

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.

phényl en position 5. D'autre part, il était déjà connu³⁾ que certains réactifs des fonctions carbonylées, tels que l'hydrazine et l'hydroxylamine, ouvrent l'hétérocycle des benzofurannes 3-carbonylés en donnant respectivement des dérivés du pyrazole et de l'isoxazole. Ces réactions sont vraisemblablement dues à l'attaque nucléophile du carbone 2 de ces molécules benzofuranniques dans lesquelles le groupement électro-attractif en position 3 favoriserait le déplacement des électrons de la double liaison 2-3 de telle manière qu'il rend le carbone 2 beaucoup plus sensible aux attaques nucléophiles.

La poursuite du travail concernant la réactivité des benzofurannes substitués en position 3 par un groupement électro-attractif nous a amenés à étudier le comportement du phényl-2 formyl-3 benzofuranne (I) vis-à-vis de quelques réactifs nucléophiles, et de le comparer à celui de l'éthyl-2 formyl-3 benzofuranne que l'on avait déjà étudié.^{2a-c,3)}

Le phényl-2 benzofuranne, préparé selon la technique d'Angeloni et coll.,⁴⁾ réagit par sa position 3 dans les conditions de la réaction de Vilsmeier et Haack, en fournissant l'aldéhyde I. Le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN)⁵⁾ de cet aldéhyde présente un multiplet à 7.87 ppm (protons aromatiques) et un singulet à 10.37 ppm (un proton de groupe formyle). Par ailleurs, le spectre du phényl-2 benzofuranne présente un multiplet à 7.60 ppm (protons aromatiques) et un singulet à 7.05 ppm (un proton vinylique en position 3). Ces données, en particulier, le fait que le signal d'un proton vinylique n'apparaît pas dans le spectre de I, indiquent que le groupe formyle dans la molécule de cet aldéhyde benzofurannique se substitue bien en position 3, mais non pas sur l'homocycle. Le spectre infrarouge de I montre une bande intense à 1670 cm^{-1} caractéristique de la fonction aldéhyde oléfinique conjugué.

Comme dans le cas des acyl-3 benzofurannes,⁶⁾ l'ion hydroxyle ouvre l'hétérocycle de I. C'est ainsi qu'en chauffant cet aldéhyde en milieu hydroalcoolique de soude, nous avons isolé l'hydroxy-2 désoxybenzoïne(II) avec un rendement de 61%. Nous pouvons donc admettre qu'il y a eu d'abord ouverture de l'hétérocycle de I avec formation d'un β -cétoaldéhyde(II') qui s'est ensuite dégradé en libérant le composé II. Au cours de cette réaction, nous n'avons pu isoler l'acide benzoïque qui, théoriquement, aurait dû apparaître avec formation de l'hydroxy-2 phénylacétaldéhyde, selon la deuxième alternative de dégradation sodique de l'intermédiaire II'. Il apparaît donc que le clivage de dérivé β -dicarbonylé intermédiaire s'effectue dans un sens préférentiel. Le composé II se cyclise aisément par traitement dans l'éthanol saturé d'acide chlorhydrique en phényl-2 benzofuranne (Schéma 1).

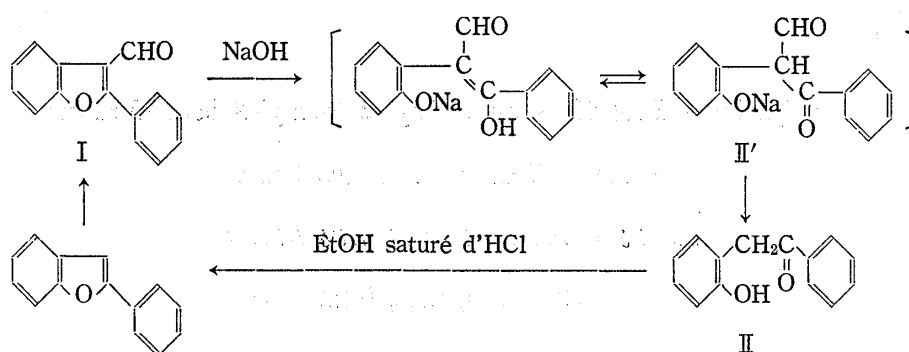


Schéma 1

La guanidine qui s'est révélée être un réactif suffisamment nucléophile pour transformer des benzofurannes 3-carbonylés en amino-2 pyrimidines^{2a,b,d)} réagit également sur I en con-

3) a) R. Royer et E. Bisagni, *Bull. Soc. Chim. France*, 1963, 1746; b) M. Descamps, F. Binon et J. Van Der Elst, *Bull. Soc. Chim. Belges*, 73, 459 (1964).

4) A.S. Angeloni, M. Tramontini, *Ann. Chim., Rome*, 55, (10), 1028 (1965) [*C.A.* 54, 5028 (1966)].

5) Les spectres de RMN ont été réalisés sur un appareil Varian T 60 avec le TMS en référence interne; la position des bandes est donnée en valeurs de δ .

6) a) R. Royer et E. Bisagni, *Bull. Soc. Chim. France*, 1960, 395; b) E. Bisagni et R. Royer, *C.R. Acad. Sci., Paris*, 250, 3339 (1960).

duisant à l' amino-2 phényl-4 (hydroxy-2' phényl)-5 pyrimidine(III) avec un rendement de 75%. Par contre, lors des essais de condensation de l'acétamidine ou de la thiourée sur I en présence d'éthoxyde de sodium en milieu éthanolique, nous n'avons observé que la formation de produits résineux. La pyrimidine III, portant un groupe hydroxyle phénolique, fournit l'éther méthylique (IV) par traitement avec l'iodure de méthyle en présence d'un alcali (Schéma 2).

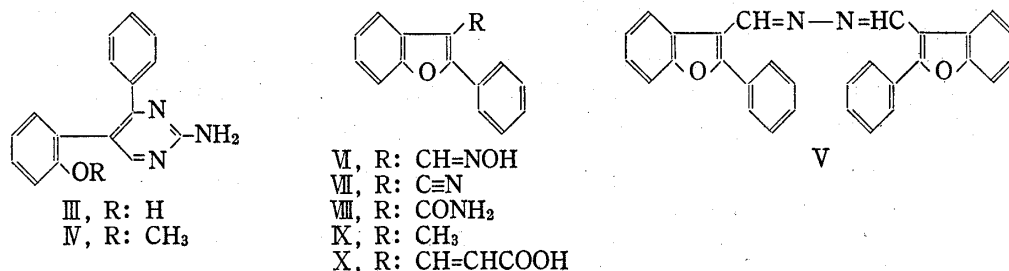


Schéma 2

Par action d'hydrate d'hydrazine sur I en solution alcoolique, nous avons obtenu uniquement l'azine correspondant(V). En traitant I avec l'hydroxyamine en milieu hydroalcoolique en présence de carbonate de sodium, nous n'avons isolé que l'oxime de I(VI). Dans ces deux réactions, nous n'avons pas observé la formation de dérivés du pyrazole et de l'isoxazole provenant de la rupture de l'hétérocycle de I. L'oxime VI est déshydraté par action de l'anhydride acétique en phényl-2 cyano-3 benzofuranne(VII) qui est difficilement saponifiable par la soude en solution hydroalcoolique: la transformation s'arrête au stade du phényl-2 benzofuryl-3 carboxamide(VIII) (Schéma 2). Le nitrile VII possède en position 3 un groupement électro-attractif qui devrait rendre sensible le carbone 2 aux attaques nucléophiles. Cependant nous n'avons obtenu, dans nos conditions opératoires, aucune ouverture en liaison 1-2 de VII, contrairement au cas de l'éthyl-2 cyano-3 benzofuranne dont l'hétérocycle s'ouvre en milieu sodique.^{2b)}

Nous avons appliqué, en outre, à l'aldéhyde I les réactions suivantes: a) une réduction selon Huang-Minlon qui a conduit aisément au phényl-2 méthyl-3 benzofuranne(IX). b) une réaction de Perkin avec l'acide malonique qui a fourni l'acide β-(phényl-2 benzofuryl-3) acrylique(X) (Schéma 2).

En conclusion, il ressort donc de notre étude que l'hétérocycle de l'aldéhyde I s'ouvre plus difficilement en présence de réactifs nucléophiles que celui de l'éthyl-2 formyl-3 benzofuranne. En effet, seules la soude et la guanidine peuvent ouvrir l'hétérocycle de l'aldéhyde I. L'acétamidine et la thiourée ne donnent pas avec l'aldéhyde I les pyrimidines attendues, contrairement au cas de l'éthyl-2 formyl-3 benzofuranne qui se transforme en pyrimidines avec ces deux réactifs. L'hydrazine et l'hydroxylamine ne se condensent que sur le groupe formyle de l'aldéhyde I, même dans les conditions où ces deux agents dégradent l'hétérocycle de l'éthyl-2 formyl-3 benzofuranne et fournissent des dérivés du pyrazole et de l'isoxazole. Il semble donc que l'existence du substituant phényle en position 2 de l'aldéhyde I empêche l'attaque du carbone 2 par les réactifs nucléophiles et, en conséquence, favorise celle du groupe formyle. Ceci est tout à fait caractéristique dans le cas de la réaction avec l'hydrazine et l'hydroxylamine.

Partie Expérimentale

Préparation de l'Aldéhyde I—On chauffe pendant 3 h un mélange de 20 g de phényl-2 benzofuranne,⁴⁾ de 8 g de diméthylformamide et de 16 g de POCl₃ à environ 130°. Après refroidissement, on décompose le mélange réactionnel par addition d'une solution saturée de CH₃COONa. On essore le précipité formé, le lave à l'eau et le dissout dans le cyclohexane chaud. On élimine par filtration le corps goudronneux qui apparaît alors. Le filtrat abandonne après refroidissement l'aldéhyde I que l'on essore et purifie par cristal-

lisation dans l'EtOH. $F=70-72^\circ$. Rdt: 7 g (31%). IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1670. Spectre de masse, m/e : 222 (M^+). Anal. Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 81.07; H, 4.54. Tr: C, 80.81; H, 4.54.

Par concentration de la solution de cyclohexane restant après filtration de I, on récupère 6 g (30%) de produit de départ non réagit.

Action de la Soude sur I—On chauffe à ébullition pendant 1 h une solution de 2.2 g (0.01 mole) de I et de 1.2 g (0.03 mole) de NaOH dans 20 ml d'EtOH à 90%. On verse dans l'eau, acidifie par HCl et extrait au benzène. On épuise la couche benzénique avec une solution du carbonate de sodium, puis avec une lessive de soude.

La solution carbonatée ne donne pas, après acidification par HCl, l'acide benzoïque qui, théoriquement, devrait apparaître par l'hydrolyse de l'intermédiaire II'.

La solution de soude abandonne, après acidification par HCl, le composé II que l'on essore, lave à l'eau et recristallise dans un mélange de ligroïne et de C_6H_6 . $F=115-116^\circ$. Rdt: 1.3 g (61%). IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{O-H}}$ 3420, $\nu_{\text{C-H}}$ 3060, 3030, 2920, $\nu_{\text{C=O}}$ 1680. Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 79.23; H, 5.78. Tr: C, 79.49 H, 5.56.

La couche benzénique restant après épuisement avec une lessive de soude donne, après traitement habituel, une trace de I non hydrolysé.

Formation de la Pyrimidine III—A une solution d'éthoxyde de sodium, préparée à partir de 0.5 g de Na dans 30 ml d'EtOH anhydre, on ajoute 2.4 g de guanidine-HCl et 2.2 g de I. On chauffe à ébullition pendant 24 h, verse dans l'eau, acidifie par HCl, puis alcalinise par addition du Na_2CO_3 . Il se forme un précipité qui, après filtration et lavage à l'eau, peut être recristallisé dans l'EtOH. On obtient ainsi 2 g (76%) de pyrimidine III. $F=267-268^\circ$. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{N-H}}$ 3480, $\nu_{\text{O-H}}$ 3160, $\nu_{\text{C=N}}$ 1620. Spectre de masse, m/e : 263 (M^+). Anal. Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ON}_3$: C, 72.99; H, 4.98; N, 15.96. Tr: C, 72.85; H, 5.04; N, 15.94.

Méthylation de la Pyrimidine III—On dissout dans 15 ml d'EtOH, 0.3 g de KOH et 1.3 g de III, puis ajoute 0.7 g de CH_3I . Après chauffage à douce ébullition pendant 3 h, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, alcalinise par la soude diluée. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'EtOH. $F=199-200^\circ$. Rdt: 0.5 g (36%). IR cm^{-1} : (KBr): $\nu_{\text{N-H}}$ 3320, $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1250 (goupe méthoxy). Anal. Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ON}_3$: C, 73.63; H, 5.45; N, 15.15. Tr: C, 73.60; H, 5.58; N, 15.29.

Action de l'Hydrazine sur I—On chauffe à ébullition pendant 24 h une solution de 1 g de I et de 0.6 g d' $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ dans 15 ml d'EtOH, puis traite selon la technique que nous avons déjà décrite lors de l'étude de l'action de l'hydrazine sur les benzofurannes 3-carbonylés.^{2b)} On obtient ainsi l'azine V qui peut être recristallisée dans un mélange d'EtOH et de C_6H_6 . $F=221-222^\circ$. Rdt: 0.5 g (50%). IR cm^{-1} (KBr). C=N 1620. Spectre de masse, m/e : 440 (M^+). Anal. Calc. pour $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 81.80; H, 4.58; N, 6.36. Tr: C, 81.47; H, 4.70; N, 6.20.

Action de l'Hydroxylamine sur I—On chauffe à ébullition pendant 24 h une solution de 1 g de I, de 0.7 g d' $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ et de 1.3 g de Na_2CO_3 dans 20 ml d'EtOH à 50%, puis traite selon la technique proposée par Royer et Bisagni^{3a)} dans le cas de l'étude de l'action de l'hydroxylamine sur l'éthyl-2 formyl-3 benzofuranne. On obtient ainsi l'oxime VI qui peut être recristallisé dans le ligroïne. $F=142^\circ$. Rdt: 0.8 g (75%). Spectre de masse, m/e : 237 (M^+), 236, 220 (M-OH). Anal. Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$: C, 75.93; H, 4.67; N, 5.90. Tr: C, 76.08; H, 4.76; N, 5.79.

Formation du Nitrile VII—On chauffe à ébullition pendant 5 h 1.2 g d'oxime VI dans 15 ml d'anhydride acétique. On concentre sous pression réduite, verse dans l'eau, essore le précipité formé, le lave à l'eau et le recristallise dans le méthanol. $F=82-83^\circ$. Rdt: 0.7 g (63%). IR cm^{-1} (KBr): $\text{C}\equiv\text{N}$ 2200. Anal. Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ON}$: C, 82.17; H, 4.14; N, 6.37. Tr: C, 81.92; H, 4.08; N, 6.29.

Hydrolyse du Nitrile VII—On chauffe à douce ébullition pendant 5 h, 1.1 g de VII et 0.6 g de NaOH dans 15 ml d'EtOH à 70%. Après refroidissement, on essore le précipité formé, le lave à l'eau et le recristallise dans l'EtOH. On obtient ainsi 0.9 g (76%) d'amide VIII. $F=254-255^\circ$. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{N-H}}$ 3380, $\nu_{\text{C=O}}$ 1640. Spectre de masse, m/e : 237 (M^+), 236, 221 (M- NH_2). Anal. Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$: C, 75.93; H, 4.67; N, 5.90. Tr: C, 75.90; H, 4.66; N, 5.80.

On n'a pas pu isoler d'autres produits d'hydrolyse à partir de la solution alcaline restant après filtration de VIII.

Formation du Composé IX—On chauffe à ébullition pendant 4 h une solution de 2.2 g de I, de 1.6 g d' $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ et de 1.6 g de KOH dans 30 ml de diéthylène glycole, en enlevant l'eau formée au fur et à mesure. Après refroidissement et dilution à l'eau, on extrait à l'éther, lave la couche étherée à l'eau, la sèche sur Na_2SO_4 , évapore le solvant et distille le résidu sous pression réduite. On obtient ainsi 1.4 g (61%) de IX. $E_b=163-165^\circ$. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C-H}}$ 3060, 2920. Anal. Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$: C, 86.51; H, 5.81. Tr: C, 86.25; H, 5.98.

Formation de l'Acide X—On chauffe à ébullition pendant 4 h une solution de 1 g de I et de 1.4 g d'acide malonique dans 15 ml de pyridine anhydre avec quelques gouttes de pipéridine. Après refroidissement, on verse dans l'HCl dilué, essore le précipité formé, le lave à l'eau et le purifie par dissolution dans la soude diluée et reprécipitation par HCl. L'acide X ainsi obtenu est recristallisé dans l'EtOH. $F=237-238^\circ$ (décomp.). Rdt: 0.8 g (67%). IR cm^{-1} (KBr). $\nu_{\text{C=O}}$ 1693. Anal. Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 77.26; H, 4.58. Tr: C, 76.98, H, 4.44.