

Recherches sur le benzofuranne. LVI.
Synthèses dans la série de l'Euparone par acétylation de
benzofurannes acétylés et méthoxylés sur l'homocycle (1)

Jean-Marc Clavel, Jean Guillaumel, Pierre Demerseman et René Royer (2)

Service de Chimie de la Fondation Curie - Institut de Radium,
26 rue d'Ulm, 75231 Paris Cedex 05

Reçu le 25 Aout 1976

Les dérivés acétylés et méthoxylés sur l'homocycle de benzofurannes non substitués sur l'hétérocycle peuvent être acétylés soit sur l'homocycle, soit sur l'hétérocycle, avec ou sans déméthylation selon les cas. On forme ainsi, avec des rendements satisfaisants, une série de nouveaux isomères de l'Euparone (diacétyl-2,5 hydroxy-6 benzofuranne) et de l'éther méthylique correspondant.

J. Heterocyclic Chem., 14, 219 (1977).

Le présent travail répond à une double motivation chimique et pharmacochimique.

L'hétérocycle du benzofuranne est beaucoup plus sensible à l'attaque électrophile que son homocycle (3) qui peut cependant en être affecté partiellement et parfois même sélectivement, lorsqu'il est suffisamment activé par un inducteur assez puissant. C'est ce qui a été constaté lors de l'acylation de divers alcoyl-2 ou alcoyl-3 benzofurannes mono ou diméthoxylés (4 à 7) et de la nitration (8) ou de la succinoylation (9) du méthoxy-7 benzofuranne. Nous avons déjà utilisé cet effet du méthoxyle pour assurer, notamment, l'acylation sur l'homocycle de divers acétyl-2 benzofurannes (1). Il était intéressant, à titre de comparaison, de déterminer l'orientation d'une telle acylation des mêmes méthoxybenzofurannes nantis d'un premier groupe acyle sur l'homocycle et non plus sur l'hétérocycle.

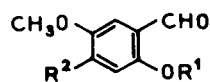
L'étude de cette acylation nous a paru d'autant plus utile qu'elle devait conduire à des dicétones benzofuranniques dont plusieurs représentants ont été décelés dans des extraits végétaux, comme l'Euparone de *Ruscus aculeatus* (10,11) et l'éther méthylique correspondant de *Encelia californica* (12). Eventuellement responsables de certaines propriétés biologiques de ces végétaux, ces dicétones constituent en outre des matières premières difonctionnelles bien susceptibles d'une pharmacomodulation étendue.

Parmi les dérivés méthoxylés et acétylés de benzofurannes non substitués sur l'hétérocycle 1 à 7 (Tableau I) que nous avons retenus pour cette étude, seuls l'acétyl-4 méthoxy-5 benzofuranne 2 (13) et l'acétyl-4 méthoxy-7

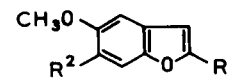
benzofuranne 6 (14) étaient déjà connus.

L'acétyl-7 méthoxy-4 benzofuranne 1 a été préparé, comme son isomère 6, par décarboxylation au moyen de cuivre dans la quinoléine de l'acide coumarilique correspondant (14).

L'acétyl-6 méthoxy-5 benzofuranne 3 a été obtenu à partir de l'acétoxy-2 méthoxy-5 benzaldéhyde 8 (15) par l'intermédiaire de son dérivé bromé 9 et de l'aldéhyde bromo-4 méthoxy-5 salicylique 10, dont les structures sont confirmées par leurs spectres de RMN. Par condensation avec le chloracétate d'éthyle suivie de saponification immédiate, il en résulte l'acide bromo-6 méthoxy-5 coumarilique 11 qui est décarboxylé en bromo-6 méthoxy-5 benzofuranne 12. Après traitements successifs au butyllithium puis à l'acétate de lithium, ce dérivé bromé donne un mélange complexe dont le fractionnement chromatographique permet d'isoler, en quantité suffisante, la cétone méthoxylée 3 attendue.



8: R¹ = COCH₃; R² = H
9: R¹ = COCH₃; R² = Br
10: R¹ = H; R² = Br

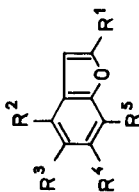


11: R¹ = CO₂H; R² = Br
12: R¹ = H; R² = Br

L'acétyl-5 méthoxy-6 benzofuranne 4 a été élaboré avec un rendement satisfaisant, bien qu'à côté de divers autres produits comme le méthoxy-6 benzofuranne 13 (16), l'acétyl-2 méthoxy-6 benzofuranne 14 (1), l'acétyl-2 bromo-5 méthoxy-6 benzofuranne 15 et le diacétyl-2,5 méthoxy-6 benzofuranne (éther méthylique de l'Euparone)

Tableau I

Acétylation des acétyl méthoxy benzofurannes



	Bz-acyl traités	Bz-acyl méthoxy benzofurannes Structures	Rdt %		F°C
			(a)	(b)	
1	$R^1 = R^3 = R^4 = H; R^2 = OCH_3; R^5 = COCH_3$	24 $R^1 = R^5 = COCH_3; R^2 = OCH_3; R^3 = R^4 = H$ Récupération	88 7	95 0	172
2	$R^1 = R^4 = R^5 = H; R^2 = COCH_3; R^3 = OCH_3$	25 $R^1 = R^2 = COCH_3; R^3 = OCH_3; R^4 = R^5 = H$ 26 $R^1 = R^2 = COCH_3; R^3 = OH; R^4 = R^5 = H$ 27 $R^1 = R^5 = H; R^2 = R^4 = COCH_3; R^3 = OH$ 28 $R^1 = R^2 = COCH_3; R^3 = COCH_3; R^4 = R^5 = H$ Récupération	19,5 43 17,5 0	7 76 12 traces	121 163,5 117 (c)
3	$R^1 = R^2 = R^5 = H; R^3 = OCH_3; R^4 = COCH_3$	27 Voir ci-dessus 29 $R^1 = R^4 = COCH_3; R^2 = R^5 = H; R^3 = OCH_3$ 30 $R^1 = R^4 = COCH_3; R^2 = R^5 = H; R^3 = OH$ Récupération	46,5 20 0	65 8,5 6	117 112 182
4	$R^1 = R^2 = R^5 = H; R^3 = COCH_3; R^4 = OCH_3$	16 $R^1 = R^3 = COCH_3; R^2 = R^5 = H; R^4 = OCH_3$ 31 $R^1 = R^3 = COCH_3; R^2 = R^5 = H; R^4 = OH$ 32 $R^1 = R^3 = R^5 = COCH_3; R^2 = H; R^4 = OH$ Récupération	27 60 0	15 76 traces	137 146 (c)
5	$R^1 = R^2 = R^3 = H; R^4 = OCH_3; R^5 = COCH_3$	33 $R^1 = R^5 = COCH_3; R^2 = R^3 = H; R^4 = OCH_3$ 34 $R^1 = R^5 = COCH_3; R^2 = R^3 = H; R^4 = OH$	11,5 70	10 78,5	89 136
6	$R^1 = R^3 = R^4 = H; R^2 = COCH_3; R^5 = OCH_3$	35 $R^1 = R^2 = COCH_3; R^3 = R^4 = H; R^5 = OCH_3$ 36 $R^1 = R^3 = H; R^2 = R^4 = COCH_3; R^5 = OH$ Récupération	3 60 32	3 89,5 2	150 149
7	$R^1 = R^2 = R^3 = H; R^4 = COCH_3; R^5 = OCH_3$	37 $R^1 = R^3 = H; R^2 = R^4 = COCH_3; R^5 = OCH_3$ 36 Voir ci-dessus Récupération	5,5 84,5 4	7,5 85,5 0	120 149

(a) Avec 1,5 mole $ClCOCH_3$ et 2,4 moles Cl_3Al . (b) Avec 3 moles $ClCOCH_3$ et 4 moles Cl_3Al ; (c) Identifiés par RMN.

Tableau II

Spectres de RMN et analyses centésimales des acétyl et diacétyl benzofurannes

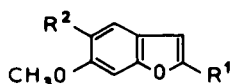
Composés	Position	RMN δ en ppm/TMS				Analyses				
		H δ	OH	OCH ₃	COCH ₃ Position δ	Formules brutes	Calcd./Tr. C%	H%		
1	2	6,85		3,90	7	2,75	C ₁₁ H ₁₀ O ₃	69,46	5,30	
	3	7,60								} J _{AB} = 2 Hz
	5	6,65								
	6	7,90								
3	2	7,70		3,90	6	2,60	C ₁₁ H ₁₀ O ₃	69,46	5,30	
	3	6,75								} J _{AB} = 2 Hz
	4	7,10 (s)								
	7	7,90 (s)								
4	2	7,55		3,90	5	2,60	C ₁₁ H ₁₀ O ₃	69,46	5,30	
	3	6,75								} J _{AB} = 2 Hz
	4	8,00 (s)								
	7	7,05 (s)								
5	2	7,60		3,90	7	2,65	C ₁₁ H ₁₀ O ₃	69,46	5,30	
	3	6,70								} J _{AB} = 2 Hz
	4	7,60								
	5	6,90								
7	2	7,75		4,30	6	2,70	C ₁₁ H ₁₀ O ₃	69,46	5,30	
	3	6,80								} J _{AB} = 2 Hz
	4	7,30								
	5	7,70								
27	2	7,85	13,45 (s)		4;6	{ 2,75 2,80	C ₁₂ H ₁₀ O ₄	66,05	4,61	
	3	7,40								
	7	8,10 (s)								
28	3	7,95 (s)			2;4	{ 2,60 2,65				
	6	7,25								
	7	7,75								OCOCH ₃ (s) 2,40
29	3	7,90 (s)		3,95	2;6	{ 2,55 2,65	C ₁₃ H ₁₂ O ₄	67,24	5,20	
	4	7,78 (s)								
	7	8,30 (s)								
30	3	7,90 (s)	12,15 (s)		2;6	{ 2,55 2,70	C ₁₂ H ₁₀ O ₄	66,05	4,61	
	4	7,75 (s)								
	7	8,35 (s)								
32	3	7,55 (s)	14,25 (s)		2;5;7	{ 2,60 2,75 3,00				
	4	8,40 (s)								
33	3	7,40 (s)		3,90	2;7	{ 2,55 2,70	C ₁₃ H ₁₂ O ₄	67,24	5,20	
	4	7,70								
	5	7,00								} J _{AB} = 9 Hz

Tableau II (de la page précédente)

Spectres de RMN et analyses centésimales des acétyl et diacétyl benzofurannes

Composés	Position	RMN δ en ppm/TMS				Analyses					
		H	δ	OH	OCH ₃	Position	δ	Formules brutes	Calcd./Tr. C% H%		
36	2	} J _{AB} = 2 Hz	13,50 (s)		4:6	{	C ₁₂ H ₁₀ O ₄	66,05	4,61		
	3									7,50	2,65
	5									7,85	2,75
37	2	} J _{AB} = 2 Hz			4:6	{	C ₁₃ H ₁₂ O ₄	67,24	5,20		
	3									7,55	2,20
	5									7,80	2,15

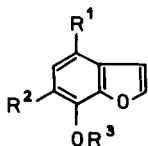
16 (10,12,17), en traitant de la même façon le bromo-5 méthoxy-6 benzofuranne **17** (18), lui-même issu de l'acide bromo-5 méthoxy-6 coumarilique **18** (18).



- 13: R¹ = R² = H
 14: R¹ = COCH₃, R² = H
 15: R¹ = COCH₃, R² = Br
 16: R¹ = R² = COCH₃
 17: R¹ = H, R² = Br
 18: R¹ = CO₂H, R² = Br

L'acétyl-7 méthoxy-6 benzofuranne **5** a été formé par simple méthylation de son précurseur hydroxylé qui avait été isolé précédemment (14).

La synthèse, enfin, de l'acétyl-6 méthoxy-7 benzofuranne **7** a été conduite à partir de l'acide méthoxy-7 benzofuranne carboxylique-4 **19** (19). L'acétylation de l'ester méthylique **20** correspondant s'effectue sélectivement en 6, avec un rendement presque quantitatif, bien qu'avec déméthylation totale. L'ester cétonique **21** qui en résulte est saponifié en acide acétyl-6 hydroxy-7 benzofuranne carboxylique-4 **22**. La décarboxylation de celui-ci fournit l'acétyl-6 hydroxy-7 benzofuranne **23** d'où l'on passe aisément à l'éther **7**.



- 19: R¹ = CO₂H, R² = H, R³ = CH₃
 20: R¹ = CO₂CH₃, R² = H, R³ = CH₃
 21: R¹ = CO₂CH₃, R² = COCH₃, R³ = H
 22: R¹ = CO₂H, R² = COCH₃, R³ = H
 23: R¹ = R³ = H, R² = COCH₃

Les dérivés acétylés et méthoxylés **1** à **7** ont été soumis comparativement à l'action soit de 1,5 et 2,4 moles, soit de 3 et 4 moles respectivement de chlorure

d'acétyle et de chlorure d'aluminium, dans le chlorure de méthylène. Les polycétones **16** et **24** à **37** ainsi formées (voir Tableau I) ont été séparées dans chaque cas, sauf celui de la tricétone **32**, par chromatographie sur colonne de silice. Leurs structures ont été déterminées par RMN.

Les dicétones **24**, **25**, **26**, **34** et **35** avaient déjà été obtenues (1), comme l'Euparone **31** elle-même (17) par seconde acétylation avec ou sans déméthylation concomitante d'acétyl-2 Bz-méthoxy benzofurannes. L'éther méthylique de l'Euparone **16** avait été préparé selon d'autres méthodes (10,12,17). Les isomères de l'Euparone **27**, **30** et **36** ou de l'éther méthylique de l'Euparone **29**, **33** et **37** étaient encore inconnus, ainsi que la dicétone acétoxylée **28** et la tricétone **32**.

Les bilans globaux des acétylations considérées ne dépendent guère des quantités de chlorure d'aluminium utilisées qui déterminent au contraire, de façon notable, le taux de déméthylation. Comme d'habitude, celle-ci est conditionnée par le groupe acétyle primitivement fixé ou introduit au cours même de la réaction en *ortho* du méthoxyle. Il n'est donc pas étonnant que les seuls termes qui échappent en l'occurrence à cette déméthylation soient les diacétyl-2,7 méthoxy-4 benzofuranne **24** et diacétyl-2,4 méthoxy-7 benzofuranne **35**.

L'acétylation des cétones méthoxylées **1** à **7** se heurte à la compétition entre l'homocycle activé par le méthoxyle mais plus ou moins désactivé par l'acétyle et l'hétérocycle intrinsèquement beaucoup plus réactif que l'homocycle non substitué. Par suite des effets inducteurs opposés du méthoxyle et de l'acétyle préfixés, une éventuelle seconde acétylation sur l'homocycle au détriment de l'hétérocycle doit s'effectuer obligatoirement en *méta* du premier acétyle et, plus ou moins indifféremment, en *ortho* ou en *para* du méthoxyle. La possibilité même et le taux d'une telle acétylation doivent alors dépendre de la plus ou moins grande sensibilité spécifique à la substitution électrophile de la position ainsi délimitée sur l'homocycle, vraisemblablement dans l'ordre 4 > 6 > 5 > 7 que nous

avons déjà déterminé expérimentalement et confirmé théoriquement dans le cas du benzofuranne et de ses simples dérivés alcoylés (3).

On constate en effet que les cétones méthoxylées **1**, **4** et **5** qui sont ainsi susceptibles d'être attaquées en 5 ou en 7 réagissent seulement par le sommet 2 de leur hétérocycle.

Au contraire, les cétones méthoxylées **7** et **3** se prêtent facilement à une nouvelle acétylation en 4, de façon exclusive ou seulement majoritaire selon que l'effet orientateur de méthoxyle s'exerce pour sa part, respectivement, en *para* ou en *ortho*.

L'orientation de la réaction est plus diversifiée dans le cas des cétones méthoxylées **2** et **6** qui sont sujettes à une seconde acétylation en 6. Le fait que cette acétylation affecte plutôt l'hétérocycle dans le premier cas et plutôt l'homocycle dans le second cas tient peut-être à ce que le sommet 6 de la cétone **2** est encombré davantage par l'effet de proximité de deux substituants consécutifs en 4 et 5 que ne l'est le sommet 6 de la cétone **6** par un seul substituant en 7.

Les données recueillies ici confirment ainsi nos observations antérieures quant à l'ordre de réactivité des sommets du squelette benzofurannique. Elles répondent donc bien à l'objectif chimique que nous nous étions fixés. Le fait que des dérivés diacétylés aussi divers des méthoxybenzofurannes puissent être obtenus avec des rendements aussi satisfaisants par simple réaction de Friedel et Crafts ouvre par ailleurs tous les débouchés pharmacochimiques qu'il est souhaitable d'en attendre.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN (20) (Tableau II) de toutes les nouvelles mono et polycétones signalées ici ont été enregistrés à 60 MHz, en solution à 10% dans le deutériochloroforme, en utilisant le TMS comme référence interne. Dans la plupart des cas, leur analyse au premier ordre permet de confirmer les structures envisagées. Cependant, les spectres des composés **1** et **6** (14) ont été également enregistrés en présence d'un chélate de lanthanide [Eu(fod)₃] afin de vérifier, par les valeurs de R_{ij} (21), que les deux groupes méthoxyle et acétyle sont bien situés en *para* et non pas en *ortho*.

Les acides acétyl-7 méthoxy-4 et acétyl-4 méthoxy-7 coumariliques (14) sont décarboxylés selon la technique usuelle (22) qui fournit, en l'occurrence, 78% de cétone **1**, F = 70° (après recristallisation d'un mélange de cyclohexane et de benzène) et 85% de cétone **6**, F = 93° (14).

Acétoxy-2 bromo-4 méthoxy-5 benzaldéhyde **9**.

A une solution constituée par 200 g de bromure de potassium et 100 g de brome dans 2 l d'eau, on ajoute par petites fractions, en agitant, 100 g d'acétoxy-2 méthoxy-5 benzaldéhyde **8** (15) en poudre fine. Après 18 h d'abandon à la température ambiante, on filtre le précipité, le sèche et le recristallise dans le benzène pour isoler 83 g (70%) du dérivé bromé **9**, F = 120°; RMN (deutériochloroforme) δ : H₃ et H₆, 7,35 (s) et 7,45 (s); OCH₃, 3,90; COCH₃, 2,35; CHO, 10,00.

Anal. Calculé pour C₁₀H₉BrO₄: C, 43,98; H, 3,32; Br, 29,26. Trouvé: C, 43,81; H, 3,34; Br, 28,99.

Après 1 h de chauffage dans une solution aqueuse de potasse, ce dérivé **9** laisse 95% d'aldéhyde bromo-4 méthoxy-5 salicylique **10** F = 139° (du benzène); RMN (deutériochloroforme) δ : H₃ et H₆, 7,05 (s) et 7,35 (s); OH, 10,85 (s); OCH₃, 3,95; CHO, 10,00.

Anal. Calculé pour C₈H₇BrO₃: C, 41,58; H, 3,05; Br, 34,58. Trouvé: C, 41,47; H, 3,14; Br, 34,44.

L'acide bromo-6 méthoxy-5 coumarilique **11**, F = 270° (du mélange toluène et éthanol), est obtenu avec un rendement de 90% à partir de l'aldéhyde **10** selon le procédé que nous avons mis au point antérieurement (23).

Anal. Calculé pour C₁₀H₇BrO₄: C, 44,30; H, 2,60; Br, 29,47. Trouvé: C, 44,52; H, 2,69; Br, 29,28.

Sa décarboxylation comme précédemment (22) donne 78% de bromo-6 méthoxy-5 benzofuranne **12**, F = 63° (du pentane); RMN (deutériochloroforme) δ : H₂, 7,55; H₃, 6,70, J_{2,3} = 2 Hz; H₄, 7,05 (s); H₇, 7,70 (s); OCH₃, 3,85.

Anal. Calculé pour C₉H₇BrO₂: C, 47,60; H, 3,10; Br, 35,19. Trouvé: C, 47,65; H, 3,08; Br, 35,15.

Acétyl-6 méthoxy-5 benzofuranne **3**

Le benzofuranne bromé **12** est transformé en dérivé lithié correspondant selon la technique de Worden et coll. (24). Après traitement à l'acétate de lithium selon Shirley et coll. (25), ce dérivé fournit un mélange qui est fractionné par chromatographie sur colonne d'alumine (élution au benzène) pour en isoler la cétone **3**, F = 25° (du pentane), avec un rendement de 44% par rapport au précurseur bromé **12**.

Issu de l'acide bromo-5 méthoxy-6 coumarilique **18**, F = 286° (litt. (18), F = 230°), le bromo-5 méthoxy-6 benzofuranne **17**, F = 61-62° (litt. (18), F = 51-52°) est traité par le butyllithium puis par l'acétate de lithium comme son isomère **12**. Le produit brut de la réaction est soumis à une chromatographie sur colonne de silice (élution au benzène puis au mélange de benzène et de chloroforme) qui fournit successivement:

- 17,5% de méthoxy-6 benzofuranne **13**, Eb₁₀ = 99-100°, $n_D^{25} = 1,5620$ (16).

- 54,5% d'acétyl-5 méthoxy-6 benzofuranne **4**, F = 42,5° (du mélange pentane et cyclohexane à - 15°).

- 2% d'acétyl-2 méthoxy-6 benzofuranne **14**, F = 98-99°, déjà connu (1).

- 3% d'acétyl-2 bromo-5 méthoxy-6 benzofuranne **15**, F = 158° (du benzène); RMN (deutériochloroforme) δ : H₃, 7,40 (s); H₄, 7,85 (s); H₇, 7,10 (s); OCH₃, 4,00; COCH₃, 2,55.

Anal. Calculé pour C₁₁H₉BrO₃: C, 49,09; H, 3,37; Br, 29,69. Trouvé: C, 49,20; H, 3,22; Br, 29,78.

- 2% de diacétyl-2,5 méthoxy-6 benzofuranne **16**, F = 139° (10,12,17).

La méthylation de l'acétyl-7 hydroxy-6 benzofuranne (14) réalisée par l'iodure de méthyle, en présence de carbonate de potassium, dans la butanone donne 90% d'éther **5**, Eb₂₄: 190°, $n_D^{23} = 1,5801$.

L'acide méthoxy-7 benzofuranne carboxylique-4 **19** (19) est traité successivement par le chlorure de thionyle puis par le méthanol pour donner 97% d'ester **20**, F = 93° (du cyclohexane).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₀O₄: C, 64,07; H, 4,88. Trouvé: C, 64,13; H, 4,99.

L'acétylation de cet ester **20** réalisée avec des quantités proportionnelles à 1,5 mole de chlorure d'acétyle et 2,4 moles de

chlorure d'aluminium, dans le chlorure de méthylène, pendant 24 h, fournit 98% d'acétyl-6 hydroxy-7 benzofuranne carboxylate de méthyle-4 **21**, F = 135° (du benzène); RMN (deutériorchloroforme) δ : H₂, 7,35; H₃, 7,85, J_{2,3} = 2 Hz; OH, 13,40 (s); COCH₃, 2,70; CO₂CH₃, 4,00.

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₀O₅: C, 61,54; H, 4,30. Trouvé: C, 61,47; H, 4,39.

La saponification de l'ester **21** est assurée avec un rendement de 98% par 1 h de chauffage dans une solution aqueuse de potasse. L'acide **22** (F > 280°, de l'éthanol) est décarboxylé comme ses analogues, avec un rendement de 85%, en acétyl-6 hydroxy-7 benzofuranne **23** (F = 144°, du cyclohexane) dont la méthylation, selon l'usage, fournit 87% d'éther **7**, F = 44° (du cyclohexane).

22:

Anal. Calculé pour C₁₁H₈O₅: C, 60,00; H, 3,66. Trouvé: C, 59,89; H, 3,77.

23:

RMN (deutériorchloroforme) δ : H₂, 7,80; H₃, 6,80, J_{2,3} = 2 Hz, H₄, 7,05; H₅, 7,55, J_{4,5} = 9 Hz; OH, 13,05 (s); COCH₃, 2,65.

Anal. Calculé pour C₁₀H₈O₃: C, 68,17; H, 4,57. Trouvé: C, 68,02; H, 4,49.

Les secondes acétylations des cétones **1** à **7** sont conduites selon la technique que nous avons précédemment utilisée dans le cas des acétyl-2 Bz-méthoxy benzofurannes (1). Les mélanges obtenus sont fractionnés:

soit par recristallisation dans le benzène suivie de chromatographie sur colonne de silice (élution au benzène) pour les composés **24**, **31** et **36**.

soit par chromatographie directe sur colonne de silice, avec élution par le benzène pour les dicétones **26**, **27**, **34**, **35** et **37**, par un mélange de benzène et de chloroforme pour les dicétones **16** et **25** ou par le chloroforme pour les dicétones **28**, **29**, **30** et **33**.

Cependant, le mélange de la dicétone **16** et de la tricétone **32** issu d'une chromatographie infructueuse sur colonne de silice doit être séparé par chromatographie préparative sur plaque de silice, en éluant avec un mélange de 90% de chloroforme et 10% d'acétone.

Les recristallisations terminales sont effectuées dans le benzène (**24**, **31**), le cyclohexane (**25**, **27**, **29**, **30**, **33**, **37**), le mélange cyclohexane et benzène (**16**, **34**, **35**, **36**) ou l'acétonitrile (**26**).

Les rendements indiqués sur le Tableau I sont ajustés d'après les dosages par RMN de fractions résiduelles de chromatographie qui n'ont pu être complètement résolues. Toutefois, ces rendements ne sont jamais surestimés de plus de 10% au maximum par rapport aux rendements pondéraux en produits effectifs isolés.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Recherches sur le benzofuranne. LV. J.-M. Clavel, J. Guillaumel, P. Demerseman et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, 131 (1976).

(2) Correspondance à cet auteur.

(3) O. Chalvet, R. Royer et P. Demerseman, *ibid.*, 1483 (1970).

(4) P. Demerseman, J.-P. Lechartier, C. Pene, A. Cheutin et R. Royer, *ibid.*, 1473 (1965).

(5) R. Royer, G. Menichi, J.-P. Buisson, M. Hubert-Habart et A. Cheutin, *ibid.*, 2405 (1967).

(6) M. Hubert-Habart, G. Menichi, K. Takagi, A. Cheutin, M.-L. Desvoye et R. Royer, *Chim. Thér.*, 280 (1968).

(7) R. Royer, P. Demerseman, J.-F. Rossignol et A. Cheutin, *Bull. Soc. Chim. France*, 2072 (1971).

(8) F. Bordin, R. Bevilacqua et F. Dabbeni-Sala, *Gazz. Chim. Ital.*, **99**, 1177 (1969).

(9) C. Erba, s.p.a., Brevet français No. M 5344 du 9 octobre 1967.

(10) M. A. Elsohly, N. J. Doorenbos, M. W. Quimby, J. E. Knapp, D. J. Slatkin et P. L. Schiff Jr., *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1623 (1974).

(11) M. A. Elsohly, J. E. Knapp, D. J. Slatkin, P. L. Schiff Jr., N. J. Doorenbos et M. W. Quimby, *Lloydia*, **38**, 106 (1975).

(12) L. F. Djeldanes et T. A. Geissman, *Phytochemistry*, **8**, 1293 (1969).

(13) N. Platzer, C. Lang, J.-J. Basselier et P. Demerseman, *Bull. Soc. Chim. France*, 227 (1975).

(14) P. K. Ramachandran, A. T. Tefteller, G. O. Paulson, T. Cheng, C. T. Lin et W. J. Horton, *J. Org. Chem.*, **28**, 398 (1963).

(15) F. Tiemann et W. H. Muller, *Ber.*, **14**, 1994 (1881).

(16) R. L. Shriner et J. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 1418 (1938).

(17) J. A. Elix, *Aust. J. Chem.*, **24**, 93 (1971).

(18) R. Kurdukar et N. V. Subba Rao, *Proc. Indian Acad. Sci.*, **58**, 336 (1963).

(19) V. Ambrogi, K. Bloch, P. Cozzi, S. Daturi, W. Logemann, M. A. Parenti et R. Tommasini, *Arzneim. Forsch.*, **21**, 204 (1971).

(20) Enregistrés par Mme. A. Mathieu et Mlle. M.-L. Desvoye.

(21) N. Platzer, J.-J. Basselier et P. Demerseman, *Bull. Soc. Chim. France*, 1717 (1973).

(22) L. René, J.-P. Buisson et R. Royer, *ibid.*, 2763 (1975).

(23) L. René et R. Royer, *ibid.*, 2355 (1973).

(24) L. R. Worden, K. D. Kaufman, A. J. Weis et T. K. Schaff, *J. Org. Chem.*, **34**, 2311 (1969).

(25) D. A. Shirley, B. H. Gross et M. J. Danzig, *ibid.*, **23**, 1024 (1958).

English Summary

Unsubstituted benzofuran derivatives acetylated and methoxylated on the benzenoid moiety can be further acetylated either on the benzene or on the furan ring - with or without demethylation depending upon the different cases. A series of new isomers of Euparone (2,5-diacetyl-6-hydroxybenzofuran) and its corresponding ether has thus been formed.