

# Sur quelques modifications d'activité biologique consécutives à l'accolement d'un second cycle nitrofuranne à l'homocycle de nitroarénofurannes\*

Christine BILGER<sup>1</sup>, Pierre DEMERSEMAN<sup>1</sup>, Jean-Pierre BUISSON<sup>1</sup>, René ROYER<sup>1\*\*</sup>,  
Philippe GAYRAL<sup>2</sup> et Jacky FOURNIAT<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Service de Chimie de l'Institut Curie, ER213 du CNRS, 26, rue d'Ulm, F-75231 Paris Cedex 05,

<sup>2</sup>Laboratoire de Parasitologie, et

<sup>3</sup>Laboratoire de Microbiologie Industrielle, U.E.R. de Chimie Thérapeutique,

Faculté de Pharmacie, Université de Paris-Sud, 3, rue Jean-Baptiste Clément, F-92290 Châtenay-Malabry, France

(Reçu le 20 octobre 1986, accepté le 16 décembre 1986)

**Résumé** — Le dinitro-2,7 benzo[1,2-b:4,3-b']difuranne est obtenu par nitration directe du nitro-2 benzo[1,2-b:4,3-b']difuranne, tandis que les dérivés correspondants nitrés en  $\alpha$  de chaque hétérocycle du naphtho[2,1-b:7,6-b']difuranne, du naphtho[2,1-b:6,5-b']difuranne, du naphtho[1,2-b:6,5-b']difuranne et de l'antra[2,1-b:6,5-b']difuranne sont formés par condensation de bromonitrométhane et des bis-(*ortho*-hydroxyformyl)-naphtalènes ou anthracène appropriés.

Ces dinitro arénodifurannes sont généralement plus actifs contre les bactéries et les protozoaires que le nitro-2 benzo-furanne lui-même et que les nitro-2 naphthofurannes.

**Summary** — **Modifications of biological activity following addition of a second nitrofurane cycle to nitroarenofuran homocycles.** 2,7-dinitro-benzo[1,2-b:4,3-b']difuran is prepared by direct nitration of 2-nitro-benzo[1,2-b:4,3-b']difuran, whereas the corresponding derivatives nitrated in the  $\alpha$ -position of each heterocycle of naphtho[2,1-b:7,6-b']difuran, naphtho[2,1-b:6,5-b']difuran, naphtho[1,2-b:6,5-b']difuran and anthra[2,1-b:6,5-b']difuran are obtained by condensation of bromonitromethane with the appropriate bis-(*ortho*-hydroxyformyl) naphthalenes or anthracene.

These dinitroarenodifurans are generally more efficient against bacteria and protozoa than 2-nitro-benzofuran itself and 2-nitro-naphthofurans.

arénodifurans / nitroarénofurans / anti-bactériel / protozoicide

## Introduction

Bien que la pharmacotoxicomodulation du nitro-2 benzo-furanne ait déjà été largement effectuée par accolement à son homocycle d'un ou de plusieurs cycles benzéniques ou de divers hétérocycles [1, 2], elle n'a encore jamais été réalisée par adjonction d'un second motif nitro-2 furanne. Cela tient, en premier lieu, à ce que la nitration directe des arénodifurannes est encore plus aléatoire que celle du benzofuranne lui-même [3]. Nous avons cependant pu trouver d'autres voies de synthèse pour accéder à un certain nombre d'exemples caractéristiques de dinitro arénodifurannes, afin de déterminer s'il existe un effet d'accumulation de l'inducteur d'action biologique [4] que constitue

le pharmacotoxicophore nitro-2 oxyvinylique, sur le même vecteur [4] homocyclique. Ces mêmes voies de synthèse ont permis, à cette occasion, d'élaborer les arénodifurannes correspondants, indispensables produits de référence pour développer l'étude, notamment toxicologique, des dérivés nitrés en question et préciser le rôle qu'y joue spécifiquement le pharmacotoxicophore.

## Chimie

### Dinitro-2,7 benzo[1,2-b:4,3-b']difuranne 1

Ce composé a pu être obtenu, avec un rendement relativement satisfaisant de 25%, par nitration dans l'anhydride

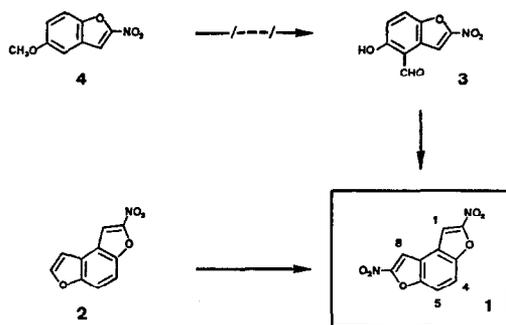
\* Article XLIII de la série: *Recherches sur les dérivés nitrés d'intérêt biologique.*

Article XLII: A. Tromelin, P. Demerseman, R. Royer, P. Gayral et J. Fourniat (1986) *Eur. J. Med. Chem.* 21, 397—402.

\*\* Auteur à qui la correspondance doit être adressée.

acétique du nitro-2 benzo[1,2-b:4,3-b']difuranne **2**, que nous avons précédemment obtenu par condensation de bromonitrométhane et de formyl-4 hydroxy-5 benzofuranne [5]. Ainsi, un premier groupement nitro permet aussi bien la deuxième nitration sur l'hétérocycle furannique dans le cas des nitro-2 benzo difurannes que dans celui des benzofurannes mononitrés sur l'homocycle [6].

Une telle nitration s'avère même préférable, en l'occurrence, à l'hétérocyclisation par le bromonitrométhane de l'aldéhyde *ortho*-hydroxylé **3** issu du méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne **4** [7]. Celle-ci, en effet, ne donne pas un rendement supérieur à 5%, dans les meilleures conditions [8].



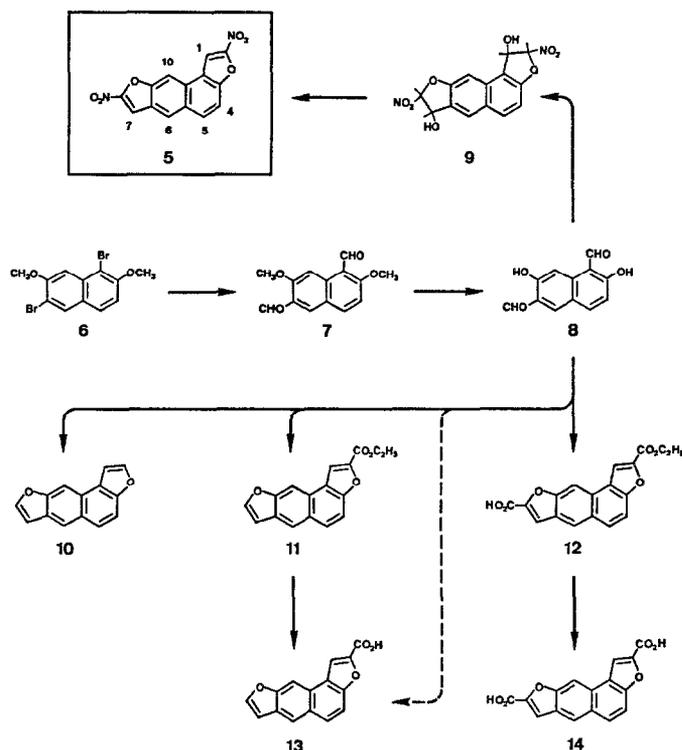
#### Dinitro-2,8 naphto[2,1-b:7,6-b']difuranne **5**

Il est connu que la bromation du diméthoxy-2,7 naphthalène s'effectue en 1,6 [9–11]. Le composé dibromé **6** qui en résulte est transformé avec un excellent rendement, par le butyllithium et la diméthylformamide, en diformyl-1,6 diméthoxy-2,7 naphthalène **7**. Celui-ci donne aisément le composé dihydroxylé **8**, sous l'action du chlorure d'aluminium dans le dichlorométhane. On passe ensuite au dinitro naphtodifuranne **5** par traitement au bromonitrométhane, avec du carbonate de potassium, dans l'acétone, suivi de chauffage dans l'anhydride acétique pour déshydrater complètement le dialcool **9** intermédiaire, selon le processus réactionnel que nous avons indiqué [8].

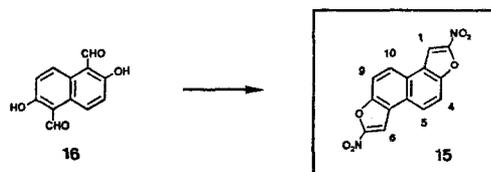
La condensation du bromoacétate d'éthyle et du dialdéhyde dihydroxylé **8** fournit un mélange de quatre composés comportant de petites quantités du naphto[2,1-b:7,6-b']difuranne **10** et du monoester **11**, à côté d'une majorité du monoacide monoester **12** et du monoacide **13**. La chromatographie permet de séparer intégralement les deux premiers (**10** et **11**) et une partie du troisième (**12**) mais non pas le quatrième (**13**) qui est seulement dosé par RMN  $^1\text{H}$ . On retrouve toutefois ce dernier à l'état pur, par hydrolyse du monoester **11**. Le spectre de RMN  $^1\text{H}$  indique sans conteste que l'éthoxycarbonyle de ce monoester se situe bien en 2 plutôt qu'en 8. Quant au diacide **14**, il doit être libéré de l'acide ester **12**.

#### Dinitro-2,7 naphto[2,1-b:6,5-b']difuranne **15**

Le diformyl-1,5 dihydroxy-2,6 naphthalène **16** a déjà été décrit [12, 13] et utilisé pour préparer le naphto[2,1-b:6,5-b']difuranne [12]. C'est directement par action du bromonitrométhane, en présence de fluorure de potassium dans



le méthanol, qu'il donne au mieux le dérivé dinitré correspondant **15**.



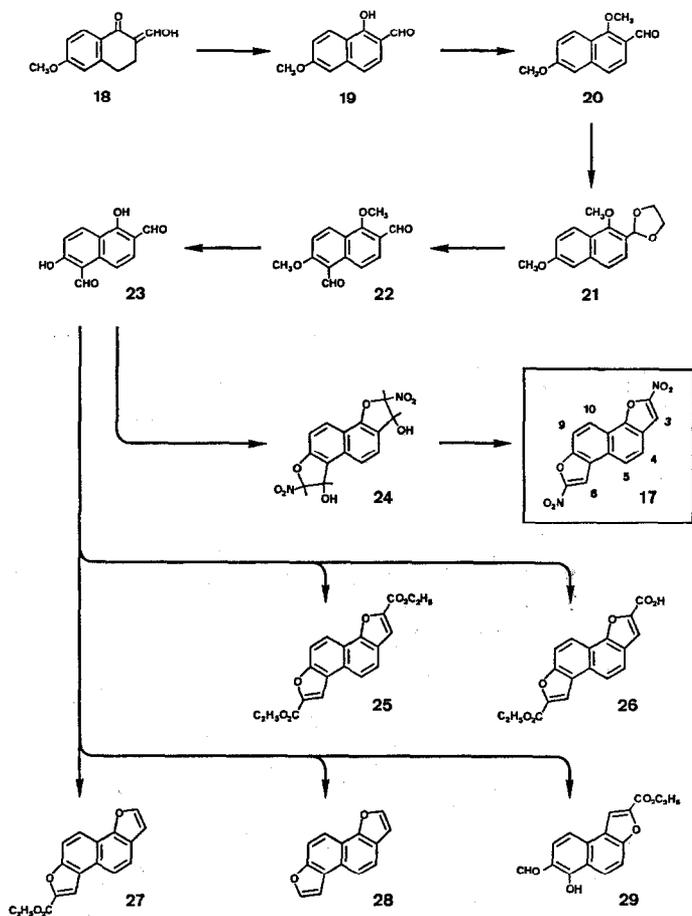
#### Dinitro-2,7 naphto[1,2-b:6,5-b']difuranne **17**

Il est connu depuis déjà assez longtemps que la méthoxy-6 tétralone-1 est transformée par l'éthylate ou le méthylate de sodium [14, 15] et le formiate d'éthyle en un dérivé  $\alpha$ -hydroxyméthylénique **18**. Ce composé donne le formyl-2 hydroxy-1 méthoxy-6 naphthalène **19** par traitement à la dichlorodicyanobenzoquinone, dans le dioxanne. Après méthylation par le sulfate de méthyle en diéther **20** et protection du groupe aldéhyde sous forme de dioxolanne **21**, on réalise une seconde formylation au moyen de méthoxy-dichlorométhane en présence de tétrachlorure de titane, suivie d'un traitement par l'acide chlorhydrique, pour avoir le diformyl-2,5 diméthoxy-1,6 naphthalène **22**. Celui-ci est déméthylé par abandon pendant 2 h 30 avec du chlorure d'aluminium, dans du dichlorométhane.

Par double hétérocyclisation avec le bromonitrométhane, le dialdéhyde dihydroxylé **23** est transformé comme, précédemment, son isomère **8**, en dérivé dinitré **17**, par l'intermédiaire du dialcool correspondant **24**.

D'autre part, par chauffage dans la diméthylformamide, en présence de carbonate de potassium, avec du bromo-

acétate d'éthyle, ce même dialdéhyde **23** fournit principalement le diester **25** et l'acide ester **26**, à côté d'une plus faible quantité du monoester **27** et de traces du naphto[1,2-b:6,5-b']-difuranne **28** et d'un composé que ses divers caractères spectroscopiques (masse, RMN, IR) permettent d'identifier comme le produit d'hétérocyclisation **29** d'une seule séquence *ortho*-hydroxy formyle du composé de départ.

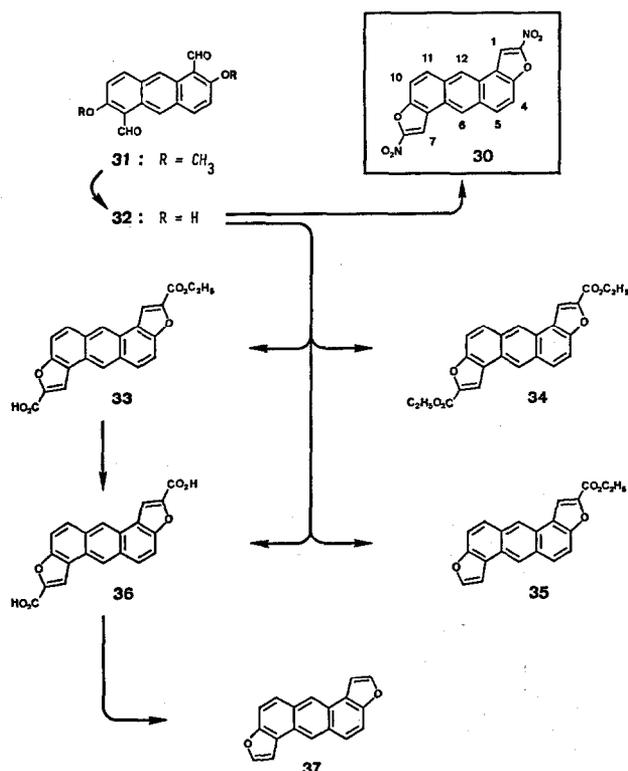


#### Dinitro-2,8 anthra[2,1-b:6,5-b']difuranne **30**

Nous avons déjà signalé [16] que la formylation du diméthoxy 2,6 anthracène [16, 17] par le méthoxydichlorométhane et le chlorure stannique fournit accessoirement le dérivé diformylé en *ortho* des méthoxyles **31**. Celui-ci est déméthylé de façon tout à fait satisfaisante par abandon prolongé dans du dichlorométhane, avec un fort excès de chlorure d'aluminium. Il en résulte un nouveau dialdéhyde dihydroxylé **32** qui, pour sa part, donne davantage d'anthradifuranne dinitré **30** directement, sous l'action du bromonitrométhane en présence de fluorure de potassium dans le méthanol, qu'en deux stades, par traitement au bromonitrométhane en présence de carbonate de potassium dans l'acétone, suivi de chauffage dans l'anhydride acétique.

La condensation de ce composé **32** avec le bromoacétate d'éthyle est effectuée avec du carbonate de potassium, dans la diméthylformamide. Elle donne près de 60% du monoester **33** mais seulement de faibles quantités de diester **34**, du monoester **35** et du diacide **36**. Celui-ci

peut être obtenu pour un plus large usage par saponification sodique de son monoester **33**. Sa décarboxylation par chauffage dans la quinoléine avec du cuivre conduit finalement à l'anthra[2,1-b:6,5-b']difuranne **37**.



#### Etude biologique

Dans l'attente de pouvoir conduire à terme l'étude génotoxico-logique approfondie à laquelle nous avons entrepris de soumettre les dérivés dinitrodifuranniques décrits ici (G. Romto, Semmelweis Institute, Budapest, Hongrie), il nous a paru instructif, à titre préliminaire, de comparer leurs activités contre les microorganismes à celles de quelques produits analogues ne comportant qu'un seul hétérocycle nitro-2 furannique: le nitro-2 benzofuranne **38** [3], le nitro-2 naphto[2,1-b]furanne **39**, nitro-2 naphto[2,3-b]furanne **40** et nitro-2 naphto[1,2-b]furanne **41** [2], ainsi qu'au composé de référence de la série des nitro-2 arénofurannes, le méthoxy-7 nitro-2 naphto[2,1-b]furanne (R 7000) **42** [1, 2].

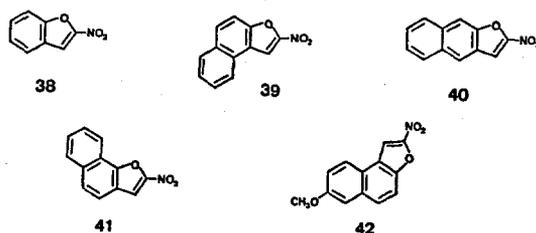


Tableau I. Activités anti-bactériennes (CMI\*) et protozoocides (en mg/l).

Composé	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>		<i>Entamoeba histolytica</i>	
			CMI**	CL***	CMI**	CL***
1	0,1 — 1	1 — 10	0,2 — 0,4	0,5 — 1	1 — 2	5 — 10
5	0,01 — 0,1	1 — 10	0,1 — 0,2	1 — 2	0,4 — 0,6	2 — 4
15	0,1 — 1	0,1 — 1	0,2 — 0,4	0,5 — 1	0,6 — 0,8	1 — 2
17	0,01 — 0,1	0,1 — 1	0,1 — 0,2	0,5 — 1	6 — 8	5 — 10
30	10 — 100	> 100	0,6 — 0,8	1 — 2	10 — 100	
38	12,5	1,5	0,6	50	5	
39	0,3	0,3	5 — 10		100	
40	0,5	33,5	50		10	
41	3	1	1		2,5 — 5	
42	0,5	0,5	0,1	5 — 10	2,5	100

\* Après 24 h d'incubation.

\*\* Au départ des cultures.

\*\*\* Après 48 h de culture.

Nous les avons essayés pour cela, après mise en solution au moyen de diméthylformamide, contre deux protozoaires: *Trichomonas vaginalis* et *Entamoeba histolytica* et contre deux bactéries, *Staphylococcus aureus*, souche Oxford CNCM53154 et *Escherichia coli* CNCM54127, selon les techniques usuelles que nous utilisons dans la série considérée [18].

Les résultats obtenus sont exposés sur le Tableau I, en comparaison de ceux que nous avons déjà rapportés pour les composés 38 [19, 20], 39, 40, 41 et 42 [5, 21]. Dans toute la mesure où la comparaison est possible, il en ressort qu'au moins jusqu'au stade sans doute trop insolubilisant du dérivé anthracénique 30, les dinitro arénodifurannes sont, en général, encore plus efficaces contre les bactéries et les protozoaires que les nitro arénofurannes.

Une telle activité ne peut évidemment être retenue dans un but thérapeutique car elle augure d'une très probable augmentation corrélative de la génotoxicité. Elle n'en illustre déjà pas moins, une fois de plus, le remarquable impact biologique du pharmacotoxiphore nitro-2 furannique et démontre l'effet cumulatif que celui-ci peut exercer sur un même vecteur.

## Protocoles expérimentaux

Les points de fusion ont été déterminés avec un banc Kofler et ne sont pas corrigés. Sauf indication contraire, les spectres de RMN <sup>1</sup>H ont été enregistrés à 90 MHz (Varian EM 390) en utilisant le TMS comme référence interne. Leur analyse est du premier ordre, les déplacements chimiques étant indiqués en ppm et les constantes de couplage en Hz. Les spectres IR ont été enregistrés en F.T. (Perkin—Elmer 1710) et les spectres de masse à l'aide d'un appareil Nermag—Sidar R10-10C. Les analyses centésimales, conformes à la théorie (± 0,3) ont été effectuées au Centre de Microanalyse du CNRS.

### Dinitro-2,7 benzo[1,2-b:4,3-b']difuranne 1

A une solution de 1 g (0,005 mol) de nitro benzodifuranne 2 [5] dans 60 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique, on ajoute, sous agitation, à 20°C, une solution de 1 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique (*d* = 1,52; 1,52 g, 0,024 mol) dans 5 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique. Après 20 h d'abandon sous agitation à 20°C, on verse dans 400 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et élimine le solvant. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (150 g, élution par le toluène), on obtient

0,31 g (25 %) de dérivé dinitré 1, microcristaux rouge brique, F = 262°C (par digestion dans l'éthanol).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>, 1/1): 7,95 (s, H<sub>4</sub> et H<sub>5</sub>); 8,33 (s, H<sub>1</sub> et H<sub>8</sub>). IR (KBr): 1532 et 1358 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>). SM (70 eV) *m/z* (abondance relative): 248 (M<sup>+</sup>, 50), 218 (32), 207 (15), 188 (20), 174 (25), 160 (15), 144 (40), 128 (25), 116 (20), 100 (60), 88 (25), 74 (50), 62 (35), 50 (40), 30 (100).

### Diformyl-1,6 diméthoxy-2,7 naphthalène 7

A une solution, maintenue sous atmosphère d'azote et préalablement refroidie à -30°C, de 23,5 g (0,068 mol) de dibromo-1,6 diméthoxy-2,7 naphthalène 6 [9] dans 600 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre, on ajoute, sous agitation, à l'aide d'une seringue, 95 cm<sup>3</sup> (0,152 mol) d'une solution commerciale 1,6 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. On poursuit l'agitation pendant 1 h 30 en laissant revenir naturellement à la température ambiante, refroidit à nouveau à -30°C et ajoute 14 cm<sup>3</sup> (13,2 g, 0,180 mol) de *N,N*-diméthylformamide en solution dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther. On agite encore pendant 1 h 30 à 20°C, puis ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1 N. Le précipité formé est séparé par filtration, lavé à l'éther puis à l'eau. On obtient ainsi 13,6 g (82 %) de dialdéhyde 7, fines aiguilles jaune pâle, F = 176°C (du toluène).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 4,05 (sl, OMe<sub>2</sub> et OMe<sub>7</sub>); 7,15 (d, H<sub>3</sub>, J<sub>3-4</sub> = 9 Hz); 8,06 (d, H<sub>4</sub>); 8,20 (s, H<sub>5</sub>); 8,88 (s, H<sub>6</sub>); 10,52 (s, CHO<sub>6</sub>); 10,80 (s, CHO<sub>1</sub>). L'attribution des signaux correspondant aux deux groupes formyle a été effectuée en référence à celui du formyl-2 méthoxy-3 naphthalène. IR (CCl<sub>4</sub>): 1695 et 1675 cm<sup>-1</sup> (C=O). SM (70 eV) *m/z* (abondance relative): 244 (M<sup>+</sup>, 100), 226 (10), 215 (15), 198 (10), 184 (15), 169 (15), 159 (25), 144 (30).

### Diformyl-1,6 dihydroxy-2,7 naphthalène 8

A une suspension de 34 g (0,255 mol) de chlorure d'aluminium dans 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute, sous agitation, 6 g (0,025 mol) de dialdéhyde 7 en solution dans 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après 28 h d'agitation à la température ambiante, on ajoute 400 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1 N et traite selon l'usage. On obtient ainsi 4,88 g (92 %) de dialdéhyde 8 sous forme de microcristaux jaunes (du toluène), F = 208°C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,01 (d, H<sub>3</sub>, J<sub>3-4</sub> = 9 Hz); 7,75 (s, H<sub>8</sub>); 7,97 (d, H<sub>4</sub>); 8,05 (s, H<sub>5</sub>); 10,01 (s, CHO<sub>6</sub>); 10,63 (s, CHO<sub>1</sub>); 10,75 (s, OH<sub>7</sub>); 13,57 (s, OH<sub>2</sub>). L'attribution des signaux correspondant aux formyles et aux hydroxyles a été faite en référence à ceux du formyl-1 hydroxy-2 naphthalène. IR (CCl<sub>4</sub>): 1650 et 1631 cm<sup>-1</sup> (C=O). SM (70 eV) *m/z* (abondance relative): 216 (M<sup>+</sup>, 100), 199 (2), 188 (95), 160 (22), 131 (75), 103 (35).

### Tétrahydro-1,2,7,8 dihydroxy-1,7 dinitro-2,8 naphto[2,1-b:7,6-b']difuranne 9

A une solution de 0,5 g (0,0023 mol) de dialdéhyde 8 dans 100 cm<sup>3</sup> d'acétone anhydre, on ajoute successivement 1,24 g (0,009 mol) de carbonate de potassium et 1,26 g (0,009 mol) de bromonitrométhane. Après 1 h 45 d'agitation à 20°C, on élimine les sels minéraux par

filtration, évapore l'acétone à 20°C sous pression réduite, reprend le produit brut de réaction (1 g) par 10 cm<sup>3</sup> de trichloroéthylène et sépare les cristaux formés par filtration. On obtient 0,64 g (83%) de nitroalcool **9** sous forme de microcristaux orange, F = 179°C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 5,53 et 5,93 (2 × d, H<sub>1</sub> et H<sub>7</sub>, J<sub>H-OH</sub> = 6,5 Hz); 6,61 et 6,63 (2 × s, H<sub>2</sub> et H<sub>8</sub>); 6,85 (d, OH<sub>1</sub> et OH<sub>7</sub>); 7,38 (d, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 9 Hz); 7,53 (s, H<sub>6</sub>); 8,08 (d, H<sub>5</sub>); 8,11 (s, H<sub>10</sub>).

Les protons H<sub>1</sub> et H<sub>7</sub> sont couplés avec, respectivement, les protons H<sub>2</sub> et H<sub>8</sub> (J<sub>trans</sub> ~ 1 Hz). Ce couplage n'est mesurable que sur un seul des signaux correspondant aux protons H<sub>1</sub> ou H<sub>7</sub>, les signaux des trois autres protons étant seulement élargis. IR (KBr): 3375 cm<sup>-1</sup> (OH); 1570 et 1355 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 334 (M<sup>+</sup>, 3), 316 (5), 298 (8), 270 (15), 30 (100).

#### Dinitro-2,8 naphto[2,1-b:7,6-b']difuranne **5**

La déshydratation du nitroalcool **9** (0,64 g, 0,002 mol) est réalisée par chauffage à l'ébullition au reflux pendant 1 h dans l'anhydride acétique. Le dérivé dinitré insoluble formé est séparé par filtration et lavé avec du méthanol et de l'eau. Après séchage, on obtient 0,5 g (90%) de dérivé dinitré **5**: microcristaux jaune d'or, F > 280°C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz F.T.): 7,75 (d de d, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 9,7 Hz, J<sub>4-1</sub> = 1 Hz); 7,85 (d, H<sub>7</sub>, J<sub>7-10</sub> = 1 Hz); 8,15 (d, H<sub>5</sub>); 8,20 (d, H<sub>6</sub>, J<sub>6-10</sub> = 0,6 Hz); 8,36 (d, H<sub>1</sub>); 8,47 (sl, H<sub>10</sub>). IR (KBr): 1524, 1495, 1356 et 1335 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 298 (M<sup>+</sup>, 100), 268 (55), 238 (15), 224 (40), 194 (60), 178 (20), 166 (15), 150 (90), 138 (45).

La condensation du bromonitrométhane (2,4 équivalents) sur le dialdéhyde **8**, dans le méthanol en présence de fluorure de potassium (6 équivalents), fournit le dérivé dinitré **5** avec un rendement plus faible (25%).

#### Naphto[2,1-b:7,6-b']difuranne **10**, éthoxycarbonyl-2 naphto[2,1-b:7,6-b']difuranne **11**, carboxy-8 éthoxycarbonyl-2 naphto[2,1-b:7,6-b']difuranne **12** et carboxy-2 naphto[2,1-b:7,6-b']difuranne **13**

A une solution de 5 g (0,023 mol) de dialdéhyde **8** dans 70 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide anhydre, on ajoute successivement 6,1 cm<sup>3</sup> (9,2 g, 0,055 mol) de bromoacétate d'éthyle et 12,7 g (0,09 mol) de carbonate de potassium. Après 2 h de chauffage à l'ébullition au reflux, on verse dans 400 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait soigneusement avec du dichlorométhane et réserve la phase aqueuse.

La chromatographie sur silice du produit brut obtenu par évaporation du solvant de la phase organique (élution par le dichlorométhane) fournit successivement:

1) 0,035 g (0,7%) de naphtodifuranne **10**: microcristaux incolores, F = 82°C (du pentane). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 6,87 (d, H<sub>7</sub>, J<sub>7-8</sub> = 2,7 Hz); 7,26 (m, H<sub>1</sub>, J<sub>1-2</sub> = 2,7 Hz, J<sub>1-4</sub> = 1,5 Hz); 7,51—7,90 (m, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> et H<sub>8</sub>); 8,15 et 8,17 (2 × s, H<sub>6</sub> et H<sub>10</sub>). L'attribution des signaux correspondant à H<sub>1</sub> et H<sub>7</sub> a été effectuée par double résonance (irradiation de H<sub>10</sub>). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 208 (M<sup>+</sup>, 100), 179 (10), 152 (40).

2) 0,335 g (5%) d'ester **11**: aiguilles incolores, F = 189°C (du cyclohexane). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (t, CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>, J = 7,5 Hz); 4,50 (q, CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>); 6,90 (d de d, H<sub>7</sub>, J<sub>7-8</sub> = 3 Hz, J<sub>7-10</sub> = 1 Hz); 7,64 (d, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 9 Hz); 7,75 (d, H<sub>8</sub>); 7,93 (d, H<sub>5</sub>); 8,02 (d, H<sub>1</sub>, J<sub>1-4</sub> = 1 Hz); 8,15 (s, H<sub>6</sub>); 8,18 (s, H<sub>10</sub>). La situation de l'éthoxycarbonyl a été déduite de ce que le proton β-furannique le plus déblindé présente un seul couplage à longue distance avec le proton H<sub>4</sub>, ce qui est clairement montré par l'irradiation (0,4 mG) de H<sub>1</sub>. IR (CCl<sub>4</sub>): 1735 et 1719 cm<sup>-1</sup> (C=O). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 280 (M<sup>+</sup>, 100), 252 (60), 235 (8), 208 (10), 179 (20).

La phase aqueuse alcaline, précédemment réservée, est acidifiée par l'acide chlorhydrique et le précipité formé est séparé par filtration. Il est constitué par un mélange (6,5 g) dans le rapport 3/7 des deux composés **12** et **13** (dosage et identification par RMN <sup>1</sup>H). La chromatographie sur silice de 0,4 g de ce mélange (élution: dichlorométhane—méthanol, 6/4), permet d'isoler, après recristallisation dans l'acide acétique, 0,075 g de l'ester acide **12**, microcristaux jaune pâle, se sublimant sans fondre dès 280°C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,33 (t, CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>, J = 7,5 Hz); 4,36 (q, CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>); 7,78 (d, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 9 Hz); 7,83 (sl, H<sub>7</sub>); 8,13 (d, H<sub>5</sub>); 8,48 et 8,50 (2 × s, H<sub>6</sub> et H<sub>10</sub>); 8,70 (d, H<sub>1</sub>, J<sub>1-4</sub> = 0,7 Hz).

La structure de l'ester acide **12** où la fonction acide est située en position 8 est déduite de la comparaison des fréquences de résonance respectives de H<sub>7</sub> et H<sub>1</sub> (δ = 7,83 et 8,70) par rapport à celles de H<sub>7</sub>

et H<sub>1</sub> dans le cas du diacide **14** (δ = 7,86 et 8,51), sachant que dans le même solvant (DMSO), le Δδ<sub>H1</sub> apporté par le remplacement d'un carboxyle par un éthoxycarbonyle est > 0,1 ppm vers les champs faibles. Une telle concordance des δ<sub>H1</sub> des composés **12** et **14** serait peu compatible avec une situation de la fonction acide en position 2 chez l'acide ester **12**.

IR (KBr): 1711 et 1680 cm<sup>-1</sup> (C=O). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 324 (M<sup>+</sup>, 100), 296 (55), 279 (5), 252 (28), 223 (12).

L'acide **13**, n'ayant pu être obtenu à l'état pur au cours de la séparation chromatographique du mélange qui le contient, a été préparé par saponification de l'ester **11** (2 h d'ébullition avec de la soude 1 N). L'acide **13** (Rdt 80%) est ainsi obtenu sous forme de microcristaux incolores qui se subliment sans fondre dès 240°C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,15 (d, H<sub>7</sub>, J<sub>7-8</sub> = 2 Hz); 7,78 (d, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 9 Hz); 8,10 (d, H<sub>5</sub>); 8,16 (s, H<sub>8</sub>); 8,36 (s, H<sub>1</sub>); 8,46 (s, H<sub>6</sub>); 8,65 (s, H<sub>10</sub>); 11,50—13,50 (ép., CO<sub>2</sub>H). IR (KBr): 1680 cm<sup>-1</sup> (C=O). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 252 (M<sup>+</sup>, 100), 179 (10).

#### Dicarboxy-2,8 naphto[2,1-b:7,6-b']difuranne **14**

Il est obtenu par hydrolyse sodique (0,8 g de soude dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau) de 0,34 g (0,001 mol) de l'acide ester **12**, à l'ébullition pendant 4 h. Après traitement usuel, le produit brut (0,265 g, 90%) est recristallisé dans 60 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, ce qui fournit 0,045 g de diacide **14** sous forme de microcristaux incolores, F > 260°C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,80 (d, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 9 Hz); 7,86 (sl, H<sub>7</sub>); 8,13 (d, H<sub>5</sub>); 8,46 (s, H<sub>6</sub>); 8,51 (sl, H<sub>1</sub>); 8,73 (sl, H<sub>10</sub>); les deux protons carboxyliques sont indiscernables. IR (KBr): 3426 cm<sup>-1</sup> (OH); 1701 et 1686 cm<sup>-1</sup> (C=O). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 296 (M<sup>+</sup>, 100), 252 (28), 223 (10), 179 (12), 150 (15).

#### Dinitro-2,7 naphto[2,1-b:6,5-b']difuranne **15**

On chauffe pendant 30 h à l'ébullition au reflux, en atmosphère d'azote, sous agitation, une solution de 0,5 g (0,0023 mol) de dialdéhyde **16** [12], 0,8 g (0,056 mol) de bromonitrométhane et 0,8 g (0,0139 mol) de fluorure de potassium dans 300 cm<sup>3</sup> de méthanol. Après refroidissement, on sépare le précipité formé par filtration, le lave à l'eau, puis au méthanol. Cette condensation fournit 0,22 g (32%) de dérivé dinitré **15**, microcristaux orange, F > 260°C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz F.T.): 6,43 (d de d, H<sub>4</sub> et H<sub>9</sub>, J<sub>4-5</sub> = J<sub>9-10</sub> = 9,2 Hz, J<sub>4-1</sub> = J<sub>9-6</sub> = 0,7 Hz); 7,00 (d, H<sub>5</sub> et H<sub>10</sub>); 7,19 (d, H<sub>1</sub> et H<sub>6</sub>). IR (KBr): 1500 et 1354 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 298 (M<sup>+</sup>, 100), 268 (25), 238 (10), 224 (15), 194 (25), 178 (15), 150 (30).

#### Formyl-2 hydroxy-1 méthoxy-6 naphthalène **19**

A une suspension de 62,7 g (0,276 mol) de dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone dans 400 cm<sup>3</sup> de dioxane (déperoxydé par filtration sur alumine), on ajoute, sous agitation, en 10 min, une solution de 56 g (0,274 mol) de cétoalcool **18** [15] dans 200 cm<sup>3</sup> de dioxane déperoxydé. Après 1 h d'agitation à 20°C, on sépare l'hydroquinone formée par filtration et élimine complètement le solvant sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est chromatographié sur silice (800 g, élution par le dichlorométhane), ce qui donne 37,7 g (68%) de formyl-2 hydroxy-1 méthoxy-6 naphthalène **19**: aiguilles jaune vif, F = 133°C (du mélange cyclohexane—toluène, 2/1).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3,93 (s, OCH<sub>3</sub>); 7,00—7,25 (m, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> et H<sub>7</sub>); 7,40 (d, H<sub>8</sub>, J<sub>3-4</sub> = 8,5 Hz); 8,33 (d, H<sub>6</sub>, J<sub>6-7</sub> = 8,5 Hz); 9,86 (s, CHO); 12,63 (s, OH). IR (CCl<sub>4</sub>): 1626 cm<sup>-1</sup> (C=O). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 202 (M<sup>+</sup>, 100), 159 (5), 145 (11), 131 (7), 115 (8), 102 (20).

#### Formyl-2 diméthoxy-1,6 naphthalène **20**

Il est obtenu par réaction classique de l'aldéhyde **19** (37,5 g, 0,185 mol) dans l'acétone (500 cm<sup>3</sup>) avec du sulfate de méthyle (21 cm<sup>3</sup>, soit 27,9 g, 0,221 mol) et du carbonate de potassium (31 g, 0,224 mol) à l'ébullition pendant 5 h. Après chromatographie du produit brut sur silice (élution par le dichlorométhane), on recristallise dans 180 cm<sup>3</sup> de cyclohexane pour obtenir 37,3 g (93%) d'aldéhyde diméthoxylé **20**: microcristaux jaunes, F = 95°C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3,95 (s, OMe<sub>2</sub>); 4,11 (s, OMe<sub>2</sub>); 7,10—7,30 (m, H<sub>5</sub> et H<sub>7</sub>); 7,50 (d, H<sub>4</sub>, J<sub>4-3</sub> = 9 Hz); 7,83 (d, H<sub>3</sub>); 8,15 (d, H<sub>8</sub>, J<sub>8-7</sub> = 9 Hz); 10,51 (s, CHO). IR (CCl<sub>4</sub>): 1684 cm<sup>-1</sup> (C=O). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 216 (M<sup>+</sup>, 100), 199 (27), 187 (15), 170 (27), 156 (16), 145 (24), 130 (12), 115 (27), 102 (19).

*(Diméthoxy-1,6 naphthyl-2)-2 dioxolanne-1,3 21*

Il est préparé par distillation azéotropique (appareil de Dean et Stark) d'une solution de 37 g (0,171 mol) d'aldéhyde **20**, 48 cm<sup>3</sup> (53,4 g, 0,859 mol) d'éthylène glycol et 3 g d'acide *para*-toluène sulfonique dans 600 cm<sup>3</sup> de benzène, pendant 48 h. Après refroidissement, on traite le mélange réactionnel par 300 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,5 M de carbonate de potassium, sépare la phase organique, la sèche sur carbonate de potassium et en évapore le solvant. On obtient ainsi 44 g (99%) de dioxolanne **21**, microcristaux marron doré, F = 114°C, que l'on utilise immédiatement.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3,90 (s, OMe<sub>a</sub>); 4,00 (s, OMe<sub>b</sub>); 4,00—4,35 (m, —O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—O—); 6,26 (s, CH); 7,13 (d, H<sub>5</sub>, J<sub>5-7</sub> = 2,5 Hz); 7,18 (d de d, H<sub>7</sub>, J<sub>7-8</sub> = 9 Hz); 7,51 et 7,58 (2 × d, H<sub>3</sub> et H<sub>4</sub>, J<sub>0</sub> = 9 Hz); 8,03 (d, H<sub>8</sub>). SM (70 eV) *m/z* (abondance relative): 260 (M<sup>+</sup>, 100), 245 (6), 228 (8), 215 (15), 201 (19), 188 (61), 171 (7), 157 (8), 145 (14), 128 (10), 115 (12), 102 (10).

*Diformyl-2,5 diméthoxy-1,6 naphthalène 22*

A une solution de 23,5 cm<sup>3</sup> (30 g, 0,26 mol) de méthoxydichlorométhane et 57 cm<sup>3</sup> (98,6 g, 0,52 mol) de tétrachlorure de titane dans 500 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute, sous agitation, 22,5 g (0,0865 mol) de dioxolanne **21** dans 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après abandon sous agitation pendant 40 h à 20°C, on ajoute 800 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,25 N et poursuit l'agitation pendant 4 h. Après extractions et lavages usuels, la chromatographie sur silice (élution au dichlorométhane) du produit brut de réaction, suivie d'une recristallisation dans le toluène, fournit 12 g (57%) de dialdéhyde **22**: longues aiguilles incolores, F = 198°C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 4,06 et 4,07 (2 × s, OMe<sub>a</sub> et OMe<sub>b</sub>); 7,33 (d, H<sub>7</sub>, J<sub>7-8</sub> = 9 Hz); 7,91 (d, H<sub>3</sub>, J<sub>3-4</sub> = 9 Hz); 8,46 (d, H<sub>8</sub>); 9,00 (s, H<sub>9</sub>); 10,43 (s, CHO<sub>2</sub>); 10,75 (s, CHO<sub>1</sub>). IR (CCl<sub>4</sub>): 1686 et 1665 cm<sup>-1</sup> (C=O). SM (70 eV) *m/z* (abondance relative): 244 (M<sup>+</sup>, 100), 229 (8), 226 (12), 215 (20), 200 (17), 184 (10), 171 (15), 157 (10), 144 (22), 127 (23), 115 (65).

*Diformyl-2,5 dihydroxy-1,6 naphthalène 23*

On procède comme pour la préparation du composé **8**, à partir de 10 g (0,041 mol) de dialdéhyde **22** et 44 g (0,331 mol) de chlorure d'aluminium dans 600 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, pendant 3 h à 20°C. On obtient ainsi, après recristallisation dans le toluène, 8 g (90%) du dialdéhyde dihydroxylé **23**: aiguilles brillantes jaune-vert, F = 210°C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,16 (d, H<sub>7</sub>, J<sub>7-8</sub> = 9 Hz); 7,66 (d, H<sub>3</sub>, J<sub>3-4</sub> = 9 Hz); 7,90 (d, H<sub>4</sub>); 8,63 (d, H<sub>8</sub>); 9,95 (s, CHO<sub>2</sub>); 10,75 (s, CHO<sub>1</sub>); 12,58 (s, OH<sub>1</sub>); 13,35 (s, OH<sub>2</sub>). IR (CCl<sub>4</sub>): 1646 et 1627 cm<sup>-1</sup> (C=O). SM (70 eV) *m/z* (abondance relative): 216 (M<sup>+</sup>, 100), 188 (40), 170 (4), 160 (18), 142 (4), 131 (42), 103 (40).

*Tétrahydro-2,3,6,7 dihydroxy-3,6 dinitro-2,7 naphtho[1,2-b:6,5-b']difuranne 24*

On procède comme pour la synthèse du dérivé isomère **9**, à partir de 1 g (0,0046 mol) de dialdéhyde **23**, 2,6 g (0,0186 mol) de bromonitrométhane et 2,6 g (0,0188 mol) de carbonate de potassium dans 100 cm<sup>3</sup> d'acétone pendant 2 h à 20°C. Après digestion du produit brut de réaction dans le trichloroéthylène, on obtient 1,3 g (84%) de dinitrodéiol **24**, microcristaux orange pâle, F = 203—204°C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 5,58 (d, H<sub>3</sub> ou H<sub>6</sub>, J<sub>H-OH</sub> = 6,75 Hz); 5,93 (d, H<sub>6</sub> ou H<sub>3</sub>, J<sub>H-OH</sub> = 7,5 Hz); 6,68 et 6,71 (2 × s, H<sub>2</sub> et H<sub>7</sub>); 6,73—7,00 (m, OH<sub>3</sub> et OH<sub>6</sub>); 7,60 (d, H<sub>9</sub>, J<sub>9-10</sub> = 9 Hz); 7,63 (s, H<sub>4</sub> et H<sub>5</sub>); 8,18 (d, H<sub>10</sub>). Les protons H<sub>2</sub> et H<sub>7</sub> sont couplés avec, respectivement, les protons H<sub>3</sub> et H<sub>6</sub> (J<sub>trans</sub> ~ 1 Hz). Ce couplage n'est mesurable que sur les signaux correspondants aux protons H<sub>2</sub> et H<sub>7</sub>; il ne provoque qu'un élargissement des signaux des protons H<sub>3</sub> et H<sub>6</sub>. IR (KBr): 3548 et 3514 cm<sup>-1</sup> (OH), 1571, 1548, 1375 et 1364 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>). SM (70 eV) *m/z* (abondance relative): 334 (M<sup>+</sup>, 5), 316 (5), 288 (20), 270 (10), 225 (100), 213 (10), 197 (20), 168 (15).

*Dinitro-2,7 naphtho[1,2-b:6,5-b']difuranne 17*

Selon le même procédé que celui utilisé pour la préparation du dérivé **5**, le traitement de 1,26 g (0,004 mol) de dinitrodéiol **24** par 10 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique pendant 1 h 30 fournit 0,9 g (80%) de dinitronaphthodifuranne **17**, microcristaux ocre, F > 260°C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,06 (d, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 8,25 Hz); 8,12 (d de d, H<sub>3</sub>, J<sub>9-10</sub> = 9 Hz, J<sub>9-6</sub> = 0,7 Hz); 8,27 (s, H<sub>5</sub>); 8,45 (d, H<sub>6</sub>); 8,48 (d, H<sub>10</sub>); 8,90 (d, H<sub>8</sub>). IR (KBr): 1522 et 1355 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>). SM (70 eV)

*m/z* (abondance relative): 298 (M<sup>+</sup>, 100), 268 (35), 238 (10), 224 (25), 194 (48), 178 (20), 150 (65), 138 (35).

*Bis-(éthoxycarbonyl)-2,7 naphtho[1,2-b:6,5-b']difuranne 25, carboxy-2 éthoxycarbonyl-7 naphtho[1,2-b:6,5-b']difuranne 26, éthoxycarbonyl-7 naphtho[1,2-b:6,5-b']difuranne 27, naphtho[1,2-b:6,5-b']difuranne 28 et éthoxycarbonyl-2 formyl-7 hydroxy-6 naphtho[2,1-b']furanne 29*

On procède comme pour la synthèse des composés **10—13**, à partir de 6,5 g (0,03 mol) de dialdéhyde **23**, 8 cm<sup>3</sup> (12 g, 0,072 mol) de bromoacétate d'éthyle et 16,5 g (0,12 mol) de carbonate de potassium dans 90 cm<sup>3</sup> de *N,N*-diméthylformamide pendant 2 h 15. La phase aqueuse est réservée et la chromatographie sur silice du produit résultant de l'évaporation du solvant de la phase organique, avec élution par le dichlorométhane, fournit successivement:

1) 0,026 g (0,4%) de naphthodifuranne **28**, microcristaux incolores, F = 110°C (après une purification par flash-chromatographie sur silice, élution par le mélange—cyclohexane—dichlorométhane 1/1).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 6,93 (d, H<sub>3</sub>, J<sub>3-2</sub> = 2,1 Hz); 7,30 (d de d, H<sub>6</sub>, J<sub>6-7</sub> = 2,1 Hz, J<sub>6-9</sub> = 0,7 Hz); 7,70—7,86 (m, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>7</sub> et H<sub>9</sub>); 7,98 (d de d, H<sub>5</sub>, J<sub>5-4</sub> = 8,6 Hz, J<sub>5-10</sub> = 0,7 Hz); 8,26 (d, H<sub>10</sub>). SM (70 eV) *m/z* (abondance relative): 208 (M<sup>+</sup>, 100), 179 (5), 152 (16).

2) 0,47 g (5,6%) d'ester **27**, microcristaux incolores, F = 129—130°C (du toluène).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (t, CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>, J = 7,5 Hz); 4,50 (q, CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>); 6,95 (d, H<sub>3</sub>, J<sub>3-2</sub> = 2 Hz); 7,66—8,01 (m, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> et H<sub>9</sub>); 8,05 (d, H<sub>6</sub>, J<sub>6-9</sub> = 1 Hz); 8,40 (d, H<sub>10</sub>, J<sub>10-9</sub> = 9 Hz). IR (CCl<sub>4</sub>): 1734 et 1719 cm<sup>-1</sup> (C=O). SM (70 eV) *m/z* (abondance relative): 280 (M<sup>+</sup>, 100), 252 (30), 208 (25), 179 (48), 150 (30).

3) 0,07 g (0,8%) du produit de monocondensation **29**, aiguilles jaune pâle, F = 177°C (du toluène).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (t, CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>, J = 7,5 Hz); 4,48 (q, CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>); 7,68 (s, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>); 7,75 (d de d, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 9 Hz, J<sub>4-1</sub> = 0,7 Hz); 7,98 (d, H<sub>1</sub>); 8,50 (d, H<sub>5</sub>); 10,01 (s, CHO); 12,68 (s, OH). IR (CCl<sub>4</sub>): 1739 et 1722 cm<sup>-1</sup> (CO<sub>2</sub>Et); 1653 cm<sup>-1</sup> (CHO). SM (70 eV) *m/z* (abondance relative): 284 (M<sup>+</sup>, 100), 256 (35), 239 (12), 212 (25), 199 (18), 183 (40), 155 (22), 126 (50).

4) 3,31 g (31%) de diester **25**, microcristaux incolores, F = 222°C (de la méthyléthylcétone).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (t, CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>, J = 7,5 Hz); 4,50 (q, CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>); 7,70 (s, H<sub>3</sub>); 7,86 (d, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 8,25 Hz); 7,86 (d de d, H<sub>9</sub>, J<sub>9-10</sub> = 9 Hz, J<sub>9-6</sub> = 0,7 Hz); 8,05 (d, H<sub>2</sub>); 8,05 (d, H<sub>8</sub>); 8,55 (d, H<sub>10</sub>). IR (CCl<sub>4</sub>): 1736 et 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O). SM (70 eV) *m/z* (abondance relative): 352 (M<sup>+</sup>, 58), 324 (10), 307 (10), 296 (45), 280 (15), 252 (20), 223 (100), 179 (25), 150 (80).

Par ailleurs, l'acidification de la phase aqueuse alcaline provoque la précipitation de l'acide—ester **26**, que l'on isole par filtration et purifie par recristallisation de l'acide acétique. On en obtient ainsi 3,17 g (32%) sous forme de microcristaux beiges, F > 260°C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,40 (t, CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>, J = 7,5 Hz); 4,43 (q, CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>); 7,70—8,50 (m, 6H). IR (KBr): 3450 cm<sup>-1</sup> (OH); 1740 et 1683 cm<sup>-1</sup> (C=O). SM (70 eV) *m/z* (abondance relative): 324 (M<sup>+</sup>, 25), 296 (38), 280 (10), 252 (10), 223 (50), 179 (15), 150 (38), 44 (100).

*Diformyl-1,5 dihydroxy-2,6 anthracène 32*

On utilise la technique de préparation du dialdéhyde dihydroxylé **8**, à partir de 1,6 g (0,0054 mol) de diformyl-1,5 diméthoxy-2,6 anthracène **31** [16] et 5,8 g (0,0434 mol) de chlorure d'aluminium dans 400 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane pendant 28 h. Après hydrolyse pendant 1 h du complexe intermédiaire formé, on obtient 1,38 g (95%) de dialdéhyde **32**: aiguilles brillantes orange qui se subliment dès 280°C (du DMSO).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz F.T.): 7,27 (d, H<sub>2</sub> et H<sub>7</sub>, J<sub>0</sub> = 9,2 Hz); 8,18 (d, H<sub>4</sub> et H<sub>3</sub>); 8,81 (s, H<sub>9</sub> et H<sub>10</sub>); 10,94 (s, CHO<sub>1</sub> et CHO<sub>2</sub>); 13,57 (s, OH<sub>2</sub> et OH<sub>3</sub>). IR (KBr): 1632 cm<sup>-1</sup> (C=O). SM (70 eV) *m/z* (abondance relative): 266 (M<sup>+</sup>, 100), 238 (10), 220 (2), 210 (13), 181 (23), 163 (5), 152 (22).

*Dinitro-2,8 anthra[2,1-b:6,5-b']difuranne 30*

La technique utilisée pour la préparation du dérivé nitré **15** appliquée à 0,275 g (0,001 mol) de dialdéhyde **32**, 0,35 g (0,0025 mol) de bromonitrométhane et 0,36 g (0,0062 mol) de fluorure de potassium dans 150 cm<sup>3</sup> de méthanol, fournit 0,2 g (55%) de dinitroanthradifuranne **30**: microcristaux rouges, F > 260°C (par digestion dans le DMSO). Une synthèse par la méthode au carbonate de potassium dans l'acétone, suivie de la déshydratation par l'anhydride acétique [8] de l'intermédiaire brut, ne donne qu'un rendement de 37%.

RMN  $^1\text{H}$ : l'insolubilité du composé **30** dans les solvants utilisables n'a pas permis d'enregistrer de spectre, même en F.T. IR (KBr): 1540 et 1357  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ). SM (70 eV)  $m/z$  (abondance relative): 348 ( $\text{M}^+$ , 100), 318 (20), 288 (2), 274 (38), 256 (12), 244 (17), 228 (13), 200 (45).

*Carboxy-8 éthoxycarbonyl-2 anthra[2,1-b:6,5-b']difuranne 33, bis-(éthoxycarbonyl)-2,8 anthra[2,1-b:6,5-b']difuranne 34, éthoxycarbonyl-2 anthra[2,1-b:6,5-b']difuranne 35 et dicarboxy-2,8 anthra[2,1-b:6,5-b']difuranne 36*

La technique précédemment décrite pour des cas comparables est appliquée à 1,55 g (0,058 mol) de dialdéhyde **32**, 1,55  $\text{cm}^3$  (2,34 g, 0,014 mol) de bromoacétate d'éthyle et 2,95 g (0,02 mol) de carbonate de potassium dans 80  $\text{cm}^3$  de *N,N*-diméthylformamide, pendant 5 h 30. Le sel de potassium de l'acide ester **33**, insoluble dans la phase aqueuse, est séparé par filtration, mis en suspension dans 150  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique 0,5 N pour être transformé en acide **33** libre qui est lavé à l'eau, puis avec du dichlorométhane. On obtient ainsi 1,25 g (57%) d'acide ester **33** sous forme de microcristaux beiges,  $F > 260^\circ\text{C}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,40 (t,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $J = 7,5$  Hz); 4,41 (q,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 7,80—8,50 (ép.  $\text{CO}_2\text{H}$ ); 7,89 (d,  $\text{H}_4$  et  $\text{H}_{10}$ ,  $J_0 = 9$  Hz); 8,14 (d,  $\text{H}_5$  et  $\text{H}_{11}$ ); 8,38 et 8,43 ( $2 \times$  s,  $\text{H}_1$  et  $\text{H}_7$ ); 9,10 (sl,  $\text{H}_6$  et  $\text{H}_{12}$ ). IR (KBr): 1725 et 1691  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ). SM (70 eV)  $m/z$  (abondance relative): 374 ( $\text{M}^+$ , 100), 346 (68), 330 (12), 302 (90), 292 (12), 273 (23), 258 (10), 229 (19), 200 (15).

L'acidification de la phase aqueuse provoque la précipitation du diacide **36**, qui est isolé par filtration puis purifié par chromatographie sur silice (élution par le dioxane). On en obtient ainsi 0,07 g (3,5%) sous forme de microcristaux beiges,  $F > 260^\circ\text{C}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 7,96 (d,  $\text{H}_4$  et  $\text{H}_{10}$ ,  $J_0 = 9$  Hz); 8,17 (d,  $\text{H}_5$  et  $\text{H}_{11}$ ); 8,43 (s,  $\text{H}_1$  et  $\text{H}_7$ ); 9,16 (s,  $\text{H}_6$  et  $\text{H}_{12}$ );  $\text{CO}_2\text{H}$  indiscernables. IR (KBr): 3446  $\text{cm}^{-1}$  (OH); 1673  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ). SM (70 eV)  $m/z$  (abondance relative): 346 ( $\text{M}^+$ , 100), 302 (80), 273 (12), 258 (94), 229 (40), 200 (36).

La chromatographie sur silice (élution par le dichlorométhane) du produit d'évaporation de la phase organique fournit successivement: 1) 0,023 g (1%) d'éthoxycarbonylanthradifuranne **35**, microcristaux jaune pâle,  $F = 217^\circ\text{C}$  (du toluène).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,46 (t,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $J = 7,5$  Hz); 4,50 (q,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 7,38 (d de d,  $\text{H}_7$ ,  $J_{7-8} = 2$  Hz,  $J_{7-10} = 1$  Hz); 7,63—8,08 (m,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_{10}$  et  $\text{H}_{11}$ ); 8,10 (d,  $\text{H}_1$ ,  $J_{1-4} = 1$  Hz); 8,70 (s,  $\text{H}_6$  et  $\text{H}_{12}$ ). IR ( $\text{CCl}_4$ ): 1734 et 1718  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ). SM (70 eV)  $m/z$  (abondance relative): 330 ( $\text{M}^+$ , 100), 302 (60), 258 (7), 225 (25), 200 (20).

2) 0,1 g (4%) de diester **34**, microcristaux jaune pâle,  $F \sim 280^\circ\text{C}$  (du toluène).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz F.T.): 1,50 (t,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $J = 7,3$  Hz); 4,53 (q,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 7,82 (d,  $\text{H}_4$  et  $\text{H}_{10}$ ,  $J_0 = 9,55$  Hz); 8,10 (d,  $\text{H}_5$  et  $\text{H}_{11}$ ); 8,20 (s,  $\text{H}_1$  et  $\text{H}_7$ ); 8,82 (s,  $\text{H}_6$  et  $\text{H}_{12}$ ). IR ( $\text{CCl}_4$ ): 1735 et 1718  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ). SM (70 eV)  $m/z$  (abondance relative): 402 ( $\text{M}^+$ , 100), 374 (20), 346 (55), 301 (20), 273 (35), 223 (15), 200 (20).

*Anthra[2,1-b:6,5-b']difuranne 37*

Un mélange de 0,52 g (0,015 mol) du diacide **36** et 0,35 g de cuivre en poudre dans 3  $\text{cm}^3$  de quinoléine est chauffé à  $220^\circ\text{C}$  pendant 10 min.

Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans 50  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique 1 N, ajoute 30  $\text{cm}^3$  de cyclohexane, agite énergiquement pendant 30 min et élimine le cuivre par filtration. Après décantation de la phase organique, lavages à l'eau, séchage et élimination du solvant, le produit brut est chromatographié sur silice (élution par un mélange dichlorométhane—cyclohexane 2/8). On obtient ainsi 0,03 g (7%) d'anthradifuranne **37**, microcristaux jaune pâle se sublimant dès  $255^\circ\text{C}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,43 (d de d,  $\text{H}_1$  et  $\text{H}_7$ ,  $J_{1-2} = J_{7-8} = 2$  Hz,  $J_{1-4} = J_{7-10} = 1$  Hz); 7,74 (d de d,  $\text{H}_4$  et  $\text{H}_{10}$ ,  $J_0 = 9$  Hz); 7,83 (d,  $\text{H}_2$  et  $\text{H}_8$ ); 7,94 (d,  $\text{H}_5$  et  $\text{H}_{11}$ ); 8,76 (s,  $\text{H}_6$  et  $\text{H}_{12}$ ). SM (70 eV)  $m/z$  (abondance relative): 258 ( $\text{M}^+$ , 100), 229 (12), 200 (10).

## Références

- Royer R. (1986) in: *Actual. Chim. Théor.*, 13<sup>e</sup> série (Société de Chimie Thérapeutique, éd.), Châtenay-Malabry, France, p. 331—349
- Royer R. & Buisson J.-P. (1986) *Ann. Pharm. Fr.* 44, 177—189
- Royer R. (1983) *Ann. Pharm. Fr.* 41, 299—311
- Royer R. (1976) in: *Actual. Chim. Théor.*, 4<sup>e</sup> série (Société de Chimie Thérapeutique, éd.), Châtenay-Malabry, France, pp. 37—62
- Royer R., Buisson J.-P., René L., Cavier R. & Lemoine J. (1978) *Eur. J. Med. Chem.* 13, 407—409
- Royer R., Lamotte G., Demerseman P., Cavier R. & Lemoine J. (1978) *Eur. J. Med. Chem.* 13, 411—414
- Bastian G., René L., Buisson J.-P., Royer R., Averbeck D. & Averbeck S. (1981) *Eur. J. Med. Chem.* 16, 563—568
- Tromelin A., Demerseman P. & Royer R. (1985) *Synthesis* 1074—1076
- Wilson R. D. (1958) *Tetrahedron* 3, 236—242
- Richer J.-C. & Pepin Y. (1965) *Can. J. Chem.* 43, 3443—3445
- Erichomovitch L., Menard M., Chubb F. L., Pepin Y. & Richer J.-C. (1966) *Can. J. Chem.* 44, 2305—2313
- Kuriakose A. P. & Sethna S. (1966) *J. Indian Chem. Soc.* 43, 437—439
- Farbenfabriken Bayer A. G., brevet n° 794.885 du 24 mai 1956; *Chem. Abstr.* (1959), 53, P 320c
- Banerjee D. K., Chatterjee S., Pillai C. N. & Bhatt M. V. (1956) *J. Am. Chem. Soc.* 78, 3769—3775
- Cowell D. B. & Mathieson D. W. (1957) *J. Pharm. Pharmacol.* 9, 549—557
- Bilger C., Demerseman P. & Royer R. (1986) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 807—812
- Hall J. & Perkin A. G. (1923) *J. Chem. Soc.* 123, 2029—2037
- Lamotte G., Demerseman P., Royer R., Gayral P. & Fourniat J. (1986) *Eur. J. Med. Chem.* 21, 379—383
- Royer R., René L., Demerseman P., Cavier R. & Cenac J. (1971) *Chim. Théor.* 6, 79—87
- Bastian G., Royer R. & Cavier R. (1983) *Eur. J. Med. Chem.* 18, 365—367
- Cavier R., Buisson J.-P., Lemoine J. & Royer R. (1981) *Eur. J. Med. Chem.* 16, 73—76