

Christine Bilger, Pierre Demerseman et René Royer*

Service de Chimie de l'Institut Curie (Section de Biologie), ER 213 CNRS, 26 rue d'Ulm,

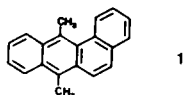
F 75231 Paris Cédex 05, France

Reçu le 24 Septembre 1986

On décrit les voies d'accès aux formyl-1 hydroxy-2 méthyl-9 anthracène et formyl-1 hydroxy-2 diméthyl-9,10 anthracène. Ces deux aldéhydes *ortho*-hydroxylés sont transformés en anthra[2,1-*b*]furannes mono- ou diméthylés, ainsi que les acides et esters correspondants, par condensation avec le bromoacétate d'éthyle. Ils donnent par ailleurs des nitro-2 anthra[2,1-*b*]furannes mono- ou diméthylés par traitement au bromonitrométhane, suivi de chauffage dans le toluène en présence d'acide *para*-toluène sulfonique.

J. Heterocyclic Chem., **24**, 565 (1987).

Les "isologues" furanniques de divers hydrocarbures polycycliques que nous avons préparés récemment [1,2,3,4] se sont déjà révélés fort utiles pour l'étude des corrélations entre structures moléculaires et activités oncogènes [5]. Les premiers essais biologiques [6,7] ont confirmé par ailleurs que leurs dérivés nitrés sur l'hétérocycle étaient aussi puissamment mutagènes qu'on pouvait l'attendre [8]. Il nous a donc semblé intéressant de poursuivre ce type de "toxicomodulation" [9], en l'appliquant au diméthyl-7,12 benzo[*a*]anthracène (DMBA) **1** qui constitue l'un des principaux produits de référence actuellement utilisés en chimiocarcérogénèse expérimentale.

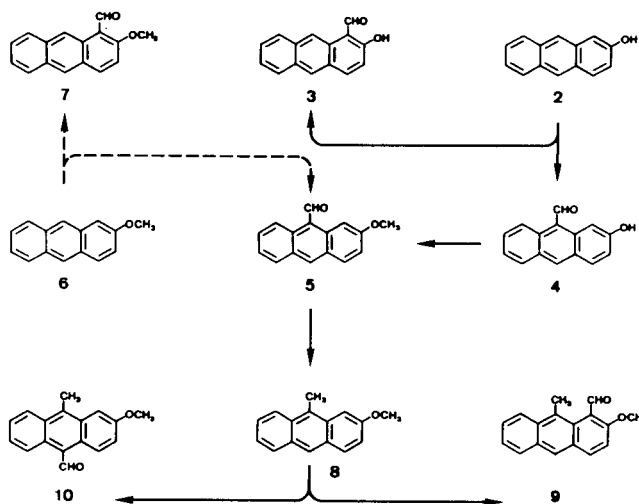


Les matières premières (Schéma I) nécessaires à la synthèse de dérivés *méso*-méthylés de l'anthrafuranne ont été obtenues à partir de l'hydroxy-2 anthracène (**2**). Nous avons déjà indiqué [2] que la formylation de celui-ci par le méthoxydichlorométhane, dans le dichlorométhane, avec du tétrachlorure de titane, s'effectue non seulement en *ortho* de l'hydroxyle, avec formation de l'aldéhyde **3** mais également en position 9. Le second aldéhyde **4** ainsi obtenu est transformé quantitativement par le sulfate de diméthyle, en présence de carbonate de potassium, dans l'acétone, en formyl-9 méthoxy-2 anthracène (**5**). Au demeurant, la formylation du méthoxy-2 anthracène (**6**) redonne ce même composé **5**, bien que mélangé au formyl-1 méthoxy-2 anthracène (**7**) qui a déjà été décrit par ailleurs [10]. Contrairement aux éthers méthyliques **5** et **7**, leurs produits de déméthylation respectifs **4** et **3** sont aisément séparables.

L'aldéhyde **5**, qui provient des deux voies d'accès décrites ci-dessus, est réduit selon Huang-Minlon en méthoxy-2 méthyl-9 anthracène (**8**) qui avait déjà été préparé en cinq stades avec un rendement de 29% à partir de l'anisole [11]. La formylation du dérivé *méso*-méthylé **8** selon la méthode précitée donne en même temps le

formyl-1 méthoxy-2 méthyl-9 anthracène (**9**) [11] et le formyl-10 méthoxy-2 méthyl-9 anthracène (**10**) avec des rendements respectifs de 23% et 70%.

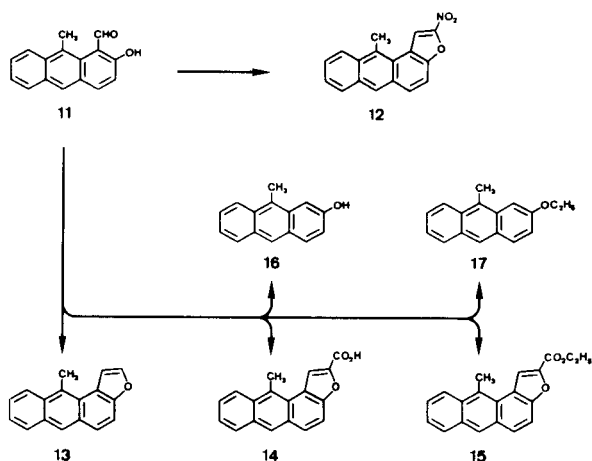
Schéma I

Dérivés de l'aldéhyde **9** (Schéma II).

Sous l'effet du trichlorure de bore dans le dichlorométhane, cet aldéhyde est déméthylé en produit *ortho*-hydroxylé **11** dont le traitement par le bromonitrométhane en présence de carbonate de potassium dans l'acétone, suivi de chauffage avec de l'acide *para*-toluène sulfonique dans le toluène, fournit en définitive 30% (par rapport à l'aldéhyde **11**) de méthyl-11 nitro-2 anthra[2,1-*b*]furanne (**12**). Par condensation sur le bromoacétate d'éthyle, avec du carbonate de potassium dans la diméthylformamide, il fournit par ailleurs une petite quantité (environ 2%) de méthyl-11 anthra[2,1-*b*]furanne (**13**), à côté d'une majorité (50%) d'acide **14** et d'ester **15** (20%). La réaction provoque en outre une déformylation partielle de l'aldéhyde **11**, d'où résultent l'hydroxy-2 méthyl-9 anthracène (**16**) (3%), ainsi que l'éther éthylique **17** (2%) formé *in situ*.

Le clivage en milieu alcalin d'un groupement carbonyle stériquement encombré a déjà été observé en série benzénique [12]. Il convient du reste de rappeler qu'il ne se produit pas dans le cas de l'aldéhyde *ortho*-hydroxylé non méthylé correspondant [2].

Schéma II



Dérivés de l'aldéhyde 10 (Schéma III).

Le méthoxy-2 diméthyl-9,10 anthracène (**18**), qui avait déjà été formé à partir de la méthoxy-2 anthraquinone [13], est obtenu, plus avantageusement, par réduction de l'aldéhyde **10** par l'hydrate d'hydrazine et la potasse dans le diéthylène glycol. La suite des transformations de ce composé **18** en aldéhyde méthoxylé **19**, puis en aldéhyde hydroxylé **20** et, enfin, en diméthyl-6,11 nitro-2 anthra[2,1-*b*] furanne (**21**) est assurée comme dans le cas de l'analogue monométhylé **8**.

La condensation du formyl-1 hydroxy-2 diméthyl-9,10 anthracène (**20**) avec le bromoacétate d'éthyle fournit également un mélange de diméthyl-6,11 anthra[2,1-*b*]-

furanne (**22**) (2%) et des acide **23** (24%) et ester **24** (34%), avec les produits **25** (19%) et **26** (1%) de déformylation de l'aldéhyde **20**.

Outre ce qu'elles enseignent quant à la réactivité chimique en série anthracénique, ces diverses synthèses contribuent à compléter l'échantillonnage des arénofurannes et de leurs dérivés nitrés dont nous avons entrepris l'étude biologique systématique, dans le but notamment de mieux comprendre, du point de vue pharmacochimique, les exceptionnelles propriétés mutagènes et cancérigènes des nitro-2 naphthofurannes [8,9]. Nous indiquerons ce qu'il en est des nouveaux produits décrits ici, au terme du délai nécessaire à leurs essais biologiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés avec un appareil de Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ont été enregistrés avec un appareil Varian EM 390, les déplacements chimiques sont indiqués en ppm/TMS et les constantes de couplage en Hz. Les spectres infrarouges ont été établis par transformée de Fourier à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer 1710, et les spectres de masse ont été déterminés avec un spectromètre Nermag-Sidar R 10-10 C.

Les aldéhydes hydroxylés **3** et **4** ont été repréparés selon la méthode que nous avons précédemment décrite [2].

Formyl-9 méthoxy-2 anthracène (**5**).

A une solution de 10 g (0,045 mole) de l'aldéhyde **4** dans 350 cm³ d'acétone, on ajoute successivement 7,5 g (0,054 mole) de carbonate de potassium et 5,2 cm³ (6,9 g, 0,055 mole) de sulfate de diméthyle. Après 3 heures de chauffage à l'ébullition, sous agitation, on traite selon l'usage et purifie le produit brut par chromatographie (silicagel, dichlorométhane/cyclohexane 8-2). On obtient 9,5 g (90%) de l'aldéhyde **5** sous forme de longues aiguilles orange, F = 114° (du cyclohexane); *rmn* ¹H (deutériochloroforme): 4,00 (s, OCH₃), 7,18 (d de d, H₃, J_{3,4} = 9 Hz, J_{3,1} = 2,3 Hz), 7,33 à 7,76 (m, H₆ et H₇), 7,88 (d, H₄), 8,00 (dl, H₅, J_{5,6} = 9 Hz), 8,53 (sl, H₁ et H₁₀), 8,83 (dl, H₈, J_{8,7} = 9 Hz), 11,38 (s, CHO); *ir* (tétrachlorure de carbone): 1673 cm⁻¹ (C=O); spectre de masse: (70 eV) (*abundance relative*) 236 (M⁺, 100), 221 (2), 208 (38), 165 (60).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₂O₂: C, 81,34; H, 5,12. Trouvé: C, 81,53; H, 5,18.

Méthoxy-2 anthracène (**6**).

Il est préparé de manière classique à partir d'hydroxy-2 anthracène [2] à l'aide de sulfate de diméthyle (1,2 équivalent) dans l'acétone, en présence de carbonate de potassium (1,2 équivalent). Après purification par chromatographie sur silice (élution au dichlorométhane), on obtient l'éther **6** avec un rendement de 99%: microcristaux beiges, F = 184° (du toluène), litt [14], F = 178°.

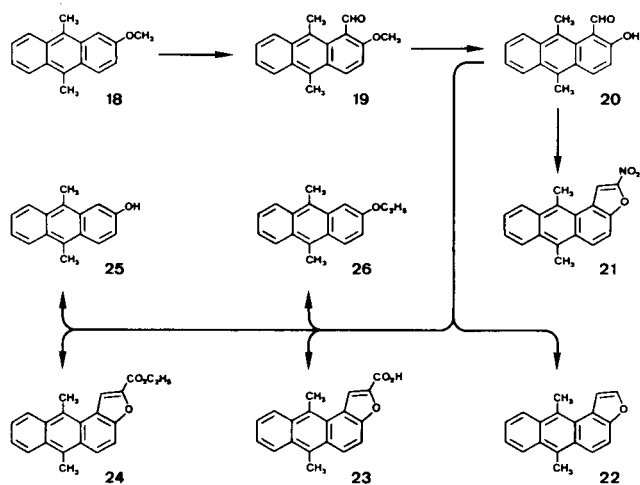
Formyl-1 méthoxy-2 anthracène (**7**) et formyl-9 méthoxy-2 anthracène (**5**).

A une solution de 14,5 cm³ (18,2 g, 0,158 mole) de méthoxydichlorométhane et 34,7 cm³ (60 g, 0,317 mole) de tétrachlorure de titane dans 600 cm³ de dichlorométhane, on ajoute, sous agitation, une solution de 27 g (0,132 mole) de méthoxy-2 anthracène (**6**) dans 600 cm³ de dichlorométhane. Après abandon sous agitation à 20° pendant 90 minutes, le traitement habituel fournit 30,3 g (99%) du mélange inséparable des deux aldéhydes **7** et **5** dans le rapport 2/8 (identification et dosage par *rmn* ¹H).

Formyl-1 hydroxy-2 anthracène (**3**) [2] et formyl-9 hydroxy-2 anthracène (**4**) [2].

On chauffe à l'ébullition pendant 5 minutes, 47 g (0,2 mole) du

Schéma III



mélange des deux aldéhydes **7** et **5** décrits ci-dessus avec 220 g de chlorure de pyridinium anhydre. Dès la fin du chauffage, on verse le mélange réactionnel dans 800 cm³ d'acide chlorhydrique 0,25 N, ajoute 800 cm³ de dichlorométhane et agite pendant 30 minutes. Le solide en suspension (11,5 g) constitué de formyl-9 hydroxy-2 anthracène (**4**), peu soluble, est séparé par filtration. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant, la chromatographie du produit brut sur silice fournit successivement:

a/ Par élution au dichlorométhane: un mélange (10 g) des deux aldéhydes **5** et **3**, que l'on sépare par extraction de l'aldéhyde hydroxylé **3** avec une solution de soude 0,5 N, suivie d'une réprécipitation par l'acide chlorhydrique. On obtient ainsi 3 g (7%) de formyl-1 hydroxy-2 anthracène (**3**) [2] et, par évaporation de la phase organique, 6,5 g (14%) de formyl-9 méthoxy-2 anthracène (**5**) récupéré.

b/ Par élution avec un mélange dichlorométhane/méthanol (98-2): 7 g de formyl-9 hydroxy-2 anthracène (**4**) que l'on joint aux 11,5 g déjà isolés par filtration au début du traitement. Le rendement total en aldéhyde **4** [2] atteint ainsi 18,5 g (42%).

Méthoxy-2 méthyl-9 anthracène (**8**).

On porte progressivement à l'ébullition un mélange de 22,5 g (0,095 mole) de l'aldéhyde **5** et 8 cm³ (8,25 g, 0,165 mole) d'hydrate d'hydrazine dans 200 cm³ de diéthylène glycol. On maintient à l'ébullition pendant 5 minutes, laisse refroidir 15 minutes puis ajoute, en trois portions, 20 g (0,36 mole) de potasse en pastilles. On porte à nouveau à l'ébullition pendant 5 minutes, laisse refroidir à 20° et sépare par filtration les cristaux du composé **8** formé (15,9 g) que l'on lave abondamment à l'eau jusqu'à neutralité du filtrat. L'extraction du filtrat par le dichlorométhane, suivie d'une chromatographie sur silice (élution au dichlorométhane) fournit encore 3 g du composé **8**. Le rendement global s'élève donc à 18,9 g (89%) en ce composé **8**, sous forme d'aiguilles jaune pâle, $F = 142^\circ$ (du cyclohexane); litt [11], $F = 147-149^\circ$; $\text{rmn } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 3,00 (s, CH₃), 3,98 (s, OCH₃), 7,16 (d de d, H₃, J_{3,4} = 9 Hz, J_{3,1} = 2,4 Hz), 7,36 (d, H₁), 7,38 à 7,60 (m, H₆ et H₇), 7,88 (d, H₄), 7,95 (dl, H₅, J_{5,6} = 9 Hz), 8,11 à 8,33 (m, H₈ et H₁₀); spectre de masse: (70 eV) m/z (abondance relative) 222 (M⁺, 100), 207 (2), 191 (4), 179 (50).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₄O: C, 86,45; H, 6,35. Trouvé: C, 86,34; H, 6,32.

Formyl-1 méthoxy-2 méthyl-9 anthracène (**9**) et Formyl-10 méthoxy-2 méthyl-9 anthracène (**10**).

Selon la technique déjà décrite ci-dessus pour la préparation des aldéhydes **5** et **7**, on formyle 7 g (0,0315 mole) de méthoxy-2 méthyl-9 anthracène (**8**) avec 3,6 cm³ (4,6 g, 0,04 mole) de méthyldichlorométhane et 9 cm³ (15,5 g, 0,08 mole) de tétrachlorure de titane, pendant 3 heures et demie. On obtient ainsi 8 g du mélange des deux aldéhydes **9** et **10**, que l'on sépare par chromatographie sur 500 g de silice (élution au dichlorométhane). On isole ainsi successivement:

a/ L'aldéhyde **10** (5,5 g, 70%) sous forme d'aiguilles jaunes, $F = 110^\circ$ (du toluène); $\text{rmn } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 3,00 (s, CH₃), 3,95 (s, OCH₃), 7,26 à 7,40 (m, H₁ et H₂), 7,45 à 7,63 (m, H₆ et H₇), 8,25 (m, H₉), 8,76 à 8,96 (m, H₄ et H₅), 11,35 (s, CHO); ir (tétrachlorure de carbone): 1683 cm⁻¹ (C=O); spectre de masse: (70 eV) m/z (abondance relative) 250 (M⁺, 100), 235 (18), 221 (15), 207 (8), 178 (38).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₄O₂: C, 81,58; H, 5,64. Trouvé: C, 81,86; H, 5,66.

b/ L'aldéhyde **9** (1,85 g, 23%) sous forme de paillettes orange, $F = 174^\circ$ (du toluène), litt [11], $F = 177,5-179^\circ$; $\text{rmn } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 2,80 (s, CH₃), 4,05 (s, OCH₃), 7,27 (d, H₃, J_{3,4} = 9 Hz), 7,38 à 7,66 (m, H₆ et H₇), 7,95 (d de d, H₅, J_{5,6} = 9 Hz, J_{5,7} = 2,5 Hz), 8,06 (d, H₁), 8,16 à 8,34 (m, H₈ et H₁₀), 10,85 (s, CHO); ir (tétrachlorure de carbone): 1683 cm⁻¹ (C=O); spectre de masse: (70 eV) m/z (abondance relative) 250 (M⁺, 100), 233 (32), 221 (4), 218 (20), 207 (25), 189 (28), 178 (40).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₄O₂: C, 81,58; H, 5,64. Trouvé: C, 81,76; H, 5,41.

Formyl-1 hydroxy-2 méthyl-9 anthracène (**11**).

A l'aide d'une seringue, on ajoute, sous agitation, 36 cm³ d'une solution **2 M** de trichlorure de bore (4 équivalents) dans le dichlorométhane, à une solution, sous atmosphère d'azote, préalablement refroidie à -60°, de 4,2 g (0,017 mole) de l'aldéhyde **9** dans 150 cm³ de dichlorométhane. On poursuit l'agitation en laissant revenir à la température ambiante, puis abandonne pendant 4 heures. On hydrolyse par de l'acide chlorhydrique 0,1 N et traite selon l'usage. Après purification par chromatographie sur silice (élution au dichlorométhane), on obtient 4 g (100%) d'aldéhyde *ortho*-hydroxylé **11** microcristaux brillants orange vif, $F = 107^\circ$ (du toluène); $\text{rmn } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 3,06 (s, CH₃), 7,05 (d, H₃, J_{3,4} = 9 Hz), 7,38 à 7,73 (m, H₆ et H₇), 7,96 (d, H₄ et H₅, J_{5,6} = 9 Hz), 8,15 (dl, H₈, J_{8,7} = 9 Hz), 8,18 (sl, H₁₀), 10,37 (s, CHO), 13,88 (s, OH); ir (tétrachlorure de carbone): 1632 cm⁻¹ (C=O); spectre de masse: (70 eV) m/z (abondance relative) 236 (M⁺, 100), 218 (93), 207 (15), 189 (52), 178 (25), 165 (15), 152 (18).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₂O₂: C, 81,34; H, 5,12. Trouvé: C, 81,42; H, 4,97.

Méthyl-11 nitro-2 anthra[2,1-*b*]furanne (**12**).

A une solution, maintenue sous atmosphère d'azote, de 0,56 g (0,0024 mole) d'aldéhyde **11** dans 30 cm³ d'acétone anhydre, on ajoute successivement, sous agitation, 0,66 g (0,048 mole) de carbonate de potassium anhydre et 0,66 g (0,048 mole) de bromonitrométhane. Après 24 heures d'agitation à 20°, on élimine les sels minéraux par filtration et évapore l'acétone sous pression réduite à 20°. Le résidu de l'évaporation, chromatographié sur silice (élution au dichlorométhane), fournit successivement 0,27 g (48%) d'aldéhyde **11** récupéré puis 0,35 g (50%) de nitroalcool [15].

Cet intermédiaire brut ainsi obtenu est déshydraté par chauffage à l'ébullition pendant une heure de sa solution toluénique (10 cm³) additionnée de 2 mg d'acide *para*-toluène sulfonique. Le toluène est éliminé et la chromatographie du produit brut sur silice (élution au dichlorométhane) fournit 0,185 g (28%) de dérivé nitré **12**, aiguilles orange vif, $F = 248^\circ$ (du toluène); $\text{rmn } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 3,27 (s, CH₃), 7,53 à 7,73 (m, H₄, H₈ et H₉), 8,08 (d, H₇, J_{7,8} = 9 Hz), 8,13 (d, H₅, J_{5,4} = 9 Hz), 8,40 (d, H₁₀, J_{10,9} = 9 Hz), 8,45 (s, H₁ et H₂); ir (bromure de potassium): 1510 et 1349 cm⁻¹ (NO₂); spectre de masse: (70 eV) m/z (abondance relative) 277 (M⁺, 55), 219 (40), 203 (60), 202 (100), 189 (22), 176 (10).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₁NO₃: C, 73,64; H, 4,00; N, 5,05. Trouvé: C, 73,51; H, 3,90; N, 5,00.

Méthyl-11 anthra[2,1-*b*]furanne (**13**), carboxy-2 méthyl-11 anthra[2,1-*b*]furanne (**14**), éthoxycarbonyl-2 méthyl-11 anthra[2,1-*b*]furanne (**15**), hydroxy-2 méthyl-9 anthracène (**16**) et éthoxy-2 méthyl-9 anthracène (**17**).

A une solution, maintenue sous atmosphère d'azote, de 3 g (0,0127 mole) d'aldéhyde **11** dans 40 cm³ de diméthylformamide anhydre, on ajoute successivement 1,7 cm³ (2,56 g, 0,0153 mole) de bromoacétate d'éthyle et 3,5 g (0,0254 mole) de carbonate de potassium. Après 75 minutes de chauffage à l'ébullition au reflux, on laisse refroidir et verse dans un mélange de 400 cm³ d'eau et 400 cm³ de dichlorométhane. Le sel de potassium de l'acide **14**, pratiquement insoluble dans le milieu, est séparé par filtration et lavé avec deux fois 20 cm³ de dichlorométhane. Le filtrat est épuisé cinq fois avec 50 cm³ de dichlorométhane. Ces divers extraits sont réunis, puis lavés à l'eau, séchés et le solvant en est éliminé. On obtient ainsi 1,5 g d'un mélange des quatre composés **13**, **15**, **16** et **17** que l'on sépare par chromatographie sur silice (80 g):

a/ En commençant l'élution avec un mélange cyclohexane/dichlorométhane (8-2), on isole 0,05 g (1,7%) de méthyl-11 anthra[2,1-*b*]furanne (**13**), microcristaux jaune pâle, $F = 124^\circ$; $\text{rmn } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 3,26 (s, CH₃), 7,42 à 8,10 (m, H₁, H₂ et 5H aromatiques), 8,26 à 8,43 (m, H₆ et H₇); spectre de masse: (70 eV) m/z (abondance relative) 232 (M⁺, 100), 217 (2), 215 (3), 202 (30).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₂O: C, 87,90; H, 5,21. Trouvé: C, 87,51; H, 5,39.

b/ La poursuite de l'élution par le même mélange que précédemment fournit 0,07 g (2%) d'éthoxy-2 méthyl-9 anthracène (**17**), microcristaux

brillants jaune pâle, $F = 123^\circ$ (de l'éther de pétrole); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériochloroforme): 1,50 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 7.5$ Hz), 2,98 (s, CH_3), 4,21 (q, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 7,16 (d de d, H_3 , $J_{3,4} = 9$ Hz, $J_{3,1} = 2.5$ Hz), 7,36 (d, H_1), 7,33 à 7,56 (m, H_6 et H_7), 7,86 (d, H_4), 7,93 (d, H_2), 8,20 (d, H_8 , $J_{8,7} = 9$ Hz), 8,24 (sl, H_{10}); spectre de masse: (l. C., NH_3) m/z (abondance relative) 237 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$: C, 86,40; H, 6,82. Trouvé: C, 86,30; H, 6,85.

c/ En éluant ensuite avec du dichlorométhane pur, on obtient 0,81 g (20%) d'éthoxycarbonyl-2 méthyl-11 anthra[2,1-*b*]furanne (**15**) aiguilles beiges, $F = 172^\circ$ (du toluène, avec changement allotropique à 164°); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériochloroforme): 1,46 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 7.5$ Hz), 3,20 (s, CH_3), 4,47 (q, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 7,37 à 7,60 (m, H_6 et H_9), 7,63 (d, H_4 , $J_{4,5} = 9$ Hz), 7,90 (d, H_2), 8,00 (d, H_7 , $J_{7,8} = 9$ Hz), 8,23 (d, H_1 , $J_{1,4} = 0.9$ Hz), 8,28 à 8,43 (m, H_{10}), 8,33 (sl, H_5); ir (tétrachlorure de carbone): 1732 et 1717 cm^{-1} (C=O); spectre de masse: (l. C., NH_3) m/z (abondance relative) 322 ($[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, 100), 305 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 50).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 78,93; H, 5,30. Trouvé: C, 78,91; H, 5,23.

d/ La fin de l'éluant par le dichlorométhane fournit l'hydroxy-2 méthyl-9 anthracène (**16**), 0,085 g (3%), microcristaux brillants ambrés, $F = 156^\circ$ (du toluène); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériochloroforme): 2,93 (s, CH_3), 5,03 (sl, OH), 7,10 (d de d, H_3 , $J_{3,4} = 9$ Hz, $J_{3,1} = 2.5$ Hz), 7,30 à 7,55 (m, H_1 , H_6 et H_7), 7,90 (d, H_2), 7,93 (d, H_5 , $J_{5,6} = 9$ Hz), 8,16 (d, H_8 , $J_{8,7} = 9$ Hz), 8,23 (sl, H_{10}); ir (tétrachlorure de carbone): 3604 cm^{-1} (OH); spectre de masse: (l. C., NH_3) m/z (abondance relative) 226 ($[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, 2), 209 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$: C, 86,51; H, 5,81. Trouvé: C, 86,51; H, 5,92.

Enfin, l'acidification par l'acide chlorhydrique de la phase aqueuse, dans laquelle le sel de potassium de l'acide **14** a été remis en suspension, libère 1,88 g (51%) de carboxy-2 méthyl-11 anthra[2,1-*b*]furanne (**14**), microcristaux jaune verdâtre, $F > 260^\circ$ (digestion dans l'acétone); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (DMSO- d_6): 3,23 (s, CH_3), 7,50 à 7,73 (m, H_6 et H_9), 7,83 (d, H_4 , $J_{4,5} = 9$ Hz), 8,13 (d, H_2 et H_7 , $J_2 = 9$ Hz), 8,30 (s, H_1), 8,43 (dl, H_{10} , $J_{10,9} = 9$ Hz), 8,58 (s, H_5), 12,50 à 14,00 (ép., OH); ir (bromure de potassium): 1680 cm^{-1} (C=O); spectre de masse: (70 eV) m/z (abondance relative) 276 (M^+ , 100), 231 (25), 202 (90), 189 (10), 176 (10).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 78,25; H, 4,38. Trouvé: C, 78,69; H, 4,46.

Méthoxy-2 diméthyl-9,10 anthracène (**18**).

On procède comme pour la préparation du dérivé mono-méthylé **8** à partir de 11 g (0,044 mole) de l'aldéhyde **10** 4 cm^3 (4,1 g, 0,083 mole) d'hydrate d'hydrazine et 10 g (0,18 mole) de potasse dans 100 cm^3 de diéthylène glycol. On isole, par filtration, 6,9 g et par extraction, 3 g, soit au total 9,9 g (95%) du composé réduit **18** en microcristaux jaunes, $F = 136\text{-}137^\circ$ (du cyclohexane); litt [13], $F = 138^\circ$; $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériochloroforme): 3,00 et 3,03 (2 x s, CH_3 et CH_3), 3,98 (s, OCH_3), 7,24 (d de d, H_3 , $J_{3,4} = 9$ Hz, $J_{3,1} = 2,3$ Hz), 7,36 à 7,55 (m, H_1 , H_6 et H_7), 8,26 (dl, H_5 et H_8 , $J_2 = 9$ Hz), 8,36 (d de d, H_2 , $J_{2,1} = 0,5$ Hz); spectre de masse: (70 eV) m/z (abondance relative) 236 (M^+ , 100), 221 (15), 193 (45), 178 (30).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$: C, 86,40; H, 6,82. Trouvé: C, 86,58; H, 6,62.

Formyl-1 méthoxy-2 diméthyl-9,10 anthracène (**19**).

La formylation, selon la technique décrite pour la synthèse des aldéhydes **5** et **7**, de 3 g (0,013 mole) de méthoxy-2 diméthyl-9,10 anthracène (**18**) par 1,88 cm^3 (2,39 g, 0,021 mole) de méthoxydichlorométhane et 4,6 cm^3 (7,89 g, 0,042 mole) de tétrachlorure de titane, pendant 20 heures à 20° , fournit, après chromatographie, 2,11 g (63%) de l'aldéhyde **19** en paillettes orange vif, $F = 193^\circ$ (du toluène); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériochloroforme): 2,76 (s, CH_3), 3,01 (s, CH_3), 4,05 (s, OCH_3), 7,25 (d, H_3 , $J_{3,4} = 9$ Hz), 7,41 à 7,56 (m, H_6 et H_7), 8,15 à 8,30 (m, H_5 et H_8), 8,44 (d, H_2), 10,76 (s, CHO); ir (tétrachlorure de carbone): 1676 cm^{-1} (C=O); spectre de masse: (70 eV) m/z (abondance relative) 264 (M^+ , 100), 247 (40), 232 (20), 221 (20), 189 (22), 178 (20), 165 (15).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 81,79; H, 6,10. Trouvé: C, 81,73; H, 6,17.

Formyl-1 hydroxy-2 diméthyl-9,10 anthracène (**20**).

En utilisant la même technique que pour préparer le composé **11**, on obtient, à partir de 5,7 g (0,022 mole) de formyl-1 méthoxy-2 diméthyl-9,10 anthracène (**19**) et 40 cm^3 d'une solution 2 *M* de trichlorure de bore dans le dichlorométhane, 4,73 g (87%) d'aldéhyde *ortho*-hydroxylé **20**, microcristaux rouge vif, $F = 121^\circ$ (du toluène); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériochloroforme): 2,96 et 3,00 (2 x s, CH_3 et CH_3), 7,06 (d, H_3 , $J_{3,4} = 9$ Hz), 7,46 à 7,76 (m, H_6 et H_7), 8,04 à 8,25 (m, H_2 et H_5), 8,33 (dl, H_4), 10,18 (s, CHO), 13,58 (s, OH); ir (tétrachlorure de carbone): 1631 cm^{-1} (C=O); spectre de masse: (70 eV) m/z (abondance relative) 250 (M^+ , 35), 232 (45), 203 (12), 189 (12), 178 (10), 149 (20), 101 (22), 81 (45), 69 (100).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 81,58; H, 5,64. Trouvé: C, 81,49; H, 5,59.

Diméthyl-6,11 nitro-2 anthra[2,1-*b*]furanne (**21**).

L'application de la technique utilisée pour préparer le dérivé nitré **12** à 0,5 g (0,002 mole) de formyl-1 hydroxy-2 diméthyl-9,10 anthracène (**20**), 0,55 g (0,004 mole) de carbonate de potassium et 0,55 g (0,004 mole) de bromonitrométhane fournit le nitroalcool brut à côté de 0,3 g (60%) d'aldéhyde **20** récupéré. La déshydratation de l'intermédiaire nitroalcoolique [15] suivie d'une séparation chromatographique donne 0,09 g (16%) de nitroanthrafuranne **21**, aiguilles rouge vif, $F = 220^\circ$ (du toluène); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériochloroforme): 3,12 (s, CH_3), 3,18 (s, CH_3), 7,53 à 7,75 (m, H_6 et H_9), 7,63 (d, H_4 , $J_{4,5} = 9$ Hz), 8,27 à 8,45 (m, H_7 et H_{10}), 8,36 (d, H_2 , $J_{2,1} = 0,9$ Hz), 8,50 (d, H_5); ir (bromure de potassium): 1536 et 1346 cm^{-1} (NO_2); spectre de masse: (70 eV) m/z (abondance relative) 291 (M^+ , 80), 261 (20), 246 (7), 233 (30), 215 (100), 202 (90), 189 (52), 176 (15), 163 (15), 151 (15).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C, 74,22; H, 4,50; N, 4,81. Trouvé: C, 74,16; H, 4,26; N, 4,84.

Diméthyl-6,11 anthra[2,1-*b*]furanne (**22**), carboxy-2 diméthyl-6,11 anthra[2,1-*b*]furanne (**23**), éthoxycarbonyl-2 diméthyl-6,11 anthra[2,1-*b*]furanne (**24**), hydroxy-2 diméthyl-9,10 anthracène (**25**) et éthoxy-2 diméthyl-9,10 anthracène (**26**).

Dans les mêmes conditions que pour la synthèse des composés **13** à **17**, on condense 3 g (0,012 mole) d'aldéhyde *ortho*-hydroxylé **20** avec 1,6 cm^3 (2,4 g, 0,014 mole) de bromoacétate d'éthyle et 3,3 g (0,024 mole) de carbonate de potassium. Le résidu d'évaporation de la phase organique (2,5 g) est chromatographié sur silice (80 g) et fournit:

a/ En commençant l'éluant avec du cyclohexane, 0,06 g (2%) de diméthyl-6,11 anthra[2,1-*b*]furanne (**22**) en microcristaux jaune pâle, $F = 130^\circ$; $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériochloroforme): 3,10 (s, CH_3), 3,25 (s, CH_3), 7,43 à 7,62 (m, H_1 , H_6 et H_9), 7,68 (d de d, H_3 , $J_{3,4} = 9,5$ Hz, $J_{3,1} = 0,9$ Hz), 7,75 (d, H_2 , $J_{2,1} = 2,2$ Hz), 8,17 (d, H_5), 8,27 à 8,47 (m, H_7 et H_{10}); spectre de masse: (70 eV) m/z (abondance relative) 246 (M^+ , 100), 231 (30), 215 (15), 202 (20), 189 (5).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}$: C, 87,78; H, 5,73. Trouvé: C, 87,89; H, 5,89.

b/ En poursuivant l'éluant avec du cyclohexane, 0,035 g (1%) d'éthoxy-2 diméthyl-9,10 anthracène (**26**), microcristaux jaune pâle, $F = 136^\circ$ (de l'éther de pétrole); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériochloroforme): 1,51 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 7.5$ Hz), 3,00 et 3,07 (2 x s, CH_3 et CH_3), 4,23 (q, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 7,24 (d de d, H_3 , $J_{3,4} = 9$ Hz, $J_{3,1} = 2,6$ Hz), 7,38 à 7,56 (m, H_1 , H_6 et H_7), 8,17 à 8,38 (m, H_4 , H_5 et H_8); spectre de masse: (30 eV) m/z (abondance relative) 250 (M^+ , 100), 222 (20), 207 (15), 193 (25).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 86,36; H, 7,25. Trouvé: C, 86,22; H, 7,21.

c/ En éluant avec du dichlorométhane, 1,3 g (34%) d'éthoxycarbonyl-2 diméthyl-6,11 anthra[2,1-*b*]furanne (**24**), microcristaux jaune pâle, $F = 149^\circ$ (du toluène à -30°); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériochloroforme): 1,47 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 7.5$ Hz), 3,08 (s, CH_3), 3,22 (s, CH_3), 4,50 (q, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 7,48 à 7,76 (m, H_4 , H_6 et H_9), 8,23 à 8,48 (m, H_1 , H_5 , H_7 et H_{10}); ir (tétrachlorure de carbone): 1731 et 1718 cm^{-1} (C=O); spectre de masse: (70 eV) m/z (abondance relative) 318 (M^+ , 100), 290 (62), 275 (10), 215 (40), 202 (40), 189 (12).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 79,23; H, 5,70. Trouvé: C, 79,67; H, 5,78.

d/ La poursuite de l'éluant avec du dichlorométhane fournit 0,5 g (19%) d'hydroxy-2 diméthyl-9,10 anthracène (**25**), microcristaux jaune

d'or, $F = 223^\circ$ (du toluène); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme/DMSO- d_6 , 9/1): 2,96 et 3,03 (2 x s, CH_3 , et CH_3), 7,23 (d de d, H_3 , $J_{3,4} = 9,5$ Hz, $J_{3,1} = 2,4$ Hz), 7,33 à 7,51 (m, H_6 et H_7), 7,57 (d, H_1), 8,13 à 8,35 (m, H_4 , H_5 et H_8), 9,12 (s, OH); spectre de masse: (I. C., NH_3) m/z (abondance relative) 240 ($[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, 2), 223 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$: C, 86,45; H, 6,35. Trouvé: C, 86,10; H, 6,32.

Enfin, comme dans le cas du composé **14**, l'acidification de la phase aqueuse, à laquelle on a ajouté le sel de potassium de l'acide **23** isolé au début du traitement, fournit 0,83 g (24%) de carboxy-2 diméthyl-6,11 anthra[2,1-*b*]furanne (**23**), microcristaux jaune verdâtre, $F > 260^\circ$ (après digestion dans l'acétone); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (DMSO- d_6): 3,10 (s, CH_3), 3,20 (s, CH_3), 7,40 à 7,90 (m, H_4 , H_8 et H_9), 8,10 à 8,55 (m, H_1 , H_5 , H_7 et H_{10}), OH indiscernable: ir (bromure de potassium): 1682 cm^{-1} (C=O); spectre de masse: (70 eV) m/z (abondance relative) 290 (M^+ , 100), 275 (10), 246 (10), 215 (25), 202 (20), 189 (10).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 78,61; H, 4,86. Trouvé: C, 79,01; H, 5,02.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] P. Demerseman, J. Einhorn, J. -F. Gourvest et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 39 (1985).
- [2] C. Bilger, P. Demerseman et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 735 (1985).
- [3] P. Demerseman, B. Tric, H. Strapelias et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 1337 (1985).
- [4] C. Bilger, P. Demerseman et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, 807 (1986).
- [5] B. Jollès, P. Demerseman, O. Chalvet, H. Strapelias, T. Herning, M. Duquesne et R. Royer, *Chemico-biological Inter.*, sous presse.
- [6] P. Quillardet, J. Jenek, P. Demerseman, R. Royer et M. Hofnung, *Mutat. Res.*, **172**, 223 (1986).
- [7] P. Quillardet, C. Bilger, P. Demerseman, R. Royer et M. Hofnung, *Mutat. Res.*, sous presse.
- [8] R. Royer et J. -P. Buisson, "Etude pharmacochimique d'une nouvelle série de réactifs puissamment mutagènes et cancérigènes: les nitro-2 naphthofurannes", *Ann. Pharm. France*, **44**, 177 (1986).
- [9] R. Royer, "Toxicomodulation du motif nitro-2 furanne", *Actualités de Chimie thérapeutique*, 13e série, Société de Chimie thérapeutique, éd, Châtenay-Malabry, France, 1986, 331.
- [10] J. L. Ferrari et I. M. Hunsberger, *J. Org. Chem.*, **25**, 485 (1960).
- [11] M. Iwata et S. Emoto, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **47**, 1687 (1974).
- [12] G. Lock, *Chem. Ber.*, **61**, 2234 (1928).
- [13] P. de Bruyn, *C. R. Acad. Sci.*, **228**, 1809 (1949).
- [14] C. J. Sanchowala, B. C. Subbarao, M. K. Unni et K. Venkateraman, *Indian J. Chem.*, **1**, 19 (1963).
- [15] A. Tromelin, P. Demerseman et R. Royer, *Synthesis*, 1074 (1985).

English Summary.

A route to 1-formyl-2-hydroxy-9-methylantracene and 1-formyl-2-hydroxy-9,10-dimethylantracene is described. These two aldehydes were further converted into mono- or dimethylantra[2,1-*b*]furans, besides the corresponding acids and esters, by condensation with ethyl bromoacetate. The related mono- or dimethyl-2-nitroanthra[2,1-*b*]furans were also prepared by reaction between the above aldehydes and bromonitromethane, followed by heating in toluene in the presence of *p*-toluene-sulfonic acid.