

REDUCTION PAR LES SELS CHROMEUX DE BROMURES
BENZYLIQUES ORTHO-O-ACYLES AVEC TRANSPOSITION DU GROUPEMENT ACYLE
DE L'ESTER : ACCES AUX ORTHO-HYDROXYBENZYL CETONES
NON MASQUEES ET UNE NOUVELLE PREPARATION DE BENZO|B|FURANES
SUBSTITUES EN POSITION-2⁽¹⁾

B. LEDOUSSAL^a, A. GORGUES^{*,b,a} et A. LE COQ^a

a - Laboratoire de Synthèse Organique de l'Université de Rennes, UA CNRS
n° 415, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex, France.

b - Groupe de Recherche de Chimie Organique et Bio-Organique de l'Univer-
sité d'Angers, 2 Bd Lavoisier, 49045 Angers Cedex, France.

(Received in Belgium 16 June 1987)

Abstract - The σ -bonded organochromium (III) complexes resulting from the reduction of ortho-O-acyl benzylic bromides 1 with CrCl_2 undergo an 1,5-transposition of the ester acyl functional group which allows, through selected experimental conditions either a selective access to the unmasked ortho-hydroxybenzyl ketones 2 or a new preparation of the 2-substituted benzo|b|furans 3. The scope and limitations of the method are presented.

Résumé. Les complexes σ -liés du Cr(III) résultant de la réduction des bromures benzyliques ortho-O-acylés 1 par CrCl_2 subissent une transposition-1,5 du groupement acyle de la fonction ester. Un choix des conditions expérimentales (solvant, température, temps, présence éventuelle d'un acide de Lewis) permet d'atteindre sélectivement soit les ortho-hydroxybenzyl cétones non masquées 2, soit les benzo|b|furannes correspondants 3. Une vue d'ensemble de la méthode et de ses principales limitations est présentée.

INTRODUCTION

Sous l'impulsion du groupe de HIYAMA ⁽²⁾, les complexes σ -liés du chrome (III) ^(3a-f) viennent de connaître un regain d'intérêt en synthèse : ils se comportent comme de véritables réactifs de GRIGNARD tout en s'en distinguant par les remarquables régio et stéréosélectivités des réactions qu'ils donnent avec divers agents électrophiles ^(2 à 10) (aldéhydes et cétones, agents protiques).

Ces complexes sont aussi capables d'évoluer de façon intramoléculaire ^(3d,f) lorsqu'ils possèdent un site électrophile situé en position convenable par rapport à la liaison σ C-Cr (III), géminée, ⁽¹¹⁾ vicinale ⁽¹²⁾, - 1,3 ⁽¹³⁾, et - 1,4 ^(13b, 14) : ce concept a été appliqué avec succès pour effectuer des éliminations réductrices ou des restructurations de squelette carboné mais jamais à des fins synthétiques. C'est ce que nous avons tenté de réaliser au départ des complexes σ -liés du chrome (III) issus des bromures benzyliques 1 (schéma 1) car :

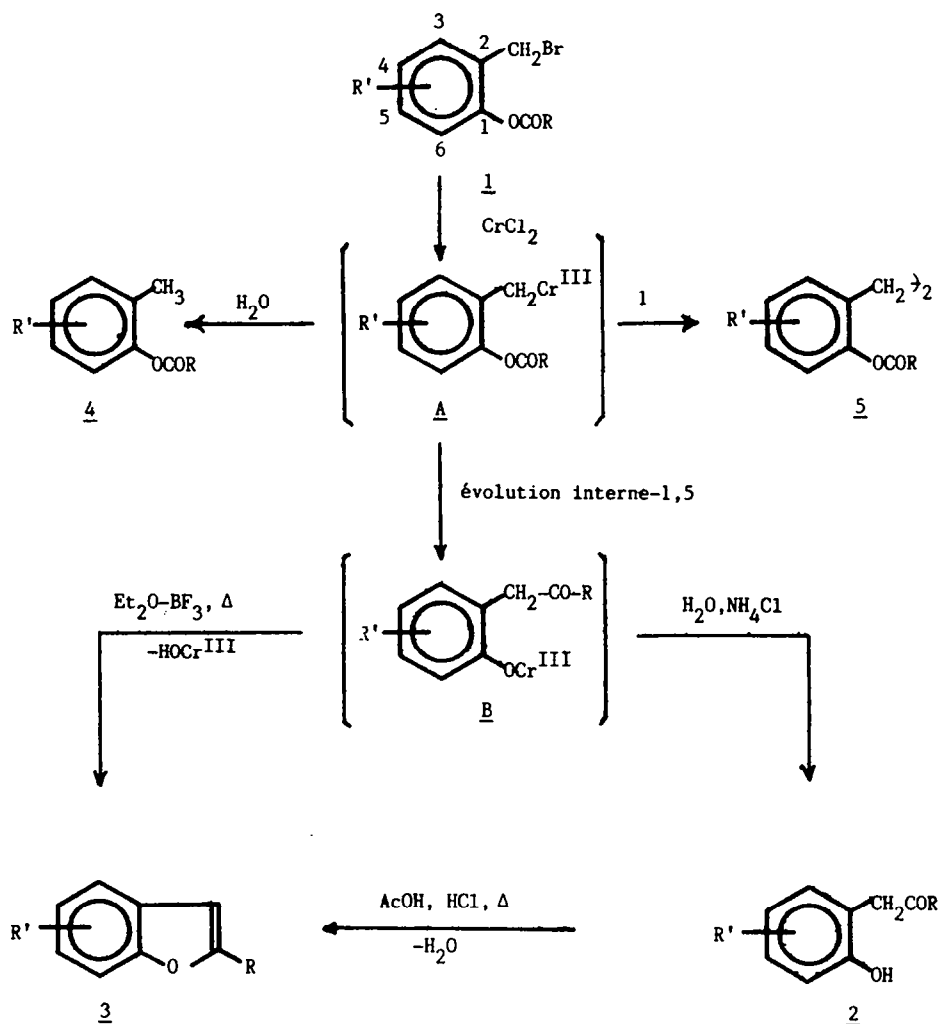
- les organométalliques correspondants A sont, a priori, faciles à engendrer puisque de tous les halogénures organiques, les dérivés benzyliques sont connus pour être les plus aisément réductibles par les sels chromeux, ^(11a)

- en dépit de l'absence de réactivité entre une liaison σ C-Cr (III) et un carbonyle d'ester dans les processus intermoléculaires ⁽²⁾, on pouvait attendre un comportement inverse dans les organochromiques A en raison des facteurs entropiques favorables (position-1,5) : par analogie, les ylures du phosphore issus de 1 subissent très facilement une réaction de Wittig intramoléculaire ⁽¹⁵⁾.

De fait, nous avons observé que les complexes A, aisément engendrés par réduction de 1 au moyen de CrCl_2 , se réarrangent bien, de façon interne, avec transposition - 1,5 du groupement acyle de la fonction ester et formation des phénates de Cr (III) B. Un choix des conditions expérimentales nous a permis de mettre au point ⁽¹⁾ puis de généraliser soit une voie d'accès originale aux ortho-hydroxybenzylcétones non masquées 2, composés jusqu'alors difficilement accessibles,

ou rarement isolables, soit une nouvelle préparation des benzo[b]furannes 3 substitués en position -2 ; les résultats de ces travaux font l'objet du présent Mémoire.

Schéma 1



RESULTATS

1 Réduction des bromures 1 par CrCl₂

a - résultats préliminaires

En un premier temps, nous avons choisi comme solvant le mélange tétrahydrofuranne (THF) - hexaméthylphosphorotriamide (HMPT), ce dernier permettant une meilleure solubilisation de CrCl₂ et accélérant notablement la réduction de 1, très lente dans le seul THF à la température ambiante.

En additionnant goutte à goutte une solution du bromure benzylique 1a (R=Me) (schéma 1) dans le THF à une solution de CrCl_2 dans le mélange THF-HMPT (quantités relatives : pour 1 mol de 1a, CrCl_2 2.5 mmol, HMPT 7.5 mmol), à 20° et sous azote, on observe, en suivant la réaction en CCM, une réduction rapide de 1a en Aa (soit 4a par hydrolyse sur la couche de silice) suivie d'une conversion plus lente de Aa en Ba (soit 2a sur la silice). Quand l'addition de 1a est suffisamment lente (1h) pour éviter la formation du produit de duplication 5a, cette conversion est achevée après 2h et 2a peut être isolé (rdt 50 %), après décomposition avec une solution aqueuse de NH_4Cl , extractions au pentane, à la soude aqueuse, acidification lente par HCl aqueux à 0°, et enfin chromatographie sur colonne de silice.

Des résultats analogues ont été obtenus avec le dérivé 1b (R=Et), tandis qu'avec 1c (R=Ph), le produit de type Wurtz 5c se forme de façon prépondérante (rdt 72 %) ; il est néanmoins possible de faire évoluer davantage la réaction vers 2c en pratiquant une addition encore plus lente (5h) de 1c au réducteur (rdt 40 %).

Avec le dérivé 1d (R=p-MeOPh), on ne parvient pas à obtenir 2d avec des rendements supérieurs à 20-25 %, même en opérant dans ces conditions de haute dilution.

Ces différences de comportement semblant en partie imputables aux différences d'électrophilie du groupement carbonyle ester dans A selon la nature de R, comme le suggèrent les valeurs de $\bar{\nu}(\text{C=O})$ en IR dans 1 (1765 cm^{-1} pour 1a et 1b, 1740 pour 1c et 1735 pour 1d), nous avons réexaminé la réduction de 1d en présence d'un acide de Lewis ce qui a permis de porter le rendement en 2d à 30-35 % (avec 1 équivalent soit de AlCl_3 , soit de $\text{Et}_2\text{O-BF}_3$, ou en utilisant le réactif de HIYAMA ⁽²⁾ à la place de CrCl_2), ce dernier étant accompagné de quantités notables du benzo[b]furanne 3d mais de quantités moindres de 5d. De légères améliorations de rdt en 3a-c sont également observées au départ de 1a-c par adjonction d'acide de Lewis.

Avec le diester 1e (R=Ph, R'=o-OCO-Ph), d'électrophilie comparable à 1c ($\bar{\nu}(\text{C=O}) = 1740 \text{ cm}^{-1}$) mais pour lequel l'évolution interne est comparativement favorisée (facteurs de probabilité doublés) et la réaction parasite de duplication défavorisée (encombrement supérieur), l'addition même rapide de 1e au réducteur conduit presque exclusivement à 2e (rdt 70 %) sans acide de Lewis.

b - Influence des facteurs expérimentaux

Cette étude préliminaire montrant la formation possible des trois produits 2, 3 et 5, nous avons cherché à définir les conditions expérimentales permettant d'abord d'éliminer au maximum celle de 5, et ensuite de favoriser sélectivement celle de 2 ou de 3. Une étude systématique au départ de 1a et 1c a permis de tirer les conclusions suivantes :

- le HMPT n'a pas que les avantages indiqués, comme déjà observé dans la littérature,⁽⁶⁾ il a tendance à favoriser la formation des produits de type Wurtz 5, aussi avons nous cherché à le supprimer ;
- en contre-partie, la réduction de 1 dans le seul THF ne procède suffisamment vite qu'à la condition d'opérer à température plus élevée (reflux du THF), auquel cas, le dérivé bromé 1 doit être introduit encore plus lentement afin d'éviter tout risque d'interaction avec A (formation de 5), ce dernier devant alors pouvoir se transformer en B au fur et à mesure de sa formation;

- l'introduction d'un acide de Lewis accélère la réduction de 1 et, surtout l'évolution de A en B, diminuant ainsi la formation de 5 ; elle favorise en outre la conversion de B en 3 au détriment de 2 d'autant plus que la quantité d'acide introduite et la température sont plus élevées.

c - Préparations sélectives de 2 et de 3

Comme il n'existe pas de méthode générale de préparation d'o-hydroxybenzylcétones libres 2, (17 à 24) et compte-tenu de l'intérêt des benzo|b|furannes 3 (15, 25 à 28) (les cétones 2, et surtout leurs dérivés bloqués plus aisément accessibles, (28 à 31) sont des précurseurs connus de 3 en lesquels ils se transforment par chauffage en milieu acide), nous avons cherché à définir deux protocoles distincts permettant d'accéder sélectivement soit à 2, soit à 3, au départ de 1.

- préparation des ortho-hydroxybenzyl cétones 2 (méthode a)

Elles sont obtenues (tableau 1) avec de bons rendements en pratiquant une addition très lente (5h pour des quantités de l'ordre de 10 mmol) d'une solution de 1 dans le THF à une suspension vivement agitée de CrCl_2 dans le THF à l'ébullition.

- accès direct aux benzo|b|furannes 3 (méthode b)

Ils sont obtenus (tableau 1) selon un protocole analogue, mais en ajoutant, au préalable, $\text{Et}_2\text{O-BF}_3$ dans le milieu réducteur (1.25 mol par mol de 1).

Une analyse du milieu réactionnel par CCM au cours du temps confirme que les phénates de Cr (III) B sont bien les intermédiaires : formation croissante de 3 au détriment de 2.

Les mêmes benzofurannes 3 ont pu être évidemment obtenus de façon pratiquement quantitative par chauffage à reflux des cétones 2 correspondantes dans l'acide acétique en présence d'une petite quantité d'acide chlorhydrique concentré.

TABLEAU 1
Rendements (%) en 2 (méthode a) ou en 3 (méthode b) au départ de 1

Dérivé bromé <u>1</u>	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
R	Me	Et	Ph	p-MeOPh	Ph	n-Pr	1-Pr	t-Bu	n-Pent	Me	Me	O-ClPh	p-ClPh	α -Thiényl	p- NO_2 Ph
R'	H	H	H	H	3-OCOPh	H	H	H	H	4-OCOMe	4-Cl	H	H	H	H
<u>2</u> ^(*)	65	85	65	20	80	78	25	0 ^{**}	80	85	82	0 ^{**}	67	62	
<u>3</u>	93	96	80	80	85	83	42	15 ^{**}	90	77	92	0 ^{**}	82	81	traces ^(***)

(*) Pertes de rdt inévitables particulièrement pour 2d, lors des étapes d'extraction et isolement par conversion partielle en 3 survenant en solution, et même parfois à l'état non dissous, mais beaucoup plus lentement.

(**) Dimères 2 comme produit majoritaire (***) Mélange complexe dont l'étude n'a pas été poursuivie, 3o ayant été caractérisé dans le brut par OCM et par RMN ^1H .

d - Limitations

Comme le montre le tableau 1, une première limitation importante de ces méthodes, réside dans l'encombrement stérique du radical R dans 1 : dans ces cas, il y a formation prépondérante, voire exclusive, des produits de duplication 5 (comparer les résultats relatifs à 1b (R=Et), 1g (R=i-Pr) et 1h (R=t-Bu), ou encore 1m (R=p-ClPh) et 1l (R=o-ClPh).

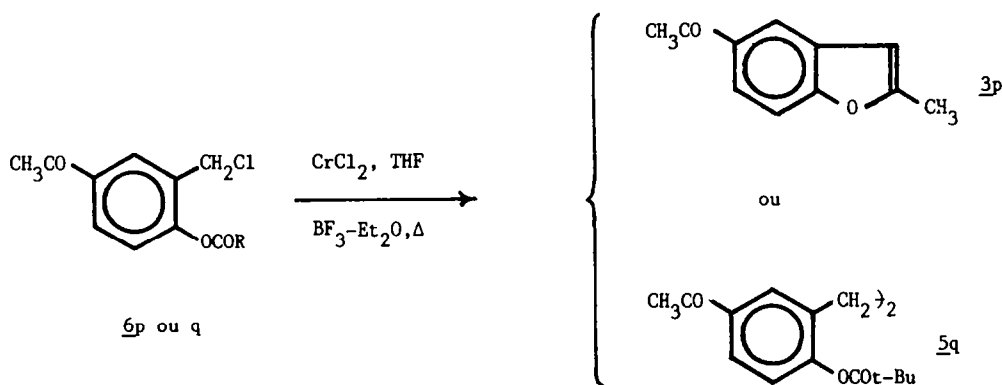
Une seconde limitation apparaît lorsque le produit de départ comporte une fonction plus facilement réductible, par CrCl_2 , que la partie bromure benzylique : c'est très probablement la raison pour laquelle le dérivé nitré 1o (R=p- NO_2 Ph) conduit à un mélange complexe ne contenant que de faibles quantités du produit attendu.

2 - Essais de généralisation aux analogues chlorés ou iodés de 1

a - Comparaison de réactivité des halogénures benzyliques (X=Br, Cl et I)

Il est connu que vis à vis des sels chromeux, la réactivité des halogénures benzyliques décroît des iodures aux bromures et aux chlorures.^(32,3e) En dépit de leur grande réactivité à l'égard de CrCl_2 , les dérivés iodés analogues de 1 ne constituent pas de bons précurseurs de 2 ou 3, leur réduction menant surtout aux produits de couplage 5.

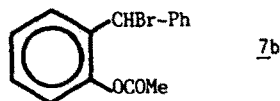
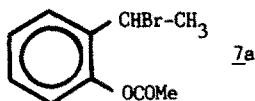
Les dérivés chlorés, insuffisamment réactifs au reflux du THF, ne peuvent pas être utilisés comme précurseurs de 2, néanmoins, en présence de $\text{Et}_2\text{O-BF}_3$, leur réduction peut être réalisée après un long chauffage à reflux avec obtention de 3. Par exemple, au départ de 6p (R=Me), le benzofuranne correspondant 3p a été obtenu avec un rdt de 93 % après 8h de reflux; en revanche, la réduction du dérivé plus encombré 6q (R=t-Bu) est encore plus difficile (24h de reflux) et ne mène qu'au seul produit de Wurtz 5q (caractérisé par RMN ^1H , non isolé).



En conclusion, parmi les halogénures benzyliques, les dérivés bromés 1 paraissent les mieux adaptés aux synthèses de 2 et 3.

b - Nécessité d'utiliser un bromure primaire

A la différence des bromures benzyliques primaires, les dérivés secondaires 7a et 7b ne conduisent qu'aux produits de dimérisation correspondants même par addition très lente au CrCl_2 (THF, avec ou sans acide de Lewis).

3 Remarques sur les réactifsa - Sel Chromeux

Le coût relativement élevé des réactifs commerciaux CrCl_2 anhydre, ou CrCl_3 (traité par LiAlH_4)⁽²⁾, pouvant diminuer l'intérêt des méthodes proposées dans le cas de la préparation de grandes quantités de produits, nous avons vérifié que l'on pouvait utiliser un chlorure chromeux beaucoup moins onéreux, préparé par simple dissolution de poudre de chrome (pureté 99 %) dans HCl concentré, suivie d'une déshydratation lente sous vide⁽³³⁾, le sel anhydre récupéré titrant 80 % de Cr(II) . Un protocole analogue a été appliqué pour CrBr_2 dont la pureté est encore meilleure (90-95 % de Cr(II)), mais qui n'est pas utilisable pour réduire 1 en raison d'une réactivité inférieure à celle de CrCl_2 .

b - Solvants

Parmi les divers solvants étudiés, le THF et le monoglyme ont donné les meilleurs résultats. Le DMF n'est pas utilisable en raison d'une diminution de réactivité du substrat de départ consécutive à un échange d'halogène (Br/Cl) sous l'action de CrCl_2 , et de la formation, après hydrolyse, de quantités variables de produits de formylation dont l'étude n'a pas été poursuivie.

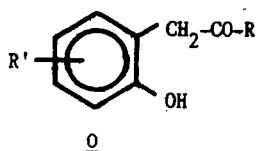
Au sein de la pyridine, connue pour stabiliser les sels chromeux⁽³⁴⁾ (formation de complexes stables à l'air), on n'a observé aucune conversion de 1 en 2 ou 3.

4 Structure ouverte des ortho-hydroxybenzyl cétones 2

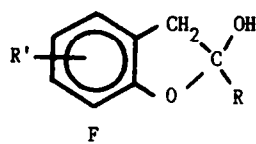
En raison de leur déshydratation qui peut survenir parfois très lentement même à l'état solide, ces dérivés 2 n'ont pas été soumis à l'analyse élémentaire. Leur formule brute a été confirmée par spectrométrie de masse pour quatre d'entre eux, par alcalimétrie ou éventuellement après comparaison de leurs constantes physiques avec les données de la littérature.

Leur structure générale est confirmée par voie chimique par leur déshydratation en benzo [b]furanne correspondant par chauffage en milieu acide (AcOH , HCl).

Pour les quelques représentants de type 2 ayant été à ce jour décrits, deux structures, ouverte (O) ou fermée (F), éventuellement en équilibre (pour un o-hydroxybenzyl aldéhyde voir (23)) ont été proposées.



ou



Les propriétés spectroscopiques de tous les dérivés 2 que nous avons isolés ne permettent de mettre en évidence que la forme ouverte O avec :

- en IR, une bande très intense entre 1710 et 1760 cm^{-1} (C=O) ; et d'une large bande (OH) (sans solvant) entre 3300 et 3500 cm^{-1} .
- en RMN ^1H , δ (ArCH_2CO) entre 3,6 et 4,2 ppm (singulet, 2H), et δ (OH) vers 7 à 8 ppm (singulet échangeable par D_2O , souvent individualisé des protons aromatiques)
- en RMN ^{13}C , observation des δ des signaux ArCH_2CO et CO cétonique respectivement à 34.06 et 200.20 ppm pour 2c et 45,50 et 209.80 ppm pour 2k.

CONSIDERATIONS SUR LE MECANISME

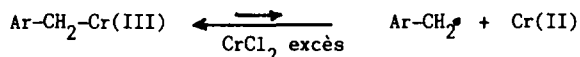
La plupart des observations faites lors des conversions de 1 en 2 ou 3 sont cohérentes avec les conceptions mécanistiques qui ont d'ailleurs initialement guidé l'entreprise de ce travail :

- 1) attaque nucléophile interne de la fonction organochromique ($\sigma \text{C-Cr(III)}$) sur le carbonyle de l'ester favorisée par les facteurs entropiques (position-1,5),
- 2) effets favorables de la catalyse acide par exaltation électrophile du carbonyle ester,
- 3) effets stériques défavorables lorsque le groupement R de l'acyle est encombrant ou lorsque le site carbanionodique est encombré (dérivés bromés secondaires).

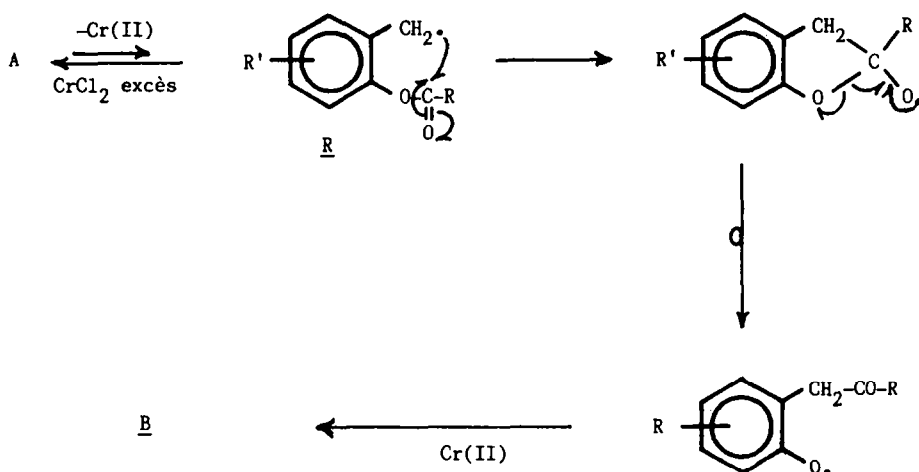
En conséquence, un mécanisme purement ionique (site carbanionodique C-Cr(III)) sur le site électrophile C=O rend bien compte de ces trois observations et est analogue à celui proposé récemment pour les alternatives à la réaction de Wittig via les complexes σ -liés du Cr(III) . (12 e à g)



Néanmoins, bien que les conditions opératoires utilisées (A toujours en présence d'un énorme excès de CrCl_2) soient très défavorables à la rétroéquilibration de l'organochromique A en radicaux libres correspondants (principe de réversibilité microscopique),



on ne peut pas totalement exclure une attaque interne du radical libre benzylique (R) sur la fonction ester⁽³⁵⁾ qui conduirait aussi, après réarrangement en radicaux phénoxy⁽³⁶⁾ à B, soit à 2 ou à 3 selon les conditions expérimentales.



Comme nous l'avons antérieurement développé, dans certaines conditions (addition rapide de 1 à CrCl_2), on observe la formation majoritaire des dérivés de couplage 5 très vraisemblablement issus de R⁽³⁷⁾; ces conditions s'écartant notablement de celles propices à la formation de 2 ou de 3 (addition très lente de 1 à CrCl_2) la voie radicalaire dans ce cas nous paraît peu probable.

CONCLUSION

Les résultats essentiels de ce travail sont :

- sur le plan théorique, la mise en évidence d'une réaction entre une liaison- σ C-Cr(III) et le carbonyle d'un ester rendue ici possible par des facteurs entropiques favorables avec, en corollaire, son application à la création de liaison C-C.
- sur le plan pratique, la mise au point d'une préparation assez générale, en dépit de ses limitations, d'une classe de composés jusqu'alors d'accès difficile, les ortho-hydroxybenzylcétone non masquées 2, et d'une nouvelle voie d'accès aux benzo[b]furannes substitués en position-2 3, au départ de bromures benzyliques et de chlorure chromeux peu onéreux.

Les échecs que nous avons rencontrés en remplaçant CrCl_2 par d'autres réducteurs plus classiques (Li, Na, Mg, Al, Zn) soulignent l'intérêt et l'originalité de la méthodologie adoptée, ⁽³⁸⁾ et, à la lumière des résultats récents ^(12e à g) on peut prévoir que le concept d'évolutions internes des complexes σ -liés du Cr(III) porteurs de groupements électrophiles convenablement situés trouvera de nouvelles applications utiles en synthèse.

PARTIE EXPERIMENTALE

Spectres IR (en cm^{-1}) entre lames (liquides purs) ou cellules de NaCl de 0,1 mm d'épaisseur (solutions), spectrophotomètre Perkin-Elmer 257 ($\pm 3 \text{ cm}^{-1}$). Spectres de RMN ^1H (6 ppm par rapport au TMS, J en Hz) sur spectrographe Varian EM 360 L. Les spectres de RMN ^{13}C (Bruker WP 80) et de masse (Varian MAT 311) ont été enregistrés par les Drs S. SINBANDHIT et P. GUENOT (du Centre de Mesures Physiques de l'Ouest, Rennes) que nous remercions.

Le THF et le HMPT ont été distillés respectivement sur LiAlH_4 sous azote, et sur tamis moléculaires 3A sous vide, puis conservés à l'obscurité, sous azote, sur tamis 3A. Le CrCl_2 anhydre (MERCK) ou CrCl_3 (ALDRICH) ont été pesés en boîte sèche puis manipulés sous atmosphère d'azote.

1° Matières premières

Tous les dérivés 1a-n ont été obtenus par acylation des ortho-crésols commerciaux correspondants avec les chlorures ou anhydrides d'acides convenables ⁽¹⁵⁾, puis bromuration des esters par la N-bromosuccinimide au sein du CCl_4 en présence de peroxyde de benzoyle comme initiateur (et éventuellement sous irradiation UV dans les cas les plus défavorables) selon des protocoles décrits. ⁽³⁹⁾ A noter que la bromuration photochimique directe par le brome dans CCl_4 ⁽¹⁵⁾ conduit à des bromures invariablement souillés de petites quantités (5 à 10 %) des chlorures correspondants ultérieurement gênants (car moins facilement réductibles par CrCl_2).

Les iodures benzyliques correspondants sont obtenus par action de Na I sur les bromures 1 dans l'acétone. ⁽⁴⁰⁾

Les chlorures 6p et 6q ont été préparés selon ⁽¹⁵⁾ et les bromures 7a et 7b respectivement selon ⁽¹⁵⁾ et ⁽³⁹⁾.

2° Préparation des ortho-hydroxybenzylcétones 2 (méthode a)

Mode opératoire général

On ajoute goutte à goutte en 5h sous agitation une solution de 6,5 mmol de 1 dans 10 ml de THF à 2g (16 mmol) de CrCl_2 anhydre en suspension dans 15 ml de THF au reflux (bain 90°C) en atmosphère d'azote.

Une heure après la fin de l'addition, on refroidit, évapore sous vide environ les 3/4 du THF et reprend le résidu par 100 ml d'éther. Après lavages avec une solution aqueuse de NH_4Cl jusqu'à décoloration, on isole 2 soit par extraction sodique et reprécipitation par acidification lente et à 0° avec HCl aqueux, soit, directement, par chromatographie sur colonne de silice en éluant au pentane progressivement enrichi en éther éthylique. Pour les rendements voir tableau 1.

Caractéristiques des produits

2a, solide blanc, $F = 62,5-4^\circ\text{C}$ [litt. $F = 63-4^\circ\text{C}$ ^(22b)], masse th. 150,0687, tr. 150,0684; IR (CHCl_3) 1705 (C=O) et 3200-3400 et 3620 (OH); RMN ^1H (CDCl_3) 3,70 (s, CH_2 , 2H), 7,20 (s, OH, 1H, éch. D_2O), 7,00 (m, CH arom., 4H) et 2,23 (s, CH_3 , 3H).

2b, solide blanc, $F = 49-50^\circ\text{C}$ [litt. $F = 49-50^\circ\text{C}$ ⁽⁴¹⁾], masse th. 164,0837, tr. 164,0843 IR (CCl_4) 1710 (C=O), 3400 à 3200 et 3620 (OH); RMN ^1H (CDCl_3) 3,57 (s, Ar- CH_2 , 2H), 7,53 (s, OH, 1H, éch. D_2O), 6,83 (m, CH arom., 4H), 1,00 (t, CH_3CH_2 , 3H) et 2,50 (q, CH_2CH_3 , 2H).

2c, solide blanc, $F = 134-5^\circ\text{C}$ [litt. $F = 127,5-131,5^\circ\text{C}$ ⁽¹⁶⁾, $F = 125-6^\circ\text{C}$ ⁽¹⁹⁾, 120°C ⁽²⁴⁾], IR (CDCl_3) 1668 (C=O), 3400 à 3200 et 3620 (OH); RMN ^1H (CDCl_3) 4,27 (s, CH_2 , 2H), 7,63 (s, OH, 1H, éch. D_2O) et 7,45 (m, CH arom., 9H).

2d, solide blanc, $F = 137-8^\circ\text{C}$ [litt. $F = 136-7^\circ\text{C}$ ⁽¹⁷⁾], masse th. 212,0837, tr. 212,0843; IR (CHCl_3) 1655 (C=O), 3400 à 3200 et 3620 (OH); RMN ^1H (CDCl_3) 4,22 (s, CH_2 , 2H), 8,20 (s, OH, 1H, éch. D_2O), 7,10 (m, CH arom., 8H), 3,87 (s, OMe, 3H).

2e, solide blanc, $F = 132-4^{\circ}\text{C}$, masse th. 332,1048, tr. 332,1045 ; IR (CHCl_3) 1730 (C=O ester) et 1665 (C=O cétone), 3400 à 3200 et 3630 (OH) ; RMN ^1H (CDCl_3) 4,26 (s, CH_2 , 2H), 7,60 (s, OH, 1H, éch. D_2O), 7,53 (m, CH arom., 9H).

2f, liq. incol., chromatographié, non distillé; IR (liq.) 1715 (C=O), 3400 à 3300 (OH) ; RMN ^1H (CDCl_3) 3,67 (s, CH_2 , 2H), 7,50 (s, OH, 1H, éch. D_2O), 7,00 (m, CH arom., 4H), 2,51 (t, COCH_2CH_2 , 2H), 1,56 (sext, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 2H) et 0,87 (t, CH_3 , 3H).

2g, liq. incol., chromatographié, non distillé; IR (liq.) 1715 (C=O), 3400 à 3300 (OH) ; RMN ^1H (CDCl_3) 3,73 (s, CH_2 , 2H), 7,00 (s, OH, 1H, éch. D_2O), 6,97 (m, CH arom., 4H), 1,13 (d, $J = 7$ Hz, Me_2CH , 6H) et 2,73 (sept. $J = 7$ Hz, Me_2CH , 1H).

2i, liq. incol., chromatographié, non distillé; IR (liq.) 1705 (C=O) 3400 à 3300 (OH) ; RMN ^1H (CCl_4) 3,67 (s, CH_2 , 2H), 7,86 (s, OH, 1H éch. D_2O), 6,96 (m, CH arom., 4H), 2,50 (t distordu, COCH_2 , 2H), 1,30 (m, $(\text{CH}_2)_3$, 6H), 0,86 (t distordu, CH_3 , 3H).

2j, liq. chromatographié, non distillé, IR (liq.) 1770 (CO ester) 1725 (CO cétone), 3300 à 3500 (OH) ; RMN ^1H (CDCl_3) 3,67 (s, CH_2 , 2H), 7,38 (s, OH, 1H, éch. D_2O), 6,97 (m, CH arom., 3H) 2,26 (s, MeCO , 3H) et 2,20 (s, MeCOO , 3H).

2k, solide blanc, $F = 78-9^{\circ}\text{C}$; IR (CHCl_3) 1715 (CO), 3400 à 3300 et 3620 (OH) ; RMN ^1H (CDCl_3) 3,65 (s, CH_2 , 2H), 7,66 (s, OH, 1H, éch. D_2O), 7,05 (m, CH arom., 3H) 2,27 (s, MeCO , 3H).

2m, solide blanc, $F = 141-2^{\circ}\text{C}$; IR (CHCl_3) 1665 (CO), 3500 à 3200 et 3600 (OH) ; RMN ^1H (CDCl_3) 4,23 (s, CH_2 , 2H), 8,00 (s, OH, 1H, éch. D_2O) et 7,10 (m, CH arom., 8H).

2n, solide blanc, $F = 139-140^{\circ}$; IR (CHCl_3) 1635 à 1660 (CO), 3500 à 3200 et 3600 (OH) ; RMN ^1H (CDCl_3) 4,03 (s, CH_2 , 2H), vers 7,0 (noyé dans CH arom., 1H par éch. D_2O), 7,10 (m, CH arom., 4H) et 7,57 (m, CH thiényl, 3H).

3° Préparation des benzo[b]furannes 3

Méthode b

On ajoute goutte à goutte en 5h sous agitation une solution de 65 mmol de 1 dans 10 ml de THF à une solution de 2g de CrCl_2 (16,2 mmol) dans 15 ml de THF et 1 ml de $\text{Et}_2\text{O-BF}_3$ portée à reflux (bain 90°C) et sous azote. Après refroidissement, on dilue par 50 ml d'éther, filtre l'insoluble et lave le filtrat avec une solution aqueuse de NH_4Cl jusqu'à décoloration. Après séchage, le benzofuranne est isolé par chromatographie sur colonne de silice (migration en tête avec du pentane-éther comme éluant), ou par recristallisation. Dans les cas les plus défavorables, où les dérivés 5 se forment de façon abondante (au départ de 1g et 1h), ces opérations sont précédées d'une saponification des diesters 5 par la potasse alcoolique et élimination des carboxylates de potassium par lavage à l'eau. Pour les rendements, voir le tableau 1.

Réduction de 6p en 3p

On agite sous azote pendant 8h au reflux du solvant (bain 90°C) 1,5 g (12,2 mmol) de CrCl_2 , 25 ml de THF, 2 ml (16 mmol) de $\text{Et}_2\text{O-BF}_3$ et 1,10 g (5,96 mmol) de 6p. Après évaporation du solvant, reprise à l'éther et lavages avec une solution aqueuse de NH_4Cl , on chromatographie sur colonne de silice (CHCl_3 éluant) et récupère 0,82 g de 3p (rdt = 97 %) solide blanc, $F = 55^{\circ}\text{C}$. (15)

Déshydratation de 2 en 3 par chauffage en milieu acide

A 1,5 mmol de cétone 2 dans 5 ml de CHCl_3 , on ajoute 10 ml d'acide acétique et quelques gouttes de HCl concentré. Après chauffage à 60°C pendant 20 minutes on refroidit, dilue d'éther, lave avec une solution de NaHCO_3 puis à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 , évapore et chromatographie sur colonne de silice. Dans tous les cas les benzofurannes 3 sont formés de façon pratiquement quantitative.

Caractéristiques de 3

Tous les dérivés préparés, déjà décrits, ont été identifiés après comparaison de leurs constantes physiques et de leurs spectres IR et de RMN ^1H avec ceux de la littérature. (15,27b,c)

4° Produits de duplication de type Wurtz 5

Ils ont été séparés par chromatographie sur colonne de silice lors des préparations de 2 (méthode a) ou de 3 (méthode b), ou re préparés par traitement des iodures analogues de 1 par CrCl_2 dans le THF (mêmes proportions stoechiométriques que précédemment).

5c, solide blanc, $F = 130-2^{\circ}\text{C}$; IR (CHCl_3) 1740 (CO ester) ; RMN ^1H (CDCl_3) 2,70 (s, CH_2CH_2 , 4H) et 6, 97 à 8,43 (m, CH arom, 18H).

5d, solide blanc, $F = 152-3^{\circ}\text{C}$; masse th. 422,1518, tr. 422,1519 ; IR (CHCl_3) 1735 (CO ester) ; RMN ^1H (CDCl_3) 2,70 (s, CH_2CH_2 , 4H), 3,90 (s, 2 MeO , 6H) et 7,50 (m, CH arom, 16H).

5h, solide blanc, $F = 104-5^{\circ}\text{C}$; IR (CHCl_3) 1745 (CO ester) ; RMN ^1H (CDCl_3) 1,40 (s, Me_3C , 18H), 2,80 (s, CH_2CH_2 , 4H) et 7,10 (m, CH arom, 8H).

Remerciements : Les auteurs remercient l'ANVAR pour son aide financière, contrat n° A 8210041E.

REFERENCES

- 1 - B. LEDOUSSAL, A. GORGUES et A. LE COQ, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1986, p. 171 ; idem, Brevet français, (CNRS) n° 83-08991, 31 mai 1983. Voir aussi B. LEDOUSSAL, Thèse de 3^e Cycle, Rennes, 21 mars 1984.
- 2 - Y. OKUDE, S. HIRANO, T. HIYAMA et H. NOZAKI, J. Amer. Chem. Soc., 99, 1977, p. 3179.
- 3 - a) H. MUTH et M. SAUERBIER, Methoden der Organische Chemie, Houben-Weyl, G. Thieme Verlag Stuttgart-New-York, vol. IV 1d, 1981, p. 506.
b) A. SEGNIITZ, idem, vol. XIII-7, 1975, p. 379.
c) J.R. HANSON et E. PREZUMIC, Angew. Chem., Int. Ed., 1968, p. 247.
d) J.R. HANSON, Synthesis, 1974, p.1.
e) R.P.A. SNEEDEN, Organochromium Compounds, Academic Press, New York, 1975.
f) T.L. HO, idem, 1979, p.1.
- 4 - C.T. BUSE et C.H. HEATHCOCK, Tetrahedron Lett., 1978, p. 1685.
- 5 - a) T. HIYAMA, K. KIMURA et H. NOZAKI, idem, 22, 1981, p. 1037.
b) S. NAKATSUKASA, K. TAKAI et K. UTIMOTO, J. Org. Chem., 51, 1986, p. 5045.
c) K. TAKAI, K. KIMURA, T. KURODA, T. HIYAMA et H. NOZAKI, Tetrahedron Lett., 24, 1983, p. 5281.
d) H. JIN, J. UENISHI, W.J. CHRIST et Y. KISHI, J. Amer. Chem. Soc., 108, 1986, p. 5644.
e) K. TAKAI, T. KURODA, S. NAKATSUKASA, K. OSHIMA et H. NOZAKI, Tetrahedron Lett., 26, 1985, p. 5585.
f) K. TAKAI, M. TAGASHIRA, T. KURODA, K. OSHIMA, K. UTIMOTO et H. NOZAKI, J. Amer. Chem. Soc., 108, 1986, p. 6048.
g) T. KAUFFMANN, A. HAMSEN et C. BEIRICH, Angew. Chem., Int. Ed., 21, 1982, p. 144.
h) T. KAUFFMANN, R. ABELN et D. WINGBERMÜHLE, idem, 23, 1984, p. 729.
- 6 - P. PLACE, C. VERNIERE et J. GORE, Tetrahedron, 37, 1981, p. 1359.
- 7 - F. DELBECQ, R. BEAUDOUY et J. GORE, Nouv. J. Chim., 3, 1979, p. 321.
- 8 - a) C. VERNIERE, B. CAZES et J. GORE, Tetrahedron Lett., 22, 1981, p. 103.
b) B. CAZES, C. VERNIERE et J. GORE, idem, 23, 1982, p. 3501.
- 9 - B. LEDOUSSAL, A. LE COQ, A. GORGUES et A. MEYER, Tetrahedron, 39, 1983, p. 2185.
- 10 - B. LEDOUSSAL, A. GORGUES et A. LE COQ, Tetrahedron Lett., 26, 1985, p. 51.
- 11 - a) C.E. CASTRO et W.C. KRAY, J. Amer. Chem. Soc., 85, 1963, p. 2768 et 88, 1966, p. 4447.
b) A. ZURQIYAH et C.E. CASTRO, J. Org. Chem., 34, 1969, p. 1504.
c) Y. OKUDE, T. HIYAMA et H. NOZAKI, Tetrahedron Lett., 1977, p. 3829.
d) R. WOLF et E. STECKHAN, J. Electroanal. Chem., 130, 1981, p. 367-12.
- 12 - a) W.C. KRAY et C.E. CASTRO, J. Amer. Chem. Soc., 86, 1964, p. 4603.
b) D.M. SINGLETON et J.K. KOCHI, idem, 89, 1967, p. 6547, et 90, 1968, p. 1582.
c) A. GORGUES et A. LE COQ, Tetrahedron Lett., 21, 1980, p. 5007.
d) J. WELLMANN et E. STECKHAN, Synthesis, 1978, p. 901.
e) K. TAKAI, K. NITTA et K. UTIMOTO, J. Amer. Chem. Soc., 108, 1986, p. 7408.
f) K. TAKAI, Y. KATAOKA, T. OKAZOE et K. UTIMOTO, Tetrahedron Lett., 28, 1987, p. 1443.
g) T. OKAZOE, K. TAKAI et K. UTIMOTO, J. Amer. Chem. Soc., 109, 1987, p. 951.
- 13 - a) M.S. NEWMANN, G.S. COHEN, R.F. CUNICO et L.W. DAUERHEIM, J. Org. Chem., 38, 1973, p. 2760.
b) J.K. KOCHI et D.M. SINGLETON, J. Org. Chem., 33, 1968, p. 1027.
c) J.K. KOCHI et P.E. MOCADLO, J. Amer. Chem. Soc., 88, 1966, p. 4094.
d) J.K. KOCHI et J.W. POWERS, idem, 92, 1970, p. 137.
e) D.H.R. BARTON, N.K. BASU, R.H. HESSE, F.S. MOREHOUSE et M.M. PECHET, J. Amer. Chem. Soc., 88, 1966, p. 3016.
- 14 - D. STEPHAN, A. GORGUES et A. LE COQ, Tetrahedron Lett., 25, 1984, p. 5649.
- 15 - A. HERCOUET et M. LE CORRE, Tetrahedron Lett., 1979, p. 2145 et Tetrahedron, 37, 1981, p. 2867.
- 16 - J.W. SCHULENBERG et S. ARCHER, J. Amer. Chem. Soc., 82, 1960, p. 2035.
- 17 - R. ROYER et E. BISAGNI, Bull. Soc. Chim. Fr, 1960, p. 395.
- 18 - A. MOORADIAN et P.E. DUPONT, Brevets américains, 3.547.999 du 15 déc. 1970 et 3.657.350 du 18 avril 1972.
- 19 - A.S. ANGELONI et M. TRAMANTINI, Bull. Sci. Far. Chim. Ind., Bologna, 21, 1963, p. 243, cf Chem. Abstr., 60, 1964, 15808h.
- 20 - H. WEXLER et B. ARVENTIEV, An. Stînt. Univ. "Al. I. Cuza", Iazi, sect. IC (17), 1 1971, p. 67 cf Chem. Abstr., 75, 1971, 118198x.

- 21 - J.M. BRUCE, D. GREED, K. DARVES, *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, p. 2244.
- 22 - a) R. MAGNUSSON, *Acta Chem. Scand.*, 17, 1963, p. 2358 et 18, p. 421 et 459, 1964.
b) F. TINSLEY, *J. Org. Chem.*, 24, 1959, p. 1197.
- 23 - M.C. SACQUET, B. GRAFFE et P. MAITTE, *Tetrahedron Lett.*, 1972, p. 4453.
- 24 - A. SPETZ, *Acta Chem. Scand.*, 10, p. 1442, 1956.
- 25 - R. ROYER, *Act. Chim. Thérap.*, 3, 1975, p. 3.
- 26 - A. MUSTAPHA, *Chem. of Heterocycl. Compounds*, 29, 1974, p. 1.
- 27 - a) P. CAGNIANT et D. CAGNIANT, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 18, 1975, p. 337.
b) R. ARESCHKA, *Ind. Chem. Belg.*, 37, 1972, p. 89.
c) A. ALEMAGNA, C. BALDOLI, P. DEL BUTTERO, E. LICANDRO et S. MAIORANA, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, p. 417; *idem*, *Synthesis*, 1987, p. 192.
d) F. JOHNSON et R. SUBRAMANIAN, *J. Org. Chem.*, 51, 1986, p. 5040.
- 28 - R.E. KOENIGKRAMER et H. ZIMMER, *J. Org. Chem.*, 45, 1980, p. 3994.
- 29 - L. CHRISTIAENS et H. RENSON, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 79, 1970, p. 235.
- 30 - R. BEUGELMANS et H. GINSBURG, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, p. 508.
- 31 - a) W. DILTHEY et F. QUINT, *J. Prakt. Chem.*, 131, 1931, p. 15.
b) D.S. TARBELL, *J. Org. Chem.*, 7, 1942, p. 251.
- 32 - J.K. KOCHI et D.D. DAVIES, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 1964, p. 5264.
- 33 - W.A. KNIGHT et E.M. RICH, *J. Chem. Soc.*, 1911, p. 87.
- 34 - M. CHATELET, *C.R. Acad. Sci.*, 1934, p. 291.
- 35 - Pour des cyclisations radicalaires induites par Cr(II), voir J.K. CRANDALL et W.J. MICHAELY, *J. Org. Chem.*, 49, 1984, p. 4244.
- 36 - J. MARCH, *Advanced Org. Chem.*, J. Wiley, New-York, 3ème éd., 1985, p. 500 et réf. citées sur les radicaux phénoxy.
- 37 - R. SUSTMANN et R. ALTEVOGT, *Tetrahedron Lett.*, 22, 1981, p. 5165 et 5167.
- 38 - D'autres réducteurs conduisant à des complexes σ -liés au comportement comparable à ceux du Cr(III) : Mn(II), Ti(IV) et V(V), peuvent être aussi envisagés (5h)
- 39 - a) B. HELFERICH et H. LEISEN, *Chem. Ber.*, 1950, p. 567.
b) A. SINGH, L.J. ANDREWS et R.M. KEEFER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1962, 84, p. 1179.
- 40 - L.A. PURSGLOVE, *Brevet américain*, 20 déc. 1960, n°2. 965.673.
- 41 - K. TAGAKI, M. HUBERT-HABART et R. ROYER, *C.R. Acad. Sci.*, 260, Groupe 8, 1965, p. 5302.