

Jean Guillaumel et René Royer*

Service de Chimie de l'Institut Curie, E. R. No. 213 du CNRS, 26 rue d'Ulm,
F 75231 Paris Cédex 05, France
Reçu le 24 Février 1986

Les éthers diéthylaminoéthyliques de divers bis-(Bz-hydroxy) bibenzofurannes sont préparés, soit à partir d'alcool hydroxy-2-méthoxy-5 benzylique, soit à partir d'acides benzofuranne carboxyliques. Les éthers correspondants de bis-(Bz-hydroxy benzofuryl-2) méthanones le sont à partir d'aldéhydes méthoxy salicyliques.

J. Heterocyclic Chem., **23**, 1277 (1986).

La pharmacomodulation [2] de la Tilorone **1**, inducteur d'interféron et virucide bien connu [3,4], a déjà été effectuée de diverses manières et, notamment, par ouverture de l'hétérocycle dans le cas des benzophénones **2** [5] ou par insertion de l'oxygène carbonyle dans le cycle, dans le cas des dibenzofurannes **3** [6]. C'est en nous inspirant de ces deux modes de transformation que nous avons entrepris la synthèse des di-éthers **4** et **5** en vue d'obtenir, éventuellement, de nouveaux agents anti-viraux (Schéma 1).

Cas des bis-[Bz-(diéthylamino)éthoxy]bibenzofurannes-2,2'**4**.

Les bis-(Bz-hydroxy) bibenzofurannes précurseurs de ces éthers **4** sont préparés selon deux processus réactionnels.

1. Schéma 2: il s'agit d'une méthode que nous avons précédemment mise au point pour la synthèse de dérivés nitro-5 furyliques du benzofuranne [7].

Avec le bromhydrate de triphényl phosphine, l'alcool hydroxy-2 méthoxy-5 benzylique **6** donne du bromure d'hydroxy-2 méthoxy-5 benzyl triphényl phosphonium **7** [7]. Celui-ci est transformé par les chlorures d'acides méthoxy-5 ou méthoxy-6 benzofuranne carboxyliques en esters **8a** et **8b** dont l'hétérocyclisation au moyen de

Schéma 1

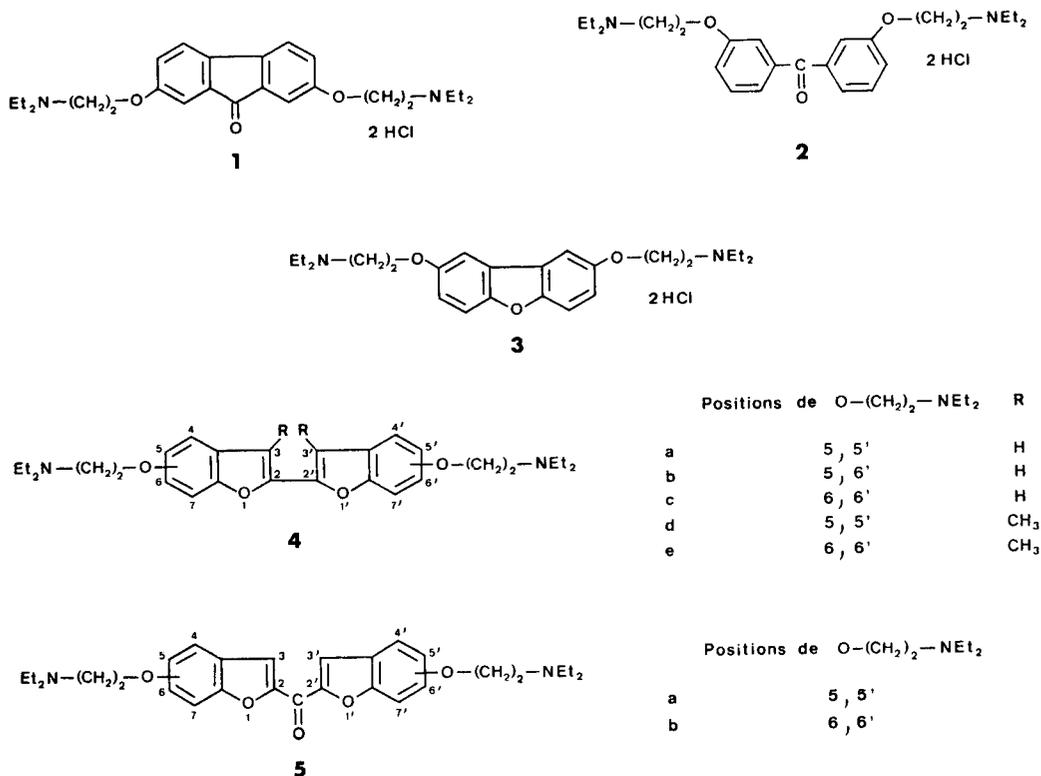
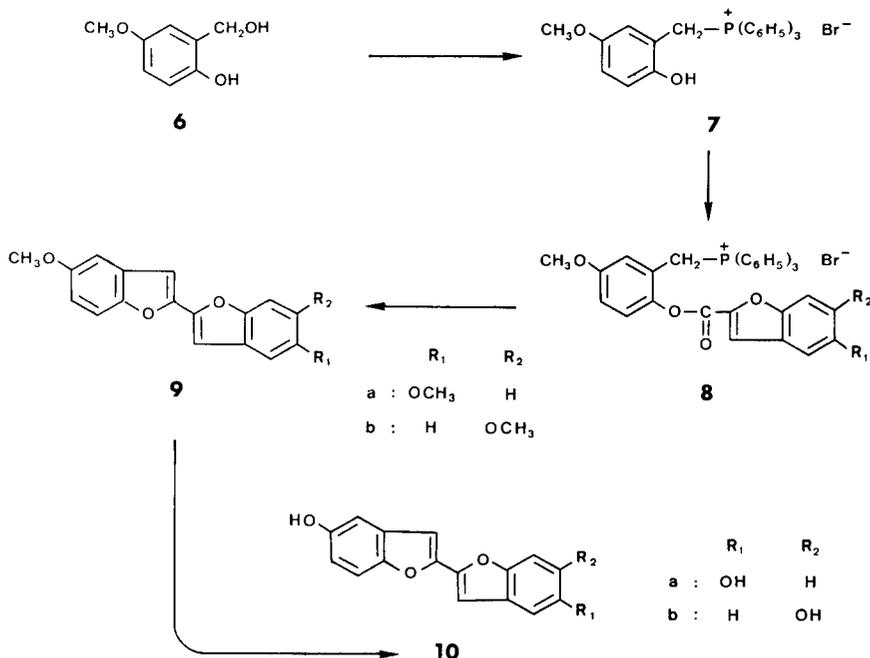


Schéma 2



triéthylamine dans le toluène fournit les bis-(Bz-méthoxy) bibenzofurannes **9a** et **9b**. Ceux-ci sont déméthylés par le chlorure de pyridinium en composés dihydroxylés **10a** et **10b** correspondants. Seul, le premier d'entre eux (**10a**) avait déjà été obtenu, avec un faible rendement, à partir de bis-(diméthoxy-2,5 phényl)-1,4 butadiyne [8].

Cette méthode de synthèse présente le double avantage de se solder par un rendement global satisfaisant, à partir de l'alcool **6** et d'être apte à fournir des bibenzofurannes où les deux hydroxyles ne sont pas forcément en positions symétriques sur les deux homocycles, tels que dans le composé **10b** par rapport au composé **10a**. Il convient toutefois de noter qu'elle ne peut être appliquée à des matières premières trop peu stables, comme l'alcool hydroxy-2 méthoxy-4 benzylique.

2. Schéma 3: le doublement moléculaire est réalisé selon une technique préconisée, dans d'autres cas, par Kretchmer et Glowinski [9] en traitant par le cuivre, en présence de chlorure de palladium, dans la pyridine, un dérivé chloromercuriel en 2 du benzofuranne. Celui-ci est obtenu, comme cela a été fait à partir d'acides furoïques [10,11], par décarboxylation en solution sodique d'un acide benzofuranne carboxylique-2 en présence de chlorure mercurique.

C'est ainsi que nous sommes passés des acides méthoxy-6, méthyl-3 méthoxy-5 et méthyl-3 méthoxy-6 benzofuranne carboxyliques-2 **11a** [12], **11b** [13] et **11c**

[14] aux bis-(Bz-méthoxy) bibenzofurannes **13a**, **13b** et **13c**, par l'intermédiaire des chloromercuri-2 benzofurannes **12a**, **12b** et **12c**. Les déméthylations en bis-(Bz-hydroxy) bibenzofurannes **14a**, **14b** et **14c** ont été assurées également par le chlorure de pyridinium.

Cette seconde méthode fournit forcément des bibenzofurannes pareillement substitués sur chacun des noyaux. Elle présente toutefois l'avantage d'être facilement applicable à la synthèse des produits substitués en 3 sur l'hétérocycle.

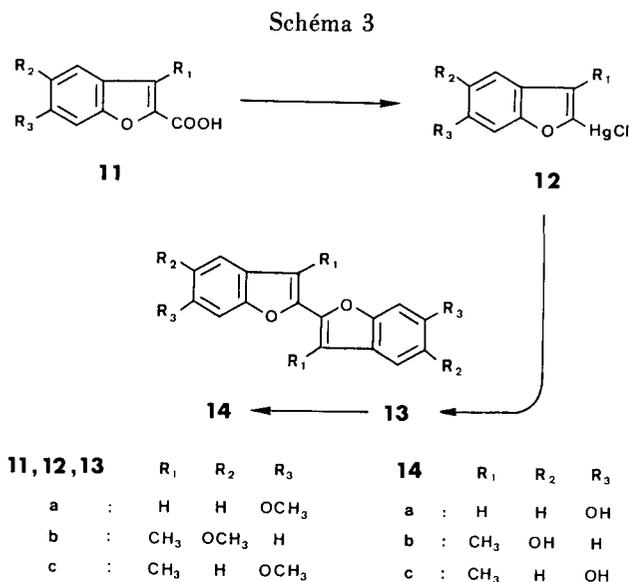


Tableau I

Composé	Rdt %	F °C	Solvant recristallisation	Formule	Analyse %		Trouvé	¹ H rmn (DMSO-d ₆) δ
					Calculé			
10a	94	301	acétate d'éthyle + acétonitrile	C ₁₆ H ₁₀ O ₄	C 72,17 H 3,78		71,83 3,77	6,80 (dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, 2H, H ₆ et H ₆ '), 7,05 (d, J = 3 Hz, 2H, H _a et H ₄ '), 7,20 (s, 2H, H ₃ et H ₃ '), 7,48 (d, J = 9 Hz, 2H, H ₇ et H ₇ '), 9,30 (s, 2H, OH en 5 et 5')
10b	88	275	toluène + acétonitrile	C ₁₆ H ₁₀ O ₄	C 72,17 H 3,78		71,89 3,85	6,76 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,5 Hz, 2H, H ₆ et H ₅ '), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 2H, H ₄ et H ₇ '), 7,08 et 7,16 (s, 2H, H ₃ et H ₃ '), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H ₇ '), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H ₄ '), 9,20 et 9,66 (sl, 2H, OH en 5 et 6')
14a	85	> 310	éthanol	C ₁₆ H ₁₀ O ₄	C 72,17 H 3,78		71,78 3,90	6,80 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9 Hz, 2H, H ₅ et H ₅ '), 7,00 (d, J = 2,5 Hz, 2H, H ₇ et H ₇ '), 7,15 (s, 2H, H ₃ et H ₃ '), 7,45 (d, J = 9 Hz, 2H, H ₄ et H ₄ '), 9,75 (sl, 2H, OH en 6 et 6')
14b	95	310	acétate d'éthyle + butanone	C ₁₈ H ₁₄ O ₄	C 73,46 H 4,79		73,09 4,87	2,36 (s, 6H, CH ₃ en 3 et 3'), 6,71 (dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, 2H, H ₆ et H ₆ '), 6,83 (d, J = 3 Hz, 2H, H _a et H ₄ '), 7,23 (d, J = 9 Hz, 2H, H ₇ et H ₇ '), 8,90 (sl, 2H, OH en 5 et 5')
14c	90	269	toluène + éthanol	C ₁₈ H ₁₄ O ₄	C 73,46 H 4,79		73,11 4,92	2,41 (s, 6H, CH ₃ en 3 et 3'), 6,76 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9 Hz, 2H, H ₅ et H ₅ '), 6,90 (d, J = 2,5 Hz, 2H, H ₇ et H ₇ '), 7,38 (d, J = 9 Hz, 2H, H ₄ et H ₄ '), 9,58 (sl, 2H, OH en 6 et 6')
17a	87	287	éthanol	C ₁₇ H ₁₀ O ₅	C 69,38 H 3,42		68,99 3,46	7,08 (dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, 2H, H ₆ et H ₆ '), 7,33 (sl, 2H, H ₄ et H ₄ '), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H ₇ et H ₇ '), 8,05 (s, 2H, H ₃ et H ₃ '), 9,58 (sl, 2H, OH en 5 et 5')
17b	92	270	acétonitrile	C ₁₇ H ₁₀ O ₅	C 69,38 H 3,42		69,01 3,55	6,90 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9 Hz, 2H, H ₅ et H ₅ '), 7,10 (d, J = 2,5 Hz, 2H, H ₇ et H ₇ '), 7,68 (d, J = 9 Hz, H ₄ et H ₄ '), 8,05 (s, 2H, H ₃ et H ₃ '), 10,20 (sl, 2H, OH en 6 et 6')

Les composés hydroxylés **10a**, **10b**, **14a**, **14b** et **14c**, sont transformés avec de bons rendements, en éthers **4a**, **4b**, **4c**, **4d** et **4e**, respectivement, par condensation avec le chlorure de diéthylamino-2 éthyle, dans la butanone, en présence de carbonate de potassium.

Cas des bis-[(diéthylamino) éthoxy benzofuryl-2] méthanes **5**.

Avec la dichloro-1,3 acétone, les aldéhydes méthoxy-4 salicylique **15a** et méthoxy-5 salicylique **15b** donnent, en une seule étape, les cétones diméthoxylées **16a** et **16b** (Schéma 4). Les meilleurs rendements, voisins de 50%, sont obtenus en opérant dans le méthanol en présence de fluorure de potassium pour le composé **16a** et dans la butanone en présence de carbonate de potassium pour le composé **16b**. On passe ensuite, comme précédemment,

aux cétones dihydroxylées **17a** et **17b**, puis aux éthers correspondants **5a** et **5b**, dont la série a été récemment explorée par ailleurs, en vue d'éventuelles applications biologiques [15].

Schéma 4

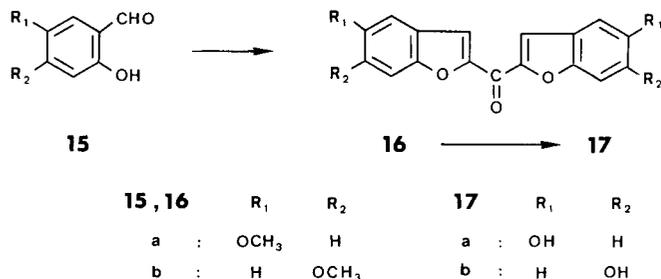


Tableau II

Composé	Rdt %	Bases				Chlorhydrates					
		F °C [a]	Formule	Analyse %		F °C [b]	Formule	Analyse %			
				Calculé	Trouvé			Calculé	Trouvé		
4a	86	96	C ₂₈ H ₃₆ N ₂ O ₄	C	72,38	72,19	267	C ₂₈ H ₃₆ N ₂ O ₄ ,2 HCl	C	62,56	62,13
				H	7,81	7,82			H	7,12	7,18
				N	6,02	6,13			Cl	13,19	13,20
4b	75	62	C ₂₈ H ₃₆ N ₂ O ₄	C	72,38	72,46	219	C ₂₈ H ₃₆ N ₂ O ₄ ,2 HCl	C	62,56	62,31
				H	7,81	7,90			H	7,12	7,15
				N	6,02	5,85			Cl	13,19	13,28
4c	80	95	C ₂₈ H ₃₆ N ₂ O ₄	C	72,38	72,06	305	C ₂₈ H ₃₆ N ₂ O ₄ ,2 HCl	C	62,56	62,09
				H	7,81	7,75			H	7,12	7,04
				N	6,02	6,02			Cl	13,19	13,54
4d	79	91	C ₃₀ H ₄₀ N ₂ O ₄	C	73,13	73,21	298	C ₃₀ H ₄₀ N ₂ O ₄ ,2 HCl	C	63,70	63,33
				H	8,18	8,17			H	7,48	7,44
				N	5,68	5,70			Cl	12,53	12,96
4e	81	85	C ₃₀ H ₄₀ N ₂ O ₄	C	73,13	73,37	268	C ₃₀ H ₄₀ N ₂ O ₄ ,2 HCl	C	63,70	63,30
				H	8,18	8,32			H	7,48	7,39
				N	5,68	5,73			Cl	12,53	12,93
5a	64	92	C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₅	C	70,70	70,56	185	C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₅ ,2 HCl,2 H ₂ O	C	57,90	57,82
				H	7,36	7,45			H	7,03	7,05
				N	5,68	5,61			Cl	11,78	11,64
5b	68	101	C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₅	C	70,70	70,72	237	C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₅ ,2 HCl, H ₂ O	C	59,68	59,36
				H	7,36	7,44			H	6,90	6,90
				N	5,68	5,52			Cl	12,15	12,18
								N	4,80	4,74	

[a] Points de fusion déterminés au capillaire, après recristallisation des composés dans l'éther de pétrole. [b] Points de fusion instantanés, déterminés sur un bloc Maquenne.

Tableau III

Composés	¹ H RMN (deutériochloroforme) δ
4a	1,03 (t, N-CH ₂ -CH ₃), 2,63 (q, N-CH ₂ -CH ₃), 2,86 (t, OCH ₂ -CH ₂ -N), 4,03 (t, OCH ₂), 6,86 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9 Hz, 2H, H ₆ et H ₆), 6,98 (s, 2H, H ₃ et H ₃), 7,00 (d, J = 2,5 Hz, 2H, H ₄ et H ₄), 7,36 (d, J = 9 Hz, 2H, H ₇ et H ₇)
4b	1,10 (t, N-CH ₂ -CH ₃), 2,66 (q, N-CH ₂ -CH ₃), 2,90 (t, OCH ₂ -CH ₂ -N), 4,10 (t, OCH ₂), 6,78 à 7,11 (m, 4H, H ₄ , H ₆ , H ₅ , H ₇), 7,36 (d, J = 9 Hz, 1H, H ₇), 7,43 (d, J = 9 Hz, H ₄)
4c	1,05 (t, N-CH ₂ -CH ₃), 2,65 (q, N-CH ₂ -CH ₃), 2,90 (t, OCH ₂ -CH ₂ -N), 4,05 (t, OCH ₂), 6,75 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9 Hz, 2H, H ₃ et H ₅), 6,95 (s, 2H, H ₃ et H ₃), 7,05 (d, J = 2,5 Hz, 2H, H ₇ et H ₇), 7,45 (d, J = 9 Hz, 2H, H ₄ et H ₄)
4d	1,15 (t, N-CH ₂ -CH ₃), 2,50 (s, CH ₃ en 3 et 3'), 2,66 (q, N-CH ₂ -CH ₃), 2,90 (t, O-CH ₂ -CH ₂ -N), 4,10 (t, OCH ₂), 6,88 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9 Hz, 2H, H ₆ et H ₆), 6,91 à 7,03 (m, 2H, H ₄ et H ₄), 7,35 (d, J = 9 Hz, 2H, H ₇ et H ₇)
4e	1,10 (t, N-CH ₂ -CH ₃), 2,50 (s, CH ₃ en 3 et 3'), 2,65 (q, N-CH ₂ -CH ₃), 2,92 (t, O-CH ₂ -CH ₂ -N), 4,15 (t, OCH ₂), 6,93 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8 Hz, 2H, H ₅ et H ₅), 7,00 à 7,12 (m, 2H, H ₇ et H ₇), 7,40 (d, J = 8 Hz, 2H, H ₄ et H ₄)
5a	1,10 (t, N-CH ₂ -CH ₃), 2,70 (q, N-CH ₂ -CH ₃), 2,90 (t, O-CH ₂ -CH ₂ -N), 4,10 (t, OCH ₂), 7,10 (dd, J = 3 Hz, J = 10 Hz, 2H, H ₆ et H ₆), 7,20 (sl, 2H, H ₄ et H ₄), 7,60 (d, J = 10 Hz, 2H, H ₇ et H ₇), 7,95 (s, 2H, H ₃ et H ₃)
5b	1,10 (t, N-CH ₂ -CH ₃), 2,70 (q, N-CH ₂ -CH ₃), 2,95 (t, O-CH ₂ -CH ₂ -N), 4,15 (t, OCH ₂), 7,02 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9 Hz, 2H, H ₅ et H ₅), 7,18 (d, J = 2,5 Hz, 2H, H ₇ et H ₇), 7,65 (d, J = 9 Hz, 2H, H ₄ et H ₄), 7,95 (s, 2H, H ₃ et H ₃)

Pour ce qui nous concerne, d'après les premiers essais effectués, par voie IP, chez la souris infestée par Vaccinia virus, il ne semble pas que les éthers diéthylaminoéthyl-iques décrits ici puissent être retenus comme inducteurs

d'interféron, comparativement à la Tilorone. Il sont toutefois pourvus d'autres effets pharmacologiques qui justifient l'étude approfondie qui est en cours de développement pour certains d'entre eux.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés le plus souvent sur banc Kofler. Dans d'autres cas, ils l'ont été dans un tube capillaire (composé **10**) ou sur banc Maquenne (composés **8a** et **8b** et tous les bis-chlorhydrates des bases **4** et **5**).

Les spectres rmn ont été enregistrés à 60 MHz ou à 90 MHz, en utilisant le TMS comme référence interne, sauf ceux des composés **13a**, **13b**, **13c** et **14b** effectués à 77° et à 90 MHz, du fait de leur très faible solubilité, en prenant dans ce cas le HMDS comme référence interne.

Bromures d'*o*-benzofuroyloxy benzyl triphényl phosphonium **8**.

La méthode utilisée pour leur préparation a été décrite précédemment [7]. Les deux sels ainsi obtenus ont été purifiés par digestion dans le diméthoxy éthane.

Bromure de (méthoxy-5 benzofuroyl-2-oxy)-2 méthoxy-5 benzyl triphényl phosphonium **8a**.

Ce composé est obtenu en rendement de 84%, F = 250° (par projection); ¹H rmn (DMSO-d₆): δ 3,50 et 3,80 (s, 2 OCH₃), 5,15 (dl, 2H, J = 14 Hz, CH₂-P).

Anal. Calculé pour C₃₆H₃₀BrO₄P: C, 67,83; H, 4,74; Br, 12,53; P, 4,86. Trouvé: C, 67,41; H, 4,60.

Bromure de (méthoxy-6 benzofuroyl-2 oxy)-2 méthoxy-5 benzyl triphényl phosphonium **8b**.

Ce composé est obtenu en rendement de 86%, F = 240° (par projection); ¹H rmn (DMSO-d₆): δ 3,55 et 3,95 (s, 2 OCH₃), 5,25 (dl, 2H, J = 15 Hz, CH₂-P).

Anal. Calculé pour C₃₆H₃₀BrO₄P: C, 67,83; H, 4,74; Br, 12,53; P, 4,86. Trouvé: C, 67,49; H, 4,55.

Bis-méthoxy bibenzofurannes **9**.

On chauffe au reflux, sous vive agitation, pendant 15 minutes, 0,01 mole du sel de phosphonium-ester **8** dans 50 ml de toluène, en présence de 0,015 mole de triéthylamine. On élimine ensuite le bromure de triéthylammonium par filtration.

Le composé **9a** cristallise, pratiquement pur, de la solution toluène refroidie à 0°.

Le produit **9b** est purifié par filtration du mélange réactionnel sur 50 g de silice, suivie d'une recristallisation dans le cyclohexane.

Bis-méthoxy-5,5' bibenzofuranne-2,2' **9a**.

Ce composé est obtenu en rendement de 65%, F = 210°; ¹H rmn (DMSO-d₆): δ 3,75 (s, 6H, OCH₃ en 5 et en 5'), 6,85 (dd, J = 2,7 Hz, J = 9 Hz, 2H, H₆ et H₆'), 7,13 (d, J = 2,7 Hz, 2H, H₄ et H₄'), 7,20 (s, 2H, H₃ et H₃'), 7,45 (d, J = 9 Hz, 2H, H₇ et H₇).

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₄O₄: C, 73,46; H, 4,79. Trouvé: C, 73,52; H, 4,65.

Bis-méthoxy-5,6' bibenzofuranne-2,2' **9b**.

Ce composé est obtenu en rendement de 61%, F = 114°; ¹H rmn (DMSO-d₆): δ 3,81 et 3,85 (2s, 6H, OCH₃ en 5 et 6'), 6,91 (dd, J = 3 Hz, J = 8,5 Hz, 2H, H₆ et H₅'), 7,15 à 7,30 (m, 2H, H₄ et H₇'), 7,20 et 7,25 (2s, 2H, H₃ et H₃'), 7,50 (d, J = 9 Hz, 1H, H₇'), 7,53 (d, J = 9 Hz, 1H, H₄).

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₄O₄: C, 73,46; H, 4,79. Trouvé: C, 73,16; H, 4,89.

Dérivés chloromercuriels **12**.

A une solution aqueuse du sel de sodium des acides **11a** [12], **11b** [13] ou **11c** [14] (0,1 mole dans 200 ml d'eau), on ajoute une solution de 0,1 mole de chlorure mercurique dans 400 ml d'eau. On chauffe ensuite au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement du mélange réactionnel, on essore le dérivé mercuriel qui précipite. Celui-ci est ensuite lavé plusieurs fois à l'eau et séché.

Chlorure de (méthoxy-6 benzofuroyl-2) mercure **12a**.

Ce composé est obtenu en rendement de 85%, F = 179° (de l'éthanol);

¹H rmn (DMSO-d₆): δ 3,85 (s, 3H, OCH₃), 6,80 (s, 1H, H₃), 6,85 (dd, J = 8,5 Hz, J = 2,5 Hz, 1H, H₆), 7,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H₇), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H₄).

Anal. Calculé pour C₉H₉ClHgO₂: C, 28,21; H, 1,84; Cl, 9,25; Hg, 52,34. Trouvé: C, 28,66; H, 2,04; Cl, 9,47.

Chlorure de (méthoxy-5 méthyl-3 benzofuroyl-2) mercure **12b**.

Ce composé est obtenu en rendement de 81%, F = 176° (de l'éthanol); ¹H rmn (DMSO-d₆): δ 2,25 (s, 3H, CH₃), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 6,85 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9 Hz, 1H, H₆), 7,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H₄), 7,40 (d, J = 9 Hz, 1H, H₇).

Anal. Calculé pour C₁₀H₉ClHgO₂: C, 30,23; H, 2,28; Cl, 8,92; Hg, 50,49. Trouvé: C, 30,59; H, 2,37; Cl, 9,27.

Chlorure de (méthoxy-6 méthyl-3 benzofuroyl-2) mercure **12c**.

Ce composé est obtenu en rendement de 95%, F = 177-178° (de l'éthanol); ¹H rmn (DMSO-d₆): δ 2,25 (s, 3H, CH₃), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 6,90 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9 Hz, 1H, H₆), 7,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H₄), 7,40 (d, J = 9 Hz, 1H, H₇).

Anal. Calculé pour C₁₀H₉ClHgO₂: C, 30,23; H, 2,28; Cl, 8,92; Hg, 50,49. Trouvé: C, 30,45; H, 2,20; Cl, 9,15.

Bis-méthoxy bibenzofurannes **13**.

Un mélange composé de 0,1 mole du dérivé mercuriel **12**, de 27 g de cuivre en poudre et de 0,0104 mole de chlorure de palladium, dans 150 ml de pyridine est agité et porté au reflux sous atmosphère d'argon pendant 5 heures.

Le mélange réactionnel encore chaud est filtré sur célite et les résidus minéraux sont lavés avec 3 fois 150 ml de toluène chaud.

Les eaux-mères sont ensuite extraites 3 fois avec de l'hydroxyde d'ammonium 15%, puis avec de l'acide chlorhydrique 3N et enfin à l'eau, jusqu'à neutralité, séchées sur sulfate de soude et évaporées sous pression réduite. Le résidu est ensuite chromatographié sur 40 fois son poids de silice, avec élution au toluène.

Les benzofurannes **13b** et **13c**, trop peu solubles, recristallisent du toluène de lavage de la célite. Le précipité est alors essoré, lavé avec de l'hydroxyde ammonium 15%, puis avec de l'acide chlorhydrique 3N et à l'eau, jusqu'à neutralité et séché. Les eaux-mères sont traitées de la même façon que ci-dessus. Les fractions issues de la cristallisation directe et de la chromatographie du résidu provenant de ces eaux-mères sont rassemblées.

Bis-méthoxy-6,6' bibenzofuranne-2,2' **13a**.

Ce composé est obtenu en rendement de 61%, F = 185° (du toluène); ¹H rmn (DMSO-d₆): δ 3,78 (s, 6H, OCH₃ en 6 et 6'), 6,83 (dd, J = 9 Hz, J = 2,5 Hz, 2H, H₅ et H₅'), 7,12 (s, 2H, H₃ et H₃'), 7,16 (d, J = 2,5 Hz, 2H, H₇ et H₇'), 7,50 (d, J = 9 Hz, 2H, H₄ et H₄).

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₄O₄: C, 73,46; H, 4,79. Trouvé: C, 73,65; H, 4,82.

Bis-(méthoxy-5,5' méthyl-3,3') bibenzofuranne-2,2' **13b**.

Ce composé est obtenu en rendement de 71%, F = 208° (du toluène); ¹H rmn (DMSO-d₆): δ 2,43 (s, 6H, CH₃ en 3 et 3'), 3,78 (s, 6H, OCH₃ en 5 et 5'), 6,86 (dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, 2H, H₆ et H₆'), 7,08 (d, J = 3 Hz, 2H, H₄ et H₄'), 7,40 (d, J = 9 Hz, 2H, H₇ et H₇).

Anal. Calculé pour C₂₀H₁₈O₄: C, 74,51; H, 5,62. Trouvé: C, 74,82; H, 5,64.

Bis-(méthoxy-6,6' méthyl-3,3') bibenzofuranne-2,2' **13c**.

Ce composé est obtenu en rendement de 85%, F = 194° (du toluène); ¹H rmn (DMSO-d₆): δ 2,40 (s, 6H, CH₃ en 3 et 3'), 3,76 (s, 6H, OCH₃ en 6 et 6'), 6,83 (dd, J = 9 Hz, J = 2,5 Hz, 2H, H₅ et H₅'), 7,10 (d, 2,5 Hz, 2H, H₇ et H₇'), 7,41 (d, J = 9 Hz, 2H, H₄ et H₄).

Anal. Calculé pour C₂₀H₁₈O₄: C, 74,51; H, 5,62. Trouvé: C, 74,73; H, 5,63.

Bis-(m]thoxy-5 benzofuroyl-2) méthanone **16a**.

Un mélange composé de 0,1 mole d'aldéhyde **15a**, 0,1 mole de

dichloro-1,3 acétone et 0,4 mole de fluorure de potassium dans 400 ml de méthanol est chauffé à l'ébullition pendant 8 heures. Après refroidissement, le précipité formé est filtré, lavé plusieurs fois à l'eau, séché puis recristallisé dans le toluène, Rdt = 47%, F = 176°; 'H rmn (DMSO-d₆): δ 3,83 (s, 6H, OCH₃ en 5 et 5'), 7,16 (dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, 2H, H₆ et H₆'), 7,33 (d, J = 3 Hz, 2H, H₄ et H₄'), 7,70 (d, J = 9 Hz, 2H, H₇ et H₇'), 8,13 (s, 2H, H₃ et H₃).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₄O₅: C, 70,80; H, 4,37. Trouvé: C, 70,49; H, 4,32.

Bis-(méthoxy-6 benzofuryl-2) méthانونe **16b**.

A une solution de 0,1 mole de salicylaldéhyde **15b** dans 250 ml de butanone, on ajoute 0,05 mole de dichloro-1,3 acétone et 0,05 mole de carbonate de potassium. On chauffe au reflux, sous agitation, durant 2 heures, puis ajoute à nouveau 0,05 mole de chacun des deux derniers réactifs et maintient encore à l'ébullition pendant 2 heures supplémentaires.

Les sels minéraux sont éliminés par filtration et le solvant est évaporé. Le résidu est repris au chloroforme. L'aldéhyde n'ayant pas réagi est extrait avec de la soude diluée. La phase organique est ensuite lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée.

Le composé **16b** est purifié par chromatographie sur silice, avec élution au chloroforme, suivie d'une recristallisation dans le toluène, Rdt = 45%, F = 200°; 'H rmn (DMSO-d₆): δ 3,88 (s, 6H, OCH₃ en 6 et 6'), 7,00 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,5 Hz, 2H, H₅ et H₅'), 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 2H, H₇ et H₇'), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H₄ et H₄'), 8,08 (s, 2H, H₃ et H₃).

Anal. Calculé pour C₁₉H₁₄O₅: C, 70,80; H, 4,37. Trouvé: C, 70,42; H, 4,36.

Déméthylation des éthers **9**, **13** et **16** (Tableau I).

Un mélange constitué de 5 g d'éther et de 25 g de chlorure de pyridinium anhydre est chauffé au reflux pendant 7 minutes. On le verse ensuite rapidement dans 200 ml d'eau. Le précipité formé est filtré, bien lavé à l'eau et séché. On obtient ainsi les composés **10**, **14** et **17**.

Ethers diéthylaminoéthyliques **4** et **5** (Tableaux II et III).

On chauffe au reflux, sous agitation, un mélange composé de 0,02 mole de dérivé dihydroxylé **10**, **14** ou **17**, de 0,06 mole de chlorure de diéthylaminoéthyle et de 0,06 mole de carbonate de potassium dans 250 ml de butanone. Après 8 heures de réaction, on ajoute à nouveau 0,02 mole des deux derniers réactifs et reprend le reflux pendant 16 heures pour achever la condensation.

Les sels minéraux sont filtrés et la butanone évaporée. Le résidu est dissous dans du dichlorométhane. La phase organique est traitée avec

une solution diluée de soude, puis lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite. Le produit est enfin recristallisé.

Les bis-chlorhydrates des bases **4** et **5** sont obtenus par passage de HCl gazeux dans une solution de dichlorométhane contenant l'amine.

Remerciements.

Les auteurs remercient Mademoiselle Geneviève Flad pour l'enregistrement et l'interprétation des spectres de rmn.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] Article LXXI de la série: "Recherches sur le benzofuranne", LXX. J. Einhorn, P. Demerseman et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 1243 (1985).
- [2] R. Royer, Lexique de Chimie thérapeutique usuelle, "Actualités de Chimie thérapeutique", 4e série, Société de Chimie Thérapeutique, éd. Châtenay-Malabry, 1976, 37-62.
- [3] R. F. Krueger et G. D. Mayer, *Science*, **169**, 1213 (1970).
- [4] E. R. Andrews, R. W. Fleming, J. M. Grisar, J. C. Kihm, D. L. Wenstrup et G. D. Mayer, *J. Med. Chem.*, **17**, 882 (1974).
- [5] H. M. Burke et M. M. Joullié, *J. Med. Chem.*, **21**, 1084 (1978).
- [6] W. L. Albrecht, R. W. Fleming, S. W. Horgan et G. D. Mayer, *J. Med. Chem.*, **20**, 364 (1977).
- [7] J. Guillaumel, R. Royer, M. Le Corre, A. Hercouet et R. Cavier, *Eur. J. Med. Chem.*, **5**, 431 (1983).
- [8] G. Manecke et D. Zerpner, *Chem. Ber.*, **105**, 1943 (1972).
- [9] R. A. Kretschmer et R. Glowinski, *J. Org. Chem.*, **41**, 2661 (1976).
- [10] H. Gilman et G. F. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 3302 (1933).
- [11] H. Gilman et R. Burtner, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1213 (1949).
- [12] L. René, R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, 2355 (1973).
- [13] W. B. Whalley, *J. Chem. Soc.*, 3479 (1953).
- [14] W. B. Whalley, *J. Chem. Soc.*, 665 (1951).
- [15] Kaken Pharmaceutical Co., Japanese Kokai Tokkyo Koho JP 60 36.476 du 25 février 1985; *Chem. Abstr.*, **103**, 6224t (1985).

English Summary

The diethylaminoethyl ethers of various bis(Bz-hydroxy)bibenzofurans have been synthesized, either from 2-hydroxy-5-methoxybenzyl alcohol, or from benzofurancarboxylic acids. The corresponding ethers of bis(Bz-hydroxy-2-benzofuryl)methanones were prepared from methoxysalicylaldehydes.