

Jean-Pierre Bachelet, Jean-Marc Clavel, Pierre Demerseman et René Royer*

Service de Chimie de l'Institut Curie, E. R. No. 213 du CNRS,
26 rue d'Ulm, F-75231 Paris Cédex 05, France
Reçu le 20 decembre 1981

Les nitrations directes des acétyl-2 Bz-méthoxy benzofurannes par l'acide nitrique dans l'anhydride acétique donnent toujours deux dérivés nitrés sur l'homocycle en *ortho* ou, éventuellement, en *para* du méthoxyle, en proportions différentes selon les cas. Les éthers obtenus sont aisément déméthylables par le chlorure de pyridinium. On forme ainsi, en particulier, un analogue nitré de l'Euparone.

J. Heterocyclic Chem., **19**, 737 (1982).

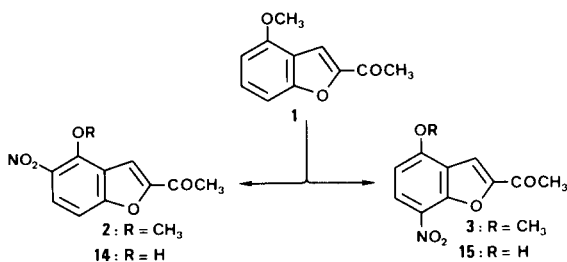
Nous avons montré qu'un méthoxyle sur l'homocycle facilite grandement et oriente de façon déterminante la réacylation sur cet homocycle de benzofurannes déjà acylés sur l'hétérocycle (2). Il nous a donc semblé intéressant, du point de vue chimique, de préciser si les nitrations des dérivés Bz-méthoxylés de l'acétyl-2 benzofuranne seraient plus sélectives que celle de l'acétyl-2 benzofuranne lui-même qui fournit un mélange de cinq dérivés nitrés (3,4).

Par ailleurs, il nous a paru instructif de comparer, du point de vue biologique, les benzofurannes acétylés sur l'hétérocycle et nitrés et méthoxylés sur l'homocycle, susceptibles de résulter de telles nitrations, aux acétyl-2 et aux nitro-2 benzofurannes également acétylés et méthoxylés sur l'homocycle que nous avons précédemment décrits (2,5).

Les nitrations des quatre acétyl-2 Bz-méthoxy benzofurannes ont été effectuées au moyen d'acide nitrique $d = 1,52$, en léger excès (1,2 moles), dans l'anhydride acétique, pendant 45 minutes, entre 13° et 15°. Les dérivés nitrés formés ont été identifiés en ^1H . Leur séparation quantitative par cristallisation fractionnée ou par chromatographie n'étant pas possible, ils ont été dosés, après identification, par ^1H (tableau I).

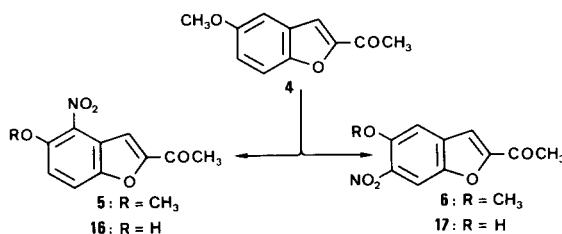
L'acétyl-2 méthoxy-4 benzofuranne (1) (2) donne des quantités à peu près équivalentes (tableau I) d'acétyl-2 méthoxy-4 nitro-5 benzofuranne (2) et d'acétyl-2 méthoxy-4 nitro-7 benzofuranne (3) (schéma 1).

Schéma 1



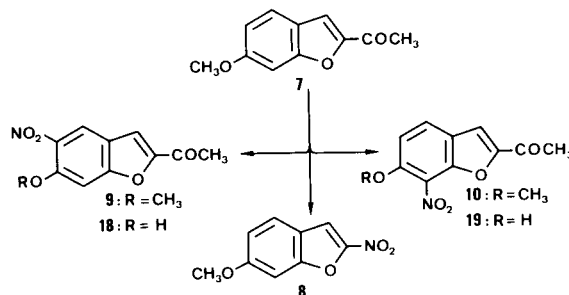
L'acétyl-2 méthoxy-5 benzofuranne (4) (2) fournit pour l'essentiel de l'acétyl-2 méthoxy-5 nitro-4 benzofuranne (5) et environ cinq fois moins de son isomère 6 (schéma 2).

Schéma 2



Le rendement global de nitration de l'acétyl-2 méthoxy-6 benzofuranne (7) (2) est limité par un fort déplacement de l'acétyle que nous avons déjà signalé, dans d'autres cas, en série benzofurannique (6) et qui conduit en l'occurrence au nitro-2 méthoxy-6 benzofuranne (8) (7). Cette nitration laisse aussi, toutefois, des quantités non négligeables et à peu près comparables d'acétyl-2 méthoxy-6 nitro-5 benzofuranne (9) et d'acétyl-2 méthoxy-6 nitro-7 benzofuranne (10) (schéma 3).

Schéma 3



La nitration de l'acétyl-2 méthoxy-7 benzofuranne (11) (2) s'effectue principalement sur le sommet 4 et accessoirement sur le sommet 6, en donnant ainsi, respectivement, les composés 12 et 13 (schéma 4).

Schéma 4

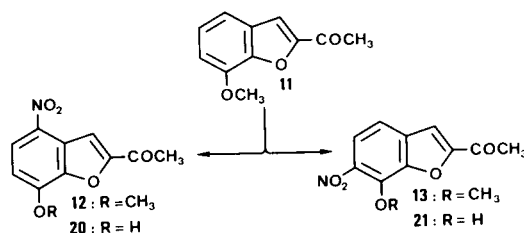


Tableau I
Nitration des acétyl-2 Bz-méthoxy benzofurannes

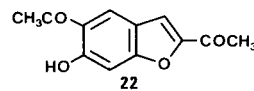
Cetone de depart	Composé	Rendement %		F ^o	D é r i v é s n i t r é s o b t e n u s	Analyses . Tr. % (a)		
		Dosé	Isolé			C	H	N
1	2	49	26	197	2,60 (s, COCH ₃) ; 4,30 (s, OCH ₃) ; 7,50 (d, H ₇) ; 8,05 (d, H ₆) ; 8,45 (sl, H ₃) ; J ₆₋₇ = 9 Hz.	56,27	3,82	6,01
	3	44	30	233	2,60 (s, COCH ₃) ; 4,10 (s, OCH ₃) ; 7,15 (d, H ₅) ; 8,10 (s, H ₃) ; 8,45 (d, H ₆) ; J ₅₋₆ = 9 Hz.	56,06	3,75	6,00
4	5	70	53	157	2,65 (s, COCH ₃) ; 4,05 (s, OCH ₃) ; 7,65 (d, H ₆) ; 7,95 (sl, H ₃) ; 8,15 (d, H ₇) ; J ₆₋₇ = 9 Hz.	55,92	3,95	5,80
	6	23	11	146	2,60 (s, COCH ₃) ; 4,00 (s, OCH ₃) ; 7,65 (s, H ₄) ; 7,85 (sl, H ₃) ; 8,35 (s, H ₇)	56,05	3,80	6,11
7	8	44	13	129 ^(b)				
	9	31	20	218	2,60 (s, COCH ₃) ; 4,00 (s, OCH ₃) ; 7,80 (s, H ₇) ; 7,95 (sl, H ₃) ; 8,40 (s, H ₄)	56,11	4,01	6,05
	10	23	10	176	2,55 (s, COCH ₃) ; 4,10 (s, OCH ₃) ; 7,50 (d, H ₅) ; 8,00 (s, H ₃) ; 8,10 (d, H ₄) ; J ₄₋₅ = 9 Hz.	55,95	3,98	5,91
11	12	57	43	186	2,60 (s, COCH ₃) ; 4,15 (s, OCH ₃) ; 7,40 (d, H ₆) ; 8,20 (s, H ₃) ; 8,40 (d, H ₅) ; J ₅₋₆ = 9 Hz.	56,25	3,75	6,14
	13	36,5	29	109	2,60 (s, COCH ₃) ; 4,30 (s, OCH ₃) ; 7,55 (d, H ₄) ; 7,80 (d, H ₅) ; 7,90 (s, H ₃) ; J ₄₋₅ = 9 Hz.	55,89	3,87	6,28

(a) C₁₁H₉NO₅. Calc. % : C : 56,17 ; H : 3,86 ; N : 5,95 . (b) Litt. F = 129° (6).

Il ressort de ces différents résultats qu'un méthoxyle détermine la nitration sur l'homocycle de l'acétyl-2 benzofuranne tout autant que sa réacétylation (2). Il convient de noter qu'à l'exception du remplacement de l'acétyle constaté dans le cas de l'acétyl-2 méthoxy-6 benzofuranne (7), cette nitration s'effectue sans réaction secondaire décelable, contrairement à ce qu'on observe fréquemment lors de l'acétylation des nitro-2 Bz-méthoxy benzofurannes (5). Elle permet ainsi d'accéder à des quantités utilisables de dérivés nitrés sur l'homocycle de l'acétyl-2 benzofuranne dont la formation à partir de ce composé lui-même reste des plus aléatoires (4).

Les dérivés nitrés et méthoxylés en question sont d'autant plus intéressants qu'ils peuvent être déméthylés très rapidement avec des rendements satisfaisants, au moyen du chlorure de pyridinium, en composés hydroxylés susceptibles d'une pharmacomodulation étendue. Nous avons

ainsi obtenu les acétyl-2 benzofurannes nitrés et hydroxylés **14** à **21** (tableau II) parmi lesquels il convient de distinguer l'acétyl-2 hydroxy-6 nitro-5 benzofuranne (**18**) comme analogue nitré de l'Euparone (**22**), à laquelle peuvent être imputées certaines propriétés biologiques de *Ruscus aculaetus* (7).



PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de rmn (tableaux I et II) de tous les composés nouveaux signalés ici ont été enregistrés à 60 MHz en solution à 8% dans le DMSO-d₆, en utilisant le TMS comme référence interne. Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm et les constantes de couplage en Hz.

Tableau 2

Déméthylation des acétyl-2 Bz-méthoxy Bz-nitro benzofurannes

Ether de départ		D é r i v é s h y d r o x y l é s f o r m é s			Analyses . Tr % (a)		
Composé	Rdt %	F °	r m n ¹ H (b)	C	H	N	
2	14	88	160	2,60 (s,COCH ₃) ; 7,35 (d,H ₇) ; 8,15 (d,H ₆) ; 8,20 (s1,H ₃) ; J ₆₋₇ = 9 Hz	54,25	3,20	6,40
3	15	90	256	2,60 (s,COCH ₃) ; 6,85 (d,H ₅) ; 8,00 (s,H ₃) ; 8,30 (d,H ₆) ; J ₅₋₆ = 9 Hz	54,32	3,19	6,37
5	16	90	247	2,60 (s,COCH ₃) ; 7,50 (d,H ₆) ; 7,95 (s1,H ₃) ; 8,00 (d,H ₇) ; J ₆₋₇ = 9 Hz	54,40	3,25	6,30
6	17	77	154	2,60 (s,COCH ₃) ; 7,50 (s,H ₄) ; 7,85 (s1,H ₃) ; 8,30 (s,H ₇)	54,30	3,12	6,51
9	18	85	158	2,55 (s,COCH ₃) ; 7,30 (s,H ₇) ; 7,90 (s1,H ₃) ; 8,40 (s,H ₄)	54,26	3,09	6,29
10	19	81	199	2,55 (s,COCH ₃) ; 7,10 (d,H ₅) ; 7,95 (s,H ₃) ; 7,95 (d,H ₄) ; J ₄₋₅ = 9 Hz	54,42	3,17	6,45
12	20	70	> 265	2,65 (s,COCH ₃) ; 7,05 (d,H ₆) ; 8,10 (s,H ₃) ; 8,20 (d,H ₅) ; J ₅₋₆ = 9 Hz	54,20	3,16	6,25
13	21	80	192	2,65 (s,COCH ₃) ; 7,40 (d,H ₄) ; 7,90 (d,H ₅) ; 7,95 (s,H ₃) ; J ₅₋₆ = 9 Hz	54,35	3,14	6,10

(a) C₁₀H₇NO₅. Calc. % : C : 54,31 ; H : 3,19 ; N : 6,33 .

(b) Dans les conditions opératoires utilisées, les OH sont indiscernables.

Technique générale de nitration.

Une solution constituée par 0,2 mole du méthoxybenzofuranne à nitrer dans 500 cm³ d'anhydride acétique est refroidie à 10°, puis on y ajoute, sous agitation, 0,24 mole d'acide nitrique (d = 1,52) à une vitesse telle que la température ne dépasse pas 15°. Des cristaux apparaissent quelques minutes après la fin de l'addition de l'acide nitrique. Après que le mélange réactionnel ait été maintenu entre 13° et 15° sous agitation pendant 45 minutes, on le verse rapidement dans 4 litres d'eau et abandonne une nuit sous agitation. Les cristaux sont filtrés, lavés à l'eau, séchés et recristallisés dans l'acétone d'où les composés **3**, **5**, **9** et **12** se séparent par refroidissement. L'évaporation de l'acétone fournit ensuite les composés **2**, **6**, **10** et **13** qui sont purifiés par recristallisation du chloroforme (**2**) de l'éthanol (**6**) ou du mélange cyclohexane-toluène (**10** et **13**). Le nitro-2 méthoxy-6 benzofuranne (**8**) est obtenu directement à l'état pur par chromatographie sur silice (élution au chloroforme) du résidu d'évaporation des eaux-mères de recristallisation de l'acétyl-2 méthoxy-6 nitro-7 benzofuranne (**10**).

Technique générale de déméthylation.

L'éther cétonique nitré (20 mmoles) est chauffé à l'ébullition au reflux pendant 1 minute avec le double de son poids de chlorure de pyridinium anhydre. Après léger refroidissement, le mélange réactionnel est versé

sur de la glace, le précipité formé est séparé par filtration, lavé à l'eau, séché puis purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (8-2) pour les composés *o*-hydroxynitrés **14**, **16**, **17**, **18**, **19** et **21** et un mélange en quantités égales des mêmes solvants pour les deux composés *p*-hydroxynitrés **15** et **20**.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) Article LXVI de la série: "Recherches sur le benzofuranne". LXV: J.-M. Clavel, J. Guillaumel, P. Demerseman et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.*, sous presse.
- (2) J.-M. Clavel, J. Guillaumel, P. Demerseman et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, 131 (1976).
- (3) R. Royer et L. René, *ibid.*, 1029 (1970).
- (4) G. Lamotte, P. Demerseman et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 1343 (1978).
- (5) J.-M. Clavel, J. Guillaumel, P. Demerseman et R. Royer, *ibid.*, sous presse.
- (6) R. Royer, L. René et P. Demerseman, *Chim. Thér.*, 139 (1973).
- (7) R. Royer, J.-P. Buisson et L. René, *Bull. Soc. Chim. France*, 4158 (1972).
- (8) J.-M. Clavel, J. Guillaumel, P. Demerseman et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.* **14**, 219 (1977).