

Sur un transformation inattendue de l'amino-3 nitro-2 benzofuranne par l'acide acétique (1)

Pierre Demerseman, Simone Rissé et René Royer (2)

Service de Chimie de l'Institut Curie, E.R. du C.N.R.S. No. 213, 26 rue d'Ulm
75231 Paris Cedex, 05, France
Reçu le 16 Septembre 1980

L'acide acétique pur ou très concentré transforme lentement l'amino-3 nitro-2 benzofuranne en diazo-3 dihydro-2,3 benzofurannone-2 dont la structure est confirmée par ses caractères spectroscopiques aussi bien que par sa réactivité chimique.

J. Heterocyclic Chem., **18**, 695 (1981).

Bien que l'amino-3 nitro-2 benzofuranne (**1**) soit dépourvu des activités parasitaires et antibactériennes qu'exercent la plupart des autres nitro-2 benzofurannes (3), il nous a semblé intéressant de le transformer, par l'intermédiaire du [*N,N*-di(hydroxy-2 éthyl)-amino]-3 nitro-2 benzofuranne (**2**) en un dérivé *N,N*-dichlorothéthylé susceptible de présenter des propriétés cytostatiques, voire antitumorales. Nous l'avons traité pour cela, selon un procédé maintenant usuel (4), par de l'oxyde d'éthylène dans de l'acide acétique à 90%, à la température ambiante, pendant quelques jours. Nous avons ainsi constaté qu'au lieu du composé dihydroxylé **2** attendu, il se forme alors, avec un rendement de 65%, de la diazo-3 dihydro-2,3 benzofurannone-2 (**4**).

Une telle réaction ne peut évidemment pas être due à l'oxyde d'éthylène dont le rôle éventuel se limite en l'occurrence à mieux solubiliser l'amino-3 nitro-2 benzofuranne (**1**), peu soluble dans l'acide acétique. On parvient en effet à former de 50 à 55% du même produit **4** en opérant, dans diverses conditions comparables, avec de l'acide acétique pur ou avec de l'acide acétique à 90%, sans oxyde d'éthylène. Il convient cependant de noter que l'amino-3 nitro-2 benzofuranne (**1**) n'est pas attaqué par l'acide acétique plus dilué, tandis qu'il est décomposé par les hydrazides. Il donne rapidement, sous l'action de l'acide formique, une petite quantité, inférieure à 10%, de la diazolactone **4**, à côté de divers autres produits non identifiés.

Une très petite quantité de la même diazo lactone **4** avait déjà été obtenue par Horspool et Khandelwal (5), avec un rendement de 8% à partir de la dihydro-2,3 benzofurannone-2,3, par clivage alcalin de la p.tosyl hydrazone en **3** correspondante.

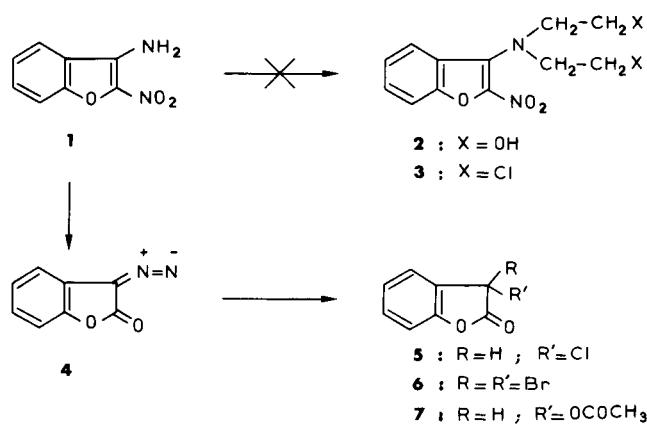
Nous avons pu confirmer la constitution de cette diazolactone **4** par ses caractères spectroscopiques et notamment par son spectre de masse et son spectre ir. Nous avons vérifié en outre qu'elle présente bien certaines réactions caractéristiques.

C'est ainsi que son groupe diazo est déplacé par l'acide chlorhydrique, ce qui donne avec un rendement de 75%, de la chloro-3 dihydro-2,3 benzofurannone-2 (**5**), relative-

ment instable mais facilement repérable par son spectre de rmn ¹H puisque nous l'avions déjà préparée en traitant le nitro-2 benzofuranne par du chlorure d'acétyle en présence de chlorure d'aluminium dans du chlorure de méthylène (6).

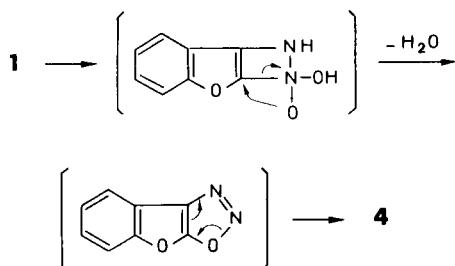
Sous l'action du brome, la diazo lactone **4** fournit quantitativement un composé dibromé, inconnu jusqu'ici, dont la composition centésimale et les spectres de masse, i.r. et de rmn ¹H et ¹³C indiquent avec certitude qu'il s'agit de la dibromo-3,3 dihydro-2,3 benzofurannone-2 (**6**).

Il n'est pas étonnant que la diazolactone **4** puisse résulter de l'attaque progressive de l'amino-3 nitro-2 benzofuranne (**1**) par l'acide acétique, à froid, car nous avons constaté qu'elle n'est dégradée que très lentement, même à chaud, par cet acide pur ou en solution chloroformique. Nous avons pu identifier, par rmn ¹H, de l'acétoxy-3 dihydro-2,3 benzofurannone-2 (**7**) parmi les produits de résinification qui en résultent.



Bien qu'il ne soit guère possible de le prouver, il est vraisemblable que la singulière transformation de l'amino-3 nitro-2 benzofuranne (**1**) qui est décrite ici résulte d'une cyclisation interfonctionnelle suivie de déshydratation acido-catalysée en un intermédiaire oxa-diazolique. Celui-ci correspond à une structure diazo-phénolique (**7**) qui se trouve stabilisée, en l'occurrence, sous la forme de diazolactone **4**. Quoi qu'il en soit de son

mécanisme, cette transformation mérite d'être retenue comme un nouvel exemple des curieuses propriétés de l'amino-3 nitro-2 benzofuranne (**1**) que nous avions déjà illustrées récemment en passant du dérivé acétamidé correspondant à l'acétylimino-3 chloro-2 nitro-2 dihydro-2,3 benzofuranne, au moyen du chlorure de sulfuryle (**1**).



PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de rmn ¹H ont été enregistrés à 60 MHz et celui de rmn ¹³C à 25,2 MHz en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne. Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm.

L'amino-3 nitro-2 benzofuranne (**1**) a été préparé selon la méthode que nous avions déjà décrite (3).

Diazo-3 dihydro-2,3 benzofuranone-2 (**4**).

A une suspension, maintenue sous agitation, de 1,8 g (0,01 mole) d'amino-3 nitro-2 benzofuranne (**1**) dans 20 ml d'acide acétique à 90%, on ajoute 10 ml d'oxyde d'éthylène (condensé à -10°). Après 120 heures d'abandon à la température ambiante, la solution homogène obtenue est versée dans 100 ml d'eau distillée. Le précipité formé (1,05 g, Rdt = 65%, F = 116°) est lavé à l'eau, séché puis recristallisé du cyclohexane. On obtient ainsi des microcristaux ocre, F = 116° (litt. (5) F = 116-118°); ir (chloroforme): ν cm⁻¹ 2.100 (d, CN₂), 1735 et 1765 cm⁻¹ (C=O) (litt. (5) ν cm⁻¹ (nujol): 2.100 et 1.740); rmn ¹H (deutériochloroforme): δ 7,20 (s, 1); rmn ¹³C (DMSO-d₆): δ 7,25 à 7,30 (3H arom., m.) 7,50 à 7,70 (1H arom., m.); spectre de masse: m/e 160 (M⁺).

Anal. Calculé pour C₈H₄N₂O₂: C, 60,00; H, 2,51; N, 17,49; O, 19,98. Trouvé: C, 59,88; H, 2,51; N, 17,17; O, 20,15.

Chloro-3 dihydro-2,3-benzofuranone-2 (**5**).

On fait barboter, à faible débit, pendant une heure, à température ambiante, de l'acide chlorhydrique anhydre dans un solution constituée par 0,170 g de diazolactone **4** dans 11 ml d'éther anhydre. On rajoute, de

temps à autre, de l'éther anhydre pour maintenir constante la quantité de solvant dont une partie s'évapore par suite du barbotage gazeux. On abandonne ensuite une heure, élimine le solvant sous pression réduite et extrait la chlorobenzofuranone à l'éther de pétrole. On sépare ainsi 0,134 g (75%) de chloro-3 dihydro-2,3 benzofuranone-2 (**5**), F = 85° (6). Dibromo-3,3 dihydro-2,3 benzofuranone-2 (**6**).

A une solution constituée par 0,180 g de diazolactone **4** dans 2 ml de chlorure de méthylène, on ajoute, à température ambiante, en une seule fois, une solution de 0,187 g de brome dans 1 ml de chlorure de méthylène. On observe un léger dégagement gazeux et une décoloration instantanée du milieu réactionnel. On élimine le solvant sous pression réduite et obtient ainsi directement 0,325 g du dérivé dibromé **6** à l'état pur (R = 99%), sous forme de microcristaux ocre-jaune, F = 135°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1800 (C=O); rmn ¹H (deutériochloroforme): δ 7,00 à 7,75 (H arom., m.); rmn ¹³C (deutériochloroforme): δ 38,30 (C₃) 111,63 (C₂) 125,61 et 125,74 (C₅ et C₆) 129,98 (C_{3a}) 132,50 (C₄) 149,29 (C_{7a}) 167,83 (C₂); spectre de masse: m/e 294, 292, 290 (M⁺, 4%), 213, 211 (100%).

Anal. Calculé pour C₈H₄Br₂O₂: C, 32,91; H, 1,38; Br, 54,74. Trouvé: C, 33,07; H, 1,53; Br, 54,68.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1) Article LXIV de la série: "Recherches sur le benzofuranne", LXIII: R. Royer, S. Rissé et P. Demerseman, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 1125 (1980).

(2) Correspondance à cet auteur.

(3) L. René, S. Rissé, P. Demerseman, R. Royer et R. Cavier, *Eur. J. Med. Chem.*, **14**, 281 (1979).

(4) J. L. Everett, J. J. Roberts et W. C. J. Ross, *J. Chem. Soc.*, 2389 (1953).

(5) W. M. Horspool et G. D. Khandelwal, *J. Chem. Soc. C*, 3328 (1971).

(6) J.-M. Clavel, P. Demerseman, J. Guillaumel, N. Platzer et R. Royer, *Tetrahedron*, **34**, 1537 (1978).

(7) L. C. Behr, "1,2,3-Oxadiazoles in the Chemistry of Heterocyclic Compounds. Five and Six-Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen," R. H. Wiley, ed., Interscience Publishers, New-York, N.Y., 1962, p. 235.

English Summary.

Pure or highly concentrated acetic acid slowly transforms 3-amino-2-nitrobenzofuran into 3-diazo-2,3-dihydro-2-benzofuranone, the structure of which has been confirmed by its spectroscopic characters as well as by its chemical reactivity.