

Louis Mavoungou-Gomès*, Jean Bruneton et Michel Aicart

C.E.P.M., U.E.R. des Sciences Médicales et Pharmaceutiques de l'Université d'Angers,
16 boulevard Daviers, 49000 Angers, France

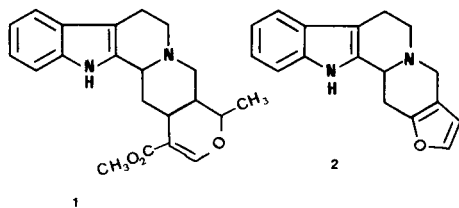
Reçu le 7 décembre 1984

Le dicarbométhoxy-3,4 furanne porteur d'un groupement acétyl ou phénacyl en position 2 est préparé par pyrolyse de l'adduit diénique semihydrogéné entre acétylènedicarboxylate de méthyle et acéonyl-2 ou phénacyl-2 furanne. La condensation du composé acétonylé avec la tryptamine conduit aux dérivés d'un nouvel hétéroyohimbane à noyau furannique: l'indolo[2,3-a]furo[3,2-g]quinolizine, précurseur potentiel du yohimbane.

Les cétydiacides furanniques obtenus par saponification sont à la base d'une nouvelle voie d'accès aux dérivés de la furo[3,2-c]pyrone-4 et de la furo[3,2-c]pyridine.

J. Heterocyclic Chem., **22**, 1233 (1985).

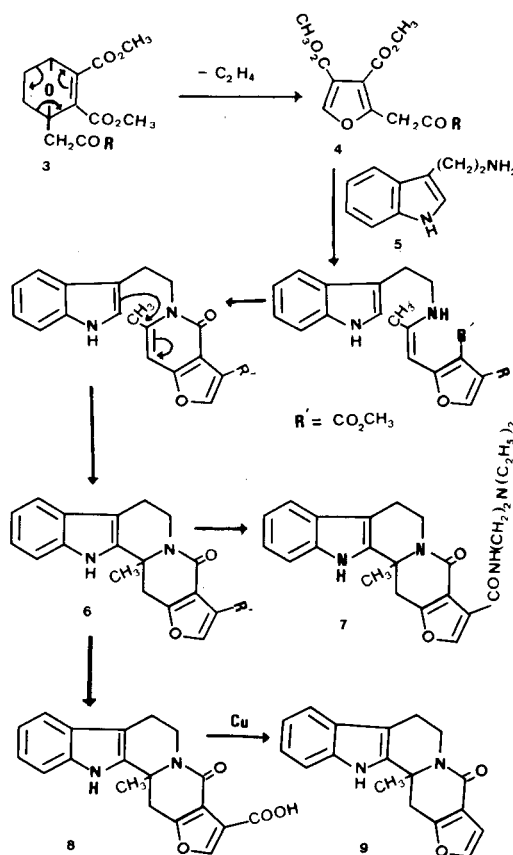
En série hétéroyohimbane l'une des rares molécules d'usage thérapeutique est l'Ajmalicine ou Raubasine **1**, qui comporte un noyau dihydropyranne accolé à une indolohydroquinolizine. Si de nombreux travaux ont été consacrés à la synthèse de **1** [1 à 5], le problème des analogues furanniques du type **2** ne semble pas avoir été abordé. Ces derniers peuvent par ailleurs être considérés comme des précurseurs potentiels du yohimbane: en effet, une synthèse diénique appropriée pourrait convertir le noyau furannique en cyclohexanique.



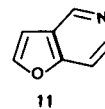
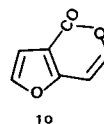
Pour accéder aux dérivés de ce nouvel hétéroyohimbane, nous avons envisagé une condensation entre la tryptamine **5** et l'acétonyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne **4** ($R = CH_3$) obtenu par pyrolyse du dihydroadduit diénique **3** ($R = CH_3$) [6] (schéma 1). En solution dans le toluène, l'ébullition d'un mélange de **5**, d'acide acétique et de **4** ($R = CH_3$) conduit au bout de trois heures à l'apparition d'un précipité blanc correspondant à l'ester-lactams **6**. Le mécanisme mis en oeuvre peut consister en la formation d'une énamine se cyclisant successivement en furopyridone et en ester-lactame **6**. Une [bullition prolonge] du m]lange r]actionnel donne un m]lange d'ester-lactame **6** et d'acide-lactame **8**; par décarboxylation en présence de poudre de cuivre on isole le lactame **9**, tandis que le traitement de **6** par la *N,N*-diéthyléthylènediamine fournit l'amide-lactame **7**.

Les cétydiesters **4** constituent par ailleurs d'excellents intermédiaires pour accéder aux dérivés de la furo[3,2-c]pyrone-4 **10** et de la furo[3,2-c]pyridine **11**.

Schéma 1

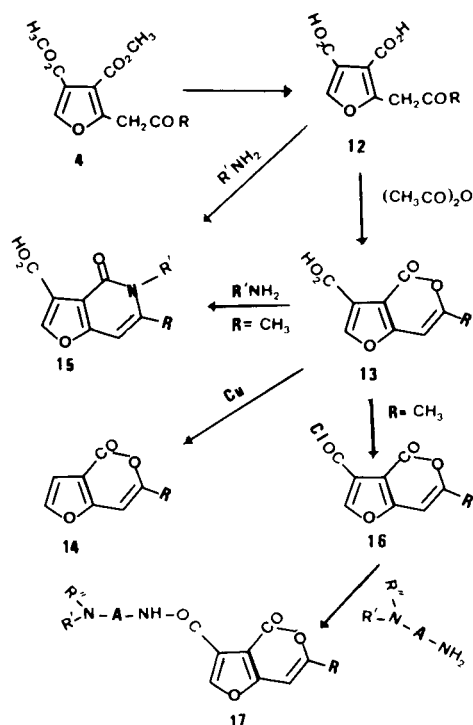


Les seules méthodes utilisées à ce jour pour aboutir à **10** consistent à élaborer le noyau furannique à partir d'hydroxy-4-pyrones-2 [7] [8]. Une saponification ménagée de **4** donne les cétydiacides **12**. Par ébullition dans l'anhydride



acétique, ces cétodiacides sont cyclisés en carboxyfuro-pyrones **13**, conduisant aux furopyrones **14** par chauffage dans la quinoléine en présence de cuivre. L'ammoniac et les amines primaires transforment les carboxypyrones **13** en carboxyfuropyridones **15**; ces mêmes dérivés **15** sont aussi obtenus par ébullition de **12** avec les acétates d'amines primaires ou d'ammonium dans l'acide acétique. Au

Schéma 2



HCl, $(C_2H_5)_2N(CH_2)_2NH$ - **17a**
HCl, $(CH_3)_2N(CH_2)_3NH$ - **17b**
HCl, $CH_3N(CH_2CH_2)_2N(CH_2)_3NH$ - **17c**
HCl, $CH_3N(CH_2CH_2)_2N$ - **17d**
HCl, $O(CH_2CH_2)_2N(CH_2CH_2)_2NH$ - **17e**

reflux du benzène, le chlorure de thionyle permet d'obtenir le chlorure d'acide **16**. Condensé avec les di ou les triamines ce dérivé donne les sels d'amides basiques **17** (schéma 2). L'expérimentation biologique de ces différents composés est en cours.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur un banc de Köfler et ne sont pas corrigés. Les spectres ir ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin Elmer 257 après compression dans le bromure de potassium. Les spectres rmn ont été enregistrés sur appareils Hitachi-Perkin Elmer R 24 A et Varian A 360; les valeurs de δ sont exprimées en ppm, le tétraméthylsilane étant pris comme référence interne. En absence de spécification, le solvant utilisé est le deutériochloroforme.

Acétyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne **4** ($R = CH_3$).

Dans un ballon de Claisen équipé pour une distillation sous pression réduite, on introduit 0,6 M d'hydrogénéat partiel **3** ($R = CH_3$) fondu. La pyrolyse est assurée par un chauffage progressif, le dégagement d'éthylène se traduisant par une augmentation de pression. Le cétodiestre furannique est ensuite distillé lorsque la pression se rétablit à 15 mm de mercure. Le rendement est de 85%, $E_1 = 153^\circ$; ir: 1725 cm^{-1} ($C=O$ ester et cétone); rmn: 7,8 (s, H-5, 1H), 4,0 (s, CH_2 , 2H), 3,85 (s, OCH_3 , 6H), 2,2 (s, CH_3 -C, 3H).

Anal. Calculé pour $C_{11}H_{12}O_6$: C, 55,00; H, 5,00. Trouvé: C, 54,85; H, 4,86.

Phénacyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne **4** ($R = C_6H_5$).

On opère comme pour **4** ($R = CH_3$), avec un rendement de 90%, $E_{20} = 260^\circ$; ir: 1725 cm^{-1} ($C=O$ ester), 1675 cm^{-1} ($C=O$ cétone); rmn: 8,0 (m, 3H, H-5 et H phényl, 3H), 7,5 (m, H phényl, 3H), 4,65 (s, CH_2 , 2H), 3,90 (s, OCH_3 , 3H), 3,85 (s, OCH_3 , 3H).

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{14}O_6$: C, 63,57; H, 4,63. Trouvé: C, 63,41; H, 4,59.

Carbométhoxy-3 one-4 méthyl-13a tétrahydro-4,6,7,13a indolo[2,3-a]furo[3,2-g]quinolizine **6**.

A un mélange de 150 ml de toluène et de 35 ml d'acide acétique on ajoute 0,2 M de cétodiestre **4** ($R = CH_3$) et 32 g de tryptamine **5**. Après 3 heures de reflux, la solution est refroidie et filtrée; le précipité blanc est lavé au toluène et recristallisé dans le diméthylformamide; on obtient **14** g de dérivé **6** (20%), F (bloc de Maquenne) = 360° ; ir: 3345 cm^{-1} (NH), 1732 cm^{-1} ($C=O$ ester), 1650 cm^{-1} ($C=O$ lactame); rmn (DMSO- d_6): 7,30 (m, H-2, H-8, H-9, H-10, H-11, 5H), 3,75 (s, OCH_3 , 3H), 3,25 (m, H-6, H-7, H-13, 6H), 1,40 (s, CH_3 -C, 3H); spectre de masse: $m/e = 350$ (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{20}H_{18}N_2O_4$: C, 68,57; H, 5,14; N, 8,0. Trouvé: C, 68,31; H, 5,05; N, 7,88.

N-(β diéthylamino)ethylcarboxamido-3 one-4 méthyl-13a tétrahydro-4,6,7,13a indolo[2,3-a]furo[3,2-g]quinolizine **7**.

On porte au reflux pendant 24 heures un mélange de 2 g d'ester-lactame **6** et 9 g de *N,N*-diéthyléthylènediamine. L'excès d'amine est éliminé sous pression réduite; le résidu repris par 30 ml de toluène est filtré et additionné de 5 ml d'éther. Après refroidissement sur glace on isole 2 g d'amido-lactame **7** (81%), F = $250^\circ\text{-}254^\circ$; ir: 3260 cm^{-1} (NH), 1635 cm^{-1} ($C=O$).

Tableau

	F°	C=O cm^{-1} lactone	C=O amide C=C cm^{-1}	Formule brute	Calculé			
					Analyse	Trouvé		
					C	H	N	Cl
17a	208	1720	1655	$C_{15}H_{21}ClN_2O_4$	54,79	6,39	8,52	10,80
			1615		54,65	6,25	8,40	10,74
17b	197	1710	1655	$C_{14}H_{19}ClN_2O_4$	53,41	6,04	8,93	11,28
			1620		53,22	5,95	8,80	11,12
17c	191	1710	1650	$C_{17}H_{24}ClN_3O_4$	55,21	6,49	11,36	9,60
			1620		55,07	6,37	11,25	9,55
17d	186-190	1725	1620	$C_{14}H_{17}ClN_2O_4$	53,76	5,44	8,96	11,36
			1650		53,50	5,39	8,88	11,29
17e	229-236	1715	1650	$C_{16}H_{21}ClN_2O_5$	53,85	5,88	7,85	9,95
			1625		53,70	5,78	7,80	9,90

Anal. Calculé pour $C_{22}H_{30}N_4O_3$: C, 69,12; H, 6,91; N, 12,90. Trouvé: C, 68,89; H, 6,83; N, 12,75.

Carboxy-3 one-4 méthyl-13a tétrahydro-4,6,7,13a indolo[2,3-a]furo[3,2-g]-quinolizine **8**.

On porte au reflux pendant 48 heures un mélange de 15 d d'ester-lactame **6** et 100 ml d'acide acétique. Le précipité blanc obtenu est lavé à l'éther et séché: 14 g (97%); ir: 3400 cm^{-1} , 3280 cm^{-1} , 2500 cm^{-1} (NH et OH), 1715 cm^{-1} (C=O acide), 1630 cm^{-1} (C=O lactame); spectre de masse: m/e = 336 (M^+), F = 370°.

Anal. Calculé pour $C_{19}H_{16}N_2O_4$: C, 67,85; H, 4,76; N, 8,33. Trouvé: C, 67,72; H, 4,61; N, 8,20.

One-4 méthyl-13a tétrahydro-4,6,7,13a indolo[2,3-a]furo[3,2-g]quinolizine **9**.

On porte au reflux pendant 4 heures un mélange de 8 g d'acide-lactame **8**, 5 g de poudre de cuivre et 50 ml de quinoléine. Après refroidissement et addition de 20 ml d'acétone, l'ensemble est filtré; le filtrat est traité par une solution de 60 ml d'acide phosphorique dans 200 ml d'eau glacée. Le précipité obtenu est lavé à l'eau, séché. Le précipité obtenu est lavé à l'eau, séché et recristallisé dans le toluène après décoloration sur charbon. On obtient 6 g de lactame **9** (86%), F = 260°; ir: 3230 cm^{-1} (NH), 1638 cm^{-1} (C=O); spectre de masse: m/e = 292 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{18}H_{16}N_2O_2$: C, 73,97; H, 5,47; N, 9,58. Trouvé: C, 73,75; H, 5,41; N, 9,42.

Acétonyl-2 dicarboxy-3,4 furanne **12** (R = CH_3).

On porte au reflux pendant une heure un mélange de 120 g de céto-diester **4** (R = CH_3), 200 ml d'éthanol et une solution de 150 g de potasse dans 300 ml d'eau. Après refroidissement et addition de 400 ml d'acide chlorhydrique **6 N** le précipité est filtré lavé à l'eau et recristallisé dans le mélange d'éthanol et d'eau (1/1); on obtient 100 g, de céto-diacide (87%), F = 152°; ir: 3500 cm^{-1} à 2500 cm^{-1} (OH), 1720 cm^{-1} et 1640 cm^{-1} (C=O).

Anal. Calculé pour $C_{11}H_{12}O_6H_2O$: C, 46,95; 4,34. Trouvé: C, 46,80; H, 4,20.

Phénacyl-2 dicarboxy-3,4 furanne **12** (R = C_6H_5).

On opère comme pour **12** (R = CH_3); le rendement est de 92%, F = 178°; ir: 1725 cm^{-1} et 1690 cm^{-1} (C=O acide), 1660 cm^{-1} (C=O cétone); rmn (DMSO- d_6): 8,6 (s, OH, 2H), 8,15 (s, H-5, 1H), 7,8 (m, H phényl, 2H), 7,4 (m, H phényl, 3H), 4,65 (s, CH_2 , 2H).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{10}O_6$: C, 61,34; H, 3,64. Trouvé: C, 61,17; H, 3,60.

Carboxy-3 one-4 méthyl-6 4-*H* furo[3,2-*c*]pyranne **13** (R = CH_3).

On porte au reflux pendant une heure un mélange de 0,24 *M* de céto-diacide **12** (R = CH_3) et 100 g d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est refroidi et additionné d'eau; le précipité est séché et recristallisé dans l'éthanol. Le rendement est de 77%, F = 192°-194°; ir: 2740 cm^{-1} et 2660 cm^{-1} (OH), 1735 cm^{-1} (C=O lactone), 1695 cm^{-1} et 1680 cm^{-1} (C=O acide et C=C- CH_3); rmn: 8,20 (s, H-2, 1H), 6,70 (q, H-7, J_{H-7, CH_3} = 0,9 Hz, 1H), 2,5 (d, CH_3 , 3H).

Anal. Calculé pour $C_9H_8O_5$: C, 55,67; H, 3,09. Trouvé: C, 55,48; H, 3,04.

Carboxy-3 one-4 phényl-6 4-*H* furo [3,2-*c*]pyranne **13** (R = C_6H_5).

On opère comme pour **13** (R = CH_3), et obtient un rendement de 95%; F = 265°; ir: 2740 cm^{-1} et 2670 cm^{-1} (OH), 1735 cm^{-1} (C=O lactone), 1695 cm^{-1} et 1680 cm^{-1} (C=O acide et C=C); rmn: 11,25 (s, OH, 1H), 8,6 (s, H-2, 1H), 8,0 (m, H phényl, 2H), 7,25 (m, H phényl, 3H), 7,25 (s, H-7, 1H).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_8O_5$: C, 65,62; H, 3,12. Trouvé: C, 65,47; H, 3,06.

One-4 méthyl-6 4-*H* furo [3,2-*c*]pyranne **14** (R = CH_3).

On porte au reflux pendant 2 heures un mélange de 7 g d'acide **13** (R = CH_3), 1 g de poudre de cuivre et 50 ml de quinoléine. Après refroidis-

siment le mélange réactionnel est traité par une solution de 50 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 500 ml d'eau, et extrait au toluène. La phase toluénique est séchée sur sulfate de sodium, décolorée au charbon, filtrée et évaporée; le résidu est recristallisé dans d'éthanol. On obtient 5 g de furopyrone **14** (92%), F = 120°; ir: 1730 cm^{-1} (C=O lactone), 1630 cm^{-1} (C=C); rmn: 7,45 (d, H-2, $J_{2,3}$ = 2,3 Hz, 1H), 6,75 (dd, H-3, $J_{3,7}$ = 0,9 Hz, 1H), 6,4 (q, H-7, J_{7,CH_3} = 0,9 Hz, 1H), 2,3 (d, CH_3 , 3H).

Anal. Calculé pour $C_8H_6O_3$: C, 64; H, 4,00. Trouvé: C, 63,85; H, 3,96.

One-4 phényl-6 4-*H* furo[3,2-*c*]pyranne **14** (R = C_6H_5).

On opère comme pour **14** (R = CH_3), et obtient un rendement de 94%, F = 134°; ir: 1730 cm^{-1} (C=O lactone); rmn: 8,15 (m, H phényl, 2H), 7,70 (m, H-2 et H phényl, 4H), 7,33 (s, H-7, 1H), 7,15 (d, H-3, 1H).

Anal. Calculé pour $C_{13}H_8O_3$: C, 73,58; H, 3,77. Trouvé: C, 73,44; H, 3,45.

Carboxy-3 one-4 dihydro-4,5 furo[3,2-*c*]pyridines **15** (R = CH_3).

On porte au reflux pendant 1 heure un mélange de furopyrone **13** (R = CH_3) ou de cétoacide **12** (R = CH_3) et d'ammoniaque ou d'amine primaire dans le rapport molaire 1/5. Après addition de 100 ml d'eau et de 100 ml d'acide sulfurique **2N**, la furopyridone précipite avec un rendement quantitatif. La recristallisation est effectuée dans l'éthanol.

Le composé **51** (R' = H) avait F = 300°; ir: 3000 cm^{-1} et 2500 cm^{-1} (OH et NH), 1735 cm^{-1} et 1700 cm^{-1} (C=O acide), 1630 cm^{-1} (C=O lactame et C=C).

Anal. Calculé pour $C_9H_7NO_4$: C, 55,95; H, 3,62; N, 7,25. Trouvé: C, 55,80; H, 3,50; N, 7,20.

Le composé **15** (R' = CH_3) avait F = 260°; ir: 3300 cm^{-1} et 2500 cm^{-1} (OH), 1730 cm^{-1} et 1710 cm^{-1} (C=O acide), 1635 cm^{-1} (C=O lactame et C=C); rmn: 8,05 (s, H-2, 1H), 6,55 (s, H-7, 1H), 3,55 (s, CH_3N , 3H), 2,50 (s, CH_3 , 3H).

Anal. Calculé pour $C_{10}H_9NO_4$: C, 57,97; H, 4,34; N, 6,76. Trouvé: C, 57,81; H, 4,28; N, 6,67.

Le composé **15** (R' = $CH_2C_6H_5$) avait F = 199°; ir: 3000 cm^{-1} et 2500 cm^{-1} (OH), 1710 cm^{-1} (C=O acide), 1630 cm^{-1} (C=O lactame et C=C); rmn: 8,20 (s, H-2, 1H), 7,2 (m, H phényl, 5H), 6,70 (s, H-7, 1H), 5,55 (s, CH_2 , 2H), 2,50 (s, CH_3 , 3H).

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{13}NO_4$: C, 68,29; H, 4,53; N, 4,87. Trouvé: C, 68,10; H, 4,35; N, 4,66.

Chlorocarbonyl-3 one-4 méthyl-6 4-*H* furo[3,2-*c*]pyranne **16** (R = CH_3).

On porte au reflux pendant 2 heures un mélange de 40 g de chlorure de thionyle, 20 g de furopyrone **13** (R = CH_3) et 100 ml de benzène. Le benzène et l'excès de chlorure de thionyle sont éliminés sous pression réduite; le résidu est recristallisé dans un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole, avec un rendement quantitatif, F = 183°; ir: 1755 cm^{-1} (C=O chlorure d'acide), 1745 cm^{-1} (C=O lactone), 1630 cm^{-1} (C=C).

Anal. Calculé pour $C_9H_5ClO_4$: C, 50,81; H, 2,35; Cl, 16,70. Trouvé: C, 50,72; H, 2,32; Cl, 16,60.

Chlorhydrates de *N*-aminoalkylcarboxamido-3 one-4 méthyl-6 4-*H* furo[3,2-*c*]pyranne **17** (R = CH_3).

On traite 0,01 *M* de chlorure d'acide **16** dissous dans 20 ml de diméthoxy-1,2 éthane par 0,01 *M* de diamine en solution dans le même solvant. Après refroidissement et addition de 10 ml d'éther le sel **17** précipite. La recristallisation est effectuée dans le méthanol. Le tableau suivant résume les constantes de dérivés **17**.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] E. E. Van Tamelen et C. Placeway, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 2594 (1961).
- [2] E. E. Van Tamelen, C. Placeway, G. P. Schiemenz et I. G. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 7359 (1969).

- [3] M. R. Uskokovic, R. L. Lewis, J. J. Partridge, C. W. Despreaux et D. L. Pruess, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6742 (1979).
- [4] J. Kervagoret, J. Nemlin, Q. Khuong-Huu et A. Pancrazi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1120 (1983).
- [5] G. Massiot et T. Mulamba, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 715 (1984).
- [6] L. Mavoungou-Gomès et M. Aicart, *J. Heterocyclic Chem.*, sous presse.
- [7] K. E. Schulte, J. Reisch et K. H. Kauder, *Arch. Pharm.*, **295**, 801 (1963).
- [8] E. Bisagni, A. Civier et J. Marquet, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 461 (1975).

English Summary

3,4-Dicarbomethoxyfuran bearing an acetyl or a phenacyl group in the 2 position was prepared by pyrolysis of the dihydrocyclo adduct from methyl acetyldicarboxylate and 2-acetyl- or 2-phenacylfuran. Condensation of 2-acetyl-3,4-dicarbomethoxyfuran with tryptamine gave a new heteroyohimbane with a furan ring, indolo[2,3-*a*]furo[3,2-*c*]quinolizine, a potential precursor of yohimbane. Ketodiacids from saponification allow one to obtain derivatives of the following heterocyclic ring systems, namely 4*H*-furo[3,2-*c*]pyran-4-one and furo[3,2-*c*]pyridine.