton angulaire, le signal devient un multiplet complexe du fait du couplage ortho avec H₂ et du couplage avec le fluor (couplage méta ¹⁹F - ¹H de l'ordre de 6 Hz (12) Tableau II.

Une étude plus poussée en RMN est en cours sur un appareil VARIAN XL 100 (¹H et ¹⁹F) et fera l'objet d'une prochaine communication.

L'ensemble de ces composés est actuellement en cours d'essai quant à leur éventuelle activité oncogène (13) et d'ores et déjà, après trois mois d'expérimentation, on a pu constater l'apparition de tumeurs chez des souris ayant reçu le composé **4c** en injection sous cutanée (14).

TABLEAU III
Dérivés de la Fluoro-6 thiochromanone-4 **3a**

Composés	Solvant de Cristallisation Forme et couleur	F°	Calculé		Analyse		Trouvé H	N
			C	H	N	C		
Fluoro-2 6 <i>H</i> (1)benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]- quinoléine 4a	Aiguilles incolores (méthanol)	137	71.88	3.77	5.24	71.92	3.95	5.30
Picrate de 4a	Aiguilles orangées (éthanol)	223			11.29			11.34
Fluoro-2 méthyl 6 <i>H</i> (1)benzothiopyrano- [4,3- <i>b</i>]quinoléine 5a	Aiguilles incolores (éthanol)	164	72.57	4.30	4.98	72.97	4.63	4.90
Picrate de 5a	Aiguilles jaunes (éthanol)	222			10.98			10.97
Dihydro-6,11 Fluoro-2 (1)benzothio- pyrano [4,3- <i>b</i>]indole 6a (a)	Paillettes jaune pâle (cyclohexane)	124	70.57	3.95	5.48	70.51	4.09	5.43
Fluoro-2 (1)benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]- indole 7a	Aiguilles orangées (cyclohexane)	181	71.14	3.18	5.53	71.12	3.26	5.36
Picrate de 7a	Paillettes jaune d'or (éthanol)	250-255			11.63			11.86
Dihydro-6,13 Fluoro-2 (1)benzothiopyrano- [4,3- <i>b</i>]benzo[<i>g</i>]indole 8a	Aiguilles jaune pâle (cyclohexane)	193	74.72	3.96	4.59	74.53	4.08	4.32
Fluoro-2 (1)benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]- benzo[<i>g</i>]indole 9a	Paillettes rouges (cyclohexane)	198	75.21	3.34	4.62	74.45	3.35	4.52
Picrate de 9a	Aiguilles orangées (éthanol)	303			10.07			10.26
Dihydro-6,13 Fluoro-2 (1)benzothiopyrano- [4,3- <i>b</i>]benzo[<i>e</i>]indole 10a	Paillettes jaune pâle (éthanol)	214	74.72	3.96	4.59	74.44	3.90	4.35
Fluoro-2 (1)benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]- benzo[<i>e</i>]indole 11a	Paillettes rouges Cyclohexane- benzène (3:1)	257	75.21	3.34	4.62	75.01	3.45	4.70
Picrate de 11a	Microprismes jaunes (éthanol)	285-290			10.07			10.31

(a) Litt. (6): point de fusion erroné.

TABLEAU IV
Dérivés de la Fluoro-7 thiochromanone-4 **3b**

Composés	Solvant de Cristallisation Forme et couleur	F°	Analyses					
			Calculé C	Calculé H	N	Trouvé H		
Fluoro-3 6 <i>H</i> (1)benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]- quinoléine 4b	Paillettes incolores (méthanol)	165	71.88	3.77	5.24	71.82	3.57	5.32
Picrate de 4b	Microprismes orangés (éthanol)	205			11.29			11.18
Fluoro-3 méthyl-7 6 <i>H</i> (1)benzothio- pyrano[4,3- <i>b</i>]quinoléine 5b	Aiguilles incolores (méthanol)	163	72.57	4.30	4.98	72.28	4.32	5.00
Picrate de 5b	Aiguilles jaunes (méthanol)	211			10.98			10.83
Dihydro-6,11 Fluoro-3(1)benzothiopyrano- [4,3- <i>b</i>]indole 6b (a)	Aiguilles jaune pâle (cyclohexane)	169	70.57	3.95	5.48	69.92	3.97	5.70
Fluoro-3(1)benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]- indole 7b	Prismes orangés (cyclohexane)	178	71.14	3.18	5.53	71.36	3.24	5.61
Picrate de 7b	Aiguilles orangées (éthanol)	248			11.63			11.41
Dihydro-6,13 Fluoro-3(1)benzothiopyrano- [4,3- <i>b</i>]benzo[<i>g</i>]indole 8b	Paillettes jaune pâle (cyclohexane)	183	74.72	3.96	4.59	74.18	4.02	4.69
Fluoro-3(1)benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]- benzo[<i>g</i>]indole 9b	Aiguilles rouges (cyclohexane)	241	75.21	3.34	4.62	75.40	3.34	4.77
Picrate de 9b	Paillettes rouge carmin (éthanol)	303			10.07			10.37
Dihydro-6,13 Fluoro-3(1)benzothiopyrano- [4,3- <i>b</i>]benzo[<i>e</i>]indole 10b	microprismes jaune pâle (méthanol)	225	74.72	3.96	4.59	74.82	4.13	5.54
Fluoro-3(1)benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]- benzo[<i>e</i>]indole 11b	Aiguilles carmin (acétone)	236	75.21	3.34	4.62	75.21	3.26	4.71
Picrate de 11b	Aiguilles jaune orangé (éthanol)	295			10.07			10.74

(a) Litt. (6): F = 169-170°.

TABLEAU V
Dérivés de la Fluoro-8 thiochromanone-4 **3c**

Composés	Solvant de Cristallisation Forme et couleur	F°	Analyses				
			Calculé C	Calculé H	Calculé N	Trouvé H	
Fluoro-4 6 <i>H</i> (1)benzothiopyrano- [4,3- <i>b</i>]quinoléine 4c	Aiguilles incolores (cyclohexane)	152	71.88	3.77	5.24	3.84	5.19
Picrate de 4c	Aiguilles jaunes (éthanol)	175			11.29		11.15
Fluoro-4 méthyl-7 6 <i>H</i> (1)benzothiopyrano- [4,3- <i>b</i>]quinoléine 5c	Aiguilles incolores (cyclohexane)	147	72.57	4.30	4.98	4.30	4.91
Picrate de 5c	Aiguilles jaunes (éthanol)	228			10.98		11.30
Dihydro-6,11 Fluoro-4(1)benzothiopyrano- [4,3- <i>b</i>]indole 6c (a)	Paillettes jaune pâle (cyclohexane)	160	70.57	3.95	5.48	3.94	5.58
Fluoro-4 (1)benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]- indole 7c	Prismes orangés (benzène, cyclohexane)	233	71.14	3.18	5.53	3.41	5.26
Picrate de 7c	Aiguilles jaunes (éthanol)	255		11.63			11.34
Dihydro-6,13 Fluoro-4 (1)benzothiopyrano- [4,3- <i>b</i>]benzo[<i>g</i>]indole 8c	Prismes incolores (benzène-cyclohexane)	224	74.72	3.96	4.59	4.00	4.54
Fluoro-4 (1)benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]- benzo[<i>g</i>]indole 9c	Paillettes carmin (benzène-cyclohexane)	225	75.21	3.34	4.62	3.36	4.35
Picrate de 9c	Aiguilles rouges (éthanol)	290			10.07		10.75
Dihydro-6,13 Fluoro-4 (1)benzothiopyrano- [4,3- <i>b</i>]benzo[<i>e</i>]indole 10c	Paillettes jaune pâle (benzène)	226	74.72	3.96	4.59	4.05	4.40
Fluoro-4 (1)benzothiopyrano[4,3- <i>b</i>]- benzo[<i>e</i>]indole 11c	Aiguilles rouges (benzène-cyclohexane)	246	75.21	3.34	4.62	3.44	4.63
Picrate de 11c	Microprismes orangés (éthanol)	301			10.07		10.01

(a) Litt. (6): F = 157-158°.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés sur un bloc Maquenne et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ont été relevés dans le deutériochloroforme avec un appareil Varian T60 à 60 Mc avec le TMS comme référence interne à une concentration d'environ 0,15 mole/l.

Techniques Générales.

a) Quinoléines.

Un mélange intime de 0,015 mole de cétone et de 0,01 mole de chlorhydrate d'orthoaminobenzaldéhyde (8) (ou d'orthoamino-acétophénone) est porté à 140° au bain métallique pendant ½ heure. Après refroidissement, le mélange réactionnel est traité par l'ammoniaque diluée et extrait au chloroforme. La phase organique est lavée plusieurs fois par une solution alcaline diluée, puis séchée sur du chlorure de calcium. Après évaporation du chloroforme, le résidu est purifié par chromatographie sur silice (Kieselgel 60, 70-230 mesh Merck) en éluant au benzène. Le rendement en quinoléine est d'environ 60% pour la structure 4 et 75% pour la structure 5.

b) Indoles.

Un mélange de 0,01 mole de cétone et de 0,01 mole d'arylhydrazine est porté à ébullition 1 minute 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 minutes à ébullition puis refroidie et diluée à l'eau. Le précipité obtenu est essoré et chromatographié sur silice en éluant au benzène. Le rendement est de l'ordre de 80 à 85% en dihydroindole pur.

c) Pseudo azulènes.

Un mélange de 0,01 mole de dihydroindole 6, 8 ou 10 et de 0,05 mole d'acide picrique est dissous dans 100 ml. d'éthanol. La solution est maintenue à ébullition et le précipité formé est essoré périodiquement jusqu'à cessation de la précipitation (environ 2 h 30). Le picrate du pseudo azulène est décomposé par l'ammoniaque diluée et le résidu chromatographié sur silice en éluant tout d'abord au benzène pour éliminer le dihydroindole restant puis au mélange benzène acétone (9:1 en volume). On obtient ainsi les pseudoazulènes 7, 9, et 11 avec un rendement de l'ordre de 70%.

Les arylhydrazones de 3 (a, b, et c) n'ont pas été isolées, de même que les picrates des dihydroindoles, 6, 8, et 10 (a, b, et c).

Les caractéristiques des différents composés isolés sont rassemblées dans les Tableau III (dérivés de la fluoro-6 thiochromanone 3a), Tableau IV (dérivés de la fluoro-7 thiochromanone 3b), Tableau V (dérivés de la fluoro-8 thiochromanone 3c).

Remerciements.

Nous remercions vivement le SEITA (Mrs. Izard & Ledez) pour une bourse accordée à l'un de nous (A.C.) ainsi que l'INSERM (directeur Professeur C. Burg) pour son aide financière (PJ): CRAT N° 73 44 12 AU.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) F. Zajdela, N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, A. Croisy, et F. Perin, *J. Nat. Cancer Inst.*, **46**, 1257 (1971).
- (2) N. P. Buu-Hoi, Les dérivés organiques du fluor d'intérêt pharmacologique in *Progrès des Recherches Pharmaceutiques*, Vol. 3. E. Jucker Ed. Birkhäuser Verlag, Basel (1961).
- (3) F. Zajdela et N. P. Buu-Hoi, *Acta Union Inter. contre Cancer*, **XI**, 736 (1955).
- (4) Index d'ball (J. Iball, *Amer. J. Cancer*, **35**, 188 (1939).

$$I = \frac{a \times 100}{b \times c} \quad \text{avec}$$

a: nombre d'animaux porteurs de tumeurs

b: nombre d'animaux dans l'expérience

c: Temps de latence moyenne

(5) A. Lacassagne, N. P. Buu-Hoi, J. Lecocq, et G. Rudali, *Bull. du Cancer*, **33**, 48 (1946).

(6) A. Fravolini et C. Rodriguez Salazar, *Ann. Chim. Rome*, **58**, 1155 (1968).

(7) G. Kempter et S. Hirschberg, *Chem. Ber.*, **98**, 419 (1965).

(8) P. Jacquignon, A. Croisy, A. Ricci, et D. Balucani, *Collect Czech. Chem. Commun.*, **38**, 3882 (1973).

(9) N. P. Buu-Hoi, A. Croisy, A. Ricci, P. Jacquignon, et F. Perin, *Chem. Commun.*, 269 (1966).

(10) N. P. Buu-Hoi, A. Martani, A. Croisy, P. Jacquignon, et F. Perin, *J. Chem. Soc. (C)*, 1787 (1966).

(11) N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, A. Croisy, A. Loiseau, F. Perin, A. Ricci, et A. Martant, *ibid.*, 1422 (1969).

(12) F. A. Bovey, "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy," Academic Press, New York, N. Y., p. 224 (1969).

(13) Unité de Physiologie Cellulaire de l'INSERM - Institut du Radium - Faculté des Sciences - Bat. 110. 91 Orsay (Dir. Dr. F. Zajdela).

(14) Communication du Docteur F. Zajdela.

English Summary.

2-, 3-, and 4-Fluorinated analogs of the carcinogenic [1]-benzothiopyrano[4,3-*b*]indoles and of 6H[1]benzothiopyrano[4,3-*b*]quinolines have been synthesized from the corresponding fluoro-thiochromanones. Nmr spectral data (at 60 Mc) of the six base molecules are reported.

Biological tests for the possible carcinogenic activity of these new compounds, currently under way, have already shown one of them to be a powerful sarcomagen.