

[Chem. Pharm. Bull.]
19(6)1218-1222(1971)

UDC 547.728.04 : 547.835.1.07

Etude de la Réactivité d'Oxo-4 tétrahydro-4,5,6,7 benzofurannes. I. Accès aux Furo[2,3-c]-acridines par Condensation de l'Isatine et de l'Acide Anthranilique

KAMANE TAKAGI et TAKEO UEDA

Faculté de Pharmacie, Université Kitasato¹⁾

(Reçu le 19 Janvier, 1971)

Par condensation de cétones α -halogénés sur la dihydrorésorcine, nous avons synthétisé les furocyclanones suivantes: méthyl-2-(Ia), diméthyl-2,3-(Ib), méthyl-3-(Ic) et phényl-2-(Id) oxo-4 tétrahydro-4,5,6,7 benzofurannes. La structure de Id, composé non encore décrit jusqu'ici, a été établie à partir des spectres de RMN, des spectres infrarouges et de quelques propriétés chimiques. Les furocyclanones Ia et Id peuvent être condensées sur l'isatate de potassium ou sur l'acide anthranilique pour donner des dérivés originaux de la dihydro-4,5 furo[2,3-c]acridine, tandis que les furocyclanones Ib et Ic ne conduisent pas aux dérivés furoacridiniques attendus.

Certains dérivés de l'oxo-4 tétrahydro-4,5,6,7-benzofurannes de formule générale I ont été déjà synthétisés par condensation de cétones α -halogénés sur la dihydrorésorcine.²⁾ Ces dérivés offrent des possibilités de transformations, grâce aux séquences α -cétométhylénique et oxyvinylcétonique qui existent dans leur structure. Il nous a donc semblé intéressant d'étudier leurs propriétés chimiques et de définir s'ils peuvent réagir comme n'importe quelle cyclanone formée par accolement d'une chaîne cétonique cyclanique sur un système aromatique.

L'une des plus intéressantes propriétés de ces furocyclanones est la possibilité qu'elles offrent d'engendrer des hétérocycles azotés par des réactions de cyclisation intermoléculaire qui impliquent leur groupe carbonyle et le méthylène situé en α de ce groupe carbonyle. C'est pourquoi nous avons tenté les réactions de Pfitzinger,³⁾ étendues par Borsche⁴⁾ aux cyclanones, et de Tiedtke⁵⁾ sur des furocyclanones de type I. La première réaction consiste à condenser l'isatate de potassium sur la séquence α -cétométhylénique des cyclanones et la deuxième à faire réagir l'acide anthranilique dont les fonctions amine et carboxylique se condensent sur la même séquence. Nous avons ainsi constaté que ces deux réactions sont applicables à quelques furocyclanones et qu'elles conduisent à la formation de dérivés originaux de la furo[2,3-c]acridine.

Les furocyclanones que nous avons employées dans ce travail sont: les méthyl-2-(Ia), diméthyl-2,3-(Ib), méthyl-3-(Ic) et phényl-2-(Id) oxo-4 tétrahydro-4,5,6,7 benzofurannes. Les composés Ia et Ib ont été préparés par condensation de la chloracétone ou de la chlorobutanone sur la dihydrorésorcine selon la technique de Bisagni et Royer.^{2a)} Le composé Ic a été synthétisé à partir de l' α -chloro-acétylacétate d'éthyle et de la dihydrorésorcine selon la méthode de Stetter et Lauterbach.^{2c)} La synthèse de la furocyclanone Id, composé non encore décrit dans la littérature, a été effectuée par condensation du bromure de phénacyle et de la dihydrorésorcine selon une technique analogue à celle utilisée pour la préparation des composés Ia et Ib. C'est ainsi qu'en chauffant des quantités équimoléculaires de ces deux réactifs en milieu méthanolique en présence d'hydroxyde de potassium, puis en traitant

1) adresse: 5-Chome, Shirogane, Minato-ku, Tokio.

2) a) H. Stetter et R. Lauterbach, *Ann.*, **652**, 40 (1960); b) H. Stetter et R. Lauterbach, *Angew. Chem.*, **71**, 637 (1959); c) H. Stetter et R. Lauterbach, *Chem. Ber.*, **93**, 603 (1960); d) E. Bisagni et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, **1962**, 925.

3) W. Pfitzinger, *J. Prakt. Chem.*, **38**, 583 (1888).

4) W. Borsche, *Ann.*, **377**, 70 (1910).

5) H. Tiedtke, *Ber.*, **42**, 621 (1909).

directement ce mélange réactionnel avec de l'éthanol saturé d'acide chlorhydrique, nous avons pu obtenir le composé Id avec un rendement de 26%.

Le spectre de RMN⁶⁾ du composé Id, pris dans le deutérochloroforme, présente les caractéristiques suivantes: un multiplet à 7,50 ppm (δ) (cinq protons aromatiques), un singulet à 6,87 ppm (un proton vinylique en position 3) et un multiplet à 2,50 ppm (trois méthylènes cycliques). Ces résultats sont bien en accord avec la structure que nous assignons au composé Id. Son spectre infrarouge révèle par ailleurs l'existence d'une bande carbonyle à 1670 cm^{-1} . En effet, le composé Id donne aisément une oxime (II), une phénylhydrazone (III) et une semicarbazide (IV). De plus, il est réduit selon la technique de Huang-Minlon en phényl-2 tétrahydro-4,5,6,7 benzofuranne (V) que l'on aromatise par le charbon palladié en phényl-2 benzofuranne (VI) qui a été déjà préparé par d'autres voies.⁷⁾ Par traitement dans une solution d'hydroxyde de sodium, le composé Id s'hydrolyse avec ouverture de son cycle furannique en benzoilméthyl-2 dihydrorésorcine (VII). Cette dernière redonne bien, par cyclo-deshydratation dans l'acide sulfurique concentré, le composé Id dont elle est issue (Schéma 1).

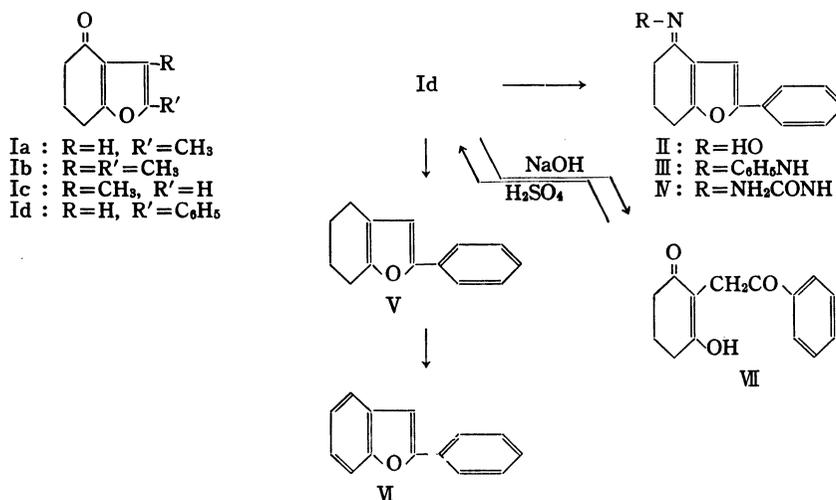


Schéma 1

L'ouverture du cycle furannique du composé Id en milieu alcalin est vraisemblablement due à l'attaque par l'anion hydroxyle du carbone situé en β du groupe carbonyle de la séquence oxyvinylicétonique du composé Id. Royer et Bisagni,^{7e,8)} et l'un de nous⁹⁾ ont d'ailleurs montré que les dérivés benzofuranniques possédant une telle séquence oxyvinylicétonique dans leur structure, tels que les benzofurannes 3-carbonylés, sont attaqués par des agents alcalins selon ce mécanisme.

La réaction de Pfitzinger a été effectuée par chauffage à ébullition pendant 50 heures, de quantités proportionnelles à une mole de furocyclanone Ia—d, une mole d'isatine et deux moles d'hydroxyde de potassium en solution éthanolique. Dans ces réactions, les furocycla-

6) Les spectres de RMN ont été réalisés sur un appareil Varian A 60, le Si (CH₃)₄ étant pris comme référence interne.

7) a) R. Stoermer et O. Kippe, *Ber.*, **36**, 4006 (1903); b) S. Kawai, T. Nakamura et N. Sugiyama, *Proc. Imp. Acad. (Tokyo)*, **15**, 45 (1939)[*C.A.*, **33**, 5394 (1939)]; c) R. Royer et E. Bisagni, *Bull. Soc. Chim. France*, **1960**, 395.

8) E. Bisagni et R. Royer, *Comp. Rend.*, **250**, 3339 (1961).

9) K. Takagi, M. Hubert-Habart et R. Royer, *Comp. Rend.*, **260**, 5302 (1965); M. Hubert-Habart, K. Takagi, A. Cheutin et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, **1966**, 1587; K. Takagi, *Thèse de doctorat, Univ. Paris* (1966).

nonnes Ia et Id peuvent être condensées sur l'isatate de potassium pour donner respectivement l'acide méthyl-2 dihydro-4,5 furo[2,3-*c*]acridine carboxylique-6 (VIII) et l'acide phényl-2-dihydro-4,5-furo[2,3-*c*]acridine carboxylique-6 (IX), tandis que les furocyclanones Ib et Ic ne donnent que des corps résineux. Les rendements en acides VIII et IX dans ces condensations diminuent quand on augmente les proportions de potasse dans le mélange réactionnel. Ceci peut s'expliquer par la sensibilité de I en milieu alcalin. L'un de nous a signalé antérieurement que les benzofurannes 3-carboxylés, qui sont également fragiles en milieu alcalin, se dégradent au cours de la réaction de Pfitzinger.¹⁰⁾

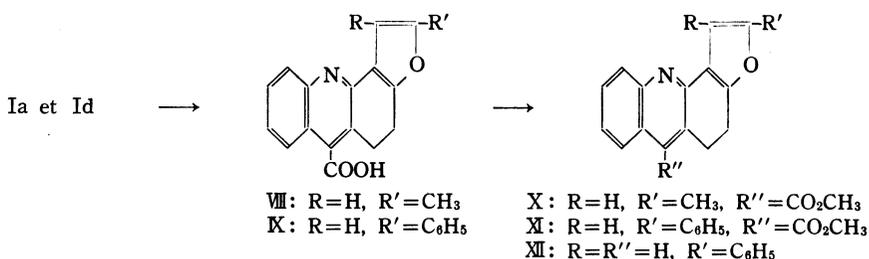


Schéma 2

Les acides VIII et IX possèdent un groupe carboxyle qui permet de les solubiliser dans une solution carbonatée. Ils conduisent facilement à leurs esters méthyliques (X et XI) par traitement avec le diazométhane dans l'éther. L'acide IX a pu être décarboxylé par le chaleur en phényl-2 dihydro-4,5 furo[2,3-*c*]acridine(XII), mais nous n'avons pas réussi à décarboxyler l'acide VIII (Schéma 2).

La condensation de l'acide anthranilique sur les furocyclanones Ia—d a été effectuée selon la méthode de Tiedtke⁶⁾ par chauffage à environ 200° de quantités équimoléculaires de ces deux réactifs. Dans ces réactions, les composés Ia et Id ont formé respectivement la méthyl-2 dihydro-4,5 furo[2,3-*c*]acridone-6 (XIII) et la phényl-2 dihydro-4,5 furo[2,3-*c*]acridone-6 (XIV) qui se transforment par chauffage dans l'oxychlorure de phosphore en méthyl-2 dihydro-4,5 chloro-6 furo[2,3-*c*]acridine (XV) et en phényl-2 dihydro-4,5 chloro-6 furo[2,3-*c*]acridine (XVI) (Schéma 3). Par contre, lors des essais de condensations des composés Ib et Ic sur l'acide anthranilique, nous n'avons observé que la formation de produits résineux.

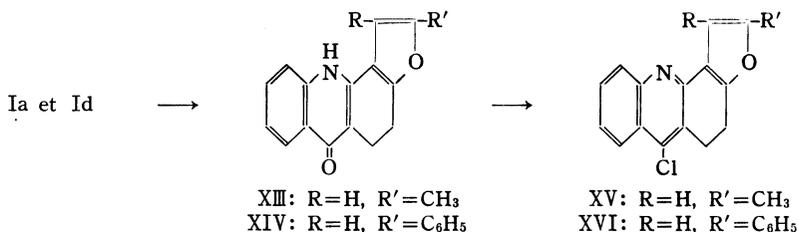


Schéma 3

Les structures des dérivés acridiniques obtenus au cours de notre étude ont été confirmées par les données des analyses élémentaires, des spectres de masse et des spectres infrarouge.

Il ressort du présent travail que certaines furocyclanones du type I peuvent être utilisées pour la synthèse de dérivés de la furo[2,3-*c*]acridine. Cependant, ces cyclanones furanniques sont assez fragiles dans les conditions des deux réactions de condensations que nous avons étudiées. En effet, les rendements en composés VIII, IX, XIII et XIV formés à partir des

10) K. Takagi, M. Hubert-Habart, A. Cheutin et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, 1966, 3136.

cyclanones Ia et Id ne sont pas satisfaisants. De plus, les cyclanones Ib et Ic qui possèdent un groupe méthyle en position 3 ne conduisent pas, lors de ces réactions, aux composés attendus. La formation de dérivés acridiniques par ces réactions de condensations qui nécessitent des conditions assez sévères, dépendrait donc de la stabilité du cycle furannique de I qui serait influencée par la nature des substituants situés en position 2 et 3 de la molécule.

Expérimentale

Synthèse des Cyclanones Ia—c—Nous avons obtenu Ia et Ib selon la technique décrite par Bisagni et Royer,^{2d)} et Ic selon la méthode de Stetter et Lauterbach.^{2e)}

Synthèse de la Cyclanone Id—On chauffe pendant 4 h un mélange de 12 g de dihydrorésorcine, 20 g de bromure de phénacyle et 5,6 g de KOH en présence d'une petite quantité de Cu en poudre dans 50 ml de méthanol. Après refroidissement, on ajoute au mélange réactionnel 50 ml d'éthanol saturé d'HCl, chauffe pendant 20 minutes et essore à chaud pour éliminer le sel minéral. Le filtrat abandonne, par refroidissement, des cristaux de composé Id que l'on recristallise dans la ligroïne. $F=135-136^\circ$. Rdt. 5,5 g (26%). IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C-H}}$ 2950; $\nu_{\text{C=O}}$ 1670, 770 (bande caractéristique de 5 sommets non substitués du noyau benzénique). Spectre de masse.¹¹⁾ m/e : 212 (M^+). Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 79,22; H, 5,70. Tr: C, 78,85; H, 5,73.

Oxime de Id (II)—En chauffant pendant 5 h 1 g de Id, 0,8 g de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ et 0,7 g de CH_3COONa dans 12 ml d'éthanol à 70%, on obtient 0,7 g (62%) d'oxime II. $F=146-147^\circ$. Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$: C, 73,99; H, 5,77; N, 6,16. Tr: C, 73,78; H, 5,82; N, 6,12.

Phénylhydrazone de Id (III)—En chauffant pendant 1 h 2,1 g de Id, 3 g de $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}_2\cdot\text{HCl}$ et 1,2 g de CH_3COONa dans 25 ml d'éthanol à 80%, on obtient 1,8 g (60%) de III. $F=105-107^\circ$. Ce produit est instable à l'air. Anal. Calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ON}_2$: C, 79,44; H, 6,00; N, 9,26. Tr: C, 79,22; H, 5,99; N, 9,12.

Semicarbazone de Id (IV)—En chauffant pendant 7 h 1 g de Id, 1,5 g de $\text{NH}_2\text{NHCONH}_2\cdot\text{HCl}$ et 0,5 g de Na_2CO_3 dans 15 ml d'éthanol à 70%, on obtient 0,9 g (67%) de IV. $F=221-222^\circ$ (décomp.). Anal. Calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 66,90; H, 5,61; N, 15,60. Tr: C, 66,78; H, 5,56; N, 15,71.

Réduction de Id en V—On dissout 4 g de NaOH pulvérisée dans 40 ml de diéthylène glycol, puis ajoute 4,2 g de Id et 3 ml d' $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$. Le mélange réactionnel est d'abord chauffé à environ 125° . La température est ajustée par addition d'une petite quantité de méthanol. La température augmente progressivement jusqu'à 185° par élimination du méthanol et de l'eau formée. Après 5 h de chauffage, on verse dans l'eau, acidifie par l'HCl et extrait à l'éther. La couche éthérée donne, après évaporation du solvant, un produit huileux qui peut être distillé sous pression réduite. On obtient ainsi 1,8 g (45%) de V. $E_{\text{b}11}=168-171^\circ$. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C-H}}$ 2930, 2850, 760 (bande caractéristique de 5 sommets non substitués du noyau benzénique). Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}$: C, 84,81; H, 7,12. Tr: C, 84,67; H, 7,19.

Transformation de V en VI—On maintient pendant 20 minutes un mélange de 1 g de V et 0,3 g de charbon palladié à 5% à environ 240° . Après refroidissement, on extrait au benzène. Par évaporation du benzène, on obtient des cristaux de VI qui peuvent être recristallisés dans l'éthanol. $F=121^\circ$. Rdt. 0,25 g (26%). Ce produit est identique au phényl-2 benzofuranne obtenu par la méthode de Royer et Bisagni^{6e)} à partir de l'éthyl-2 benzoyl-3 benzofuranne (identité des spectres IR, point de fusion du mélange non abaissé).

Hydrolyse de Id en VII—On chauffe à ébullition pendant 3 h, 2 g de Id et 0,8 g de NaOH dans 30 ml d'éthanol à 50%. Après évaporation de l'éthanol, on ajoute de l'eau et filtre. Le filtrat abandonne, après acidification par l'HCl, le précipité cristallin que l'on essore et recristallise dans le méthanol. On obtient ainsi VIII. $F=144-145^\circ$. Rdt. 1,8 g (78%). IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C-H}}$ 2950, 2900; $\nu_{\text{C=O}}$ 1690, 750 (bande caractéristique de 5 sommets non substitués du noyau benzénique). Spectre de masse. m/e : 230 (M^+). Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 73,03; H, 6,13. Tr: C, 72,78; H, 6,24.

Régénération de Id à partir de VII—On traite pendant 1 h à température ambiante 1 g de VII dans 5 ml d' H_2SO_4 concentré, puis verse dans l'eau froide. On essore le précipité que l'on lave à l'eau sèche et recristallise dans la ligroïne pour obtenir 0,74 g (81%) de cyclanone Id.

Formation des Acides VIII ou IX par Condensation de l'Isatate de Potassium sur Ia ou Id—On chauffe à ébullition pendant 50 h, un mélange de 0,02 moles de Ia ou Id, 3 g d'isatine et 2,3 g de KOH dans 30 ml d'éthanol. On verse dans l'eau, acidifie par addition d'acide acétique, essore le précipité qui se sépare et lave à l'eau. On dissout le précipité dans une solution carbonatée et, après reprécipitation par addition d'acide acétique, on essore, lave à l'eau et sèche. On obtient ainsi:—à partir de Ia: 1 g (18%) d'acide VIII après recristallisation dans l'acide acétique. $F=274-276^\circ$ (décomp.). IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C-H}}$ 2970, 2930; $\nu_{\text{C=O}}$ 1650 (CO carboxyle). Spectre de masse. m/e : 279 (M^+). Anal. Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$: C, 73,11; H, 4,69; N, 5,02. Tr: C, 72,85; H, 4,72; N, 4,83.—à partir de Id: 1,6 g (23,5%) d'acide IX

11) Les spectres de masse ont été enregistrés avec un appareil JEOL JMS-OIS.

après recristallisation dans un mélange de diméthylformamide et d'éthanol. $F=291-293^{\circ}$ (décomp.). IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C-H}}$ 2930, 2850; $\nu_{\text{C=O}}$ 1650 (CO carboxyle). Spectre de masse. m/e : 341 (M^+). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$: C, 77,41; H, 4,43; N, 4,10. Tr: C, 77,02; H, 4,60; N, 4,21.

Les composés Ib et Ic soumis à des conditions réactionnelles identiques ne donnent que des corps résineux.

Transformation des Acides VIII et IX en Esters Méthyliques X et XI—Dans une suspension de 0,001 mole d'acides VIII ou IX dans 30 ml d'éther, on fait passer le diazométhane gazeux et abandonne pendant une nuit à température ambiante. Après filtration, on élimine le solvant et obtient ainsi les esters X ou XI qui peuvent être recristallisés dans l'éthanol. L'ester X: $F=127-128^{\circ}$. Rdt. 0,16 g (55%). IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C-H}}$ 2970, 2930; $\nu_{\text{C=O}}$ 1720 (CO ester). Spectre de masse. m/e : 293 (M^+). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$: C, 73,71; H, 5,16; N, 4,78. Tr: C, 73,36; H, 5,20; N, 4,68.

L'ester XI: $F=151-152^{\circ}$. Rdt. 0,18 g (51%). IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C-H}}$ 2930, 2830; $\nu_{\text{C=O}}$ 1730 (CO ester). Spectre de masse. m/e : 355 (M^+). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$: C, 77,73; H, 4,82; N, 3,94. Tr: C, 77,43; H, 4,92; N, 3,74.

Décarboxylation de l'Acide IX en Furoacridine XII—Par chauffage pendant environ 5 minutes et distillation sous pression réduite (3 mmHg) de 0,3 g d'acide IX, suivie de cristallisation dans l'éthanol, on obtient 0,1 g (38%) de XII. $F=158-159,5^{\circ}$. Spectre de masse. m/e : 297 (M^+). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ON}$: C, 84,82; H, 5,09; N, 4,71. Tr: C, 84,83; H, 4,76; N, 4,48.

Formation des Furoacridones XIII ou XIV par Condensation de l'Acide Anthranilique sur Ia ou Id—On chauffe pendant 1 h un mélange de 0,02 moles de Ia ou Id et de 2,8 g d'acide anthranilique à environ 120° , puis augmente progressivement la température jusqu'à 200° . Le mélange réactionnel se solidifie à cette température. Après refroidissement, on ajoute au milieu réactionnel du benzène bouillant et essore les cristaux insoluble. On rince ceux-ci avec une petite quantité d'éthanol froid et dissout le résidu dans une importante quantité d'éthanol. Après filtration, on concentre sous pression réduite. On obtient ainsi:—à partir de Ia: 0,8 g (16%) de XIII. $F=346-349^{\circ}$ (décomp.). IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C-H}}$ 2930, 2830; $\nu_{\text{C=O}}$ 1630. Spectre de masse. m/e : 251 (M^+). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$: C, 76,48; H, 5,21, N, 5,57. Tr: C, 76,32, H, 5,29; N, 5,36.—à partir de Id: 2 g (32%) de XIV. $F=\text{décomposition progressive à } 345^{\circ}$. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C-H}}$ 2930, 2830; $\nu_{\text{C=O}}$ 1630. Spectre de masse. m/e : 313 (M^+). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$: C, 80,49; H, 4,83; N, 4,47. Tr: C, 80,77; H, 4,86; N, 4,15.

Les composés Ib et Ic soumis au même traitement ne donnent que des produits goudronneux.

Transformation des Furoacridones XIII et XIV en Dérivés XV et XVI—On chauffe pendant 2 h à environ 135° , 0,01 mole de XIII ou XIV dans 30 ml d'oxychlorure de phosphore. Après élimination de l'excès d'oxychlorure de phosphore sous pression réduite, on verse dans de l'eau glacée ammoniacale. On extrait au chloroforme, sèche la couche organique sur CaCl_2 et évapore le solvant sous pression réduite pour obtenir des cristaux des dérivés chlorés XV ou XVI qui peuvent être recristallisés dans l'éthanol. Le composé XV: $F=183-184^{\circ}$. Rdt. 1,7 g (63%). IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C-H}}$ 2930; $\nu_{\text{C-Cl}}$ 727. Spectre de masse. m/e : 269 (M^+). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ONCl}$: C, 71,25; H, 4,48; N, 5,19. Tr: C, 70,88; H, 4,38; N, 5,15.

Le composé XVI: $F=178-179^{\circ}$. Rdt. 2,1 g (64%). IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C-H}}$ 2930; $\nu_{\text{C-Cl}}$ 723. Spectre de masse. m/e : 331 (M^+). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ONCl}$: C, 76,02; H, 4,25; N, 4,22. Tr: C, 75,98; H, 4,30; N, 4,14.

Remerciement Nous remercions vivement Dr R. Royer et Dr M. Hubert-Habart de l'Institut du masse. Radium, Fondation Curie, de l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et des intéressantes suggestions qu'ils nous ont faites quant à sa rédaction.