

**Etude de la Réactivité d'Oxo-4 tétrahydro-4,5,6,7 benzofurannes.**  
**II.<sup>1)</sup> Accès aux Furoacridines par Application de la**  
**Réaction de Friedlaender**

KANAME TAKAGI et TAKEO UEDA

*Faculté de Pharmacie, Université Kitasato<sup>2)</sup>*

(Reçu le 25 Septembre, 1971)

Les méthyl-2-, phényl-2- et *p*-méthoxyphényl-2 oxo-4 tétrahydro-4,5,6,7 benzofurannes peuvent se condenser sur l' amino-2 acétophénone, l' amino-2 benzophénone et le benzoyl-1 amino-2 naphthalène pour former de nouveaux dérivés de la dihydro-furoacridine. L'emploi des chlorhydrates des composés *o*-aminophényl carbonylés, au lieu des amines libres, favorisent notablement cette réaction. Certains des composés originaux obtenus peuvent être déhydrogénés en furoacridines par le charbon palladié.

Dans un précédent mémoire,<sup>1)</sup> nous avons montré que l' isatate de potassium et l' acide anthranilique se condensent sur la séquence  $\alpha$ -cétométhylénique de certains dérivés de l' oxo-4 tétrahydro-4,5,6,7 benzofuranne de formule générale I, en donnant respectivement des acides dihydro-4,5 furo[2,3-*c*]acridines carboxyliques-6 et des dihydro-4,5 furo[2,3-*c*]acridones-6. Poursuivant cette étude sur les possibilités de formation de furoacridines, nous avons constaté que la réaction de Friedlaender<sup>3)</sup>—ou condensation des composés *o*-aminophényl-carbonylés sur les cétones  $\alpha$ -méthyléniques—peut aussi être réalisée sur des furocyclanones du type I et qu'elle conduit à la formation de nouveaux dérivés de la furoacridine. Nous rapportons dans le présent mémoire les résultats obtenus, en ce sens, en faisant agir respectivement l' amino-2 acétophénone, l' amino-2 benzophénone et le benzoyl-1 amino-2 naphthalène sur les furocyclanones suivantes: méthyl-2-(Ia), phényl-2-(Ib) et *p*-méthoxyphényl-2-(Ic) oxo-4 tétrahydro-4,5,6,7 benzofurannes.

Parmi ces trois furocyclanones, le composé Ic a été synthétisé à partir du bromure de *p*-méthoxyphénacyle et de la dihydrorésorcine selon une technique analogue à celle utilisée pour la préparation du composé Ib. La synthèse des autres composés Ia et Ib a été décrite dans un article précédent.<sup>1)</sup>

Nous avons tout d' abord essayé la condensation de l' amino-2 acétophénone sur les furocyclanones Ia—c selon une technique appliquée par Kempter et coll.<sup>4)</sup> sur diverses cyclanones. C' est ainsi qu' en chauffant, à environ 140° pendant une heure, un mélange intime de quantités proportionnelles à 1 mole de chlorhydrate d' amino-2 acétophénone et à 1,5 mole de furocyclanone Ia—c, puis en traitant le produit ainsi formé par la soude diluée, nous avons obtenu, avec un rendement satisfaisant, les diméthyl-2,6-(IIa), phényl-2 méthyl-6-(IIb) et *p*-méthoxyphényl-2 méthyl-6-(IIc) dihydro-4,5 furo[2,3-*c*]acridines (Schéma 1). La condensation de l' amino-2 acétophénone sur le composé Ib, selon la technique proposée par Friedlaender,<sup>3)</sup> c' est-à-dire, en chauffant à ébullition pendant plus ou moins longtemps des quantités équimoléculaires de ces deux réactifs en présence d' un alcali dans l' éthanol, ne nous a permis d' obtenir la furoacridine IIb qu' avec un rendement de 5%. Par ailleurs, la fusion à environ 140° pendant 5 heures, d' un mélange d' amino-2 acétophénone et de composé Ib n' a donné aucun dérivé furoacridinique.

1) Mémoire I: K. Takagi et T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **19**, 1218 (1971).

2) Adresse: 5-Chome, Shirogane, Minato-ku, Tokyo.

3) P. Friedlaender, *Ber.*, **15**, 2572 (1882); P. Friedlaender et C.F. Gohring, *Ber.*, **16**, 1833 (1883).

4) G. Kempter, P. Andratschke, D. Heilman, H. Krausmann et M. Mietasch, *Chem. Ber.*, **97**, 16 (1964); G. Kempter et S. Hirschberg, *ibid.*, **98**, 419 (1965).



TABLEAU I. Dérivés Furoacridiniques

Composés	Rdt (%)	F (°C)	Formule	m/e (M <sup>+</sup> )	Analyses (%)			
					C	H	N	
II a	40	175—176	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ON	249	Calc.	81,91	6,06	5,62
					Tr.	81,85	6,15	5,61
II b	58	197—198	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> ON	311	Calc.	84,86	5,50	4,50
					Tr.	84,54	5,58	4,38
II c	50	167—168	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N	341	Calc.	80,92	5,61	4,10
					Tr.	80,71	5,49	3,91
III a	42	126—127	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> ON	311	Calc.	84,86	5,50	4,50
					Tr.	84,58	5,54	4,51
III b	63	212—213	C <sub>27</sub> H <sub>19</sub> ON	373	Calc.	86,84	5,13	3,75
					Tr.	86,57	5,21	3,84
III c	70	239—240	C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N	403	Calc.	83,35	5,25	3,47
					Tr.	83,65	5,42	3,53
IV a	56	198—199	C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> ON	361	Calc.	86,40	5,30	3,88
					Tr.	86,27	5,44	3,71
IV b	67	266—267	C <sub>31</sub> H <sub>21</sub> ON	423	Calc.	87,92	5,00	3,31
					Tr.	87,70	4,96	3,17
IV c	66	245—246	C <sub>32</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N	453	Calc.	84,74	5,11	3,09
					Tr.	84,53	5,19	3,13
V b	54	221—222	C <sub>27</sub> H <sub>17</sub> ON	371	Calc.	87,31	4,61	3,77
					Tr.	87,19	4,77	3,50
V c	40	235—235,5	C <sub>28</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N	401	Calc.	83,77	4,77	3,49
					Tr.	83,80	4,98	3,51
VI b	50	258—259	C <sub>31</sub> H <sub>19</sub> ON	421	Calc.	88,34	4,54	3,32
					Tr.	88,46	4,68	3,35
VI c	55	261—262	C <sub>32</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N	451	Calc.	85,12	4,69	3,10
					Tr.	85,40	4,61	3,03

dans les régions suivantes: vers 3060 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{C-H}$  aromatique), entre 2970 et 2830 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{C-H}$  aliphatique; ces bandes n'apparaissent pas dans les spectres de Vb et VIb, ces deux composés ne possédant pas la liaison C-H aliphatique dans leur structure), entre 1635 et 1585 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{C=C}$  et  $\nu_{C=N}$  hétérocyclique) et vers 750 cm<sup>-1</sup> (bandes caractéristiques de sommets non substitués du noyau benzénique). Pour les furoacridines méthoxylées IIc, IIIc, IVc, Vc et VIc, on note, en plus de ces bandes, une forte bande à 1250 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{C-O-C}$  du groupe méthoxy) (voir Tableau II).

TABLEAU II. Bandes Communes dans les Spectres IR des Furoacridines

Composés	cm <sup>-1</sup> (KBr)						
II a	3070,	2950,	2920,	1635,	1593,	750	
II b	3070,	2950,	2920,	1630,	1590,	755	
II c	3070,	2930,	2900,	2830,	1615,	1585,	1250,
III a	3060,	2950,	2900,	2840,	1630,	1585,	765,
III b	3060,	2930,	2900,	2830,	1630,	1585,	765,
III c	3070,	2950,	2900,	2830,	1610,	1585,	1250,
IV a	3060,	2900,	2830,	1630,	1585,	750	
IV b	3065,	2970,	2830,	1610,		770,	755
IV c	3060,	2970,	2930,	2830,	1610,	1250,	755
V b	3060,			1600,		765,	750
V c	3060,	2950,	2830,	1610,		1245,	760
VI b	3060,			1600,		765,	750
VI c	3060,	2960,	2830,	1615,		1250,	775,

En conclusion, il ressort donc de cette étude que les furocyclanones Ia—c peuvent se condenser sur l' amino-2 acétophénone, l' amino-2 benzophénone et le benzoyl-1 amino-2

naphtalène et conduire aux furoacridines normalement attendues. Les rendements en ces condensations sont nettement améliorés, si, au lieu d'utiliser les composés *o*-aminophényl carbonylés, on emploie leur chlorhydrates. Nous signalons enfin que le diméthyl-2,3 oxo-4 tétrahydro-4,5,6,7 benzofuranne qui ne conduisait pas à la furoacridine attendue par réaction de Pfitzinger<sup>1)</sup> ne peut subir non plus la réaction de Friedlaender dans les conditions décrites ci-dessus.

### Partie Expérimentale

**Furocyclanones Ia—c**—Nous avons décrit la méthode de synthèse des composés Ia et Ib dans un article précédent.<sup>1)</sup>

La synthèse de Ic a été effectuée en chauffant pendant 3 h un mélange de 14 g de dihydrorésorcine, de 23 g de bromure de *p*-méthoxyphénacyle et de 5,6 g de KOH en présence d'une petite quantité de Cu en poudre dans 50 ml de méthanol. A l'issue du chauffage le mélange réactionnel est traité par 30 ml d'éthanol saturé d'HCl pendant 10 mn, selon la technique utilisée pour la préparation de Ib. Rdt: 4,6 g (19%) après recristallisation dans le méthanol. F=156—158°. Spectre de masse, *m/e*: 242 (M<sup>+</sup>). IR cm<sup>-1</sup> (KBr):  $\nu_{C-H}$ , 2975, 2930 et 2830;  $\nu_{C=O}$ , 1670;  $\nu_{C-O-C}$ , 1255 (groupe méthoxy). RMN<sup>6)</sup> (en solution dans le CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,50 (un multiplet, trois méthylènes cycliques), 3,88 (un singulet, CH<sub>3</sub> du groupe méthoxy), 6,78 (un singulet, un proton vinylique en position 3), 6,93 et 7,60 (deux doublets, 4 protons aromatiques du noyau benzénique substitué en positions 1 et 4, *J*=4,5 cps). Anal. Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>: C, 74,36; H, 5,82. Tr. C, 74,12; H, 5,79.

**Chlorhydrates des Composés *o*-Aminophényl-carbonylés**—En traitant une solution éthanolique d' amino-2 acétophénone,<sup>7)</sup> d' amino-2 benzophénone<sup>8)</sup> ou de benzoyl-1 amino-2 naphtalène<sup>9)</sup> par de l'éthanol saturé d'HCl, nous avons formé leurs chlorhydrates qui peuvent être utilisés directement dans les condensations suivantes. En présence d'humidité, les chlorhydrates des deux dernières amines se transforment rapidement en libérant respectivement l' amino-2 benzophénone et le benzoyl-1 amino-2 naphtalène.

**Formation des Dihydro-furoacridines IIa—c**—On maintient pendant 1 h à environ 140°, un mélange intime de 0,0075 mole de Ia—c et de 0,9 g (0,005 mole) de chlorhydrate d' amino-2 acétophénone. Après refroidissement, on ajoute au milieu réactionnel de l'éthanol bouillant, puis alcalinise par addition de quelques ml de solution de NaOH à 10%. On chauffe au bain-marie en ajoutant de l'éthanol pour dissoudre complètement le produit réactionnel. Après filtration, le filtrat est concentré sous pression réduite jusqu'à l'apparition de cristaux. On refroidit, essore et recristallise dans l'éthanol. On obtient ainsi les composés IIa—c (Tableau I).

Si l'on traite selon la même technique, un mélange de Ib et d' amino-2 acétophénone, au lieu de son chlorhydrate, on obtient pas le furoacridine IIb, mais récupère le produit de départ Ib.

**Formation de IIb par Condensation de Ib sur l' Amino-2 acétophénone en Présence d' un Alcali**—On chauffe à ébullition, pendant 64 h, une solution de 2,1 g (0,01 mole) de Ib, de 1,4 g (0,01 mole) d' amino-2 acétophénone et de 0,6 g (0,01 mole) de KOH dans 8 ml d'éthanol. Après refroidissement, il apparaît des cristaux que l'on essore et recristallise dans l'éthanol. On obtient ainsi 0,15 g (5%) de IIb. F=197—198°.

**Formation de la Dihydro-furoacridine IIIa**—On chauffe pendant 1 h un mélange intime de 1,1 g (0,0075 mole) de Ia et de 1,2 g (0,005 mole) de chlorhydrate d' amino-2 benzophénone à 110—115°. Après refroidissement, on dissout le mélange réactionnel dans l'éthanol chaud et ajoute quelques ml de solution de NaOH à 10%. On concentre sous pression réduite, puis abandonne à 5° pendant une nuit. Il apparaît ainsi une huile qui se solidifie par trituration. On essore ce solide, le dissout dans le cyclohexane chaud et filtre les résines insolubles qui apparaissent alors. Le filtrat donne, après évaporation du solvant, une huile qui se solidifie par refroidissement. Par recristallisation dans une petite quantité de méthanol, on obtient 0,65 g (42%) de IIIa (Tableau I).

**Formation des Dihydro-furoacridines IIIb et IIIc**—On chauffe pendant 1 h à environ 140°, un mélange de 1,2 g (0,005 mole) de chlorhydrate d' amino-2 benzophénone et de 0,0075 mole de Ib ou Ic. Après refroidissement, on ajoute au mélange réactionnel de l'éthanol chaud, puis alcalinise par addition de quelques ml de solution de NaOH à 10%. On triture le précipité et chauffe à ébullition pendant une demie heure. Après refroidissement, on essore le précipité insoluble, rince celui-ci avec l'éthanol froid et recristallise le résidu dans un mélange de benzène et d'éthanol. On obtient ainsi les composés IIIb et IIIc (Tableau I).

En chauffant pendant 6 h un mélange de 0,0075 mole de Ib et de 1 g (0,005 mole) d' amino-2 benzophénone, au lieu de son chlorhydrate, on obtient 0,3 g (16%) de IIIb. F=212—213°.

6) Les spectres de RMN ont été réalisés sur un appareil Varian T 60, le Si (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> étant pris comme référence interne.

7) Nous avons utilisé le produit commercialement disponible.

8) H.J. Scheifele Jr. et D.F. DeTar, *Org. Synth., Col. Vol.*, 4, 34 (1963).

9) M. Orchin et L. Reggel, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 436 (1951).

Par ailleurs, le chauffage d'un mélange de Ib, de l' amino-2 benzophénone et de KOH dans l'éthanol, selon la technique utilisée pour la formation de I Ib à partir de Ib et de l' amino-2 acétophénone en présence de KOH, ne donne pas le furoacridine IIIb.

**Formation des Dihydro-furoacridines IVa—c**—En traitant à environ 160° un mélange de 1,4 g (0,005 mole) de chlorhydrate de benzoyl-1 amino-2 naphthalène et de 0,0075 mole de Ia—c, selon la technique utilisée pour l'obtention de IIIb et IIIc, on obtient les composés IVa—c (Tableau I).

**Déhydrogénation des IIIb, IIIc, IVb et IVc**—On porte à environ 150° un mélange intime de 0,0025 mole de l'un de ces composés et de 0,4 g de charbon palladié à 5%. On augmente progressivement la température de chauffage du mélange jusqu'à 260° (dans les cas de IVb et IVc, on chauffe jusqu'à 290°), le maintient à cette température un quart d'heure, puis le laisse refroidir. On ajoute alors au milieu réactionnel du chloroforme et chauffe à ébullition pendant une demie heure. La solution formée est filtrée à chaud et le chloroforme est évaporé. Le résidu est récrystallisé dans un mélange de benzène et d'éthanol. On obtient ainsi les furoacridines Vb, Vc, VIb et VIc (Tableau I).

**Remerciement** Nous remercions vivement Dr. R. Royer et Dr M. Hubert-Habart de l'Institut du Radium, Fondation Curie, qui nous ont donnés d'intéressantes suggestions lors de la rédaction de ce mémoire.