

[Chem. Pharm. Bull.]
30(3) 789-795 (1982)

Synthèse d'Amino-4-[1]benzofuro[2,3-*g*]cinnolines

DANIEL LADURÉE et MAX ROBBA*

Laboratoire de Chimie Thérapeutique U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques Université de
CAEN, 1, rue Vaubéard-14032-Caen Cedex-France

(Reçu le 23 mai, 1981)

The synthesis of the new heterocycles, 4-amino-[1]benzofuro[2,3-*g*]cinnolines, was accomplished by the intramolecular cyclization of the (*Z*) configuration of arylhydrazonoacétonitriles (**5**). The latter compounds were obtained *via* interaction between diazonium salt of 2-aminodibenzofuran (**1**) and various active methylene compounds following the Japp-KLINGEMANN reaction. The alkaline treatment of azo intermediates (**4**), which may be isolated in the course of condensation, gave the corresponding arylhydrazonoacétonitriles (**5**). A study of the configuration and possible isomerisation of **5** is reported. The linear structure of 4-amino-[1]benzofuro[2,3-*g*]cinnolines was elucidated by H-nuclear magnetic resonance.

Keywords—4-amino-[1]benzofuro[2,3-*g*]cinnoline; 2-aminodibenzofuran; diazonium chlorides; azo compounds; arylhydrazonoacétonitriles, (*E*), and (*Z*) configurations; synthesis; NMR

Dans la poursuite de l'étude de composés polycycliques ayant des propriétés intercalantes dans l'acide désoxyribonucléique,¹⁾ nous avons réalisé la synthèse d'une nouvelle classe d'hétérocycles, les amino-4-[1]benzofuro[2,3-*g*]cinnolines (**6**). Une étude de la configuration et des isomérisations possibles de quelques hydrazones intermédiaires (**5**) a été entreprise. L'une des voies donnant accès aux cycles cinnoliniques est la cyclisation intramoléculaire d'arylhyazones au moyen d'une réaction de Friedel et Crafts.²⁻⁴⁾

En particulier, la cyclisation de arylhydrazonoacétonitriles donne accès aux amino-4-cinnolines.⁵⁾ Toutefois, cette réaction de cyclisation intramoléculaire n'est possible qu'en présence de la configuration (*Z*) des hydrazones. La synthèse des arylhydrazonoacétonitriles retenue utilise une réaction de Japp et Klingemann.⁶⁾ Ce mode opératoire nous a permis, dans la plupart des cas, d'obtenir une hydrazone de configuration unique (**5**), sauf pour **5a** et **5b**.

Une solution du sel de diazonium de l'amino-2-dibenzofuranne (**1**) est condensée avec des cyanacétates d'éthyle substitués pour donner des azoïques intermédiaires (**4b—e**). Ces derniers composés, traités par de la soude dans un mélange d'eau et de dioxanne, subissent une hydrolyse et une décarboxylation pour aboutir aux hydrazones (**5b—e**) (Schéma 1).

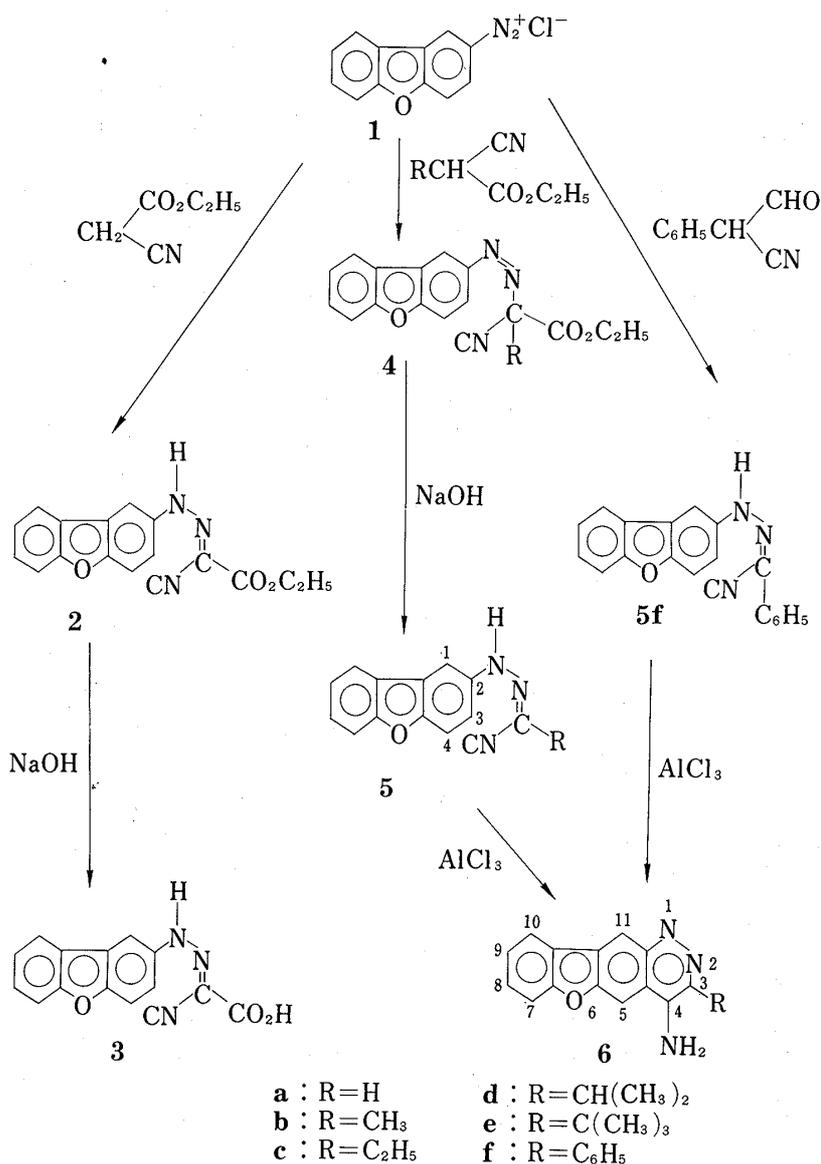
D'autre part, les deux hydrazones (**5a**) et (**5f**) sont préparées suivant un procédé légèrement différent. Le composé (**5a**) est préparé en 3 étapes linéaires. La solution de diazonium de l'amino-2-dibenzofuranne (**1**) est condensée avec le cyanacétate d'éthyle et on obtient l'hydrazone-ester (**2**). Cette dernière, après hydrolyse alcaline donne l'acide correspondant (**3**) qui est finalement décarboxylé par chauffage pour conduire au dérivé (**5a**). Une discussion sur la configuration des dérivés (**2**) et (**5a**) sera abordée ultérieurement.

L'hydrazone (**5f**) est préparée par une condensation directe d'une solution de **1** avec le formyl-2-phénylacétonitrile suivant la méthode de Wislicenus.⁷⁾ Ce composé peut également être obtenu directement en utilisant le mode opératoire *via* les azoïques. Une étude des spectres de Résonance magnétique nucléaire (RMN) ¹H des hydrazones (**5c—f**) montre que ces composés existent sous une seule configuration. On observe un signal unique pour le groupement NH, et de plus les signaux des groupements alkyles pour **5c—e** ou aryle pour **5f** ne sont pas démultipliés (voir partie expérimentale). Au contraire, les hydrazones (**5a**), (**5b**) et (**2**) peuvent exister sous les deux formes (*E*) et (*Z*) suivant les conditions opératoires. Dans la

synthèse de l'hydrazone (2), la condensation de 1 avec le cyanacétate d'éthyle donne un composé jaune F 158°C, qui a la configuration (*E*). Le diastéréoisomère (*Z*) est obtenu par chauffage à pression atmosphérique à une température de 160°C de l'isomère (*E*). On obtient ainsi un composé jaune vif qui a un point de fusion différent (F 132°C). (Schéma 2).

La détermination de la configuration (*E*) ou (*Z*) de 2 est basée sur l'étude des spectres infrarouge. (IR) en dispersion dans le bromure de potassium ou en solution dans le tétrachloroéthylène.

Le spectre IR, effectué dans le KBr, du composé à point de fusion F=158°C présente une bande d'absorption du carbonyle à 1710 cm^{-1} ; par contre, le composé à point de fusion F=132°C présente une bande d'absorption du carbonyle à 1685 cm^{-1} . On attribue la configuration (*Z*) à ce dernier, car seul l'isomère (*Z*) permet une liaison intramoléculaire par pont hydrogène entre un doublet de l'oxygène du carbonyle et le proton du groupement NH. Cette liaison explique l'abaissement observé de la fréquence du carbonyle. On peut observer par ailleurs que le composé (*E*) montre une absorption du $\text{C}\equiv\text{N}$ à 2215 cm^{-1} plus basse que celle de l'isomère (*Z*) ($\nu=2230 \text{ cm}^{-1}$). De surcroît, le spectre IR de l'isomère (*Z*) obtenu dans le tétrachloroéthylène ne présente pas de déplacement de la bande du carbonyle par dilution; ce dernier argument est en faveur d'une liaison hydrogène intramoléculaire.



Schéma

Quand on dissout les isomères (2-*E*) et (2-*Z*) dans le diméthylsulfoxyde deutérié (DMSO- d_6) pour effectuer le spectre de RMN, on observe un équilibre des deux formes (*Z*) et (*E*) en solution avec un dédoublement des signaux des groupements éthyliques de la fonction ester.

L'hydrolyse alcaline de l'isomère (*E*) aboutit à l'hydrazone-acide (3) dont la configuration n'a pu être déterminée avec certitude, car ce composé est relativement instable. La decarboxylation de l'acide (3) par chauffage à pression atmosphérique à une température de 160°C conduit à l'hydrazone (5a). Celle-ci se présente sous une configuration unique qui est la configuration (*E*).

Cette attribution est faite à partir de l'étude spectrale en IR et en RMN¹H. Le spectre IR montre une bande NH à 3270 cm⁻¹ et une bande C≡N à 2210 cm⁻¹. Le spectre de RMN¹H effectué dans le DMSO- d_6 montre entre autres deux singulets, l'un afférent au proton méthylénique à 7 ppm et l'autre afférent au groupement NH à 10,96 ppm.

L'isomère (*Z*) de 5a peut être isolé à partir de 5a-*E* en sublimant ce dernier à une température de 180°C sous 5 × 10⁻² torr. Le spectre IR de cet isomère montre une bande NH à 3260 cm⁻¹ et C≡N à 2220 cm⁻¹. Si on réalise le spectre de RMN¹H de 5a-*Z* dans le DMSO- d_6 , on observe un blindage du proton méthylénique qui se situe à 6,53 ppm alors que le signal du NH est déblindé ($\delta=11,36$ ppm).

L'attribution exacte des configurations est réalisée en utilisant les règles de Karabatsos,⁸⁾ qui sont basées sur les effets de solvant. Les variations de déplacement chimique du proton méthylénique ont un écart plus important pour l'isomère (*E*) que pour l'isomère (*Z*).

La différence de déplacement chimique observée quand on substitue le DMSO- d_6 par l'hexadeutérobenzène (C₆D₆) montre que le signal du proton méthylénique dans les deux stéréoisomères 5a-*E* et 5a-*Z* subit un blindage respectivement à $\delta=5,3$ ppm et $\delta=5,26$ ppm. En calculant la différence de déplacement chimique de ce proton quand les spectres sont effectués dans le diméthylsulfoxyde et dans le benzène deutériés, soit $\Delta(\delta_{\text{DMSO-}d_6} - \delta_{\text{C}_6\text{D}_6})$, on trouve une valeur $\Delta=1,7$ ppm pour l'isomère (*E*) alors que pour l'isomère (*Z*), on trouve $\Delta=1,27$ ppm. Ces résultats expérimentaux sont en accord avec des travaux antérieurs sur les cyanoformaldéhyde phénylhydrazones. (phénylhydrazonoacétonitriles).⁹⁾

L'étude du spectre de RMN de l'hydrazone du pyruvonitrile (5b) obtenue après hydrolyse de l'azoïque (4b) montre la présence des deux configurations (*E*) et (*Z*). Cependant, ces deux stéréoisomères peuvent être séparés soit par sublimation, soit par cristallisation fractionnée dans l'éthanol. L'attribution exacte de la configuration (*E*) ou (*Z*) est effectuée suivant le processus utilisé précédemment pour 5a et en appliquant la même règle sur le groupement

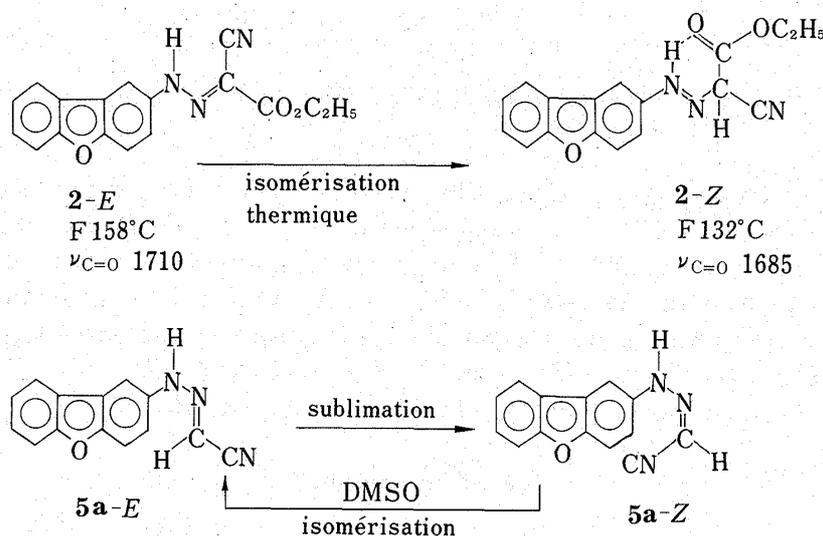


Schéma 2

méthyllique. C'est ainsi, qu'on trouve la valeur $\Delta(\delta\text{DMSO-}d_6 - \delta\text{C}_6\text{D}_6) = 1,31$ ppm pour la forme (*E*) et $\Delta(\delta\text{DMSO-}d_6 - \delta\text{C}_6\text{D}_6) = 0,66$ ppm pour la forme (*Z*).

Les hydrazonoacétonitriles (**5a—d**) et (**5f**) sont cyclisés avec un bon rendement en aminobenzofurocinnolines (**6a—d**) et (**6f**) en utilisant une réaction de Friedel et Crafts intramoléculaire avec un large excès de chlorure d'aluminium suivant le procédé de Lamant.⁵⁾ Il faut souligner que la cyclisation du *tert*-butyl dérivé (**5e**) ne s'est pas effectuée et nous récupérons le chlorhydrate de l'amino-2-dibenzofuranne. Cet échec peut être attribué à l'encombrement stérique du groupement tertiobutyle qui empêche l'approche du chlorure d'aluminium de la fonction nitrile.

La cyclisation de la forme (**5a-E**) en (**6a**) peut être rendue possible si au cours de la réaction il y a eu isomérisation de la forme (*E*) en forme (*Z*) sous une influence thermique au cours du chauffage au reflux. De même, la cyclisation de **5b** en **6b** est réalisée en utilisant le mélange des deux isomères configurationnels ce qui suppose également une isomérisation de la forme (*E*) en (*Z*) sous l'influence de la température.

L'isomérisation thermique aisée de la forme (*E*) en forme (*Z*) dans **5a** et **5b** rend difficile une attribution certaine de la configuration des autres hydrazones (**5c—f**). Cependant, la cyclisation intramoléculaire en cinnolines (**6**) s'effectue avec de bons rendements et aucune isomérisation n'a pu être décelée par chauffage de ces hydrazones. Ces deux arguments laissent supposer que les hydrazones (**5c—f**) présentent la configuration (*Z*).

La réaction de cyclisation intramoléculaire des hydrazones (**5**) peut se faire théoriquement sur le sommet 1 ou sur le sommet 3 benzofurannique en donnant respectivement des benzofurocinnolines linéaires ou coudées. L'étude des spectres de RMN montre qu'on obtient une seule catégorie de benzofurocinnolines à structure linéaire.

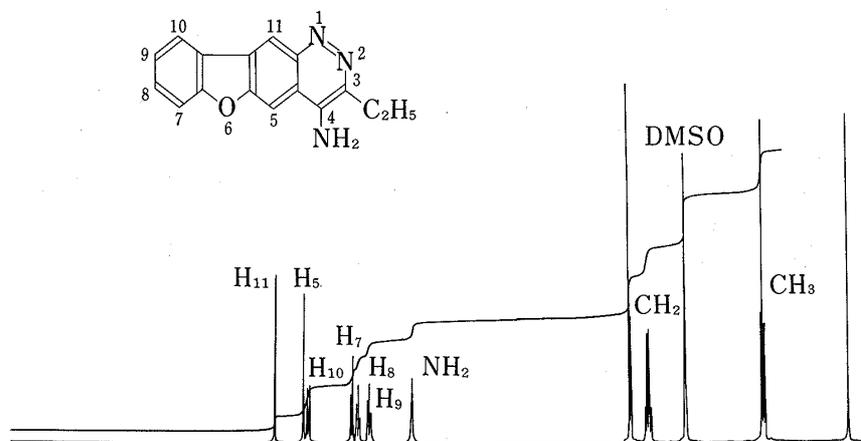


Fig. 1. Spectre de RMN à 270 Mz (DMSO- d_6) de l'Amino-4-éthyl-3-[1]benzofuro[2,3-*g*]cinnoline

La structure tétracyclique linéaire des cinnolines (**6**) a été déterminée par RMN ^1H . Les signaux des protons H-5 et H-11 apparaissent sous forme de singulets très déblindés et ne présentant pas de couplage ortho (Fig. 1). De plus, on peut effectuer l'attribution exacte de H-5 et H-11 en mettant en oeuvre l'effet Overhauser. Par irradiation du groupement NH_2 , on constate que l'intensité du signal de H-5 se trouve augmentée de 10 à 15%. Par ailleurs, l'attribution des signaux des protons H-7, H-8, H-9 et H-10 de l'homocycle a été réalisée en utilisant la méthode de découplage par double résonance.

Partie Experimentale

Tous les points de fusion sont déterminés sur un Banc Kofler. Les spectres IR effectués en dispersion dans le KBr ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer modèle 157-G les spectres IR relevés en solution

dans le tétrachloroéthylène ont été enregistrés sur un Perkin Elmer modèle 225. Les spectres de RMN ¹H sont enregistrés sur un appareil Varian EM 390. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au TMS pris en référence interne. Les spectres de RMN des amino-4-[1]benzofuro-[2,3-g]cinnolines (6) sont effectués sur un appareil Bruker spectrospin 270 MHz en utilisant le TMS en référence interne. Les analyses élémentaires sont satisfaisantes ($\pm 0,04\%$) pour tous les composés.

Matieres Premieres—L' amino-2-dibenzofuranne est préparé suivant la méthode de Schimmelschmidt.¹⁰

Les divers cyanacétates d'éthyles substitués et le formyl-2-phénylacétonitrile ont été préparés par diverses méthodes connues dans la littérature.¹¹⁻¹³

La solution du sel de diazonium (1) est préparée par addition goutte à goutte d'une solution aqueuse de nitrite de sodium (1,2 g, 0,02 mol) dans 20 ml d'eau à une suspension de chlorhydrate de l' amino-2-dibenzofuranne (4,4 g, 0,02 mol) dans 100 ml d'acide chlorhydrique 1 N. Le mélange réactionnel est agité pendant une heure à température ambiante puis filtré avant usage.

Composés Azoïques (4b—e) et Composés (2-E)—Le Procédé Expérimental général de Synthèse de ces Composés est le Suivant:

Une solution de 0,02 mol du sel de diazonium précédemment préparée est ajoutée goutte à goutte à un mélange refroidi à 0°C de 0,02 mol de cyanacétate d'éthyle ou de cyanacétates d'éthyle substitués, d'éthanol (30 ml) et d'eau (400 ml). On ajoute de l'acétate de sodium au fur et à mesure dans le milieu réactionnel afin que celui-ci soit légèrement alcalin ou neutre. Après 3 heures d'agitation à 0°C, un précipité brut de dérivés azoïques (4b—e) ou d'hydrazone (2-E) est recueilli par essorage; ce dernier est lavé à l'eau et séché à l'air. Une recristallisation de 4b—e dans l'éthanol après traitement au noir animal donne des composés jaunes.

(Dibenzofurannyl-2-azo)-2-méthyl-2-cyano-O-2-acétate d'Éthyle (4b)—Le procédé général est employé en utilisant le méthylcyanacétate d'éthyle (2,54 g, 0,02 mol). F 85°C; Rend^t 5,14 g, 80%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1750 (C=O), 1250. RMN δ (Me₂SO-*d*₆): 1,20 (3H, t, CH₃CH₂O), 2,00 (3H, s, CH₃), 4,03 (2H, q, CH₃CH₂O), 7,3—8,03 (6H, m, Harom), 8,6 (1H, d, H-1). Anal. Calc. pour C₁₈H₁₅N₃O₃: C, 67,28; H, 4,71; N, 13,08. Trouvé: C, 67,07; H, 4,69; N, 12,91.

(Dibenzofurannyl-2-azo)-2-éthyl-2-cyano-O-2-acétate d'Éthyle (4c)—Le procédé général est employé en utilisant 2,81 g (0,02 mol) d'éthyle cyanacétate d'éthyle. F 67, 68°C. Rend^t 5,5 g, 82%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1740 (C=O), 1240. RMN δ (Me₂SO-*d*₆): 1,16 (3H, t, CH₃CH₂C); 1,33 (3H, t, CH₃CH₂O); 2,50 (2H, q, CH₃-CH₂C); 4,33 (2H, q, CH₃CH₂O); 7,13—8,00 (6H, m, Harom); 8,33 (1H, d, H-1). Anal. Calc. pour C₁₉H₁₇N₃O₃: C, 68,05; H, 5,11; N, 12,53. Trouvé: C, 67,84; H, 5,06; N, 12,50.

(Dibenzofurannyl-2-azo)-2-isopropyl-2-cyano-O-2-acétate d'Éthyle (4d)—Le procédé général est employé en utilisant l'isopropyl cyanacétate d'éthyle (3,10 g; 0,02 mol). F 113°C, Rend^t 5,5 g, 78%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1745 (C=O), 1245. RMN δ (Me₂SO-*d*₆): 1,31 (3H, t, CH₃CH₂O); 1,13 (6H, d, (CH₃)₂CH); 3,11 (1H, sept, (CH₃)₂CH); 4,33 (2H, q, CH₃CH₂O); 7,16—8,00 (6H, m, Harom), 8,38 (1H, d, H-1). Anal. Calc. pour C₂₀H₁₉N₃O₃: C, 68,75; H, 5,48; N, 12,03. Trouvé: C, 68,55; H, 5,33; N, 12,11.

(Dibenzofurannyl-2-azo)-2-tert-butyl-2-cyano-O-2-acétate d'Éthyle (4e)—Le procédé général est employé en utilisant le tertibutylcyanacétate d'éthyle (3,38 g; 0,02 mol). F 91°C. Rend^t 5 g, 69%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1740 (C=O), 1250. RMN δ (Me₂SO-*d*₆): 1,13 (9H, s, (CH₃)₃C); 1,33 (3H, t, CH₃CH₂O); 4,30 (2H, q, CH₃CH₂O); 7,16—8,00 (6H, m, Harom); 8,36 (1H, d, H-1). Anal. Calc. pour C₂₁H₁₇N₃O₃: C, 69,40; H, 5,83; N, 11,56. Trouvé: C, 69,46; H, 5,76; N, 11,44.

(Dibenzofurannyl-2-hydrazono)-2-cyano-2-acétate d'Éthyle (2-E)—Le procédé général est employé en utilisant 2,26 g (0,02 mol) de cyanacétate d'éthyle. Cependant, le produit de la réaction n'est pas recristallisé dans l'éthanol. F 158°C. Rend^t 5,6 g, 91%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1710 (C=O), 2215 (C≡N), 3210 (NH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Cl}_4}$ cm⁻¹: 1710 (C=O), 2210 (C≡N). RMN δ (Me₂SO-*d*₆): 1,31 (3H, t, CH₃CH₂O); 4,26 (2H, q, CH₃CH₂O); 7,26—8,2 (7H, m, Harom.); 12,2 (1H, s, NH). Tous ces signaux sont légèrement dédoublés, dédoublement qui est dû à l'établissement d'un équilibre des deux configurations (E) et (Z) en solution. Anal. Calc. pour C₁₇H₁₃N₃O₃: C, 66,44; H, 4,26; N, 13,63. Trouvé: C, 66,23; H, 4,34; N, 13,64.

(Dibenzofurannyl-2-hydrazono)-2-cyano-2-acétate d'Éthyle (2-Z)—L'hydrazone (2E) est chauffée à pression atmosphérique à 160°C sans solvant. La laque obtenue est reprise par de l'éther de pétrole, après trituration, on obtient une poudre jaune après essorage. F 132°C. Rend^t quantitatif. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1685 (C=O), 2230 (C≡N), 3190 (NH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Cl}_4}$ cm⁻¹: 1676 (C=O), 2230 (C≡N), 3180 (NH). Après dilution de moitié, on n'observe aucun déplacement appréciable de ces bandes d'absorption. RMN δ (Me₂SO-*d*₆): le spectre est identique à celui de l'isomère (E). Anal. Calc. pour C₁₇H₁₃N₃O₃: C, 66,44; H, 4,26; N, 13,63. Trouvé: C, 66,18; H, 4,18; N, 13,39.

Hydrazones (5c—e)—Le procédé expérimental général de synthèse de ces composés est le suivant: on ajoute 10 ml de soude aqueuse à 40% à une solution du composé azoïque (4) (0,01 mol) dans 100 ml d'un mélange (1/1) eau-dioxanne. Le mélange est agité pendant une heure à température ambiante. Le dioxanne est évaporé sous vide à température ambiante. Le produit brut précipite, on le recueille après essorage, on le lave à l'eau, et on le sèche à l'air.

(Dibenzofurannyl-2-hydrazono)-2-butyronitrile (5c)—Le procédé général est employé. F 184—185°C. Rend^t 2,51 g, 85%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2200 (C≡N), 3280 (NH). RMN δ (Me₂SO-*d*₆): 1,15 (3H, t, CH₃), 2,48 (2H, q, CH₂), 7,30—8,10 (7H, m, Harom), 10,5 (1H, s, NH). Anal. Calc. pour C₁₆H₁₃N₃O: C, 72,98; H,

4,98; N, 15,96. Trouvé: C, 72,96; H, 4,92; N, 15,79.

(Dibenzofurannyl-2-hydrano)-2-isovaleronitrile (5d)—Le procédé général est employé. F 156°C. Rend^t. 2,57 g, 93%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 2205 (C≡N), 3260 (NH). RMN δ (Me₂SO-*d*₆): 1,20 (6H, d, (CH₃)₂), 2,81 (1H, sept, CH), 7,2—8,03 (7H, m, Harom), 10,6 (1H, s, NH). Anal. Calc. pour C₁₇H₁₅N₃O: C, 73,63; H, 5,45; N, 15,15. Trouvé: C, 73,46; H, 5,32; N, 15,13.

(Dibenzofurannyl-2-hydrano)-2-diméthyl-3,3-butyronitrile (5e)—Le procédé général est employé. F 138°C. Rend^t. 2,7 g, 96%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 2210 (C≡N), 3260 (NH). RMN δ (Me₂SO-*d*₆): 1,28 (9H, s, (CH₃)₃), 7,2—8,06 (7H, m, Harom), 10,6 (1H, s, NH). Anal. Calc. pour C₁₈H₁₇N₃O: C, 74,20; H, 5,88; N, 14,42. Trouvé: C, 73,90; H, 5,66; N, 13,70.

Dibenzofurannyl-2-hydrano du Phenylacetonitrile (5f)—Une solution du sel de diazonium (1) (0,02 mol) est ajoutée goutte à goutte à un mélange réactionnel agité à 0°C, de formyl-2-acétonitrile (2,9 g, 0,02 mol) dans 500 ml de soude aqueuse 2N. Après 3 heures d'agitation, un précipité jaune est recueilli après essorage, on le lave à l'eau, puis à l'éthanol froid, on le sèche à l'air.

On peut également utiliser le mode opératoire décrit pour l'obtention des azoïques (4), en utilisant le formyl-2-acétonitrile à la place des cyanacétates d'éthyles substitués. Les rendements sont identiques. F 178°C. Rend^t. 5,4 g, 86%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 2200 (C≡N), 3350 (NH). RMN δ (Me₂SO-*d*₆): 7,21—8,21 (12H, m, Harom), 11,36 (1H, s, NH). Anal. Calc. pour C₂₀H₁₃N₃O: C, 77,15; H, 4,21; N, 13,50. Trouvé: C, 76,85; H, 4,16; N, 12,84.

Acide (Dibenzofurannyl-2-hydrano)-2-cyanacétique (3)—Le composé (2-*E*) (3,07 g, 0,01 mol) est mis en suspension dans une solution de soude aqueuse 2N (250 ml) pendant 3 heures à 80°C, on laisse refroidir et on neutralise en versant cette solution sodique sur de la glace avec de l'acide sulfurique à 40%. Le précipité jaune-orangé floconneux est recueilli après essorage. On le lave à l'eau froide, on le sèche à l'air. F 196°C. Rend^t. 2,4 g, 78%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1715 (C=O), 2220 (C≡N). RMN δ (Me₂SO-*d*₆): 7,23—8,16 (7H, m, Harom), 13,6 (1H, s, NH), 15,5 (1H, s, OH). Anal. Calc. pour C₁₅H₉N₃O₃: C, 64,51; H, 3,25; N, 15,05. Trouvé: C, 64,35; H, 3,49; N, 14,34.

(Dibenzofurannyl-2-hydrano)acetonitrile (5a-*E*)—Le composé (3) (1 g, 0,035 mol) est chauffé sans solvant dans un petit ballon, au bain d'huile à 170°C. Après que l'émission de gaz carbonique ait cessé, on laisse refroidir à température ambiante; la laque est alors triturée dans l'éther de pétrole et un composé jaune est obtenu. F 188°C. Rend^t quantitatif. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 2210 (C≡N), 3270 (NH). RMN δ (Me₂SO-*d*₆): 7 (1H, s, CH), 7,06—8,16 (7H, m, Harom), 11,96 (1H, s, NH), RMN δ (C₆D₆): 5,3 (1H, s, CH). Δ (δ Me₂SO-*d*₆ - δ C₆D₆) = 7 - 5,3 = 1,7 ppm. Anal. Calc. pour C₁₄H₉N₃O: C, 71,48; H, 3,86; N, 17,88. Trouvé: C, 17,36; H, 3,81; N, 17,74.

(Dibenzofurannyl-2-hydrano)acetonitrile (5a-*Z*)—Le composé (5a-*E*) (0,5 g, 0,02 mol) est chauffé dans un appareil à sublimer sous un vide de 5.10⁻² Torr. et les cristaux jaunes sont recueillis. F 148°C. Rend^t. 0,25 g, 50%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 2220 (C≡N), 3260 (NH). RMN δ (Me₂SO-*d*₆): 6,53 (1H, s, CH), 7,13—8,23 (7H, m, Harom), 11,36 (1H, s, NH). RMN δ (C₆D₆): 5,26 (1H, s, CH), Δ (δ Me₂SO-*d*₆ - δ C₆D₆) = 6,53 - 5,26 = 1,27 ppm. Quand le spectre de RMN (Me₂SO-*d*₆) est refait après une semaine de conservation à 20°, on observe un profond changement; c'est ainsi que le singulet à 6,53 ppm a disparu et qu'un autre singulet apparaît à 7 ppm; le spectre est identique à celui de 5a-*E*. Il y a eu isomérisation de l'isomère (*Z*) en (*E*) en solution. Anal. Calc. pour C₁₄H₉N₃O: C, 71,48; H, 3,86; N, 17,86. Trouvé: C, 71,21; H, 3,86; N, 17,66. On chauffe au reflux 3 heures le composé (5a-*E*) dans le toluène. Après élimination du solvant sous vide, on effectue un spectre de RMN ¹H dans le Me₂SO-*d*₆. On observe la présence de l'isomère (5a-*Z*) et de l'isomère (5a-*E*) dans le rapport 70—30%.

(Dibenzofurannyl-2-hydrano)-2-propionitrile (5b)—Le composé azoïque (4b) (3,21 g, 0,01 mol) est traité suivant le procédé général de synthèse des composés (5c—e). On obtient un mélange équimoléculaire des deux stéréoisomères (5b-*Z*) et (5b-*E*) avec un rendement total de 2,31 g, 93%.

La séparation des deux diastéréoisomères est réalisée de la façon suivante; on sublime le produit brut de la réaction sous un vide de 1 Torr., à 140°C: on obtient un sublimat jaune vif (5b-*Z*) et un résidu cristallisé incolore (5b-*E*). On peut également, par cristallisation fractionnée dans l'éthanol, obtenir un stéréoisomère pur qui précipite et qui est identique au résidu de la sublimation.

Derive (5b-*E*)—Composé incolore. F 231°C. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 2220 (C≡N), 3295 (NH). RMN δ (Me₂SO-*d*₆): 2,15 (3H, s, CH₃), 7,23—8,15 (7H, m, Harom), 10,41 (1H, s, NH). RMN δ (C₆D₆): 0,82 (3H, s, CH₃); Δ (δ Me₂SO-*d*₆ - δ C₆D₆) = 2,13 - 0,82 = 1,31 ppm. Anal. Calc. pour C₁₅H₁₁N₃O: C, 72,27; H, 4,45; N, 16,86. Trouvé: C, 72,13; H, 4,27; N, 16,86.

Derive (5b-*Z*)—Si on sublime 0,5 g du composé (5b-*E*) à 180°C sous un vide de 7.10⁻² Torr., on obtient un sublimat jaune identique au sublimat obtenu lors de la séparation, il possède la configuration (*Z*). F 150°C. Rend^t. 0,25 g, 50%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 2210 (C≡N), 3290 (NH). RMN δ (Me₂SO-*d*₆): 2,23 (3H, s, CH₃), 7—7,9 (7H, m, Harom), 10,51 (1H, s, NH). RMN δ (C₆D₆): 1,57 (3H, s, CH₃); Δ (δ Me₂SO-*d*₆ - δ C₆D₆) = 2,23 - 1,57 = 0,66 ppm. Anal. Calc. pour C₁₅H₁₁N₃O: C, 72,27; H, 4,45; N, 16,86. Trouvé: C, 72,24; H, 4,39; N, 16,87.

Amino-4-[1]benzofuro[2,3-*g*]cinnolines (6)—Procédé général: dans un ballon de 500 ml équipé d'un réfrigérant protégé par un tube de chlorure de calcium. On ajoute 0,04 mol de AlCl₃ anhydre à une suspension de 0,01 mol de composé (5) dans 200 ml de benzène ou de toluène suivant les cas. Le mélange réactionnel

est porté au reflux pendant 3 heures. Après avoir laissé le mélange réactionnel revenir à température ambiante, on verse celui-ci dans de l'eau à 0°C (300 g); le précipité jaune sale est recueilli par essorage et on le lave successivement à l'eau, puis à l'éther de pétrole pour éliminer le toluène restant. Le produit recueilli est ensuite agité dans une solution sodique aqueuse tiède (100 ml) afin d'éliminer les sels d'aluminium et de libérer la base. Après essorage, on lave à l'eau et on sèche à l'air. On purifie par sublimation sous vide ce qui donne des cristaux jaunes.

Composé (6a)—La réaction de cyclisation intramoléculaire est réalisée avec l'hydrazone (5a-E) (2,35 g, 0,01 mol) dans le toluène suivant le procédé général. $F > 270^\circ\text{C}$. Rend^t. 1,1 g, 47%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3340, 3180, 1650 (NH). RMN δ ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): 7,06 (2H, s, NH_2), 7,4 (1H, t, H-9), 7,58 (1H, t, H-8), 7,66 (1H, d, H-7), 8,36 (1H, d, H-10), 8,40 (1H, s, H-5), 8,58 (1H, s, H-3), 8,86 (1H, s, H-11). Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$: C, 71,48; H, 3,86; N, 17,86. Trouvé: C, 71,43; H, 3,83; N, 17,71.

Composé (6b)—La méthode générale est utilisée avec le toluène comme solvant de réaction en mettant en oeuvre le mélange des deux hydrazones (Z) et (E) issu de la réaction de la soude sur l'azoïque (4b). Rend^t. 1,37 g, 55%. $F > 270^\circ\text{C}$. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3460, 3300, 1635 (NH). RMN δ ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): 2,66 (3H, s, CH_3), 6,73 (2H, s, NH_2), 7,40 (1H, t, H-9), 7,66 (2H, m, H-7 et H-8), 8,33 (1H, d, H-10), 8,40 (1H, s, H-5), 8,83 (1H, s, H-11). Anal. Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: C, 72,27; H, 4,45; N, 16,86. Trouvé: C, 72,56; H, 4,41; N, 16,56.

Composé (6c)—La méthode générale est employée en utilisant l'hydrazone (5c) et le benzène comme solvant de la réaction. Rend^t. 1,7 g, 64%. $F > 270^\circ\text{C}$. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3460, 3300 et 1630 (NH). RMN δ ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) (Fig. 1): 1,27 (3H, t, CH_3), 2,97 (2H, q, CH_2), 6,74 (2H, s, NH_2), 7,37 (1H, t, H-9), 7,52 (1H, t, H-8), 7,64 (1H, d, H-7), 8,26 (1H, s, H-10), 8,36 (1H, s, H-5), 8,77 (1H, s, H-11). Anal. Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$: C, 72,98; H, 4,98; N, 15,96. Trouvé: C, 72,93; H, 4,93; N, 15,88.

Composé (6d)—La méthode générale est employée en utilisant l'hydrazone (5d) et le benzène comme solvant de réaction. Rend^t. 1,7 g, 61%. $F > 270^\circ\text{C}$. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3485, 3305 et 1635 (NH). RMN δ ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): 1,33 (6H, d, $(\text{CH}_3)_2$), 3,46 (1H, sept, CH), 6,73 (2H, s, NH_2), 7,37 (1H, t, H-9), 7,53 (1H, t, H-8), 7,64 (1H, d, H-7), 8,31 (1H, d, H-10), 8,37 (1H, s, H-5), 8,80 (1H, s, H-11). Anal. Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$: C, 73,63; H, 5,45; N, 15,15. Trouvé: C, 73,75; H, 5,12; N, 15,01.

Composé (6f)—La méthode générale est employée en utilisant l'hydrazone (5f) et le toluène comme solvant de réaction. Rend^t. 1,96 g 63%. $F > 270^\circ\text{C}$. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3485, 3300 et 1625 (NH). RMN δ ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): 6,75 (2H, s, NH_2), 8,31 (1H, d, H-10), 8,37 (1H, s, H-5), 8,80 (1H, s, H-11), 7,33—7,83 (8H, m, H-7, 8, 9, C_6H_5). Anal. Calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$: C, 77,15; H, 4,21; N, 13,50. Trouvé: C, 76,86; H, 4,21; N, 13,50.

Remerciements—Nous exprimons nos remerciements à Monsieur J. Belleney, Ingénieur, Laboratoire de Chimie Organique de l'U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Paris V (Professeur B. Roques) pour la détermination des spectres de RMN à 270 MHz.

Références et Notes

- 1) a) M. Robba, M. Cugnon de Sévricourt et A.M. Godard, *J. Heterocycl. Chem.* **15**, 977 (1978); b) M. Robba, D. Maume et J.C. Lancelot, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 1209 (1978); c) S. Rault, M. Cugnon de Sévricourt et M. Robba, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 643; d) A. Rabaron, J.C. Lancelot, D. Maume et M. Robba, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 53 (1979); e) S. Rault, M. Cugnon de Sévricourt, D. Ladurée et M. Robba, *Synthesis*, **1979**, 596; f) S. Rault, M. Cugnon de Sévricourt et M. Robba, *Heterocycles*, **12**, 1009 (1979); g) D. Ladurée, D. Florentin et M. Robba, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 1189 (1980).
- 2) H.J. Barber, K. Wasbourn, W.R. Wragg et E. Lunt, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2828.
- 3) H.J. Barber et E. Lunt, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 1468.
- 4) D.E. Ames, R.F. Chapman et D. Waite, *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 470.
- 5) M. Lamant, *C.R. Acad. Sci. (C)*, **277**, 319 (1973).
- 6) R.R. Phillips, "Organic reactions," Vol. X, John Wiley and Sons, pp. 144—175.
- 7) W. Wislicenus et H. Riethmuller, *Ann. Chem.*, **436**, 82 (1924).
- 8) a) G.J. Karabatsos, J.D. Graham et F.M. Vane, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 753 (1962); b) G.J. Karabatsos, B.L. Shapiro, F.M. Vane, J.S. Fleming et J.S. Ratka, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2784 (1963); c) G.J. Karabatsos et R.A. Taller, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3624 (1963).
- 9) D.J. Bucknell, R.M. Carman, H.C. Dieth et J.J. Kibby, *Aust. J. Chem.*, **22**, 1915 (1969).
- 10) K. Schimmelschmidt, *Ann. Chem.*, **566**, 184 (1949).
- 11) E.R. Alexander et A.C. Cope, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 886 (1944).
- 12) E.R. Alexander, J.D. McCollum et D.E. Paul, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4791 (1950).
- 13) M. Lamant et M. Lemoine, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1961**, 1144.