

Pierre Demerseman, Geneviève Flad, Nicole Platzer (2) et René Royer (3)

Service de Chimie de la Fondation Curie, Institut du Radium, 26 rue d'Ulm,
75231 Paris Cedex 05, France

Reçu le 2 Novembre 1976

Les réductions des (nitro-4 phényl)-2 et (nitro-4 phényl)-3 benzofurannes par le chlorure stanneux en présence d'acide chlorhydrique fournissent non seulement les (amino-4 phényl)-2 et (amino-4 phényl)-3 benzofurannes attendus mais aussi les (amino-4 phényl)-2 chloro-3 et (amino-4 phényl)-3 chloro-2 benzofurannes dont les structures sont démontrées notamment par leurs spectres de rmn du ^{13}C établis en comparaison de ceux des phényl-2 et phényl-3 benzofurannes. Ces chlorations parasites à la réduction procèdent vraisemblablement d'un mécanisme radicalaire.

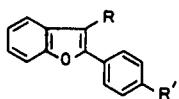
J. Heterocyclic Chem., 14, 803 (1977)

Nous avons entrepris la synthèse de l'(acétamido-4 phényl)-2 benzofuranne **1** afin de déterminer ses éventuelles propriétés cancérogènes, en comparaison de celles de l'acétamido-4 stilbène (4,5) dont il peut être considéré comme un analogue cyclique. Pour ce faire, nous avons entrepris l'étude de la réduction du (nitro-4 phényl)-2 benzofuranne **2** (6,7) qui avait déjà été effectuée par voies catalytique (8) et chimique (7) mais dont nous avons constaté qu'elle avait été fort mal interprétée, dans les deux cas.

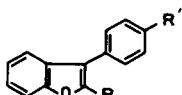
D'une part, l'hydrogénéation de ce dérivé nitré **2** en présence de nickel Raney à $80^\circ/100$ provoque la rupture de son hétérocycle. Elle fournit ainsi 85% d'un composé que nous avons identifié à l'amino-4 hydroxy-2' dibenzyle **3**, bien qu'il ait été précédemment considéré à tort (8) comme de l'(amino-4 phényl)-2 benzofuranne **4**.

D'autre part, le traitement du même dérivé nitré **2** par le chlorure stanneux en présence d'acide chlorhydrique dans l'acide acétique à 120° ne conduit pas seulement à l'amine **4** indiquée (7) mais aussi à une quantité importante, puisque voisine de 25%, de son dérivé chloré en **5**.

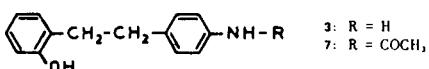
Les structures des amines **3**, **4** et **5** sont déterminées par analyse centésimale et par spectrographie de masse et de rmn du ^{13}C . Elles sont confirmées par celles des trois dérivés acétamidés **7**, **1** et **6** correspondants.



- 1: R = H; R' = NHCOCH₃
2: R = H; R' = NO₂
4: R = H; R' = NH₂
5: R = Cl; R' = NH₂
6: R = Cl; R' = NHCOCH₃
11: R = R' = H



- 8: R = H; R' = NO₂
9: R = Cl; R' = NH₂
10: R = H; R' = NH₂
12: R = R' = H



- 3: R = H
7: R = COCH₃

La réduction du (nitro-4 phényl)-3 benzofuranne **8**, effectuée par le chlorure stanneux dans les mêmes conditions que celle de son isomère **2**, donne également une quantité non négligeable bien que relativement plus faible, du dérivé chloré **9**, à côté de l'amine non chlorée **10**.

Il ne semble pas que de telles chlorations parasites aient jamais été observées au cours de la réduction, pourtant classique, de dérivés nitrés par le chlorure stanneux en présence d'acide chlorhydrique. C'est ainsi qu'elles ne se produisent pas lors de la réduction (9) des dérivés nitrés sur l'homocycle de benzofurannes dont l'hétérocycle libre est pourtant doué d'une grande réactivité. Elles ne sont du reste pas dues au seul caractère éthylénique (10) de la liaison 2,3 du benzofuranne car les nitro-4 styrène et nitro-4 stilbène qui possèdent une liaison comparable sont réduits sans chloration par le chlorure stanneux.

Elles ne peuvent être imputées à un effet spécifique du chlorure stanneux qui n'est pas plus capable de chlorer les phényl benzofurannes **11** et **12** que les amino-4 phényl benzofurannes **4** et **10** préformées.

Elles ne dépendent apparemment pas du solvant, puisqu'elles surviennent aussi bien en milieu alcoolique qu'en milieu acétique.

Elles ne proviennent pas, enfin, de l'acide chlorhydrique ni du chlorure stannique néoformé qui n'affectent en rien les phényl, nitrophényl ou aminophényl benzofurannes.

Il est probable que les chlorations considérées procèdent d'un mécanisme radicalaire car elles n'interviennent plus lorsque la réduction est réalisée en présence d'une trace d'hydroquinone ou dans l'obscurité.

Faute de connaître le processus réel de cette réduction, il est impossible d'avancer, pour le moment, une interprétation satisfaisante de la chloration qui l'accompagne en l'occurrence. Celle-ci résulte vraisemblablement de l'attaque du sommet libre de l'hétérocycle par l'un des

Déplacements Chimiques ^{13}C (en ppm/TMS; deutériochloroforme)

Composés	C ₂	C ₃	C _{3'a}	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C _{7'a}	C _{1'} (a)	C _{2'6'}	C _{3'5'}	C _{4'}
13	144,8	106,5	127,4	121,1	122,7	124,2	111,4	155,0				
11	155,8	101,2	129,2	120,8	122,8	124,2	111,1	154,8	130,4	124,8	128,7	128,4
2 (b)	152,7	106,0	128,3	121,8	123,6	125,9	111,3	154,7	135,6	125,4	124,3	146,8
4	156,7	98,5	129,6	120,3	122,7	123,3	110,8	154,5	120,9	126,3	115,0	146,9
5	149,6	105,0	128,4	118,3	123,1	124,5	110,0	152,2	119,4	127,6	114,7	147,1
12	141,1	122,1	126,3	120,3	122,8	124,4	111,6	155,8	132,0	127,3	128,8	127,3
8	143,0	120,8	125,6	120,2	123,8	125,4	112,2	156,2	139,2	127,8	124,4	147,3
10	140,4	122,3	127,1	120,6	122,8	124,4	111,7	156,0	122,3	128,7	115,6	146,1
9	136,9	116,2	128,3	119,8	123,3	124,4	111,0	153,5	120,2	129,8	115,3	146,2

(a) Les carbones du substituant phényle sont numérotés C₁ à C₆. (b) Spectre enregistré en solution dans le DMSO-d₆.

chlores du complexe intermédiaire formé entre le chlorure stanneux et le groupement nitro, autorisée par une conformation exceptionnellement favorable de ce complexe dans le cas particulier des composés étudiés ici. Cette condition de proximité entre le site réactionnel chlorant et le site susceptible de chloration paraît déterminante. En effet, la réduction du nitrobenzène en aniline par le chlorure stanneux dans les mêmes conditions expérimentales, réalisée en présence des phényl benzofurannes 11 et 12 ou des aminophényl benzofurannes 4 ou 10, n'entraîne pas la chloration de ces composés.

Etude structurale des composés formés.

Les spectres de rmn du proton ne suffisent pas pour attribuer leurs structures aux aminophényl benzofurannes 4, 5, 9 et 10 et à l'amino dibenzyle 3, ni aux acétamides qui en dérivent.

Pour interpréter correctement les spectres de rmn du ^{13}C des aminophényl benzofurannes, il était nécessaire d'analyser au préalable ceux des phényl-2 et phényl-3 benzofurannes 11 et 12. Cette analyse a été réalisée par comparaison avec celle qui avait été effectuée antérieurement pour le benzofuranne 13 lui-même et pour les méthyl-2 et méthyl-3 benzofurannes (11). L'examen des déplacements induits sur les carbones des hétérocycles par les substituants chez les composés 2, 4, 5, 8, 9 et 10 est alors parfaitement démonstratif de leur position (voir tableau joint).

Les caractéristiques du spectre de rmn du ^{13}C de l'amino dibenzyle 3 ne sont pas moins significatives: C₁, 129,2; C_{2,6}, 128,5; C_{3,5}, 113,9; C₄, 146,2; C_{1'}, 128; C_{2'}, 155; C_{3'}, 114,8; C_{4'}, 126,6; C_{5'}, 118,6; C_{6'}, 129,6; CH₂, 34,7 et 32,3 (DMSO-d₆).

Les spectres de masse des amines 3, 4, 5, 9 et 10 présentent bien les pics moléculaires requis par les structures ainsi établies en rmn.

PARTIE EXPERIMENTALE

(Nitro-4 phényl)-2 benzofuranne (2).

Ce composé est obtenu par hétérocyclisation dans le méthanol

à l'ébullition, en présence de carbonate de potassium, d'aldéhyde salicylique et de bromure de nitro-4 benzyle (3).

(Nitro-4 phényl)-3 benzofuranne (8).

La condensation préalable de la nitro-4 bromacétophénone et du phénol ne pouvant être assurée selon l'usage par chauffage dans la butanone, en présence de carbonate de potassium, il convient de procéder de la façon suivante:

A une suspension de phénate de sodium dans le xylène, à 80°, on ajoute la quantité stoechiométrique de nitro-4 bromacétophénone. On poursuit le chauffage pendant 2 heures à 100°, laisse refroidir, traite par l'eau, lave la phase organique à la soude diluée, la séche sur sulfate de sodium et en élimine le solvant. On cyclise ensuite directement, selon la technique de Davies et Middleton (12) en chauffant pendant 3½ heures dans de l'acide polyphosphorique à 80°. Après le traitement habituel et recristallisation dans le benzène, on obtient 9% du dérivé nitré 8 en aiguilles jaunes, F = 143°.

Anal. Calculé pour C₁₄H₉NO₃: C, 70,29; H, 3,79; N, 5,85. Trouvé: C, 70,25; H, 3,81; N, 5,80.

Amino-4 hydroxy-2' dibenzyle (3).

Ce composé est le seul produit qui résulte de l'hydrogénéation catalytique du dérivé nitré 2, effectuée dans l'éthanol absolu selon les indications de Mndzhoyan et Papayan (8), F = 148° (benzène).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₅NO: C, 78,84; H, 7,09; N, 6,57. Trouvé: C, 78,52; H, 7,42; N, 6,40.

Réductions des dérivés nitrés (2 et 8).

Ces réductions sont conduites selon la technique usuelle, déjà appliquée au premier d'entre eux par Angeloni et Delmoro (7). Les amines chlorées ou non qu'elles fournissent, sont séparées par chromatographie sur colonne de silice, avec élution au benzène.

(Amino-4 phényl)-2 chloro-3 benzofuranne (5) et (Amino-4 phényl)-2 benzofuranne (4).

On obtient à partir du (nitro-4 phényl)-2 benzofuranne (2) premièrement l'(amino-4 phényl)-2 chloro-3 benzofuranne (5) (Rdt = 25%), F = 120° (éthanol).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₀ClNO: C, 69,00; H, 4,14; Cl, 14,55; N, 5,75. Trouvé: C, 68,86; H, 4,29; Cl, 14,71; N, 5,60.

On obtient deuxièmement l'(amino-4 phényl)-2 benzofuranne (4) (Rdt = 44%), F = 151° (éthanol) (7).

(Amino-4 phényl)-3 chloro-2 benzofuranne (9) et (Amino-4 phényl)-3 benzofuranne (10).

On obtient à partir du (nitro-4 phényl)-3 benzofuranne (8)

premièrement l'(amino-4 phényl)-3 chloro-2 benzofuranne (**9**) (Rdt = 5%), liquide ambre visqueux.

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{10}ClNO$: C, 69,00; H, 4,14; Cl, 14,55; N, 5,75. Trouvé: C, 68,80; H, 4,21; Cl, 14,67; N, 5,77.

Le picrate de l'amine chlorée **9** se présente sous forme d'aiguilles jaunes F = 215° (chloroforme).

On obtient deuxièmement l'(amino-4 phényl)-3 benzofuranne (**10**) (Rdt = 40%) F = 63° (benzène).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{11}NO$: C, 80,36; H, 5,30; N, 6,69. Trouvé: C, 80,12; H, 5,23; N, 6,86.

(Acétamido-4 phényl)-2 benzofuranne (**1**).

Ce composé est obtenu avec un rendement significatif en chauffant l'amine **4** pendant quelques minutes dans un mélange d'acide et d'anhydride acétique, F = 235° (acétate d'éthyle); rmn (DMSO-d₆) δ ppm: 2,15 (CH₃CO, singulet), 10,05 (NH, singulet), 7,20 à 7,95 (9 protons aromatiques).

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{13}NO_2$: C, 76,48; H, 5,21; N, 5,57. Trouvé: C, 76,27; H, 5,23; N, 5,24.

(Acétamido-4 phényl)-2 chloro-3 benzofuranne (**6**).

Ce composé est préparé comme l'amide **1** ci-dessus à partir de l'amine **5**; F = 200° (acétate d'éthyle); rmn (DMSO-d₆) δ ppm: 2,15 (CH₃CO, singulet); 10,20 (NH, singulet); 7,30 à 8,15 (8 protons aromatiques).

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{12}ClNO_2$: C, 67,27; H, 4,23; Cl, 12,41; N, 4,90. Trouvé: C, 67,07; H, 4,26; Cl, 12,30; N, 4,54.

Acétamido-4 hydroxy-2' dibenzyle (**7**).

Ce composé est préparé comme les deux autres amides ci-dessus à partir de l'amine **3**, F = 134° (benzène); rmn (DMSO-d₆) δ ppm: 2,00 (CH₃CO, singulet); 2,80 (2 CH₂, singulet); 9,80 (NH, singulet); 9,20 (OH, singulet); 6,55 à 7,60 (8 protons aromatiques).

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1) "Recherches sur le benzofuranne. LVI." J.-M. Clavel, J. Guillaumel, P. Demerseman et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.*,

14, 219 (1977).

(2) Laboratoire de Chimie organique structurale, Groupe de mesures physiques de Paris Centre, Université P. et M. Curie, 4, place Jussieu, 75231 Paris Cedex 05.

(3) Adresser toute correspondance à cet auteur.

(4) D. Schmähle et R. Mecke Jr., *Z. Krebsforsch.*, **61**, 23 (1956).

(5) R. W. Baldwin, G. J. Cunningham, W. R. D. Smith et S. J. Surtees, *Br. J. Cancer*, **22**, 133 (1968).

(6) K. S. L. Mathur et H. S. Mehra, *J. Chem. Soc.*, 1954 (1960).

(7) A. S. Angeloni et F. Delmoro, *Ann. Chim. (Rome)*, **53**, 1751 (1963).

(8) A. L. Mndzhoyan et G. L. Papayan, *Sin. Geterotskl. Soedin.*, **7**, 14 (1966).

(9) R. Royer, P. Demerseman et G. Lamotte, résultats inédits.

(10) O. Chalvet, R. Royer et P. Demerseman, *Bull. Soc. Chim. France*, 1483 (1970).

(11) N. Platzer, J.-J. Basselier et P. Demerseman, *ibid.*, 905 (1974).

(12) W. Davies et S. Middleton, *J. Chem. Soc.*, 822 (1958).

English Summary.

Reductions of 2-(4-nitrophenyl)- and 3-(4-nitrophenyl)benzofurans by stannous chloride in presence of hydrochloric acid yield not only the expected 2-(4-aminophenyl)- and 3-(4-aminophenyl)-2-chlorobenzofurans but also the 2-(4-aminophenyl)-3-chloro- and 3-(4-aminophenyl)-2-chlorobenzofurans the structures of which have been ascertained by their ¹³C nmr spectra, by comparison with those of 2-phenyl- and 3-phenylbenzofurans. These interfering chlorinations are most likely due to a radical mechanism.