

ACYLOXYALKYLIDÈNPHOSPHORANES—III

ETUDE DES ω -ACYLOXYBENZYLIDÈNETRIPHÉNYLPHOSPHORANES. NOUVELLE VOIE D'ACCÈS AUX BENZOFURANNES¹

A. HERCOUET et M. LE CORRE*

Laboratoire de Synthèse Organique, Avenue du Général Leclerc, ERA No. 477, 35042 Rennes, Cedex, France

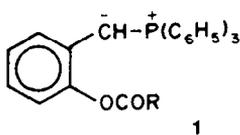
(Received in France 10 July 1980)

Abstract—The intramolecular condensation of *o*-acyloxybenzylidetriphenylphosphoranes leads to acylated products in *t*-BuOH and to benzofurans in toluene. Mechanistic aspects are discussed. A general method is described for the synthesis of benzofurans from *o*-cresols, *o*-hydroxybenzyl alcohols, and deactivated phenols.

Résumé—Les *o*-acyloxybenzylidène phosphoranes conduisent, à la suite d'une condensation intramoléculaire à des produits d'acylation dans le *t*-BuOH, et aux benzofurannes dans le toluène. Le mécanisme de cette évolution est discuté. Une voie d'accès générale aux benzofurannes est décrite à partir des *o*-crésols, de l'alcool *o*-hydroxybenzyle et des phénols désactivés.

Nous avons montré² que les ylures-esters de formule générale $(C_6H_5)_3P=CH-(CH_2)_n-OCOR$, c'est-à-dire porteurs d'une fonction ester *d'alkyle*, qui donnent lieu à une double acylation intermoléculaire en milieu protique (*t*-BuOH), se cyclisent en milieu aprotique (toluène) en dihydro-2,3 furannes ($n = 2$) ou dihydro-3,4 (2H)-pyrannes ($n = 3$). Afin de préciser le domaine d'application de cette réaction d'hétérocyclisation, il nous a paru intéressant d'examiner le comportement des esters *d'aryle* à la fois plus électrophiles et plus aptes à donner une réaction d'acylation en raison du caractère nucléofuge plus prononcé des ions phénates.

La facilité d'accès aux dérivés de l'*o*-crésol et la possibilité de définir une nouvelle voie d'accès aux benzofurannes nous a conduits à retenir pour cette étude les phosphoranes 1:



Les essais réalisés sur le dérivé *o*-benzoyloxy ($R = C_6H_5$) ont permis tout d'abord de montrer que la désactivation de la fonction ylure qui résulte de la conjugaison avec le noyau aromatique est compensée par l'augmentation de réactivité du carbonyle. On constate en effet que, l'action d'une base (*t*-BuOK ou *t*-AmONa) sur le sel de phosphonium 2 (Schéma 2) entraîne bien la libération de l'ylure (coloration jaune caractéristique et formation d'*o*-benzoyloxystyrène par action de HCHO) mais, comme dans le cas des phosphorane-esters précédents, on observe quelque soit le solvant, une décoloration pratiquement instantanée.

Cette disparition de l'ylure résulte d'une réaction intramoléculaire dont l'orientation est contrôlée par la nature du solvant.

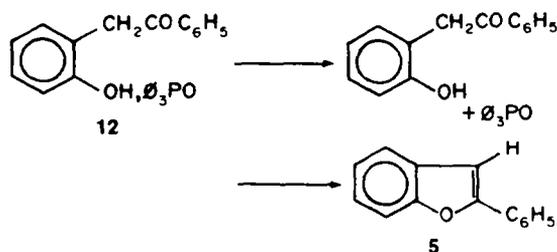
Milieu aprotique. Dans le toluène on observe, bien que la coupure acylante soit favorisée, la même orientation qu'avec les esters *d'alkyle*: formation exclusive du dérivé benzofurannique (voie a du Schéma 2).

Si l'on admet pour l'hétérocyclisation un mécanisme analogue à celui de la réaction de Wittig,³ ce résultat

signifie que le facteur favorable à l'hétérocyclisation: stabilisation du carbanion par la conjugaison avec le noyau aromatique l'emporte sur le facteur favorable à l'acylation (fonction ester *d'aryle*).

Milieu protique. Dans l'alcool *t*-butylique on constate, par contre, que l'addition de la quantité équimolaire de *t*-BuOK à une solution de sel de phosphonium dans *t*-BuOH conduit au composé 12 (solide blanc, F: 104°) dont la structure a été démontrée par analyse et étude spectrale. Ce composé présente en IR une forte bande d'absorption à 1675 cm^{-1} , c'est-à-dire dans le domaine des carbonyles; en RMN ¹H (CDCl₃), un singulet d'intensité 2 situé à 4.8 ppm correspondant à un méthylène non couplé; en RMN ¹³C, un sextuplet à 39.9 ppm ($J_{C-H} = 127.5$ Hz, $^3J_{C-H} = 4.4$ Hz) dû au méthylène, un signal à 199.3 (C=O) et à 157.4 (C-O) (l'absence de couplage P-C dans ce dernier signal permet d'exclure l'existence d'une liaison P-OAr); en RMN ³¹P (CDCl₃), un singulet à +30.34 ppm (+27.97 ppm dans C₆D₆) c'est-à-dire dans le domaine du phosphore P(IV); et en spectrographie de masse deux pics importants à m/z 278 (C₁₈H₁₅PO)⁺ correspondant à (C₆H₅)₃PO et à m/z 211 (C₁₄H₁₁O₂)⁺ correspondant à (HO-C₆H₄-CH₂COC₆H₅).

La décomplexation de ce composé par un acide fort confirme cette structure; il se forme quantitativement en présence d'une quantité catalytique d'HCl ou d'acide *p*-toluène sulfonique, le phényl-2 benzofuranne avec libération de (C₆H₅)₃PO et d'H₂O, résultat, sans aucun doute, dû à la cyclisation bien connue⁴ d'une *o*-hydroxybenzylcétone (Schéma 1); Quelques complexes phénol-oxyde de triphénylphosphine ont déjà été signalés.⁵



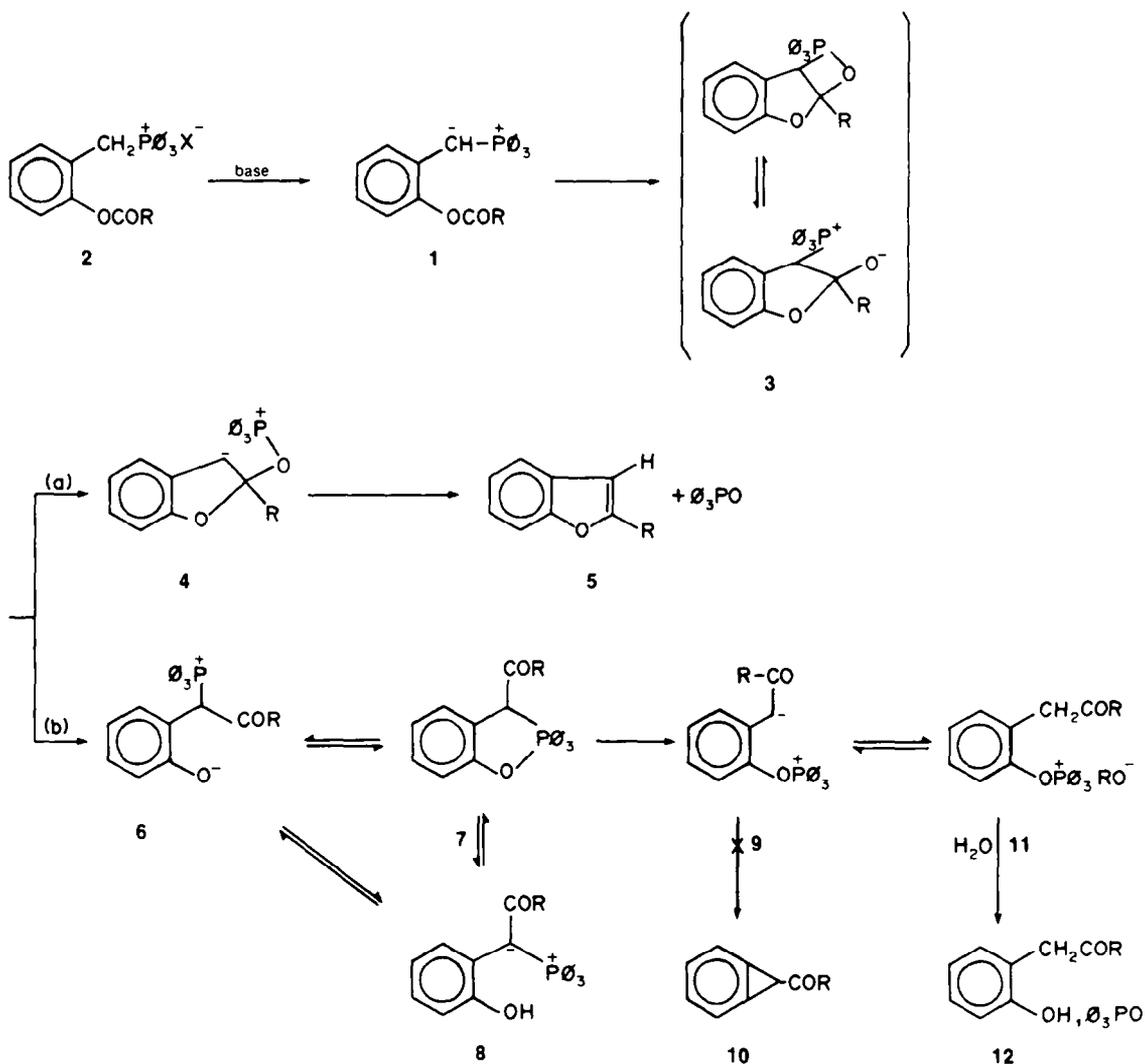


Schéma 2.

La formation du composé 12 dans *t*-BuOH correspond probablement à la succession des réactions suivante: (1) formation du produit d'acylation 6 catalysée par les ions H⁺; (2) apparition d'un équilibre avec la forme cyclique 7 et la forme tautomère ylure 8 (un équilibre P(IV)-P(V) du même type a été récemment mis en évidence,⁶ et (3) rupture de la liaison C-P favorisée ici par la double stabilisation apportée par le noyau aromatique et le groupement acyle.

En l'absence de noyau aromatique ce carbanion conduirait avec élimination de (C₆H₅)₃PO à une cyclopropylcétone,⁷ dans le cas de 9 l'élimination de (C₆H₅)₃PO, qui mènerait à un benzocyclopropène, n'intervient pas et la réaction s'arrête donc à ce stade. Cette forme bétainique, probablement en partie à l'état d'alcoolate de phosphonium 11, conduit lors de l'évaporation du solvant au produit d'hydrolyse 12.

Ce schéma a été confirmé en faisant réagir HCHO et HCl sur le produit réactionnel avant hydrolyse: comme attendu HCHO ne donne lieu à la formation d'aucun produit de condensation de qui exclut la présence de 8 et par suite de 6 et de 7; quant à l'action de HCl sec (réalisée dans le toluène après évaporation de *t*-BuOH

afin d'éviter la formation de (CH₃)₃CCl) elle n'entraîne la précipitation d'aucun sel, ce qui exclut également 6, 7 et 8, mais conduit par contre au benzofuranne accompagné de (C₆H₅)₃PO.

Application à la synthèse des benzo[b]furannes

Les benzo[b]furannes qui comptent de très nombreux représentants doués d'une activité physiologique⁸ aussi bien dans le domaine pharmacologique (benzarone, benziodarone, benzofurodil, etc) que phytosanitaire (dérivés nitrés, roténone, etc) ont fait l'objet, au cours de ces dernières décennies, de très nombreux travaux.

Bien qu'on connaisse actuellement de très nombreuses méthodes de synthèse (analysées dans une mise au point récente⁹) aucune ne semble vraiment générale. Ainsi la synthèse de dérivés aussi proches que le méthyl-2, l'éthyl-2 et l'isopropyl-2 benzofuranne nécessite la mise en oeuvre de trois techniques différentes.

Les résultats que nous venons de décrire nous ont conduits à étudier trois nouvelles voies d'accès aux benzofurannes à partir des *o*-crésols, des alcools *o*-hydroxybenzyliques et des phénols.

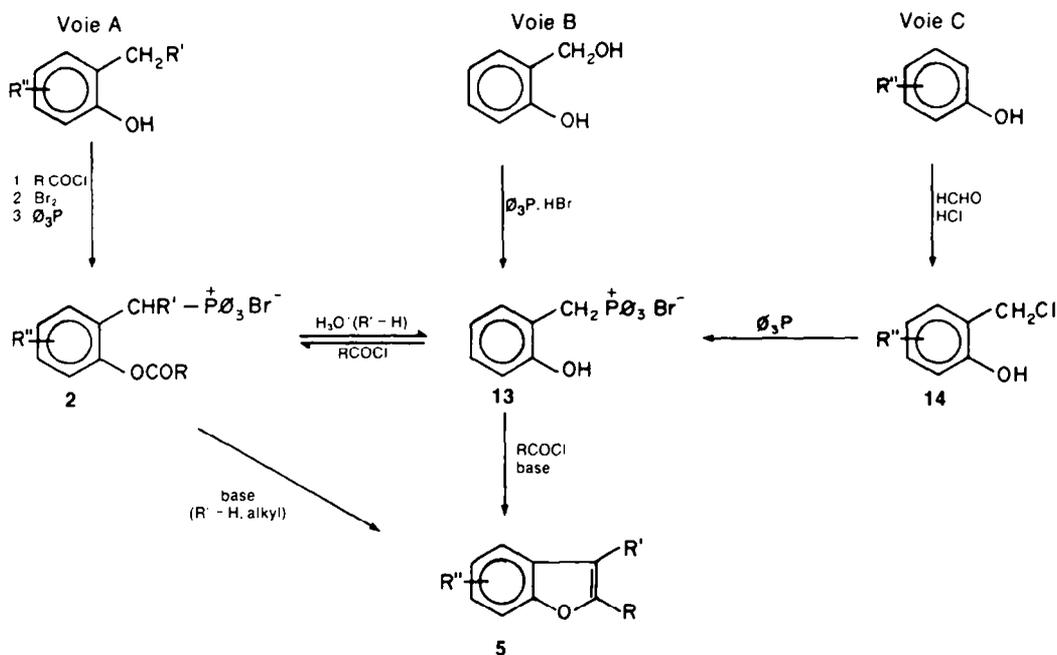


Schéma 3.

Synthèse des benzofurannes à partir des crésols (voie A)

En dehors du dernier stade, cette synthèse fait intervenir des réactions bien connues. Après estérification du crésol par un chlorure ou un anhydride d'acide, la bromation est réalisée par action du brome dans CCl_4 en présence d'UV et le dérivé bromé, après distillation ou recristallisation, ou même dans certains cas à l'état brut, est ensuite condensé avec la triphénylphosphine au sein du toluène.

La cyclisation est réalisable selon deux techniques utilisant soit une base forte (alcoolate), soit une base faible (triéthylamine). Dans le premier cas on ajoute goutte à goutte, ou en trois ou quatre fractions, la quantité théorique de *t*-AmONa en solution dans le toluène ou de *t*-BuOK solide, au sel de phosphonium en suspension dans le toluène à reflux. On observe, lors de l'addition, l'apparition et la disparition presque instantanée d'une coloration jaune correspondant à la formation et à la cyclisation de l'ylure. Quel que soit le substituant, la cyclisation ne demande que quelques minutes.

Dans le second cas (utilisation de NEt_3) il y a certainement apparition d'un équilibre sel de phosphonium-ylure, totalement déplacé en raison de l'irréversibilité de la cyclisation. La formation du benzofuranne est alors réalisée en portant à reflux quelques heures la suspension du sel dans le toluène en présence de 1 à 2 moles de NEt_3 .

Dans les deux cas la séparation du benzofuranne et de $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PO}$ est réalisée après filtration et évaporation du toluène, par un traitement à l'éthanol ou à l'hexane selon que le benzofuranne est solide ou liquide.

Cette voie d'accès aux benzofurannes a été mise en oeuvre à partir de l'*o*-crésol et du benzoyl-4 méthyl-2 phénol et, *a priori*, tous les esters qui dérivent du crésol ($\text{R}=\text{H}$) et qui ne donnent pas de réaction secondaire lors de la bromation sont utilisables.

Lorsque $\text{R}=\text{CH}_3$, la quaternisation est beaucoup plus lente et il est probable qu'avec des substituants plus encombrants cette condensation deviendrait difficile.

Comme le montre le tableau ci-dessous les rendements de cette voie A sont généralement très élevés, cependant la nécessité de mettre en oeuvre une réaction de bromation nous a amenés à étudier deux autres voies d'accès.

Synthèse de benzofurannes à partir des alcools *o*-hydroxybenzyliques (voie B)

Il est connu depuis les travaux de Pommer¹⁰ que les sels de phosphonium peuvent être obtenus par condensation de $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$, HX sur les alcools.

A partir de l'alcool *o*-hydroxybenzylique il est ainsi possible d'obtenir le bromure de phosphonium correspondant avec un rendement de 85%.¹¹

La condensation est réalisée, sans élimination de l'eau formée, en portant 2 hr à 100°, une solution équimolaire d'alcool et de $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$, HBr dans l'acétonitrile; le sel attendu est isolé par simple filtration.

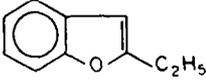
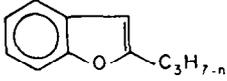
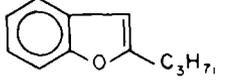
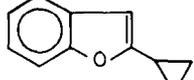
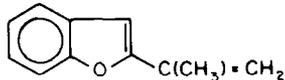
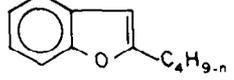
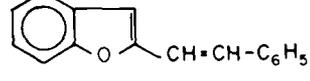
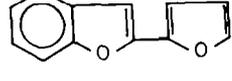
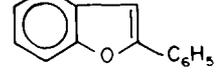
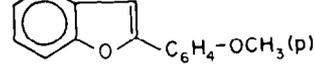
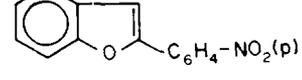
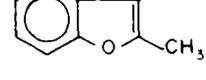
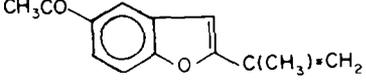
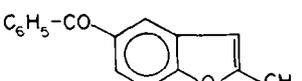
A partir du sel hydroxylé 13 la synthèse des benzofurannes est extrêmement simple puisqu'il suffit de porter à reflux, pendant quelques heures, une suspension du sel *o*-hydroxylé dans le toluène en présence de triéthylamine et d'un chlorure ou d'un anhydride d'acide. Après filtration des sels d'ammonium et évaporation du toluène, on obtient le benzofuranne accompagné de $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PO}$ avec un rendement pratiquement quantitatif.

Lorsqu'il y a possibilité d'une réaction secondaire entre le chlorure d'acide et la triéthylamine (telle que la formation de cétène), la cyclisation peut être réalisée, dans le même réacteur, en deux étapes: acylation dans le chloroforme en présence de pyridine, puis cyclisation du sel ester par addition de triéthylamine.

Il est à remarquer que la triéthylamine intervient non pas comme un catalyseur mais comme une base. Bien qu'elle soit trop faible pour libérer irréversiblement l'oxaphospholanne, elle permet l'établissement d'un équilibre qui sera totalement déplacé lors de l'action du chlorure d'acide.

On constate en effet que les sels 13, qui conduisent sous l'action de CH_3ONa aux benzooxaphospholannes⁶ restent inattaqués par la triéthylamine même après plusieurs heures

Tableau I.

		Rdts % ^a			E (°C/mm)	F (°C)
		Voie A	Voie B	Voie C		
5a		89	77		100-102/15	
5b		81	79		110-112/15	
5c			80		104-105/15	
5d			50 ^b		114-115/6	
5e			80		56-58/0.3	
5f		80			129/15	
5g			70		124-125	
5h			93		57-58	
5i		82	76		120-121	
5j		94	78		153-55	
5k		72			182-84	
5l		77			100-101/10	
5m			84		84-85	
5n		89			54-55	

^aRendements en produits distillés ou recristallisés. Les rendements en produits bruts, suffisamment purs pour être utilisés en synthèse, sont supérieurs de 5 à 10%.

^bRendement brut voisin de 80%, décomposition importante à la distillation.

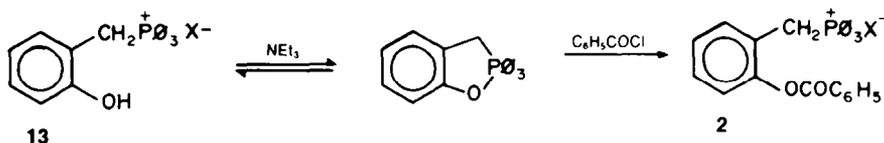


Schéma 4.

de reflux de leur suspension dans le toluène, mais conduisent par contre au sel ester si l'on ajoute au mélange une mole de C_6H_5COCl .

Au sein du toluène on ne peut remplacer NEt_3 par la pyridine, le sel de phosphonium reste alors inattaqué, mais l'acylation en présence de cette base redevient possible si l'on opère en milieu homogène (par exemple dans le chloroforme). Ce sel de phosphonium peut également être préparé par hydrolyse d'un sel ester.

Synthèse des benzofurannes à partir des phénols (voie C)

L'halométhylation des phénols, qui constitue, *a priori*, la voie d'accès la plus simple aux sels de phosphonium conduisant aux benzofurannes, n'est applicable ni au phénol ordinaire, ni aux phénols substitués par des groupements donneurs (CH_3O , OH , etc.) en raison de réactions secondaires de polyhalométhylation. Il n'en est plus de même lorsque le noyau aromatique est désactivé par un groupement attracteur (NO_2 , CHO , COR , CO_2H , etc.).

Cette troisième voie d'accès aux benzofurannes a été illustrée par la synthèse de la déhydrotrémétone, produit naturel de la famille des euparinoïdes, très difficilement accessible par les autres méthodes:

chlorure d'acide puis porte dans un bain de 130° jusqu'à la fin de dégagement d'hydracide (environ 3 h). L'ester est facilement obtenu pur par distillation fractionnée ou recristallisation.

Acétate d'*o*-tolyle. Rdt = 95%. $E_{20} = 106^\circ$. Litt¹³ $E_{12} = 93^\circ$. RMN: δ , 2.2 (s, 3H, $\underline{CH_3-C_6H_4}$), 2.3 (s, 3H, $\underline{CH_3-CO}$). Propanoate d'*o*-tolyle. Rdt = 98%. $E_{15} = 114^\circ$. Litt¹⁴ $E_{12} = 99^\circ$. RMN: δ , 1.23 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, $\underline{CH_2-CH_3}$), 2.25 (s, 3H, $\underline{CH_3-C_6H_4}$), 2.53 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, $\underline{CH_2-CH_3}$). Pentanoate d'*o*-tolyle. Rdt = 94%. $E_1 = 105^\circ$. RMN: ($\underline{CCl_4}$) δ , 0.8–2.1 (m, 7H, $-C_3H_7$), 2.15 (s, 3H, $\underline{CH_3-C_6H_4}$), 2.51 (t, 2H, $J = 7$ Hz, $\underline{CO-CH_2}$). Benzoate d'*o*-tolyle. Rdt = 95%. $E_{0.3} = 129^\circ$. Litt¹⁵ $E_{18} = 177-180^\circ$. RMN: δ 2.21 (s, 3H, $\underline{CH_3}$). *p*-Nitrobenzoate d'*o*-tolyle. Rdt = 93%. $F = 92-93^\circ$. Litt¹⁶ $F = 94^\circ$. RMN: δ , 2.25 (s, 3H, $\underline{CH_3}$). *p*-Méthoxybenzoate d'*o*-tolyle. Rdt = 97%. $E_{0.2} = 154^\circ$. RMN: δ , 2.23 (s, 3H, $\underline{CH_3-C_6H_5}$), 3.83 (s, 3H, $\underline{O-CH_3}$).

Acétate d'éthyl-2 phényl. Dans un ballon muni d'un réfrigérant surmonté d'un piège à chlorure de calcium et d'un compte bulles, d'une ampoule à brome, et, contenant 0.1 mole d'éthyl-2 phénol, on ajoute en 10 min, 0.11 mole de chlorure d'acétyle. Après abandon dans un bain à 110° jusqu'à fin de dégagement d'hydracide (environ 1 hr), l'ester est distillé sous vide. Rdt = 95%. $E_{15} = 115-116^\circ$. Litt¹⁷ $E_4 = 77-8^\circ$. RMN: ($\underline{CCl_4}$) δ , 1.13 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, $\underline{CH_2-CH_3}$), 2.13 (s, 3H, $\underline{CO-CH_3}$), 2.5 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, $\underline{CH_2-CH_3}$).

Acétate de benzoyl-4, méthyl-2 phényle. Dans un ballon muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et contenant un mélange

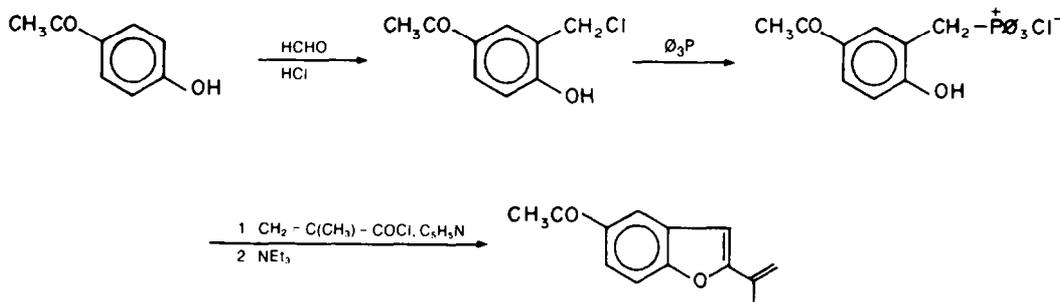


Schéma 5.

La possibilité d'accéder à des benzofurannes porteurs d'un substituant attracteur dans le noyau aromatique et en particulier en position 5, est extrêmement intéressante, étant donné qu'ils ne sont pas accessibles par substitution directe; les attaques électrophiles se portant de préférence sur le cycle furannique.¹²

PARTIE EXPERIMENTALE

Sauf indications contraires les spectres de RMN ont été réalisés dans $CDCl_3$ avec comme référence le TMS. Tous les composés pour lesquels le mot analyse est suivi d'une formule moléculaire explicite ont fourni des résultats analytiques pour C et H, à $\pm 0.2\%$ au plus.

Préparation des benzofurannes à partir d'esters d'aryle (voie A)

Esters d'aryle. Mode opératoire général. Dans un ballon muni d'un réfrigérant, surmonté d'un piège à chlorure de calcium et d'un compte bulle, d'une ampoule à brome et contenant une mole d'*o*-crésol, on ajoute en 30 min, sous agitation, 1.1 mole de

de 10 mM d'hydroxy-4 méthyl-3 benzophénone et de 11 mM de pyridine, on ajoute en cinq minutes 11 mM de chlorure d'acétyle et porte dans un bain à 110° pendant 2 h. L'acétate de benzoyl-4 méthyl-2 phényle est obtenu pur après lavage à l'eau froide de sa solution étherée et évaporation du solvant. Rdt = 94%. $F = 69-70^\circ$. Litt¹⁸ $F = 68^\circ$. RMN: δ , 2.23 (s, 3H, $\underline{CH_3}$), 2.31 (s, 3H, $\underline{CH_3-CO}$). L'hydroxy-4 méthyl-3 benzophénone est préparée à partir du benzoate de tolyle par transposition de Fries.¹⁹ Rdt = 90%. $E_{12} = 240-260^\circ$.

Dérivés bromés

Mode opératoire général. A une solution bien agitée de 0.1 mole d'ester de tolyle dans 150 cm^3 de CCl_4 au reflux et sous irradiation UV (lampe extérieure) on ajoute goutte à goutte, au fur et à mesure de la décoloration de la solution, 0.105 mole de brome dans 30 cm^3 de CCl_4 . Après évaporation du solvant, le bromure benzylique est purifié par distillation fractionnée ou recristallisation. Acétate de bromométhyl-2 phényle. Rdt = 71%. $E_2 = 103-105^\circ$. Litt²⁰ $E_{0.02} = 82^\circ$. RMN: δ , 2.31 (s, 3H, $\underline{CH_3}$), 4.38 (s, 2H, $\underline{CH_2Br}$). Propanoate de bromométhyl-2 phényle. Rdt =

65%. $E_1 = 115-118^\circ$. RMN: δ , 1.25 (t, 3H, $J = 8$ Hz, CH_3), 2.58 (q, 2H, $J = 8$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 4.36 (s, 2H, CH_2Br). Pentanoate de bromométhyl-2 phényle. Rdt = 68%. $E_{0.8} = 132^\circ$. RMN: δ , 0.8-2.0 (m, 7H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.6 (t, 2H, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.35 (s, 2H, CH_2Br). Benzate de bromométhyl-2 phényle. Rdt = 68%. $F = 79^\circ$. Litt²¹ $F = 79^\circ$. RMN: δ , 4.46 (s, 2H, CH_2Br). *p*-Nitrobenzoate de bromométhyl-2 phényle. Rdt = 72% (déterminé par RMN), le produit est utilisé à l'état brut. RMN: δ , 4.56 (s, 2H, CH_2Br). *p*-Méthoxy-benzoate de bromométhyl-2 phényle. Rdt = 71% (déterminé par RMN), produit utilisé à l'état brut. RMN: δ , 3.91 (s, 3H, $\text{O}-\text{CH}_3$), 4.52 (s, 2H, CH_2Br).

Acétate de (bromo-1 éthyl)-2 phényle. A une solution de 0.05 mole d'acétate d'éthyle-2 phényle dans 30 cm³ de dichlorométhane au reflux et sous irradiation UV (lampe extérieure) on ajoute, goutte à goutte, en 5 h 0.05 mole de brome décoloration, 0.05 mole de brome dans 10 cm³ de dichlorométhane. Après élimination du solvant, l'acétate de (bromo-1 éthyl)-2 phényle est directement condensé avec $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$. Rdt = 76%. RMN: δ , 1.93 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, $\text{CHBr}-\text{CH}_3$), 2.16 (s, 3H, $\text{O}-\text{CH}_3$), 5.25 (q, 1H, $J = 6.5$ Hz, $\text{CHBr}-\text{CH}_2$).

Acétate de benzoyl-4 bromométhyl-2 phényle. A une solution bien agitée de 0.05 mole d'acétate de benzoyl-4 méthyl-2 phényle dans 80 cm³ de CCl_4 au reflux et sous irradiation UV (lampe extérieure) on ajoute, goutte à goutte, en 5 h 0.05 mole de brome en solution dans 50 cm³ de CCl_4 . Après évaporation du solvant et afin d'entraîner les dernières traces de CCl_4 , on dissout le résidu dans 100 cm³ de toluène que l'on élimine à l'évaporateur rotatif. Le dérivé bromo-méthylé est utilisé brut sans autre purification. Rdt = 75% (déterminé par RMN). RMN: δ , 2.35 (s, 3H, CH_3), 4.45 (s, 2H, CH_2Br).

Bromures d'acyloxy-2 benzyltriphenylphosphonium 2

Mode opératoire général. On porte à reflux pendant 4 h une solution de 0.2 mole d'ester de bromométhyl-2 phényle et de 0.2 mole (52.4 g) de triphénylphosphine dans 200 cm³ de toluène sec. Le sel de phosphonium qui précipite est filtré, lavé au toluène et séché à l'étuve à 120° pendant 5 h. Les sels 2 sont utilisés à l'état brut, il est possible de les purifier en les dissolvant dans CH_2Cl_2 et en les reprécipitant par addition d'acétate d'éthyle.

Bromure d'acétoxy-2 benzyltriphenylphosphonium. Rdt = 94%. $F = 255^\circ$ (déc). RMN: δ , 2.05 (s, 3H, CH_3), 5.28 (d, 2H, $J = 14$ Hz, CH_2-P). IR: (CH_2Cl_2) $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1775$ cm⁻¹. Bromure de propanoyloxy-2 benzyltriphenylphosphonium. Rdt = 96%. $F = 225^\circ$ (déc). RMN: δ , 1.0 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 2.33 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2-CH_3), 5.25 (d, 2H, $J = 14$ Hz, CH_2-P). IR: (CH_2Cl_2) $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1765$ cm⁻¹. Bromure de pentanoyloxy-2 benzyltriphenylphosphonium. Rdt = 94%. $F = 200^\circ$ (déc). RMN: δ , 0.7-1.65 (m, 7H, C_3H_7), 2.23 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}_2-\text{C}_3\text{H}_7$), 5.35 (d, 2H, $J = 14$ Hz, CH_2-P). IR: (CH_2Cl_2) $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1770$ cm⁻¹. Bromure de benzoyloxy-2 benzyltriphenylphosphonium. Rdt = 98%. $F = 240^\circ$ (déc). RMN: δ , 5.36 (d, 2H, $J = 14$ Hz, CH_2-P). IR: (CH_2Cl_2) $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1740$ cm⁻¹. Bromure de *p*-nitrobenzoyloxy-2 benzyltriphenylphosphonium. Rdt = 96%. $F = 250^\circ$ (déc). RMN: δ , 5.65 (d, 2H, $J = 15$ Hz, CH_2-P), 7.2-8.2 (m, 23H, C_6H_5). IR: (CH_2Cl_2) $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1750$ cm⁻¹. Bromure de *p*-méthoxybenzoyloxy-2 benzyltriphenylphosphonium. Rdt = 98%. $F = 245^\circ$ (déc). RMN: δ , 4.0 (s, 3H, $-\text{CH}_3-\text{O}$), 5.56 (d, 2H, 15 Hz, CH_2-P). IR: (CH_2Cl_2) $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1735$ cm⁻¹. Bromure d'acétoxy-2 benzoyl-5 benzyltriphenylphosphonium. Rdt = 94%. $F = 235^\circ$ (déc). RMN: δ , 2.13 (s, 3H, CH_3), 5.62 (d, 2H, $J = 14$ Hz, CH_2-P). IR: (CH_2Cl_2) $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1770$ cm⁻¹. Bromure d'(acétoxy-2 phényl)-1 éthyltriphenylphosphonium. Rdt = 96%. $F = 260^\circ$ (déc). RMN: δ , 1.95 (q, 3H, $J_{\text{H}-\text{H}} = 19$ Hz, $J_{\text{H}-\text{H}} = 7.5$ Hz, CH_3-CH), 2.27 (s, 3H, CH_3-CO), 5.7 (m, 1H, $\text{CH}-\text{P}$). IR: (CH_2Cl_2) $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1770$ cm⁻¹.

Transformation des sels 2 en benzofurannes

Mode opératoire général. Utilisation de la triéthylamine. On porte à reflux pendant 3 h une suspension de 10 mM d'halogénure d'acyloxy-2 benzyltriphenylphosphonium 2 et de 15 mM de triéthylamine fraîchement distillée dans 50 cm³ de toluène sec, élimine l'halogénure de triéthylammonium par filtration et évapore le toluène. Le benzofuranne obtenu, est séparé de l'oxyde de triphénylphosphine, soit par un traitement au pentane s'il s'agit d'un liquide (l'oxyde de triphénylphosphine est in-

soluble dans ce solvant), soit par un traitement à l'éthanol dans le cas d'un solide; on observe alors la précipitation du benzofuranne que l'on sépare par filtration. Selon le cas le produit est purifié par distillation ou recristallisation dans l'éthanol.

Utilisation d'une base forte. A une suspension bien agitée de 50 mM d'halogénure d'acyloxy-2 benzyltriphenylphosphonium 2 dans 250 cm³ de toluène sec à reflux et sous atmosphère d'azote, on ajoute goutte à goutte en suivant la décoloration de l'ylure, 50 mM d'une solution de *t*-amylate de sodium (environ N) dans le toluène, filtre le sel de sodium sur filtre plissé et évapore le solvant. Comme précédemment on isole un mélange constitué presque exclusivement de benzofuranne et de $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PO}$ que l'on sépare par un traitement à l'hexane ou à l'éthanol. Ethyl-2 benzofuranne. Rdt = 89%. $E_{15} = 100-102^\circ$. Litt²² $E_{15} = 100-102^\circ$. RMN: δ , 1.3 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 2.78 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 6.32 (m, 1H, éthylénique). *n*-Propyl-2 benzofuranne. Rdt = 81%. $E_{15} = 110-112^\circ$. Litt²³ $E_{15} = 107-108^\circ$. RMN: δ , 1.0 (t, 3H, $J = 7$ Hz, CH_3), 1.5-2.1 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.8 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 6.53 (t, 1H, $J = 1$ Hz, éthylénique). *n*-Butyl-2 benzofuranne. Rdt = 80%. $E_{15} = 129^\circ$. Litt²⁵ $E_{11} = 126^\circ$. RMN: δ , 0.92 (t, 3H, $J = 6.5$ Hz), 1.1-2.0 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.75 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, $-\text{CH}_2$), 6.4 (s, 1H, éthylénique). Phényl-2 benzofuranne. Rdt = 82%. $F = 120-121^\circ$. Litt²⁷ $F = 121^\circ$. RMN: (CCl_4) , δ , 7.0 (s, 1H, éthylénique). *p*-Méthoxy-phényl-2 benzofuranne. Rdt = 94%. $F = 153-155^\circ$. Litt²⁸ $F = 153^\circ$. RMN: δ , 3.86 (s, 3H, $\text{O}-\text{CH}_3$), 6.95 (s, 1H, éthylénique). *p*-Nitrophényl-2 benzofuranne. Rdt = 72%. $F = 182-184^\circ$. Litt²⁹ $F = 182^\circ$. RMN: δ , 6.58 (s, 1H, furannique), 7.1-8.2 (m, 8H, aromatiques). Diméthyl-2,3 benzofuranne. Rdt = 77%. $E_{10} = 100-101^\circ$. Litt³⁰ $E_{17} = 103-103.5^\circ$. RMN: δ , 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.36 (s, 3H, CH_3). Benzoyl-5 méthyl-2 benzofuranne. Rdt = 89%. $F = 54-55^\circ$. RMN: δ , 2.5 (d, 3H, $J = 1$ Hz, CH_3), 6.5 (q, 1H, $J = 1$ Hz, éthylénique).

Préparation des benzofurannes a partir du sel *o*-hydroxylé 13 (voie B)

Bromure d'hydroxy-2 benzyltriphenylphosphonium 13. Préparation à partir de l'alcool *o*-hydroxybenzylique. On porte dans un bain marie à 100°, pendant 2 h, une solution d'une mole de bromhydrate de triphénylphosphine et d'une mole d'alcool *o*-hydroxybenzylique dans 1000 cm³ d'acétonitrile; le sel de phosphonium qui précipite est filtré et séché à 150° sous vide. Rdt = 83%. $F = 246-248^\circ$. RMN: δ , 4.73 (d, 2H, $J = 14$ Hz, CH_2-P), 6.6-8.0 (m, 2OH, C_6H_5 et OH). Analyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{BrOP}$. Le bromhydrate de triphénylphosphine est obtenu en faisant passer un courant d'acide bromhydrique gazeux en léger excès dans une solution d'une mole de triphénylphosphine dans 1000 cm³ de toluène sec; le sel précipité, filtré et séché sous vide, (Rdt: 95%) est utilisé brut pour la synthèse décrite ci-dessus.

Préparation à partir de l'*o*-crésol. L'hydrolyse du bromure d'acétoxy-2 benzyltriphenylphosphonium obtenu à partir de l'*o*-crésol (voir ci-dessus) est réalisée en portant à reflux pendant 3 h une solution de 100 g de sel de phosphonium dans un mélange de 100 cm³ d'acide bromhydrique à 48% et 500 cm³ d'eau. Le sel attendu est isolé pur par filtration avec un rendement de 97%.

Benzofurannes

Mode opératoire général. Acylation et cyclisation par la triéthylamine. Cette technique est utilisable avec les anhydrides d'acides et les chlorures d'acides inattaqués par Et_3N . On porte à reflux sous atmosphère d'azote un mélange de 4.49 g (10 mM) de bromure d'hydroxy-2 benzyltriphenylphosphonium 13, 11 mM d'agent acylant (anhydride ou chlorure d'acide) et de 3.03 g (30 mM) de triéthylamine fraîchement distillée, dans 45 cm³ de toluène sec. Après 6 h de réaction, on élimine par filtration les sels de triéthylammonium et évapore le toluène.

Le benzofuranne est séparé de l'oxyde de triphénylphosphine comme précédemment, soit par un traitement au pentane s'il s'agit d'un liquide, soit par un traitement à l'éthanol dans le cas d'un solide.

Acylation en présence de pyridine, cyclisation par la triéthylamine. Cette technique donne de meilleurs rendements dans le cas où R = cyclopropyl et styryl. On effectue l'acylation en portant à reflux pendant 3 h une solution de 10 mM de bromure

d'hydroxy-2 benzyltriphénylphosphonium 13, 15 mM de chlorure d'acide et 1.58 g (20 mM) de pyridine dans 8 cm³ de chloroforme. A la solution obtenue on ajoute 60 cm³ de toluène sec, distillé 30 cm³ du mélange (afin d'éliminer la majeure partie du chloroforme), puis on effectue la cyclisation en ajoutant 3.03 g (30 mM) de triéthylamine et en portant à reflux pendant 3 h.

Après élimination des halogénures de pyridinium et de triéthylammonium par filtration, on évapore le toluène et isole le benzofuranne suivant la technique décrite dans le mode opératoire précédent. Il est possible de séparer les deux stades de la synthèse. En fin d'acylation la solution chloroformique est lavée à l'eau puis évaporée. Le sel de phosphonium 2, obtenu à l'état visqueux, est cristallisé par un traitement à l'acétate d'éthyle ou au diméthoxy-1,2 éthane (environ 3 cm³ par g de sel) puis filtré et séché à l'étuve vers 100°. La cyclisation du sel 2 en benzofuranne est réalisée suivant l'un des deux modes opératoires décrits précédemment (voie A).

Cyclopropyl-2 benzofuranne. Rdt = 50% (décomposition partielle lors de la distillation). E₆ = 114–115°. RMN: δ, 0.93 (d, 4H, CH₂—CH₂), 1.96 (m, 1H, proton cyclopropanique), 6.38 (s, 1H, éthylénique). Isopropényl-2 benzofuranne. Rdt = 80%. E₀₈ = 56–58°. Litt²⁴ E₀₅ = 48–52°. RMN: δ, 2.1 (s, 3H, —CH₃), 5.23 (m, 1H, éthylénique), 5.9 (s, 1H, éthylénique), 6.70 (s, 1H, furannique). Isopropyl-2 benzofuranne. Rdt = 80%. E₁₅ = 104–105°. Litt²⁴ E₂₀ = 110–116°. RMN: δ, 1.35 (d, 6H, J = 7 Hz, —CH₃), 3.13 (hept, 1H, J = 7 Hz, —CH(CH₃)₂), 6.46 (s, 1H, éthylénique). Furyl-2 benzofuranne. Rdt = 93%. F = 58°. RMN: δ, 6.6 (m, 1H), 6.9 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.03 (s, 1H). Styryl-2 benzofuranne. Rdt = 70%. F = 124–125°. Litt²⁶ F = 120–121°. RMN: δ, 6.73 (s, 1H, proton furannique), 7.02 (d, 1H, J = 16.5 Hz, éthylénique). Les benzofurannes substitués en 2 par un groupement éthyl, n-propyl, n-butyl, phényl, p-méthoxyphényl, déjà préparés selon la voie A ont également été synthétisés par la voie B, voir tableau.

Préparation des benzofurannes à partir des phénols (voie C)

Chlorométhyl-3 hydroxy-4 acétophénone. On la prépare suivant le mode opératoire décrit par Trave.²²

Dans un mélange de 20 g (0.01 M) de p-hydroxyacétophénone, de 40 g de formaldéhyde à 40% et de 180 g d'acide chlorhydrique à 37%, on fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux pendant 6 à 7 h en maintenant la température du milieu à 20°. En fin de réaction, on verse dans 800 cm³ d'eau glacée, filtre le précipité que l'on lave à l'eau jusqu'à obtention d'un pH neutre et sèche sous vide. Rdt = 85%. F = 160°C (avec décomposition).

Chlorure d'acétyl-5 hydroxy-2 benzyltriphénylphosphonium. On porte dans un bain à 100° pendant 1 h, un mélange de 0.1 mole de chlorométhyl-3 hydroxy-4 acétophénone, de 0.1 mole de triphénylphosphine et de 25 cm³ de chloroforme. Après évaporation du solvant, le sel est lavé au toluène, filtré et séché sous vide à 100°. Rdt = 97%. F(H₂O) = 275° (dép). RMN: δ, 2.25 (s, 3H, CH₃—CO), 4.81 (d, 2H, J = 14 Hz, CH₂P).

Acétyl-5 isopropényl-2 benzofuranne. On porte à reflux pendant 2 h une solution de 10 mM (4.46 g) de chlorure d'acétyl-5 hydroxy-2 benzyltriphénylphosphonium, 15 mM (1.57 g) de chlorure de méthacryloyle et de 20 mM (2.58 g) de pyridine fraîchement distillée dans 10 cm³ de chloroforme. A la solution obtenue, on ajoute 60 cm³ de toluène sec, distillé 30 cm³ de mélange (afin d'éliminer la majeure partie du chloroforme), puis ajoute 30 mM (3.03 g) de triéthylamine et porte à reflux trois heures.

Après élimination des halogénures de pyridinium et de triéthylammonium par filtration, on évapore le toluène et isole la déhydrotrémone par extraction au pentane. Rdt = 84%. F = 84–85°. Litt³¹ F = 83–85°. RMN: δ, 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.61 (s, 3H, CH₃), 5.23 et 5.81 (2m, 2H, protons méthyléniques), 6.65 (s, 1H, proton furannique), 7.30–8.15 (m, 3H, aromatiques).

Action de t-BuOK sur le bromure d'o-benzoyloxybenzyltriphénylphosphonium en milieu protique

A une solution de 0.01 mole de sel 2 (R = C₆H₅) dans 50 cm³ de t-BuOH au reflux, on ajoute par petites fractions 0.01 mole de

t-BuOK et maintient le reflux pendant 30 mn. On dilue la solution avec 50 cm³ de toluène, filtre le bromure de potassium, et évapore les solvants. Le résidu est recristallisé dans l'acétonitrile, Rdt = 75%. Complexe o-hydroxybenzylphénylcétone-oxyde de triphénylphosphine 12. F = 103–104°. RMN: ¹H, δ, singlet (2H) situé à 4.8 ppm correspondant à un méthylène non couplé. ¹³C, sextuplet à 39.9 ppm (¹J_{C-H} = 12.7 Hz, ³J_{C-H} = 4.4 Hz) dû au méthylène et des signaux à 157.4 et 199.3 correspondant respectivement au C—O et C=O. ³¹P, singlet à +30.34 ppm dans CDCl₃ (+27.97 ppm dans C₆D₆). Spectrographie de masse: deux pics importants à m/z 278 ((C₆H₅)₃PO) et à m/z 211 (HO—C₆H₄—CH₂—CO—C₆H₅). IR: ν_{C=O} = 1675 cm⁻¹. Analyse: C₃₂H₂₇PO₃.

Décomposition du complexe 12 en présence d'acide p-toluènesulfonique

On porte à reflux pendant 3 h une solution de 0.1 mole de 12 et de 150 mg d'acide p-toluène sulfonique dans 250 cm³ de toluène. Après évaporation du solvant, on isole un mélange constitué exclusivement de phényl-2 benzofuranne et de O₃PO que l'on sépare par un traitement à l'éthanol dans lequel le benzofuranne précipite. Rdt = 90%.

Remerciements—Les auteurs remercient l'un des rapporteurs pour ses suggestions relatives à la structure du composé 12.

REFERENCES

- ¹Ce travail a fait l'objet d'une note préliminaire: A. Hercouet et M. Le Corre, *Tetrahedron Letters* 2145, (1979) et d'un brevet français (Anvar M. Le Corre, A. Hercouet et B. Begasse, 1977, 7.726 686).
- ²A. Hercouet et M. Le Corre, soumis pour publication à *Tetrahedron* (memoires précédents).
- ³H. J. Bestmann, *Pure Appl. Chem.* 51, 515 (1979).
- ⁴W. Schulenberg et S. Archer, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 2035 (1960).
- ⁵Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie* 12(1), 131 (1963).
- ⁶B. Begasse et M. Le Corre, *Tetrahedron* sous presse.
- ⁷E. E. Schweizer et W. S. Creasy, *J. Org. Chem.* 36, 2379 (1971).
- ⁸R. Royer, *Actualité de Chim. Therap.* 3ème série, 3 (1975).
- ⁹P. Cagniant et D. Cagniant, *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Edited by A. R. Katritzky et A. J. Boulton), Vol. 18, pp. 337. Academic Press, New York (1975).
- ¹⁰H. Pommer, *Angew. Chem.* 72, 811 (1960).
- ¹¹Le sel de phosphonium 13 (R=H) est commercialisé par Aldrich.
- ¹²O. Chalvet, R. Royer et P. Demerseman, *Bull. Soc. Chim. France* 1483 (1970).
- ¹³A. Spassow, *Ber.* 75, 779 (1942).
- ¹⁴K. V. Auwers et G. Wittig, *Ibid.* 57, 1270 (1924).
- ¹⁵J. Houben et W. Fischer, *Ibid.* 64, 2636 (1931).
- ¹⁶G. Baddeley, *J. Chem. Soc.* 330 (1944).
- ¹⁷C. M. Suter et R. D. Schuetz, *J. Org. Chem.* 16, 1117 (1951).
- ¹⁸W. R. Orndorff et S. A. McNulty, *J. Am. Chem. Soc.* 49, 996 (1927).
- ¹⁹H. Cox, *Ibid.* 49, 1029 (1927).
- ²⁰R. Ramage, *Tetrahedron* 27, 1499 (1971).
- ²¹B. Helferich et H. Liesen, *Ber.* 83, 567 (1950).
- ²²R. L. Shriner et J. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* 61, 2705 (1939).
- ²³H. Normant, *Ann. Chim. (France)* 17, 335 (1942).
- ²⁴J. Degraw et W. A. Bonner, *Tetrahedron* 18, 1311 (1962).
- ²⁵N. P. Buu-Hoi, N. D. Xuong et N. V. Bac, *J. Chem. Soc.* 173 (1964).
- ²⁶P. D. Seemuth et H. Zimmer, *J. Org. Chem.* 43, 3063 (1978).
- ²⁷S. Kawai, T. Nakamura et N. Sugiyaman, *Chem. Ber.* 72, 1146 (1939).
- ²⁸R. Royer et E. Bisagni, *Bull. Soc. Chim. France* 395 (1960).
- ²⁹K. B. L. Mathur et H. S. Mehra, *J. Chem. Soc.* 1954 (1960).
- ³⁰E. Bisagni et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France* 925 (1962).
- ³¹J. A. Elix, *Aust. J. Chem.* 24, 93 (1971).
- ³²R. Trave, *Gazz. Chim. Italia* 81, 773 (1951).