

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 27 février 1983

L'acétylation des amides et nitriles coumariliques s'effectue lentement en donnant respectivement l'acétyl-5 coumarilamide et un mélange d'acide acétyl-5 coumarilique, d'acétyl-4 cyano-2 benzofuranne et d'acétyl-5 cyano-2 benzofuranne. Dans les mêmes conditions, les acétylations des dérivés Bz-méthoxylés de ces amides et nitriles coumariliques ont lieu rapidement, avec d'excellents rendements, en ortho ou en para méthoxyle, avec ou sans déméthylation selon les cas.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 177 (1984).

Dans le cadre d'une étude systématique de la réactivité des benzofurannes substitués en position 2 par un groupement électro-attractif, nous avons déjà déterminé l'orientation de l'acylation d'acétyl-2 benzofurannes et de nitro-2 benzofurannes Bz-méthoxylés [2,3], ainsi que celle de la nitration d'acétyl-2, de nitro-2, de carbéthoxy-2, de cyano-2 et de carboxamido-2 benzofurannes substitués ou non par un méthoxyle sur l'homocycle [4,5,6]. Il nous a semblé utile de compléter cette étude en précisant ce qu'il en est de l'acétylation des nitriles et amides coumariliques Bz-méthoxylés.

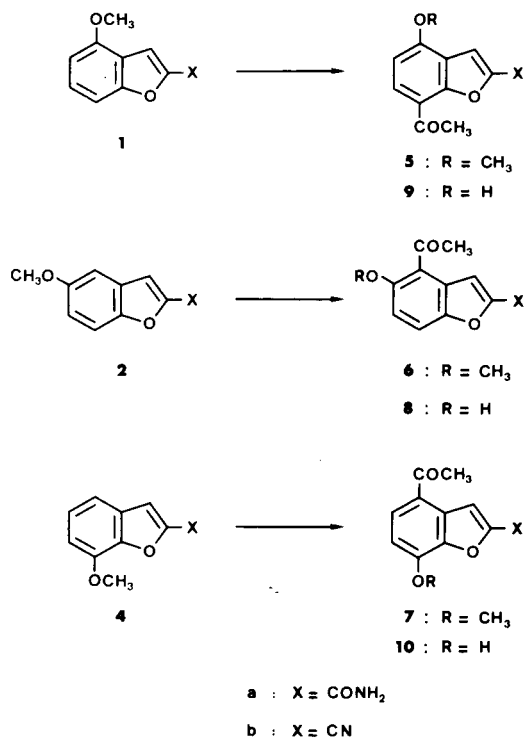
Outre l'intérêt intrinsèque qu'il pouvait présenter quant à la chimie du benzofuranne, un tel travail méritait d'autant plus d'être effectué qu'il devait fournir de nouvelles maitères premières plus ou moins apparentées à l'Euparone [7], et susceptibles d'une large pharmacomodulation pour la synthèse de composés destinés à une étude pharmacologique [8].

Nous avons ainsi traité comparativement les méthoxy-4 carboxamido-2 benzofuranne **1a** [9], méthoxy-5 carboxamido-2 benzofuranne **2a** [10], méthoxy-6 carboxamido-2 benzofuranne **3a** [10] et méthoxy-7 carboxamido-2 benzofuranne **4a** [9] et les quatre nitriles correspondants **1b**, **2b**, **3b** et **4b** [10] par un excès de chlorure d'acétyle (3 moles) et de chlorure d'aluminium (4 moles) dans le dichloromethane, pendant 24 à 48 heures, à la température ambiante.

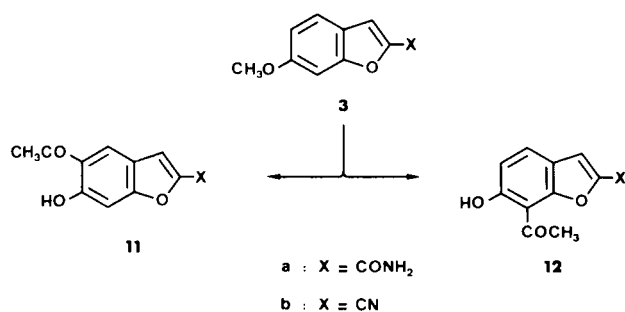
Ces acétylations sont généralement plus sélectives que les nitrations correspondantes [6]. C'est ainsi que les amides **1a**, **2a** et **4a**, ainsi que les nitriles **1b**, **2b** et **4b** réagissent avec des rendements quasiment quantitatifs (tableau I) sur une seule position, respectivement en 7, en 4 et en 4. Cependant, ces acétylations s'effectuent avec ou sans déméthylation concomitante selon les cas. Les amides **1a**, **2a** et **4a** donnent les cétones méthoxylées **5a**, **6a** et **7a**. Il en est de même des nitriles **1b** et **4b** qui fournissent les cétones méthoxylées **5b** et **7b**. Au contraire, l'acétylation du nitrile **2b** que affecte le sommet en *ortho* du méthoxyle conduit au dérivé hydroxylé **8b**.

Les éthers méthyliques **5a**, **5b**, **6a**, **7a** et **7b** sont démé-

thylés plus ou moins facilement en phénols **9a**, **9b**, **8a**, **10a** et **10b** (tableau II) au moyen du chlorure de pyridinium.



Contrairement à leurs isomères méthoxylés en 4, en 5 ou en 7, les dérivés méthoxy-6 coumariliques **3a** et **3b** réagissent en deux positions et toujours avec déméthylation. L'amide **3a** donne ainsi un mélange d'acétyl-5 hydroxy-6 coumarilamide **11a** et d'acétyl-7 hydroxy-6 coumarilamide **12a**, où domine celui-ci. Quant au nitrile **3b**, il fournit une majorité de dérivé acétylé en 7 **12b**, à côté d'une petite quantité d'un dérivé acétylé en 5 **11b** qui constitue un analogue cyané de l'Euparone (diacétyl-2,5 hydroxy-6 benzofuranne).



Les résultats obtenus ici confirment à quel point le méthoxyle placé sur l'homocycle facilite et oriente l'attaque électrophile des benzofurannes substitués en 2 par un groupement électro-attractif. C'est ainsi que l'acétylation de l'amide coumarilique **13** nécessite un temps de réaction de 195 heures, dans les mêmes conditions que celle de ses dérivés Bz-méthoxylés. Elle donne alors 85% environ du seul dérivé acétylé en **5 14**.

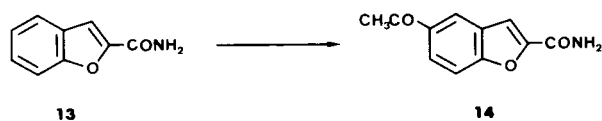


Tableau I

Acétylation des carboxamido-2 et cyano-2 Bz-méthoxy benzofurannes

Composé de départ	Cétone formée	Rdt %	F°	Solvant [a]	rmn ¹ H	Analyse, Trouvé % [b]		
						C	H	N
1a	5a	97	248	B	2,80 (COCH ₃), 4,00 (OCH ₃), 6,95 (H ₅ , J _o = 9 Hz), 7,60 (H ₃), 7,95 (H ₆ , J _o = 9 Hz), 8,00 (CONH ₂)	61,92	4,64	6,02
1b	5b	98	158	A	2,80 (COCH ₃), 4,1 (OCH ₃), 6,85 (H ₅ , J _o = 9 Hz), 7,65 (H ₃), 8,15 (H ₆ , J _o = 9 Hz)	66,82	4,19	6,49
2a	6a	95	204	B	2,65 (COCH ₃), 4,00 (OCH ₃), 7,40 (H ₆ , J _o = 9 Hz), 7,85 (H ₃), 7,90 (H ₇ , J _o = 9 Hz), 7,50 à 8,20 (CONH ₂)	61,89	4,71	6,07
2b	8b	98	178	B	2,80 (COCH ₃), 7,20 (H ₆ , J _o = 9 Hz), 7,70 (H ₇ , J _o = 9 Hz), 7,95 (H ₃), 12,40 (OH)	65,78	3,39	6,93
3a	11a	30 [c]	280	B	2,75 (COCH ₃), 7,10 (H ₇), 7,60 (H ₂), 8,40 (H ₄), 7,50 à 8,20 (CONH ₂), 12,40 (OH)	60,07	4,18	6,48
	12a	70	248	B	2,95 (COCH ₃), 7,00 (H ₅ , J _o = 9 Hz), 7,60 (H ₃), 7,95 (H ₆ , J _o = 9 Hz), 7,50 à 8,20 (CONH ₂), 12,70 (OH)	60,22	3,97	6,42
3b	11b	16,5 [c]	148	A	2,75 (COCH ₃), 7,10 (H ₇), 7,45 (H ₃), 8,10 (H ₄), 12,50 (OH)	65,62	3,38	7,03
	12b	81 [c]	134	A	2,90 (COCH ₃), 7,00 (H ₅ , J _o = 9 Hz), 7,45 (H ₃), 7,70 (H ₄ , J _o = 9 Hz), 13,25 (OH)	65,56	3,45	6,98
4a	7a	97	250	B	2,65 (COCH ₃), 4,10 (OCH ₃), 7,15 (H ₆ , J _o = 9 Hz), 8,05 (H ₅ , J _o = 9 Hz), 8,10 (H ₃), 7,50 à 8,40 (CONH ₂)	61,75	4,71	6,05
4b	7b	98	176	A	2,65 (COCH ₃), 4,10 (OCH ₃), 7,05 (H ₆ , J _o = 9 Hz), 8,00 (H ₅ , J _o = 9 Hz), 8,30 (H ₃)	66,75	4,12	6,54

[a] Solvant: A, deutériochloroforme; B, DMSO-d₆. [b] Calculé % pour les carboxamides méthoxylés: C, 61,80; H, 4,75; N, 6,00; pour les carboxamides hydroxylés: C, 60,27; H, 4,14; N, 6,39; pour les nitriles méthoxylés: C, 66,97; H, 4,21; N, 6,51; pour les nitriles hydroxylés: C, 65,67; H, 3,51; N, 6,96. [c] En composés dosés par rmn ¹H; isolé: 25% de **11a** et 11% de **12a**; 15% de **11b** et 80% de **12b**.

Le cas du nitrile coumarilique **15** est encore plus complexe puisqu'il en reste encore 15% d'inchangé après 550 heures de réaction. Celle-ci fournit des quantités à peu près comparables - aux environs de 20% - d'acétyl-7 coumarilique **16**, d'acétyl-4 cyano-2 benzofuranne **17** et d'acétyl-5 cyano-2 benzofuranne **18** qui peuvent être séparés, non sans difficulté, par chromatographie et dont les structures sont établies sans ambiguïté par leurs spectres de rmn ¹H et ir.

La différence de comportement de l'amide **13** et du nitrile **15** vaut d'être signalée. Elle tient sans doute à la nature des complexes qu'ils forment respectivement avec le chlorure d'aluminium.

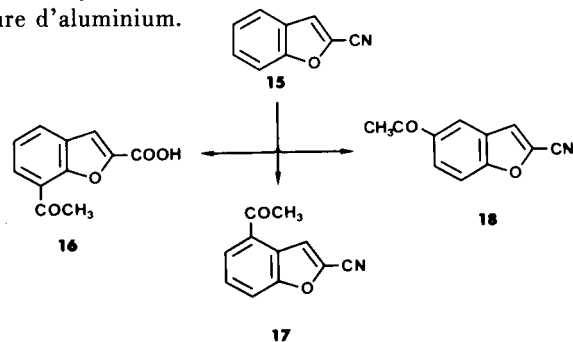


Tableau II

Déméthylation des acétyl carboxamides et des acétyl nitriles Bz-méthoxylés

Ether de départ	Phénol formé	Rdt %	F°	Solvant [a]	rmn ¹ H	Analyse Trouvé % [b]		
						C	H	N
5a	9a	70	> 300	B	2,80 (COCH ₃), 6,85 (H ₅ , J _o = 9 Hz), 7,75 (H ₃), 7,95 (H ₆ , J _o = 9 Hz), 7,95 (CONH ₂), 10,20 (OH)	60,47	4,07	6,24
5b	9b	94	255	B	2,65 (COCH ₃), 6,80 (H ₅ , J _o = 9 Hz), 7,95 (H ₆ , J _o = 9 Hz), 8,10 (H ₃), 11,70 (OH)	65,63	3,53	6,82
6a	8a	55	238	B	2,80 (COCH ₃), 7,10 (H ₆ , J _o = 9 Hz), 7,80 (H ₇ , J _o = 9 Hz), 7,90 (H ₃), 8,00 (CONH ₂), 11,85 (OH)	60,08	4,04	6,18
7a	10a	54	249	B	2,60 (COCH ₃), 7,00 (H ₆ , J _o = 9 Hz), 7,50 à 8,30 (CONH ₂), 7,90 (H ₅ , J _o = 9 Hz), 8,15 (H ₃), 11,30 (OH)	60,36	4,15	6,49
7b	10b	96	282	B	2,60 (COCH ₃), 7,10 (H ₆ , J _o = 9 Hz), 7,95 (H ₅ , J _o = 9 Hz), 8,35 (H ₃), 11,60 (OH)	65,79	3,62	7,07

[a] Solvant B, DMSO-d₆. [b] Calculé % pour les carboxamides: C, 60,27; H, 4,14; N, 6,39; pour les nitriles: C, 65,67; H, 3,51; N, 6,96.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de rmn ¹H (tableaux I et II) de tous les composés signalés ici ont été enregistrés à 60 ou 90 MHz, en solution à 5-8% dans le deutériochloroforme (A) ou le DMSO-d₆ (B) selon les cas, en utilisant le TMS comme référence interne. Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm et les constantes de couplage en Hz. Lorsque cela est nécessaire, la distinction (non mesurable à 60 MHz) du couplage H₃-H₇ [11] permet d'attribuer les signaux.

Technique générale d'acétylation (tableau I).

A une solution de 0,05 mole de méthoxybenzofuranne dans 400 ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute successivement, sous agitation, 0,15 mole de chlorure d'acétyle et, par petites portions, 0,2 mole de chlorure d'aluminium finement divisé, en maintenant la température entre 20° et 30°. Après que le mélange ait été maintenu à la température ambiante, sous agitation, pendant 24 heures (cas des nitriles) ou 48 heures (cas des amides), on le verse dans 1 litre d'une solution glacée d'acide chlorhydrique 0,15 N. Après décomposition totale du complexe, on filtre les cristaux et épuise la phase aqueuse au chloroforme. Après lavage à l'eau puis séchage sur sulfate de sodium, la phase organique est évaporée jusqu'à siccité. Le résidu est réuni aux cristaux précédents et l'ensemble est analysé en rmn.

Les composés obtenus sont ensuite purifiés par recristallisation dans le nitrométhane (**5a**, **6a**, **7a**) ou le toluène (**5b**, **7b**, **8b**) par recristallisation fractionnée dans le nitrométhane puis l'éthanol (**11a** et **12a**) ou par chromatographie sur silice avec élution au toluène (**11b** et **12b**) pour séparer les isomères.

Technique générale de déméthylation des dérivés méthoxylés (tableau II).

On chauffe à l'ébullition, au reflux, pendant 3 minutes, 0,04 mole du méthoxybenzofuranne avec 10 fois 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 recristallisation dans l'éthanol.

Acétylation de l'amide coumarilique **13**.

A une suspension de 4,025 g (0,025 mole) d'amide **13** [10] dans 200 ml de dichlorométhane, on ajoute successivement 5,9 g (0,075 mole) de chlorure d'acétyle, puis, en petites portions, sous agitation, 13,5 g (0,1 mole)

de chlorure d'aluminium pulvérisé, dont l'addition provoque la dissolution complète des réactifs.

Après abandon pendant 195 heures à 20°, le mélange réactionnel est décomposé en le versant dans 200 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N glacé. Le traitement usuel fournit 4,55 g d'un produit brut qui, après recristallisation dans le nitrométhane, laisse, 4,25 g (84%) d'acétyl-5 benzofuranne carboxamide-2 **14** sous forme de microcristaux beiges, F = 193°; rmn 90 MHz (DMSO): 2,56 (s, CH₃), 7,70 (d, H₃, J₃₋₇ = 0,8 Hz), 7,75 (d de d, H₇, J₇₋₆ = 9 Hz, J₇₋₃ = 0,8 Hz), 8,05 (d de d, H₆, J₆₋₇ = 9 Hz, J₆₋₄ = 2,5 Hz), 8,50 (d, H₄, J₄₋₆ = 2,5 Hz), 7,50 à 8,20 (ép. CONH₂).

Anal. Calculé pour C₁₁H₉NO₃: C, 65,02; H, 4,46; N, 6,89. Trouvé: C, 64,98; H, 4,50; N, 6,78.

Acétylation du cyano-2 benzofuranne **15**.

A une solution constituée par 3,57 g de cyano-2 benzofuranne [10] (0,025 mole) et 5,9 g (0,075 mole) de chlorure d'acétyle dans 50 ml de dichlorométhane, on ajoute sous agitation en petites portions 13,5 g (0,1 mole) de chlorure d'aluminium. Après 550 heures d'abandon à 20°, le mélange réactionnel est décomposé par l'acide chlorhydrique 0,1 N et traité ensuite selon l'usage, ce qui fournit 4,6 g d'un mélange de composés dont la séparation est fait par chromatographie sur colonne de silice avec élution par le toluène. Outre 0,6 g de résines insolubles dans le toluène, la séparation donne successivement les produits suivants:

Le composé **15** est d'abord obtenu en rendement de 14% (0,5 g).

Le composé **16**, acide acétyl-7 benzofuranne carboxylique-2, est ensuite récupéré en rendement de 18% (0,9 g) (cyclohexane-toluène 1/1), F = 134°; rmn ¹H 90 MHz (deutériochloroforme): 2,60 (s, CH₃), 7,30 à 7,75 (m, 3H arom), 7,65 (s, H₃).

Anal. Calculé pour C₁₁H₈O₄: C, 64,71; H, 3,95. Trouvé: C, 64,80; H, 3,81.

Le composé **17**, acétyl-4 cyano-2 benzofuranne, est séparé en rendement 19% (0,9 g) (cyclohexane), F = 118°; rmn ¹H 90 MHz (deutériochloroforme): 2,70 (s, CH₃), 7,60 à 7,80 (m, 2H arom), 7,90 (d de d, H₅, J₅₋₆ = 9 Hz, J₅₋₇ = 2,5 Hz), 8,20 (d, H₃, J₃₋₇ = 0,8 Hz); ir (bromure de potassium): ν 2210 cm⁻¹ (C≡N).

Anal. Calculé pour C₁₁H₇NO₂: C, 71,35; H, 3,81; N, 6,96. Trouvé: C, 71,26; H, 3,70; N, 6,88.

Enfin, le composé **18**, acétyl-5 cyano-2 benzofuranne, est élué (cyclo-

xane) en rendement de 21% (1 g), F = 140°; $\text{rnm } ^1\text{H}$ 90 MHz (deutério-chloroforme): 2,65 (s, CH₃), 7,55 (d, H₃, J₃₋₇ = 0,8 Hz), 7,65 (d, H₇, J₇₋₆ = 9 Hz), 8,20 (d de d, H₆, J₆₋₇ = 9 Hz, J₆₋₄ = 2,5 Hz), 8,35 (d, H₄, J₄₋₆ = 2,5 Hz); ir (bromure de potassium): ν 2210 cm^{-1} (C≡N).

Anal. Trouvé: C, 71,42; H, 3,75; N, 6,79.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

[1] Article LXIX de la série: "Recherches sur le benzofuranne", LXVIII: J. Einhorn, P. Demerseman et R. Royer, *Can. J. Chem.*, sous presse.

[2] J.-M. Clavel, J. Guillaumel, P. Demerseman et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, 131 (1976).

[3] J.-M. Clavel, J. Guillaumel, P. Demerseman et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 279 (1982).

[4] J.-P. Bachelet, J.-M. Clavel, P. Demerseman et R. Royer, *ibid.*, **19**, 737 (1982).

[5] G. Lamotte, P. Demerseman et R. Royer, *ibid.*, **15**, 1343 (1978).

[6] J.-P. Bachelet, P. Demerseman et R. Royer, *ibid.*, sous presse.

[7] J.-M. Clavel, J. Guillaumel, P. Demerseman et R. Royer, *ibid.*, **14**, 219 (1977).

[8] J.-P. Riffaud, C. Dupont, J.-M. Clavel et R. Royer, *Ann. Pharm. France*, sous presse.

[9] L. René, J.-P. Buisson et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, 475 (1974).

[10] L. René et R. Royer, *ibid.*, 4329 (1971).

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

English Summary.

The acetylation of coumarilic amides and nitriles gave slowly 5-acetylcoumarilamide and a mixture of 5-acetylcoumarilic acid, 4-acetyl-2-cyanobenzofuran and 5-acetyl-2-cyanobenzofuran. Using the same conditions, the acetylation of methoxy derivatives of these amides and nitriles gave rapidly and in high yields, the corresponding *ortho* and *para* derivatives with or without demethylation.