

## FURANNES ET PYRROLES DISUBSTITUES EN 2,3—XV

### SYNTHESE DE BENZO(f)FURO(2,3-c)(10H)-OXEPINONES-4 ET LEUR TRANSFORMATION EN FURONAPHTOQUINONES

C. RIVALLE, E. BISAGNI\* et J. ANDRE-LOUISFERT

Fondation Curie, Institut du Radium, Section de Biologie, Laboratoire de Synthèse Organique,  
Bâtiment 110, 15 rue Georges Clémenceau, 91405—Orsay, France

(Received in France 1 March 1974; Received in the UK for publication 8 April 1974)

**Résumé**—Certains chlorures d'acides aryloxyméthyl-2 furyl-3 carboxyliques sont cyclisés par le chlorure stannique en benzo[f]furo[2,3-c](10H)oxépinones-4. Ces dernières se réarrangent en présence de potasse pour donner les furo [2,3-b] naphtoquinones correspondantes. La même série de transformations a été effectuée en partant du chlorure de l'acide ( $\beta$ -naphtyloxyméthyl)-2 furanne carboxylique-3.

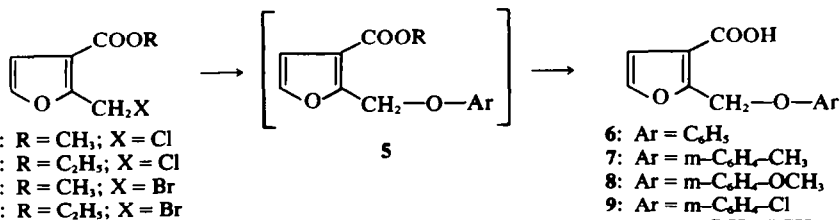
**Abstract**—2-Aryloxymethyl 3-furoyl chlorides are cyclised by stannic chloride to give benzo(f)furo(2,3-c)(10H)oxepin-4-ones. These compounds are rearranged through the action of potassium hydroxide into furo[2,3-b]naphthoquinones. The same typical transformations were obtained with 2-( $\beta$ -naphthylloxymethyl) 3-furoyl chloride.

Dans l'article précédent de la série, nous avons montré qu'une méthode de synthèse rapide et unique permettait d'obtenir les halogénométhyl-2 carbalcoxy-3 furannes non substitués sur leurs positions 4 et 5.<sup>1</sup> Ces composés sont à considérer comme des matières premières intéressantes pour la préparation d'hétérocycles variés encore peu connus ou jamais décrits mais susceptibles de présenter quelque intérêt dans plusieurs domaines de la chimie thérapeutique, notamment en chimiothérapie anticancéreuse.

Dans le présent mémoire, nous décrivons l'une des multiples synthèses qui sont réellement rendues possibles par leur intermédiaire.

#### SYNTHESE DES MATIERES PREMIERS

Parmi les halogénométhyl-2 carbalcoxy-3 furannes 1 à 4 aisément accessibles,<sup>1</sup> ceux qui sont les plus facilement obtenus en quantités importantes à partir de produits commerciaux sont les dérivés bromés 3 et 4. Pour les différentes synthèses réalisées au cours de ce travail, nous les avons donc préférés à leurs analogues chlorés 1 et 2.



Le bromométhyl-2 carbométhoxy-3 furanne 3 et le bromométhyl-2 carbéthoxy-3 furanne 4 réagissent normalement avec les phénols en présence de carbonate de potassium et dans l'acétone pour donner les aryloxyméthyl-2 carbalcoxyfurannes-3 5, que nous avons directement saponifiés en acides correspondants. En utilisant le phénol, le m-crésol, le m-méthoxyphénol, le m-chlorophénol, le p-méthoxyphénol, le diméthoxy-3,5 phénol et le  $\beta$ -naphtol, nous avons obtenu ainsi les acides 6 à 12 du Tableau A.

Le pentachlorure de phosphore en solution benzénique transforme normalement les acides 6 à 12 pour donner respectivement les chlorures 13 à 19 qui, même à l'état brut, sont assez purs pour être engagés tels quels dans les réactions suivantes. Le chlorure de thionyle et l'oxychlorure phosphore par contre conduisent à des mélanges qui se décomposent à la distillation.

#### OBTENTION DE BENZO-FURO-OXEPINONES

Nous pensons que dans les conditions de la réaction de Friedel et Crafts, ces divers chlorures

Tableau A

réagiraient par voie intramoléculaire pour donner des furo - benzo - oxépinones. Il en est bien ainsi pour un certain nombre de cas, mais les rendements sont très rarement supérieurs à 50%, il est parfois malaisé de caractériser les produits cyclisés, et il arrive même que la réaction échoue totalement. Par exemple, en traitant les chlorures d'acides 14, 15 et 19 (Tableau B) par le chlorure stannique en solution dans le chlorure de méthylène, nous avons isolé les benzo - furo - oxépinones correspondantes 21a, 22a et 25a. En revanche, l'obtention des furo-oxépinones 20a, 23a et 24a est laborieuse au départ des chlorures d'acides 13, 17 et 18. Elles se sont formées en faible rendement et ont été caractérisées par leurs oximes 20b, 23b et 24b.

Quant au chlorure de l'acide (m - chlorophénoxy)-2 furanne carboxylique - 3 16, il n'a pas permis d'isoler, ni de caractériser, le composé cyclisé normalement attendu. L'insuffisance de l'activation du sommet en ortho de l'oxygène phénolique et la réactivité du sommet 5 du noyau furannique, expliquent ces résultats ainsi que les résinifications assez importantes observées au départ des chlorures 13, 17, 18 et surtout 16.

Cela limite certainement la portée de cette voie de synthèse des benzo[f]furo[2,3-c] (10H)oxépinones-4. A notre connaissance, la méthode décrite est néanmoins la première qui permette d'accéder à ce type de composés qui étaient encore inconnus.

#### REARRANGEMENT DES BENZO-FURO-OXÉPINONES EN FURONAPHTOQUINONES

A l'origine, nous voulions obtenir les benzo-furo-oxépinones pour étudier leur éventuel réarrangement sous l'influence de la chaleur. En effet, les benzo - furo - oxépinones sont en quelque sorte des vinylogues cycliques des  $\alpha$  - aryloxy - acétophénonés et -pinacolones qui subissent la réaction:

$$\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R} \xrightarrow{270-320^\circ} \text{Ar}-\text{CHO} + \text{divers produits,}^3$$
 mais le mécanisme probable de cette dernière, que nous avons proposé,<sup>3</sup> ne tranche pas sur le point de savoir si le réarrangement

$$\text{Ar}-\text{O}-\text{C} \longrightarrow \text{Ar}-\text{C}=\text{O}$$
 précède, ou suit, la rupture de la partie  $\text{R}-\text{C}=\text{O}$  de la molécule.

Or, la structure cyclique des benzo-furo-oxépinones devait permettre d'éclaircir ce problème, car il est évident que si le réarrangement constitue le premier évènement, les entités intermédiaires qui pouvaient en être issues auraient été stabilisées par résonnance pour conduire à un produit réarrangé ayant conservé l'ensemble de son enchaînement hydrocarboné. De plus, en cas de succès, certains des composés attendus devaient être apparentés à deux produits naturels, le lapachol et la juglone, dont le premier présente une certaine activité antitumorale.<sup>4</sup>

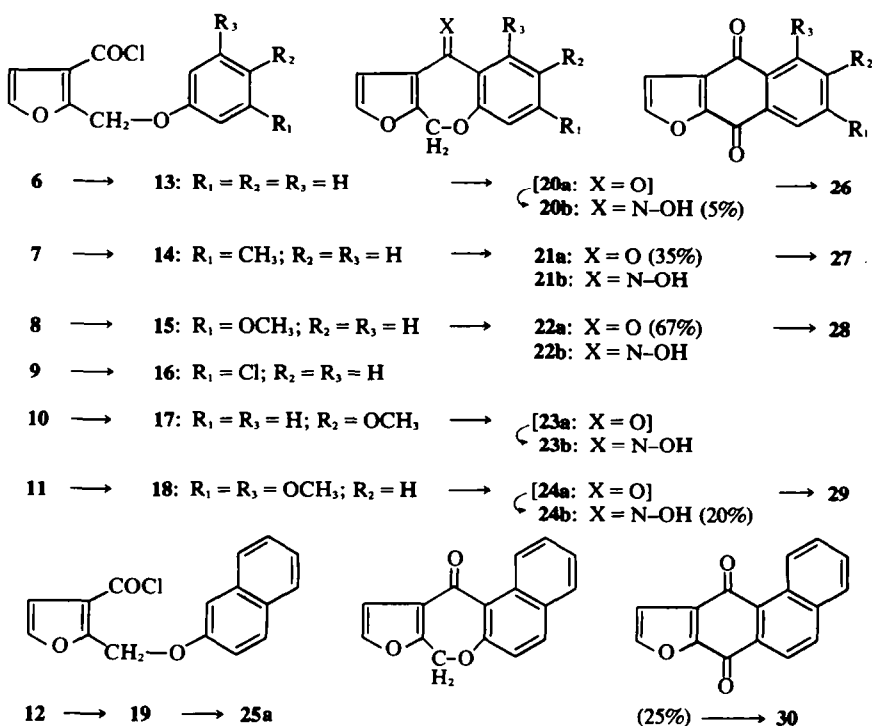


Tableau B

En fait, nous avons étudié le comportement des composés **21a**, **22a** et **25a** à 250–300°, mais dans tous les cas, nous avons observé une décomposition pratiquement complète du produit, sans pouvoir mettre en évidence la moindre trace du dérivé réarrangé.

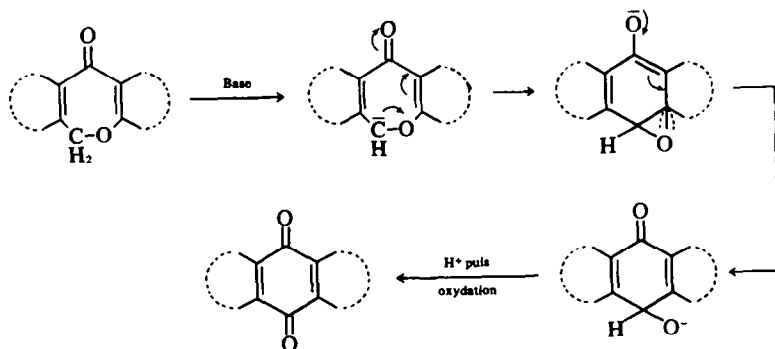
Le problème évoqué concernant le réarrangement  $\text{Ar}-\text{O}-\text{C} \rightarrow \text{Ar}-\text{C}=\text{O}$  reste donc posé, encore qu'un travail récent se rapportant aux benzo[b]oxépines ait montré que les dérivés de cet hétérocycle se réarrangent par voie thermique en donnant les hydroxynaphtalènes correspondants, sans altération ni dégradation de la molécule originelle.<sup>3</sup>

Cependant, les benzo-furo-oxépines **20a**, **21a**, **22a**, **24a** et **25a** subissent bien un

Cependant, les spectres IR et de RMN de toutes les benzo-furo-oxépines et furo-naphtoquinones sont en parfait accord avec les formules qui leur ont été attribuées.

Nos résultats concernant la transformation des benzo[f]furo[2,3-c](10-H)oxépines-4 en furo[2,3-b]naphtoquinones sont à rapprocher de plusieurs exemples comparables déjà décrits: dibenzo[b,e]oxépines,<sup>6</sup> benzo[b]oxépines,<sup>7</sup> benzo[b]1,4-oxazépines<sup>8</sup> et même benzo[b]1,4-thiazépines<sup>9</sup> qui se réarrangent également avec raccourcissement de leur cycle à 7 chaînons, suivant un mécanisme certainement identique à celui qui nous intéresse.

Pour l'ensemble des transformations en question, les différents auteurs s'accordent pour proposer un mécanisme réactionnel conforme à celui schématisé ci-dessous:



réarrangement du même type que celui envisagé précédemment. En les chauffant dans l'éthanol à reflux, en présence de potasse en excès, elles donnent lieu à un rétrécissement de cycle pour donner respectivement les furonaphtoquinones **26** à **30** du Tableau B qui nous intéressaient sur le plan biologique.

Quant à la structure des divers produits obtenus au cours de ce travail, il pourrait y avoir une ambiguïté dans les cas de **21a**, **22a** et leurs dérivés.

Nous pensons qu'il rend parfaitement compte des résultats que nous-mêmes avons enregistrés.

En conclusion, nous avons décrit une méthode de synthèse, de portée limitée, des benzo[f]furo[2,3-c](10-H)oxépines-4 et leur transformation en furo[2,3-b]naphtoquinones sous l'influence de la potasse a permis d'étendre à une nouvelle série hétérocyclique un réarrangement déjà décrit par ailleurs, ce qui apporte une nouvelle preuve de son caractère probablement très général.

Tableau C

Composé	F (°C)	Rendement %* (Solvant de recristallisation)	Pt d'Eb de l'ester éthylique 5 Correspondant	Calculé %		Analyses			
				C	H	Cl	C	H	Cl
6	109–110	63 <sup>a</sup>	Eb <sub>11</sub> = 190	66.05	4.62		66.16	4.72	
7	119–120	60 <sup>b</sup>	Eb <sub>12</sub> = 190–195	67.23	5.21		67.35	5.16	
8	83	55 <sup>c</sup>	Eb <sub>12</sub> = 215	62.90	4.87		62.99	4.86	
9	116	60 <sup>c</sup>	Eb <sub>15</sub> = 206–208	57.05	3.56	14.06	57.18	3.61	14.43
10	128	30 <sup>a</sup>	Eb <sub>11</sub> = 215	62.90	4.87		63.20	4.89	
11	130–131	23 <sup>b</sup>	Eb <sub>20</sub> = 245–250	60.43	5.07		60.15	4.96	
12	175	43 <sup>b</sup>		71.63	4.51		71.55	4.74	

\*Les rendements sont calculés en produit pur par rapport au dérivé furannique bromé mis en oeuvre.

<sup>a</sup>Benzène.

<sup>b</sup>Ethanol.

<sup>c</sup>Mélange benzène-cyclohexane 50–50 v/v.

Tableau D

Acide de départ	n° du composé obtenu: (a) cétone; (b) oxime	F °C (Solvant de recristallisation)*	Analyses						RMN* en ppm				
			Calculé %			Trouvé %			δ CH <sub>2</sub>	δ Protons furanniques		Solvant	
			C	H	N	C	H	N		H <sub>(2)</sub> doublet	H <sub>(3)</sub> doublet		
6	20b	165-175°	66.97	4.22	6.51	66.94	4.27	6.73	—	—	—	—	
7	21a	92-93°	72.89	4.71		72.89	4.66				7.3	6.9	(d)
	21b	178-193°	68.11	4.84	6.11	67.88	4.85	5.95	5.1	7.6	7.25		(e)
8	22a	71-73°	67.82	4.38		67.94	4.19		†5.1	7.3	6.85		(f)
	22b	175-195°	63.67	4.52	5.71	63.88	4.73	5.57	5.1	7.55	7.25		(e)
10	23b	161°	63.67	4.52	5.71	63.39	4.68	5.66	5.05	7.6	7.2		(e)
	24b	210-230°	61.09	4.76	5.09	60.94	4.81	5.11	5.0	7.55	6.95		(e)
12	25a	126°	76.79	4.03		76.97	4.11		5.1	7.3	6.95		(f)

\* (a): benzène; (b): éthanol; (c): méthanol; (d): CDCl<sub>3</sub>; (e): DMSO-D<sub>6</sub>; (f): CCl<sub>4</sub>.

† Pour la cétone 22a on observe distinctement un système ABX pour les protons benzéniques 5, 6, 8: δA(H<sub>5</sub>) = 7.95; δB(H<sub>6</sub>) = 6.65; δX(H<sub>8</sub>) = 6.5; J<sub>a-b</sub> = 9 Hz; J<sub>b-x</sub> = 2 Hz.

J<sub>H2-H3</sub> toujours égal à 2Hz

## PARTIE EXPERIMENTALE

## Techniques générales

Les points de fusion ont été mesurés au microscope à platine chauffante et ne sont pas corrigés. Les microanalyses élémentaires ont été réalisées par le Service de Microanalyse du CNRS (Gif - sur - Yvette - Thiais). Les spectres infra-rouge ont été enregistrés dans les conditions habituelles;<sup>3</sup> seules les fréquences d'absorption les plus caractéristiques des fonctions présentes sont mentionnées. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été établis à la fréquence de 60 MHz sur un appareil Hitachi-Perkin Elmer, les valeurs des déplacements chimiques sont mesurés en  $\delta$  (ppm) à partir de la raie du tétraméthylsilane prise comme zéro de référence.

## Préparation des acides 6 à 12 du Tableau C

0.1 Mole du dérivé bromé 4' (23.3 g) et 0.11 mole du phénol voulu sont dissous dans 60 cm<sup>3</sup> d'acétone et chauffés à reflux pendant 24 h en présence de 15 g de carbonate de potassium. Le mélange est versé dans l'eau glacée, acidifié progressivement par l'acide chlorhydrique et l'huile formée est extraite au chloroforme. Après lavage à la soude diluée froide, le solvant est séché sur sulfate de sodium puis distillé sous pression réduite. Sauf dans le cas de la préparation de l'acide 12 où l'ester a été saponifié directement, le résidu est distillé à la température indiquée dans le Tableau C. L'ensemble de l'ester est ensuite saponifié en le chauffant pendant 24 h dans l'éthanol à reflux en présence de potasse en excès de 10%. Après évaporation de l'éthanol, le résidu est repris dans l'eau, extrait au chloroforme et la phase aqueuse est acidifiée par l'acide chlorhydrique. Après recristallisation dans le solvant indiqué, les acides 6 à 12 forment des microcristaux incolores.

Les rendements enregistrés à partir du furanne bromé 3 sont identiques à ceux indiqués dans le Tableau C.

## Formation des oxépinones et de leurs oximes du Tableau D

0.1 Mole de l'acide voulu et 0.1 mole de pentachlorure de phosphore sont mis en suspension dans 200 cm<sup>3</sup> de benzène sec et ce mélange est agité à la température ambiante pendant 4 h. Après évaporation à 80° sous pression réduite, le résidu est repris dans 200 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène sec, et à ce nouveau mélange, on ajoute, en 5 min, 0.1 mole de chlorure stannique. L'ensemble est agité à la température du laboratoire pendant

24 h puis versé dans 200 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique N et agité pendant au moins 24 h.

La phase organique décantée est lavée à l'eau, 3 à 4 fois avec de l'acide chlorhydrique N, de nouveau à l'eau puis à la soude diluée froide. Il se forme des émulsions difficiles à "casser" et l'essorage fournit toujours un solide résineux infusible à 330°. L'acidification de la couche aqueuse donne l'acide de départ qui n'a pas réagi. L'évaporation de la phase organique relavée à l'eau laisse un résidu huileux dans les cas des composés 20a, 21a, 23a et 24a; le même résidu cristallise directement pour ce qui concerne 22a et 25a. Dans ces deux derniers exemples, les produits sont directement recristallisés dans le solvant indiqué dans le Tableau D. Dans les autres cas, le résidu est distillé. 20a: Eb<sub>10</sub> = 190–195°; 21a: Eb<sub>10</sub> = 190–195°; 23a: Eb<sub>15</sub> = 230–235°; 24a: Eb<sub>20</sub> = 255–260°. Le composé 21a cristallise. Nous n'avons pas réussi à isoler ses analogues 20a, 23a et 24a à l'état pur. 23a a été caractérisé par son oxime 23b. 20a et 24a ont donné d'une part les oximes 20b et 24b, et d'autre part les furonaphthoquinones correspondantes 26 et 29. A reflux dans l'éthanol, les oxépinones du Tableau D ne réagissent pas avec l'hydroxylamine libérée de son chlorhydrate, même après plusieurs jours de chauffage. Les oximes du même tableau ont été préparées en chauffant la cétone voulue, brute de distillation ou purifiée (0.01 mole) avec 0.015 mole de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 20 cm<sup>3</sup> de pyridine, à reflux pendant 24 h. Après évaporation du solvant, l'huile résiduelle est reprise par 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique N et le solide formé est recristallisé dans le solvant mentionné dans le Tableau D. Cependant, nous n'avons pas réussi à obtenir l'oxime de la naphto-furo-oxépinone 25a, et ceci malgré divers essais réalisés dans des conditions variées.

## Réarrangement des oxépinones en furo [2,3-b]naphthoquinones 26 à 30 du Tableau E

0.01 mole de l'oxépinone (ou du produit brut de distillation après cyclisation dans les cas des composés 20a et 24a) sont chauffés à reflux pendant 20 min dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol contenant 0.02 mole de potasse. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu est repris dans 50 cm<sup>3</sup> d'eau, laissé pendant 4 h à la température ambiante et le solide formé est essoré. Ce dernier est dissous dans la quantité suffisante d'éthanol bouillant (les furona-

Tableau E

composé	F °C	Rdt %	Analyses				IR Fréquences en cm <sup>-1</sup> de $\nu_{C=O}$	RMN (DMSO-D <sub>6</sub> )	
			Calculé %		Trouvé %			$\delta$ en ppm des protons furanniques	
			C	H	C	H		H <sub>2</sub> , doublet	H <sub>3</sub> , doublet
26	226	51*	72.73	3.05	72.36	2.96	1690	8.2	7.1
27	205	14	73.58	3.80	73.43	3.94	1665	8.25	7.05
28	212	54	68.42	3.53	68.56	3.45	1680	8.3	7.15†
29	243	12*	65.12	3.90	64.86	3.85	1675	trop peu soluble	
30	221	57	77.41	3.25	77.25	3.35	1660	8.25?	7.05?
								(très peu soluble)	

J<sub>H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub></sub>, toujours égal à 2 Hz

\*Rendement calculé par rapport à l'acide mis en oeuvre.

†Pour la quinone 28 on observe distinctement un système ABX avec les protons benzéniques 5, 6, 8:  $\delta A(H_5) = 8.05$ ;  $\delta B(H_6) = 7.35$ ;  $\delta X(H_8) = 7.55$ ; J<sub>A-B</sub> = 9 Hz; J<sub>B-X</sub> = 2 Hz.

phthoquinones sont très peu solubles) et la solution résultante est traitée au noir animal, filtrée et mise à refroidir. Le solide obtenu correspond à la quinone attendue, laquelle se présente sous la forme de microcristaux jaunes, et la concentration des eaux mères fournit le produit de départ qui n'a pas été transformé.

#### BIBLIOGRAPHIE

<sup>1</sup>E. Bisagni et C. Rivalle, *Bull. Soc. Chim.* 519 (1974)

<sup>2</sup>J-P Marquet, E. Bisagni et J. Andre-Louisfert, *Bull. Soc. Chim.* 2323 (1973)

<sup>3</sup>C. Rivalle et E. Bisagni, *Bull. Soc. Chim.* 2749 (1972) et Réf 1 à 8 citées dans ce mémoire

<sup>4</sup>K. Jewers, A. H. Manchanda et H. Rose, *Progress in Medicinal Chemistry*, G. P. Ellis et G. B. West, Ed., Vol. 9, p. 36. North-Holland, Elsevier, Amsterdam, London, New York, 1973

<sup>5</sup>D. N. Reinhout et C. G. Kouwenhoven, *Tetrahedron Letters* 5203 (1972)

<sup>6</sup>J. S. Davies, V. H. Davies et C. H. Hassall, *J. Chem. Soc. (C)* 1873 (1969)

<sup>7</sup>H. Hofmann et P. Hofmann, *Chem. Ber.* 106, 3571, (1973)

<sup>8</sup>K. Schenker, *Helv. Chem. Acta* 51, 413 (1968)

<sup>9</sup>M. Wilhelm et P. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* 53, 1697 (1970)