

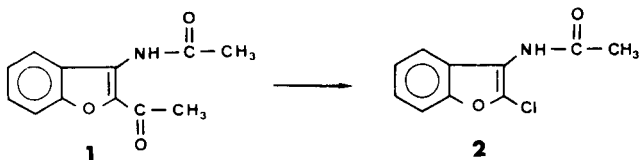
René Royer (2), Simone Risse et Pierre Demerseman

Service de Chimie de l'Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75231 Paris Cédex 05, France
Reçu le 22 Novembre 1979

Au lieu d'effectuer la chloration escomptée, le chlorure de sulfuryle transforme l'acétamido-3 nitro-2 benzofuranne en acétylimino-3 chloro-2 nitro-2 coumaranne. Lorsque la réaction est effectuée en présence d'un alcool, elle fournit en outre un acétamido-3 alkoxy-3 chloro-2 nitro-2 coumaranne.

J. Heterocyclic Chem., **17**, 1125 (1980).

Jorden et Markwell (3) ont trouvé récemment que l'acétamido-3 acétyl-2 benzofuranne (1) est transformé par le chlorure de sulfuryle en acétamido-3 chloro-2 benzofuranne (2):



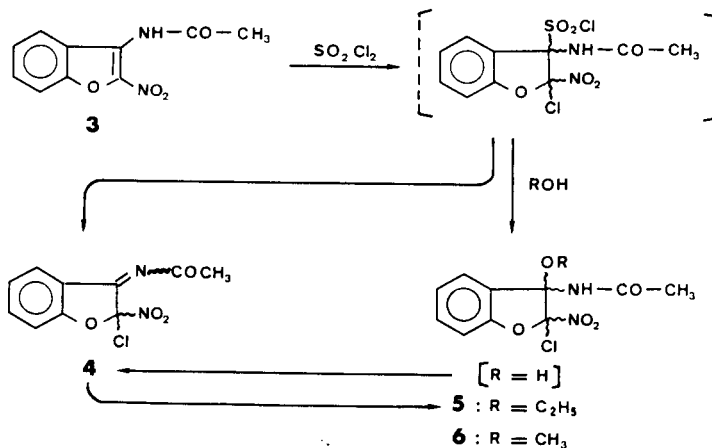
Il nous a semblé intéressant de déterminer si une telle transformation inhabituelle affecterait également l'acétamido-3 nitro-2 benzofuranne (3) et ceci d'autant plus que nous avons déjà relevé, à plusieurs reprises, la réactivité singulière de l'hétérocycle des benzofurannes nitrés (4,5).

En traitant le composé 3 pendant 1 heure avec un léger excès de chlorure de sulfuryle dans du chlorure de méthylène fraîchement rectifié et anhydre, on obtient près de 80% d'un composé dont la composition centésimale et les spectres de ^1H et ^{13}C indiquent qu'il s'agit de l'acétylimino-3 chloro-2 nitro-2 coumaranne 4.

Lorsqu'on opère dans le chloroforme, il se forme en outre de l'acétamido-3 chloro-2 éthoxy-3 nitro-2 coumaranne (5), dont la structure est également déduite, sans conteste, de ses caractères physiques. Cela tient à la présence de traces d'éthanol dans le chloroforme car on retrouve ce même éther 5, au détriment du composé 4, lorsque la réaction est faite dans du chlorure de méthylène artificiellement chargé d'éthanol. Au demeurant, du méthanol ajouté au chlorure de méthylène provoque la formation comparable d'acétamido-3 chloro-2 méthoxy-3 nitro-2 coumaranne (6).

La transformation considérée n'est sans doute pas radicalaire car elle se produit de la même façon lorsqu'on opère dans l'obscurité et en présence de méta dinitrobenzène. Elle pourrait résulter de la fixation de chlorure de sulfuryle sur la double liaison en 2,3 de l'acétamido-3 nitro-2 benzofuranne (3), comme cela a été suggéré récem-

ment pour expliquer une attaque comparable par le chlorure de sulfuryle d'un dérivé indolique (6). L'élimination du groupe sulfochloré en 3 pourrait être logiquement provoquée par l'alcool du milieu ou, à défaut, par l'eau lors du traitement. Elle semble toutefois s'effectuer spontanément, avec perte d'anhydride sulfureux et d'acide chlorhydrique, pour conduire directement au composé 4. Nous avons du reste vérifié que celui-ci est effectivement susceptible de fixer l'éthanol en milieu acide pour conduire au dérivé 5.



Cette nouvelle transformation singulière de l'hétérocycle du benzofuranne n'affecte ni le nitro-2 benzofuranne lui-même, ni le *N,N*-diacétylamino-3 nitro-2 benzofuranne. Elle est donc conditionnée en l'occurrence par la présence des deux groupements d'effets électromères opposés, en α sur la double liaison de l'hétérocycle dont on sait qu'elle est de type éthylénique (7). Il y a donc toutes raisons de penser que des composés non hétérocycliques ayant ces mêmes caractéristiques seraient également sujets à une transformation comparable.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de ^1H ont été enregistrés à 60 MHz et ceux de ^{13}C à 25,2 MHz, en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne (8). Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm.

Acétamido-3 nitro-2 benzofuranne (**3**) et *N,N*-diacétylamino-3 nitro-2 benzofuranne.

On chauffe, à l'ébullition, au reflux, pendant 1 heure et demie une solution de 13,2 g d'acétamido-3 nitro-2 benzofuranne (**9**) et 26 g d'anhydride acétique dans 130 cm³ de pyridine anhydre. Après léger refroidissement, on verse sur un mélange de 1.300 cm³ d'acide chlorhydrique 2 *N* et 1000 g de glace pilée. Le précipité obtenu est essoré et lavé à l'eau jusqu'à pH neutre. Par recristallisation dans 500 cm³ d'éthanol, on obtient 14,1 g d'amide **3** encore impure que l'on recristallise dans 100 cm³ d'acétonitrile. On obtient ainsi 7,4 g (soit 45%) de cet amide **3**, sous forme de micro cristaux jaune-ocre, F = 193°; *rmn* ¹H (DMSO_d₆): δ 2,25 (3H, s, COCH₃), 7,25-8,15 (4H, m, arom), 10,6 (1H, s, NH).

Anal. Calculé pour C₁₀H₈N₂O₄: C, 54,55; H, 3,66; N, 12,72. Trouvé: C, 54,35; H, 3,80; N, 12,77.

L'évaporation sous pression réduite du filtrat de la recristallisation précédente dans l'acétonitrile fournit 6,8 g d'un solide que l'on recristallise du toluène pour obtenir 3,9 g (20%) de *N,N*-diacétylamino-3 nitro-2 benzofuranne en microcristaux beiges, F = 169°; *rmn* ¹H (deutériorchloroforme): δ 2,4 (6H, s, COCH₃), 7,50-7,75 (4H, m, arom).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₀N₂O₅: C, 54,96; H, 3,84; N, 10,68. Trouvé: C, 54,95; H, 3,85; N, 10,81.

Par chromatographie sur silice (200 g) du résidu obtenu par évaporation de l'ensemble des eaux-mères des cristallisations précédentes, en éluant par un mélange en parties égales de cyclohexane et de chloroforme, on obtient à nouveau 3 g (18%) d'acétamide **3**, ce qui porte alors son rendement global à 63%.

Acétylimino-3 chloro-2 nitro-2 coumaranne (**4**).

A une solution constituée par 1 g d'acétamido-3 nitro-2 benzofuranne (**3**) dans 50 cm³ de chlorure de méthylène fraîchement rectifié et anhydre, on ajoute en une seule fois, à 20°, 0,736 g de chlorure de sulfuryle. Après une heure d'abandon à 20°, on ajoute sous agitation 25 cm³ d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2 *N*, sépare la phase organique, la lave à l'eau jusqu'à neutralité et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient ainsi 0,9 g (77%) de la cétimine **4** pratiquement pure. Sa recristallisation dans 25 cm³ de cyclohexane fournit 0,76 g (65%) du composé **4** sous forme de microcristaux incolores, F = 76°, instables à la lumière et à la chaleur; *rmn* ¹H (deutériorchloroforme): δ 2,40 (3H, s, COCH₃), 7,10-7,90 (4H, m, arom); *rmn* ¹³C (deutériorchloroforme): δ 24,2 (CH₃), 113,1 (C₇), 115,2 (C_{3a}), 116,4 (C₂), 125,4 et 126,3 (C₅ et C₆), 137,9 (C₄), 157,2 (C_{7a}), 164,7 (C₃), 182,5 (C=O); *ir* (tétrachlorure de carbone): ν cm⁻¹ 1720, 1690, 1670 (C=O et C=N-).

Anal. Calculé pour C₁₀H₇ClN₂O₄: C, 47,17; H, 2,77; Cl, 13,92; N, 11,00; O, 25,13. Trouvé: C, 47,35; H, 2,88; Cl, 13,95; N, 11,09; O, 25,03.

Acétamido-3 chloro-2 éthoxy-3 nitro-2 coumaranne (**5**).

- Méthode a): on procède comme pour le composé **4** en utilisant comme solvant du chloroforme commercial anhydre. Par recristallisation dans 100 cm³ de cyclohexane du solide résultant de l'évaporation du solvant, on obtient 0,4 g (29%) du composé **5**, microcristaux incolores, F = 153°; *rmn* ¹H (deutériorchloroforme): δ 1,00 (3H, t, CH₂-CH₃), 2,10 (3H, s, COCH₃), 3,20 à 3,90 (2H, m, CH₂-CH₃), 6,50 (1H, s, NH), 7,00 à 7,65 (4H, m, arom); *rmn* ¹³C (deutériorchloroforme): δ 14,7 (CH₂-CH₃), 23 (COCH₃), 61,7 (CH₃), 96,1 (C₃), 111,8 (C₇), 120,6 (C_{3a}), 123,1 et 127,3 (C₅ et C₆), 126,7 (C₂), 132 (C₄), 155,8 (C_{7a}), 169,9 (C=O); *ir* (bromure de potassium): ν cm⁻¹: 3240 (NH), 1670 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₃ClN₂O₅: C, 47,93; H, 4,35; Cl, 11,79; N, 9,31; O, 26,60. Trouvé: C, 47,87; H, 4,38; Cl, 11,66; N, 9,40; O, 26,53.

Les eaux mères de recristallisation du composé **5** contiennent la cétimine **4** que l'on peut isoler avec un rendement de 13% par concentration de la solution. Le dosage par *rmn* ¹H du produit brut de la réaction indique que les deux composés **4** et **5** se trouvent formés respectivement dans le rapport 1/2 avec un rendement global de 75%.

- Méthode b): on abandonne pendant 1 heure et demie à 20° une solution de la cétimine **4** dans de l'éthanol absolu contenant une trace de gaz chlorhydrique. Après évaporation de l'éthanol sous pression réduite, on obtient le composé **5** avec un rendement de 52% (évalué par dosage en *rmn*, avec étalon interne).

- Méthode c): on procède comme pour la synthèse de **4** en utilisant le chlorure de méthylène comme solvant. Après une heure de réaction à 20°, on ajoute 0,265 cm³ d'éthanol absolu, abandonne à nouveau pendant 1 heure à 20° et traite ensuite comme dans le cas du composé **4**, rendement: 42% du composé **5** à côté de 10% de cétimine **4**.

Acétamido-3 chloro-2 méthoxy-3 nitro-2 coumaranne (**6**).

On l'obtient en utilisant la méthode c) décrite pour la préparation du composé **5**, avec 0,185 cm³ de méthanol absolu. Par dissolution fractionnée dans le cyclohexane bouillant du résidu laissé par l'évaporation du solvant, on sépare 0,586 g (46%) du dérivé méthoxylé **6** qui y est insoluble, alors que la cétimine **4** (15) reste en solution. Le composé **6** se présente sous forme de microcristaux incolores, F = 128°; *rmn* ¹H (deutériorchloroforme): δ 2,10 (3H, s, COCH₃), 3,30 (3H, s, OCH₃), 6,60 (1H, s, NH) 7,00-7,75 (4H, m, arom); *rmn* ¹³C (deutériorchloroforme): δ 28,9 (COCH₃), 53 (OCH₃), 96,8 (C₃), 112,1 (C₇), 120,6 (C_{3a}), 123,4 et 127,8 (C₅ et C₆), 132,4 (C₄), 156,1 (C_{7a}), 170,2 (C=O); *ir* (bromure de potassium): ν cm⁻¹: 3240 (NH), 1670 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₁ClN₂O₅: C, 46,08; H, 3,86; Cl, 12,36; N, 9,77. Trouvé: C, 45,88; H, 4,16; Cl, 12,26; N, 9,72.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) Article LXIII de la série: "Recherches sur le benzofuranne". LXII: G. Lamotte, P. Demerseman et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 1343 (1978).
- (2) Correspondance à cet auteur.
- (3) S. Jordan et R. E. Markwell, *J. Chem. Soc.*, 419 (1978).
- (4) P. Demerseman, G. Flad, N. Platzer et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 803 (1977).
- (5) J.-M. Clavel, P. Demerseman, J. Guillaumel, N. Platzer et R. Royer, *Tetrahedron*, **34**, 1537 (1978).
- (6) R. M. Acheson, R. J. Prince et G. Procter, *J. Chem. Soc.*, 595 (1979).
- (7) O. Chalvet, R. Royer et P. Demerseman, *Bull. Soc. Chim. France*, 1483 (1970).
- (8) Nous remercions Mme Nicole Platzer pour l'étude de ces spectres.
- (9) L. René, S. Rissé, P. Demerseman, R. Royer et R. Cavier, *Eur. J. Med. Chem.*, **14**, 281 (1979).

English Summary.

Sulphuryl chloride transforms 3-acetamido-2-nitrobenzofuran into 3-acetylimino-2-chloro-2-nitro-2,3-dihydrobenzofuran instead of proceeding to the expected chlorination. When the reaction was carried out in the presence of an alcohol, 3-acetamido-3-alkoxy-2-chloro-2-nitro-2,3-dihydrobenzofuran was obtained.