

Joël Belleney, Joël Vebrel et Ernest Cerutti*

Laboratoire de Chimie Appliquée, Université de Franche-Comté,
 Faculté des Sciences et des Techniques, La Bouloie, Route de Gray,
 25030 Besançon Cedex, France
 Reçu le 22 septembre 1983

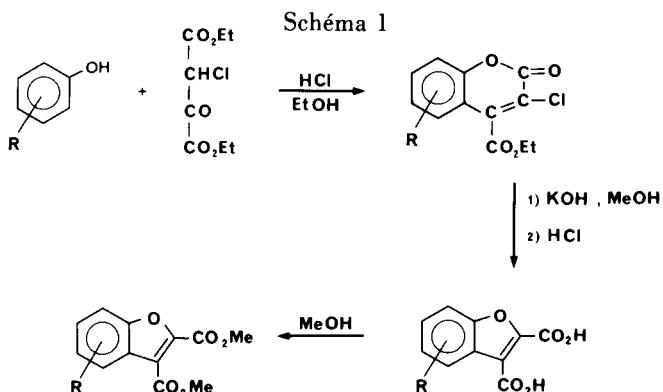
Ce travail a pour objectif la mise au point d'une méthode rapide et efficace de synthèse de dérivés méthylés du benzo[b]furanne dicarboxylate-2,3 de méthyle. Nous apportons pour cela des améliorations significatives à la méthode de Koelsch et Whitney [1], notamment grâce à l'emploi du polyphosphate d'éthyle. Ce réactif se révèle en effet particulièrement bien adapté à la cyclodéshydratation des aryloxy-2 hydroxy-3 maléates de méthyle intermédiaires en dérivés benzofuranniques, puisque les rendements dépassent le plus souvent 80%.

J. Heterocyclic Chem., 21, 1431 (1984).

Le noyau benzofurannique, que l'on rencontre dans de nombreux composés naturels, est bien connu comme structure douée d'une haute potentialité d'effets biologiques [2]. Pour notre part, nous nous intéressons actuellement à des dérivés de l'acide benzo[b]furanne dicarboxylique-2,3 susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques, entre autres spasmolytiques et analgésiques. Dans cette optique, nous avons cherché à mettre au point un procédé simple et efficace permettant d'accéder rapidement au diméthoxycarbonyl-2,3 benzofuranne ainsi qu'à ses dérivés mono et polyméthylés.

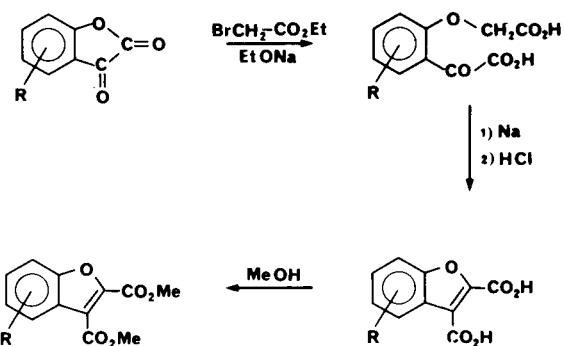
Dans la littérature on trouve essentiellement trois méthodes qui permettent d'atteindre ces composés.

Von Pechmann et coll. [3,4] préparent d'abord une chloro-3 coumarine qui est ensuite soumise à une transposition de Perkin dans la potasse méthanolique à chaud selon le schéma 1. Ce procédé a été développé initialement pour synthétiser l'acide benzofurannedicarboxylique-2,3. Il a été amélioré par Holton et coll. [5] mais les rendements restent médiocres.



Le schéma 2 proposé par Titoff et coll. [6], puis modifié par Huntress et Hearon [7] repose sur l'utilisation d'une coumaranidine-2,3. Mais un tel intermédiaire, s'il est substitué, est difficile d'accès, ce qui limite d'autant la méthode.

Schéma 2



Le procédé de Koelsch et Whitney [1] est plus classique. Il conduit (schéma 3), en trois étapes, directement au benzofuranne diester. L'expérience nous a montré que cette synthèse se prête mieux que les deux précédentes à une amélioration des conditions opératoires. C'est pourquoi nous l'avons reprise dans le but d'augmenter sensiblement les rendements.

Nous montrons que la première étape peut s'effectuer avec des rendements quantitatifs en aryloxy-2 acétates de méthyle (**1**). Pour cela il faut utiliser des réactifs parfaitement anhydres et conduire la réaction en atmosphère sèche, en présence de carbonate de potassium, préalablement calciné à 600°. Les caractéristiques physiques ainsi que les analyses élémentaires des composés **1a-1k** sont rassemblées dans le tableau I.

En infrarouge, les aryloxyacétates de méthyle (**1**) présentent deux bandes d'absorption intense ν (C=O), l'une à 1735-1740 cm^{-1} , l'autre à 1755-1760 cm^{-1} . En rmn protonique, les signaux de résonance singulets des protons méthoxyliques (fonction ester) et des protons méthyléniques sont remarquablement stables. Ces protons résonnent respectivement à 3,75 et 4,60 ppm pour tous les composés étudiés.

Schéma 3

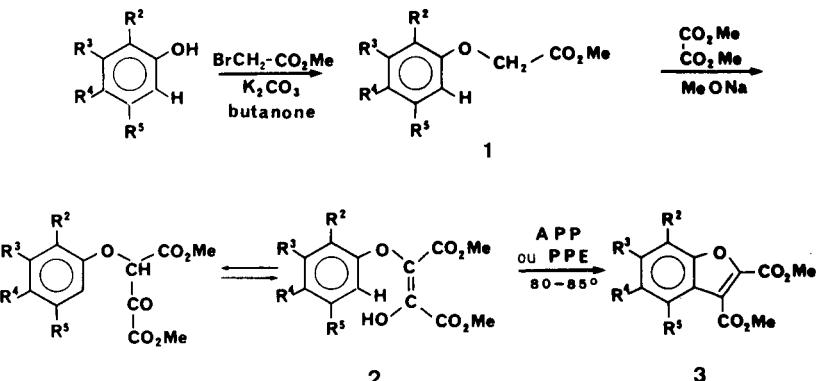


Tableau I

R	Composé	Eb° (Torr) ou F°	Indice de réfraction n ²⁰	Formule	Analyse	
					Calculé %	Trouvé %
R ₂ = R ₃ = R ₄ = R ₅ = H	1a	114 (6)	1,5130	C ₉ H ₁₀ O ₃	C 65,05 H 6,06	C 65,20 H 6,13
R ₂ = CH ₃ , R ₃ = R ₄ = R ₅ = H	1b	95 (4)	1,5103	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	C 66,65 H 6,71	C 66,55 H 6,75
R ₃ = CH ₃ , R ₂ = R ₄ = R ₅ = H	1c	93 (0,7)	1,5071	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	C 66,65 H 6,71	C 66,75 H 6,50
R ₄ = CH ₃ , R ₂ = R ₃ = R ₅ = H	1d	98 (2)	1,5090	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	C 66,65 H 6,71	C 66,70 H 6,65
R ₂ = R ₃ = CH ₃ , R ₄ = R ₅ = H	1e	93 (2)	1,5161	C ₁₁ H ₁₄ O ₃	C 68,02 H 7,26	C 68,08 H 7,20
R ₂ = R ₄ = CH ₃ , R ₃ = R ₅ = H	1f	89 (0,7)	1,5101	C ₁₁ H ₁₄ O ₃	C 68,02 H 7,26	C 67,96 H 7,28
R ₂ = R ₅ = CH ₃ , R ₃ = R ₄ = H	1g	110 (5)	1,5097	C ₁₁ H ₁₄ O ₃	C 68,02 H 7,26	C 67,94 H 7,30
R ₃ = R ₄ = CH ₃ , R ₂ = R ₅ = H	1h	94 (1)	1,5080	C ₁₁ H ₁₄ O ₃	C 68,02 H 7,26	C 68,04 H 7,30
R ₃ = R ₅ = CH ₃ , R ₂ = R ₄ = H	1i	98 (2)	1,5107	C ₁₁ H ₁₄ O ₃	C 68,02 H 7,26	C 67,96 H 7,30
R ₂ = R ₃ = R ₅ = CH ₃ , R ₄ = H	1j	58	—	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	C 69,21 H 7,74	C 69,11 H 7,76
R ₂ = R ₄ = R ₅ = CH ₃ , R ₃ = H	1k	43	—	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	C 69,21 H 7,74	C 69,09 H 7,74

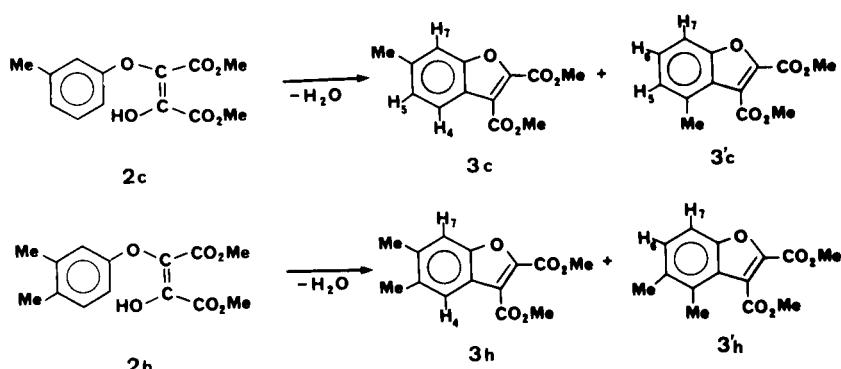


Schéma 4

Tableau II

Composé	F°	Rdt %	Formule	Analyse	
				Calculé %	Trouvé %
2a	113	70	C ₁₂ H ₁₂ O ₆	C 61,02 H 5,12	C 61,15 H 4,96
2b	121	75	C ₁₃ H ₁₄ O ₆	C 62,39 H 5,64	C 62,48 H 5,60
2c	126	75	C ₁₃ H ₁₄ O ₆	C 62,39 H 5,64	C 62,30 H 5,60
2d	122	72	C ₁₃ H ₁₄ O ₆	C 62,39 H 5,64	C 62,35 H 5,67
2e	128	70	C ₁₄ H ₁₆ O ₆	C 63,63 H 6,10	C 63,57 H 6,02
2f	130	70	C ₁₄ H ₁₆ O ₆	C 63,63 H 6,10	C 63,51 H 6,14
2g	138	73	C ₁₄ H ₁₆ O ₆	C 63,63 H 6,10	C 63,53 H 6,12
2h	133	68	C ₁₄ H ₁₆ O ₆	C 63,63 H 6,10	C 63,65 H 6,05
2i	136	72	C ₁₄ H ₁₆ O ₆	C 63,63 H 6,10	C 63,70 H 6,02
2j	154	69	C ₁₅ H ₁₈ O ₆	C 67,74 H 6,52	C 64,79 H 6,49
2k	145	68	C ₁₅ H ₁₈ O ₆	C 64,74 H 6,52	C 64,70 H 6,60

La seconde réaction, du type Claisen, entre l'aryloxyacétate de méthyle (**1**) et l'oxalate de méthyle est effectuée en présence de méthylate de sodium dans l'oxyde d'éthyle anhydre. Les rendements en aryloxy-2 hydroxy-3 maléates de méthyle (**2**) peuvent atteindre et même dépasser 70%, à

condition d'engager deux équivalents d'ester oxalique. Les propriétés spectroscopiques des composés **2** confirment leur structure préférentielle d'énol, déjà discutée auparavant par Huntress et Olsen [8]. On observe en effet en infrarouge une large bande intense à 3340 cm⁻¹ correspondant à ν (O-H) ainsi qu'une bande d'intensité moyenne à 1670 cm⁻¹ attribuable à ν (C=C). En rmn le signal élargi vers 11 ppm, qui disparaît par échange à l'eau lourde, est attribuable au proton hydroxylque. Les caractéristiques physiques et analyses élémentaires des produits **2** sont consignées dans le tableau II.

La dernière réaction de la séquence consiste en une cyclodéshydratation des aryloxy-2 hydroxy-3 maléates de méthyle (**2**). Koelsch et Whitney la réalisent dans un mélange acide sulfurique-acide acétique mais avec des rendements n'excédant pas 20%. Pour notre part, nous avons observé que la cyclisation peut être réalisée avantageusement, soit dans l'acide polyphosphorique à 85%, soit encore dans le polyphosphate d'éthyle préparé extemporanément selon la méthode de Schramm [9].

Les meilleurs résultats sont obtenus, avec l'un et l'autre des réactifs, pour des temps de réaction d'une heure, à une température comprise entre 80 et 85°. Les rendements sont améliorés de manière spectaculaire par rapport à la méthode initiale (mélange sulfo-acétique). Mais, comme en témoignent les résultats du tableau III, on remarque que le polyphosphate d'éthyle s'est toujours révélé plus efficace que l'acide polyphosphorique.

Tableau III

Composé	Rdt %	APP [11]	PPE [12]	F°	Analyse	
					Calculé %	Trouvé %
3a		68		78	C 61,54 H 4,30	C 61,60 H 4,25
3b		72		87	C 62,90 H 4,87	C 62,90 H 4,96
3c	72 {	60	80 {	42	C 62,90 H 4,87	C 62,85 H 4,83
3'c		40		58	C 62,90 H 4,87	C 62,92 H 4,80
3d		72		82	C 62,90 H 4,87	C 62,84 H 4,82
3e		70		86	C 64,12 H 5,38	C 64,12 H 5,47
3f		70		82	C 64,12 H 5,38	C 64,07 H 5,40
3g		68		80	C 64,12 H 5,38	C 64,02 H 5,39
3h	70 {	55	82 {	44	C 64,12 H 5,38	C 64,04 H 5,35
3'h		45		56	C 64,12 H 5,38	C 64,12 C 64,10 H 5,42
3i		72		84	C 64,12 H 5,38	C 64,07 H 5,34
3j		68		82	C 65,21 H 5,83	C 65,25 H 5,87
3k		70		80	C 65,21 H 5,83	C 65,20 H 5,85

Tableau IV

Composé	ir (bromure de potassium)		rmn (δ ppm/TMS, deutériochloroforme)	
	ν (C=O) cm^{-1}			
3a	1710	1740	4,00 (6 H)	
3b	1710	1735	4,00 (6 H)	2,60 (3 H)
3c	1705	1740	4,00 (6 H)	2,55 (3 H)
3'c	1735 (large)		3,95 (3 H), 4,00 (3 H)	2,50 (3 H)
3d	1705	1730	4,00 (6 H)	2,50 (3 H)
3e	1715	1745	4,00 (6 H)	2,40 (3 H), 2,50 (3 H)
3f	1725 (large)		4,00 (6 H)	2,45 (3 H), 2,55 (3 H)
3g	1705	1730	3,95 (3 H), 4,00 (3 H)	2,45 (3 H), 2,55 (3 H)
3h	1710	1730	4,00 (6 H)	2,40 (6 H)
3'h	1740 (large)		3,95 (3 H), 4,00 (3 H)	2,35 (3 H), 2,50 (3 H)
3i	1740 (large)		3,95 (3 H), 4,00 (3 H)	2,45 (6 H)
3j	1710	1730	3,95 (3 H), 4,00 (3 H)	2,35 (3 H), 2,40 (6 H)
3k	1705	1730	3,95 (3 H), 4,00 (3 H)	2,30 (6 H), 2,50 (3 H)

Notons pour terminer le comportement particulier des composés **2c** et **2h** dont la cyclodéshydratation (Schéma 4) peut conduire a priori à deux isomères, notés **3** et **3'**, puisque les sites en ortho de l'oxygène phénolique sont libres et non équivalents. C'est bien ce que l'on observe, mais les proportions d'isomères obtenus varient suivant l'agent déshydratant utilisé. On constate ainsi une inversion des proportions de **3** et **3'**: l'acide polyphosphorique favorise la cyclisation selon **3** tandis que le produit majoritaire devient **3'** lorsqu'on opère en présence de polyphosphate d'éthyle. Les composés **3c** et **3'c** d'une part, **3h** et **3'h** d'autre part, ont été séparés par chromatographie liquide préparative sous pression (Acide silicique Si 60, lichroprep 25-40 μm , éluant: dichlorométhane-tétrachlorure de carbone 80:20) et identifiés sur la base des caractéristiques de rmn des protons benzéniques. Ainsi, dans le spectre de **3c**, on observe trois signaux analysables au premier ordre: un doublet à 7,3 ppm pour H7 ($J = 2$ Hz), un second doublet à 7,8 ppm pour H4 ($J = 8$ Hz) et un doublet dédoublé à 7,15 ppm pour H5 ($J = 2$ et 8 Hz), alors que l'on observe pour **3'c** un doublet à 7,35 ppm ($J = 7$ Hz) attribuable à H7 et un multiplet complexe centré à 7,1 ppm pour H5 et H6. La distinction entre **3h** et **3'h** est encore plus simple: les protons benzéniques H4 et H7 de **3h** résonnent sous forme de singulets, respectivement à 7,65 et 7,35 ppm, alors que le spectre de **3'h** présente deux doublets à 7,2 et 7,4 ppm ($J = 7$ Hz) pour les protons H6 et H7. Les autres caractéristiques spectroscopiques des composés **3** sont rassemblées dans le tableau IV.

En résumé, en nous inspirant du schéma de Koelsch et Whitney, nous avons amélioré la synthèse des dérivés du benzofurannedicarboxylate de méthyle-2,3. Les deux premières étapes sont optimisées par un choix judicieux des conditions opératoires. Nous montrons également que la cyclodéshydratation peut être réalisée avec des rendements élevés (supérieurs à 80%) en utilisant le polyphosphate d'éthyle. Cette méthode permet d'accéder aux dérivés

mono et polyméthylés, la plupart desquels ne sont pas décrits dans la littérature, exception faite des méthyl-6 [5] et triméthyl-4,6,7 benzo[b]furane dicarboxylate-2,3 de méthyle obtenu par l'un de nous [10] d'une manière tout à fait inattendue.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil Beckman ir 33, les produits solides sont dispersés dans du bromure de potassium (5%) et les liquides examinés sous forme de film. Les spectres de rmn ^1H ont été enregistrés à 60 MHz sur un spectromètre Perkin-Elmer R 24 A. Les substances sont dissoutes dans du deutériochloroforme. Le tétraméthylsilane est utilisé comme référence interne. Les points de fusion ont été déterminés sur banc Kofler.

Aryloxyacétates de méthyle (1).

On fait réagir 0,1 mole de phénol avec 15,3 g de bromoacétate de méthyle (0,1 mole) dans 100 cm^3 de butanone sèche, en présence de 55 g de carbonate de potassium anhydre, préalablement calciné à 600°. On porte à léger reflux en atmosphère sèche pendant cinq heures et demie sous agitation. Après refroidissement, on filtre, évapore le solvant et purifie les composés obtenus par distillation sous pression réduite ou cristallisation dans l'éthanol à 95%. Le rendement est pratiquement quantitatif.

Aryloxy-2 hydroxy-3 maléates de méthyle (2).

On prépare le méthylate de sodium extemporanément en faisant réagir sous atmosphère d'azote 2,76 g de sodium en fil avec 40 cm^3 de méthanol anhydre. Le solvant en excès est distillé sous courant d'azote sec, il reste une poudre blanche. On introduit alors dans le ballon réactionnel 40 cm^3 d'éther anhydre et 0,1 mole d'aryloxyacétate de méthyle (1). On porte à reflux vingt minutes, puis ajoute 23,6 g (0,2 mole) d'oxalate de méthyle. Au bout de six heures de réaction à reflux de l'éther, le dérivé sodé précipite. On le traite par un mélange réalisé à partir de 1000 g de glace pilée et 50 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré. Le solide brut est filtré, séché puis purifié par cristallisation dans l'éther de pétrole (fraction 45-60°).

Cyclodéshydratation conduisant aux benzofurannes 3.

On chauffe à 80-85° pendant trente minutes 50 g d'acide polyphosphorique commercial à 85% ou 50 g de polyphosphate d'éthyle suivant le cas, puis on additionne 5 g d'aryloxy-2 hydroxy-3 maléate de méthyle (2). En maintenant la même température, on agite une heure, puis on

verse le tout sur 300 g de glace. On extrait à l'éther, lave la phase organique jusqu'à neutralité, sèche sur sulfate de magnésium, puis évapore le solvant. Les esters benzofuranniques récupérés sont solides. On les cristallise dans l'éthanol à 95%.

Préparation du polyphosphate d'éthyle.

Sous atmosphère d'azote on mélange 300 cm³ de chloroforme et 150 cm³ d'éther anhydre puis additionne à cette solution sous agitation 150 g de pentoxyde de phosphore. On porte à léger reflux pendant une vingtaine d'heures pour obtenir une solution homogène. S'il reste des particules solides en suspension, il est souhaitable de filtrer sur laine de verre avant d'évaporer le solvant. Il reste une huile jaune clair, de consistance visqueuse, qu'il y a lieu d'utiliser dans les heures qui suivent.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] C. F. Koelsch et A. G. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 1762 (1941).
- [2] A. Mustafa, "Benzofurans" in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Vol 29, A. Weissberger and E. C. Taylor, eds, John Wiley and Sons, Inc., New York, NY, 1974, p 297.
- [3] H. von Pechmann et E. Hanke, *Chem. Ber.*, **34**, 354 (1901).
- [4] H. von Pechmann et B. B. Dey, *J. Chem. Soc.*, **107**, 1606

(1915).

[5] G. W. Holton, G. Parker et A. Robertson, *J. Chem. Soc.*, 2049 (1949).

[6] V. Titoff, H. Müller et T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, **20**, 883 (1937).

[7] E. H. Huntress et W. M. Hearon, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 2762 (1941).

[8] E. H. Huntress et R. T. Olsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2856 (1948).

[9] G. Schramm, H. Grottsch et W. Pollmann, *Angew. Chem.*, **74**, 53 (1962).

[10] Nguyen Dinh An et E. Cerutti, *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris*, **282C**, 997 (1976).

[11] APP: Acide polyphosphorique.

[12] PPE: Polyphosphate d'éthyle.

English Summary.

The aim of this work is to develop a fast and effective method for the synthesis of methylated derivatives of dimethylbenzo[*b*]furan-2,3-dicarboxylate. With this end in view, we can suggest significant improvements to the Koelsch and Whitney method, especially by using ethyl polyphosphate. This reagent is indeed well adapted to the cyclodehydration of the methyl 2-aryloxy-3-hydroxymaleate intermediates into benzofuran compounds, since the yield is often better than 80%.