

Loïc René (1), Michelle Faulques et René Royer*

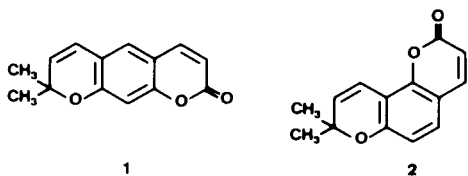
Service de Chimie de l'Institut Curie (E.R. n° 213 du CNRS), 26 rue d'Ulm, 75231 Paris Cedex 05, France
Reçu le 30 Février 1980

Some furochromenes substituted at the 2-position by an electron-attracting group were obtained starting from *ortho*-hydroxyformyl derivatives of 2,2-dimethyl-2*H*-chromene following various processes which are indicated. These new furochromenes are pharmacological analogues of some natural pyranocoumarins, and as such they are potential photosensitizers.

J. Heterocyclic Chem., **17**, 1149 (1980).

Sir:

Les pyranocoumarines naturelles telles que la Xanthylétine (1) et la Séséline (2) ont déjà retenu l'attention des photobiologistes, comme analogues des furocoumarines (2,3). C'est pourquoi il nous a semblé utile d'entreprendre la pharmacomodulation de ces composés par "latéralisation de leur groupement fonctionnel intracyclique" (4) comme nous l'avons déjà fait dans le cas des furocoumarines linéaires (5) et angulaires (6). Ayant ainsi montré que les dérivés des difurobenzènes substitués par un groupement électro-attracteur et notamment par un groupement carbonyle, arrivent à avoir des propriétés photosensibilisatrices comparables à celles de leurs modèles furocoumariniques, il convenait de préciser dans quelle mesure les dérivés correspondants des furochromènes pourraient être comparés du même point de vue, à des modèles pyranochroméniques. Nous indiquons ici les composés que nous avons pu préparer pour cette étude biologique.



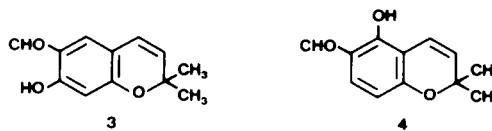
En condensant, selon un procédé que nous avons préconisé en série benzofurannique (7), les diméthyl-2,2 formyl-6 hydroxy-7 2*H*-chromène (3) (8) et diméthyl-2,2 formyl-6 hydroxy-5 2*H*-chromène (4) (9) qui étaient déjà connus, avec le chloracétate d'éthyle, en présence de carbonate de potassium, dans la diméthylformamide, à l'ébullition, pendant 30 mn., nous avons obtenu respectivement 67,5% de diméthyl-2,2 carbéthoxy-7 furo[3,2-*g*]-2*H*-chromène (5a) ($F = 69^\circ$) avec, en outre, 10,5% de l'acide 5b ($F = 248^\circ$) correspondant et 25,5% de diméthyl-2,2 carbéthoxy-6 furo[2,3-*f*]-2*H*-chromène (6a) ($F = 73^\circ$), avec 28,5% de l'acide 6b ($F = 221^\circ$). Les esters 5a et 6a ont été saponifiés par la soude avec des rendements supérieurs à 90%, en acides 5b et 6b. Les décarboxylations de ces acides ont été assurées en les chauffant à

l'ébullition, jusqu'à cessation du dégagement d'anhydride carbonique, dans la quinoléine, en présence de poudre de cuivre. Les diméthyl-2,2 furo[3,2-*g*]-2*H*-chromène (5c) ($Eb_{10} = 150-152^\circ$; $n_D^{21} = 1,5930$; Rdt = 90%) et diméthyl-2,2 furo[2,3-*f*]-2*H*-chromène (6c) ($Eb_{10} = 138^\circ$; $n_D^{23} = 1,5895$; Rdt = 61%) qui en résultent ont été formylés par la diméthylformamide, en présence d'oxychlorure de phosphore, selon Vilsmeier et Haack, pour former respectivement 73% de diméthyl-2,2 formyl-7 furo[3,2-*g*]-2*H*-chromène (5d) ($F = 103^\circ$) et 62,5% de diméthyl-2,2 formyl-6 furo[2,3-*f*]-2*H*-chromène (6d) ($F = 113^\circ$).

Ces deux aldéhydes constituent de strictes "répliques à carbonyle latéralisé" (4) de la Xanthylétine (1) et de la Séséline (2). Pour comparaison, nous avons également préparé quelques autres analogues de ces modèles, du même type que les aldéhydes 5d et 6d, mais avec d'autres groupements électro-attracteurs en 2 que le formyle.

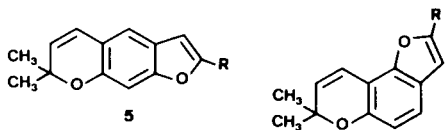
Pour cela, les aldéhydes *ortho* hydroxylés 3 et 4 ont été condensés selon des techniques inspirées de RAP (10) avec la chloracétone, soit dans la butanone à l'ébullition pendant 5 heures pour avoir le dérivé acétylé 5e ($F = 75^\circ$; Rdt = 28,5%), soit dans la diméthylformamide à l'ébullition pendant 2 heures pour avoir la cétone isomère 6e ($F = 113^\circ$; Rdt = 84,5%).

Par ailleurs, en opposant comme nous l'avons déjà fait dans des cas comparables (11), les mêmes aldéhydes 3 et 4 au chloracétonitrile dans la diméthylformamide à l'ébullition pendant 10 mn., nous avons obtenu les nitriles 5f ($F = 115^\circ$; Rdt = 41,5%) et 6f ($F = 68^\circ$; Rdt = 37,5%).



La condensation que nous avons mise au point (12) entre les aldéhydes aromatiques *ortho* hydroxylés et le bromonitrométhane, en présence de carbonate de potassium dans l'acétone ne s'applique aux aldéhydes *ortho* hydroxylés benzopyraniques 3 et 4 qu'avec des

rendements inférieurs à 5%. Cependant, nous avons pu accéder aux dérivés nitrés **5g** (F = 193°) et **6g** (F = 153°) avec des rendements acceptables de 50%, par l'intermédiaire des amines morpholiniques de ces mêmes aldéhydes, en traitant ceux-ci par la morpholine dans le toluène, comme nous l'avons récemment proposé (12).



a : R = CO₂C₂H₅

b : R = CO₂H

c : R = H

d : R = CHO

e

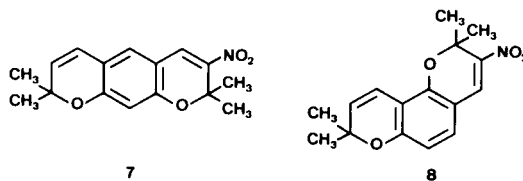
e : R = COCH₃

f : R = CN

g : R = NO₂

Nous avons suggéré que les chromènes pouvaient être considérés comme des "bio-homologues" des benzofurannes (13). C'est pourquoi nous avons reproduit en série furochroménique les analogues difurobenzéniques des furocoumarines (5,6). Selon le même principe de pharmacomodulation, nous avons tenté d'élaborer des pyranochromènes sur le modèle des furochromènes décrits ici. Cela nous a conduits à constater que les aldéhydes **3** et **4** ne se prêtent pas à la condensation avec l'acroléine, ni avec la méthyl vinyl cétone, selon le nouveau procédé de synthèse des chromènes substitués en position 3 par un groupement électro-attracteur que nous avons récemment développé (14). En compensation, nous avons pu faire réagir les amines morpholiniques de ces mêmes aldéhydes avec le méthyl-2 nitro-3 propène-1 dans le toluène, à l'ébullition, pendant 2 heures pour avoir respec-

tivement les dérivés nitrés **7** (F = 89°; Rdt = 15%) et **8** (F = 115°; Rdt = 28,5%) de tétraméthyl pyranochromènes.



L'étude photobiologique des nouveaux composés décrits ici a été entreprise à l'Institut Curie par le Dr. D. Averbeck.

REFERENCES ET NOTES

- (1) Chercheur de l'INSERM, C.R.L. No. 803014.
- (2) L. Musajo, G. Rodighiero et G. Caporale, *Chim. Ind. (Milan)*, **35**, 13 (1953).
- (3) F. Dall'Acqua, F. Bordin, D. Vevaldi, M. Recher et G. Rodighiero, *Photochem. Photobiol.*, **29**, 283 (1979).
- (4) R. Royer, Lexique de Chimie thérapeutique usuelle, *Actual. Chim. théér., 4e série, Société de Chimie thérapeutique*, 35 (1976).
- (5) L. René, J.-P. Buisson, R. Royer et D. Averbeck, *Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther.*, **12** 31 (1977).
- (6) *ibid.*, **13** 435 (1978).
- (7) L. René et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, 2355 (1973).
- (8) W. Steck, *Can. J. Chem.*, **49**, 2297 (1971).
- (9) H. Omokawa et K. Yamashita, *Agr. Biol. Chem.*, **38**, 1731 (1974).
- (10) E. Rap, *Gazz. Chim. Ital.*, **25**, 285 (1895).
- (11) L. René et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, 4329 (1971).
- (12) R. Royer, J.-P. Buisson et L. René, *ibid.*, 4158 (1972).
- (13) L. René et R. Royer, *Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther.*, **14**, 471 (1979).
- (14) L. René et R. Royer, *Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther.*, **10**, 72 (1975).