Évaluation de l'effet électroattracteur du motif 4-nitrobenzofurazanyle : ionisation de 7-anilino 4-nitrobenzofurazanes

Jean-Claude Hallé, Malika Mokhtari, Pascale Soulié et Marie-José Pouet

Résumé : L'acidité NH/N⁻ d'une série de 7-(4′-X anilino) 4-nitrobenzofurazanes (**4H**) (X = NO_2, CN, CO_2Me, F, H, Me, OMe) a été déterminée par spectrophotométrie UV–visible dans un milieu H_2O–Me_2SO de fraction molaire N_{Me_2SO} = 0,509. Les pK_a mesurés s'inscrivent dans un domaine assez restreint : 6,40 (X = NO_2)/7,98 (X = OMe), et montrent que **4H** est environ 3 fois plus acide que la 2,4,6-trinitrodiphénylamine identiquement substituée. Ces résultats, complétés par l'analyse des effets du substituant X sur les δ_{H_i} et δ_{C_i}, et l'examen des paramètres de déprotonation $\Delta\delta$ (particulièrement importants pour H_6, C_4, C_6 et C_7) atteste d'un très fort pouvoir électroattracteur du motif 4-nitrobenzofurazanyle. En outre, la mise en évidence d'excellentes corrélations entre les déplacements chimiques ($\delta_{^1H}$ et $\delta_{^{13}C}$) de **4H** et **4**⁻ et les pK_a, a permis de contrôler, et même de préciser, certaines attributions (δ_{C7} et δ_{C9}).

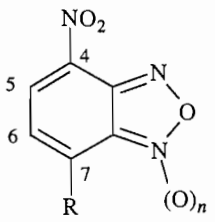
Mots clés : 7-anilino 4-nitrobenzofurazanes, acidités, paramètres de déprotonation (RMN ^1H et ^{13}C, milieux eau–diméthylsulfoxyde.

Abstract: The ionization of a series of 7-(4′-X anilino) 4-nitrobenzofurazans (**4H**) (X = NO_2, CN, CO_2Me, F, H, Me, OMe) to give the conjugate amide anions **4**⁻ has been studied by ^1H and ^{13}C NMR in Me_2SO-d_6. Concomitantly, their acidity (pK_a) has been measured spectrophotometrically in a H_2O–Me_2SO mixture with a molar fraction N_{Me_2SO} = 0,509. Although the measured pK_a values for the whole series of compounds **4H** lie in a relatively narrow range (6.40, X = NO_2 / 7.98, X = OMe), they reveal that each derivative is about 3 times more acidic than the similarly X-substituted 2,4,6-trinitrodiphenylamines. These results, together with an analysis of substituent effects on the proton and carbon chemical shifts (δ_{H_i} et δ_{C_i}) and the related deprotonation parameters ($\Delta\delta$), which are specially significant for H_6, C_4, C_6, and C_7, emphasize the very strong electron-withdrawing character of the 4-nitrobenzofurazanyl moiety. In addition, the observation of nice linear correlations of the type $\delta_{H_i(C_i)} = f(pK_{ai})$ has enabled us to control and sometimes to firmly assign the various chemical shifts.

Key words: 7-anilino 4-nitrobenzofurazans, acidities, ^1H and ^{13}C NMR deprotonation shifts, water – dimethyl sulfoxide mixtures.

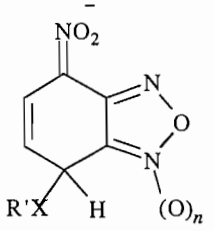
Introduction

L'intérêt porté au 4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazole **1***a* (R = H, *n* = 0), plus communément nommé 4-nitrobenzofurazane, et à ses dérivés N-oxydés, notamment **1***b* (R = H, *n* = 1, 4-nitrobenzofuroxane), remonte à 1968, lorsque Ghosh et Whitehouse ont découvert les activités antileucémiques potentielles de ces hétérocycles, inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques dans les lymphocytes (1–5). C'est le caractère électrophile très important de **1***a* et de **1***b* qui, en bloquant les fonctions thiol et amine des protéines par formation des adduits σ **2**, a été rendu responsable de cette intéressante inhibition (1, 4, 5).



1

a *n* = 0, R = H
b *n* = 1, R = H
c *n* = 0, R = NHR_1 OU NR_1R_2
d *n* = 0, R = Cl
e *n* = 0, R = F



2

X = S
X = NH

Au cours de l'exploration des potentialités biologiques et médicales variées inhérentes à ces hétérocycles (compilées dans une excellente revue (5)), Ghosh et Whitehouse ont également mis en évidence les propriétés fortement fluorescentes des dérivés 7-alkylaminés du 4-nitrobenzofurazane (**1***c*).

Ce comportement a conduit à l'utilisation du 7-chloro

Reçu le 6 mars 1997.

J.-C. Hallé,[1] **P. Soulié et M.-J. Pouet.** Université de Versailles-Saint Quentin en Yvelines, Synthèse, interactions et réactivité en chimie organique et bioorganique, EP 102 du Centre national de la recherche scientifique, Bâtiment Lavoisier, 45 avenue des États-Unis, 78035 Versailles Cedex, France.
M. Mokhtari. Laboratoire de chimie hétérocyclique, Institut de chimie, Université de Tlemcen, BP 119, 13000 Tlemcen, Algérie.

1. Auteur auquel la correspondance doit être adressée. Téléphone : 39254455. Télécopie : 39254452.

© 1997 NRC Canada

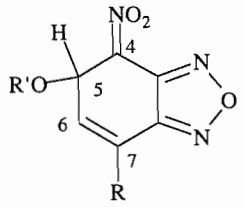
Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by ILLINOIS STATE UNIVERSITY - MILNER LIBRARY on 12/09/12
For personal use only.

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by ILLINOIS STATE UNIVERSITY - MILNER LIBRARY on 12/09/12
For personal use only.

4-nitrobenzofurazane **1***d*, et de son homologue fluoré **1***e*, pour l'analyse fluorimétrique des amines primaires (aminoacides notamment) et secondaires, ainsi que pour leur détection chromatographique (5–14). Ces deux composés sont maintenant très utilisés, notamment le dérivé chloré (noté NBD-Cl) (6).

Dans la mesure où la fluorescence de ces dérivés est étroitement liée à la conjugaison entre le substituant 4-nitro et le groupement fixé en position 7, et que cette émission lumineuse (comme d'ailleurs l'absorption) est très sensible à la nature du milieu et à son pH (5, 14, 15), il est surprenant qu'aucune étude systématique n'ait été entreprise pour chiffrer le caractère électroattracteur du motif NBD. Les seules données actuellement disponibles concernent les déterminations de l'acidité du 4-hydroxy 7-nitrobenzofurazane (NBD-OH) dans l'eau ($pK_a \leq 1{,}8$) (16) et divers solvants organiques (17) : MeOH ($pK_a = 5{,}5$), DMF ($pK_a = 3{,}2$) et Me_2SO ($pK_a = 2{,}6$). Quelques pK_a de dérivés monoalkylés du NBD (**1***c*) ont également été rapportés : $pK_a \approx 10$ (18).

Par ailleurs, le marquage de nombreux lipides au NBD a permis, par l'examen de la fluorescence (très sensible au pH) des modèles obtenus, une meilleure connaissance de l'organisation des membranes biologiques (14, 19). Bien qu'un pK_a d'environ 11,5 ait été avancé pour la sonde NBD des phospholipides ainsi marqués, les auteurs n'ont malheureusement pu conclure si l'équilibre réversible associé correspond à la simple déprotonation de la fonction 7-aminée, ou plutôt à la formation de l'adduit σ-hydroxylé **3***a* (14, 19). La formation de

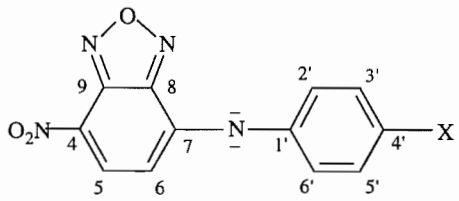


3 *a* (R' = H, R = NHR")
b (R' = Me, R = F, Cl ou Br)

tels adduits σ de type **3**, étudiée en détail dans l'eau et dans le méthanol (20), complique l'étude de la déprotonation de toute fonction acide située sur la position-7 du motif NBD (14, 20, 21). En fait la formation de complexes de type **3** est à l'origine du peu d'informations quantitatives concernant le caractère électrophile du motif NBD.

Le travail présenté a pour but de chiffrer l'aptitude électroattractrice du motif NBD et de la comparer à celle du groupement picryle (2,4,6-trinitrophényle) qui reste une référence en la matière (20, 22). Pour atteindre cet objectif nous avons examiné une série de 7-anilino 4-nitrobenzofurazanes **4H**, diversement substitués en *para* du cycle phényle. Ces composés présentent l'avantage d'être facilement accessibles par simple réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) entre le NBD-Cl commercial **1***d* et l'aniline substituée correspondante (23) (eq. [1]).

Après avoir analysé l'influence du substituant X sur l'acidité (NH/N⁻) de **4H** dans un milieu eau–diméthylsulfoxyde de composition convenable, nous démontrons par analyse RMN ^1H et ^{13}C des molécules **4H** et de leurs anions **4**⁻ la très grande aptitude du motif 4-nitrobenzofurazanyle (NBD) à délocaliser les électrons.



4 ⁻

Résultats

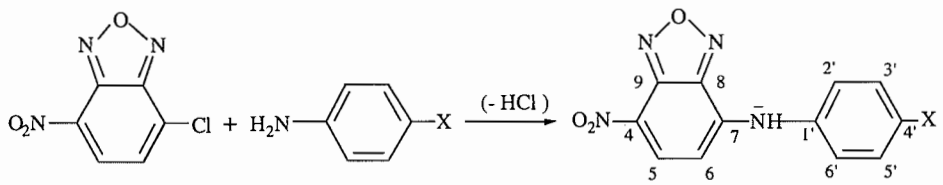
I. Détermination des constantes d'acidité de 4H

En raison d'une très faible solubilité des molécules **4H** en solution aqueuse, les constantes d'acidité K_a^{4H} afférentes à leur ionisation selon l'équation [2] ont été mesurées spectrophotométriquement dans un milieu H_2O–Me_2SO 20/80 (v/v),(0,491/0,509 en fraction molaire), noté S. Pour un couple **4H/4**⁻ donné, la conversion de la forme acide en forme basique a été étudiée dans divers tampons de pH appropriés

[2] $$\mathbf{4H} + S \underset{}{\overset{K_a^{4H}}{\rightleftharpoons}} \mathbf{4}^- + HS^+$$

[3] $$pK_a^{4H} = pH - \log \frac{\varepsilon - \varepsilon_{4H}}{\varepsilon_{4^-} - \varepsilon} - \log f_{4^-}$$

(figure 1), et le pK_a correspondant calculé selon l'équation [3] où ε_{4H}, ε_{4^-} et ε représentent respectivement les coefficients d'absorption molaire de la molécule pure, de l'anion pur et du mélange des deux formes à l'équilibre au pH de mesure. Pour tous les systèmes étudiés, les niveaux de basicité atteints dans divers tampons CAPS se sont avérés suffisants pour déterminer ε_{4^-}. Ceci a permis d'éviter le recours à des solutions de soude diluées où la formation compétitive des adduits σ de type **3** aurait compliqué les déterminations. L'obtention de faisceaux isosbestiques (cf. figure 1) conforte l'existence d'un seul processus d'ionisation. La réversibilité de la déprotonation de **4H** en **4**⁻ a d'ailleurs été vérifiée, non seulement par spectroscopie UV–visible dans le mélange eau–Me_2SO

[1] 

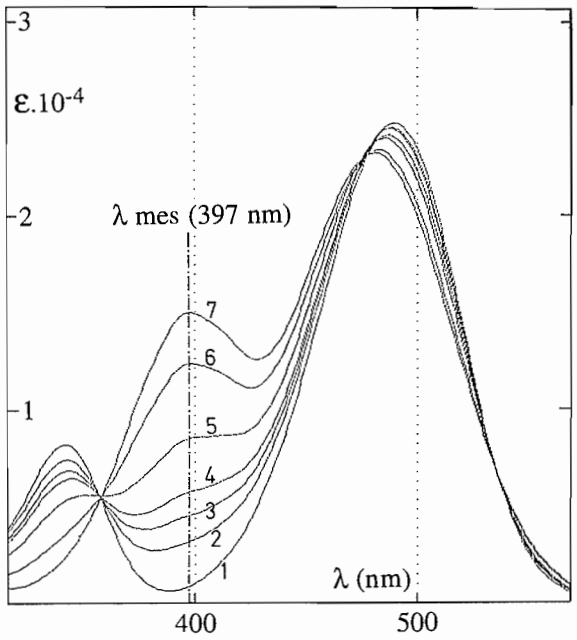
1*d* **4H**

X=NO_2,CN,CO_2Me,F,H,Me,OMe.

© 1997 NRC Canada

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by ILLINOIS STATE UNIVERSITY - MILNER LIBRARY on 12/09/12
For personal use only.

Figure 1. Ionisation du 7-anilino 4-nitrobenzofurazane (**4H**, X = H) dans le milieu H_2O–Me_2SO contenant 50,9% de Me_2SO en fraction molaire; t = 25°C; Points isosbestiques : λ = 358 nm (ε = 5440), λ = 477 nm (ε = 22 900); λ_{mesure} = 397 nm. (1) pH = 3,02 (HCl), ε_{4H}^{397} = 840; (2) pH = 6,90, ε^{397} = 3175; (3) pH = 7,15, ε^{397} = 4520; (4) pH = 7,38, ε^{397} = 5730; (5) pH = 7,72, ε^{397} = 8460; (6) pH = 8,17, ε^{397} = 12 120; (7) pH = 10,53, ε_4^{397} = 14 910.



(20/80) utilisé, mais aussi par RMN dans le Me_2SO-d_6. Dans les deux cas la reprotonation de $\mathbf{4}^-$ par un acide fort ($MeSO_3H$) se traduit par la régénération des paramètres spectroscopiques de **4H**. Les structures de **4H** et $\mathbf{4}^-$ ont été confirmées par RMN (vide infra).

Toutes les solutions tamponnées ont été préparées de telle sorte que la force ionique I soit égale à 0,01 mol L^{-1}. Ceci a permis le calcul du coefficient d'activité de $\mathbf{4}^-$ par l'expression simplifiée de Debye–Hückel (24) : $\log f_{4^-} = -A\sqrt{I}$ avec A = 0,5 pour le mélange H_2O–Me_2SO (20/80) retenu (25).

Il convient de noter que les six tampons utilisés pour couvrir la gamme de pH (5,7–10,5), nécessaire au suivi de l'ionisation de l'ensemble des composés **4H** étudiés, sont des tampons biologiques dont les pK_a n'étaient connus qu'à 20°C dans ce milieu (26). Ces tampons ont donc été recalibrés à 25°C suivant une méthode potentiométrique décrite dans la partie expérimentale.

Le tableau 1 rassemble les pK_a de **4H** ainsi déterminés.

II. Études RMN ^{1}H et ^{13}C des 7-anilino 4-nitrobenzofurazanes 4H et de leurs anions 4^-

La numérotation retenue pour **4H** et $\mathbf{4}^-$ est indiquée dans l'équation [1].

II. 1. Analyse des spectres ^{1}H

Pour les molécules **4H**, chaque spectre ^{1}H présente un système AX assorti d'un système AA′XX′ (NO_2, CO_2Me, OMe) qui dégénère en système AA′BB′ pour les substituants CN, F et Me. L'analyse de ces systèmes a été faite au premier ordre et les attributions tiennent compte des intégrations relatives et des effets connus (blindage ou déblindage) des différents substituants (28). Par addition progressive de base, on aboutit aux paramètres de l'anion $\mathbf{4}^-$ dont les protons sont tous blindés par rapport à ceux de **4H**. Le tableau 2 regroupe les paramètres spectroscopiques ^{1}H de **4H** et $\mathbf{4}^-$.

II. 2. Analyse des spectres ^{13}C

Les molécules **4H** et leurs anions $\mathbf{4}^-$ comportent six carbones quaternaires dont l'un d'eux, C_4, va nous servir de sonde puisque, de par sa conjugaison avec le site ionisable, les variations de ses déplacements chimiques dues, d'une part, à la nature du substituant X et, d'autre part, à la déprotonation de la fonction NH, doivent être le reflet des densités de charge et de leurs variations au cours de l'ionisation.

L'identification des carbones a été réalisée en utilisant les méthodes classiques (mesure des constantes de couplage et irradiations sélectives des H à faible puissance) mais aussi par des corrélations ^{1}H/^{13}C optimisées pour les couplages ^1J et ^3J. Le tableau 3 (documentation complémentaire)[2] donne un exemple des paramètres δ^{13}C et $J_{^{13}CH}$ relevés sur les spectres non découplés du 7-(paraméthoxy anilino) 4-nitrobenzofurazane et de son anion et la figure 2 (documentation complémentaire)[2] illustre la corrélation ^{1}H/^{13}C obtenue pour ce même substrat. Dans la mesure où les couplages $^3J_{^{13}CH}$ sont supérieurs aux couplages $^2J_{^{13}CH}$ dans les cycles aromatiques (29), les attributions ne soulèvent aucune ambiguïté à l'exception de celles des deux carbones quaternaires C_7 et C_9 qui sont tous deux uniquement couplés avec H_5 (tableau 3 et figure 2). Dans ce cas les attributions ont été faites sur la base des corrélations $\delta_{^{13}C}/pK_a^{4H}$ (cft. Disussion). Le tableau 4 rassemble les $\delta_{^{13}C}$ relatifs aux molécules **4H** et de leurs anions $\mathbf{4}^-$.

Discussion

I. Mesures d'acidité

Il ressort du tableau 1 que les valeurs de $pK_a^{4H,X}$ mesurées varient de 6,40 pour le composé le plus acide (X = NO_2) à 7,98 pour le composé le moins acide (X = OMe). Ces pK_a correspondent à des acidités relativement importantes pour des équilibres de type NH/N^-. En effet, si l'on se réfère à l'acidité de la *p*-nitroaniline ($ArNH_2/ArNH^-$) dont le pK_a est voisin de 19 dans le milieu étudié (30), c'est par un facteur 4×10^{12} que le motif 4-nitrobenzofurazanyle exalte la déprotonation de la fonction amine. On constate également que l'acidité du 7-anilino 4-nitrobenzofurazane (X = H, pK_a = 7,68) est, dans ce milieu, 3,3 fois plus grande que celle de la 2,4,6-trinitrodiphénylamine (pK_a = 8,20) (30). Ainsi, vis-à-vis de notre modèle (ArNH/ArN^-), le *pouvoir électroattracteur du groupement NBD s'avère supérieur à celui du groupement picryle.*

La forte délocalisation des électrons vers le motif NBD de ces molécules a nécessairement lieu au détriment du cycle phényle *para*-substitué. Cette idée est confirmée par un traitement selon Hammett (équation [4]) des pK_a^{4H} obtenus :

$$[4] \quad pK_a^{4H,H} - pK_a^{4H,X} = \rho^S \cdot \sigma_X$$

2. Cette documentation complémentaire (tableau 3 et figure 2) peut être achetée de : Dépot des données non publiées, Service de fourniture de documents, ICIST, Conseil national de recherches Canada, Ottawa, Canada K1A 0S2.

© 1997 NRC Canada

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by ILLINOIS STATE UNIVERSITY - MILNER LIBRARY on 12/09/12
For personal use only.

Tableau 1. Influence de la *para* X-substitution sur l'acidité des 7-anilino 4-nitrobenzofurazanes **4H**; milieu eau–Me_2SO contenant 50,9% de Me_2SO en fraction molaire; t = 25°C; corrélation avec les σ de Hammett.

X	NO_2	CN	CO_2Me	F	H	Me	OMe
$pK_a^{4H,X}$	6,40	6,75	7,05	7,61	7,68	7,87	7,98
σ_X[a]	1,27[b]	1,00[b]	0,64[b]	0,06[c]	0	−0,17[c]	−0,27[c]

$pK_a^{4H,X} = -0,9947\sigma_X + 7,6938$ $\quad r = 0,9989$

[a]Réference 27, [b]σ_{p^-}, [c]σ_p.

Tableau 2. Paramètres spectroscopiques ^1H des molécules **4H** et de leurs anions **4⁻** ($c \leq 0,05$ M, Me_2SO-d_6).

X		δ_{H_5}[a]	δ_{H_6}[a]	$\delta_{H_{2'6'}}$[a,b]	$\delta_{H_{3'5'}}$[a,b]	δ_{NH}	δ_X	$^3J_{56}$	$^3J_{2'3}$
NO_2	**4H**	8,61	7,18	7,72	8,32	11,27		8,7	9,2
	4⁻	7,87	5,73	7,11	8,21			10,0	8,9
CN	**4H**	8,58	7,07	7,67	7,93	11,16		8,7	8,6
	4⁻	7,82	5,67	7,06	7,77			10,0	8,2
COOMe	**4H**	8,57	7,01	7,63	8,05	11,16	3,87	8,8	8,7
	4⁻	7,80	5,69	7,00	7,94		3,84	9,9	8,2
F[c]	**4H**	8,45	6,58	7,50	7,34	11,01	48,11[d]	8,8	9,1
	4⁻	7,76	5,75	6,93	7,17		44,59	10,0	8,9
H	**4H**	8,54	6,73	7,52	7,50	11,08	7,34[b]	8,9	
	4⁻	7,71	5,70	6,89	7,34		7,04	10,1	
Me	**4H**	8,50	6,63	7,36	7,32	11,03	2,36	8,9	8,6
	4⁻	7,70	5,77	6,79	7,14		2,28	10,2	8,0
OMe	**4H**	8,51	6,54	7,40	7,08	11,01	3,81	8,9	8,9
	4⁻	7,68	5,81	6,86	6,92		3,75	10,2	9,1

δ en ppm/Me_4Si, J en Hz.
[a]La numérotation est celle de l'équation [1].
[b]Analyse au premier ordre.
[c]**4H** : $^3J_{F,3'} = 8,5$, $^4J_{F,2'} = 5,0$; **4⁻** : $^3J_{F,3'} = 8,9$, $^4J_{F,2'} = 5,1$.
[d]δ_F/hexafluorobenzène.

Tableau 4. Déplacements chimiques des ^{13}C des molécules **4H** et de leurs anions **4⁻** ($c \approx 0,08$ M, Me_2SO-d_6).

X		C_4	C_5	C_6	C_7	C_8	C_9	$C_{1'}$	$C_{2'6'}$	$C_{3'5'}$	$C_{4'}$	X
NO_2	**4H**	125,9	136,9	105,7	140,0	145,8	144,3	145,4	122,1	125,5	143,5	
	4⁻	112,1	134,7	103,8	151,1	149,1	147,1	159,0	122,0	125,8	142,7	
CN	**4H**	125,7	137,4	104,9	140,4	145,8	144,4	143,2	123,0	134,1	107,3	119,1
	4⁻	111,5	134,0	103,0	150,6	148,8	146,8	156,4	121,9	133,5	104,5	119,6
COOMe	**4H**	124,8	137,2	103,7	140,6	145,4	144,1	142,8	122,3	130,8	126,2	165,6
	4⁻	111,2	133,8	103,5	150,6	149,0	146,9	156,6	121,0	130,8	123,9	166,3
F	**4H**	123,0	137,5	101,4	142,5	144,7	144,0	134,0	126,2	116,4	160,1	
	4⁻	112,6	133,6	103,0	149,5	148,3	146,3	145,4	122,8	115,7	158,6	
H	**4H**	123,3	137,9	101,9	142,6	145,2	144,4	138,0	124,2	129,9	126,8	
	4⁻	111,2	133,3	104,4	150,8	149,4	147,2	151,3	121,1	129,6	123,6	
Me	**4H**	122,7	137,6	101,3	142,6	144,9	144,2	135,1	123,9	130,1	136,1	20,7
	4⁻	110,5	132,6	103,8	150,7	149,0	147,1	149,5	120,7	129,7	131,9	20,7
OMe	**4H**	122,2	137,6	100,9	143,1	144,7	144,2	130,3	125,8	114,8	157,8	55,4
	4⁻	110,4	132,4	104,0	150,6	149,6	147,0	144,4	122,0	114,5	155,6	55,3

δ en ppm/Me_4Si, J en Hz. La numérotation est celle de l'équation [1].

© 1997 NRC Canada

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by ILLINOIS STATE UNIVERSITY - MILNER LIBRARY on 12/09/12
For personal use only.

Figure 3. Corrélation entre δ_{1H} des molécules **4H** et de leurs anions **4**$^-$ (Me_2SO-d_6) avec les pK_a (H_2O–Me_2SO contenant 50,9% de Me_2SO en fraction molaire).

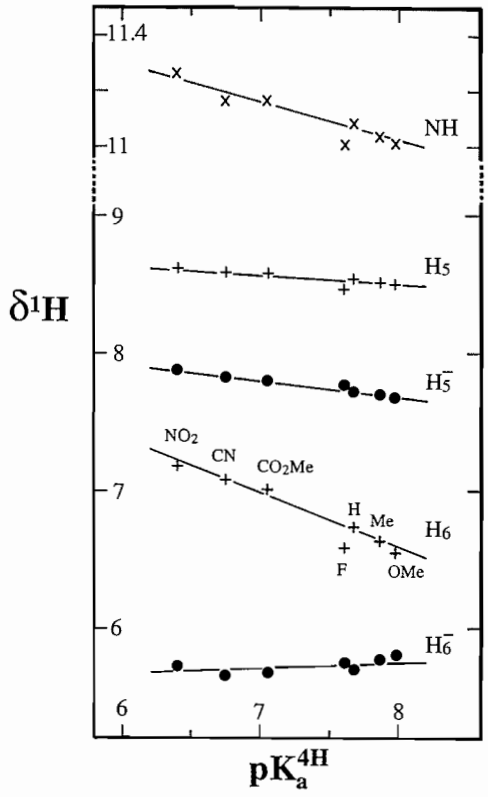
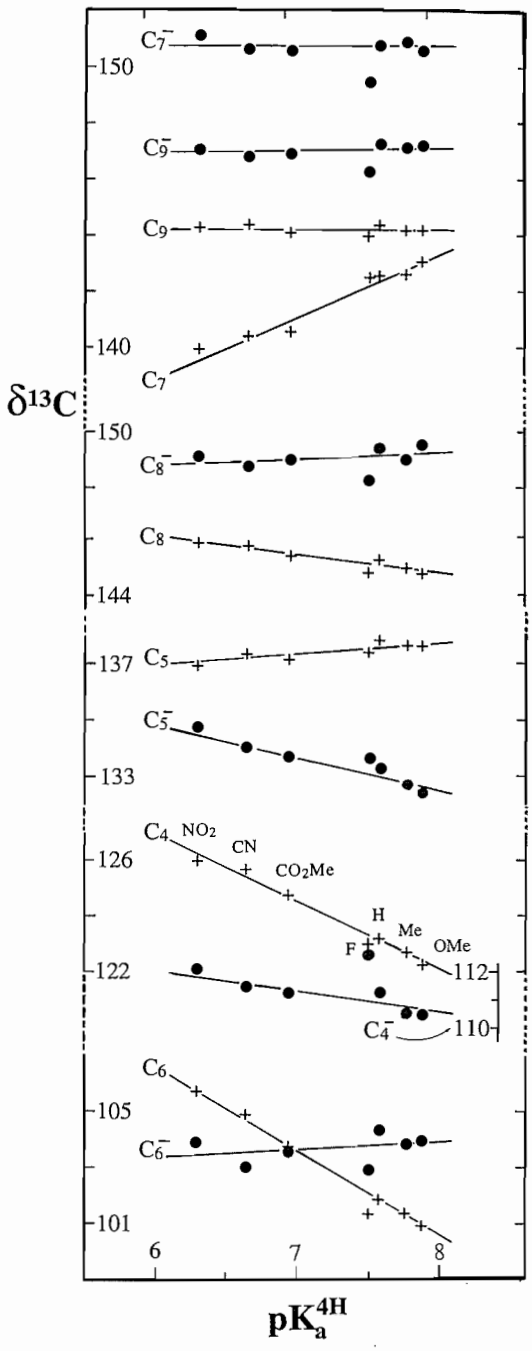


Figure 4. Corrélation entre δ_{13C} des molécules **4H** et de leurs anions **4**$^-$ (Me_2SO-d_6) avec les pK_a (H_2O–Me_2SO contenant 50,9% de Me_2SO en fraction molaire).



La constante de réaction ρ^S déduite de l'excellente corrélation linéaire observée, en utilisant les constantes σ_{p-} pour les substituants à effet mésomère attracteur, est en effet très faible (ρ^S = 1,0; cf. tableau 1), ce qui implique bien l'existence d'une faible conjugaison entre le groupe NH ionisable et le substituant X. Cette constante de réaction est 3,5 fois plus petite que celle afférente à l'ionisation des phénols où les effets de conjugaison entre le site ionisable et le substituant *para* sont très importants (ρ^S = 3,52 dans ce même milieu S eau–Me_2SO) (31, 32). Elle est aussi très inférieure à celle qui gouverne la déprotonation des acides benzoïques *para*-substitués dans ce même milieu (ρ^S = 1,85) (32). La faible valeur de ρ^S pour l'équilibre **4H/4**$^-$ témoigne donc bien du *peu d'influence du substituant X sur l'aptitude des composés 4H* à se déprotoner.

L'analyse des δ_{1H} et δ_{13C} des molécules **4H** et des anions **4**$^-$ va nous conduire à la même conclusion.

II. Analyse des δ^1H et δ^{13}C des molécules 4H et des anions 4$^-$

II. 1. Influence du substituant X

Comme le montrent les figures 3 et 4, d'excellentes corrélations linéaires régissent l'influence du substituant X sur les déplacements chimiques des divers protons et carbones du motif NBD des molécules **4H** et des anions conjugués **4**$^-$. Seules les valeurs de δ_H et δ_C afférentes au dérivé fluoré, s'éloignent parfois sensiblement des corrélations. À cet égard, il est connu que la constante σ_p de F, atome très accepteur de liaison hydrogène, est très sensible à la nature du solvant (33). Il se peut donc que le passage du Me_2SO utilisé pour les mesures RMN, au milieu H_2O–Me_2SO (20/80) utilisé pour les mesures d'acidité, soit à l'origine des écarts observés.

L'existence de corrélations linéaires δ vs. pK_a est intéressante à plusieurs titres. En premier lieu, elles constituent un contrôle a posteriori des attributions proposées pour les δ_{1H} et δ_{13C} dans les tableaux 2 et 4. En particulier, ces corrélations lèvent toute ambiguïté concernant les attributions des déplacements chimiques des carbones 7 et 9 de **4H** et **4**$^-$ (vide supra). En effet, outre le regroupement des δ relatifs à C_7 et des δ rela-

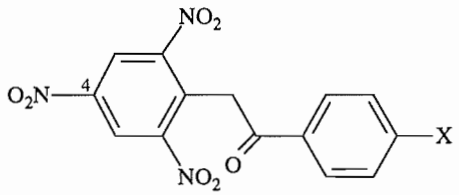
© 1997 NRC Canada

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by ILLINOIS STATE UNIVERSITY - MILNER LIBRARY on 12/09/12
For personal use only.

tifs à C_9 que ces corrélations permettent, il est logique d'attribuer à C_7 la droite de corrélation sensible à la *para* X-substitution (δ variant de 140 (X = NO_2) à 143 (X = OMe)) et à C_9 celle de pente nulle (δ ≈ 144 ppm).

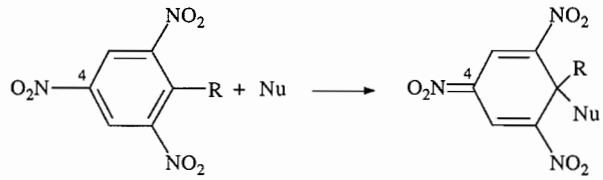
Il est connu que la déprotonation du phénol s'accompagne d'un déblindage très important (13 ppm) du carbone hydroxylé (réf. 29, p. 257). Par analogie, nous avons attribué au carbone 7 des anions **4**$^-$ (C_7^-, fig. 4) la droite de corrélation située à 150,7 ppm, ce qui correspond à un déblindage variant de 10,7 ppm (X = NO_2) à 7,7 ppm (X = OMe), pour le carbone 7 du motif NBD de **4H**. Quant au carbone 9, le déblindage observé est moins important et peu sensible au substituant X ($\delta_{C_7^-} - \delta_{C_7} = 2,6 \pm 0,3$ ppm). Il convient également de noter que ces attributions conduisent à des constantes de couplage $^3J_{^{13}C_7H_5}$ homogènes entre elles (≈ 9,2/**4H**; ≈ 10/**4**$^-$) et supérieures aux constantes de couplage $^3J_{^{13}C_9H_5}$ (≈ 8/**4H**; ≈ 7,4/**4**$^-$).

En ce qui concerne l'influence de la déprotonation sur les autres carbones du motif benzofurazanyle, on remarque le fort blindage subi par le carbone **4** : $\Delta\delta_{C_4} \approx -13$. Ce résultat est à rapprocher du blindage observé pour le carbone 4 du motif picryle, que ce soit lors de la déprotonation en position benzylique de picryl-acétophénones **5** : $\Delta\delta_{C_4} = -18$ (34), ou bien au cours de la formation des nombreux σ-adduits **6** (eq. [5]) (35–42) par exemple : $\Delta\delta_{C_4} = -24$, R = Nu = OMe (37).



5

[5]



6

Ce déplacement vers les champs forts est en faveur d'une forte délocalisation de la charge négative, générée par la déprotonation de **4H**, par le motif 4-nitrobenzofurazanyle. Notons également que dans les anions **4**$^-$ l'influence du substituant X sur les déplacements chimiques des six carbones du motif NBD reste toujours très faible puisqu'elle ne dépasse jamais 2 ppm (C_4^- et C_5^-) et est le plus souvent nulle (cf. fig. 4). Ceci atteste de la conjugaison quasiment inexistante entre les deux cycles de **4**$^-$.

En ce qui concerne la résonance du proton aminé des molécules **4H**, on constate qu'elle est située à champs très faibles comparée à celle du NH_2 des anilines identiquement substituées (43) et que, contrairement à ces anilines où δ_{NH_2} varie de 2,13 ppm (Me_2SO-d_6) quand on passe du substituant *para* méthoxy (δ_{NH_2} = 4,5) au substituant *para* nitro (δ_{NH_2} = 6,63) (43), elle est ici peu sensible à l'influence du substituant : $11,01 < \delta_{NH} < 11,27$; cf. tableau 2. D'autre part, le fait que le NH du 7-anilino 4-nitrobenzofurazane (δ_{NH} = 11,08, Me_2SO-d_6) résonne à champ plus faible que le NH de la 2,4,6-trinitrodiphénylamine (δ_{NH} = 10,24, Me_2SO-d_6) (44) est une preuve supplémentaire que le motif NBD est plus électroattracteur que le groupement picryle.

II. 2. Influence de la para-*X anilino substitution*

Si l'on se réfère au 4-nitrobenzofurazane **1***a* dont les déplacements chimiques dans Me_2SO-d_6 sont les suivants : 8,70 (H_5), 7,88 (H_6), 8,60 (H_7), 136,4 (C_4), 131,9 (C_5), 131,5 (C_6), 124,5 (C_7) (45),[3] on constate que l'introduction du groupement *para*-X anilino en position-7 n'engendre qu'un très faible blindage du proton H_5 (0,1 à 0,25 ppm, cf. tableau 2). En revanche, le blindage produit sur H_6 est beaucoup plus conséquent et varie notablement avec X puisque de 1,34 ppm dans le cas de la *para*-méthoxy anilino substitution (X = OMe), il passe à 0,70 ppm, minimum observé dans le cas de la *para*-nitro anilino substitution (X = NO_2). Ce résultat, qui atteste de l'apport électronique important des groupements anilino introduits, s'explique par la contribution plus (X = OMe) ou moins (X = NO_2) importante de la forme mésomère c des molécules **4H** : cf. schéma 1.

Ces observations se trouvent confirmées par l'examen des δ ^{13}C. En effet, la *para*-X anilino substitution blinde notablement le carbone 4 et encore plus le carbone 6 ($\Delta\delta_{C4} = -13,1$, $\Delta\delta_{C6} = -29,6$ pour X = H) ce qui confirme, non seulement l'importante contribution de la forme mésomère **4H** (c) mais aussi celle de la forme mésomère **4H** (b) du schéma 1.[4]

Partie expérimentale

Préparation des 7-anilino 4-nitrobenzofurazanes 4H

La condensation des anilines *para*-substituées (produits Aldrich) sur le NBD-Cl (Fluka) a été réalisée en utilisant le protocole décrit par Ghosh (23). Si pour les anilines les plus nucléophiles (X = OMe, Me, H), la condensation se fait dans l'éthanol (23), le recours à un solvant dipolaire aprotique, tel que le diméthylsulfoxyde, connu pour faciliter les réactions S_NAr (22), a été nécessaire pour condenser les autres anilines. La moins basique notamment (X = NO_2, pK_a = 1,00) (31) exige un long chauffage à reflux dans Me_2SO pour réaliser la substitution du chlore de NBD-Cl avec un rendement convenable. Le tableau 5 regroupe les conditions utilisées ainsi que les caractéristiques physiques des composés **4H** préparés.

Préparation et standardisation des solutions tampons

La préparation des solutions tampons (produits Aldrich, Janssen ou Sigma, recristallisés dans des mélanges eau–éthanol) ainsi que la purification du Me_2SO (Chimiphar) a déjà été décrite (26). Pour chacun des six composés retenus (cft. tableau 6), dont la forme acide est zwittérionique ($TH^{\pm}$), nous avons standardisé trois solutions tampons présentant les rapports d'ionisation $C_{T^-}/C_{TH^{\pm}}$ égaux à 1/3, 1 et 3 en mesurant leur pH à partir de la chaîne électrolytique déjà décrite

3. J.-C. Hallé et M.-J. Pouet, résultats non publiés.
4. Comme l'a suggéré un référé, on notera toutefois qu'il ne peut être exclu que le blindage observé ne soit pas en partie lié à des effets stériques. Dans ce cas, la conjugaison entre les deux cycles pourrait être légèrement réduite par une rotation du cycle X-substitué autour de la liaison N-$C_{1'}$.

© 1997 NRC Canada

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by ILLINOIS STATE UNIVERSITY - MILNER LIBRARY on 12/09/12
For personal use only.

Schéma 1.

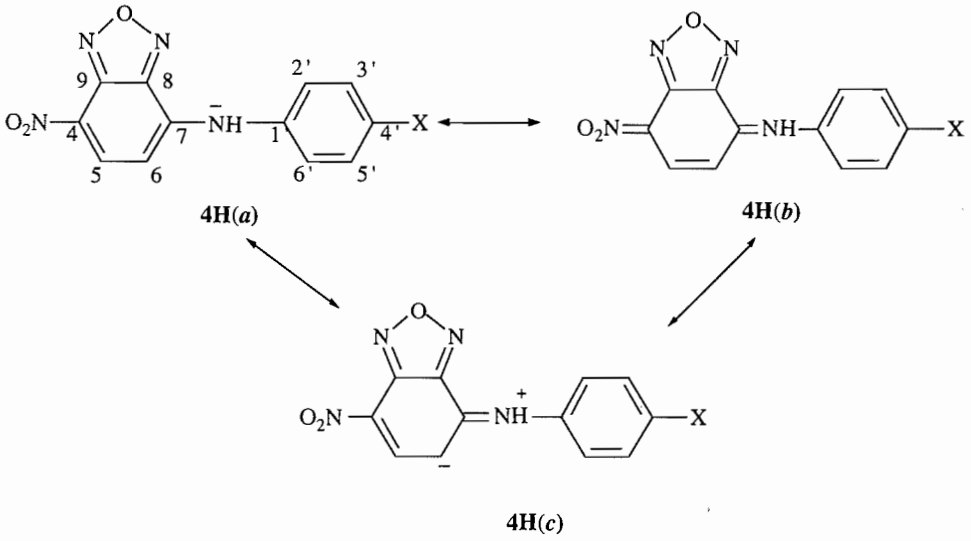


Tableau 5. Conditions de préparation et caractéristiques des 7-anilino 4-nitrobenzofurazanes X substituées **4H**.

X	Solvant	Température	Durée	*F* (°C) (litt.) (EtOH)	Rdt (%)	Trouvé (%) C	Trouvé (%) H	Trouvé (%) N	Calculé (%) C	Calculé (%) H	Calculé (%) N
OMe	EtOH	Ambiante	8 h	228	93						
				223–224 (23)							
Me	EtOH	Ambiante	8 h	192	70	57,87	3,52	20,70	57,78	3,73	20,73
H	EtOH	Reflux	2 h	152	69						
				150–151 (23)							
F	Me_2SO	Ambiante	2 h	194	71	52,65	2,18	20,12	52,56	2,57	20,43
CO_2Me	Me_2SO	Ambiante	8 h	238	66	53,80	3,31	17,58	53,51	3,21	17,83
CN	Me_2SO	Ambiante	8 h	290	85	55,75	2,29	24,89	55,52	2,51	24,90
NO_2	Me_2SO	Reflux	3 j	243	67	47,88	2,21	23,05	47,85	2,34	23,25

(25, 26), où l'électrode à hydrogène est indicatrice de l'activité du proton solvaté (25, 26, 46) : $a_{HS^+} = 10^{-pH}$. Le tableau 6 rassemble les valeurs de pH obtenues. Elles conduisent à des valeurs de $pK_a^{TH^\pm}$ (= pH − log ($C_{T^-}/C_{TH^\pm}$) + 0,05) sensiblement inférieures à celles préalablement mesurées dans des conditions légèrement différentes (26) (cf. tableau 6).

Mesures spectroscopiques

L'ionisation des molécules **4H** a été suivie sur un spectrophotomètre UVIKON 930. Les enregistrements RMN ont été réalisés sur des spectromètres Bruker AM 250 ou AC 300. Malgré le solvant utilisé, Me_2SO-d_6, la solubilité de certains substrats est restée faible (≈ 0,08 M) ce qui en RMN ^{13}C a impliqué de longues accumulations. Les anions $\mathbf{4}^-$ ont été préparés dans le tube RMN par ajout à **4H** d'un équivalent ou plus de triéthylamine (pK_a = 9,0 dans Me_2SO) (47) et leur formation quantitative contrôlée en vérifiant qu'un ajout supplémentaire de Et_3N ou d'un peu de base forte (*t*BuOK par exemple) est sans incidence sur les δ.

Tableau 6. Valeurs des pH obtenus pour les solutions tamponnées $TH^\pm/T^-$ et des $pK_a^{TH^\pm}$ correspondants : milieu eau–Me_2SO contenant 50,9% de Me_2SO en fraction molaire; *t* = 25°C.

		MES[d]	MOPS[d]	BES[d]	HEPES[d]	TES[d]	CAPS[d]
pH	[a]	5,72	6,27	6,76	6,90	8,17	9,57
	[b]	6,20	6,75	7,27	7,38	8,65	10,05
	[c]	6,68	7,15	7,72	7,86	9,13	10,53
$pK_a^{TH^\pm}$		6,25	6,77	7,30	7,43	8,70	10,10
$pK_a^{TH^\pm}$	[e]	6,30	6,89	7,36	7,56	8,79	10,29

[a,b,c]Rapports d'ionisation $C_{T^-}/C_{TH^\pm}$ respectivement égaux à 1/3[a], 1[b] et 3[c] avec $C_{T^-} = C_{Na^+}$ = 0,01 M.

[d]MES : acide 2-(*N*-morpholino) éthane sulfonique; MOPS : acide 3-(*N*-morpholino) propane sulfonique; BES : acide *N*,*N*-bis(2-hydroxyéthyl) 2-amino éthane sulfonique; HEPES : acide *N*-(2-hydroxyéthyl) pipérazine *N*'-éthane sulfonique; TES : acide *N*-(tris(hydroxyméthyl)méthyl) 2-amino éthane sulfonique; CAPS : acide 3-cyclohexylamino propane sulfonique.

[e]Milieu eau–Me_2SO contenant 48,7% de Me_2SO en fraction molaire, *t* = 20°C; réf. 26.

© 1997 NRC Canada

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by ILLINOIS STATE UNIVERSITY - MILNER LIBRARY on 12/09/12
For personal use only.

Bibliographie

1. P.B. Ghosh et M.W. Whitehouse. J. Med. Chem. **11**, 305 (1968).
2. M.W. Whitehouse et P.B. Ghosh. Biochem. Pharmacol. **17**, 158 (1968).
3. P.B. Ghosh et M.W. Whitehouse. J. Med. Chem. **12**, 505 (1969).
4. P.B. Ghosh, B. Ternai et M.W. Whitehouse. J. Med. Chem. **15**, 255 (1972).
5. P.B. Ghosh, B. Ternai et M.W. Whitehouse. Med. Res. Rev. **1**, 159 (1981).
6. P.B. Ghosh et M.W. Whitehouse. Biochem. J. **108**, 155 (1968).
7. (*a*) K. Imai et Y. Watanabe. Anal. Chim. Acta, **130**, 377 (1981); (*b*) H. Miyano, T. Toyo'oka et K. Imai. Anal. Chim. Acta, **170**, 81 (1985).
8. R.S. Fager, C.B. Kutina et E.W. Abrahamson. Anal. Biochem. **53**, 290 (1973).
9. D.E. Draper et L. Gold. Biochemistry, **19**, 1774 (1980).
10. M. Ahnoff, I. Grundevik, A. Arfwidsson, J. Fonselius et B-A. Persson. Anal. Chem. **53**, 485 (1981).
11. (*a*) Y. Watanabe et K. Imai. Anal. Biochem. **116**, 471 (1981); (*b*) J. Chromatogr. **234**, 723 (1982); (*c*) J. Chromatogr. **309**, 279 (1984).
12. P. Moree-Testa, Y. Saint-Jalm et A. Testa. J. Chromatogr. **290**, 263 (1984).
13. M. Hauck et H. Köhler. Z. Lebensm.-Unters.-Forsch. **191**, 322 (1990).
14. A. Chattopadhyay. Chem. Phys. Lipids, **53**, 1 (1990) et références citées.
15. (*a*) S. Fery-Forgues, J-P. Fayet et A. Lopez. J. Photochem. Photobiol. A : **70**, 229 (1993); (*b*) S. Fery-Forgues, C. Vidal et D. Lavabre. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, **1**, 73 (1996); (*c*) S. Fery-Forgues, D. Lavabre et J. Lozar. New. J. Chem. **19**, 1177 (1995).
16. H. Heberer et H. Matschiner. J. Prakt. Chem. **326**, 385 (1984).
17. V.M. Tsentovskii, M.I. Evgen'ev, I.V. Shulaeva et I.I. Evgen'eva. Zh. Obshch. Khim. **59**, 2711 (1989).
18. A.A. Aboderin, R.E.K. Semakula, E. Boedefeld et R.A. Kenner. FEBS. Lett. **34**, 90 (1973).
19. A. Chattopadhyay et E. London. Biochim. Biophys. Acta, **938**, 24 (1988); Biophys. J. **51**, 531a (1987).
20. F. Terrier. Chem. Rev. **82**, 77 (1982) et références citées.
21. H-W. Meyers, R. Jurss, H.R. Brenner, G. Fels, H. Prinz, H. Watzke et A. Maelieke. Eur. J. Biochem. **137**, 399 (1983).
22. F. Terrier. *Dans* Nucleophilic aromatic displacement: the influence of the nitro group. Organic Nitrochemistry Series. *Édité par* H. Feuer. VCH Publishers, New-York. 1991. Chaps. 1 and 2.
23. P.B. Ghosh. J. Chem. Soc. (B), 334 (1968).
24. R.A. Robinson et R.H. Stockes. *Dans* Electrolyte solutions. (2^{e} éd. revisée). Butterworth, 1965. p. 230.
25. J-C. Hallé, R. Gaboriaud et R. Schaal. Bull. Soc. Chim. Fr. 1851 (1969); 2047 (1970).
26. C.A. Vega et J-C. Hallé. Bull. Soc. Chim. Fr. I, 124 (1979).
27. C. Hansch, A. Leo et R.W. Taft. Chem. Rev. **91**, 165 (1991).
28. J.W. Emsley. J. Feeney et L.H. Sutcliffe. High resolution spectroscopy. Pergamon Press, 1968.
29. E. Breitmaier et W. Voelter. Carbon-13 NMR spectroscopy, high resolution methods and applications in organic chemistry and biochemistry. 3^{e} éd. VCH Publishers, New-York. 1987. p. 145.
30. J-C. Hallé, F. Terrier et R. Schaal. Bull. Soc. Chim. Fr. **1225** (1973).
31. A.I. Biggs et R.A. Robinson. J. Chem. Soc. 338 (1961).
32. J-C. Hallé et R. Schaal. Anal. Chim. Acta, **60**, 197 (1972).
33. R. Benhaddou, S. Czernecki, G. Ville et A. Zegar. Organometallics, **7**, 2435 (1988) et références citées.
34. G. Moutiers, B. El Fahid, R. Goumont, A-P. Chatrousse et F. Terrier. J. Org. Chem. **61**, 1978 (1996).
35. K.A. Kovar et E. Breitmaier. Chem. Ber. **111**, 1646 (1978).
36. G.A. Olah et H. Mayr. J. Org. Chem. **41**, 3448 (1976).
37. M-P. Simonnin, M-J. Pouet et F. Terrier. J. Org. Chem. **43**, 855 (1978).
38. R.A. Renfrow, M.J. Strauss et F. Terrier. J. Org. Chem. **45**, 471 (1980).
39. J.A. Chudek, R. Foster et A. Marr. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1341 (1987).
40. V. Machacek, V. Sterba, A. Lycka et D. Snobl. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 355 (1982).
41. H. Wennerström et O. Wennerström. Acta Chem. Scand. **26**, 2883 (1972).
42. P. Caveng, P.B. Fischer, E. Heilbronner, A.L. Miller et H. Zollinger. Helv. Chem. Acta, **50**, 848 (1967).
43. (*a*) B. M. Lynch, B.C. MacDonald et J.G.K. Webb. Tetrahedron, **24**, 3595 (1968); (*b*) B.M. Lynch. Tetrahedron Lett. **17**, 1357 (1969).
44. J-C. Hallé, M-L. Filleux-Blanchard, F. Terrier, R. Schaal et G-J. Martin. C.R. Acad. Sci. Paris, **269**, 705 (1969).
45. F. Terrier, F. Millot, A-P. Chatrousse, M-J. Pouet et M-P. Simonnin. Org. Magn. Reson. **8**, 56 (1976).
46. J-C. Hallé, R. Harivel et R. Gaboriaud. Can. J. Chem. **52**, 1774 (1974).
47. I.M. Kolthoff, M.K. Chantooni, Jr. et S. Bhowmik. J. Am. Chem. Soc. **90**, 23 (1968).

© 1997 NRC Canada

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by ILLINOIS STATE UNIVERSITY - MILNER LIBRARY on 12/09/12
For personal use only.

This article has been cited by:

1. M. Kurt, P. Chinna Babu, N. Sundaraganesan, M. Cinar, M. Karabacak. 2011. Molecular structure, vibrational, UV and NBO analysis of 4-chloro-7-nitrobenzofurazan by DFT calculations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **79**:5, 1162-1170. [CrossRef]
2. N. Latelli, S. Zeroual, N. Ouddai, M. Mokhtari, I. Ciofini. 2008. Reactivity of nitrobenzofurazan towards nucleophiles: Insights from DFT. *Chemical Physics Letters* **461**:1-3, 16-20. [CrossRef]
3. Basim H. M. Asghar, Michael R. Crampton. 2005. Rate-limiting proton-transfer in the #-adduct forming reactions of 1,3,5-trinitrobenzene and 4-nitrobenzofuroxan with substituted anilines in dimethyl sulfoxide. *Organic & Biomolecular Chemistry* **3**:21, 3971. [CrossRef]
4. D VICHARD, L ALVEY, F TERRIER. 2001. 4-Chloro-7-nitrobenzofurazan as a Diels–Alder reagent. A facile access to highly functionalized naphthofurazans. *Tetrahedron Letters* **42**:43, 7571-7574. [CrossRef]