

NOUVEAU DERIVE INDOLIQUE DU THIADIAZOLE-1,2,4, ISOLE D'UN TUNICIER (*DENDRODOA GROSSULARIA*).

S. HEITZ\*, M. DURGEAT et M. GUYOT

Laboratoire de Chimie du Muséum National d'Histoire Naturelle, 63 rue Buffon, 75005-Paris.

C. BRASSY<sup>+</sup> et B. BACHET<sup>++</sup>

<sup>+</sup> Laboratoire de Chimie II, Université de Poitiers, Domaine du Deffend, Mignaloux-Beauvoir, 86800-Saint-Julien l'Ars. <sup>++</sup> Laboratoire de Minéralogie-Cristallographie, associé au CNRS, Université Pierre et Marie Curie, Tour 16, 4 place Jussieu, 75230-Paris, Cedex-05.

**ABSTRACT** : The structure of dendrodoin, isolated from a marine Tunicate, *Dendrodooa grossularia*, has been established by X-ray analysis and spectral data as 5-[13-N-dimethyl-amino]-1,2,4-thiadiazolyl]-3-indanyl methanone.

L'étude des constituants d'un Tunicier marin, *Dendrodooa grossularia* (Styéolidés), nous a permis d'isoler un nouveau dérivé de l'indole ayant une activité cytotoxique<sup>1</sup>, auquel le nom de dendrodoin et la structure 1a ont été attribués.

Les animaux récoltés en septembre (Bretagne du Nord) ont été lyophilisés (poids sec, 2,200 kg) et extraits à l'éther. Deux chromatographies successives sur colonne de silice (hexane-AcOEt 70/30, puis 50/50) ont permis d'obtenir 1a, F = 280-285°C (AcOEt) (98 mg). L'analyse élémentaire et la masse exacte M<sup>++</sup> 272,073 correspondent à la formule brute C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O S ; dérivé monoacétylé (Ac<sub>2</sub>O, Py à froid) 1b, F = 192-197°C, M<sup>++</sup> 314.

La comparaison des spectres de RMN du <sup>1</sup>H (δ ppm, acétone, 80 MHz) de 1a et de 1b montre un H aromatique en α d'une amine secondaire (9,35 d pour 1a, 9,54 s et 2,90 s COCH<sub>3</sub> pour 1b). La présence de 4 protons aromatiques fortement couplés à 8,60 m (1H), 7,73 m (1H) et 7,45 m (2H + NH) dans 1a et à 8,46 m (2H) et 7,50 m (2H) dans 1b, le déblindage du proton à 9,35 de 1a par rapport aux valeurs données pour le noyau indole (acétone)<sup>2</sup> impliquant une fonction C=O en β de ce proton, suggèrent la présence d'un céto-3 indole. Ceci est confirmé par le spectre de masse, dont le pic de base m/e 144 (fragmentation 116 et 89) peut être attribué à la coupure α<sup>3</sup>, et par le spectre IR (KBr) ν = 3225 et 1630 cm<sup>-1</sup>. La structure du noyau C a été déterminée grâce à une étude de diffraction aux rayons X du dérivé 1b, qui est en accord avec la dégradation en masse : m/e 129 (fragment b) et 102 (fragment [S-C-N-Me<sub>2</sub>]<sup>++</sup>) correspondant à celle d'un noyau thiadiazole-1,2,4<sup>4</sup>. L'étude du spectre de RMN du <sup>13</sup>C confirme cette structure.

Noyau indole :

C <sub>2</sub> 138,12 d	C <sub>5</sub> 123,63 d	C <sub>8</sub> 136,57 s
C <sub>3</sub> 112,59 ? s (+ C <sub>7</sub> )	C <sub>6</sub> 122,66 d	C <sub>9</sub> 126,21 s
C <sub>4</sub> 121,40 d	C <sub>7</sub> 112,59 d	C <sub>10</sub> 187,81 s

Noyau thiadiazole :

C <sub>3</sub> <sup>*</sup>	172,30 s
C <sub>5</sub> <sup>*</sup>	175,73 s
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	38,39 s

\* Valeurs pouvant être inversées.

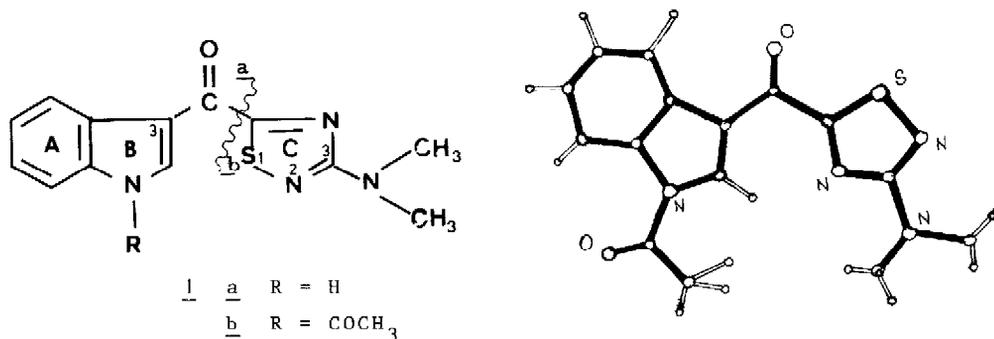


FIGURE 1

### Structure cristalline et moléculaire de l'acétate de dendrodoïne 1b

Les cristaux de l'acétate de dendrodoïne se présentent sous forme d'aiguilles de couleur jaune. Ils sont tricliniques, groupe d'espace  $P\bar{1}$ ; les paramètres de la maille ont pour valeur :  $a = 11,417$ ,  $b = 8,663$ ,  $c = 7,666$  Å,  $\alpha = 94,10$ ,  $\beta = 104,12$ ,  $\gamma = 93,21^\circ$ ,  $Z = 2$ . Les intensités des réflexions ont été mesurées à l'aide d'un diffractomètre à quatre cercles équipé d'un tube à rayons X à anticathode en molybdène. La résolution de la structure a été effectuée à l'aide du programme Multan<sup>5</sup>. Les paramètres atomiques ont été affinés par moindres carrés en matrice complète. Les faibles dimensions du cristal ont permis de négliger son absorption. L'agitation thermique des atomes S, O, N et C a été considérée comme isotrope, puis anisotrope. La position de tous les atomes H a été obtenue par série-différence quand le facteur R prenait pour valeur 0,086. Les coordonnées et l'agitation thermique isotrope de ces derniers atomes ont été affinées. Pour 1943 réflexions indépendantes observées, le facteur R final est 0,056 ( $R_w = 0,060$ ).

La figure 1 représente une projection de la molécule 1b sur le plan de l'indole. Les liaisons intramoléculaires sont de longueur normale, les angles sont normaux. La molécule est presque plane, l'angle dièdre des plans de l'indole et du thiadiazole valant  $11^\circ$ . La cohésion cristalline est assurée par des liaisons de van der Waals.

À notre connaissance, 1a est le premier dérivé naturel comportant un noyau thiadiazole.

Nous remercions J.P.BROUARD pour l'enregistrement des spectres de masse, D.DAVOUST pour ceux de RMN ( $^1H$  et  $^{13}C$ ), J.MERCIER pour la détermination de la masse exacte et F.GALL pour celle du Tunicier.

### Bibliographie

- (1)- Test *in vitro* : mesure de l'inhibition de la synthèse du DNA par incorporation de  $^3H$  Thymidine / Lymphome L1210, effectué par Mme E.MOREL, Laboratoire de Recherche néphrologique, LA 122 CNRS, Hôpital Necker, Paris, que nous remercions.
- (2)- P.J.BLACK et M.L.HEFFERNAN, *Austral.J.Chem.*, 1965, 18, 353.
- (3)- A.JÖSSANG, H.JACQUEMIN, J.L.POUSSET, A.CAVE, M.DAMAK et C.RICHE, *Tetrahedron Lett.*, 1977, p.1219.
- (4)- K.T.POTTS et R.ARMBRUSTER, *J.heterocycl.Chem.*, 1972, 9, 651.
- (5)- P.MAIN, L.LESSINGER, M.M.WOOLFSON, G.GERMAIN et J.P.DECLERCQ, Multan, University of York, York, G.B., 1977.

(Received in France 28 January 1980)