

Sur la Synthèse des Furo[3,2-c]pyridines

F. Eloy et A. Deryckere

Union Carbide European Research Associates, s.a.
95, rue Gatti de Gamond, 1180 Bruxelles, Belgique

Received October 1, 1970

Le principe de la cyclisation des isocyanates de vinyle, substitués par un groupement vinylidène appartenant à un hétérocycle, a été appliqué à la synthèse de furo[3,2-c]pyridines. La cyclisation thermique de furyl-2 isocyanato-1 éthylènes a conduit à des furo[3,2-c]pyridones qui furent utilisées comme intermédiaires pour l'obtention d'autres dérivés furopyréniques.

Au cours de publications antérieures, nous avons décrit la synthèse d'isoquinoléines et de thiénoypyridines formées respectivement par cyclisation des phénol-2 et thiényl-2 isocyanato-1 éthylènes. Ce procédé nouveau de formation du cycle pyridinique fut ensuite appliquée à la préparation d'autres systèmes hétérocycliques condensés (1a-d). Parmi ceux-ci, nous avons particulièrement étudié les furo[3,2-c]pyridines, dont l'hétérocycle de base était inconnu.

Quelques dérivés seulement avaient été obtenus en vue de comparer leurs propriétés biologiques à celles des isoquinoléines analogues qui ne s'en différencient que par le remplacement de l'anneau benzénique par celui du furane. En plus de cette recherche de bioisostères d'isoquinoléines actives, il nous a paru intéressant d'étudier les propriétés d'un système hétérocyclique où l'un des anneaux, celui du furane, est sensible aux substitutions électrophiles, tandis que dans l'autre, celui de la pyridine, les réactions nucléophiles sont favorisées.

Toutefois, avant d'aborder ce sujet, nous décrirons d'abord la synthèse du représentant fondamental de la série, la furo[3,2-c]pyridine et de son homologue méthylé, réservant pour une publication ultérieure l'étude de leurs propriétés.

Ce sont les méthodes classiques de synthèse des isoquinoléines, en particulier celle de Bischler-Napieralski (2a-b) qui ont été appliquées antérieurement à la préparation des furo[3,2-c]pyridines (3,4a-b,5). Cependant, la fragilité des dérivés furanniques intermédiaires vis-à-vis de l'acidité du milieu réactionnel, ne conduit qu'à des résines intractables, à moins d'éliminer le composé formé sous forme de phosphate selon Herz et Tocker (3) ou d'effectuer la cyclisation à la température d'ébullition du benzène et non du toluène, selon Descamps et Binon (5). Toutefois, tous les essais de cyclisation des β (furyl-2) éthylamines devant conduire à la furopyridine non substituée ont été infructueux, de même que l'application

du procédé de Pictet-Gams à la cyclisation du N-benzoyl (furyl-2)-1 amino-2 éthanol (3).

Il convient encore de citer deux réactions de formation de furo[3,2-c]pyridines substituées par cyclisation de dérivés de la pyridine. D'après Davis, Elvidge et Foster (6), la pyridine formée par condensation du γ -chloro butyronitrile et du chlorure de malonyl cyclise en chloro-4 hydroxy-6 dihydro-2,3 furo[3,2-c]pyridine. D'autre part, selon McElvain et Barnett (7), l'hydrolyse de l'allyl-3 carbéthoxy-3 méthyl-1 pipéridone-4 produit de façon inattendue de l'hydroxy-7 diméthyl-2,5 perhydrofuro[3,2-c]pyridine.

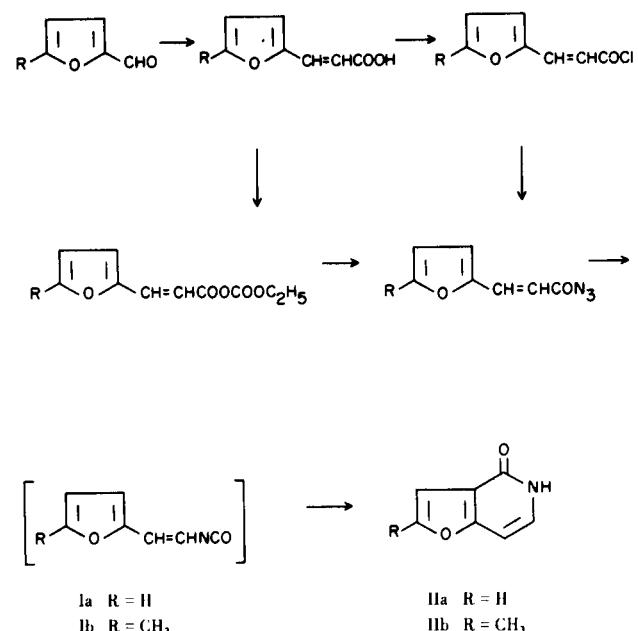
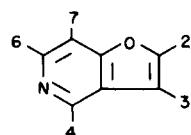


TABLEAU 1
Données Spectrales UV de Quelques Systèmes Hétérocycliques

Appareil: spectrophotomètre Cary 14 Solvant: méthanol	I		II		III	
	λ_{\max} m μ	$\log \epsilon$	λ_{\max} m μ	$\log \epsilon$	λ_{\max} m μ	$\log \epsilon$
Benzène	184	4,7	202	3,8	255	2,35
Pyridine	170		200	3,7	250	3,4
Thiophène	140-160		180-200		210-235	3,9
Furanne					230	3,4
Naphthalène	220	5,1	275	3,8	312	2,4
Isoquinoléine	217	4,8	260-275	3,5	310	3,4
Benzothiophène	227	4,4	257	3,8	288	3,5
Benzofuranne			245	4,0	275-280	3,4
Thiéno[3,2-c]pyridine	223	4,6	266	3,6	293	3,3
Thiéno[2,3-c]pyridine	228	4,4	250	3,1	295-305	3,8
Furo[3,2-c]pyridine	203	4,3	240	3,9	270	3,2
Methyl-2 furo[3,2-c]pyridine	205	4,3	245	4,0	272	3,4

TABLEAU 2
Données Spectrales RMN des Furo[3,2-c]pyridines



Substances	H_2	Déplacements chimiques (τ)				CH_3	Constantes de couplage (cps)				Solvant
		H_3	H_4	H_6	H_7		$J_{2,3}$	$J_{6,7}$	$J_{CH_3,3}$	$J_{3,7}$	
Furopyridines											
IVa	2.37 d	3.21 dd	1.04 s	1.48 d	2.60 dd	-	2.3	5.5	-	~1.0	$CDCl_3$
IVb	-	3.66 m	1.20 s	1.58 d	2.72 dd	7.62 d	-	5.5	f	f	$CDCl_3$
Furopyridores											
IIa	2.00 d	2.62 dd	-	1.93 d	2.42 dd	-	2.2	7.2	-	~0.6	CF_3COOD
IIb	-	3.06 m	-	2.03 d	2.52 dd	7.35 d	-	7.0	f	f	CF_3COOD
Chlorofuropyridores											
IIIa	2.31 d	3.12 dd	-	1.75 d	2.60 dd	-	2.2	5.7	-	~0.9	$CDCl_3$
IIIb	-	3.55 m	-	1.84 d	2.75 dd	7.52 d	-	5.7	~1.1	~0.9	$CDCl_3$

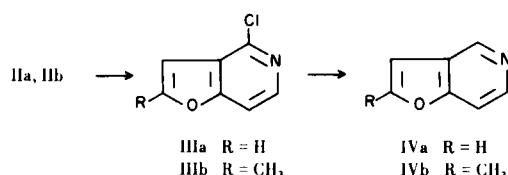
d = doublet, dd = doublet dédoublé, f = faible valeur, m = multiplet, s = singulet.

La nouvelle méthode de synthèse des furo[3,2-c]pyridines que nous avons élaborée consiste à cycliser des (furyl-2)-2 isocyanato-1 éthylènes en pyridones. Par exemple, les furopyridores II ont été préparées au départ des furaldéhydes-2 correspondantes par la suite des réactions suivantes (1b).

Les azides de β (furyl-2) acryloyle ont été formés en traitant par l'azide de sodium, soit les chlorures d'acides, soit les anhydrides carboniques mixtes correspondants. La transformation des azides organiques en isocyanates et la cyclisation de ceux-ci en pyridones fut réalisée sur le plan pratique, en une seule étape.

On a cependant isolé les isocyanates acryliques I pour les caractériser; ce sont des produits peu stables qui polymérisent facilement. Les azides précurseurs non plus, n'ont pas été isolés et leurs solutions ont été introduites dans un solvant inerte tel que le diphenyléther, le dibutylcarbitol ou le diphenylméthane, chauffé à 230-240° où s'opère simultanément la dégradation de Curtius et la cyclisation.

Les pyridones II ont été transformées en chloro-4 furo[3,2-c]pyridines III par l'oxychlorure de phosphore. La réduction par le zinc et l'acide acétique a fourni ensuite les furo[3,2-c]pyridines IV.



La furo[3,2-c]pyridine se présente sous forme d'un liquide incolore facilement distillable sous pression réduite. C'est une base insoluble dans l'eau et formant en présence des acides minéraux des sels quaternaires solubles. La méthyl-2 furo[3,2-c]pyridine présente les mêmes propriétés que l'homologue démethylé.

Le caractère aromatique des furopyridores apparaît dans leurs spectres ultra-violets, où l'on distingue trois régions d'absorption aux environs de 205, 240 et 270 m μ . Les thiénopyridines précédemment étudiées (1c) présentaient leurs bandes caractéristiques à 225, 270 et 300 m μ , qui sont les régions d'absorption du naphthalène. Le déplacement vers des longueurs d'ondes plus courtes indique pour les furopyridores un degré de conjugaison moins élevé dû à l'électronégativité de l'atome d'oxygène. Une différence analogue dans les spectres ultra-violets s'observe également lorsqu'on compare le benzène et la pyridine avec le thiophène et le furane, dont l'absorption maximale ne dépasse pas 230 m μ . La fusion de la pyridine avec l'un ou l'autre de ces hétérocycles produit un effet bathochromique prononcé qui se manifeste par la res-

semblance des spectres ultra-violets des thiéno- et furopyridores avec ceux du naphthalène, de l'isoquinoléine, du benzothiophène et du benzofurane. Comme dans les systèmes benzohétérocycliques connus, l'intensité d'absorption aux plus grandes longueurs d'ondes est plus forte que dans le naphthalène.

Les données spectrales ultra-violettes des furopyridores sont rassemblées dans le tableau 1, où elles sont comparées à celles d'autres systèmes cycliques.

Dans le spectre RMN de la furo[3,2-c]pyridine (8), chacun des 5 protons est identifiable par des pics qui se situent dans la région caractéristique des systèmes hétérocycliques aromatiques.

Les trois atomes d'hydrogène du cycle pyridinique se reconnaissent aisément par leurs déplacements chimiques et les couplages qui y sont associés. Dans le chloroforme déuteré, le proton H₄ est représenté par un singule à 1,04 τ , tandis qu'un doublet à 1,48 τ caractérise le proton H₆ couplé avec H₇ ($J_{6,7} = 5,5$). Chacun des deux pics de ce dernier apparaissant à 2,60 τ est à nouveau dédoublé, indiquant que le proton 7 est non seulement couplé avec H₆, mais aussi avec l'un des deux protons de l'anneau furannique. Ceux-ci sont représentés par des doublets à 2,37 τ (H₂) et 3,21 τ (H₃) ($J_{2,3} = 2,3$) dont le dernier est dédoublé par couplage avec le proton H₇.

Le spectre de la méthyl-2 furo[3,2-c]pyridine indique également le couplage H₃H₇. En effet, le proton-3 apparaît ici sous la forme d'un multiplet résultant du couplage avec H₇ d'une part et le groupement CH₃ d'autre part. Le couplage H₃-H₇ est fréquent dans ce genre de système hétérocyclique. Il a déjà été observé dans le benzofurane (9) et plus récemment dans les thiénopyridines (10).

Les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage sont indiquées dans le tableau 2, qui groupe également les données spectrales des furopyridores et des chloro furopyridores, qui présentent les mêmes caractéristiques que les produits de base. On observera que les couplages secondaires sont très faibles et ne donnent lieu parfois qu'à un élargissement des pics.

L'étude des réactions de substitution dans la série des furo[3,2-c]pyridines fera l'objet d'une prochaine publication.

PARTIE EXPERIMENTALE

(Furyl-2)-2 isocyanato-1 éthylène (Ia).

(a) Dans une mélange de 39,6 g (0,6 mole) d'azide de sodium, 70 ml d'eau et 70 ml de dioxane, on introduit goutte à goutte une solution de 47 g (0,3 mole) de chlorure de β (furyl-2) acryloyle (11) dans 100 ml de dioxane. Le mélange réactionnel est maintenu en dessous de 5° et vigoureusement agité tout au long de l'addition puis il est versé sur de la glace. L'azide organique précipité est filtré et dissous dans le benzène. Après séchage sur chlorure calcique la solution est chauffée à l'ébullition

jusqu'à cessation du dégagement d'azote. L'isocyanate formé est distillé sous pression réduite après évaporation du solvant. Eb. 48°/0,1 mmHg. Rendement: 90-95%.

(b) Une solution de 117,3 g (0,85 mole) d'acide β (furyl-2) acrylique (12) dans 1 l d'acétone est refroidie à 0°. On y introduit successivement 101 g (1 mole) de triéthylamine puis 119,35 g (1,1 mole) de chloroformate d'éthyle. Après une demi-heure, on introduit une solution de 74,5 g (1,3 mole) d'azide de sodium dans 300 ml d'eau. Le mélange est encore agité une heure puis versé sur 4 l de glace. L'azide acrylique formé est isolé et transformé en isocyanate correspondant comme il est décrit dans le procédé a). Le rendement est quantitatif.

Oxo-4 dihydro-4,5 furo[3,2-c]pyridine (IIa).

Une solution d'azide de β (furyl-2) acryloyle préparée à partir de 138 g (1 mole) d'azide β (furyl-2) acrylique selon le procédé a) ou b) ci-dessus, est introduite dans un appareil à distiller renfermant un mélange de 1 l de diphenylméthane (ou de dibutylcarbitol) et 150 g de tributylamine, chauffé à 230°. La vitesse de l'addition est réglée de façon à ce que le solvant léger soit éliminé au fur et à mesure de l'introduction de la solution d'azoture et que la température se maintienne à 230-235°. Le mélange est ensuite concentré et additionné d'éther. La furopyriderone précipitée est filtrée et recristallisée de l'eau. F.: 202-204°. Rendement: 50-55%. Lorsque la réaction est effectuée dans le diphenyléther, le rendement est inférieur (1b).

Chloro-4 furo[3,2-c]pyridine (IIIa).

On porte 4 heures à l'ébullition un mélange de 13,5 g (0,1 mole) de furopyriderone IIa et 25 g d'oxychlorure de phosphore. Après refroidissement on verse sur de la glace et extrait à l'éther le dérivé chloré formé. Après évaporation du solvant, le résidu huileux est distillé sous vide. Eb. 117°/16 mm Hg. Le dérivé chloré ainsi obtenu se solidifie par refroidissement. F.: 41°. Rendement: 72%.

Analyse C₇H₄ClNO: Calc.: C 54,80; H 2,61. Trouvé: C 54,85; H 2,83.

Furo[3,2-c]pyridine (IVa).

Deux cent g de zinc sont introduits dans une solution de 77,5 g (0,5 mole) de chloro-4 furo[3,2-c]pyridine dans 1 l d'acide acétique glacial. Le mélange est chauffé à reflux 8 heures puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est traité par une solution diluée de soude caustique et extrait au chloroforme. Après évaporation du solvant, le résidu huileux de furopyriderone est distillé sous pression réduite. Eb. 87-90/18 mm Hg. Rendement: 83%.

Analyse C₇H₅NO: Calc.: C 70,60; H 4,20. Trouvé: C 70,80; H 4,39.

(Méthyl-5 furyl-2)-2 isocyanato-1 éthylène (Ib).

Ce composé a été préparé à partir de l'acide β (méthyl-5 furyl-2) acrylique (13) selon le procédé (b) décrit pour l'obtention de l'isocyanate homologue Ia. Eb. 46°C/0,2 mm Hg. Rendement: 58%.

Méthyl-2 oxo-4 dihydro-4,5 furo[3,2-c]pyridine (IIb).

Cette furopyriderone a été préparée à partir de l'acide β (méthyl-5 furyl-2) acrylique selon le mode opératoire décrit pour la furopyriderone IIa. F.: 207° (cristallisée de l'eau). Rendement: 55-58%. Un rendement de 20% seulement a été obtenu lorsque la réaction

fut effectuée dans le diphenyléther (1b).

Chloro-4 méthyl-2 furo[3,2-c]pyridine (IIIb).

Ce dérivé chloré a été préparé comme l'homologue démethylé IIIa. Eb. 85°/2 mm Hg - 246°/760 mm Hg. F.: 38°. Rendement: 89%.

Analyse C₈H₆ClNO: Calc.: C 57,30; H 3,60; N 8,36. Trouvé: C 57,03; H 3,66; N 8,16.

Méthyl-2 furo[3,2-c]pyridine (IVb).

Obtenue comme la furopyriderone non substituée IVa. Eb. 106°/16 mm Hg. F° (picrate); 183-187°. Rendement: 80%.

Analyse (picrate) C₁₄H₁₀N₄O₈: Calc.: C 46,45; H 2,70; N 15,48. Trouvé: C 46,54; H 2,99; N 15,62.

SUMMARY

A review of the chemistry of furo[3,2-c]pyridines led to a synthetic process which is described. This method which is analogous to that disclosed previously for the production of isocarboxylic acids and thienopyridines, consists of the thermal cyclization of 2-furylvinylisocyanates to the corresponding furo[3,2-c]pyridones which were used as intermediates for the preparation of other furopyriderone derivatives.

REFERENCES

- (1a) F. Eloy et A. Deryckere, *Helv. Chim. Acta*, **52**, 1755 (1969); (b) *Ibidem*, **53**, 645 (1970); (c) *Bull. Soc. Chim. Belges*, **79**, 301, 407 et 415 (1970); (d) *J. Heterocyclic Chem.*, **7**, 1191 (1970).
- (2a) W. M. Whaley et T. R. Govindachari in "Organic Reactions", Vol. VI, John Wiley and Sons Inc., New York, N. Y., 1951, p. 17;
- (b) W. J. Gensler, *ibidem*, p. 206.
- (3) W. Herz et S. Tocker, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3554 (1955).
- (4a) T. Kametani, Y. Ito et H. Isaka, *J. Pharm. Soc. Japan*, **74**, 1298 (1954); *Chem. Abstr.*, **49**, 15896^c (1955); (b) T. Kametani et Y. Nomura, *ibidem*, **76**, 753 (1956); *Chem. Abstr.*, **51**, 404^c (1957).
- (5) M. Descamps et F. Binon, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **71**, 579 (1962).
- (6) S. J. Davis, J. A. Elvidge et A. B. Foster, *J. Chem. Soc.*, 3638 (1962).
- (7) S. M. McElvain et M. D. Barnett, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3140 (1956).
- (8) Les spectres RMN ont été pris sur un appareil Varian A 60. Nous remercions Mr. R. Merényi qui nous a aidé à les interpréter.
- (9) J. Elvidge et R. Foster, *J. Chem. Soc.*, 590 (1963).
- (10a) L. H. Klemm, D. R. McCoy, J. Shabtai et W. K. T. Kiang, *J. Heterocyclic Chem.*, **6**, 813 (1969). (b) S. Gronowitz et E. Sandberg, *Arkiv Kemi*, **32**, 269 (1970). (c) M. L. Dressler et M. M. Joullié, *J. Heterocyclic Chem.*, **7**, 1257 (1970).
- (11) "Organic Synthesis", Vol. 25, (1945), p. 51.
- (12) T. Sasaki, *Biochem. Z.*, **25**, 275 (1910).
- (13) D. A. H. Taylor, *J. Chem. Soc.*, 2767 (1959).