

Jacques Astoin, Pierre Demerseman, André Riveron et René Royer (2)

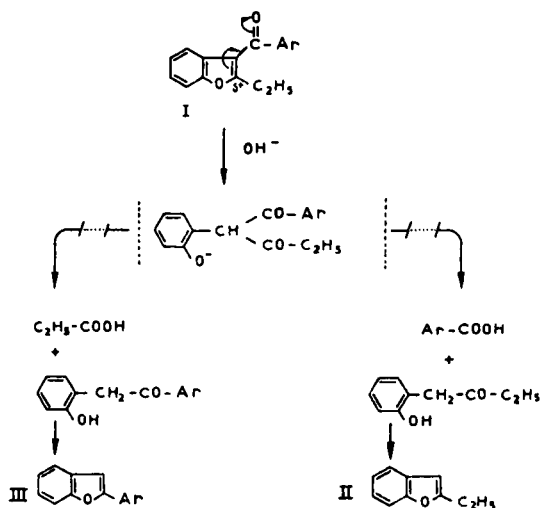
Service de Chimie de la Fondation Curie, Institut du Radium, 26, rue d'Ulm, 75231 Paris Cédex 05
Reçu le 16 Decembre 1976

Par dégradation alcaline suivie de recyclisation acido-catalysée, les aroyl-3 éthyl-2 benzofurannes donnent des aryl-2 benzofurannes, avec des rendements qui dépendent notamment de l'effet stérique des substituants du groupe aroyle.

Ce procédé convient particulièrement pour la synthèse de benzofurannes substitués en 2 par un phényle encombré.

J. Heterocyclic Chem., 14, 867 (1977)

Nous avons déjà indiqué (3 à 5) que la soude ouvre l'hétérocycle des éthyl-2 aroyl-3 benzofurannes I avec formation transitoire de β -dicétones dont la dégradation extemporanée s'effectue selon deux voies. Les (hydroxy-2 benzyl) éthyl- ou aryl cétones qui en résultent peuvent être éventuellement isolées, par traitement à l'acide chlorhydrique aqueux à froid mais elles sont immédiatement cyclisables en éthyl-2 benzofuranne II et en aryl-2 benzofurannes III, par traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éthanol à l'ébullition. Les proportions relatives d'éthyl-2 et d'aryl-2 benzofurannes qui proviennent finalement d'une telle transformation dépendent en premier lieu de la répartition du clivage de la β -dicétone intermédiaire. Il était intéressant de comparer ce qu'il en est selon la nature du reste aroyle, ne serait-ce que pour préciser les cas où la transformation considérée est assez orientée pour constituer un mode de préparation satisfaisant des aryl-2 benzofurannes III.



Cette étude a été réalisée avec les dérivés aroylés I 1 à I 32 que nous avons précédemment préparés à partir de l'éthyl-2 benzofuranne (1), avec les rendements rappelés sur le tableau A où sont indiqués, en outre, les rendements absolus en éthyl-2 benzofuranne II régénéré et en aryl-2 benzofurannes III résultant de la dégradation alcaline

suivie de recyclisation acido-catalysée des dérivés en question. L'acide propionique étant trop soluble dans l'eau pour être isolé quantitativement de façon commode, nous nous sommes limité à exprimer par ailleurs les rendements en acides aryliques qui proviennent complétement de la même transformation et suffisent donc à en préciser l'orientation.

Il semble qu'une coupure préférentielle de la chaîne aroyle des β -dicétones intermédiaires, conduisant finalement à la formation prédominante des acides aryliques et d'éthyl-2 benzofuranne II au détriment des aryl-2 benzofurannes III soit plutôt favorisée par la présence de substituants électro-attracteurs sur l'aroyle et défavorisée au contraire par des substituants électro-donneurs. C'est ce qu'illustre par exemple, la comparaison des réactions effectuées à partir de l'éthyl-2 (nitro-4 benzoyl)-3 benzofuranne II 28 et de l'éthyl-2 (méthoxy-4 benzoyl)-3 benzofuranne II 2. Cependant, l'analyse approfondie des résultats obtenus ne permet pas d'attribuer aux effets électroniques des substituants, exprimés par leur constante σ de Hammett, un rôle décisif et général pour l'orientation de la transformation.

Il n'apparaît pas non plus de relation bien nette entre les quantités d'acides aryliques libérés et les $\text{p}K$ de ces acides dont la valeur thermodynamique expérimentale est reliée à $\Sigma\sigma$ de leurs substituants. C'est le reste ce qui a déjà été noté par Bickel (6), à l'occasion de quelques transformations analogues.

Par contre, il est certain que la transformation en question est assez fortement conditionnée par un éventuel empêchement stérique au voisinage du carbonyle du groupe aroyle. Il en résulte que l'attaque nucléophile de ce groupe s'effectue moins facilement que celle du groupe propionyle lors de la dégradation des β -dicétones intermédiaires. Cet effet est particulièrement net lorsque le groupe aroyle est disubstitué en *ortho*, *ortho'* du carbonyle, comme pour les cétones II 6, II 12, II 18 et II 25. Il s'exerce encore notablement dans le cas de dérivés monosubstitués en *ortho*, comme II 2, II 7, II 10, II 11, II 16, II 17 et II 30.

Tableau A

Préparation et transformation des aroyl-3 éthyl-2 benzofurannes I.

Composé	Préparation de I (a partir de II)		Transformation de I			Bilan % de la synthèse II → I → III
	Ar	Rdt %	en II régénéré %	en Ar-COOH %	en III Composé %	
I 1	C ₆ H ₅	62	36	55	III 1 40	25
2	C ₆ H ₄ -CH ₃ (2)	73,5	7	12	2 70	51,5
3	C ₆ H ₄ -CH ₃ (4)	50,5	27	41	3 44	22
4	C ₆ H ₄ -C(CH ₃) ₃ (4)	53,5	32	48	4 50	26,5
5	C ₆ H ₃ -(CH ₃) ₂ (3,5)	70	30	45	5 46	32
6	C ₆ H ₂ -(CH ₃) ₃ (2,4,6)	88	0	0	6 93	82
7	C ₆ H ₄ -OCH ₃ (2)	86,5	20	23	7 64	55,5
8	C ₆ H ₄ -OCH ₃ (3)	59	44	56	8 27	16
9	C ₆ H ₄ -OCH ₃ (4)	86,5	23	29	9 65	56
10	C ₆ H ₃ -(OCH ₃) ₂ (2,3)	89	17	18	10 66	58,5
11	C ₆ H ₃ -(OCH ₃) ₂ (2,4)	88	7	8	11 74	65
12	C ₆ H ₃ -(OCH ₃) ₂ (2,6)	92	0	0	12 94	86,5
13	C ₆ H ₃ -(OCH ₃) ₂ (3,4)	89,5	26	31	13 53	47,5
14	C ₆ H ₃ -(OCH ₃) ₂ (3,5)	45	41	53	14 32	14,5
15	C ₆ H ₃ -(O-CH ₂ -O) (3,4)	79,5	8	29	15 60	47,5
16	C ₆ H ₂ -(OCH ₃) ₃ (2,3,4)	91	8	5	16 84	76,5
17	C ₆ H ₂ -(OCH ₃) ₃ (2,4,5)	89	7	9	17 69	61,5
18	C ₆ H ₂ -(OCH ₃) ₃ (2,4,6)	94	0	0	18 96	90
19	C ₆ H ₂ -(OCH ₃) ₃ (3,4,5)	79	41	53	19 42	33
20	C ₆ H ₄ -Cl (2)	63	37	49	20 49	31
21	C ₆ H ₄ -Cl (3)	31	34	45	21 54	16,5
22	C ₆ H ₄ -Cl (4)	37	27	48	22 50	18,5
23	C ₆ H ₃ -Cl ₂ (2,4)	38	36	52	23 43	16
24	C ₆ H ₃ -Cl ₂ (2,5)	30	41	57	24 37	11
25	C ₆ H ₃ -Cl ₂ (2,6)	66,5	0	0	25 92	61
26	C ₆ H ₃ -Cl ₂ (3,4)	17,5	52	67	26 14	2,5
27	C ₆ H ₄ -NO ₂ (3)	7,5	48	78	traces	
28	C ₆ H ₄ -NO ₂ (4)	10,5	58	83	traces	
29	C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅ (4)	63	44	52	29 45	28,5
30	C ₁₀ H ₇ -α	73,5	23	25	30 68	50
31	C ₁₀ H ₇ -β	78	36	51	31 37	29
32	C ₄ H ₃ S-α	56	12	14	32 73	41

Du point de vue pratique, plusieurs conditions s'imposent pour que l'enchaînement étudié ici puisse être retenu comme mode de synthèse des aryl-2 benzofurannes III à partir de l'éthyl-2 benzofuranne, par l'intermédiaire des aroyl-3 éthyl-2 benzofurannes I :

- 1/ La préparation préalable de l'acyl-3 éthyl-2 benzofuranne I doit se solder par un aussi bon rendement que possible. Cela implique notamment que l'acylation selon Friedel et Crafts de l'éthyl-2 benzofuranne s'effectue principalement sinon exclusivement sur son sommet 3, alors que de nombreux chlorures d'acides aromatiques attaquent en outre ses sommets 6 et même 4 (1).

- 2/ La coupure hydrolytique de la β-dicéto intermédiaire doit affecter le groupe propionyle plutôt que le groupe aroyle.

- 3/ L'hétérocyclisation acido-catalysée de l'(hydroxy-2 benzyl) aryl cétone qui provient de cette coupure doit être quasiment quantitative.

Ces diverses conditions sont presque parfaitement réunies lorsque le groupe acyle primitivement fixé sur

l'éthyl-2 benzofuranne est un aroyle encombré, tel que dans le cas des cétones II 6, II 12 et II 18 qui permettent d'obtenir les mésityl-2, (diméthoxy-2,6 phényl)-2 et (triméthoxy-2,4,6 phényl)-2 benzofurannes III 6, III 12 et III 18 avec des rendements supérieurs à 80% par rapport à l'éthyl-2 benzofuranne dont elles sont issues.

Ces memes conditions sont moins bien remplies dans le cas des cétones II 11, II 16, II 17 et II 25. On obtient néanmoins, par leur intermédiaire, les (diméthoxy-2,4 phényl)-2, (triméthoxy-2,3,4 phényl)-2, (triméthoxy-2,4,5 phényl)-2 et (dichloro-2,6 phényl)-2 benzofurannes III 11, III 16, III 17 et III 25 avec des rendements encore satisfaisants puisque supérieurs à 60% par rapport à l'éthyl-2 benzofuranne.

Il n'en est plus ainsi pour les autres aroyl-3 éthyl-2 benzofurannes dont la synthèse ou la transformation considérées sont moins univoques. Le procédé de préparation en question des aryl-2 benzofurannes n'en reste pas moins compétitif, voire irremplaçable, dans un certain nombre de cas.

Tableau B
Caractères des aryl-2 benzofurannes III.

Composé	F °C ou	Calculé pour:			Trouvé:		
	Eb °C/mm	C	H	Cl ou S	C	H	Cl ou S
III 1	121 (7)	86,57	5,19		86,68	5,20	
2	182/15 (8)	86,51	5,81		86,41	5,75	
3	127 (8)	86,51	5,81		86,71	5,88	
4	132	86,48	7,26		86,50	7,23	
5	61	86,57	6,36		86,49	6,33	
6	46	86,44	6,78		86,37	6,70	
7	76	80,43	5,40		80,54	5,39	
8	51 (9)	80,43	5,40		80,35	5,33	
9	152 (3)	80,43	5,40		80,39	5,43	
10	41	75,57	5,55		75,63	5,47	
11	60 (10)	75,57	5,55		75,59	5,67	
12	112	75,57	5,55		75,48	5,51	
13	127	75,57	5,55		75,61	5,39	
14	52	75,57	5,55		75,54	5,59	
15	102 (11)	75,70	4,24		75,80	4,31	
16	114	71,82	5,67		71,73	5,61	
17	128	71,82	5,67		71,83	5,71	
18	108 (10)	71,82	5,67		71,84	5,52	
19	110	71,82	5,67		71,69	5,61	
20	48	73,53	3,97	15,50	73,42	3,88	15,57
21	220/20	73,53	3,97	15,50	73,39	4,11	15,38
22	152 (8)	73,53	3,97	15,50	73,38	4,05	15,67
23	118	63,91	3,06	26,95	63,69	3,20	27,03
24	88	63,91	3,06	26,95	63,79	3,18	27,03
25	220/12	63,91	3,06	26,95	63,82	3,08	27,09
26	197/18	63,91	3,06	26,95	63,78	3,22	27,18
29	235	88,88	5,21		88,90	5,19	
30	62 (9)	88,50	4,95		88,41	5,11	
31	163 (9)	88,50	4,95		88,62	5,02	
32	95 (4)	71,97	4,03	16,01	71,82	4,09	15,98

PARTIE EXPERIMENTALE

On maintient une quantité proportionnelle à 0,5 mole d'aroyl-3 éthyl-2 benzofuranne dans 2 l d'éthanol et 300 cm³ d'une solution de soude 10 N à l'ébullition, pendant 4 heures. On laisse refroidir, dilue à l'eau, acidifie par l'acide chlorhydrique et extrait à l'éther.

La phase étherée est épuisée avec une solution de bicarbonate de sodium, dont l'acide arylque est ensuite libéré par acidification avec de l'acide chlorhydrique.

La solution étherée restante est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant, le résidu est repris dans de l'éthanol saturé d'acide chlorhydrique. On chauffe à l'ébullition de 15 mn à 1 heure selon les cas, traite selon l'usage et distille pour séparer l'éthyl-2 benzofuranne II (Eb₁₃ = 100°) régénéré de l'aryl-2 benzofuranne III formé qu'on purifie enfin par rectification ou recristallisation dans l'éthanol, le pentane ou le cyclohexane, selon les cas.

Les aroyl-2 benzofurannes ainsi isolés sont décrits sur le tableau B. Seuls parmi eux III 1, III 2, III 8, III 9, III 11, III 18, III 22, III 30, III 31 et III 32 avaient déjà été signalés, mais nous rectifions ici certaines de leurs constantes physiques (cf. tableau B).

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1) Recherches sur le benzofuranne. LIX. J. Astoin, P.

Demerseman, N. Platzler et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 861 (1977).

(2) Adresser toute correspondance à cet auteur.

(3) R. Royer et E. Bisagni, *Bull. Soc. Chim. France*, 395 (1960).

(4) E. Bisagni et R. Royer, *C. R. Acad. Sci.*, **250**, 3339 (1960).

(5) E. Bisagni et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, 1968 (1960).

(6) C. L. Bickel, *J. Chem. Soc.*, **68**, 865 (1946).

(7) R. Stoermer et O. Kippe, *Ber.*, **36**, 4006 (1903).

(8) J. N. Chatterjea et S. K. Roy, *J. Indian Chem. Soc.*, **34**, 98 (1957).

(9) J. N. Chatterjea, N. M. Sahai et N. C. Jain, *ibid.*, **47**, 261 (1970).

(10) W. B. Whalley et G. Lloyd, *J. Chem. Soc.*, 3213 (1956).

(11) S. Kawai, T. Nakamura et N. Sugiyama, *Proc. Imp. Acad.*, **15**, 45 (1939).

English Summary.

Through alkaline degradation followed by acid-catalyzed recyclization, 3-aryl-2-ethylbenzofurans lead to 2-arylbenzofurans with yields depending more particularly on the steric effect of the aroyl group substituents. This process is especially convenient for the synthesis of benzofurans substituted by a hindered phenyl at the 2-position.