

Pierre Demerseman [a], Bernadette Tric [a], Hélène Strapélias [b] et René Royer\* [a]

[a] Service de Chimie de l'Institut Curie (Section de Biologie), ER 213 CNRS, 26 rue d'Ulm, F 75231 Paris Cédex 05, France

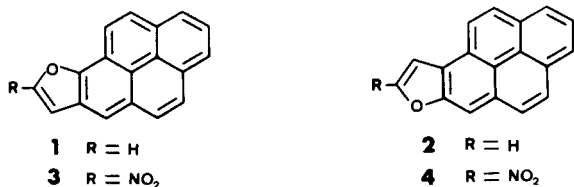
[b] LA 198 CNRS, Institut Curie (Section de Physique et Chimie), 11 rue Pierre et Marie Curie, F 75231 Paris Cédex 05, France

Reçu le 14 Mars 1985

Le pyrén[4,5-*b*]furanne et le nitro-10 pyrén[4,5-*b*]furanne sont obtenus à partir du formyl-5 hydroxy-4 pyrène qui est lui-même préparé, en six étapes, à partir du pyrène.

*J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 1337 (1985).

Nous avons précédemment décrit la synthèse de deux isologues furanniques **1** et **2** du benzo[*a*]pyrène cancérigène et de leurs dérivés nitrés **3** et **4** [1]. Bien que ces deux derniers composés soient l'un et l'autre de puissants mutagènes [2], celui (**4**) dont la région baie [3] n'est pas directement perturbée par l'hétéroatome est nettement plus actif que son isomère **3**. Il nous a donc paru intéressant d'étudier pour comparaison le dérivé nitré d'un isologue furannique du benzo[*e*]pyrène, qui n'est pas cancérigène bien qu'il comporte également une région baie.



L'accolement d'un furanne à un support aromatique s'effectue, le plus souvent, par hétérocyclisation entre un hydroxyle et un formyle en *ortho*. La synthèse du pyrén[4,5-*b*]furanne (**5**) impliquait donc d'introduire ces deux fonctions en positions 4 et 5 sur le pyrène (**6**).

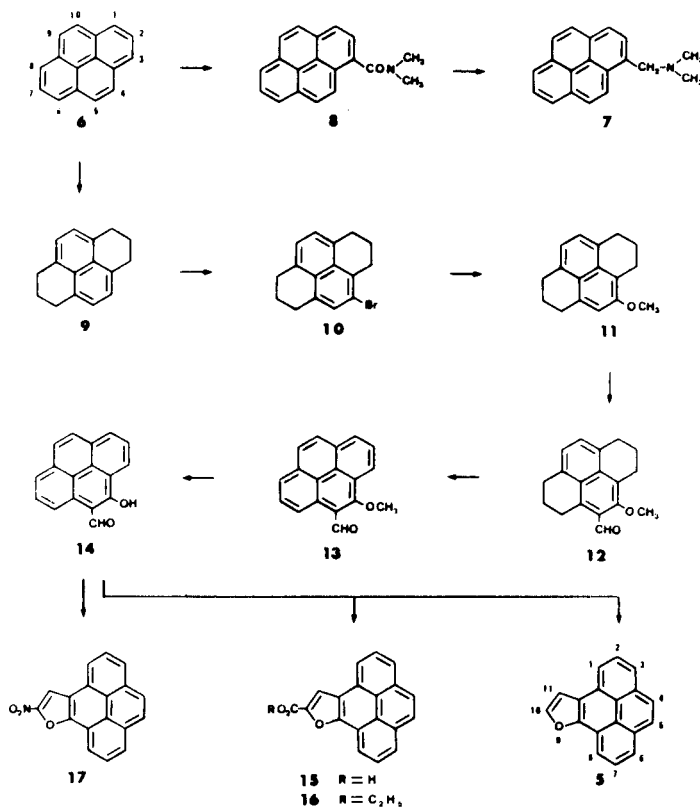
Pour y parvenir, nous avons d'abord conçu de bloquer le sommet 3, très réactif, par un groupe, tel que diméthylaminométhyle, qui soit facile à éliminer ultérieurement et qui oriente la lithiation en 4, c'est-à-dire en *péri*, de la même façon qu'en série naphthalénique [4,5]. On pouvait ainsi envisager d'introduire un méthoxyle sur ce sommet 4, par l'intermédiaire d'un acide boronique, comme nous l'avons fait pour préparer le composé **2** [1]. La suite des opérations: libération du sommet 3, formylation du sommet 5 en *ortho* du méthoxyle puis déméthylation de celui-ci ne devait pas soulever de problème.

Le diméthylaminométhyl-3 pyrène (**7**) n'a pu être obtenu à l'état pur par aminométhylation directe du pyrène. Nous avons cependant réussi à le préparer par réduction, au moyen du diborane, de l'amide **8** formée par action du chlorure de N,N-diméthyle carbamoyle sur le pyrène. Mais

nous avons dû constater finalement que le composé **7** ne se prête pas, comme son correspondant naphthalénique [4,5], à la lithiation en *péri* et nous avons donc dû emprunter une autre voie de synthèse du furopyrène **5** (schéma 1).

L'hexahydro-1,2,3,6,7,8 pyrène (**9**) [6] donne un dérivé bromé **10** [7,8,9] qui est transformé en éther méthylique **11** par le méthoxyde de sodium, en présence d'iodure cuivreux, dans la diméthylformamide. L'éther **11** est traité par le butyllithium, avec de la tétraméthyléthylènediamine, dans le cyclohexane, puis par la diméthylformamide. L'aldéhyde *ortho* méthoxylé **12** qui en résulte est déshydrogéné par la dichloro dicyanoquinone en un composé **13** qui est ensuite déméthylé, au moyen de chlorure

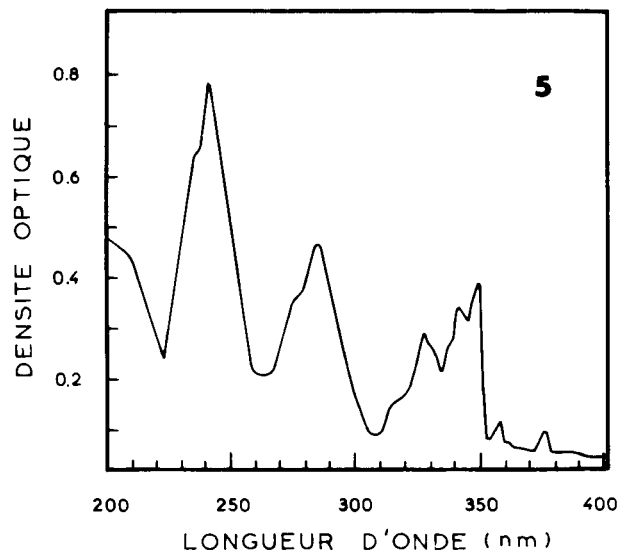
Schema 1



d'aluminium, dans le dichlorométhane, en formyl-5 hydroxy-4 pyrène (**14**).

Celui-ci donne en même temps, avec un rendement global voisin de 90%, le pyrén[4,5-*b*]furanne (**5**), ainsi que l'acide **15** et l'ester éthylique **16** correspondants, sous l'action du bromacétate d'éthyle en présence de carbonate de potassium, dans la diméthylformamide. Avec le bromonitrométhane, en présence de fluorure de potassium, dans le méthanol, il fournit par ailleurs le nitro-10 pyrén[4,5-*b*]furanne (**17**).

Alors que le spectre d'absorption uv du pyrén[2,1-*b*]furanne (**2**) que nous avons déterminé précédemment [1] se rapproche de celui du benzo[*a*]pyrène, le spectre du pyrén[4,5-*b*]furanne (**5**) indiqué ici (fig. 1) est peu différent de ceux du pyrène lui-même et du pyrén[1,2-*b*]furanne (**1**) [1], en ce qui concerne la bande P. Celle-ci subit toutefois un faible déplacement bathochrome, de 5 nm par rapport au pyrène et de 3 nm par rapport au pyrén[1,2-*b*]furanne (**1**). Ce déplacement est encore plus marqué (10 nm) par rapport au benzo[*e*]pyrène.



Fig

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de  $\text{rmn } ^1\text{H}$  des composés décrits 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. Le spectre d'absorption uv du composé **5** a été déterminé en solution dans le cyclohexane ( $9.10^{-6}\text{M}$ ), à l'aide d'un spectrophotomètre CARY 117.

*N,N*-Diméthylcarboxamido-1 pyrène (**8**).

Un mélange constitué par 40,5 g (0,2 mole) de pyrène, 21,5 g (0,2 mole) de chlorure de *N,N*-diméthylcarbamoyle et 26,7 g (0,2 mole) de chlorure d'aluminium anhydre est chauffé, sous agitation, au bain d'huile à 140°, pendant 4 heures. Après refroidissement, on verse dans de l'acide chlor-

hydrique 0,05 *N* et traite selon l'usage. Le produit brut de réaction (49 g) est chromatographié sur silice (élution au chloroforme), ce qui fournit 22 g (40,5 %) de l'amide **8** sous forme de microcristaux incolores,  $F = 102^\circ$  (du cyclohexane);  $\text{rmn } ^1\text{H}$  (deutériorchloroforme): 2,80 et 3,30 (2  $\times$  s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 7,80 à 8,25 (m, 9H arom).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$ : C, 83,49; H, 5,53; N, 5,12. Trouvé: C, 83,35; H, 5,50; N, 5,01.

La poursuite de l'élution fournit un autre produit,  $F = 240^\circ$  (du toluène) dont le spectre de  $\text{rmn}$  et l'analyse centésimale sont compatibles avec la structure de *x,x'*-di(*N,N*-diméthyl carboxamido)pyrène.

(*N,N*-Diméthylaminométhyl)-1 pyrène (**7**).

A 114  $\text{cm}^3$  (0,114 mole) d'une solution commerciale 1*M* de diborane dans le tétrahydrofurane, maintenue sous atmosphère d'azote, on ajoute, en une heure, en agitant, une solution de 18,9 g (0,069 mole) de l'amide **8** dans 160  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofurane. On poursuit l'agitation pendant 2 heures, refroidit à 0° et décompose par addition lente de 20  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique 6*N*. Après élimination du solvant sous pression réduite, on ajoute 100  $\text{cm}^3$  d'eau, puis 100  $\text{cm}^3$  d'une solution de soude à 20 %. On laisse sous agitation pendant une heure, extrait l'amine libérée à l'éther. Après évaporation du solvant, on obtient 17,8 g d'amine **7** brute que l'on purifie par chromatographie sur silice, en éluant d'abord au chloroforme pour éliminer les impuretés, puis au méthanol pour obtenir 10,1 g (57%) d'amine **7** pure, sous forme de microcristaux incolores,  $F = 57^\circ$  (du pentane);  $\text{rmn } ^1\text{H}$  (deutériorchloroforme): 2,26 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,95 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,75 à 8,15 (m, 8H, arom), 8,38 (d, 1H arom,  $J_o = 9$  Hz).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}$ : C, 87,99; H, 6,60; N, 5,40. Trouvé: C, 87,75; H, 6,65; N, 5,34.

Méthoxy-4 hexahydro-1,2,3,6,7,8 pyrène (**11**).

A une solution de méthylate de sodium préparée avec 5,7 g (0,25 mole) de sodium dans 75  $\text{cm}^3$  de méthanol anhydre, on ajoute successivement 0,7 g d'iodure cuivreux puis une solution de 10,3 g (0,036 mole) de bromo-4 hexahydro-1,2,3,6,7,8 pyrène (**10**) [9]. Après 6 heures de chauffage, au reflux, sous agitation (contrôle CCM), on laisse revenir à la température ordinaire, acidifie par addition lente d'acide chlorhydrique 0,1 *N*, extrait au chloroforme, lave la solution organique à l'eau jusqu'à neutralité, sèche et élimine le solvant. Le produit brut ainsi obtenu (8,5 g) est chromatographié sur silice (élution par le chloroforme), ce qui fournit 7,6 g (89%) de dérivé méthoxylé **11**, sous forme de microcristaux incolores,  $F = 72^\circ$  (du pentane);  $\text{rmn } ^1\text{H}$  (deutériorchloroforme): 1,70 à 2,30 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  et  $\text{CH}_2$ ), 2,85 à 3,25 (m, 8H,  $\text{CH}_{2,3,6,8}$ ), 3,90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,90 à 7,15 (m, 3H arom).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}$ : C, 85,67; H, 7,61. Trouvé: C, 85,61; H, 7,49.

*N.B.* Le dérivé bromé **10** a été préparé par action d'une quantité stoechiométrique de brome sur l'hexahydro-pyrène **9** dans le chloroforme pendant 15 heures. Par recristallisation dans l'éthanol, on l'obtient avec un rendement de 85%, au taux de pureté de 99,5 % (CPV). Son point de fusion ( $F = 120^\circ$ ) est conforme à celui qui a été indiqué par PRATAP et coll. [9].

Formyl-5 hexahydro-1,2,3,6,7,8 méthoxy-4 pyrène (**12**).

A une solution, maintenue sous atmosphère d'azote, de 9,6 g (0,04 mole) de dérivé méthoxylé **11** dans 200  $\text{cm}^3$  de cyclohexane anhydre, on ajoute successivement, à l'aide d'une seringue, 6,96 g (9,1  $\text{cm}^3$ , 0,06 mole) de tétraméthyléthylènediamine, puis 38  $\text{cm}^3$  (0,06 mole) d'une solution commerciale 1,6 *M* de butyllithium dans l'hexane. Après 45 minutes d'agitation à la température ordinaire, on ajoute 8,75 g (9,3  $\text{cm}^3$ , 0,12 mole) de diméthylformamide anhydre et poursuit l'agitation à la même température pendant 1 heure. Après décomposition par addition d'acide chlorhydrique 0,05 *N*, on décante la phase organique et extrait la phase aqueuse avec du chloroforme (3  $\times$  100  $\text{cm}^3$ ). Les solutions organiques sont réunies, lavées jusqu'à pH neutre et séchées. Après élimination des solvants, on obtient 10,1 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (élution par le chloroforme) ce qui fournit d'abord 1,8 g de produit de départ **11** récupéré, puis 7,5 g (70%) d'aldéhyde **12** sous forme de

microcristaux jaunes,  $F = 96^\circ$  (du cyclohexane):  $\text{rmn } ^1\text{H}$  (deutériorchloroforme): 1,80 et 2,15 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , et  $\text{CH}_2$ ), 2,90 à 3,20 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3,45 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6$  Hz), 3,85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7,08, et 7,20 ( $2 \times \text{d}$ ,  $\text{H}_1$ , et  $\text{H}_{10}$ ,  $J_{9,10} = 7,5$  Hz), 10,65 (s CHO); ir (bromure de potassium): 1.680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : C, 81,17; H, 6,81. Trouvé: C, 81,08; H, 6,72.

Il convient de signaler ici que la formylation du dérivé méthoxylé **11** au moyen de méthoxydichlorométhane (1,2 eq) dans le dichlorométhane, en présence de chlorure de titane (2 eq), ne conduit pas à l'aldéhyde *ortho*-méthoxylé **12** mais à un isomère où le groupe formyle est situé en position 9, ou 10, ainsi que le montre son spectre  $\text{rmn } ^1\text{H}$ .

#### Formyl-5 méthoxy-4 pyrène (**13**).

A une solution de 8,3 g (0,03 mole) d'aldéhyde **12** dans 300  $\text{cm}^3$  de benzène anhydre, on ajoute 21,6 g (0,095 mole) de dichlorodicyanobenzonquinone. Après 5 heures de chauffage au reflux sous agitation, on laisse refroidir vers  $20^\circ$ , essore le précipité formé, le lave avec trois portions de 50  $\text{cm}^3$  de benzène, réunit les fractions benzéniques et en évapore le solvant sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice (élution par le chloroforme), ce qui fournit 5,85 g (75%) de l'aldéhyde **13** sous forme de microcristaux jaunes,  $F = 144^\circ$  (du toluène);  $\text{rmn } ^1\text{H}$  (deutériorchloroforme): 4,23 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7,85 à 8,35 (m, 6H arom), 8,53 (d de d,  $\text{H}_3$ ,  $J_{3,2} = 7,5$  Hz,  $J_{3,1} = 1,5$  Hz), 9,55 (d de d,  $\text{H}_8$ ,  $J_{6,7} = 8,5$  Hz,  $J_{6,8} = 2,4$  Hz), 11,00 (s, CHO); ir (bromure de potassium): 1.668  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_2$ : C, 83,06; H, 4,65. Trouvé: C, 83,10; H, 4,59.

#### Formyl-5 hydroxy-4 pyrène (**14**).

A une solution refroidie à  $0^\circ$ , de 3,5 g (0,013 mole) d'aldéhyde méthoxylé **13** dans 100  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane anhydre, on ajoute, sous agitation, 7 g (0,052 mole) de chlorure d'aluminium anhydre. On poursuit l'agitation à la température ordinaire pendant deux heures, décompose en versant dans 200  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique 0,05 N. Après le traitement usuel, le produit brut de la réaction est purifié par chromatographie sur silice, ce qui fournit 3,157 g (99%) d'aldéhyde *ortho*-hydroxylé **14** sous forme de microcristaux jaunes vif,  $F = 232^\circ$  (du toluène);  $\text{rmn } ^1\text{H}$  (deutériorchloroforme): 7,65 à 8,30 (m, 7H arom), 8,55 (d de d,  $\text{H}_8$ ,  $J_{6,7} = 7,5$  Hz,  $J_{6,8} = 1,5$  Hz), 10,60 (s, CHO), 14,45 (s, OH); ir (bromure de potassium): 1.613  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_2$ : C, 82,91; H, 4,09. Trouvé: C, 82,87; H, 4,10.

Pyréno[4,5-*b*]furanne (**5**), Pyréno[4,5-*b*]furanne carboxylate-10 d'éthyle (**16**) et Acide pyréno[4,5-*b*]furanne carboxylique-10 (**15**).

On chauffe au reflux sous agitation, pendant 75 minutes, 2,46 g (0,01 mole) d'aldéhyde **14**; 2 g (0,012 mole) de bromoacétate d'éthyle et 2,8 g (0,02 mole) de carbonate de potassium anhydre dans 40  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide anhydre. Après refroidissement, on verse dans 500  $\text{cm}^3$  d'eau, acidifie à pH 2 par l'acide chlorhydrique et extrait avec 600  $\text{cm}^3$  de chloroforme. La solution chloroformique est épuisée par trois fois 30  $\text{cm}^3$  de soude à 2%. Après le traitement usuel, on obtient:

A/ une phase organique qui, après élimination du solvant, est chromatographiée sur 100 g de silice (élution par le chloroforme). Cela fournit successivement:

- Le pyrénofuranne **5**, qui est purifié par une nouvelle chromatographie sur silice (élution par le cyclohexane). On obtient ainsi 0,134 g (5,5%) de ce pyrénofuranne **5** sous forme de microcristaux incolores,  $F = 196^\circ$ ;  $\text{rmn } ^1\text{H}$  (deutériorchloroforme): 7,27 (d,  $\text{H}_{11}$ ,  $J_{10,11} = 2,2$  Hz), 7,77 (d,  $\text{H}_{10}$ ), 7,83 à 8,17 (m, 6H arom), 8,25 et 8,45 ( $2 \times \text{d}$  de d,  $\text{H}_1$  et  $\text{H}_8$ ,  $J_6 = 7,5$  Hz,  $J_m = 1,5$  Hz); sm (70 eV): 242 ( $M^+$ , 100), 213 (35), 121 (15), 106 (10); uv (cyclohexane):  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ), 245 (4,35), 273 (4,03), 282 (4,19), 313 (3,62), 325 (3,95), 340 (4,04), 345 (4,11), 355 (3,12), 375 (2,89).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{O}$ : C, 89,28; H, 4,16. Trouvé: C, 89,25; H, 4,15.

- L'ester éthylique **16** (1,5 g, 48%) a été obtenu en microcristaux jaunes pâles,  $F = 127^\circ$  (du toluène):  $\text{rmn } ^1\text{H}$  (deutériorchloroforme): 1,48 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 4,50 (q,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 7,80 à 8,33 (m, 8H arom), 8,60 (d de d,  $\text{H}_1$  ou  $\text{H}_8$ ,  $J_6 = 7,5$  Hz,  $J_m = 1,5$  Hz); ir (bromure de potassium): 1.726 et 1.707  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_2$ : C, 80,24; H, 4,49. Trouvé: C, 80,17; H, 4,50.

B/ La solution sodique de l'acide **15**, acidifiée à pH 2 par addition d'acide chlorhydrique, fournit 1 g (35%) de cet acide sous forme de microcristaux jaunes,  $F > 280^\circ$ ;  $\text{rmn } ^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 7,90 à 8,70 (m, 9H arom),  $\text{CO}_2\text{H}$  indiscernable; ir (bromure de potassium): 1.720  $\text{cm}^{-1}$  et 1.700  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 3.445  $\text{cm}^{-1}$  (OH).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{O}_3$ : C, 79,71; H, 3,52. Trouvé: C, 79,60; H, 3,40.

#### Nitro-10 Pyrène[4,5-*b*]furanne (**17**).

A une solution de 0,4 g (0,0016 mole) d'aldéhyde **14** et 0,28 g (0,002 mole) de bromonitrométhane dans 50  $\text{cm}^3$  de méthanol, on ajoute, sous agitation, 0,3 g (0,005 mole) de fluorure de potassium. On chauffe ensuite au reflux, sous agitation, pendant 20 heures (en contrôlant par CCM la disparition de l'aldéhyde de départ). Après refroidissement, on essore un solide ocre qu'on lave à l'eau, puis avec 3 portions de 5  $\text{cm}^3$  de méthanol. Après purification par chromatographie sur une courte colonne de silice (élution par le chloroforme), on obtient 0,353 g (76%) de dérivé nitré **17** sous forme de microcristaux ocre,  $F = 278^\circ$ ;  $\text{rmn } ^1\text{H}$  (deutériorchloroforme, 100 MHz, F.T.): 8,00 à 8,44 (m, 8H arom), 8,79 (d de d,  $\text{H}_1$  ou  $\text{H}_8$ ,  $J_6 = 7,5$  Hz,  $J_m = 1,4$  Hz); ir (bromure de potassium): 1.495  $\text{cm}^{-1}$  et 1.265  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ); sm (70 eV): 287 ( $M^+$ , 75), 257 (30), 228 (10), 218 (10), 214 (25), 213 (100), 212 (20), 211 (30), 210 (25), 209 (20), 208 (10), 201 (50), 200 (40), 199 (15), 189 (25), 187 (10), 185 (10), 163 (10), 157 (15), 121 (20), 120 (20), 112 (20), 106 (25), 98 (30), 86 (30), 75 (20), 69 (70).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{NO}_3$ : C, 75,26; H, 3,16; N, 4,87. Trouvé: C, 75,15; H, 3,11; N, 4,83.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] P. Demerseman, J. Einhorn, J.-F. Gourvest et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 39 (1985).
- [2] P. Quillardet, J. Jenek, P. Demerseman, R. Royer et M. Hofnung, *Mutat. Res. Letters*, sous presse.
- [3] D. M. Jerina, H. Yagi, R. E. Lehr, D. R. Thakker, M. Scjaefer-Ridder, J. M. Karle, W. Lerin, A. W. Wood, R. L. Chang et A. H. Conney, "The Bay-region Theory of Carcinogenesis by Polycyclic Hydrocarbons", H. V. Gelboin and P. O. P. Ts'o, eds, "Polycyclic Hydrocarbons and Cancer", Vol. 1, "Environment, Chemistry and Metabolism", Academic Press, New York, 1978, pp 173-188.
- [4] R. L. Gay et C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2297 (1967).
- [5] M. Julia, M. Duteil et J.-Y. Lallemand, *J. Organomet. Chem.*, **102**, 239 (1975).
- [6] J. W. Cook, C. L. Hewlett et I. Hieger, *J. Chem. Soc.*, 395 (1933).
- [7] H. Vollman, H. Becker, N. Corell et H. Streeck, *Ann. Chem.*, **531**, 143 (1937).
- [8] A. Streitwieser, Jr., R. G. Lawler et D. Schwaab, *J. Org. Chem.*, **30**, 1470 (1965).
- [9] R. Pratap, Y. Tominaga, M. L. Lee et R. N. Castle, *J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 973 (1981).

## English Summary.

Pyrene[4,5-*b*]furan, a heterocyclic analogue of benzo[*e*]pyrene, and its 10-nitro derivative were prepared in six steps starting from 5-formyl-4-hydroxypyrene. These isomers of the previously described pyrene[1,2-*b*]furan, pyrene[2,1-*b*]furan, 10-nitropyrene[1,2-*b*]furan and 10-nitropyrene[2,1-*b*]furan are of particular interest due to their mutagenic activities.