

Geneviève Lamotte, Pierre Demerseman et René Royer (2)

Service de Chimie de la Fondation Curie, Institut du Radium,
26 rue d'Ulm, 75231 Paris Cédex 05, France
Reçu le 5 Janvier 1978

La nitration par l'acide nitrique dans l'anhydride acétique des acétyl-2, carbéthoxy-2 et cyano-2 benzofurannes s'effectue principalement en 5 et en 6, accessoirement en 4 et éventuellement en 7. Dans les deux premiers cas, il y a en outre remplacement du substituant en 2 par le groupement nitro.

J. Heterocyclic Chem., 15, 1343 (1978)

Après avoir étudié l'acylation des benzofurannes substitués en 2 par un groupement électro-attracteur (3 à 5), il nous a semblé intéressant de déterminer pour comparaison ce qu'il en est de leur nitration, qui reste fort peu connue (4,6). En effet, cette nitration qui s'effectue sans catalyseur doit être beaucoup plus significative de la sensibilité à l'attaque électrophile de tels benzofurannes que leur acylation. Par ailleurs, les intéressantes propriétés parasitocides et antibactériennes des nitro benzofurannes (7 à 18) justifient qu'on en poursuive la pharmacomodulation par "greffage" d'autres "modificateurs d'action biologique" (19) que les simples substituants, presque toujours électro-donneurs, qui y ont servi jusqu'à présent.

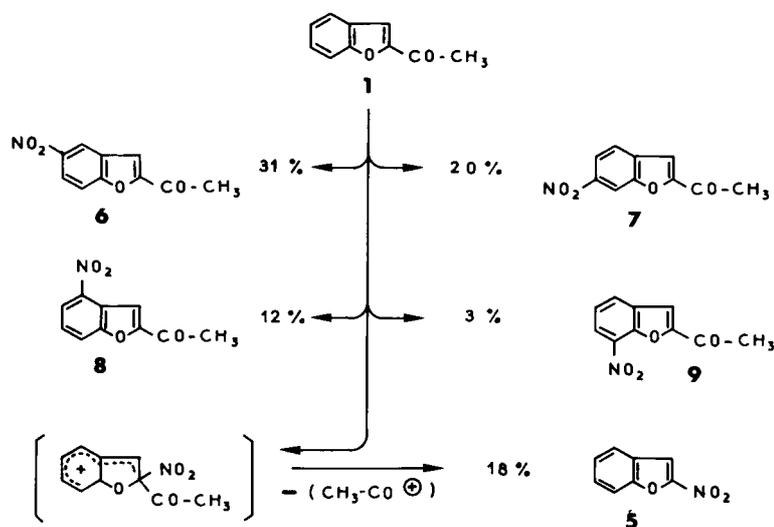
Pour répondre à ces deux objectifs, nous avons effectué les nitrations de l'acétyl-2 benzofuranne (1) (20,21), du carboxamido-2 benzofuranne (2) (22,23), du coumarilate d'éthyle (3) (24), du cyano-2 benzofuranne (4) (22,23) et du nitro-2 benzofuranne (5) (25,26) au moyen d'acide nitrique dans l'anhydride acétique, pendant 1 heure, entre 35 et 40°. Les dérivés nitrés formés ont été identifiés par rmn^1H et ^{13}C . Leur séparation quantitative

par cristallisations fractionnées ou par chromatographie sur colonne de silice ou d'alumine n'étant pas toujours possible, ils ont été dosés par chromatographie en phase vapeur, en référence à des mélanges étalons artificiellement constitués.

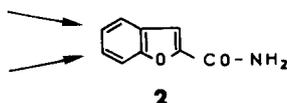
Nous avons déjà constaté sans l'approfondir (6) que l'acide nitrique attaque notamment le sommet 5 de l'acétyl-2 benzofuranne (1). L'acétyl-2 nitro-5 benzofuranne (6) constitue en effet le principal produit de la nitration à 40° de la cétone 1 qui donne également en bonnes proportions, de l'acétyl-2 nitro-6 benzofuranne (7) et de l'acétyl-2 nitro-4 benzofuranne (8), à côté d'une petite quantité d'un autre dérivé nitré que nous n'avons pu isoler mais qui semble bien être l'acétyl-2 nitro-7 benzofuranne (9). La réaction s'effectue aussi en partie, comme nous l'avons observé dans d'autres cas (27,28), par attaque du sommet 2 suivie de déplacement préférentiel du groupe acyle, avec un rendement non négligeable en nitro-2 benzofuranne (5) (Schéma 1).

Dans des conditions comparables, la nitration du carboxamido-2 benzofuranne (2) fournit un mélange dont l'analyse par rmn indique qu'il est constitué en majorité

Schéma 1



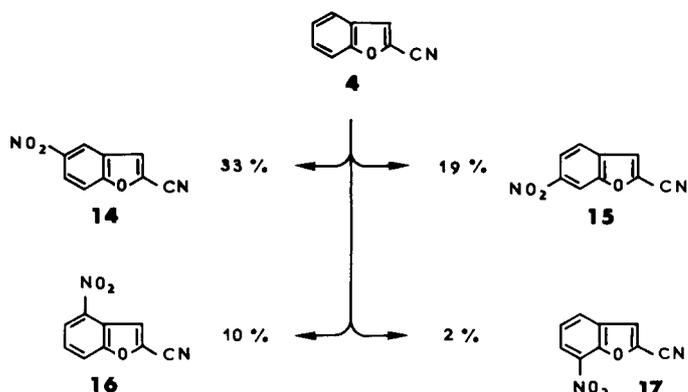
d'amide et d'acide coumariliques nitrés en 5 mais également de leurs isomères nitrés en 6. Cependant, nous ne sommes pas parvenus à séparer, ni par conséquent à identifier chimiquement, les composants de ce mélange.



Il a été prétendu sans preuve reproductible (29) que le coumarilate d'éthyle (3) était attaqué sur son seul sommet 5 par le nitrate d'acétyle et sur l'un et l'autre de ses sommets 5 et 7 par l'acide nitrique en présence d'acide sulfurique. En fait, nous avons constaté que, dans les deux cas, cette nitration conduit, dans l'ordre décroissant des rendements, aux esters nitrés en 6 10, en 5 11 et en 4 12 (Schéma II). Elle laisse en outre de petites quantités de dinitro-2,5 benzofuranne (13) et d'un autre composé dont nous n'avons pu préciser la structure mais qui pourrait évidemment bien être un dérivé nitré en 7.

Le nitro-5 coumarilate d'éthyle (11) avait déjà été obtenu (30) à partir de l'acide correspondant dont on connaît plusieurs synthèses univoques (30, 31 à 33). Le nitro-6 coumarilate d'éthyle (10) qui n'avait pas été isolé jusqu'à présent, fournit cependant bien, par saponification, l'acide précédemment décrit (32,34). Si le nitro-4 coumarilate d'éthyle (12), également original, donne un acide dont le point de fusion est quelque peu supérieur à celui qui avait été indiqué (32), sa décarboxylation conduit toutefois au même nitro-4 benzofuranne (32). Enfin, le dinitro-2,5 benzofuranne (13) se retrouve comme prévu par nitration du nitro-5 benzofuranne (31 à 33) dont le sommet 2 est évidemment le plus, sinon le seul, sujet à l'attaque électrophile.

Schéma III



Le cyano-2 benzofuranne (4) résiste davantage à la nitration que la cétone 1 ou que l'ester 3 correspondants car il en ressort en effet près de 35% non transformé. Il n'en donne pas moins des dérivés nitrés sur les quatre sommets de l'homocycle. Comme dans les cas précédents, les dérivés nitrés en 5 14 et en 6 15 sont les principaux produits de la réaction qui se solde par une formation moins abondante de dérivé nitré en 4 16 et par une trace seulement de dérivé nitré en 7 17 (Schéma III).

Le nitro-2 benzofuranne (5) est intégralement récupéré après 1 heure de traitement par l'acide nitrique dans l'anhydride acétique, à diverses températures entre 15° et 55°. Au-delà de 60°, il y a résinification d'autant plus abondante que la température est plus élevée.

Il ressort du présent travail que, comme on pouvait s'y attendre, la nitration affecte beaucoup plus facilement et de façon beaucoup plus dispersée que l'acylation (3 à 5) l'homocycle des benzofurannes substitués en position 2 par un groupement électro-attracteur. Les sommets 5 et 6 sont les plus sujets à la réaction qui s'effectue également toujours, quoique moins abondamment, en 4 mais qui

Schéma II

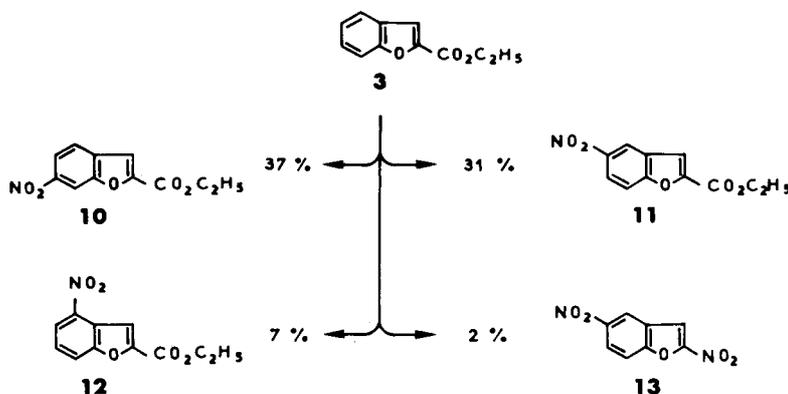


Tableau A



Solvant	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	COCH ₃	CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃
6 A	7,70 (d)	8,70 (J ₄₋₆ = 2 Hz)	8,45 (J ₄₋₅ = 9 Hz) (J ₅₋₇ = 2 Hz)	8,45 (J ₄₋₆ = 2 Hz) (J ₆₋₇ = 9 Hz)	7,80 (J ₇₋₆ = 9 Hz)	2,70 (s)		
7 A	7,60 (d)	7,90 (J ₄₋₅ = 9 Hz)	8,25 (J ₄₋₅ = 9 Hz) (J ₅₋₇ = 2 Hz)	8,50 (l)		2,70 (s)		
8 B	8,25 (d)			multiplet de 7,75 à 8,50		2,70 (s)		
10 A	7,60 (sl)	7,85 (J ₄₋₅ = 9 Hz)	8,25 (J ₄₋₅ = 9 Hz) (J ₅₋₇ = 2 Hz)	8,50 (l)			4,50 (q)	1,45 (t)
11 A	7,60 (d)	8,70 (J ₄₋₆ = 2 Hz)		8,45 (J ₄₋₆ = 2 Hz) (J ₆₋₇ = 9 Hz)	7,80 (J ₇₋₆ = 9 Hz)		4,55 (q)	1,50 (t)
12 B	8,05 (d)			multiplet de 7,70 à 8,45			4,45 (q)	1,40 (t)
13 B	8,25 (sl)	8,90 (J ₄₋₆ = 2 Hz)		8,55 (J ₄₋₆ = 2 Hz) (J ₆₋₇ = 9 Hz)	8,10 (J ₇₋₆ = 9 Hz)			
14 A	7,70 (sl)	8,70 (J ₄₋₆ = 2 Hz)		8,45 (J ₄₋₆ = 2 Hz) (J ₆₋₇ = 9 Hz)	7,75 (J ₇₋₆ = 9 Hz)			
15 A	7,65 (d)	7,95 (J ₄₋₅ = 9 Hz)	8,40 (J ₄₋₅ = 9 Hz) (J ₅₋₇ = 2 Hz)	8,60 (l)				
16 A	8,20 (sl)			multiplet de 7,60 à 8,45				
17 A	7,70 (s)		multiplet de 7,45 à 8,50					

Solvant: A: deuterochloroforme; B: DMSO-d₆; d = doublet; s = singulet; sl = singulet large $\nu \frac{1}{2} = 2$ Hz; l = pic large (enveloppe de multiplet $\nu \frac{1}{2} = 4$ Hz); q = quadruplet; t = triplet.

n'atteint que très accessoirement le sommet 7. Ces résultats confirment à quel point la réactivité de l'homocycle du benzofuranne peut être perturbée par rapport à la normale (35,36), du fait du groupement électro-attracteur fixé sur l'hétérocycle. Il en résulte notamment que les deux sommets 5 et 6 deviennent presque aussi sensibles à l'attaque électrophile, ce qui ne laisse pas d'être singulier pour des sommets situés en ortho.

Bien qu'elle soit conditionnée non seulement par la réactivité mais également par la plus ou moins grande fragilité vis-à-vis de l'acide nitrique des benzofurannes engagés, la nitration étudiée ici constitue une utile voie d'accès à bon nombre de nouveaux nitrobenzofurannes nantis d'un second groupement électro-attracteur, dont nous exposerons par ailleurs l'intérêt biologique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Technique générale de nitration. Une solution constituée avec 0,2 mole du benzofuranne à nitrer dans 300 cm³ d'anhydride acétique est refroidie à 10° et on y ajoute goutte à goutte, en agitant, 1 mole d'acide nitrique, $d = 1,52$. On réchauffe ensuite doucement, jusqu'à 35°, en environ 15 mn, au bain d'eau et maintient le mélange réactionnel, sous agitation, entre 35 et 40° pendant 1 heure. On refroidit rapidement à 0°, verse dans 1,5 l d'eau glacée, agite vivement pendant 1 heure et abandonne pendant 18 heures à la température ambiante. On extrait au chloroforme, lave la phase organique à l'eau jusqu'à neutralité, la sèche sur sulfate de sodium et en évapore le solvant à 50°, sous pression réduite.

Le dosage des constituants du produit brut de la réaction est effectué par chromatographie en phase gazeuse à 250°, sur colonne OV 17 à 5% (chromosorb Q 80-100) de 4 m de longueur, avec élution à l'azote. La référence quantitative est obtenue en reconstituant des mélanges étalons de composition voisine. Dans chacune des séries étudiées, les dérivés nitrés isomères sortent dans l'ordre suivant: nitro-4, nitro-6, nitro-5 puis, le cas échéant, nitro-7 et toujours bien après le composé de départ éventuellement récupéré.

Etude spectroscopique des dérivés nitrés (37). Leurs spectres de rmn ont été enregistrés à 60 MHz, en utilisant le TMS comme référence interne. Leur analyse est du premier ordre et les déplacements chimiques en ppm sont indiqués sur le tableau A.

L'attribution de la structure des composés nitrés en 4 est déduite de la forme ABC de leur spectre et de la présence du couplage stéréospécifique $J_{H_3-H_7}$ (38). Celle du cyano-2 nitro-7 benzofuranne (17) est également déduite de la forme ABC mais sans couplage $J_{H_3-H_7}$.

Pour les dérivés nitrés en 5 ou en 6, l'examen du spectre de proton révèle sans ambiguïté une structure ABX. La distinction entre la situation en 5 ou en 6 du groupement nitro est effectuée en rmn ¹³C par vérification de l'absence du couplage ³J_{C7-H5} pour les dérivés nitrés en 5 et de l'absence du couplage ³J_{C4-H6} pour les dérivés nitrés en 6.

Les spectres ir enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 225 avec des pastilles constituées de 1 mg de dérivé nitro et 600 mg de bromure de potassium présentent les bandes caractéristiques suivantes, en cm⁻¹: ν C=O: 1688 (6); 1683 (7); 1686 (8); 1682 (9); 1715 (10); 1728 (11) et 1726 (12); ν C≡N: 2233 (14); 2240 (15); 2235 (16) et 2227 (17).

Cas de l'acétyl-2 benzofuranne (1).

La nitration de 32 g de cette cétone donne 33 g d'un mélange dont on sépare d'abord, par cristallisations fractionnées alternées du méthanol et du toluène, 6 g (15%) d'acétyl-2 nitro-5 benzofuranne (6), qui est le moins soluble dans le méthanol et 3,5 g (8,5%) d'acétyl-2 nitro-6 benzofuranne (7). L'acétyl-2 nitro-4 benzofuranne (8), qui est encore plus soluble, peut être isolé par cristallisations fractionnées répétées dans le toluène, du résidu que laisse l'évaporation des eaux-mères de recristallisation des dérivés nitrés 6 et 7 précédents. On en isole ainsi 2 g (5%).

Le nitro-2 benzofuranne (5) a été séparé par chromatographie sur plaque de silice, avec élution au chloroforme.

Cas du coumarilate d'éthyle (3).

A partir de 38 g de cet ester, on obtient 44 g d'un mélange dont on extrait 9 g (19,5%) de nitro-5 coumarilate d'éthyle (11) par recristallisation dans 300 cm³ de méthanol, à 25°, pendant 5 heures. Après 24 heures à 18°, les eaux-mères de cette première cristallisation abandonnent 4 g (8,5%) de nitro-6 coumarilate d'éthyle (10). Après plusieurs jours à 4°, les eaux-mères de cette seconde cristallisation laissent, à leur tour, 11 g d'un mélange comprenant environ 90% de nitro-6 coumarilate d'éthyle (10) et 10% de nitro-5 coumarilate d'éthyle (11). Par évaporation du méthanol, on obtient ensuite un résidu non cristallisé qui est chromatographié sur colonne de silice, avec élution au toluène, pour avoir successivement, à nouveau, 0,5 g (1%) de dinitro-2,5 benzofuranne (13), puis 2,5 g (5%) de nitro-4 coumarilate d'éthyle

Tableau B

Caractères des nitrobenzofurannes isolés

Composé	F° C	Formule	Calculé pour:			Trouvé pour:		
			C	H	N	C	H	N
6	173	C ₁₀ H ₇ NO ₄	58,54	3,44	6,82	58,50	3,47	6,78
7	147					58,47	3,35	6,77
8	196					58,45	3,40	6,80
10	96	C ₁₁ H ₉ NO ₅	56,17	3,85	5,95	56,30	3,80	5,86
11	156					56,15	3,91	5,78
12	122					56,22	3,95	5,81
13	174					C ₈ H ₄ N ₂ O ₄	46,16	1,93
14	183	C ₉ H ₄ N ₂ O ₃	57,45	2,14	14,89	57,57	2,00	14,75
15	184					57,51	1,98	14,83
16	145					57,46	2,02	14,70
17	154					57,50	2,10	14,81

(12) et, enfin, un mélange des nitro-6 coumarilate d'éthyle (10) et nitro-5 coumarilate d'éthyle (11).

Cas du cyano-2 benzofuranne (4).

Le traitement par l'acide nitrique de 28 g de ce nitrile fournit 33 g d'un mélange dont une première série de recristallisations dans le toluène permet de séparer 3,5 g (9,5%) de cyano-2 nitro-6 benzofuranne (15). L'évaporation du solvant résiduel de ces recristallisations laisse un nouveau mélange qu'on recristallise plusieurs fois dans le méthanol pour en tirer 4 g (11%) de cyano-2 nitro-5 benzofuranne (14). Le produit qui reste ensuite, après évaporation totale du méthanol, est chromatographié sur colonne de silice, avec élution par un mélange de cyclohexane et de toluène. On isole ainsi, successivement, 2,7 g (7%) de cyano-2 nitro-4 benzofuranne (16), puis un mélange des dérivés nitrés 14 et 15 et, enfin, 0,6 g (1,5%) de cyano-2 nitro-7 benzofuranne (17).

Les caractères des nitrobenzofurannes ainsi séparés sont rassemblés sur le tableau B.

Saponification du nitro-6 coumarilate d'éthyle (10).

On maintient pendant 1 heure 3 g de cet ester 10 dans 68 cm³ d'une solution hydroalcoolique de potasse 0,2 N, à l'ébullition. L'acidification par l'acide chlorhydrique libre 2,5 g (soit 95%) d'acide nitro-6 coumarilique, F = 240° (32,34).

Saponification du nitro-4 coumarilate d'éthyle (12).

Effectuée comme dans le cas précédent, elle donne 96% d'acide nitro-4 coumarilique, F = 265° (après recristallisation de l'éthanol); litt.: F = 243° (32).

Décarboxylation de l'acide nitro-4 coumarilique.

On chauffe dans 60 cm³ de quinoléine à l'ébullition, pendant 30 mn, 11,8 g de cet acide en présence de 0,9 g de poudre de cuivre. Après le traitement usuel suivi de chromatographie sur colonne de silice, avec élution au toluène, on obtient 8 g (soit 86,5%) de nitro-4 benzofuranne, F = 100° (32).

Nitration du nitro-5 benzofuranne.

Une solution préparée à 0°, de 12,5 g d'acide nitrique d = 1,52 est ajoutée goutte à goutte, à 10°, sous agitation, à une solution de 6,5 g de nitro-5 benzofuranne dans 65 cm³ d'anhydride acétique. On poursuit ensuite l'agitation, entre 30 et 35°, pendant 1 heure puis verse dans 300 cm³ d'eau glacée, abandonne pendant 3 heures, en agitant toujours, à la température ambiante, épuise au chloroforme et traite comme il convient. Le produit brut de la réaction est purifié par chromatographie sur colonne de silice, avec élution au toluène. On récupère ainsi en premier lieu 1,2 g de nitro-5 benzofuranne et isole ensuite 5,8 g (soit 70%) de dinitro-2,5 benzofuranne (13), F = 174°.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) Recherches sur le benzofuranne. LXI. J-M. Clavel, P. Demerseman, J. Guillaumel, N. Platzer et R. Royer, *Tetrahedron*, sous presse.
- (2) Correspondance à cet auteur.
- (3) E. Bisagni et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, 1968 (1960).
- (4) R. Royer, G. Lamotte, P. Demerseman, N. Platzer et R. Cavier, *Eur. J. Med. Chem.*, **9**, 136 (1974).
- (5) J-M. Clavel, J. Guillaumel, P. Demerseman et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, 131 (1976).
- (6) R. Royer et L. René, *ibid.*, 1029 (1970).
- (7) R. Cavier, R. Royer, R. Rips et L. René, *Bull. Chim.*

(8) L. J. Powers et M. P. Mertes, *J. Med. Chem.*, **13**, 1102 (1970).

(9) R. Royer, L. René, P. Demerseman, R. Cavier et J. Cénac, *Bull. Chim. Thér.*, **6**, 79 (1971).

(10) R. Cavier, J. Cénac, R. Royer et L. René, *ibid.*, **7**, 361 (1972).

(11) R. Cavier, J. Cénac, R. Royer, J-P. Buisson, L. René, G. Lamotte et P. Demerseman, *ibid.*, **8**, 319 (1973).

(12) J-P. Buisson, R. Cavier, J. Lemoine, L. René et R. Royer, *Eur. J. Med. Chem.*, **10**, 43 (1975).

(13) R. A. Scherrer, Brevet américain No. 3.927.037 du 16 décembre 1975.

(14) R. Cavier et J. Cénac, *Ann. Pharm. Françaises*, **34**, 139 (1976).

(15) R. Cavier, J-P. Buisson, L. René et R. Royer, *ibid.*, **34**, 211 (1976).

(16) L. J. Powers, *J. Med. Chem.*, **19**, 57 (1976).

(17) R. Royer, L. René, R. Cavier et J. Lemoine, *Eur. J. Med. Chem.*, **12**, 455 (1977).

(18) R. A. Scherrer, Brevets allemands No. 2.642.840 du 7 avril 1977 et No. 2.642.877 du 14 avril 1977; Brevet américain No. 4.022.908 du 10 mai 1977.

(19) R. Royer, Lexique de Chimie thérapeutique usuelle, *Actualités de Chimie thérapeutique*, 4^e série (1976).

(20) R. Stoermer, *Ber.*, **30**, 1711 (1897).

(21) E. Bisagni, N. P. Buu-Hoi et R. Royer, *J. Chem. Soc.*, 3688 (1955).

(22) R. Stoermer et G. Calov, *Ber.*, **34**, 772 (1901).

(23) L. René et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, 4329 (1971).

(24) K. v. Auwers, *Ann. Chem.*, **408**, 277 (1915).

(25) R. Stoermer et O. Richter, *Ber.*, **30**, 2094 (1897).

(26) R. Royer, P. Demerseman et L. René, *Bull. Soc. Chim. France*, 3740 (1970).

(27) R. Royer, L. René et P. Demerseman, *Bull. Chim. Thér.*, **8**, 139 (1973).

(28) R. Royer, P. Demerseman et S. Rissé, *Bull. Soc. Chim. France*, 1691 (1974).

(29) S. Tanaka, *J. Chem. Soc. Japan*, **73**, 282 (1952).

(30) B. B. Dey et K. K. Row, *J. Chem. Soc.*, **123**, 3375 (1923).

(31) H. Erlenmeyer, W. Grubenmann et H. Bloch, *Helv. Chim. Acta*, **31**, 75 (1948).

(32) R. Andrisano, F. Duro et G. Pappalardo, *Gazz. Chim. Ital.*, **86**, 1257 (1956).

(33) A. A. Rao et N. V. S. Rao, (Symposium on the Synthesis of Heterocyclic Compounds of Physiological Interest", *Hyderabad, India*, **26** (1964); *Chem. Abstr.*, **69**, 18955z (1968).

(34) P. Rumpf et C. Ganser, *Helv. Chim. Acta*, **37**, 435 (1954).

(35) O. Chalvet, R. Royer et P. Demerseman, *Bull. Soc. Chim. France*, 1483 (1970).

(36) P. Demerseman, L. René, N. Platzer et R. Royer, *ibid.*, 2349 (1973).

(37) Nous remercions vivement Mme. N. Platzer, ainsi que Mme. A. Mathieu et Mlle. M-L. Desvoye pour leur contribution à cette étude.

(38) L. G. Alexakos et E. N. Givens, *Tetrahedron*, **50**, 4345 (1969).

English Summary.

Nitration of 2-acetyl-, 2-carboxy- and 2-cyanobenzofurans by nitric acid in acetic anhydride mostly succeeds on the 5 and 6 positions, and in some instances on the 4 position and possibly on the 7 position. Moreover, in the first two cases, the substituent