

Tableau 1. Transformation du nitro-2 benzofuranne 1a en présence de $AlCl_3$

Agent d'acylation moles ^a	$AlCl_3$ moles ^a	Temps h	2a ^b	Rdt% 3a ^c	4a ^c	
CH_3COCl	0.2	2	5	0	0	traces
—	1.1	1.1	24	traces	64	traces
—	2	2	3	4	59	10
—	2	2	5	5	68	10
—	2	2	8	7	69	19
—	2	2	18	0	66	21
—	2	2	24	0	65	21
—	4	2	2.5	2	60	26
—	4	4	2.5	traces	57	42
—	4	4	5	traces	59	36
—	10	2	2.5	5	66	9
—	10	10	2.5	traces	55	39
$(CH_3CO)_2O$	2	2	5	2	12	0
—	2	4	5	15	59	25

^aPour 1 mole de nitro-2 benzofuranne.^bRendement en produit isolé.^cRendement déterminé par dosage RMN.Tableau 2. Transformation du nitro-2 benzofuranne 1a en présence de $TiCl_4$

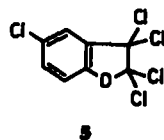
Agent d'acylation moles ^a	$TiCl_4$ moles ^a	t°C	Temps h	Rdt% 2a ^b	3a ^c	
CH_3COCl	1.1	1.1	0	5	11	0
—	2	2	0	5	39	11
—	2	2	20	5	38	8
—	2	2	0	18	47	13
—	2	4	0	5	62	15
—	2	6	0	5	65	15
—	2	6	0	18	65	16
—	2	6	0	72	49	20
—	6	6	0	5	58	24
$(CH_3CO)_2O$	2	2	0	5	0	0
—	2	6	0	5	59	12

^aPour 1 mole de nitro-2 benzofuranne; ^bRendement en produit isolé;^cRendement déterminé par dosage RMN.

Nous avons vérifié qu'une transformation similaire du nitro-2 benzofuranne 1a peut être assurée par d'autres chlorures d'acides que le chlorure d'acétyle.

Il faut enfin préciser que certains dérivés du nitro-2 benzofuranne y sont également sujets. C'est le cas du chloro-5 nitro-2 benzofuranne 1b⁸ qui donne du trichloro-2,3,5 benzofuranne 2b, de la dichloro-3,5 coumaranone-2 3b et de l'acétoximino-2 dichloro-3,5 coumaranne 4b sous l'action du chlorure d'acétyle et du chlorure d'aluminium dans des conditions comparables. Il n'en est pas de même du méthoxy-5 nitro-2 benzofuranne qui, dans ces conditions, se prête normalement, le plus souvent, à l'acétylation attendue, quoiqu'il subisse parfois une chloration inhabituelle de l'homocycle sur laquelle nous reviendrons prochainement.

Bien qu'il se comporte à peu près comme le nitro-2 benzofuranne 1a sous l'action du chlorure d'aluminium, le chloro-5 nitro-2 benzofuranne 1b réagit de façon assez différente avec le chlorure de titane. En effet, comme il est montré sur le Tableau 3, ce dérivé chloré ne donne pas facilement de dichloro-3,5 coumaranone-2 3b, tandis qu'il fournit, en plus du trichloro-2,3,5 benzofuranne 2b, un composé dont les spectres de masse et de RMN ¹H et ¹³C indiquent sans conteste qu'il s'agit du pentachloro-2,2,3,3,5 coumaranne 5.

Tableau 3. Transformation du chloro-5 nitro-2 benzofuranne 1b à 20°C en présence de $TiCl_4$

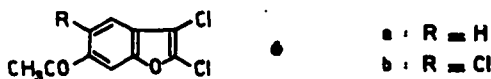
CH_3COCl moles ^a	$TiCl_4$ moles ^a	Temps h	3b ^c	Rdt% 2b ^b	5 ^d
1.1	1.1	5	0	0	0
2	2	5	0	7	0
2	4	5	0	31	0
2	6	5	0	31	0
2	6	18	5	35 ^e	20 ^e
2	6	72	0	0	44
2	12	72	0	0	54
6	6	5	traces	44	0
6	6	72	0	74	0

^aPour 1 mole de chloro-5 nitro-2 benzofuranne; ^bRendement en produit isolé; ^cRendement déterminé par dosage RMN.

Dans ce cas, le rendement en trichloro-2,3,5 benzofuranne 2b semble dépendre davantage encore de la durée de la réaction que des quantités de chlorure de titane et de chlorure d'acétyle engagées. La formation du dérivé pentachloré 5 est conditionnée par les proportions relatives de chlorure de titane et de chlorure d'acétyle mais, également, par la prolongation du temps de réaction. Il se trouve par ailleurs que le chloro-5 nitro-2 benzofuranne 1b a nettement moins tendance à fournir une chloro-3 coumaranone-2 que le nitro-2 benzofuranne 1a.

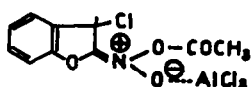
Les transformations considérées ici des nitro-2 benzofurannes 1a et 1b ne procèdent vraisemblablement pas d'un seul mais de plusieurs mécanismes. Il ne s'agit pas de processus radicalaires car les résultats obtenus ne sont pratiquement pas différents lorsqu'on opère dans l'obscurité ou en oxygénation forcée.

Quoi qu'il en soit, nous avons constaté que les chloro-3 coumaranones-2 3a ou 3b ne donnent pas les dérivés polychlorés 2a, 2b ou, éventuellement, 5, lorsqu'on les traite dans les mêmes conditions que les nitro-2 benzofurannes 1a et 1b. Nous nous sommes assurés par ailleurs que le dérivé pentachloré 5 ne peut pas non plus être obtenu de cette façon à partir du dérivé trichloré 2b. Nous avons enfin vérifié que les dérivés acétoxinés 4a ou 4b ne fournissent ni chloro-3 coumaranones-2 3a ou 3b, ni dichloro-2,3 benzofurannes 2a ou 2b sous l'action de chlorure d'aluminium et de chlorure d'acétyle. Toutefois, en traitant séparément les dichloro-2,3 benzofuranne 2a et trichloro-2,3,5 benzofuranne 2b par le chlorure d'acétyle et le chlorure d'aluminium dans le chlorure de méthylène, on obtient uniquement et avec d'excellents rendements, les acétyl-6 dichloro-2,3 benzofuranne 6a et acétyl-6 trichloro-2,3,5 benzofuranne 6b. Or, ces cétones ne se forment pas à partir des nitro-2 benzofurannes 1a et 1b, même sous l'action de larges excès de chlorure d'aluminium et de chlorure d'acétyle. Cela laisse supposer que les dichloro-2,3 benzofurannes 2a et 2b ne proviennent pas directement des nitro-2 benzofurannes 1a et 1b eux-mêmes mais d'intermédiaires non identifiés.



Il convient en outre de signaler que, contrairement au chlorure d'aluminium, le chlorure de titane ne provoque pas l'acétylation en 6 des dichloro-2,3 et trichloro-2,3,5 benzofurannes 2a et 2b.

Il est vraisemblable que l'attaque des nitro-2 benzofurannes qui implique simultanément le chlorure d'aluminium et le chlorure d'acétyle, s'effectue par addition 1.4 de ce dernier, en donnant un complexe du type:



Les chloro-3 coumaranones-2,3 et les dérivés acétoxinés 4 résulteraient alors de la décomposition d'un tel intermédiaire, lors du traitement par l'eau. Bien qu'accessoire dans l'occurrence, la formation des dichloro-2,3 benzofurannes 2 reste plus difficile à expliquer.

La transformation des nitro-2 et chloro-5 nitro-2 benzofurannes 1a et 1b par le chlorure de titane est nette-

ment différente de celle observée avec le chlorure d'aluminium, notamment en ce qu'elle ne donne jamais de dérivé acétoxiné, tandis qu'elle se solde pour l'essentiel par une chloration de l'hétérocycle. On constate d'autre part que le chlore en 5 sur l'homocycle du nitro-2 benzofuranne favorise cette chloration puisqu'il rend possible la production du dérivé pentachloré 5. Il faut toutefois noter que celui-ci se forme seulement lorsqu'on opère en présence d'un excès de chlorure de titane par rapport au chlorure d'acétyle. Cela révèle un effet chlorant, direct ou indirect, de cet halogénure métallique, au moins dans les conditions de la transformation considérée.

Les mécanismes de la transformation des nitro-2 benzofurannes par le chlorure de titane pourraient bien ne pas être les mêmes que ceux qui président à la transformation de ces mêmes dérivés par le chlorure d'aluminium. En effet, plutôt que de provoquer l'addition 1.4 du chlorure d'acétyle sur les dérivés en question, en se complexant lui-même sur leur groupement nitro, le chlorure de titane pourrait bien s'associer aux nitro-2 benzofurannes d'une manière différente, susceptible d'entraîner une réduction de ce groupement dont il est connu^{7,10} qu'elle se solde en définitive par la formation de coumaranone. Or, nous avons déjà constaté qu'une chloration en 3 de l'hétérocycle du benzofuranne peut survenir au cours d'une réduction similaire par un halogénure métallique.¹¹ Les faits démontrent en l'occurrence que ce processus de chloration peut aller beaucoup plus loin.

Le comportement des nitro-2 benzofurannes 1a et 1b dans les conditions de l'acylation selon Friedel et Crafts est assez singulier et différent de celui du nitrobenzène, par exemple,¹² pour confirmer ce que nous avons précédemment indiqué quant au caractère de type éthy-lénique de la liaison 2,3 de l'hétérocycle du benzofuranne.¹³ Nous exposerons du reste, par ailleurs, à ce sujet, que le β -nitro-styrène fournit lui-même un dérivé acétoxiné α -chloré comparable à ceux que nous avons obtenus ici à partir des nitro-2 benzofurannes 1a et 1b.

PARTIE EXPERIMENTALE

Une solution à 3% en poids du dérivé nitré 1a ou 1b dans le dichlorométhane est refroidie à 0°C et on y ajoute, sous agitation, les quantités requises de chlorure d'acétyle puis, en une seule fois, de chlorure d'aluminium ou de chlorure de titane(IV). On poursuit l'agitation, pendant le temps voulu, à 0°C pour éviter la résinification dans le cas du dérivé nitré 1a et à 20°C pour empêcher la précipitation du complexe intermédiaire dans le cas du dérivé nitré 1b. On traite ensuite par HCl 0.1 N à 0°C, extrait au chloroforme, lave la phase organique à l'eau, la sèche sur SO_2Na_2 et en évapore le solvant, sous pression réduite, à une température de 30°C au maximum.

Le dosage par RMN des coumaranones 3a ou 3b et des dérivés acétoxinés 4a ou 4b est effectué, en premier lieu, sur une partie aliquote (environ 0.1 g) du résidu, après y avoir ajouté une quantité connue de *para*-nitrobenzaldéhyde comme étalon interne, en prenant les moyennes de cinq intégrations des signaux correspondants, d'une part, au groupe CHO du *para*-nitrobenzaldéhyde et, d'autre part, soit au proton en 3 des coumaranones 3a ou 3b, soit à l'acétoxy de des dérivés acétoxinés 4a ou 4b. La précision de ce dosage est de $\pm 2\%$.

Les dérivés acétoxinés 4a ou 4b peuvent être séparés directement à l'état pur, du produit brut de la réaction en lavant celui-ci, à température ambiante, d'abord à l'acétone (qui, à raison de 2 cm³/g, dissout alors les dérivés nitrés 1a ou 1b récupérés éventuellement, les dérivés chlorés 2a ou 2b et 5 et les coumaranones 3a ou 3b) puis au cyclohexane. Après élimination du solvant, l'extrait acétonique précédent est épuisé au pentane,

vers 20°C, pour en tirer les benzofurannes chlorés 2a ou 2b et, le cas échéant, 5, qui sont purifiés par chromatographie sur colonne d'alumine, avec élution au pentane. Le résidu insoluble dans le pentane est constitué par les coumaranones 3a ou 3b qu'on recrystallise deux fois dans l'éther de pétrole à -20°C.

Les proportions relatives des composés 2b, 3b et 4b obtenus, dans chaque essai, à partir du dérivé chloré et nitré 1b ne sont guère différentes de celles des composés 2a, 3a et 4a formés à partir du dérivé nitré non chloré 1a.

Bien que les produits résultant du traitement du nitro-2 benzofuranne 1a par les chlorures de benzoyle ou d'acétyloyle n'aient pu être analysés aussi complètement, leur étude par RMN a permis d'y identifier la coumaranone 3a.

Les acétylations des dichloro-2,3 et trichloro-2,3,5 benzofurannes 2a et 2b ont été assurées, avec des rendements de 95% dans le dichlorométhane, respectivement à 0°C, pendant 18 h, avec des quantités proportionnelles à 2 moles de chlorure d'acétyle et 2 moles de chlorure d'aluminium ou à 20°C, pendant 72 h, avec des quantités correspondant à 2 moles et 6 moles de ces réactifs.

Caractéristiques des produits isolés

Les spectres de RMN ont été enregistrés à 60 MHz pour le proton et à 25.2 MHz pour le ¹³C, en solution dans le deutériochloroforme et, parfois, en outre, dans l'hexadeutériobenzène, en utilisant le TMS comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en p.p.m.

Les points de fusion ont été déterminés au banc "KOFER" ou au capillaire pour T° < 80°C et ne sont pas corrigés.

Les spectres de masse ont été effectués sous impact électronique et par ionisation chimique dans le cas des dérivés 4a et 4b pour vérifier qu'il ne s'agissait pas de N-oxides. Les valeurs obtenues (M⁺ ou MH⁺) sont cohérentes avec les structures déterminées par RMN. Le composé 5 fournit un spectre de masse (70 eV) compatible avec la structure proposée (5 Cl) mais ne donne pas d'ion MH⁺ en ionisation chimique par l'isobutylène.

Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à ±0.3% de la théorie pour les éléments indiqués.

-2a^o RMN ¹H: massif aromatique de 7.3 à 7.7. RMN ¹³C: C₂: 137.5; C₃: 108.3; C_{3a}: 126.2; C₄: 118.2; C₅: 123.7; C₆: 125.2; C₇: 111.0; C_{7a}: 152.1.

-3a C₉H₅ClO₂ (C, H, Cl, O). F = 85°C, aiguilles orangées. RMN ¹H: H₃: 5.45; massif aromatique 4H: 7.05 à 7.65. RMN ¹³C: C₂: 170.9; C₃: 49.0; C_{3a}: 124.4; C₄, C₅: 125.2₅ et 125.9; C₆: 131.7; C₇: 111.4; C_{7a}: 153.5.

-4a C₁₀H₇ClNO₂ (C, H, Cl, N, O). F = 208-210°C, microcristaux incolores. RMN ¹H: OCOCH₃: 2.25; H₃: 5.95; massif aromatique 4H: 7.1 à 7.5. RMN ¹³C: CH₃: 19.1; C=O: 167.2; C₂: 161.6; C₃: 51.1; C_{3a}: 124.6; C₄, C₅, C₆: 125.3, 126 et 132; C₇: 111.2; C_{7a}: 165.

-2b C₉H₅Cl₂O (C, H, Cl). F = 77.5°C, aiguilles incolores (du pentane à -20°C). RMN ¹H: H₄: 7.45 (m); H₆, H₇: 7.30 (m). RMN ¹³C: H₄: 7.2; H₆: 7.4; H₇: 7.15; J₄₋₆: 2 Hz; J₆₋₇: 9 Hz. RMN

¹³C: C₂: 139.3; C₃: 103.1; C_{3a}, C₅: 127.7, et 130.1; C₄: 118.2; C₆: 125.8; C₇: 112.4; C_{7a}: 150.6.

-3b C₉H₄Cl₂O₂ (C, H, Cl). F = 80.5°C, aiguilles orangées. RMN ¹H: H₃: 5.4; H₄: 7.45; H₆: 7.1; H₇: 7.4; J₄₋₆: 2 Hz; J₆₋₇: 9 Hz. RMN ¹³C: H₄: 7.45; H₆: 6.95; H₇: 6.4; H₇: 6.95; J₄₋₆: 2 Hz; J₆₋₇: 9 Hz. RMN ¹³C: C₂: 170.2; C₃: 48.6; C_{3a}: 125.9; C₄: 126.0; C₅: 129.5; C₆: 130.5; C₇: 112.7; C_{7a}: 151.8.

-4b C₁₀H₇Cl₂NO₂ (C, H, Cl, N). F = 218-220°C, microcristaux incolores. RMN ¹H: OCOCH₃: 2.25; H₃: 5.95; massif aromatique 3H: 7.05 à 7.5. RMN ¹³C: CH₃: 19.1; C=O: 167; C₂: 161.1; C₃: 50.6; C_{3a} et C₅: 126.3, et 130.7; C₄ et C₆: 126.1 et 132; C₇: 112.4; C_{7a}: 153.7.

-5 C₉H₅Cl₃O (C, H, Cl). F = 64°C, fines aiguilles incolores (du pentane). RMN ¹H: (CDCl₃) H₄: 7.6; H₆: 7.45; J₄₋₆: 2 Hz; H₇: 7; J₆₋₇: 9 Hz. (C₆D₆) H₄: 7.3; H₆: 6.75; J₄₋₆: 2 Hz; H₇: 6.25; J₆₋₇: 9 Hz. L'intégration du doublet de H₇ est utilisée pour le dosage. RMN ¹³C: C₂: 121.6; C₃: 92.1; C_{3a} et C₅: 130.3 et 131.3; C₄ et C₆: 124.4 et 132.6; C₇: 113.5; C_{7a}: 151.6. C₂ dont le temps de relaxation est très long n'apparaît qu'en présence d'acétyl acétate de chrome.

-6a C₁₀H₆Cl₂O₂ (C, H, Cl). F = 94°C, aiguilles jaune pâle (de l'éther de pétrole à -20°C). RMN ¹H: COCH₃: 2.65; H₄: 7.5; H₅: 7.9; H₇: 8; J₄₋₅: 9 Hz; J₅₋₇: 1.5 Hz. RMN ¹³C: CH₃: 26.6; C=O: 196.5; C₂: 141.2; C₃: 108.9; C_{3a}: 130.3; C₄: 118.3; C₅: 124.2; C₆: 134.8; C₇: 111.5; C_{7a}: 152.

-6b C₁₀H₅Cl₃O₂ (C, H, Cl). F = 90.5°C, aiguilles jaunes (du pentane à -20°C). RMN ¹H: COCH₃: 2.75; H₄: 7.70 (s); H₇: 7.80 (s).

Remerciements—Nous remercions vivement le Professeur D. H. Barton des utiles conseils qu'il nous a donnés pour réaliser et interpréter le présent travail.

BIBLIOGRAPHIE

- R. Royer, L. René, P. Demerseman, R. Cavier et J. Cénac, *Chim. Ther.* 6, 79 (1971).
- R. Cavier, J. Cénac, R. Royer et L. René, *Chim. Ther.* 7, 361 (1972).
- R. Cavier, J. Cénac, R. Royer, J.-P. Buisson, L. René, G. Lamotte et P. Demerseman, *Chim. Ther.* 8, 319 (1973).
- J.-P. Buisson, R. Cavier, J. Lemoine, L. René et R. Royer, *Eur. J. Med. Chem.* 10, 43 (1975).
- R. Cavier et J. Cénac, *Ann. Pharm. Fr.* 34, 139 (1976).
- R. Royer, L. René, R. Cavier et J. Lemoine, *Eur. J. Med. Chem.* sous presse.
- R. Stoermer et O. Richter, *Ber.* 30, 2094 (1897).
- R. Royer, P. Demerseman et L. René, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3740 (1970).
- R. Stoermer, *Ann. Chem.* 312, 316 (1899).
- R. Stoermer et B. Kahlert, *Ber.* 35, 1640 (1902).
- P. Demerseman, G. Flad, N. Platzler et R. Royer, *J. Heterocycl. Chem.* 14, 803 (1977).
- F. Stockhausen et L. Gattermann, *Ber.* 25, 3521 (1892).
- O. Chalvet, R. Royer et P. Demerseman, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1483 (1970).