

Nouveaux produits

Synthèse des nitro-2 naphto[1,2-b]furannes mono-méthoxylés sur l'homocycle extérieur*

Christine BILGER, Pierre DEMERSEMAN et René ROYER**

ER 213 du CNRS, Service de Chimie, Institut Curie, Section de Biologie,
26, rue d'Ulm, 75231 Paris Cedex 05, France

(Reçu le 24 novembre 1986, accepté le 16 janvier 1987)

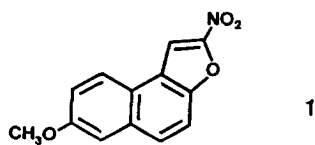
Résumé — Les méthoxy-6 nitro-2, méthoxy-7 nitro-2, méthoxy-8 nitro-2 et méthoxy-9 nitro-2 naphto[1,2-b]furannes sont obtenus à partir, respectivement, des méthoxy-5, méthoxy-6, méthoxy-7 et méthoxy-8 tétralones-1, par l'intermédiaire des naphthaldéhydes *ortho*-hydroxylés correspondants.

Summary — Synthesis of 2-nitro-naphtho[1,2-b]furans monomethoxylated on the external homocycle. 6-Methoxy-2-nitro-, 7-methoxy-2-nitro-, 8-methoxy-2-nitro- and 9-methoxy-2-nitro-naphtho[1,2-b]furans have been obtained from 5-methoxy-, 6-methoxy-, 7-methoxy- and 8-methoxy-1-tetralones, respectively, through the corresponding *ortho*-hydroxylated naphthaldehydes.

nitro-naphthofurans

Introduction

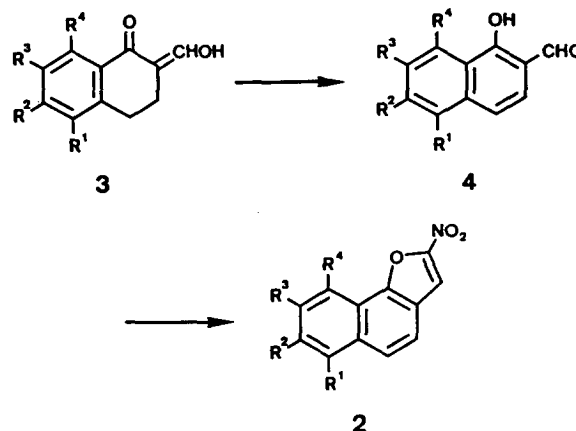
Les dérivés méthoxylés du nitro-2 naphto [2,1-b]furanne, notamment le méthoxy-7 nitro-2 naphto[2,1-b]furanne (R 7000) **1** sont de puissants agents mutagènes et cancérigènes [1, 2]. L'étude biologique comparative de leurs isomères dérivés du nitro-2 naphto[1,2-b]furanne, qui restent inconnus jusqu'à présent, devrait être des plus instructives, du point de vue pharmacochimique. Une telle étude impliquant forcément un long délai, nous nous bornerons «pour prendre date», à indiquer ici le mode de synthèse de ces composés **2a—2d**. Nous reviendrons ultérieurement, en détail, sur leurs propriétés génotoxiques.



Chimie

Cette synthèse consiste à transformer une tétralone-1 méthoxylée sur le cycle aromatique en dérivé α -hydroxyméthylénique **3**, au moyen du formiate d'éthyle dans le benzène, en présence de méthylate de sodium. La désy-

drogénation en naphtaldéhyde *ortho*-hydroxylé **4** est effectuée par la dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone, dans le dioxanne. On passe ensuite au nitro-2 naphto[1,2-b]furanne méthoxylé **2** en deux étapes, par traitement au bromonitrométhane, avec du carbonate de potassium, dans l'acétone, suivi de chauffage dans l'anhydride acétique, selon une méthode que nous avons récemment mise au point [3].



- 2**
- a: R¹ = OCH₃; R² = R³ = R⁴ = H
b: R² = OCH₃; R¹ = R³ = R⁴ = H
c: R³ = OCH₃; R¹ = R² = R⁴ = H
d: R⁴ = OCH₃; R¹ = R² = R³ = H

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

Article XLIII: C. Bilger, P. Demerseman, J.-P. Buisson, R. Royer, P. Gayral et J. Fourniat (1987) Eur. J. Med. Chem. 22, 213—219.

**Auteur à qui la correspondance doit être adressée.

Les méthoxy-5, méthoxy-6 et méthoxy-7 tétralones-1 sont des matières premières commerciales. La méthoxy-8 tétralone-1 avait déjà été synthétisée en huit stades, avec un rendement de 6% à partir de l'acide β -benzoylpropionique [4]. Nous l'avons obtenue par méthylation de l'hydroxy-8 tétralone-1, préparée selon Kaye et coll. [5] à partir de la naphtosultone-1,8 commerciale. Le rendement global de cette synthèse en trois stades est de 11%.

Trois des dérivés hydroxyméthyléniques **3a** [6], **3b** [7] et **3c** [8] ont été signalés précédemment mais leur isomère **3d** est original.

Les aldéhydes naphtoïques *ortho*-hydroxylés **4** sont également nouveaux, sauf l'un d'entre eux, **4a**, qui a déjà été formé par monométhylation du formyl-2 dihydroxy-1,5 naphtalène résultant de l'hydrolyse alcaline d'un indigoïde [9].

Le mode de synthèse préconisé ici des méthoxy nitro-2 naphto[1,2-*b*]furannes à partir de méthoxy tétralones se solde dans tous les cas par un bilan satisfaisant qui avoisine 40% pour les composés **2a** et **2c**, monte à 55% pour le composé **2b** et atteint même 70% pour le composé **2d**. Il permet d'obtenir les composés en question en quantités largement suffisantes pour être engagés dans des essais biologiques approfondis.

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 ^1H 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 ($\pm 0,3$) ont été effectuées au Centre de Microanalyse du CNRS.

Les méthoxy-5, méthoxy-6 et méthoxy-7 tétralones-1 d'origines commerciales ont été utilisées sans purification préalable.

Méthoxy-8 tétralone-1

A une solution de 7,5 g (0,0462 mol) d'hydroxy-8 tétralone-1 [5] dans 75 cm³ d'acétone, on ajoute 7,8 cm³ (10,4 g, 0,082 mol) de sulfate de méthyle et 10,25 g (0,074 mol) de carbonate de potassium anhydre. Après 30 h de chauffage à l'ébullition au reflux, sous agitation, le traitement usuel suivi de chromatographie sur silice (élution par un mélange dichlorométhane—méthanol, 95/5) fournit 7,5 g (92%) de méthoxytétralone sous forme d'huile ambrée.

RMN ^1H (CDCl_3): 2,06 (q, CH_3); 2,63 (t, CH_2); 2,91 (t, CH_2); 3,90 (s, OCH_3); 6,83 (dl, H_5 et H_7 , $J_0 = 8,25$ Hz); 7,28—7,48 (m, H_6). IR (CCl_4): 1.687 cm⁻¹ (C = O).

Tétrahydro-1,2,3,4 hydroxyméthylène-2 méthoxy-8 oxo-1 naphtalène **3d**

On procède selon la technique de Cowell et Mathieson [7] à partir de 7,5 g (0,0426 mol) de méthoxy-8 tétralone-1, 6,9 g (0,128 mol) de méthylate de sodium et 17,2 cm³ (15,8 g, 0,213 mol) de formiate d'éthyle dans 120 cm³ de benzène anhydre. Le traitement usuel fournit 8,1 g (93%) de tétralone **3d**, microcristaux orangés brillants, $F = 58$ — 59°C (du mélange toluène—cyclohexane, 1/1, à -10°C).

RMN ^1H (CDCl_3): 2,30—2,56 (m, CH_2); 2,70—2,93 (m, CH_2); 3,95 (s, OCH_3); 6,76 et 6,83 (2 $\times$ d, H_5 et H_7 , $J_0 = 8,25$ Hz); 7,23—7,43 (m, H_6); 8,25 (dl, CH , $J_{\text{H-OH}} = 6$ Hz); 13,70—14,50 (ép., OH). IR (CCl_4): 1.637 cm⁻¹ (C = O). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 204 (M^+ , 100), 189 (24), 188 (14), 185 (13), 175 (36), 160 (25), 131 (15), 115 (35).

Technique générale d'aromatisation des dérivés hydroxyméthyléniques **3** en aldéhydes *ortho*-hydroxylés **4**

A une suspension de 6,81 g (0,03 mol) de dichlorodicyanobenzoquinone dans 50 cm³ de dioxane déperoxydé (par filtration sur alumine), on ajoute 6,12 g (0,03 mol) de dérivé hydroxyméthylénique **3a—d** en solution dans 50 cm³ de dioxane. On agite le mélange réactionnel à 20°C pendant 20—60 min (contrôle chromatographie en couche mince), élimine l'hydroquinone formée, insoluble, par filtration, puis évapore le solvant sous pression réduite à 50°C . Le produit brut de la réaction est chromatographié sur colonne de silice (élution par le dichlorométhane), ce qui permet d'obtenir les aldéhydes suivants).

Formyl-2 hydroxy-1 méthoxy-5 naphtalène **4a**. Rendement: 89%, aiguilles jaune citron, $F = 130^\circ\text{C}$ (du mélange cyclohexane—toluène, 8/1); litt. [9]: $F = 128^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (CDCl_3): 3,96 (s, OCH_3); 6,95 (d, H_6 , $J_{6-7} = 8,4$ Hz); 7,40 (t, H_7); 7,41 (d, H_3 , $J_{3-4} = 9$ Hz); 7,75 (d, H_4); 7,97 (d, H_8 , $J_{8-7} = 9$ Hz); 9,93 (s, CHO); 12,51 (s, OH). IR (CCl_4): 1.654 cm⁻¹ (C = O). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 202 (M^+ , 100), 187 (22), 159 (16), 131 (9), 115 (12), 103 (11), 102 (11).

Formyl-2 hydroxy-1 méthoxy-6 naphtalène **4b**. Rendement: 68%, aiguilles jaune vif, $F = 133^\circ\text{C}$ (du mélange cyclohexane—toluène, 2/1).

RMN ^1H (CDCl_3): 3,93 (s, OCH_3); 7,00—7,25 (m, H_4 , H_5 et H_7); 7,40 (d, H_3 , $J_{3-4} = 8,5$ Hz); 8,33 (d, H_8 , $J_{8-7} = 8,5$ Hz); 9,86 (s, CHO); 12,63 (s, OH). IR (CCl_4): 1.626 cm⁻¹ (C = O). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 202 (M^+ , 100), 159 (5), 145 (11), 131 (7), 115 (8), 102 (20).

Formyl-2 hydroxy-1 méthoxy-7 naphtalène **4c**. Rendement: 78%, aiguilles jaune vif, $F = 91^\circ\text{C}$ (du cyclohexane).

RMN ^1H (CDCl_3): 3,90 (s, OCH_3); 7,22—7,40 (m, H_3 , H_4 et H_6); 7,69 (d, H_5 , $J_{5-6} = 9$ Hz); 7,71 (d, H_8 , $J_{8-6} = 2,5$ Hz); 9,95 (s, CHO); 12,51 (s, OH). IR (CCl_4): 1.650 cm⁻¹ (C = O). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 202 (M^+ , 100), 187 (7), 173 (4), 159 (22), 145 (3), 131 (12), 115 (7), 103 (14), 102 (20).

Formyl-2 hydroxy-1 méthoxy-8 naphtalène **4d**. Rendement: 75%, microcristaux orangé clair, $F = 90^\circ\text{C}$ (du toluène).

RMN ^1H (CDCl_3): 4,06 (s, OCH_3); 6,88 (d de d, H_7 , $J_{7-6} = 7,3$ Hz, $J_{7-5} = 2,25$ Hz); 7,26 (d, H_3 , $J_{3-4} = 8,7$ Hz); 7,25—7,62 (m, H_5 et H_6); 7,70 (d, H_4); 10,40 (s, CHO); 11,03 (s, OH). IR (CCl_4): 3.382 cm⁻¹ (OH); 1.683 cm⁻¹ (C = O). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 202 (M^+ , 100), 186 (10), 184 (10), 183 (34), 171 (6), 155 (18), 141 (10), 131 (22), 128 (21), 115 (23), 114 (11), 113 (25), 103 (13), 102 (22).

Technique générale de préparation des nitronaphtofurannes **2**

A une solution de 2 g (0,01 mol) d'aldéhyde *ortho*-hydroxylé **4a—d** dans 50 cm³ d'acétone, on ajoute 2,75 g (0,02 mol) de carbonate de potassium anhydre et 2,78 g (0,02 mol) de bromonitrométhane. Après agitation à 20°C pendant 2 h (**4a**), 4 h (**4c**) ou 24 h (**4b** et **4d**), on élimine les produits minéraux insolubles par filtration et évapore le solvant sous pression réduite à 20°C . Le nitroalcool brut ainsi formé [3] est déshydraté par chauffage à l'ébullition pendant 1 h dans 10 cm³ d'anhydride acétique. On évapore le solvant, ajoute 150 cm³ d'eau, extrait au dichlorométhane et lave la solution organique trois fois à l'eau. Le traitement voulu suivi de chromatographie sur colonne de silice (élution par le dichlorométhane), fournit les dérivés nitrés suivants.

Méthoxy-6 nitro-2 naphto[1,2-*b*]furanne **2a**. Rendement: 79%, microcristaux jaune d'or, $F = 224^\circ\text{C}$ (du toluène).

RMN ^1H (CDCl_3): 4,05 (s, OCH_3); 7,01 (d de d, H_7 , $J_{7-8} = 8,4$ Hz, $J_{7-9} = 1$ Hz); 7,61 (t, H_8); 7,65 (d, H_4 , $J_{4-5} = 9$ Hz); 7,76 (s, H_3); 8,00 (d de d, H_5 , $J_{5-6} = 8,25$ Hz, $J_{5-5} = 1$ Hz); 8,23 (d, H_6). IR (KBr): 1.555 et 1.347 cm⁻¹ (NO_2). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 243 (M^+ , 100), 228 (4), 213 (16), 169 (15), 139 (13), 126 (19).

Méthoxy-7 nitro-2 naphto[1,2-*b*]furanne **2b**. Rendement: 66%, aiguilles jaune—vert, $F = 162^\circ\text{C}$ (du toluène).

RMN ^1H (CDCl_3): 3,93 (s, OCH_3); 7,27 (d, H_8 , $J_{8-8} = 2,3$ Hz); 7,30 (d de d, H_5 , $J_{5-9} = 9$ Hz); 7,50 et 7,60 (2 $\times$ d, H_4 et H_3 , $J_{4-5} = 9$ Hz); 7,70 (s, H_6); 8,28 (d, H_9). IR (KBr): 1.495 et 1.350 cm⁻¹ (NO_2). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 243 (M^+ , 100), 213 (62), 185 (12), 169 (80), 154 (10), 142 (12), 126 (90).

Méthoxy-8 nitro-2 naphtho[1,2-b]furanne 2c. Rendement: 85%, micro-cristaux orange, F = 190°C (du toluène).

RMN ^1H (CDCl_3): 4,00 (s, OCH_3); 7,28 (d de d, H_7 , $J_{7-6} = 9$ Hz, $J_{7-9} = 2,7$ Hz); 7,51 (d, H_4 , $J_{4-5} = 9$ Hz); 7,66 (d, H_9); 7,72 (d, H_6); 7,76 (s, H_3); 7,85 (d, H_5). IR (KBr): 1.498 et 1.353 cm^{-1} (NO_2). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 243 (M^+ , 100), 228 (2), 213 (41), 169 (31), 154 (8), 139 (14), 126 (61), 114 (9).

Méthoxy-9 nitro-2 naphtho[1,2-b]furanne 2d. Rendement: 64%, aiguilles orange, F = 170 °C (du toluène).

RMN ^1H (CDCl_3): 4,13 (s, OCH_3); 7,08 (m, H_7); 7,48—7,63 (m, H_6 et H_9); 7,65 (d, H_4 ou H_5 , $J_0 = 8,7$ Hz); 7,73 (d, H_5 ou H_4); 7,75 (s, H_3). IR (KBr): 1.504 et 1.347 cm^{-1} (NO_2). SM (70 eV) m/z (abondance relative): 243 (M^+ , 100), 228 (5), 213 (6), 185 (13), 170 (8), 141 (7), 140 (5), 139 (19), 127 (11), 126 (24), 115 (6), 114 (6).

Références

- 1 Royer R. (1986) dans: *Actualités de Chimie thérapeutique*, 13^e série, Soc. Chim. Thér., Paris, p. 331
- 2 Royer R. & Buisson J.-P. (1986) *Ann. Pharm. Fr.* 44, 177
- 3 Tromelin A., Demerseman P. & Royer R. (1985) *Synthesis* 1074
- 4 Chatterjee A. & Hazra B. G. (1980) *Tetrahedron* 36, 2513
- 5 Kaye I. A., Matthews R. S. & Scala A. A. (1964) *J. Chem. Soc.* 2816
- 6 Smith R. A. J. & Spencer T. A. (1970) *J. Org. Chem.* 35, 3220
- 7 Cowell D. B. & Mathieson D. W. (1957) *J. Pharm. Pharmacol.* 9, 549
- 8 Autrey R. L. & Scullard P. W. (1968) *J. Am. Chem. Soc.* 90, 4924
- 9 Bezdik A. & Friedlander P. (1909) *Monatsh. Chem.* 30, 271