

Abdallah Mahamoud, Jean-Pierre Galy et Emile-Jean Vincent

Laboratoire de Chimie Organique Physique, Université des Sciences et Techniques,
rue Henri-Poincaré, 13397 Marseille Cédex 13, France

Anne-Marie Galy et Jacques Barbe*

Laboratoire de Chimie Minérale, Faculté de Pharmacie,
27 boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille Cédex 5, France

Reçu le 1 Février 1981

L'alkylation en catalyse par transfert de phase d'une série d'acridanones diversement substituées conduit à un mélange d'isomères *O*- et *N*-alkylés. Contrairement au substituant, l'agent alkylant a un rôle essentiel dans l'orientation de la réaction. Celle-ci peut, d'ailleurs, être interprétée à l'aide du principe HSAB.

J. Heterocyclic Chem., **19**, 503 (1982).

Les acridanones *N*-substituées présentent un certain nombre de propriétés biologiques. On a décrit leurs actions antiallergique (1), antivirale (2,3), analeptique (4), radioprotectrice (5), anticancéreuse (6) et même, immunorégulatrice (7). C'est une des raisons qui fait que l'on relève dans la littérature de nombreux exemples de réaction permettant leur préparation (8-19). Dans un travail précédent nous avons montré que l'utilisation de la catalyse par transfert de phase conduisait à un mélange d'isomères *O*- et *N*-substitués lors de l'alkylation de l'acridanone (20). Par ailleurs, d'autres auteurs (21,22), par une technique d'alkylation classique sur une acridanone convenablement substituée (en l'occurrence, il s'agissait de la méthoxy-2 acridanone) avaient pu mettre en évidence une compétition entre la *O*- et la *N*-substitution.

De ce fait, nous avons réalisé en catalyse par transfert de phase l'alkylation de différentes acridanones diverse-

ment substituées. Nous avons voulu ainsi essayer de préciser les facteurs susceptibles d'orienter cette réaction. En effet, la méthode retenue, non seulement permet l'amélioration des rendements, mais encore favorise d'importantes modifications dans la régiosélectivité de nombreuses réactions (23-25), ce qui est le cas des réactions nucléophiles des anions ambidents tel l'acridanone.

Nous avons utilisé les acridanones substituées présentées dans la Figure 1. Ces dernières ont été préparées par

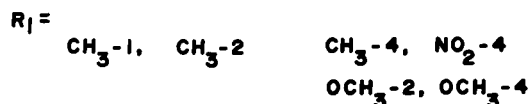
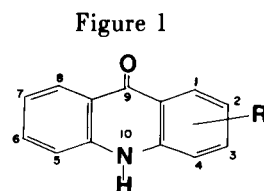
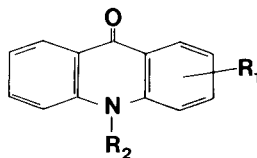


Tableau 1

Préparation des *N*-alkyl acridanones substituées

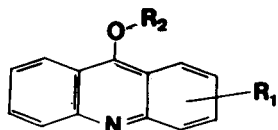
R_2-X	R_1	% de N-R dans le mélange	Rdt après recryst.	R_2-X	R_1	% de N-R dans le mélange	Rdt après recryst.
CH_3I	CH_3-1	100	85	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{Cl}$	CH_3-1	85	60
CH_3I	CH_3-2	100	64	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{Cl}$	CH_3-2	75	68
CH_3I	CH_3-4	100	84	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{Cl}$	CH_3-4	84	70
CH_3I	OCH_3-2	100	91	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{Cl}$	OCH_3-2	74	54
CH_3I	OCH_3-4	100	84	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{Cl}$	OCH_3-4	70	52
CH_3I	NO_2-4	100	84	$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$	OCH_3-2 (a)	68	43
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$	CH_3-2	70	55	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$	CH_3-2	75	52
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$	OCH_3-2	75	54	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$	OCH_3-4 (a)	82	52
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$	OCH_3-4	75	65	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$	NO_2-4 (a)	60	36
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$	NO_2-4	65	41				

(a) Ces produits ont été étudiés sous forme de chlorhydrates.

cyclisation (26-29) des acides *N*-phényl anthraniliques correspondants, eux-mêmes préparés selon (30-34). On peut, à ce propos, souligner que, sauf dans le cas de l'acide *N*-(nitro-2' phényl) anthranilique, l'oxychlorure de phosphore conduit à de meilleurs rendements que l'acide sulfurique.

L'alkylation en transfert de phase a ensuite été réalisée dans les conditions déjà décrites pour l'acridanone elle-même (20). Nous avons ainsi, successivement, fait agir l'iodure de méthyle, l'iodure d'éthyle, le chlorure de benzyle, le bromure d'isopropyle et le chloro-1 diéthyl-amino-3 propane. Comme précédemment, avec l'acridanone non substituée, nous avons obtenu un mélange de dérivés *O*- et *N*-alkylés, sauf cependant avec l'iodure de méthyle qui conduit uniquement à des *N*-méthyl acridanones. Les résultats sont regroupés dans les Tableaux 1 et 2.

Table 2
Préparation de quelques *O*-alkyl acridanones substituées



R ₂ -X	R ₁	% de O-R dans le mélange	Rdt après recryst.
C ₆ H ₅ -CH ₂ Cl	OCH ₃ -2	26	22
(C ₂ H ₅) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ Cl	CH ₃ -2	25	17
(CH ₃) ₂ CHBr	CH ₃ -4	91	(a)
(CH ₃) ₂ CHBr	OCH ₃ -2	85	(a)
(CH ₃) ₂ CHBr	OCH ₃ -4	80	37

(a) Produit visqueux pur à 90% seulement.

La lecture de ces tableaux montre que le greffage sur un cycle benzo d'un substituant méthyle, méthoxy ou nitro ne paraît pas influencer de façon déterminante sur la réaction d'alkylation. Les pourcentages des isomères *O*- et *N*-alkylés obtenus ne diffèrent pas, en effet, de manière significative de ceux initialement observés (20) avec l'acridanone non substituée. Pourtant, les groupements méthoxy et nitro, par exemple, ayant une influence opposée sur la répartition des charges, devraient conduire, pour cette raison, à des résultats nettement divergents. Or, il n'en est rien. Dans l'état actuel de nos recherches, nous pouvons donc en conclure, compte tenu du petit nombre de substituants étudiés et en l'absence de données sur l'influence de l'encombrement stérique qui reste un facteur important (35), que, ni la nature, ni la position d'un substituant ne semblent jouer un rôle déterminant dans l'orientation de l'alkylation. Il en est, par contre, inversement pour la nature de l'agent alkylant. Nous n'en proposerons pour preuve que l'inversion dans le taux des isomères, se traduisant par la prédominance de l'iso-

propoxy-9 acridine dans l'alkylation par le bromure d'isopropyle.

Enfin, toujours à propos de l'orientation de la réaction, il est extrêmement intéressant de remarquer que la proportion de dérivé alkylé en position 9 diminue systématiquement lorsqu'on passe du groupement isopropyle au groupement benzyle. Ainsi, dans le cas d'une substitution méthoxy-4, le taux d'alkoxy acridine est-il de 70% avec le bromure d'isopropyle alors qu'il n'est que de 30% avec le chlorure de benzyle.

Si on considère alors, d'une part la dureté du site nucléophile, qui diminue de l'oxygène à l'azote, et d'autre part celle du réactif électrophile, qui diminue, elle, de l'isopropyle au benzyle, il s'avère que le principe HSAB de Pearson (36-38) doit s'appliquer à la réaction étudiée.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les pourcentages des différents isomères ont été calculés par intégration des pics d'absorption en CLHP. L'appareil était composé d'une pompe M6000 A Waters Assoc., d'un détecteur ultraviolet à longueurs d'onde variables Cecil CE 212, d'une colonne μ -bondapack C18 de 25 cm. Le débit de la phase mobile (méthanol RP) était de 3 mlmin⁻¹ soit environ 2000 psi.

Les spectres de rmn ont été enregistrés sur appareil Varian XL 100 ou A 60. Les déplacements chimiques, exprimés en ppm, ont été mesurés par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne. Les abréviations suivantes ont été retenues: s, d, t, q, qt et m pour singulet, doublet, triplet, quadruplet, quintuplet et multiplet.

Les points de fusion, mesurés sur appareil Büchi, sont donnés non corrigés.

Méthyl-1 acridanone.

Ce composé est préparé par cyclisation de l'acide *N*-(méthyl-3' phényl) anthranilique (26,27,31). Le rendement est de 72% après recrystallisation dans l'éthanol absolu, F = 317° [312° (26), 315° (31)]; rmn (DMSO-d₆): δ 2,9 (s, 3H), 6,95-8,25 (m, 7H).

Méthyl-1, *N*-méthyl acridanone.

On chauffe à reflux pendant 24 heures avec agitation 1,6 g (7,5 mmoles) de méthyl-1 acridanone, 2,7 g (18,75 mmoles) d'iodure de méthyle, 0,85 g (3,75 mmoles) de chlorure de triéthylbenzylammonium (TEBAC), 37,5 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 25% et 75 ml de toluène.

Après refroidissement, la phase organique est séparée de la phase aqueuse par décantation. La phase aqueuse est extraite avec deux fois 10 ml de toluène et la phase organique est lavée avec trois fois 25 ml d'eau puis séchée sur 5 g de sulfate de magnésium. On obtient la méthyl-1, *N*-méthyl acridanone (1,52 g). Après recrystallisation dans l'éther éthylique, le rendement est de 85%, F = 126° [141° (26)]; rmn (deutériorchloroforme): δ 3,1 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 7,0-8,5 (m, 7H).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₃NO: C, 80,72; H, 5,83; N, 6,28. Trouvé: C, 80,45; H, 5,89; N, 6,13.

Méthyl-1, *N*-benzyl acridanone.

On chauffe à reflux pendant 22 heures avec agitation 1,6 g (7,5 mmoles), de méthyl-1 acridanone, 2,4 g (18,75 mmoles) de chlorure de benzyle, 0,85 g (3,75 mmoles) de TEBAC, 37,5 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 25% et 75 ml de toluène. Un mélange de méthyl-1 *O*-benzyl acridine (15%) et de méthyl-1 *N*-benzyl acridanone (85%) est obtenu de manière quantitative (2,25 g). Par recrystallisation successives du produit brut dans l'éther éthylique, on isole la méthyl-1,

N-benzyl acridanone (1,4 g). Le rendement est de 60%, $F = 176^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 3,0 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,9-8,5 (m, 12H).

Anal. Calculé pour $C_{21}H_{17}NO$: C, 84,28; H, 5,69; N, 4,68. Trouvé: C, 84,47; H, 5,80; N, 4,82.

Méthyl-2 acridanone.

Ce composé est préparé par cyclisation de l'acide *N*-(méthyl-4' phényl) anthranilique (29,30). Le rendement après recristallisation dans l'éthanol absolu est de 80%, $F = 339^\circ$ [338° (30), 335° (39)]; rmn (DMSO- d_6): δ 2,45 (s, 3H), 7,1-8,3 (m, 7H).

Méthyl-2, *N*-méthyl acridanone.

Au bout de 24 heures de chauffage à reflux avec agitation, on obtient 1,43 g de méthyl-2 *N*-méthyl acridanone à partir de 2,1 g (10 mmoles) de méthyl-2 acridanone, 3,2 g (22,5 mmoles) d'iodure de méthyle, 1,14 g (5 mmoles) de TEBAC, 48 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 25% et 96 ml de toluène. Le produit est recristallisé dans l'éther éthylique. Le rendement est de 64%, $F = 150^\circ$ [150-151° (26)]; rmn (deutériorchloroforme): δ 2,45 (s, 3H), 3,8 (s, 3H); 7,2-8,0 (m, 7H).

Anal. Calculé: C, 80,72; H, 5,83; N, 6,28. Trouvé: C, 81,00; H, 5,47; N, 6,15.

Méthyl-2, *N*-éthyl acridanone.

Un mélange de méthyl-2 *O*-éthyl acridine et de méthyl-2 *N*-éthyl acridanone (2,24 g, $F = 135-137^\circ$) est obtenu au bout de 20 heures de chauffage à reflux avec agitation de 2,1 g (10 mmoles) de méthyl-2 acridanone, 3,9 g (25 mmoles) d'iodure d'éthyle, 1,14 g (5 mmoles) de TEBAC, 50 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 25% et 100 ml de toluène. Les deux dérivés, *N*-alkyle (70%) et *O*-alkyle (30%), sont séparés par lavage du produit brut à l'éther éthylique à chaud. La méthyl-2, *N*-éthyl acridanone pure (1,30 g) est obtenue après recristallisation dans un mélange éther éthylique/éther de pétrole. Le rendement est de 55%, $F = 142-144^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 1,5 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,3 (q, 2H), 7,15-8,6 (m, 7H).

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{13}NO$: C, 81,01; H, 6,33; N, 5,91. Trouvé: C, 80,60; H, 6,47; N, 5,73.

Méthyl-2, *N*-benzyl acridanone.

On obtient un mélange de méthyl-2 *O*-benzyl acridine et de méthyl-2, *N*-benzyl acridanone (4,3 g) à partir de 3,1 g (15 mmoles) de méthyl-2 acridanone, 4,75 g (37,5 mmoles) de chlorure de benzyle, 1,7 g (7,5 mmoles) de TEBAC, 75 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 25% et 150 ml de toluène. Le chauffage à reflux est maintenu pendant 24 heures avec agitation. Par lavage à l'éther éthylique à chaud et recristallisation dans l'éthanol absolu on isole la méthyl-2 *N*-benzyl acridanone du mélange de dérivés *N*-alkyle (75%) et *O*-alkyle (25%). Le rendement est de 68%, $F = 162-164^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 2,45 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 7,1-8,6 (m, 12H).

Anal. Calculé pour $C_{21}H_{17}NO$: C, 84,28; H, 5,69; N, 4,68. Trouvé: C, 84,08; H, 5,74; N, 4,49.

Méthyl-2, *N*-(diéthylamino éthyl) acridanone.

On porte à reflux pendant 68 heures avec agitation 4,2 g (20 mmoles) de méthyl-2 acridanone, 8,6 g (50 mmoles) de chlorhydrate de chloro-2 diéthylamino éthane, 2,3 g (10 mmoles) de TEBAC, 100 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 25% et 200 ml de toluène. A partir d'un mélange (5,23 g) de dérivé *N*-alkyle (75%) et de dérivé *O*-alkyle (25%), on obtient la méthyl-2 *N*-(diéthylamino éthyl) acridanone pure (3,20 g) après lavage du produit brut à l'éther de pétrole à chaud et recristallisation dans un mélange éther éthylique/éther de pétrole. Le rendement est de 52%, $F = 76^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 1,0 (t, 6H), 2,4 (s, 3H), 2,6-3,0 (t, 2H, q, 4H), 4,45 (t, 2H), 7,2-8,6 (m, 7H).

Anal. Calculé pour $C_{20}H_{24}N_2O$: C, 77,92; H, 7,79; N, 9,09. Trouvé: C, 78,11; H, 7,51; N, 9,22.

Méthyl-2, *O*-(diéthylamino éthyl) acridine.

Après lavage du produit brut précédent, la phase étherée est placée au réfrigérateur avec une goutte d'éthanol absolu. Au bout de deux jours,

1,05 g de méthyl-2, *O*-(diéthylamino éthyl) acridine précipitent. Le rendement est de 17%, $F = 64^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 1,1 (t, 6H), 2,3 (s, 3H), 2,4-2,9 (t, 2H, q, 4H), 3,4 (t, 2H), 6,9-8,3 (m, 7H).

Anal. Calculé pour $C_{20}H_{24}N_2O$: C, 77,92; H, 7,79; N, 9,09. Trouvé: C, 77,53; H, 7,61; N, 8,97.

Méthyl-4 acridanone.

Ce composé est préparé par cyclisation de l'acide *N*-(méthyl-2' phényl) anthranilique (28). Le rendement est de 77%, $F = 335^\circ$ [333-345° (32)]; rmn (DMSO- d_6): δ 2,6 (s, 3H), 7,05-8,25 (m, 7H).

Méthyl-4 *N*-méthyl acridanone.

On chauffe à reflux pendant 24 heures avec agitation 3,1 g (15 mmoles) de méthyl-4 acridanone, 5,3 g (37,5 mmoles) d'iodure de méthyle, 1,7 g (7,5 mmoles) de TEBAC, 75 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 25% et 150 ml de toluène. On obtient ainsi la méthyl-4, *N*-méthyl acridanone (2,81 g), $F = 86^\circ$. Après recristallisation dans l'éthanol absolu, le rendement est de 84%, $F = 92^\circ$ [183° (32,39)]; rmn (deutériorchloroforme): δ 2,7 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,2-8,5 (m, 7H).

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{13}NO$: C, 80,72; H, 5,83; N, 6,28. Trouvé: C, 80,54; H, 5,90; N, 6,37.

Méthyl-4, *N*-benzyl acridanone.

On chauffe à reflux pendant 24 heures avec agitation un mélange de 3,1 g (15 mmoles) de méthyl-4 acridanone, 4,8 g (37,5 mmoles) de chlorure de benzyle, 1,7 g (7,5 mmoles) de TEBAC, 75 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 25% et 150 ml de toluène. On obtient ainsi, de manière quantitative, un mélange de méthyl-4, *O*-benzyl acridine (16%) et de méthyl-4, *N*-benzyl acridanone (84%). La méthyl-4, *N*-benzyl acridanone est obtenue pure (3,15 g) par recristallisation du mélange dans l'éthanol absolu. Le rendement est de 70%, $F = 125^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 2,6 (s, 3H), 5,6 (s, 2H), 6,9-8,3 (m, 12H).

Anal. Calculé pour $C_{21}H_{17}NO$: C, 84,28; H, 5,69; N, 4,68. Trouvé: C, 83,97; H, 5,50; N, 4,77.

Méthyl-4, *O*-isopropyl acridine.

On porte à reflux pendant 20 heures sous agitation 1,55 g (7,5 mmoles) de méthyl-4 acridanone, 2,3 g (18,75 mmoles) de bromure d'isopropyle, 0,85 g (3,75 mmoles) de TEBAC, 37,5 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 25% et 75 ml de toluène. On obtient 1,77 g de produit visqueux; rmn (deutériorchloroforme): δ 1,2 (d, 6H), 2,8 (s, 3H), 4,5 (q, H), 7,0-8,2 (m, 7H).

Méthoxy-2 acridanone.

Ce composé est préparé par cyclisation de l'acide *N*-(méthoxy-4' phényl) anthranilique (25). Le rendement est de 92%, $F = 278-280^\circ$ [282-284° (33), 278° (34), 263-265° (40)]; rmn (DMSO- d_6): δ 3,7 (s, 3H), 7,15-8,3 (m, 7H).

Méthoxy-2, *N*-méthyl acridanone.

On porte à reflux pendant 24 heures avec agitation 1,8 g (8 mmoles) de méthoxy-2 acridanone, 3,2 g (22,5 mmoles) d'iodure de méthyle, 0,9 g (4 mmoles) de TEBAC, 41 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 25% et 82 ml de toluène. Le produit brut (1,74 g) est recristallisé dans un mélange éther éthylique/éther de pétrole. Le rendement est 91%, $F = 146-148^\circ$ [138° (42), 147° (43,44)]; rmn (deutériorchloroforme): δ 3,85 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,15-8,65 (m, 7H).

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{13}NO_2$: C, 75,31; H, 5,44; N, 5,86. Trouvé: C, 75,71; H, 5,57; N, 5,79.

Méthoxy-2, *N*-éthyl acridanone.

Après 20 heures de chauffage à reflux avec agitation on obtient un mélange (1,45 g) de dérivé *N*-alkyle (75%) et de dérivé *O*-alkyle (25%) à partir de 1,8 g (8 mmoles) de méthoxy-2 acridanone, 3,1 g (20 mmoles) d'iodure d'éthyle, 0,9 g (4 mmoles) de TEBAC, 40 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 25% et 80 ml de toluène. La méthoxy-2, *N*-éthyl acridanone est obtenue (1,40 g) par lavage du produit brut par

l'éther éthylique à chaud. Le rendement après recristallisation est de 54%, $F = 146^\circ$ [150° (21,42)]; rmn (deutériorchloroforme): δ 1,5 (t, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,5 (q, 2H), 7,3-8,9 (m, 7H).

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{15}NO_2$: C, 75,89; H, 5,93; N, 5,53. Trouvé: C, 76,00; H, 6,02; N, 5,38.

Méthoxy-2, *N*-benzyl acridanone.

On chauffe à reflux pendant 46 heures avec agitation 3,4 g (15 mmoles) de méthoxy-2 acridanone, 4,75 g (37,5 mmoles) de chlorure de benzyle, 1,7 g (7,5 mmoles) de TEAC, 75 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 15% et 150 ml de toluène. On obtient, de manière quantitative, un mélange (4,7 g) constitué de méthoxy-2, *N*-benzyl acridanone (74%) et de méthoxy-2, *O*-benzyl acridine (26%). On isole la méthoxy-2, *N*-benzyl acridanone (3,2 g), insoluble en reprenant le produit brut par de l'éther éthylique à chaud. Le rendement après recristallisation dans l'éthanol absolu est de 54% (2,56 g), $F = 210-212^\circ$ [212° (42)]; rmn (deutériorchloroforme): δ 3,9 (s, 3H), 5,5 (s, 2H), 7,2-8,5 (m, 12H).

Anal. Calculé pour $C_{21}H_{17}NO_2$: C, 80,00; H, 5,40; N, 4,44. Trouvé: C, 80,12; H, 5,32; N, 4,51.

Méthoxy-2, *O*-benzyl acridine.

Ce composé recristallise (1,04 g) dans la phase étherée qui a servi à reprendre le produit brut précédent. Le rendement est de 22%, $F = 117^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 3,8 (s, 3H), 5,3 (s, 2H), 7,3-8,3 (m, 12H).

Anal. Calculé pour $C_{21}H_{17}NO_2$: C, 80,00; H, 5,40; N, 4,44. Trouvé: C, 80,23; H, 5,27; N, 4,57.

Méthoxy-2, *N*-(diméthylamino propyl) acridanone.

On chauffe à reflux pendant 48 heures avec agitation 1,8 g (8 mmoles) de méthoxy-2 acridanone, 3,6 g (22,5 mmoles) de chlorhydrate de chlorure de diméthylamino propyle, 0,9 g (4 mmoles) de TEAC, 41 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 25% et de 82 ml de toluène. On obtient un mélange visqueux (1,78 g) de dérivé *N*-alkyle (68%) et *O*-alkyle (32%). Ce mélange est dissous dans le minimum d'éthanol et on lui ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le chlorhydrate de méthoxy-2, *N*-(diméthylamino propyl) acridanone est obtenu pur (1,18 g) après recristallisation dans l'éthanol absolu. Le rendement est de 43%, $F = 252^\circ$ [249° (15), 245° (42)]; rmn (acide trifluoroacétique deutérié): δ 2,85 (m, 2H), 3,15 (d, 6H), 3,8 (m, 2H), 4,1 (s, 3H), 5,0 (m, H), 5,35 (m, 2H), 7,8-8,85 (m, 7H).

Anal. Calculé pour $C_{19}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$: C, 65,80; H, 6,64; N, 8,08. Trouvé: C, 65,58; H, 6,28; N, 7,83.

Méthoxy-2, *O*-isopropyl acridine.

On porte à reflux sous agitation pendant 5 heures 1,55 g (7,5 mmoles) de méthoxy-2 acridanone, 2,3 g (18,75 mmoles) de bromure d'isopropyle, 0,85 g (3,75 mmoles) de TEAC, 37,5 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 25% et 75 ml de toluène. On obtient 1,7 g de produit visqueux; rmn (deutériorchloroforme): δ 1,4 (d, 6H), 4,0 (s, 3H), 4,8 (q, H), 7,3-8,3 (m, 7H).

Méthoxy-4 acridanone.

Ce composé est préparé par cyclisation de l'acide *N*-(méthoxy-2' phényl) anthranilique (26). Le rendement est de 81%, $F = 294^\circ$ [293° (33,41)]; rmn (DMSO- d_6): δ 4,05 (s, 3H), 7,1-8,3 (m, 7H).

Méthoxy-4, *N*-méthyl acridanone.

On chauffe à reflux pendant 20 heures avec agitation 1,8 g (8 mmoles) de méthoxy-4 acridanone, 3,2 g (22,5 mmoles) d'iodure de méthyle, 0,9 g (4 mmoles) de TEAC, 41 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 25% et 82 ml de toluène. On obtient 1,61 g de méthoxy-4, *N*-méthyl acridanone. Le produit est recristallisé dans un mélange éther éthylique/éther de pétrole. Le rendement est de 84%, $F = 91^\circ$ [91° (26,44)]; rmn (deutériorchloroforme): δ 3,95 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 7,1-8,5 (m, 7H).

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{13}NO_2$: C, 75,31; H, 5,44; N, 5,86. Trouvé: C, 74,98; H, 5,30; N, 5,77.

Méthoxy-4, *N*-éthyl acridanone.

On chauffe à reflux pendant 22 heures avec agitation 2,2 g (10 mmoles) de méthoxy-4 acridanone, 3,9 g (25 mmoles) d'iodure d'éthyle, 1,14 g (5 mmoles) de TEAC, 50 ml de solution d'hydroxyde de potassium à 25% et 100 ml de toluène. On obtient un mélange (2,2 g) de dérivés *N*-alkyle (75%) et *O*-alkyle (25%). Après lavage de ce mélange par l'éther éthylique à chaud et recristallisation dans l'éther de pétrole, on obtient 1,64 g de méthoxy-4, *N*-éthyl acridanone. Le rendement est de 65%, $F = 124-126^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 1,5 (t, 3H), 3,85 (s, 5H), 4,4 (q, 2H), 7,0-8,5 (m, 7H).

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{15}NO_2$: C, 75,89; H, 5,93; N, 5,53. Trouvé: C, 76,07; H, 5,79; N, 5,61.

Méthoxy-4, *N*-benzyl acridanone.

On chauffe à reflux pendant 24 heures avec agitation 1,68 g (7,5 mmoles) de méthoxy-4 acridanone, 2,37 g (18,75 mmoles) de chlorure de benzyle, 0,85 g (3,75 mmoles) de TEAC, 37,5 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 25% et 75 ml de toluène. On obtient un mélange (1,86 g) de dérivé *N*-benzyle (70%) et de dérivé *O*-benzyle (30%). La méthoxy-4, *N*-benzyl acridanone est obtenue pure (1,24 g) après lavage du produit brut par l'éther éthylique à chaud. Le rendement est de 52% après recristallisation dans un mélange éther éthylique/éther de pétrole, $F = 146^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 3,5 (s, 3H), 5,6 (s, 2H), 7,1-8,6 (m, 12H).

Anal. Calculé pour $C_{21}H_{17}NO_2$: C, 80,00; H, 5,40; N, 4,44. Trouvé: C, 79,21; H, 5,55; N, 4,31.

Méthoxy-4, *N*-(diéthylamino éthyl) acridanone.

On chauffe à reflux pendant 20 heures avec agitation 3,40 g (15 mmoles) de méthoxy-4 acridanone, 6,5 g (37,5 mmoles) de chlorhydrate de chloro-1 diéthylamino-2 éthane, 1,7 g (7,5 mmoles) de TEAC, 75 ml de solution d'hydroxyde de potassium à 25% et 150 ml de toluène. On obtient un mélange visqueux (4,83 g) de dérivés *N*-alkyle (82%) et *O*-alkyle (18%). On reprend le produit brut par le minimum d'éthanol et on ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique concentré. Il se forme un précipité jaune-marron qui devient jaune après recristallisation dans l'éthanol absolu. On obtient ainsi (2,8 g) du chlorhydrate du dérivé *N*-alkyle. Le rendement est de 52%, $F = 228-230^\circ$; rmn (eau lourde): δ 1,3 (t, 6H), 3,15 (m, 6H), 3,6 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 6,75-7,65 (m, 7H).

Anal. Calculé pour $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$: C, 66,57; H, 6,94; N, 7,78. Trouvé: C, 66,83; H, 6,66; N, 7,49.

Méthoxy-4, *O*-isopropyl acridine.

On chauffe à reflux pendant 20 heures avec agitation 1,7 g (7,5 mmoles) de méthoxy-4 acridanone, 2,3 g (18,75 mmoles) de bromure d'isopropyle, 0,85 g (3,75 mmoles) de TEAC, 37,5 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 25% et 75 ml de toluène. On obtient un mélange visqueux (1,8 g) de dérivé *O*-alkyle (80%) et de dérivé *N*-alkyle (20%). Ce mélange est repris à l'éther éthylique à chaud puis abandonné quatre jours au réfrigérateur. On obtient un précipité jaunvert (0,75 g) de méthoxy-4, *O*-isopropyl acridine. Le rendement est de 37%, $F = 80-82^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 1,4 (d, 6H), 4,1 (s, 3H), 4,8 (qt, H), 6,9-8,5 (m, 7H).

Anal. Calculé pour $C_{17}H_{17}NO_2$: C, 76,40; H, 6,36; N, 5,24. Trouvé: C, 76,81; H, 6,17; N, 5,41.

Nitro-4 acridanone.

Ce composé est préparé par cyclisation de l'acide *N*-(nitro-2' phényl) anthranilique (29,31). Le rendement est de 98%, $F = 262^\circ$ [262° (28,31), $257-258^\circ$ (29)]; rmn (DMSO- d_6): δ 7,3-8,75 (m, 7H).

Nitro-4, *N*-méthyl acridanone.

On chauffe à reflux pendant 1 heure avec agitation 1,8 g (7,5 mmoles) de nitro-4 acridanone, 2,70 g (18,75 mmoles) d'iodure de méthyle, 0,85 g (3,75 mmoles) de TEAC, 37,5 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 25% et 75 ml de toluène. On recristallise le produit brut (1,6 g) dans l'éthanol absolu. Le rendement est de 84%, $F = 176-178^\circ$ [168°

(43); rmn (deutériorchloroforme): δ 3,6 (s, 3H), 7,1-8,7 (m, 7H).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{10}N_2O_3$: C, 66,14; H, 3,93; N, 11,02. Trouvé: C, 65,71; H, 4,12; N, 10,87.

Nitro-4, *N*-éthyl acridanone.

On chauffe à reflux pendant 18 heures avec agitation 2,4 g (10 mmoles) de nitro-4 acridanone, 3,9 g (25 mmoles) d'iodure d'éthyle, 1,14 g (5 mmoles) de TEBAC, 50 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 25% et 100 ml de toluène. On obtient un mélange (1,68 g) de dérivé *N*-alkyle (65%) et de dérivé *O*-alkyle (35%). Le produit brut (1,7 g) est lavé à l'éther éthylique puis recristallisé dans un mélange éther éthylique/éther de pétrole. On obtient 1,1 g de nitro-4, *N*-éthyl acridanone. Le rendement est de 41%, $F = 138-140^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ 1,2 (t, 3H), 4,2 (q, 2H), 7,4-9,1 (m, 7H).

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{12}N_2O_3$: C, 67,16; H, 4,47; N, 10,44. Trouvé: C, 67,43; H, 4,28; N, 10,23.

Nitro-4, *N*-(diéthylamino éthy) acridanone.

On chauffe à reflux pendant 68 heures avec agitation 2,4 g (10 mmoles) de nitro-4 acridanone, 4,3 g (25 mmoles) de chlorhydrate de chloro-1 diéthylamino-2 éthane, 1,14 g (5 mmoles) de TEBAC, 50 ml de solution d'hydroxyde de potassium à 25% et 100 ml de toluène. On obtient un mélange visqueux (2,1 g) de dérivé *N*-alkyle (60%) et de dérivé *O*-alkyle (40%). On reprend ce mélange par le minimum d'éthanol et on ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique concentré. On obtient 1,35 de chlorhydrate du dérivé *N*-alkyle par recristallisation dans l'éthanol absolu. Le rendement est de 36%, $F = 216^\circ$; rmn (eau lourde): δ 1,0 (t, 6H), 2,6 (m, 6H), 3,5 (t, 2H), 7,2-8,7 (m, 7H).

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl$: C, 60,72; H, 5,86; N, 11,19. Trouvé: C, 60,89; H, 5,51; N, 10,97.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) J. R. Pfister, I. T. Harrison et J. H. Fried, U. S. Patent 3,835,139 (1974), Syntex Inc; *Chem. Abstr.*, **82**, 16711m (1975).
- (2) R. I. Fryer et E. Grunberg, U. S. Patent 3,681,360 (1972), Hoffman-La Roche Inc.; *Chem. Abstr.*, **77**, 114269q (1972).
- (3) M. J. Kramer, R. Cleeland et E. Grunberg, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **9**, 233 (1976).
- (4) R. W. Stoughton, U. S. Patent 2,709,171 (1955), Mallinckrodt Chemical Works; *Chem. Abstr.*, **50**, 5775e (1956).
- (5) I. D. Potescu et I. Mustea, *Stud. Biophys.*, **43**, 233 (1974).
- (6) B. Wysocka-Skrzela et A. Ledochowski, *Rocz. Chem.*, **50**, 127 (1976).
- (7) J. L. Taylor, C. K. Schoenherr et S. Grossberg, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **18**, 20 (1980).
- (8) I. D. Potescu et D. Suci, *J. Prakt. Chem.*, **318**, 515 (1976).
- (9) Casella Farbwerte Mainkur Akt. Ges., British Patent 793,088 (1958); *Chem. Abstr.*, **52**, 20203h (1958).
- (10) K. Kormendy, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **21**, 83 (1959).
- (11) A. Chrzaszczewska, W. Kirkor, J. Bajan et M. Nowaczyk, *Lodz. Tow. Nauk, Pr. Wyzd.*, **3**, 6, 49 (1960); *Chem. Abstr.*, **55**, 19729 (1961).
- (12) N. N. Dykhanov et G. A. Gorlach, *Med. Prom. SSSR*, **15**, 8 (1961).
- (13) A. Ledochowski, B. Wysocka-Skrzela et C. Radzikowski, Polish

- Patent 56,606 (1968), Polfa; *Chem. Abstr.*, **70**, 106402t (1969).
- (14) R. R. Schumaker, French Patent 1,527,778 (1968), IBM; *Chem. Abstr.*, **71**, 81175b (1969).
- (15) B. Wysocka-Skrzela, Z. Ledochowski et A. Ledochowski, *Rocz. Chem.*, **43**, 1279 (1969).
- (16) A. Ledochowski et B. Wysocka-Skrzela, Polish Patent 66,640 (1972), Polfa; *Chem. Abstr.*, **79**, 31940s (1973).
- (17) B. I. Mikhantev et V. A. Sklyarov, *Zh. Obshch. Khim.*, **27**, 1697 (1957).
- (18) D. L. Tabern, U. S. Patent 2,645,594 (1953), Abott Laboratories; *Chem. Abstr.*, **48**, 9409g (1954).
- (19) R. M. Acheson et E. C. Constable, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1065 (1980).
- (20) J. P. Galy, J. Elguero, E. J. Vincent, A. M. Galy et J. Barbe, *Synthesis*, 944 (1979).
- (21) C. Blanchard, J. M. Fabre, C. Montginoul, B. A. Chaffia, E. Toreilles et L. Giral, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 149 (1978).
- (22) B. A. Chaffia, C. Montginoul, E. Toreilles et L. Giral, *Bull. Soc. Chim. France*, 345 (1980).
- (23) F. Guibe et G. Bram, *Bull. Soc. Chim. France*, 933 (1975).
- (24) E. D'Incan et P. Viout, *Tetrahedron*, **31**, 159 (1975).
- (25) R. Gallo, H. Dou et P. Hassanaly, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **90**, 849 (1981).
- (26) K. Gleu et S. Nitzsche, *J. Prakt. Chem.*, **153**, 200 (1939).
- (27) K. Lehmedt et K. Schrader, *Ber.*, **70**, 838 (1937).
- (28) F. Ullmann et W. Bader, *Ann. Chem.*, **355**, 323 (1907).
- (29) G. R. Clemo, W. H. Perkin et R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **125**, 1770 (1924).
- (30) G. Graebe et S. Kahn, *Ann. Chem.*, **279**, 272 (1894).
- (31) A. Albert, "The Acridines", 2nd Ed., Arnold Ltd. Londres, 1966.
- (32) C. Graebe et J. Locher, *Ann. Chem.*, **279**, 275 (1894).
- (33) F. Ullmann et H. Kipper, *ibid.*, **355**, 342 (1907).
- (34) K. Lehmedt, W. Bruns, et H. Klee, *Ber.*, **69**, 2399 (1936).
- (35) U. Berg, R. Gallo, G. Klatte et J. Metzger, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1350 (1980).
- (36) R. G. Pearson in "Survey of Progress in Chemistry", A. F. Scott ed., Academic Press, New York, 1969.
- (37) J. Seyden-Penne, *Bull. Soc. Chim. France*, 3871 (1968).
- (38) T. L. Ho, "Hard and Soft Acids and Bases Principles in Organic Chemistry", Academic Press, New York, 1977.
- (39) W. Dirschel et Thron, *Ann. Chem.*, **504**, 297 (1933).
- (40) W. Borsche, F. Runge et W. Trautner, *Ber.*, **66**, 1315 (1933).
- (41) S. M. Sherlin, G. I. Bras, A. I. Yakubovich, E. I. Vorobova et A. P. Sergeev, *Ann. Chem.*, **516**, 218 (1935).
- (42) B. A. Chaffia, Thèse de Doctorat de Spécialité, Montpellier, 1976.
- (43) K. Lehmedt et H. Hundertmark, *Ber.*, **64**, 2386 (1931).
- (44) G. K. Hugues, N. K. Matheson, A. T. Norman et E. Ritchie, *Austr. J. Sci. Res.*, **A5**, 206 (1952).

English Summary.

Substituted acridanones were alkylated under phase transfer catalysis conditions. In so doing, a mixture of *O*- and *N*-alkyl derivatives was prepared. Orientation of the reaction products depends upon the alkylating agent but not on the position of the substituent. Hence, HSAB principles can explain this orientation.