

Etude de la Réactivité d'Oxo-4 tétrahydro-4,5,6,7 benzofurannes. III.¹⁾
Sur la Formation de Furoacridines à partir du *p*-Bromophényl-2
oxo-4 tétrahydro-4,5,6,7 benzofuranne

KANAME TAKAGI et TAKEO UEDA

Faculté de Pharmacie, Université Kitasato²⁾

(Reçu le 9 Décembre, 1971)

Nous avons montré^{1,3)} que le méthyl-2 oxo-4 tétrahydro-4,5,6,7 benzofuranne et le phényl-2 oxo-4 tétrahydro-4,5,6,7 benzofuranne donnent des dérivés de la dihydro-4,5 furo-[2,3-*c*]acridine, quand on les traite dans diverses conditions, par l'isatate de potassium, l'acide anthranilique, l' amino-2 acétophénone, l' amino-2 benzophénone ou le benzoyl-1 amino-2 naphthalène. Dans le présent travail, nous avons constaté que le *p*-bromophényl-2 oxo-4 tétrahydro-4,5,6,7 benzofuranne (I) peut également fournir des dérivés furoacridiniques avec les réactifs *o*-aminophényl carbonylés mentionnés ci-dessus.

La préparation de la furocyclanone I a été effectuée par condensation du bromure de *p*-bromophénacyle sur la dihydrorésorcine selon une technique analogue à celle utilisée pour l'obtention du phényl-2 oxo-4 tétrahydro-4,5,6,7 benzofuranne.³⁾

Le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN)⁴⁾ du composé I, obtenu dans le deutériochloroforme, présente un multiplet à 2.57 ppm (trios méthylènes cycliques), un singulet à 6.90 ppm (un proton vinylique en position 3) et un singulet à 7.35 ppm (quatre protons aromatiques). Son spectre infrarouge montre des bandes principales à 2930 cm⁻¹ (ν_{C-H}), 1687 cm⁻¹ ($\nu_{C=O}$) et 810 cm⁻¹ (bande caractéristique de deux sommets adjacents non substitués sur la noyau benzénique). Ces indications, ainsi que les résultats de l'analyse

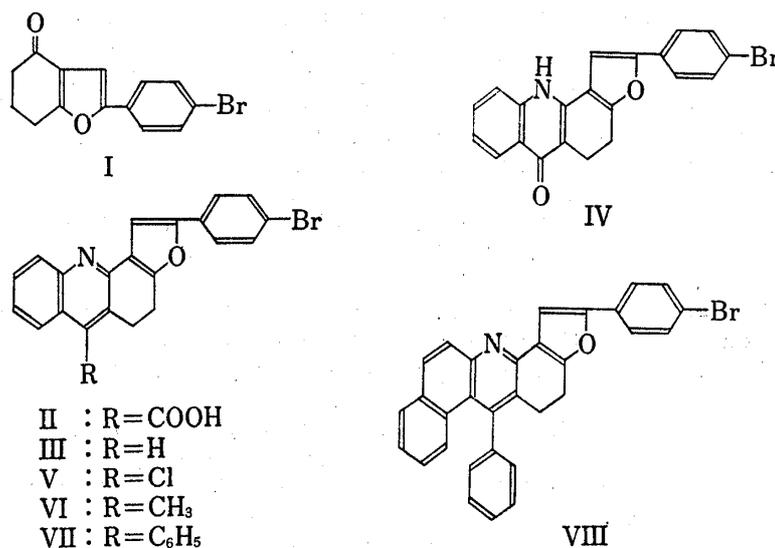


Schéma 1

1) Mémoire II: K. Takagi et T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **20**, 380 (1972).

2) Adresse: 5-9-1, Shirogané, Minato-ku, Tokyo.

3) K. Takagi et T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **19**, 1218 (1971).

4) Les spectres de RMN ont été enregistrés avec un appareil Varian T 60, le Si (CH₃)₄ étant pris comme référence interne.

élémentaire et du spectres de masse⁵⁾ (un pic moléculaire à m/e : 290, accompagné d'un pic $[M+2]$ d'intensité à peu près égale, dû à l'existence d'un atome brome dans la molécule) sont bien en accord avec la structure que nous assignons au composé I.

La condensation de l'isatine sur I a été effectuée par chauffage à ébullition de ces deux réactifs en milieu éthanolique en présence d'hydroxyde de potassium, dans des conditions analogues à celles que nous avons utilisées lors de l'application de la réaction de Pfitzinger au phényl-2 oxo-4 tétrahydro-4,5,6,7 benzofuranne.³⁾ Nous avons ainsi formé l'acide *p*-bromophényl-2 dihydro-4,5 furo[2,3-*c*]acridine carboxylique-6 (II). Celui-ci peut être décarboxylé par la chaleur en *p*-bromophényl-2 dihydro-4,5 furo[2,3-*c*]acridine (III) (Schéma 1).

Comme dans le cas de la condensation de l'acide anthranilique sur quelques cyclanones,^{3,6)} le simple chauffage à environ 200° des quantités équimoléculaires de I et d'acide anthranilique nous a permis d'obtenir le *p*-bromophényl-2 dihydro-4,5 furo[2,3-*c*]acridone-6 (IV) qui se transforme par traitement dans l'oxychlorure de phosphore en *p*-bromophényl-2 dihydro-4,5 chloro-6 furo[2,3-*c*]acridine (V) (Schéma 1).

La condensation de l'amino-2 acétophénone, de l'amino-2 benzophénone ou du benzoyl-1 amino-2 naphthalène sur I a pu être réalisée par chauffage d'un mélange de ce dernier et l'un des chlorhydrates de ces réactifs *o*-aminophényl carbonylés, selon la technique employée lors de l'application de la réaction de Friedlaender aux diverses cyclanones.^{1,7)} Nous avons ainsi obtenu: le *p*-bromophényl-2 dihydro-4,5 méthyl-6 furo[2,3-*c*]acridine (VI) à partir de l'amino-2 acétophénone et de I, le *p*-bromophényl-2 dihydro-4,5 phényl-6 furo[2,3-*c*]acridine (VII) à partir de l'amino-2 benzophénone et de I, et le *p*-bromophényl-2 dihydro-4,5 phényl-6 benzo[*a*]furo[3,2-*h*]acridine (VIII) à partir du benzoyl-1 amino-2 naphthalène et de I (Schéma 1).

Les structures des furoacridines obtenues au cours de notre étude ont été confirmées par les données des analyses élémentaires, des spectres de masse et des spectres infrarouge (bandes communes: ν_{C-H} à 3070—2830 cm^{-1} , $\nu_{C=C}$ ou $\nu_{C=N}$ à 1630—1580 cm^{-1} , bandes caractéristiques de sommets non substitués sur le noyau benzénique vers 830 et vers 760 cm^{-1}).

Partie Expérimentale

Synthèse de la Furocyclanone I—On chauffe pendant 4 h, 14 g de dihydrorésorcine, 28 g de bromure de *p*-bromophénacyle et 5.6 g de KOH en présence d'une petite quantité de Cu en poudre dans 50 ml de méthanol, puis on ajoute au mélange réactionnel 30 ml d'éthanol saturé d'HCl. On traite ensuite selon la technique utilisée pour obtenir le phényl-2 oxo-4 tétrahydro-4,5,6,7 benzofuranne.³⁾ On obtient ainsi I que l'on purifie par recristallisation dans le méthanol. $F=132-133^\circ$. Rdt: 8 g (27.5%). *Anal. Calc.* pour $C_{14}H_{11}O_2Br$: C, 57.76; H, 3.81. Tr. C, 57.76; H, 3.79.

Formation de l'Acide II—On chauffe à ébullition pendant 50 h, un mélange de 2.9 g de I, de 1.5 g d'isatine et de 1.2 g de KOH dans 20 ml d'éthanol. On verse dans l'eau, acidifie par addition d'acide acétique, essore le précipité et lave à l'eau. On dissout le précipité dans une solution carbonatée et, après réprécipitation par l'acide acétique, on essore, lave à l'eau et recristallise dans un mélange de diméthylformamide et d'éthanol. $F=275-276^\circ$ (décomp.). Rdt: 1.3 g (31%). IR cm^{-1} (KBr): ν_{C-H} 3070, 2900, 2830; $\nu_{C=O}$ 1650; $\nu_{C=C}$ ou $\nu_{C=N}$ 1605, 1585; bandes caractéristiques de sommets non substitués sur le noyau benzénique à 830 et à 760. Spectre de masse m/e : 419 (M^+), 421 ($M+2$). *Anal. Calc.* pour $C_{22}H_{14}O_3NBr$: C, 62.87; H, 3.36; N, 3.33. Tr. C, 62.58; H, 3.51; N, 3.42.

Décarboxylation de l'Acide II en III—Par chauffage de 0.5 g de II sous pression réduite, suivie de cristallisation dans un mélange de benzène et d'éthanol, on obtient 0.2 g (45%) de III. $F=214-215^\circ$. IR cm^{-1} (KBr): ν_{C-H} 3050; $\nu_{C=C}$ ou $\nu_{C=N}$ 1610, 1590; bandes caractéristiques de sommets non substitués sur le noyau benzénique à 830 et à 760. Spectre de masse m/e : 375 (M^+), 377 ($M+2$). *Anal. Calc.* pour $C_{21}H_{14}ONBr$: C, 67.04; H, 3.75; N, 3.72. Tr. C, 66.74; H, 3.69; N, 3.62.

Formation de la Furoacridone IV—On chauffe pendant 1 h, un mélange de 1.5 g de I et de 0.7 g d'acide anthranilique à environ 120°, puis élève progressivement la température jusqu'à 200°. Le mélange

5) Les spectres de masse ont été déterminés à l'aide d'un appareil JEOL JMS-01S, par introduction directe.

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

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

réactionnel se solidifie à cette température. Après refroidissement, on ajoute au milieu réactionnel 30 ml d'éthanol, chauffe pendant 1 h, essore les cristaux insolubles, rince ceux-ci à l'éthanol et sèche. On obtient ainsi 0.75 g (38%) de IV brute. On dissout une partie de ces cristaux dans une grosse quantité d'éthyl cellosolve. Après filtration, on concentre sous pression réduite pour obtenir des cristaux purs de IV. $F > 310^\circ$. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C-H}}$ 2970; $\nu_{\text{C=C}}$ ou $\nu_{\text{C=N}}$ 1630, 1580; bandes caractéristiques de sommets non substitués sur le noyau benzénique à 825 et à 760. *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NBr}$: C, 64.30; H, 3.60; N, 3.57. Tr. C, 64.51; H, 3.71; N, 3.33.

Transformation de la Furoacridone IV en V—On chauffe à ébullition pendant 4 h, 0.5 g de IV dans 15 ml de POCl_3 . Après élimination de l'excès de POCl_3 , on verse dans l'eau glacée ammoniacale et extrait au CHCl_3 . La couche organique donne, après séchage et évaporation du solvant, des cristaux de V qui peuvent être recristallisés dans un mélange de benzène et d'éthanol. $F = 219\text{--}221^\circ$. Rdt: 0.4 g (71%). IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C-H}}$ 2900; $\nu_{\text{C=C}}$ ou $\nu_{\text{C=N}}$ 1625, 1610, 1580; bandes caractéristiques de sommets non substitués sur le noyau benzénique à 810 et à 760. Spectre de masse m/e : 409 (M^+), 411 ($M+2$). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ONClBr}$: C, 61.41; H, 3.19; N, 3.41. Tr. C, 61.18; H, 3.01; N, 3.17.

Formation des Furoacridines VI, VII et VIII—On maintient pendant 1 h à environ 150° , un mélange intime de 2.3 g (0.0075 mole) de I et de 0.005 mole de chlorhydrate d' amino-2 acétophénone.¹⁾ Après refroidissement, on ajoute 30 ml d'éthanol au milieu réactionnel, alcalinise par addition de quelques ml de soude diluée, triture le précipité et chauffe à ébullition pendant 1 h. On essore le précipité insoluble, rince celui-ci avec l'éthanol et recristallise dans un mélange de benzène et d'éthanol. On obtient ainsi VI. Selon la même manière, on peut former VII à partir du chlorhydrate d' amino-2 benzophénone¹⁾ et de I, et VIII à partir du chlorhydrate de benzoyl-1 amino-2 naphthalène¹⁾ et de I (chauffage à environ 170°).

VI: $F = 230\text{--}231^\circ$. Rdt: 0.8 g (41%). IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C-H}}$ 3050, 2920; $\nu_{\text{C=C}}$ ou $\nu_{\text{C=N}}$ 1630, 1590; bandes caractéristiques de sommets non substitués sur le noyau benzénique à 810 et à 760. Spectre de masse m/e : 389 (M^+), 391 ($M+2$). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ONBr}$: C, 67.71; H, 4.13; N, 3.59. Tr. C, 68.00; H, 4.30; N, 3.42.

VII: $F = 233\text{--}234^\circ$. Rdt: 1.6 g (71%). IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C-H}}$ 3050, 2930, 2830; $\nu_{\text{C=C}}$ ou $\nu_{\text{C=N}}$ 1620, 1580; bandes caractéristiques de sommets non substitués sur le noyau benzénique à 820 et à 767. Spectre de masse m/e : 451 (M^+), 453 ($M+2$). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{ONBr}$: C, 71.69; H, 4.01; N, 3.10. Tr. C, 71.91; H, 4.33; N, 2.87.

VIII: $F = 282\text{--}283^\circ$. Rdt: 1.4 g (57%). IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C-H}}$ 3050, 2970, 2830; $\nu_{\text{C=C}}$ ou $\nu_{\text{C=N}}$ 1626, 1610; bandes caractéristiques de sommets non substitués sur le noyau benzénique à 816 et à 760. Spectre de masse m/e : 501 (M^+), 503 ($M+2$). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{ONBr}$: C, 74.11; H, 4.01; N, 2.79. Tr. C, 74.38; H, 4.00; N, 2.61.

[Chem. Pharm. Bull.]
20(9)2053-2056(1972)

UDC 547.728.2.04

Sur Quelques Propriétés du Phényl-2 formyl-3 benzofuranne

KANAME TAKAGI et TAKEO UEDA

Faculté de Pharmacie, Université Kitasato¹⁾

(Reçu le 3, Mars, 1972)

L'un de nous a montré²⁾ que la liaison 1-2 des benzofurannes substitués en position 3 par un groupement électro-attractif peut être rompue, dans certaines conditions, par la guanidine, l'acétamidine, la thiourée, l'urée et la biguanide, seules ou en présence d'éthoxyde de sodium, et qu'il en résulte ainsi la formation de dérivés pyridimidiniques portant un groupe hydroxy-2

1) Adresse: 5-9-1, Shirogane, Minato-ku, Tokyo.

2) a) K. Takagi, M. Hubert-Habart et R. Royer, *C.R. Acad. Sci., Paris*, **260**, 5320 (1965); b) M. Hubert-Habart, K. Takagi, R. Royer et A. Cheutin, *Bull. Soc. Chim. France*, **1966**, 1587; c) M. Hubert-Habart, K. Takagi et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, **1967**, 356; d) M. Hubert-Habart, G. Menichi, K. Takagi, A. Cheutin, M-L. Desvoye et R. Royer, *Bull. Chim. Thérap., Paris*, **1968**, 280; e) K. Takagi et M. Hubert Habart, *Bull. Chim. Thérap., Paris*, **1970**, 264.