

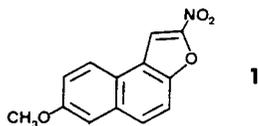
Christine Bilger, Pierre Demerseman et René Royer*

Service de Chimie de l'Institut Curie (Section de Biologie), ER 213 CNRS, 26 rue d'Ulm,
F75231 Paris Cédex 05, France
Reçu le 5 octobre 1984

On décrit diverses voies d'accès au formyl-1 hydroxy-2 anthracène, au formyl-2 hydroxy-1 anthracène et au formyl-1 hydroxy-2 méthoxy-6 anthracène. Ces composés sont employés pour la synthèse des dérivés nitrés sur l'hétérocycle d'antrafurannes, dans le but de comparer leurs propriétés mutagènes à celles des dérivés nitrés correspondants de naphtofurannes.

J. Heterocyclic Chem., **22**, 735 (1985).

Un bon nombre de dérivés nitrés des naphtofurannes et, en particulier, le méthoxy-7 nitro-2 naphto[2,1-*b*]furanne (R 7000) (**1**) [1,2] sont doués d'exceptionnelles propriétés mutagènes [3,4] et cancérigènes [5,6,7].



Il nous a semblé intéressant de déterminer ce qu'il en est de leurs benzologues de la série des antrafurannes. En effet, l'étude biologique approfondie de tels composés devrait contribuer à élucider certains aspects des relations entre structures et activités génotoxiques, en permettant de comparer les transformations métaboliques que subissent respectivement un système polycyclique condensé et un ensemble "toxicophore" [8] nitro hétérocyclique lorsqu'ils sont associés dans une même molécule. C'est, au demeurant, ce qui nous avait conduits à la synthèse des dérivés nitrés d'analogues furanniques du benzo[*a*]pyrène [9]. Nous indiquons ici celle des composés correspondants apparentés au benzanthracène.

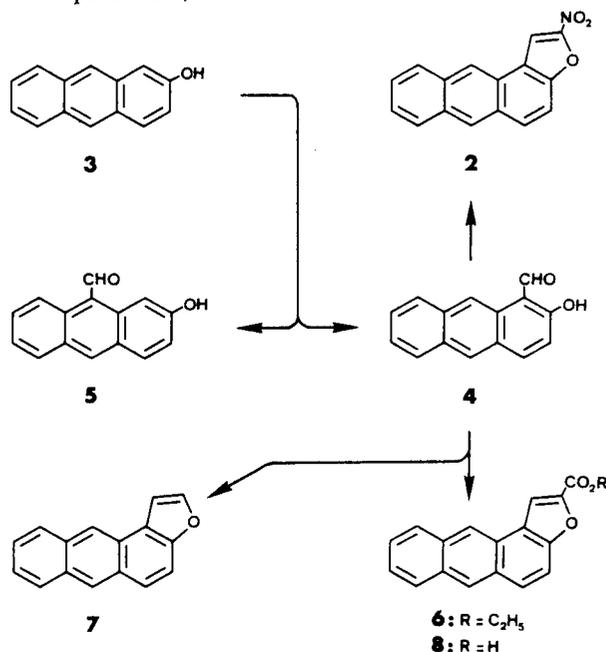
Cas du nitro-2 anthra[2,1-*b*]furanne (**2**).

La plupart des méthodes de préparation de l'hydroxy-2 anthracène (**3**) qui ont été décrites jusqu'à présent sont laborieuses et peu rentables [10 à 15]. Cependant, nous avons pu former plus de 75% de ce composé **3** à partir de l'hydroxy-2 anthraquinone [14], en améliorant de façon notable une technique de réduction par l'amalgame d'aluminium dans l'ammoniaque qui avait été préconisée antérieurement [15].

La formylation de l'hydroxy-2 anthracène (**3**) par le méthoxydichlorométhane, dans le chlorure de méthylène, en présence de chlorure stannique ou de tétrachlorure de titane, fournit un seul aldéhyde *ortho* hydroxylé, **4**, qui avait déjà été obtenu plus ou moins facilement de diverses autres manières [16 à 19] et un second aldéhyde dont le spectre de rmn indique sans conteste qu'il s'agit du formyl-9 hydroxy-2 anthracène (**5**) et non pas d'un isomère

formylé en 3 [18] de l'aldéhyde **4** précédent.

La condensation de bromacétate d'éthyle et d'aldéhyde *ortho* hydroxylé **4** dans la diméthylformamide, en présence de carbonate de potassium, fournit principalement (85%) l'ester **6**, à côté d'une très petite quantité (1%) d'antra[2,1-*b*]furanne (**7**) qui avait déjà été préparé par une autre méthode [20]. La saponification par la potasse de l'ester **6** s'effectue lentement et il nous a semblé aléatoire de tenter une décarboxylation de l'acide **8** pour revenir à l'antrafuranne **7** dont la nitration sur l'hétérocycle ne pourrait être assurée directement. Au demeurant, le dérivé nitré **2** est obtenu au mieux, avec un rendement supérieur à 50%, en traitant le formyl-1 hydroxy-2 anthracène (**4**) par le bromonitrométhane, en présence de fluorure de potassium, dans le méthanol.



Cas du nitro-2 anthra[1,2-*b*]furanne (**9**).

Il est connu que la formylation directe de l'hydroxy-1 anthracène s'effectue en position 4 et non pas en 2 [21]. Nous avons constaté que, par traitement avec le méthoxy-

dichlorométhane en présence de tétrachlorure de titane, le méthoxy-1 anthracène fournit un mélange dont le spectre de rmn indique qu'il est constitué de 75% de dérivé formylé en 4 et de 25% de son isomère formylé en 10, à l'exclusion du dérivé formylé en 2 attendu. Le formyl-2 hydroxy-1 anthracène (**10**) nécessaire à la synthèse du dérivé nitré **9** doit donc être obtenu par une voie différente.

On passe pour cela de la tétraline à l'acide cétonique **11** [22], puis à son produit de réduction **12** [22] et au composé tricyclique **13** [23]. Sous l'action du formiate d'éthyle, en présence de méthoxyde de sodium, dans le benzène, ce composé **13** fournit un dérivé hydroxyméthylénique **14** [24 à 28] dont le spectre de rmn dans le deutériochloroforme montre qu'il contient 15% environ de la forme tautomère *ortho* hydroxy aldéhydique.

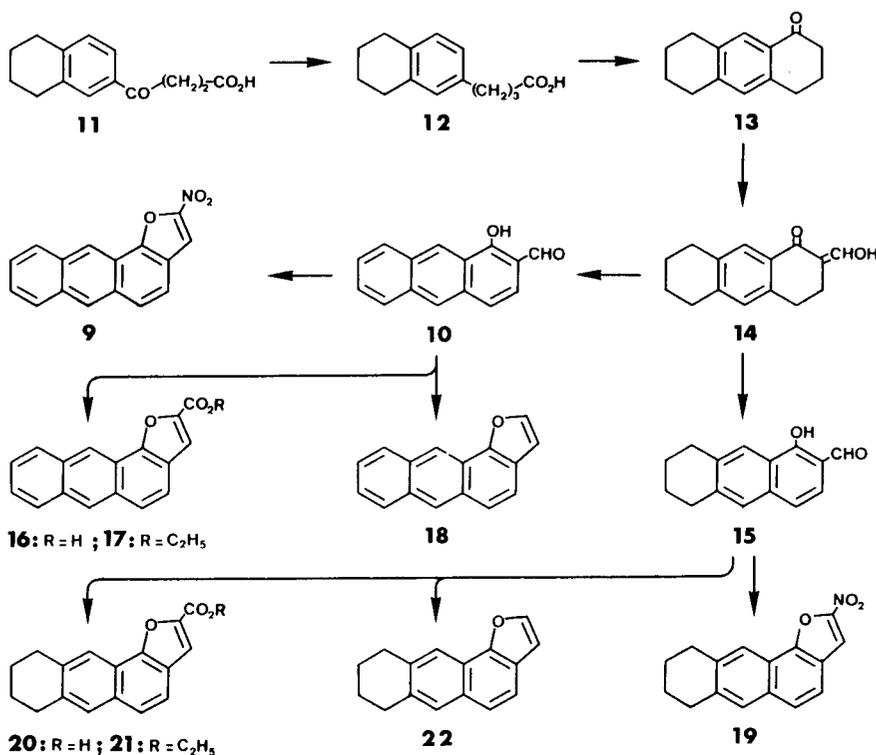
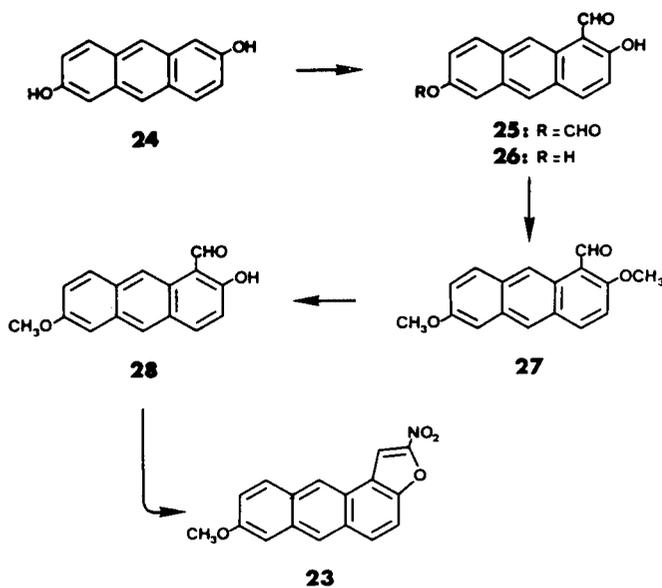
La dichloro-2,3-dicyano-5,6 benzoquinone, maintes fois utilisée pour aromatiser de tels dérivés hydroxyméthyléniques [29,30] ne conduit pas, en l'occurrence, à l'aldéhyde *ortho* hydroxylé anthracénique **10** attendu mais seulement au composé tétrahydrogéné correspondant **15**. Il convient d'utiliser du trifluoroacétate de trityle, dans des conditions bien déterminées, pour passer du précurseur **14** à cet aldéhyde **10**.

Celui-ci est ensuite utilisé, comme précédemment son isomère **4**, pour former le dérivé nitré **9** à partir du bromonitrométhane, d'une part, l'acide **16**, l'ester **17** et l'antrafuranne **18**, à partir du bromacétate d'éthyle, d'autre part. De la même façon, l'aldéhyde *ortho* hydroxylé tétrahydro-

anthracénique **15** fournit respectivement les composés **19** et **20**, **21**, **22**.

Cas du méthoxy-8 nitro-2 anthra[2,1-*b*]furanne (**23**).

La formylation du dihydroxy-2,6 anthracène ou flavol (**24**) [15] par le méthoxydichlorométhane en présence de chlorure stannique donne des mélanges d'aldéhydes dont l'identification et la séparation sont plus ou moins difficiles, selon les conditions expérimentales utilisées. Lorsqu'on opère à 0°, pendant 6 h, le principal produit de la



réaction est le formyl-1 formyloxy-6 hydroxy-2 anthracène (25) dont la méthanolyse libère le formyl-1 dihydroxy-2,6 anthracène (26).

Sous l'action du sulfate de méthyle, cet aldéhyde dihydroxylé 26 donne un diéther 27 qui ne peut être obtenu directement, par simple formylation du diméthoxy-2,6 anthracène. On revient à un mono éther 28 par déméthylation sélective au moyen de chlorure d'aluminium dans le chlorure de méthylène. L'aldéhyde *ortho* hydroxylé 28 permet d'obtenir le dérivé nitré 23 qui est apparenté au méthoxy-7 nitro-2 naphtho[2,1-*b*]furanne (R 7000) de référence.

Les propriétés mutagènes des dérivés nitrés d'antrafurannes, comparativement à celles des dérivés nitrés de naphtofurannes [1,2] seront décrites par ailleurs.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres d'absorption uv ont été établis à l'aide d'un spectrophotomètre VARIAN-TECHTRON 635. Les spectres de ^1H ont été enregistrés à 90 ou à 100 MHz (F.T.) en utilisant le TMS comme référence interne. Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm et les constantes de couplage en Hz. Les spectres infrarouges ont été déterminés avec un appareil NICOLET MX-S (F.T.) et les spectres de masse avec un appareil NERMAG-SIDAR.

Hydroxy-2 anthracène (3).

Les conditions de la préparation de ce composé à partir de l'hydroxy-2 anthraquinone n'ayant pas été précisées [15], nous avons opéré de la façon suivante:

Le couple aluminium-mercure préparé à partir de 11,3 g (0,42 mole) d'aluminium en copeaux et 15 g de chlorure mercurique dans 300 cm³ d'eau est ajouté à une suspension, préalablement portée à l'ébullition, de 15,7 g (0,07 mole) d'hydroxy-2 anthraquinone [14] dans 450 cm³ d'eau. On ajoute alors, en dix minutes, en maintenant l'ébullition et en agitant, 130 cm³ d'ammoniacque à 34%. On poursuit dans les mêmes conditions pendant une heure, laisse refroidir vers 90°, puis décante la solution de l'excès de métal dans 1.300 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. Le précipité qui en résulte est séparé par filtration, lavé à l'eau et séché. Le produit brut est purifié par extractions répétées à l'éther. On obtient ainsi 10,3 g (76%) d'hydroxy-2 anthracène (3), microcristaux beiges, F = 254°, (litt [12], F = 255°); ^1H (DMSO-*d*₆): 7,10 à 7,50 (m, 4H), 7,90 à 8,10 (m, 3H), 8,25 et 8,43 (2 × s, H₉ et H₁₀), OH indiscernable.

Formyl-1 hydroxy-2 anthracène (4) et Formyl-9 hydroxy-2 anthracène (5).

A une solution refroidie à 0° de 6,9 g (5,4 cm³, 0,06 mole) de méthoxydichlorométhane et 27,3 g (12,3 cm³, 0,106 mole) de chlorure stannique dans 200 cm³ de dichlorométhane, on ajoute sous agitation, en une seule fois, une solution préalablement refroidie à 0° de 9,7 g (0,05 mole) d'hydroxy-2 anthracène dans 600 cm³ de dichlorométhane. On poursuit l'agitation à 0° pendant 50 minutes, puis ajoute 500 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N. Après réchauffement à la température ambiante, on sépare par filtration une petite quantité (1,3 g) d'aldéhyde 5 peu soluble. La phase organique est séparée, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium. L'évaporation du solvant fournit 8,9 g d'un mélange des deux isomères 4 et 5 que l'on reprend par 30 cm³ de chloroforme. L'isomère 5 (1,3 g), pratiquement insoluble, est isolé par filtration. La solution chloroformique est chromatographiée sur silice (élution au chloroforme), ce qui fournit 6 g (54%) de formyl-1 hydroxy-2 anthracène (4), microcristaux jaune vif, F = 164°, litt F = 164° [16, 17, 19], 167° [18]; ^1H (deutériochloroforme): 7,08 (d, H₃, J_{3,4} = 9 Hz), 7,35 à 7,65 (m, H₄ et H₇), 7,85 à 8,00 (m, H₅ et H₈), 8,07 (d, H₄), 8,30 (s, H₁₀), 8,68 (s, H₉),

10,75 (s, CHO), 13,37 (s, OH); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1630 (C = O).

Le formyl-9 hydroxy-2 anthracène (5), précédemment isolé en deux échantillons de 1,3 g (23%), se présente sous forme de microcristaux orange, F = 198°; ^1H (100 MHz, hexadeutéroacétone): 7,32 (de d, H₃, J_{3,4} = 9 Hz, J_{3,1} = 2 Hz), 7,53 (m, H₆), 7,73 (m, H₇), 8,07 à 8,22 (m, 2H, H₄ et H₅), 8,56 (d, H₁, J_{1,3} = 2 Hz), 8,83 (s, H₁₀), 9,04 (d, H₈, J_{8,7} = 9 Hz), 9,25 (s, OH), 11,45 (s, CHO); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1640 (C = O).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₀O₂: C, 81,06; H, 4,54. Trouvé: C, 81,15; H, 4,60.

Carbéthoxy-2 anthra[2,1-*b*]furanne (6) et Anthra[2,1-*b*]furanne (7).

A une solution de 7 g (0,0315 mole) de formyl-1 hydroxy-2 anthracène (4) dans 30 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 8,7 g (0,063 mole) de carbonate de potassium anhydre et 6,3 g (0,038 mole) de bromacétate d'éthyle. On chauffe à l'ébullition, sous agitation, pendant une heure, laisse refroidir à la température ordinaire, ajoute 200 cm³ d'eau et sépare le précipité formé qui est constitué d'un mélange d'antra[2,1-*b*]furanne (7) et de l'ester éthylique 6. Leur séparation est assurée par chromatographie sur colonne de silice en commençant par une élution au cyclohexane, qui fournit 0,06 g (1%) d'antra[2,1-*b*]furanne (7), F = 182° (litt [20] F = 177-178°); uv (éthanol 95%): λ max nm 252 (log ϵ = 5,65), 264 (log ϵ = 5,37), 274 (log ϵ = 5,37), ^1H (deutériochloroforme): 7,35 à 8,20 (m, 8H), 8,52 (s, H₆), 8,66 (s, H₁₁); spectre de masse: (70 eV) m/e (abondance relative) 218 (100, M⁺), 189 (60), 163 (20), 109 (20), 94 (20).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₀O: C, 88,05; H, 4,62. Trouvé: C, 88,10; H, 4,55.

La poursuite de l'élution avec du chloroforme permet d'isoler 7,8 g (85%) de carbéthoxy-2 anthra[2,1-*b*]furanne (6), microcristaux beiges (de l'éthanol), F = 157°; ^1H (deutériochloroforme): 1,45 (t, CH₂-CH₃, J = 7,5 Hz), 4,50 (q, CH₂CH₃, J = 7,5 Hz), 7,50 à 8,05 (m, 6H), 8,10 (d, H₁, J_{1,4} = 1 Hz), 8,50 (s, H₆), 8,63 (s, H₁₁).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₄O₂: C, 78,60; H, 4,86. Trouvé: C, 78,67; H, 5,01.

Acide anthra[2,1-*b*]furoïque-2 (8).

Il est obtenu avec un rendement de 60% par saponification de l'ester 6 dans une solution bouillante de potasse pendant 1 heure. La suspension du sel de potassium insoluble est acidifiée par l'acide chlorhydrique, filtrée, lavée avec du pentane et séchée. On obtient ainsi l'acide 8 sous forme de microcristaux jaune-vert, F = 240°; ^1H (DMSO-*d*₆): 7,50 à 7,75 (m, 2H, H₈ et H₉), 7,87 (d, H₄, J_{4,5} = 9 Hz), 8,05 à 8,30 (m, 3H, H₅, H₇ et H₁₀), 8,37 (s, H₁), 8,73 (s, H₆), 9,07 (s, H₁₁), OH indiscernable.

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₀O₃: C, 77,85; H, 3,84. Trouvé: C, 77,93; H, 4,00.

Nitro-2 anthra[2,1-*b*]furanne (2).

A une solution de 1,8 g (0,008 mole) de formyl-1 hydroxy-2 anthracène (4) dans 100 cm³ de méthanol, on ajoute successivement, sous agitation, 1,4 g (0,024 mole) de fluorure de potassium, puis 1,4 g (0,01 mole) de bromonitrométhane. On porte ensuite au reflux sous agitation pendant 17 heures (contrôle CCM de l'absence d'aldéhyde 4), laisse revenir à la température ordinaire, filtre le précipité orangé formé, le lave plusieurs fois avec de l'eau puis du méthanol. Le produit brut ainsi obtenu (1,8 g) est purifié par chromatographie sur silice (élution au chloroforme), ce qui fournit 1,3 g d'un solide orangé vif que l'on recristallise dans 25 cm³ de toluène. On obtient ainsi 1,1 g (52%) de dérivé nitré 2, F = 194°; uv (éthanol 95%): λ max nm 250 (log ϵ = 5,67); ^1H (deutériochloroforme): 7,50 à 7,70 (m, 3H, H₄, H₈ et H₉), 8,00 à 8,15 (m, 3H, H₅, H₇ et H₁₀), 8,16 (d, H₁, J_{1,4} = 1 Hz), 8,50 (s, H₆), 8,60 (s, H₁₁); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1537 et 1340 (NO₂).

Anal. Calculé pour C₁₆H₉NO₂: C, 73,00; H, 3,44; N, 5,32. Trouvé: C, 72,86; H, 3,25; N, 5,30.

Formyl-2 hydroxy-1 anthracène (10).

Un mélange de 16 g (0,07 mole) d'octahydro-1,2,3,4,5,6,7,8-hydroxyméthylène-2 oxo-1 anthracène (14) [24 à 28] et de 110 g (0,42 mole) de

triphénylméthanol dans 300 cm³ d'acide trifluoroacétique est chauffé au reflux, en agitant, sous atmosphère d'azote, pendant 16 heures. Après refroidissement à la température ambiante, on neutralise par addition d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, ajoute 400 cm³ d'éther et décante la phase organique. La solution éthérée est ensuite épuisée à la soude. La solution sodique est soigneusement lavée à l'éther et l'aldéhyde **10** en est reprécipité par addition d'acide chlorhydrique. Après filtration du précipité, lavage à l'eau et séchage, on le purifie par chromatographie sur silice avec élution par le chloroforme. On obtient ainsi 14,9 g (96%) de l'aldéhyde *ortho* hydroxylé **10**, microcristaux jaunes (du toluène), $F = 130^\circ$; $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 7,30 à 7,70 (m, 4H, H₃, H₄, H₅ et H₆), 7,85 à 8,15 (m, 2H, H₆ et H₇), 8,27 (s, H₁₀), 9,05 (s, H₈), 9,95 (s, CHO), 13,25 (s, OH); ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1643 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₀O₂: C, 81,06; H, 4,53. Trouvé: C, 81,12; H, 4,50.

Formyl-2 tétrahydro-5,6,7,8 hydroxy-1 anthracène (**15**).

A une solution de 14,75 g (0,065 mole) de dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone dans 70 cm³ de dioxane exempt de peroxyde, on ajoute 14,8 g (0,065 mole) d'octahydro-1,2,3,4,5,6,7,8-hydroxyméthylène-2 oxo-1 anthracène (**14**) [24 à 28] en solution dans 30 cm³ de dioxane exempt de peroxyde. On agite, sous atmosphère d'azote, pendant 30 minutes en maintenant la température à 20°. Après filtration de l'hydroquinone formée, le filtrat est évaporé à sec et le produit brut ainsi obtenu est chromatographié sur silice (élution par le chloroforme). Par recristallisation dans 50 cm³ de cyclohexane, on isole 9,5 g (65%) de l'aldéhyde **15**, microcristaux jaunes, $F = 90^\circ$; $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 1,60 à 2,05 (m, 4H, CH₂₆ et CH₂₇), 2,60 à 3,15 (m, 4H, CH₂₅ et CH₂₈), 7,20 (d, H₄, J_{4,3} = 9 Hz), 7,30 (d, H₃), 7,43 (s, H₁₀), 8,10 (s, H₈), 9,90 (s, CHO), 12,62 (s, OH); ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1631 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₄O₂: C, 79,62; H, 6,24. Trouvé: C, 79,51; H, 6,02.

Nitro-2 anthra[1,2-*b*]furanne (**9**).

Il est obtenu selon le même procédé que celui décrit ci-dessus pour le composé **2**, à partir de 2,2 g (0,01 mole) d'aldéhyde **10**, 1,75 g (0,03 mole) de fluorure de potassium et 1,68 g (0,012 mole) de bromonitrométhane dans 100 cm³ de méthanol. Le chauffage au reflux sous atmosphère d'azote est poursuivi pendant 25 heures (contrôle CCM). Le traitement et la purification identiques à ceux utilisés pour la synthèse de **2** fournissent 0,47 g (18%) de dérivé nitré **9**, $F = 192^\circ$; uv (éthanol 95%): $\lambda \text{ max nm}$ 247 (log $\epsilon = 5,31$), 335 (log $\epsilon = 4,98$); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 7,40 à 8,25 (m, 7H); 8,45 (s, H₆); 8,90 (s, H₁₁); ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1505 et 1346 (NO₂).

Anal. Calculé pour C₁₆H₉NO₃: C, 73,00; H, 3,44; N, 5,32. Trouvé: C, 73,12; H, 3,40; N, 5,29.

Tétrahydro-7,8,9,10 nitro-2 anthra[1,2-*b*]furanne (**19**).

On procède comme pour la synthèse des composés **2** et **9**, à partir de 2,26 g (0,01 mole) de l'aldéhyde tétrahydrogéné **15**, 1,75 g (0,03 mole) de fluorure de potassium et 1,68 g (0,012 mole) de bromonitrométhane. Le chauffage est poursuivi pendant 25 heures (contrôle CCM). Le traitement et la purification sont identiques à ceux utilisés pour **2** et **9**. On obtient ainsi 0,45 g (17%) du dérivé nitré **19**, aiguilles orange, $F = 174^\circ$ (du toluène); uv (éthanol 95%): $\lambda \text{ max nm}$ 231 (log $\epsilon = 5,30$); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 1,75 à 2,10 (m, 4H, CH₂₈ et CH₂₉), 2,85 à 3,15 (m, 4H, CH₂₇ et CH₂₁₀), 7,45 à 7,70 (m, 3H, H₄, H₅ et H₆), 7,75 (s, H₃), 8,15 (s, H₁₁); ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1499 et 1352 (NO₂).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₃NO₃: C, 71,90; H, 4,90; N, 5,24. Trouvé: C, 71,65; H, 4,81; N, 5,11.

Anthra[1,2-*b*]furanne (**18**), Carbéthoxy-2 anthra[1,2-*b*]furanne (**17**) et Acide anthra[1,2-*b*]furoïque-2 (**16**).

On utilise la même technique que pour la préparation des composés **7** et **6**, à partir de 6,9 g (0,031 mole) d'aldéhyde **10**, 6,3 g (0,038 mole) de bromoacétate d'éthyle et 8,7 g (0,063 mole) de carbonate de potassium

dans 30 cm³ de diméthylformamide. On ajoute de l'eau, filtre le précipité et réserve la solution alcaline pour la traïter à part. Le précipité qui contient un mélange des composés **18** et **17** est traité par chromatographie sur silice. L'élution au cyclohexane fournit 0,4 g (6%) d'anthra[1,2-*b*]furanne (**18**), microcristaux incolores, $F = 92^\circ$; uv (éthanol 95%): $\lambda \text{ max nm}$ 272 (log $\epsilon = 5,65$); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 6,90 (d, H₃, J_{3,2} = 1,5 Hz), 7,50 à 7,75 (m, 4H, H₄, H₅, H₇ et H₁₀), 7,80 (d, H₂), 7,90 à 8,20 (m, 2H, H₈ et H₉), 8,50 (s, H₆), 8,85 (s, H₁₁); spectre de masse: (70 eV) m/e (abondance relative) 218 (100, M⁺) 189 (50), 163 (10), 109 (10), 94 (15).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₀O: C, 88,05; H, 4,62. Trouvé: C, 88,00; H, 4,51.

La poursuite de l'élution avec du chloroforme fournit 1,4 g (15%) de carbéthoxy-2 anthra[1,2-*b*]furanne (**17**) que l'on recristallise dans 55 cm³ de cyclohexane pour obtenir des microcristaux jaunes, $F = 152^\circ$; $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 1,45 (t, 3H, CH₂-CH₃, J = 7 Hz), 4,50 (q, 2H, CH₂-CH₃), 7,40 à 7,70 (m, 4H, H₃, H₄, H₇ et H₁₀), 7,80 (d, H₅, J_{5,4} = 7,5 Hz), 7,90 à 8,20 (m, 2H, H₈ et H₉), 8,45 (s, H₆), 9,00 (s, H₁₁).

Anal. Calculé pour C₁₉H₁₄O₃: C, 78,60; H, 4,86. Trouvé: C, 78,36; H, 4,81.

L'acidification par l'acide chlorhydrique de la solution alcaline obtenue par filtration du produit brut de la réaction, fournit un précipité que l'on filtre et lave au chloroforme. On obtient ainsi 4,1 g (48%) d'acide anthra[1,2-*b*]furoïque-2 (**16**), microcristaux beiges, $F > 260^\circ$ (avec sublimation dès 260°); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (DMSO-*d*₆): 7,50 à 8,40 (m, 7H, H₃, H₄, H₅, H₇, H₈, H₉ et H₁₀), 8,70 (s, H₆), 9,00 (s, H₁₁), OH indiscernable.

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₀O₃: C, 77,85; H, 3,84. Trouvé: C, 77,79; H, 3,71.

Tétrahydro-7,8,9,10-anthra[1,2-*b*]furanne (**22**), Carbéthoxy-2 tétrahydro-7,8,9,10-anthra[1,2-*b*]furanne (**21**) et Acide tétrahydro-7,8,9,10-anthra[1,2-*b*]furoïque-2 (**20**).

On procède comme pour les composés **7** et **6** à partir de 7 g (0,031 mole) d'aldéhyde **15**, 6,3 g (0,038 mole) de bromoacétate d'éthyle et 8,7 g (0,063 mole) de carbonate de potassium dans 30 cm³ de diméthylformamide.

Après refroidissement et addition d'eau, on ajoute 50 cm³ de chloroforme, sépare les phases organique et aqueuse, extrait deux fois la phase aqueuse au chloroforme, réunit les phases organiques et garde la phase aqueuse, qui sera traitée à part.

L'évaporation de la phase organique fournit un mélange de l'ester **21** et du carbure **22** que l'on sépare par chromatographie sur silice. L'élution au cyclohexane donne 0,8 g (11,5%) de tétrahydro-7,8,9,10-anthra[1,2-*b*]furanne (**22**), microcristaux incolores, $F = 65^\circ$; uv (éthanol 95%): $\lambda \text{ max nm}$ 247 (log $\epsilon = 5,49$), 252 (log $\epsilon = 5,67$); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 1,70 à 2,10 (m, 4H, CH₂₈ et CH₂₉), 2,80 à 3,15 (m, 4H, CH₂₇ et CH₂₁₀), 6,83 (d, H₃, J_{3,2} = 3 Hz), 7,53 (s, 2H, H₄ et H₅), 7,60 (s, H₆), 7,70 (d, H₂), 8,00 (s, H₁₁); spectre de masse: (70 eV) m/e (abondance relative) 222 (100, M⁺), 207 (20), 194 (45), 181 (20), 165 (20).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₄O: C, 86,45; H, 6,35. Trouvé: C, 86,54; H, 6,31.

La poursuite de l'élution par du chloroforme fournit 1,15 g (56,5%) de carbéthoxy-2 tétrahydro-7,8,9,10-anthra[1,2-*b*]furanne (**21**), microcristaux jaunes, $F = 72^\circ$; $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 1,43 (t, 3H, CH₂-CH₃, J = 7,5 Hz), 1,70 à 2,10 (m, 4H, CH₂₈ et CH₂₉), 2,80 à 3,10 (m, 4H, CH₂₇ et CH₂₁₀), 4,47 (q, 2H, CH₂-CH₃, J = 7,5 Hz), 7,50 à 7,65 (m, 4H, H₃, H₄, H₅ et H₆), 8,20 (s, H₁₁).

Anal. Calculé pour C₁₉H₁₈O₃: C, 77,53; H, 6,16. Trouvé: C, 77,39; H, 6,10.

L'acidification de la solution aqueuse alcaline provoque la précipitation de l'acide **20**, qu'il est nécessaire de purifier par chromatographie sur silice avec élution par du tétrahydrofuranne. On isole ainsi 1 g (12%) de cet acide **20** sous forme de microcristaux beiges se sublimant sans fondre à 240°; $\text{rnm } ^1\text{H}$ (DMSO-*d*₆): 1,70 à 2,00 (m, 4H, CH₂₈ et CH₂₉), 2,80 à 3,15 (m, 4H, CH₂₇ et CH₂₁₀), 7,65 à 7,75 (m, 4H, H₃, H₄, H₅ et H₆), 8,00 (s, H₁₁), OH indiscernable.

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₄O₃: C, 76,68; H, 5,30. Trouvé: C, 76,53; H, 5,11.

Formyl-1 formyloxy-6 hydroxy-2 anthracène (25).

A une solution, refroidie à 0°, de 7,8 g (0,068 mole) de méthoxydichlorométhane et 31,26 g (0,12 mole) de chlorure stannique anhydre, dans 250 cm³ de dichlorométhane anhydre, on ajoute rapidement, sous agitation, une suspension préalablement refroidie à 0° de 5,9 g (0,028 mole) de dihydroxy-2,6 anthracène (24) [15]. Après 6 heures d'agitation à 0°, on hydrolyse en agitant pendant 30 minutes avec de l'acide chlorhydrique 0,1 N.

L'insoluble, essentiellement constitué de produit de départ 24 récupéré, est éliminé par filtration. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et le solvant éliminé. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur silice (élution avec un mélange chloroforme-méthanol, 98-2), ce qui fournit 1,55 g (21%) de l'aldéhyde 25, microcristaux jaunes, F = 154°; rmn ¹H (deutériorchloroforme): 7,18 (d, H₃, J_{3,4} = 9 Hz), 7,40 (d de d, H₇, J_{7,8} = 9 Hz, J_{7,5} = 2,5 Hz), 7,77 (d, H₈), 8,00 (d, H₈), 8,10 (d, H₈), 8,30 (s, H₁₀), 8,47 (s, HCO₂), 8,80 (s, H₆), 10,85 (s, CHO), 13,70 (s, OH); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1730 et 1636 (C=O); spectre de masse: (70 eV) m/e (abondance relative) 266 (100, M⁺), 238 (60), 210 (55), 181 (55), 163 (15), 152 (50).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₀O₄: C, 72,18; H, 3,78. Trouvé: C, 72,02; H, 3,88.

Formyl-1 dihydroxy-2,6 anthracène (26).

Le chauffage à l'ébullition pendant une heure d'une solution de 1,5 g (0,0056 mole) de formiate 25 dans 100 cm³ de méthanol, suivi de l'élimination du solvant sous pression réduite, fournit 1,3 g (97,5%) de l'aldéhyde dihydroxylé 26, microcristaux jaune orangé, F = 250°; rmn ¹H (DMSO-d₆): 6,96 à 7,33 (m, 3H, H₃, H₅ et H₇), 7,90 (d, H₈, J_{8,7} = 9 Hz), 8,16 (d, H₄, J_{4,3} = 9 Hz), 8,21 (s, H₁₀), 9,35 (s, H₉), 10,86 (s, CHO), OH indiscernable; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1630 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₀O₃: C, 75,62; H, 4,23. Trouvé: C, 75,50; H, 4,31.

Formyl-1 diméthoxy-2,6 anthracène (27).

A une solution de 1,3 g (0,0055 mole) de dihydroxyaldéhyde 26 dans 100 cm³ d'acétone, on ajoute 2,08 g (0,0165 mole) de sulfate de méthyle et 2,3 g (0,0165 mole) de carbonate de potassium. On chauffe à l'ébullition, sous agitation, pendant 4 heures, évapore le solvant, ajoute 50 cm³ d'eau et 50 cm³ de chloroforme, sépare la phase organique, la lave à l'eau, sèche et évapore le solvant. La purification du produit brut par recristallisation de l'éthanol fournit 0,44 g (30%) de l'aldéhyde diméthoxylé 27, microcristaux jaune-vert, F = 172°; rmn ¹H (deutériorchloroforme): 3,93 (s, 3H, OCH₃), 4,05 (s, 3H, OCH₃), 7,03 à 7,38 (m, 3H, H₃, H₅ et H₇), 7,95 (d, H₈, J_{8,7} = 9 Hz), 8,15 (d, H₄, J_{4,3} = 9 Hz), 8,15 (s, H₁₀), 9,83 (s, H₉), 10,90 (s, CHO); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1661 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₄O₅: C, 76,68; H, 5,30. Trouvé: C, 76,50; H, 5,11.

Formyl-1 hydroxy-2 méthoxy-6 anthracène (28).

A une solution de 0,43 g (0,0016 mole) de l'aldéhyde 27 dans 30 cm³ de dichlorométhane anhydre, on ajoute, sous agitation, 0,85 g (0,0064 mole) de chlorure d'aluminium. Après 29 heures d'agitation à la température ambiante, on traite par 30 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N, agit pendant 2 heures pour assurer la décomposition du complexe, sépare la phase organique, la lave à l'eau et poursuit selon l'usage. La chromatographie sur silice du produit brut de la réaction (élution au chloroforme) fournit 0,28 g (70%) de l'aldéhyde 28, microcristaux jaune vif, F = 166°; rmn ¹H (deutériorchloroforme): 3,93 (s, 3H, OCH₃), 7,03 à 7,33 (m, 3H, H₃, H₅ et H₇), 7,85 (d, H₈, J_{8,7} = 9 Hz), 8,05 (d, H₄, J_{4,3} = 9 Hz), 8,18 (s, H₁₀), 8,66 (s, H₉), 10,82 (s, CHO), 13,55 (s, OH), ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1.636 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₂O₃: C, 76,18; H, 4,79. Trouvé: C, 75,99; H, 4,85.

Méthoxy-8 nitro-2 anthra[2,1-b]furanne (23).

Il est préparé et purifié selon la technique déjà décrite pour les com-

posés 2, 9 et 19, à partir de 0,25 g (0,001 mole) d'aldéhyde 28, 0,18 g (0,003 mole) de fluorure de potassium et 0,17 g (0,0012 mole) de bromonitrométhane dans 100 cm³ de méthanol (reflux 45 heures, contrôle CCM). On obtient ainsi 0,1 g (34%) de dérivé nitré 23, microcristaux rouge vif, F = 246°; uv (éthanol 95%): λ max nm 253 (log ε = 5,56); rmn ¹H (deutériorchloroforme): 3,98 (s, 3H, OCH₃), 7,20 à 7,40 (m, 2H, H₇ et H₉), 7,61 (d, H₄, J_{4,5} = 9 Hz), 7,90 à 8,15 (m, 2H, H₅ et H₁₀), 8,18 (s, H₁), 8,38 (s, H₆), 8,55 (s, H₁₁); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1537 et 1342 (NO₂).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₁NO₄: C, 69,62; H, 3,78 N, 4,78. Trouvé: C, 69,50; H, 3,69; N, 4,65.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] R. Royer et J-P. Buisson, Brevet français No. 80.02.354 du 4 février 1980; *Chem. Abstr.*, **96**, 6561n (1982).
- [2] R. Royer et J-P. Buisson, *Eur. J. Med. Chem.*, **15**, 275 (1980).
- [3] N. Weill-Thévenet, J-P. Buisson, R. Royer et M. Hofnung, *Mutation Res.*, **88**, 355 (1981).
- [4] S. Arnaise, H. Boeuf, J-P. Buisson, N. Cantat, P. Demerseman, J. Einhorn, G. Lamotte, M. Lemelin, P. A. Brimer, S. W. Perdue, A. W. Hsie, R. Royer, F. Kelly et M. Hofnung, *Cancer Res.*, sous presse.
- [5] W. Venegas, M. Sala, J-P. Buisson, R. Royer et I. Chouroulinkov, *ibid.*, **44**, 1969 (1984).
- [6] R. Salmon, J-P. Buisson, L. Aussepé et R. Royer, *Carcinogenesis*, sous presse.
- [7] M. Hatsuoka, H. Jin, K. Sasaki, K. Takagi, J-P. Buisson et R. Royer, *Gann*, sous presse.
- [8] A. Picot, J-C. Gagnault et R. Glomot, *L'actualité chimique*, 1984.
- [9] P. Demerseman, J. Einhorn, J-F. Gourvest et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 39 (1985).
- [10] C. Liebermann et O. Hoermann, *Chem. Ber.*, **12**, 589 (1879).
- [11] P. Ferrero et A. Conzetti, *Helv. Chim. Acta.*, **11**, 1152 (1928).
- [12] N.P. Buu-Hoi, R. Royer et J-F. Miquel, *J. Org. Chem.*, **19**, 1553 (1954).
- [13] C. Liebermann, *Ann. Chem.*, **212**, 1 (1882).
- [14] A. G. Perkin et T. W. Whattam, *J. Chem. Soc.*, **121**, 289 (1922).
- [15] J. Hall et A. G. Perkin, *ibid.*, **123**, 2029 (1923).
- [16] A. Bezdik et P. Friedlaender, *Monatsh. Chem.*, **30**, 871 (1909).
- [17] A. C. Jain et T. R. Seshadri, *J. Sci. Ind. Res.*, **15B**, 61 (1956).
- [18] J. L. Ferrari et I. M. Hunsberger, *J. Org. Chem.*, **25**, 485 (1960).
- [19] V. A. Lokshin, N. S. Trofimova, N. E. Shelepin et V. I. Minkin, USSR SU 941 346 du 7 juillet 1982 (appl 3.212.689 du 5 décembre 1980); *Chem. Abstr.*, **97**, 181969u (1982).
- [20] N. H. Shah et S. Sethna, *J. Org. Chem.*, **24**, 1783 (1959).
- [21] S. S. Lele, N. H. Shah et S. Sethna, *ibid.*, **21**, 1293 (1956).
- [22] M. S. Newman et H. V. Zahm, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 1097 (1943).
- [23] J. Colonge et P. Rochas, *Bull. Soc. Chim. France*, 829 (1948).
- [24] A. W. Burgstahler et E. Mosettig, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 3697 (1959).
- [25] S. M. Mukherji, R. N. Handa et K. S. Sharma, *Tetrahedron*, **23**, 3859 (1967).
- [26] E. Buchta et R. Zoellner, *Ann. Chem.*, **716**, 102 (1968).
- [27] S. M. Mukherji, S. P. Yadav et R. P. Gandhi, *Indian J. Chem.*, **8**, 679 (1970).
- [28] K. S. Sharma, K. L. Taneja et S. M. Mukherji, *ibid.*, **14B**, 939 (1976).
- [29] A. K. Das Gupta et R. M. Chatterje, *ibid.*, **11**, 707 (1973).
- [30] P. Cagniant et G. Kirsch, *C. R. Acad. Sci.*, **282C**, 465 (1976).

English Summary.

We herein describe various methods for synthesizing 1-formyl-2-hydroxyanthracene, 2-formyl-1-hydroxyanthracene and 1-formyl-2-hydroxy-6-methoxyanthracene. These compounds are used as starting materials to prepare anthrafurans derivatives nitrated on their heterocycles in order to compare their mutagenic properties to that of the corresponding nitro-derivatives of naphthofurans.