



HAL
open science

**Synthèse et réactivité de composés bihétérocycliques
oxygénés-sulfurés à squelette benzo (b) furannique :
comparaison avec leurs analogues à squelette benzo (b)
sélénophénique**

Louis Perrin

► **To cite this version:**

Louis Perrin. Synthèse et réactivité de composés bihétérocycliques oxygénés-sulfurés à squelette benzo (b) furannique : comparaison avec leurs analogues à squelette benzo (b) sélénophénique. Chimie. Université Paul Verlaine - Metz, 1973. Français. NNT : 1973METZ008S . tel-01775540

HAL Id: tel-01775540

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01775540v1>

Submitted on 24 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

S/M₃ - 73/8
2^e ex.

THESE

présentée

A L'U.E.R. «SCIENCES EXACTES ET NATURELLES»
DE L'UNIVERSITE DE METZ

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE SPECIALITE (IIIème Cycle)

Mention Chimie Organique

par

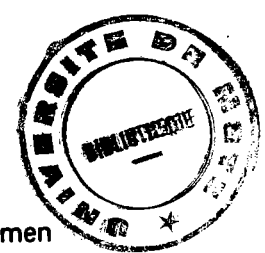
Louis PERRIN

Maître ès-Sciences

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE
- METZ

N° inv.	19730275
Cote	S/M ₃ 73/8
Loc	Magasin

SYNTHESE ET REACTIVITE DE COMPOSES BIHETEROCYCLIQUES
OXYGENES-SULFURES A SQUELETTE BENZO (b) FURANNIQUE,
COMPARAISON AVEC LEURS ANALOGUES A SQUELETTE
BENZO (b) SELENOPHENIQUE



Soutenu le 28 septembre 1973 devant la commission d'examen

- Monsieur le Recteur P. PASTOUR Président
- Monsieur R. ROYER Directeur de Recherches au C.N.R.S.
- Madame D. CAGNIANT Professeur
- Monsieur P. FALLER Maître de Conférences

UNIVERSITE DE METZ

Président : M. LONCHAMP J.P.

U.E.R. «Sciences Exactes et Naturelles»

Directeur : M. BLOCH J.M.

PROFESSEURS :

M. LONCHAMP J.P.	T.T.P. Physique
Mme CAGNIANT D.	P.S.C. Chimie
M. LERAY J.	P.S.C. Physique
M. BLOCH J.M.	T. Chimie
M. PELT J.M.	T. Biologie végétale

MAITRES DE CONFERENCES :

M. CHARLIER A.	Physique
M. TAVARD C.	Physique
M. WEBER J.D.	Mécanique
M. WEIL M.	Mathématique
M. WENDLING E.	Chimie
M. BAUDELET B.	Physique
M. FALLER P.	Chimie
M. JOUANY J.M.	Toxicologie
M. RHIN G.	Mathématique
Mme SEC A.	Mathématique

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE :

M. YUEN P.	Mathématique
------------	--------------

CHARGE D'ENSEIGNEMENT :

M. MORIN B.	Mathématique
-------------	--------------

A mes parents

Le présent travail a été effectué dans le laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de METZ, sous la direction de Madame D. CAGNIANT, Professeur et de Monsieur P. CAGNIANT, Maître de Recherches au C.N.R.S.

Qu'il me soit permis de les remercier pour l'appui et les conseils qu'ils m'ont toujours prodigués.

A Monsieur P. PASTOUR, Recteur de l'Université NANCY-METZ, j'exprime ma profonde gratitude pour l'honneur qu'il me fait de bien vouloir accepter la présidence de ce jury.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Messieurs R. ROYER, Directeur de Recherches au C.N.R.S. et P. FALLER, Maître de Conférences à l'Université de METZ, qui ont bien voulu faire partie de mon jury de thèse.

Je tiens aussi à remercier Monsieur R. NICOLAS et Madame A. KIHLE pour le soin tout particulier qu'ils ont apporté à l'impression de cette thèse.

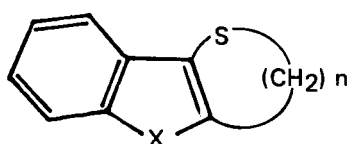
J'adresse enfin, à tous mes camarades chercheurs et techniciens de l'Université de METZ mes plus vifs remerciements pour la sympathie et l'aide qu'ils m'ont à tout moment apportées.

AVANT-PROPOS

Notre étude est consacrée à la synthèse et à la réactivité de quelques hétérocycles condensés à noyau benzofurannique et benzosélénophénique.

Deux séries ont retenues notre attention :

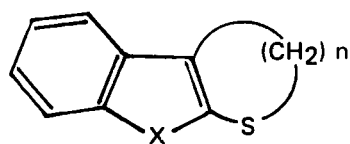
— l'une a trait aux hétérocycles semi-aromatiques à deux hétéroatomes de structure (I) et (II) ;



X = O, Se

n = 3,4

(I)

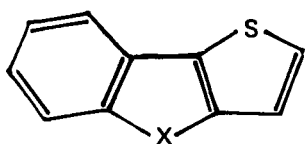


X = O, S, Se

n = 3,4

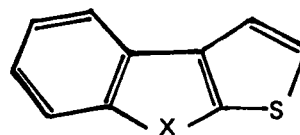
(II)

— l'autre concerne les hétérocycles à deux hétéroatomes «analogues» du phénanthrène, de structure (III) et (IV) ;



X = O, Se

(III)



X = O, Se

(IV)

Notre travail s'intègre dans un programme d'ensemble en cours de réalisation au Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de Metz et consacré à l'étude de la réactivité comparée des systèmes benzofurannique, thiophénique et sélénophénique.

Si notre contribution concerne plus particulièrement la série oxygénée, les recherches en séries sulfurée et sélénée ont été menées simultanément et dans des conditions aussi comparables que possible et font l'objet de la thèse de IIIème Cycle de M. Gilbert KIRSCH.

L'intérêt de notre étude réside principalement dans la comparaison des résultats selon la nature des hétéroatomes. Leur exposé ne peut donc être envisagé de façon indépendante et est présenté en collaboration avec M. Gilbert KIRSCH.

Les détails expérimentaux qui font l'objet de la dernière partie de ce Mémoire sont consacrés à la série benzofurannique, les séries benzosélénophénique et thiophénique étant exclusivement décrites dans le Mémoire de M. Gilbert KIRSCH.

I – INTRODUCTION

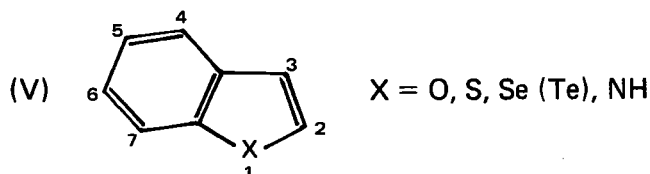
– Problème actuel de la réactivité des hétérocycles (V) :

- mode d'étude – résultats

- choix des séries étudiées

Problème actuel de la réactivité des hétérocycles (V)

Le problème de la réactivité comparée des benzodérivés des hétérocycles pentagonaux (V) a déjà fait l'objet de nombreux travaux et demeure un sujet d'actualité.



C'est la chimie du benzo (b) furanne (X = O), du benzo (b) thiophène (X = S) et de l'indole (X = NH) qui a principalement retenu l'attention, celle du benzo (b) sélénophène (X = Se) commençant seulement à se développer et les études systématiques en série benzo (b) tellurophénique (X = Te) étant pratiquement inexistantes.*

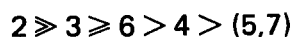
Plusieurs points de vue ont été envisagés pour essayer de définir :

- un ordre de préséance des sites de réactivité au sein d'une même série.
- la comparaison de ces sites entre séries différentes.

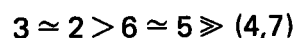
D'abord cantonnées au domaine strictement expérimental les recherches tendent actuellement à concilier les résultats ainsi acquis, avec plus ou moins d'incertitude d'ailleurs, avec les apports de la spectroscopie UV et de la chimie quantique.

L'examen bibliographique des travaux expérimentaux consacrés à la réactivité, principalement des noyaux benzofurannique et benzothiophénique, met le lecteur en présence d'une documentation excessivement riche, notamment en ce qui concerne le premier de ces hétérocycles, constituant de base de nombreux composés naturels et de produits d'intérêt pharmacologique. Malencontreusement, la plupart de ces travaux qui ont trait principalement à la substitution électrophile, ont été réalisés davantage dans un but synthétique qu'en vue d'une étude systématique de réactivité comparée et la diversité des conditions opératoires rend aléatoire leur confrontation.

C'est pour pallier à cet inconvénient que récemment le problème a été abordé de façon plus rigoureuse en série benzofurannique (1) par l'étude systématique de la substitution électrophile de benzofurannes mono et polyalcoylés, dans des conditions aussi comparables que possible ; un diagramme de réactivité expérimentale a pu ainsi être proposé :



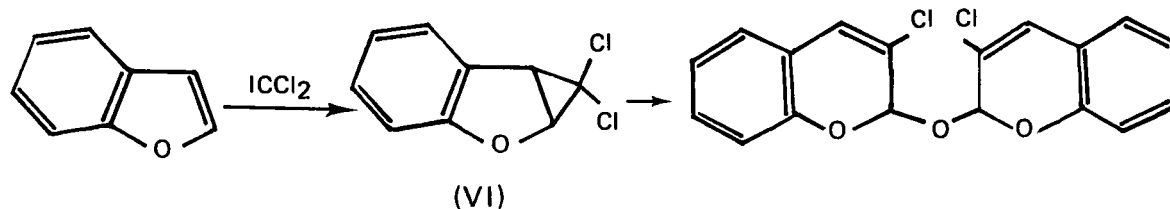
Bien que les résultats expérimentaux en série benzothiophénique soient « moins cohérents » et les études systématiques moins poussées qu'en série oxygénée, le diagramme expérimental suivant pour le benzothiophène a été proposé (1)



* N'ayant étudié que les benzodérivés (V) de la série (b), dans un souci d'allègement, nous supprimerons cette lettre (b) dans le texte, excepté dans le cas des nomenclatures officielles.

Ces deux diagrammes sont en parfait accord avec les observations de tous les auteurs en ce qui concerne la réactivité de l'hétérocycle dans les composés V (X = O, S). De plus, l'ensemble de leur comportement met en relief le caractère «plus aromatique» du benzo thiophène (1) et le caractère «éthylénique» de la liaison 2,3 du benzofuranne.

Ce propos est en particulier illustré par l'inertie du benzothiophène, comparable d'ailleurs à celle du thiophène, vis-à-vis du dichlorocarbène. Par contre le benzofuranne conduit à un adduct de structure complexe via l'intermédiaire présumé (VI) (2)

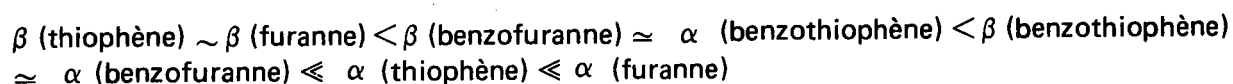


L'un des inconvénients de ce genre d'études, indépendamment des conditions expérimentales rigoureusement comparables qu'elles nécessitent, réside dans la multiplicité des expériences à réaliser. De plus le blocage des sites réactifs par alcoylations successives entraîne un risque de perturbation de réactivité par l'effet même (inducteur ou stérique) du substituant introduit.

Plus récemment (3) une **étude quantitative** de la réactivité comparée des positions α et β des noyaux benzofurannique et benzothiophénique a été réalisée par G. Marino et coll. Limitée aux composés (V) (X = O, S) non substitués cette étude fait suite aux nombreuses expériences de réactivité comparée, vis-à-vis de la substitution électrophile, réalisées par cet auteur, particulièrement en séries thiophénique et furannique (4 - 7). Une monographie récente a été consacrée par G. Marino à cette question (8). Ainsi, selon les conditions, le rapport $\frac{\alpha}{\beta}$ (rapport de réactivité des positions 2 (α) et 3 (β)) en série benzofurannique varie de 1,7 (acétylation) à 8,4 (benzoylation) et le rapport $\frac{\beta}{\alpha}$ en série benzothiophénique varie de 1,4 (acétylation) à 90,9 (bromuration).

Dans tous les cas les positions α du benzofuranne et β du benzothiophène sont les plus réactives mais les rapports de réactivité varient largement avec les conditions expérimentales et la nature de l'électrophile. Notons à titre d'exemple que le rapport $\frac{\alpha}{\beta}$ passe, au cours de l'acétylation du benzofuranne, de 7,2 à 1,7 lorsque la température s'élève de 25° à 130° , toutes choses étant égales par ailleurs.

Les résultats des études de réactions compétitives menées aux dépens des composés V (X = O, S) et des hétérocycles pentagonaux correspondants, furanne et thiophène, ont conduit à la progression suivante (3,8), par ordre de réactivité croissante :



Une autre façon de tester la réactivité de ces composés est basée sur la cinétique des réactions de protodésilylation. Cette méthode, amplement étudiée par Eaborn et ses collaborateurs, si elle nécessite la synthèse de dérivés triméthylsilylés en position convenable a l'avantage de supprimer les alcoylations successives destinées à bloquer les différents sites de réaction et par là-même élimine les perturbations signalées précédemment. Toutefois, elle ne semble avoir été appliquée, dans le domaine qui nous concerne, qu'aux furanne et thiophène triméthylsilylés en - 2 et aux benzothiophènes - 2 et - 3 triméthylsilylés.

Ceci a permis de montrer que la position - 2 du furanne est 3,5 fois plus réactive que la position - 2 du thiophène et que les positions 2 et 3 du benzothiophène sont de réactivité à peu près équivalente ($\beta/\alpha = 1,03$).

La conclusion que l'on peut tirer de l'étude de la réactivité des composés (V) par la voie expérimentale est la complexité de sa réalisation et la prudence qu'il faut observer dans la confrontation des résultats.

Le développement des méthodes de la chimie quantique a permis d'aborder l'étude de la réactivité des composés (V) sous un aspect plus théorique.

L'examen de leurs spectres U.V effectué comparativement à ceux de l'indène, du styrène et du naphthalène met en lumière l'analogie :

benzofuranne - styrène
benzothiophène - naphthalène

Dès 1951, Platt (10) avait établi une corrélation spectroscopique basée sur les positions et les intensités des bandes U.V, situant graduellement les composés (V) entre deux modèles extrêmes : l'un, correspondant à la localisation d'une paire électronique libre sur l'hétéroatome, aurait un système π comparable à celui du styrène ; la délocalisation de cette paire d'électrons dans l'autre modèle, le rendrait comparable à l'anion indényle ou au naphthalène. On aurait ainsi, entre ces deux extrêmes, la graduation :

styrène - benzofuranne

benzothiophène - indole - naphthalène

Cette progression a été confirmée par Momicchioli et Rastelli (11) par application de la méthode Pariser - Parr - Pople (P.P.P.) avec interaction de configuration limitée. L'examen des diagrammes d'interaction de configuration ainsi obtenus, mis en corrélation avec la symétrie des orbitales moléculaires impliquées, conduit à assimiler le benzofuranne à un ortho-vinyl-phénol. Le cas du benzothiophène est plus complexe : l'exploitation des diagrammes précédents conduit à attribuer à certaines de ses orbitales moléculaires un caractère naphthalénique et aux autres un caractère soit styrénique soit thiophénique.

Si on considère l'état fondamental, les calculs précédents ont conduit aux diagrammes moléculaires ci-dessous sur lesquels sont reportés les indices de liaison et les densités en électrons π : *

* Voir page suivante

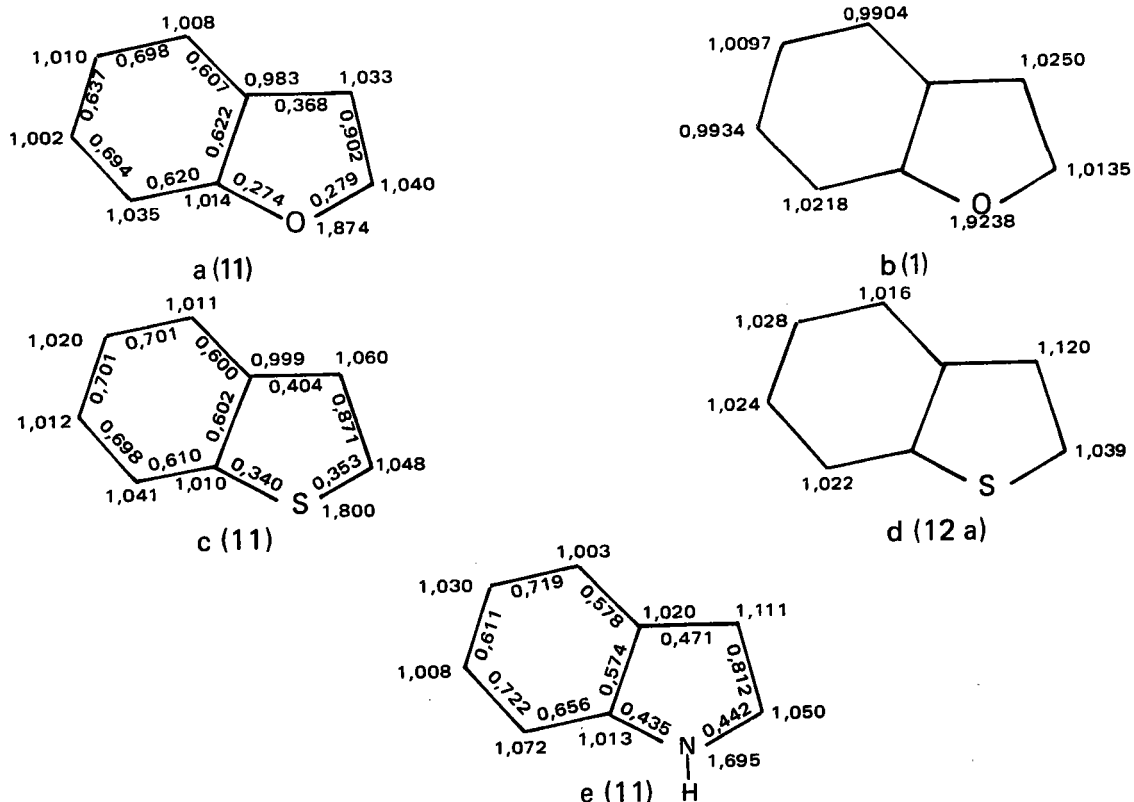


Figure 1

Indices de liaison - Densités en électrons π

Ces valeurs sont en accord avec la plus grande réactivité pour une substitution électrophile de la position - 2 pour le benzofuranne et - 3 pour le benzothiophène *. Ceci s'accompagne d'une augmentation de la délocalisation de la paire d'électrons π de l'hétéroatome et d'une variation concomittante des indices des liaisons 2,3 :

- dans le benzofuranne, où la délocalisation des électrons p de l'oxygène est faible on notera une localisation significative de la double liaison en 2,3
- dans le benzothiophène l'augmentation de la délocalisation s'accompagne d'une diminution de localisation de la double liaison en - 2,3 qui se manifeste dans la diminution de l'indice de cette liaison.

Cette double tendance est encore accrue dans le cas de l'indole.

Une conclusion identique, soulignant l'analogie du benzofuranne et de l'indène (ou du β - méthylstyrene) et admettant une « rupture de délocalisation au niveau de l'hétéroatome » a été formulée plus récemment par O. Chalvet, R. Royer et P. Demmerseman (1). Ces auteurs ont montré la difficulté de rendre compte par les différentes méthodes classiques de calcul tour à tour

* Le comportement du benzothiophène vis-à-vis de diverses réactions de substitution (notamment la nitration) a été corrélié de façon satisfaisante avec les densités en électrons π telles qu'elles apparaissent fig. 1 - d (12 a, b)

envisagées [PPP avec large interaction de configuration*, CNDO, calcul des charges de l'orbitale frontière, calcul des énergies de localisation] de la réactivité expérimentale du squelette benzofurannique [2 > 3 > 6 > 4 > (5,7)].

La substitution au modèle classique de Wheland de celui d'Evans (13), faisant intervenir un état de transition tenant compte de l'effet d'approche du réactif, a permis par un choix judicieux des paramètres d'élaborer un diagramme de réactivité théorique [2 > 3 > 6 > 4 > 7 > 5] en accord avec le diagramme expérimental (1).

Le diagramme complet des indices de liaisons [(1) fig. 1 (b)] est conforme à celui des auteurs italiens [(11) fig. 1 (a)].

– Quel est le point actuel de la question en ce qui concerne le benzosélénophène ?

Si on dispose de plusieurs méthodes de synthèse de cet hétérocycle et de ses dérivés méthylés (14, 15, 16, 17, 18) les données expérimentales concernant la réactivité sont trop peu nombreuses et non comparatives pour permettre de dresser un diagramme de réactivité expérimentale. Néanmoins les premières observations expérimentales dénotent un comportement inattendu :

G. Marino a montré (8) que l'effet d'annélation [quand on passe du furanne et du thiophène aux composés (V) (X = O et S)] se traduit systématiquement par une diminution de réactivité de la position α et une augmentation de la réactivité de la position β .

Le sélénophène ayant un comportement chimique voisin de celui du thiophène (19, 20) on pourrait s'attendre, par généralisation des conditions précédentes, à trouver pour le benzosélénophène une réactivité analogue à celle du benzothiophène, préférentiellement en β .

Les quelques exemples de substitution électrophile actuellement connus (acylation, bromuration), relatifs aux méthyl – 2 et – 3 benzosélénophènes (21, 22), aux méthyl – 5, diméthyl – 3,5, di méthyl – 2,5 benzosélénophènes (18) mettent en évidence la plus grande réactivité de l'hétérocycle et, ce qui est le plus inattendu, la réactivité préférentielle de la position – 2. Ceci appaierait donc davantage le benzosélénophène au benzofuranne qu'au benzothiophène.

* On notera à ce propos qu'à l'aide de paramètres β coeur très voisins,

$$\begin{array}{ll} \beta_{co} = -2,70 \text{ eV} & \beta_{cc} = -2,39 \text{ eV (1)} \\ \beta_{co} = -2,70 \text{ eV} & \beta_{cc} = -2,25 \text{ eV (11)} \end{array}$$

la méthode PPP a conduit à des ordres de réactivité différents notamment dans le cas des sommets de l'hétérocycle :

$$\begin{array}{ll} 3 > 2 > 7 > 5 > 6 > 4 & (1) \\ 2 > 3 > 7 > 5 > 4 > 6 & (11) \end{array}$$

Cette anomalie résulte vraisemblablement dans les choix d'interaction de configuration différents. On notera en particulier que les charges calculées (11) pour le styrène ne sont pas unitaires.

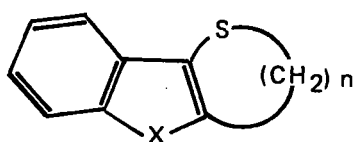
Enfin d'un point de vue plus théorique, signalons la toute récente étude comparative des pK_a et ν_{CO} des dérivés carboxylés en -2 des hétérocycles (V) ($X = O, S, Se$ et Te) (25) :

l'augmentation d'acidité varie régulièrement de $X = O$ à $X = Te$ en fonction de l'effet -I [de $pK_a = 4,20$ ($X = O$) à $pK_a = 5,13$ ($X = Te$)], l'effet +M paraissant négligeable.

De façon à apporter quelques éléments à la comparaison de réactivité des hétérocycles (V), nous avons retenu deux séries :

A : Série des analogues hétérocycliques de dihydro indénothiines et tétrahydro indénothiépines.
Composés 12, 13, 23 et 24.

Structure (I)



$$n = 3$$

$X = O$ **A 12** : dihydro - 3,4 2H thiinno [3,2 - b] [1] benzofuranne

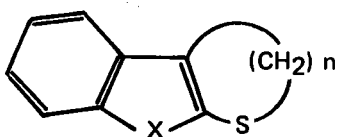
$X = Se$ **B 12** : dihydro - 3,4 2H [1] benzosélénophéno [3,2 - b] thiinne

$$n = 4$$

$X = O$ **A 13** : tétrahydro - 2,3,4,5 thiépinno [3,2 - b] [1] benzofuranne

$X = Se$ **B 13** : tétrahydro - 2,3,4,5 [1] benzosélénophéno [3,2 - b] thiépinne

Structure (II)



$$n = 3$$

$X = O$ **A 23** : dihydro - 2,3 1H thiinno [2,3 - b] [1] benzofuranne

$X = Se$ **B 23** : dihydro - 2,3 1H [1] benzosélénophéno [2,3 - b] thiinne

$X = S$ **C 23** : dihydro - 2,3 1H [1] benzothiéno [2,3 - b] thiinne

$$n = 4$$

$X = O$ **A 24** : tétrahydro - 1,2,3,4 thiépinno [2,3 - b] [1] benzofuranne

$X = Se$ **B 24** : tétrahydro - 1,2,3,4 [1] benzosélénophéno [2,3 - b] thiépinne

$X = S$ **C 24** : tétrahydro - 1,2,3,4 [1] benzothiéno [2,3 - b] thiépinne

Le choix de ces composés est destiné à compléter l'étude déjà réalisée en série sulfurée, relative à la synthèse et l'acétylation des analogues benzothiophéniques de structure (I) (26, 27) : la position d'acétylation d'abord supposée en - 6 du noyau benzothiophénique pour $n = 3$ et en - 5 pour $n = 4$, sur la base de critères spectroscopiques (28), a été définitivement prouvée, par synthèse totale, comme étant la position - 6 dans les deux cas (29).

Aucun isomère n'a été mis en évidence au cours de cette réaction d'acétylation.

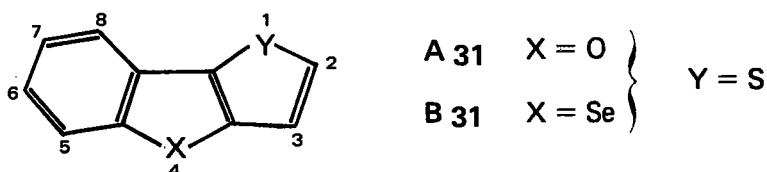
Les composés benzothiophéniques de structure (II), C 23 et C 24, (planche 4) encore inconnus, ont été également préparés à titre comparatif.

B : Série des analogues hétérocycliques du phénanthrène

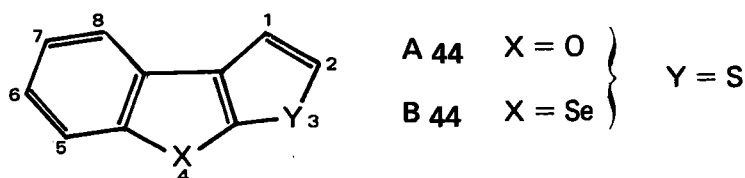
thieno [3,2 - b] et thieno [2,3 - b] [1] benzofurannes A 31, A 44

[1] benzosélénophéno [3,2 - b] et [1] benzosélénophéno [2,3 - b] thiophènes B 31, B 44.

Structure(II)_{XY}

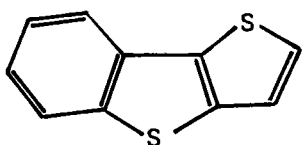


Structure(IV)_{XY}



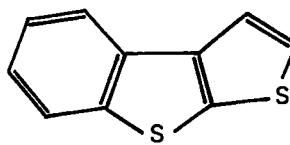
La série des analogues bihétérocycliques du phénanthrène est intéressante à plusieurs titres : variété des méthodes de synthèse, réactivité, propriétés spectroscopiques et même dans certains cas activité physiologique.

Les premiers travaux, dus à Tilak* (1953 à 1960) concernent essentiellement la préparation de la série bisulfurée (X = Y = S).



thiéno [3,2 - b] [1] benzothiophène

(III) SS



thiéno [2,3 - b] [1] benzothiophène

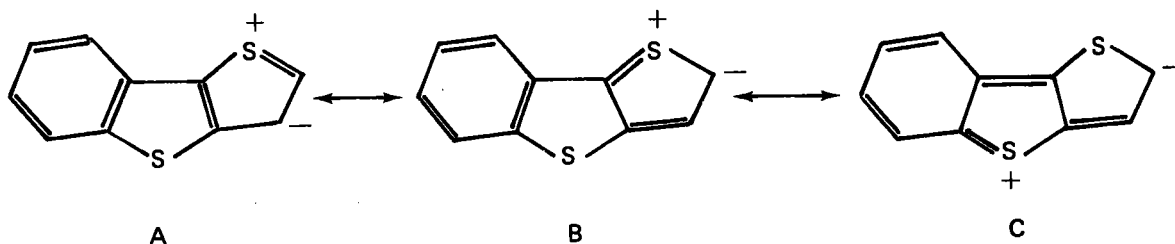
(IV) SS

Plus récemment des thiéno [2,3 - b] [1] benzothiophènes et thiéno [3,2 - b] [1] benzothiophènes diversement substitués ont été obtenus par Chapman et coll. (30) à partir des benzothiophènes - 2 et - 3 thiols, préparés respectivement aux dépens des dérivés benzothiophéniques - 2 lithiés et des acides - 3 sulfoniques appropriés.

Une autre voie d'accès a simultanément été décrite par Ricci et coll. (31) à partir du formyl - 2 chloro - 3 benzothiophène, obtenu par formylation de Vilsmeier sur le méthoxy - 3 benzothiophène (32).

La réactivité a été envisagée vis-à-vis de la substitution électrophile (bromuration, acétylation, acylations diverses, nitration, formylation, chlorométhylation) aussi bien sur les hétérocycles eux-mêmes (31, 33, 34) que sur leurs dérivés substitués sur le noyau thiophénique (35).

Dans l'ensemble les composés (III)SS et (IV)SS sont au moins aussi réactifs que le thiophène et plus réactifs que le benzothiophène ou les naphthothiophènes (33, 35). La substitution affecte préférentiellement l'hétérocycle et lorsqu'il y a le choix la position 2** et ceci de façon univoque (31, 33, 35). Cette différence de réactivité avec le benzothiophène apparenterait (III)SS au thiéno [3,2 - b] thiophène et la forme mésomère C aurait une contribution prépondérante (31) :



* voir références dans (30) et (31)

** L'attaque préférentielle en - 2 est en accord avec les calculs de densité en électrons π , selon la méthode d'Huckel et en utilisant le modèle du soufre avec hybridation pd^2 (33).

Quelques particularités de réactivité différencient les isomères (III)SS et (IV)SS, notamment en ce qui concerne la bromuration et l'acétylation de leurs dérivés méthylés (33, 35). Nous précisons uniquement ce dernier cas, intéressant dans le contexte des résultats que nous développons ultérieurement :

l'acétylation est univoque, en position - 2, dans les cas des composés (IV)SS, méthylé en - 1, et (III)SS, méthylé en - 3.

A partir de l'isomère (IV)SS, méthylé en - 2, on obtient un mélange de dérivés acétylés en - 1 (cinétiquement contrôlé) et en - 6 (thermodynamiquement contrôlé), en proportions variables selon les conditions expérimentales (35).

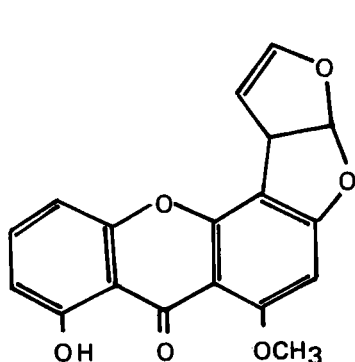
A partir de l'isomère (III)SS, méthylé en - 2, on obtient dans tous les cas un mélange de dérivés acétylés en - 3, en - 6 et en - 3,6.

Enfin l'acétylation des dérivés (III)SS et (IV)SS, diméthylés sur l'hétérocycle, affecte la position - 6.

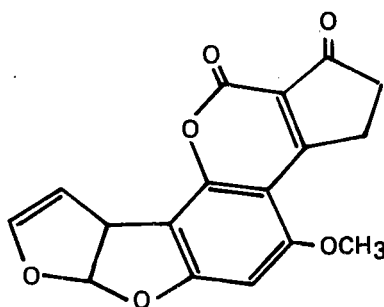
La synthèse des composés (III)SSe, (III)SeS, (III)SeSe et (IV)SSe, (IV)SeS et (IV)SeSe a été tout récemment décrite par M. Renson et coll. (36 a) de même que celle des perchlorates de [1] benzothiéosélénopyrylium (36 b), mais aucune étude de réactivité n'a encore été publiée par ces auteurs.

Pour notre part nous avons étudié la synthèse des composés (III)OS (37), (III)SeS (37, 38), (IV)OS (39), (IV)SeS (40) et de quelques uns de leurs dérivés méthylés. Ces travaux ont fait l'objet des notes citées en référence. La réactivité de certains de ces hétérocycles a été envisagée par acétylation selon Friedel Crafts.

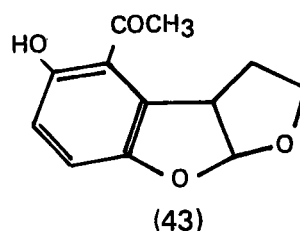
Quant aux composés de structure (III)OO et (IV)OO, aucun représentant ne semble avoir encore été décrit, malgré l'importance physiologique que leurs dérivés (en particulier dihydrogénés) peut présenter. Ainsi le squelette dihydro - 3 a, 3 b furo [2,3 - b] [1] benzofurannique, présent dans la stérigmatocystine



stérigmatocystine



aflatoxine B₁



(43)

et les aflatoxines B₁, B₂ et G₄, a été récemment reconnu comme particulièrement responsable de la toxicité de ces composés (et d'une quinzaine de leurs analogues structuraux) (41) (42). La synthèse de dérivés furo [2,3 - b] [1] benzofuranniques plus ou moins hydrogénés et diversement substitués (43) (44) est reportée notamment comme intermédiaire dans la synthèse totale de l'aflatoxine M (44).

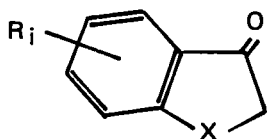
II – ANALOGUES HETEROCYCLIQUES DES

DIHYDRO INDENOTHIINNES ET TETRAHYDRO INDENOTHIEPINNES

La synthèse des composés de structure (I) a été réalisée via les benzodérivés (V) lithiés en - 2.

Celle des composés de structure (I) n'a pu, contrairement à la série sulfurée ($X = S$) (26), être envisagée à partir des thiols - 3 correspondants. La préparation sélective du dérivé bromé en - 3, point de départ de la synthèse des thiols par la voie organomagnésienne, est complexe et peu rentable en série séléniée (23) (45). En série benzofurannique, si le composé bromé en - 3 est aisément accessible (46) la préparation du magnésien semble aléatoire (47) et le mercapto - 3 benzofuranne obtenu par une autre voie par Holmberg paraît assez mal défini (48).

Aussi avons nous mis au point une méthode générale de synthèse des composés (I) à partir des dérivés oxo :



méthode applicable quelle que soit la nature de X.

II 1 – SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE STRUCTURE (I)

(schéma général planche 2)

L'accès aux dérivés thiocarboxyalcoylés en - 3 des noyaux benzofurannique et séléno-phénique (puis aux hétérocycles (I)) a été réalisée par condensation nucléophile acidocatalysée d' ω -mercaptoalcanoïques avec les oxo composés \mathbf{A}_2 et \mathbf{B}_2 . L'intérêt de cette méthode tient à sa généralité et à la facile obtention des matières premières.

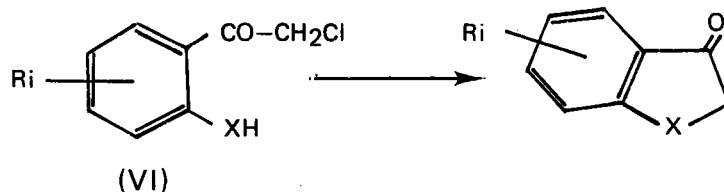
1) Analogues oxygéné et sélénié de l'indoxyle

La relation des oxo composés avec l'indoxyle ($X = NH$) et la chimie de l'indigo fait que ces composés sont connus de longue date.

Les méthodes utilisées peuvent se répartir en deux groupes

Groupe 1 (Planche 1 - voie 1 - X = O)

La molécule de départ de type (VI)

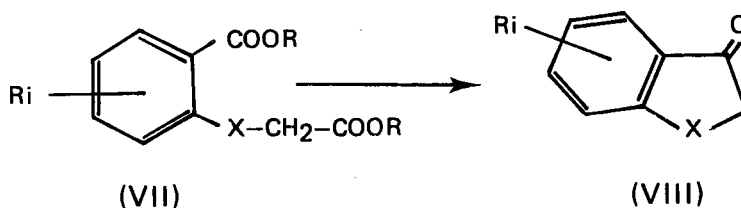


conduit au composé oxo par hétérocyclisation. Cette réaction, particulièrement développée en série oxygénée à partir d'o-haloacylphénols, a permis la préparation de **A₂** par Fries et Pfaffendorf dès 1910 (49) et demeure couramment utilisée pour l'obtention de 2 H benzofurannone - 3 diversement substituées (50). L'o-hydroxy chloracétophénone [X = O, Ri = H] étant obtenue à côté de l'isomère para, par transposition de Fries du chloracétate de phényle (49), la préparation de **A₂** par la voie 1 nécessite la séparation préalable de ces isomères.

Cette voie n'a pas été généralisée à la série sulfurée et est inapplicable, a priori, en série sélénée par suite de l'aptitude des sélénophénols à se transformer en diséléniures.

Groupe 2 : (Planche 1 voie 2 X = O
voies 3 et 4 X = O, Se)

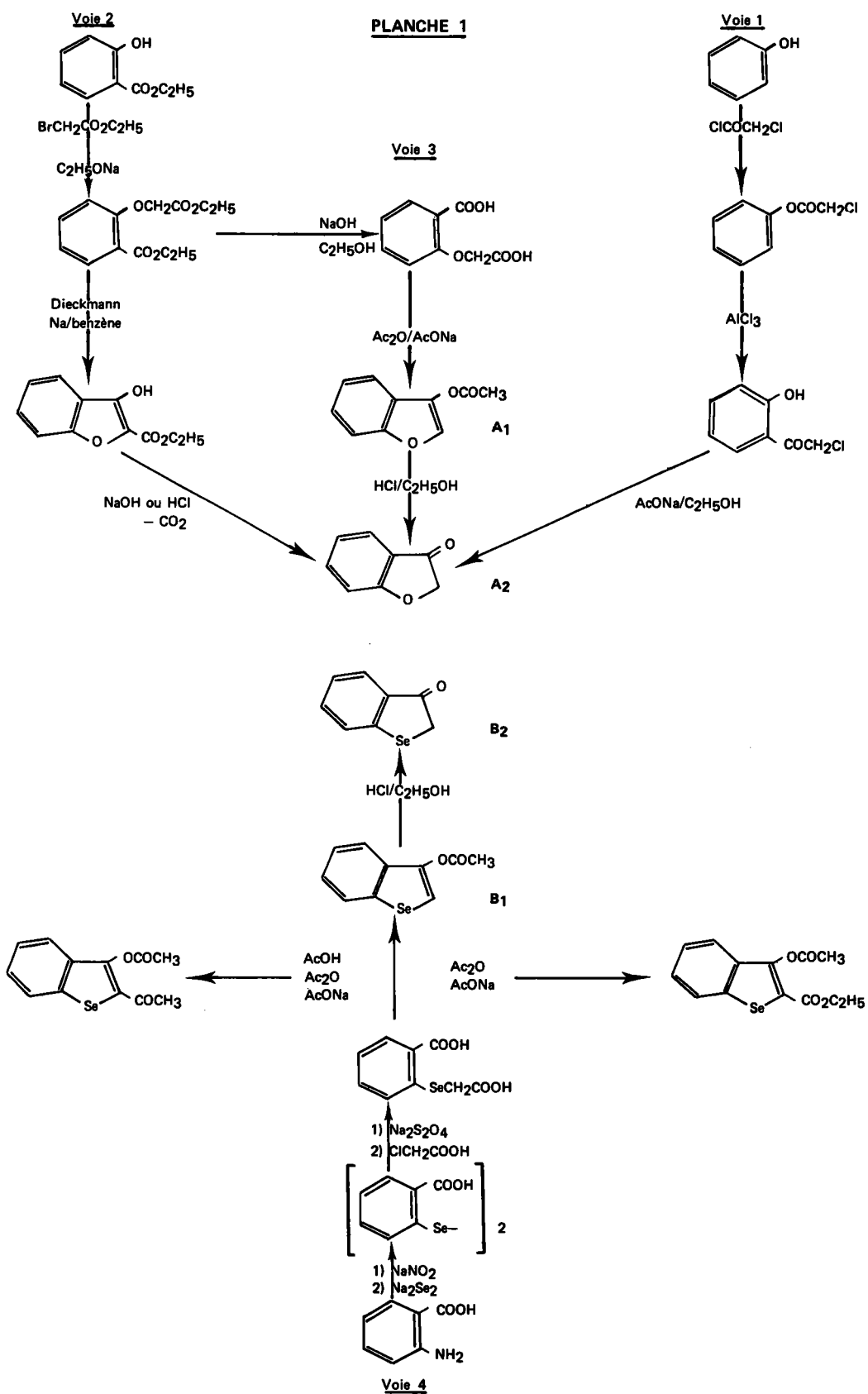
L'application de la méthode de Dieckmann aux esters (VII) (R = C₂H₅) de même que la cyclisation directe des acides o-carboxy arylhétéroacétiques appropriés (VII) (R = H) offre par contre un caractère de généralité qui permet, moyennant certaines variantes selon la nature de l'hétéroatome, d'accéder aux différents oxo composés dans de bonnes conditions.



En série oxygénée, la 2 H benzofurannone - 3 **A₂** a été ainsi préparée à partir du diester (VII) (Ri = H, R = C₂H₅, X = O) (51) dès 1899 par Friedländer (52) via le carbéthoxy - 2 hydroxy - 3 benzofuranne. La conversion de ce dernier en cétone **A₂**, par hydrolyse et décarboxylation (53) présente de sérieuses difficultés qui ont été partiellement surmontées par Schroeder et coll. (54) (hydrolyse alcaline 1 à 4 semaines à température ambiante). Aussi avons nous été conduits à mettre au point la cyclisation du diacide (VII) (Ri = H, X = O) à l'aide d'acide acétique, acétate de sodium dans l'anhydride acétique : l'acétoxy - 3 benzofuranne **A₁** est, après isolement, aisément saponifié en cétone **A₂**. Ce processus est d'ailleurs inspiré de celui décrit par Hansch et coll. (55) pour la préparation de l'hydroxy - 3 benzo (b) thiophène, via l'acétate d'énol non isolé.

Ce dernier est obtenu par cyclisation (anhydride acétique - acétate de sodium) de l'acide o-carboxyphénylthioacétique (VII) [X = S, R = H]. La même synthèse a été appliquée au dérivé α méthylé de (VII) (X = S) (56).

PLANCHE 1

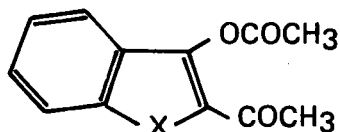


En série sélénée, la réaction de Dieckmann appliquée aux esters(VII) (X = Se, R = C₂ H₅) s'est révélée inutilisable pour les mêmes raisons qu'en série oxygénée (17) : les difficultés de saponification du carbéthoxy- 2 hydroxy - 3 benzo (b) sélénophène ont conduit les auteurs belges à réaliser «in situ» la réduction en milieu Na OH - Na BH₄, avec accès direct au composé (V) (X = Se). Cette voie est donc peu applicable à la synthèse de B₂.

Par contre, elle a été réalisée dès 1912 par Lesser et Weiss (57) par hydrolyse alcaline de l'acétate d'énol B₁, non isolé.

Nous avons amélioré cette technique (58) difficilement reproductible, en isolant le composé B₁ et le soumettant à une hydrolyse acide : la cétone B₂ est ainsi obtenue avec un excellent rendement à partir de l'acide anthranilique selon le schéma indiqué (planche 1 voie 4). On notera que par réduction de B₂ (Na BH₄) suivie de déshydratation on dispose ainsi d'une excellente méthode de synthèse du benzo (b) sélénophène (V). Signalons que dans une étude menée indépendamment de la nôtre, un processus similaire a été appliquée à la synthèse de (V) (X = Se) et de son dérivé méthylé (59).

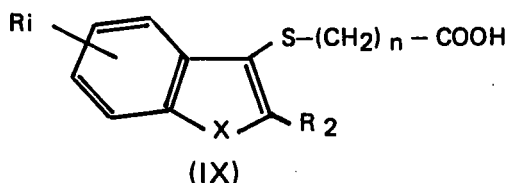
Selon les conditions expérimentales deux sous-produits ont été mis en évidence lors de la cyclisation des acides(VII)(R = H, X = O ou Se) : si la réaction est conduite en absence d'acide acétique la décarboxylation paraît incomplète et on isole systématiquement un faible % de carbéthoxy - 2 acétoxy - 3 benzo (b) sélénophène. Bien que la formation reproductible de ce composé demeure inexplicée, la structure proposée d'après l'analyse centésimale et le spectre de R.M.N., a été confirmée par comparaison avec un échantillon authentique obtenu par estérification du carbéthoxy - 2 hydroxy - 3 benzo (b) sélénophène (17). En présence d'acide acétique, on isole (également en faible %) les acétyl - 2 acétoxy - 3 benzofuranne et benzo-sélénophène.



Bien que les composés (VIII) figurent souvent dans la bibliographie sous la dénomination «d'hydroxy - 3» leur structure cétonique est définitivement prouvée par spectrographie de R.M.N., quelle que soit la nature de X*

2) Condensation des cétones (VIII) avec les ω mercaptoalcanoïques

La condensation nucléophile acidocatalysée des composés carbonylés (VIII) avec les ω mercaptoalcanoïques, généralisation de la méthode utilisée par Holmberg (48) pour la synthèse de l'acide benzofuryl - 3 thioacétique, nous a permis d'accéder aisément aux acides de structure (IX)



* La cétone (VIII) X = S a été décrite comme existant uniquement sous la forme hydroxylée (60,61). Il s'agit en fait d'une erreur matérielle (62), nos propres déterminations de même que les nouveaux essais des auteurs italiens (62) étant uniquement en faveur de la structure cétonique. Il en est de même pour les composés (VIII) X = Se (61).

Cette méthode, absolument générale, a été appliquée dans les trois séries (X = O) (63), (X = S) 29, (X = Se) (58), avec des ω -mercaptoalcanoïques linéaires (n = 1,2,3) ou α méthylés, à partir de composés cétoniques (VIII) diversement substitués tant sur l'hétérocycle (R₂ = H, CH₃) que sur l'homocycle (R_i = Cl, OCH₃, CH₃) (29, 58, 63, 64).

Ont été ainsi obtenus plus particulièrement les acides (benzo (b) furyl - 3 thio) acétique **A₃** (n = 1) et son analogue sélénié **B₃** à partir de l'acide thioglycolique, (benzo (b) furyl - 3 thio) - 3 propionique **A₄** (n = 2) et son analogue sélénié **B₄** à partir de l'acide β -mercapto propionique, (benzo (b) furyl - 3 thio) - 4 butyrique **A₅** (n = 3) et son analogue sélénié **B₅** à partir de l'acide γ -mercapto butyrique (planche 2). Les acides **A₅** et **B₅** peuvent également être synthétisés par les méthodes classiques d'allongement de la chaîne, schématisées planche 2.

3) Cyclisation des acides (IX)

dihydro - 3,4 oxo - 4 2H thiinno [3,2 - b] [1] benzofuranne **A 10**
oxo - 5 tétrahydro - 2,3,4,5 thiépinno [3,2 - b] [1] benzofuranne **A 11**
dihydro - 3,4 oxo - 4 2H [1] benzoséléno-phéno [3,2 - b] thiinne **B 10**
oxo - 5 tétrahydro - 2,3,4, 5 [1] benzoséléno-phéno [3,2 - b] thiépinne **B 11**

La cyclisation des acides (IX) a été envisagée soit au moyen de l'acide polyphosphorique (A.P.P.) (méthode a) soit à partir de leurs chlorures respectifs par Sn Cl₄ - CS₂ (méthode b).

La longueur de la chaîne à cycliser, de même que la nature de l'hétéroatome influencent nettement la réactivité.

Les deux méthodes ont été appliquées en série séléniée avec obtention des cétones **B 10** [rendement de 85 % (méthode a) et 80 % (méthode b)] et **B 11** [rendement 60 % (méthode a) et 65 % (méthode b)].

En série oxygénée, les échecs rencontrés lors de la cyclisation du chlorure de l'acide **A₅** en présence de Sn Cl₄ dans CH₂ Cl₂ (obtention prépondérante de l'ester de cet acide formé à partir de l'alcool présent dans le chlorure de méthylène) nous ont incité à utiliser de préférence la méthode a : la cétone **A 11** est ainsi obtenue avec 55 % de rendement ; la méthode b a donné la cétone **A 10** avec 60 % de rendement.

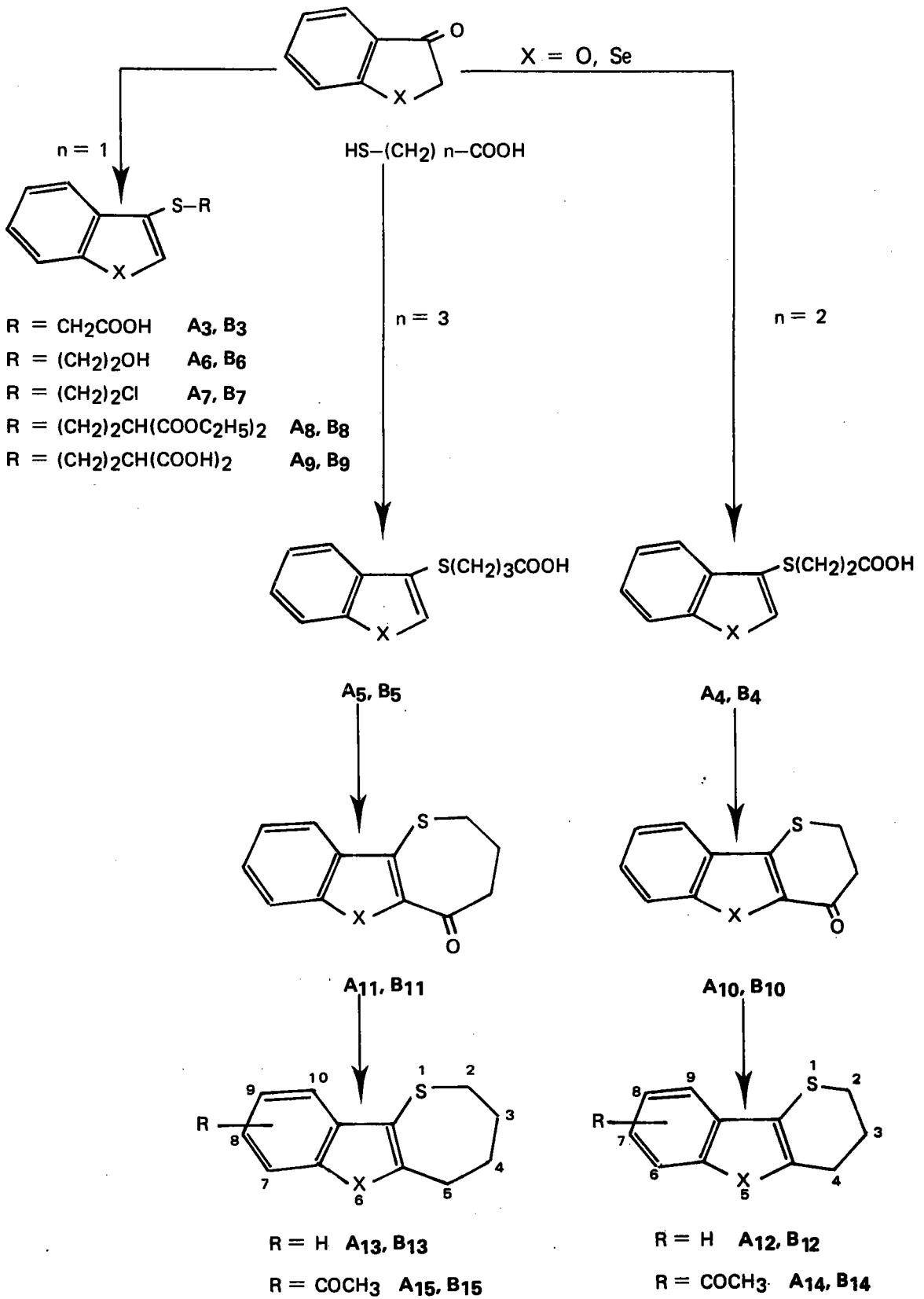
Dans tous les cas les rendements sont donc inférieurs en série benzofurannique où on constate une tendance à la résinification.

4) Réduction des cétones

dihydro - 3,4 2H thiinno [3,2 - b] [1] benzofuranne **A 12**
tétrahydro - 2,3,4,5 thiépinno [3,2 - b] [1] benzofuranne **A 13**
dihydro - 3,4 2H [1] benzoséléno-phéno [3,2 - b] thiinne **B 12**
tétrahydro - 2,3,4,5 [1] benzoséléno-phéno [3,2 - b] thiépinne **B 13** .

Les cétones précédentes ont été réduites de façon classique par la technique de Wolff-Kishner-Minlon avec un rendement de 70 - 75 % pour les cétones **A 10** et **B 10** et de 55 - 60 % pour les cétones **A 11** et **B 11**, en les composés hétérocycliques correspondants **A 12**, **B 12** et **A 13**, **B 13**.

PLANCHE 2



II 2 – SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE STRUCTURE (II)

X = O, S, Se (planches 3 et 4)

L'extension du processus précédent aux **3H** benzofurannone – 2 et **3H** benzosélénophénone – 2 (encore inconnue) n'a pas été envisagée : la structure lactonique de ces composés nous a fait écarter a priori cette voie, d'autant plus que, contrairement aux cas des isomères – 3 substitués, l'accès aux benzofuryl – 2 et benzoséléniényl – 2 thiols est particulièrement aisé.

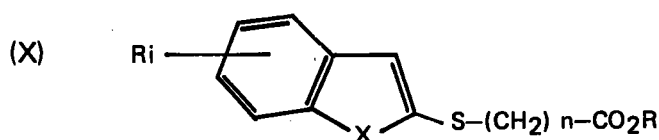
Ceux-ci, obtenus par action du soufre sur les dérivés – 2 lithiés correspondants, sont instables et n'ont pas été isolés : nous avons appliqué (65, 66) la technique éprouvée en série sulfurée (67) qui consiste à faire réagir directement le produit de sulfuration de l'organolithien (**A 16** et **B 16**)* avec les ω – bromoalcanoïques appropriés (ou leurs esters). Parallèlement et de façon à compléter la série des hétérocycles de structure (II) nous avons effectué la même suite de réactions [déjà partiellement décrite (67)] aux dépens du benzothiényl – 2 lithium :

Young et Hamel (67) ont en effet étudié la formation des perchlorates des benzothiéno [2,3 – b] et [3,2 – b] thiapyrilium sans envisager la préparation des composés (I) et (II) (X = S) ; seules les cétones **C 10** et **C 21** ont été décrites (planche 4).

1) ω – [arylhétéro – 2 thio] alcanoïques de structure générale (X) (et leurs esters)

- A 19** : acide [benzo (b) furyl – 2 thio] – 3 propionique
B 19 : acide [benzo (b) séléniényl – 2 thio] – 3 propionique
C 19 : acide [benzo (b) thiényl – 2 thio] – 3 propionique
A 20 : acide [benzo (b) furyl – 2 thio] – 4 butyrique
B 20 : acide [benzo (b) séléniényl – 2 thio] – 4 butyrique
C 20 : acide [benzo (b) thiényl – 2 thio] – 4 butyrique

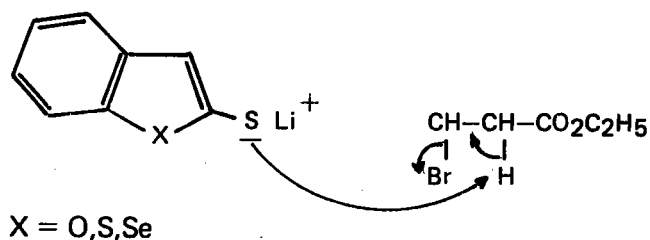
et leurs esters éthyliques respectifs **A 17**, **B 17**, **C 17** et **A 18**, **B 18** et **C 18** .



n = 2,3
R = H, C₂H₅
Ri = H
X = O, S, Se

* Si le benzothiényl – 2 lithium a été très utilisé ses analogues oxygéné (68, 69) et sélénié (23, 36) semblent avoir été assez peu étudiés.

La condensation «in situ» des organolithiens **A 16**, **B 16** et **C 16** avec différents esters bromés a été réalisée (65, 66). Nous considérerons ici uniquement le cas des β bromopropionate et γ bromobutyrate d'éthyle. Les rendements en esters éthyliques varient de 45 à 90 % : la longueur de la chaîne ($n = 2$ ou 3) apparaît être le facteur fondamental, la nature de X ayant peu d'influence. On note en effet une diminution du rendement pour $n = 2$ qui s'accompagne simultanément de la formation d'acrylate d'éthyle, vraisemblablement selon la réaction d'élimination ci-après :



L'hydrolyse alcaline des esters **A 18**, **B 18** et **C 18** ($n = 3$) conduit avec d'excellents rendements aux acides correspondants **A 20**, **B 20** et **C 20**.

Par contre celle des esters **A 17**, **B 17** et **C 17** ($n = 2$) est plus aléatoire et souvent non reproductible : ainsi, si l'hydrolyse des esters **A 17** et **B 17** donne parfois de bons résultats (65, 66), le plus souvent on constate ici encore la formation de composés acryliques et aboutit à des mélanges inextricables. De même Young et Hamel reportent l'échec de l'hydrolyse alcaline de **C 17** et seulement un rendement de 25 % par hydrolyse acide (67).

Nous avons mis au point un mode opératoire légèrement différent pour la préparation des acides **A 19**, **B 19** et **C 19** : l'organolithien (**A 16** ou ses analogues **B 16** et **C 16**) est condensé en phase aqueuse avec l'acide bromo - 2 propionique en milieu carbonaté. On obtient ainsi les acides attendus avec des rendements de 70 % environ.

2) Cyclisation des acides (X) (ou de leurs chlorures)

dihydro - 2,3 oxo - 1 1H thiinno [2,3 - b] [1] benzofuranne **A 21**

dihydro - 2,3 oxo - 1 1H [1] benzosélénophéno [2,3 - b] thiinne **B 21**

dihydro - 2,3 oxo - 1 1H [1] benzothiéno [2,3 - b] thiinne **C 21**

oxo - 1 tétrahydro - 1,2,3,4 thiépinno [2,3 - b] [1] benzofuranne **A 22**

oxo - 1 tétrahydro - 1,2,3,4 [1] benzosélénophéno [2,3 - b] thiépinne **B 22**

oxo - 1 tétrahydro - 1,2,3,4 [1] benzothiéno [2,3 - b] thiépinne **C 22**

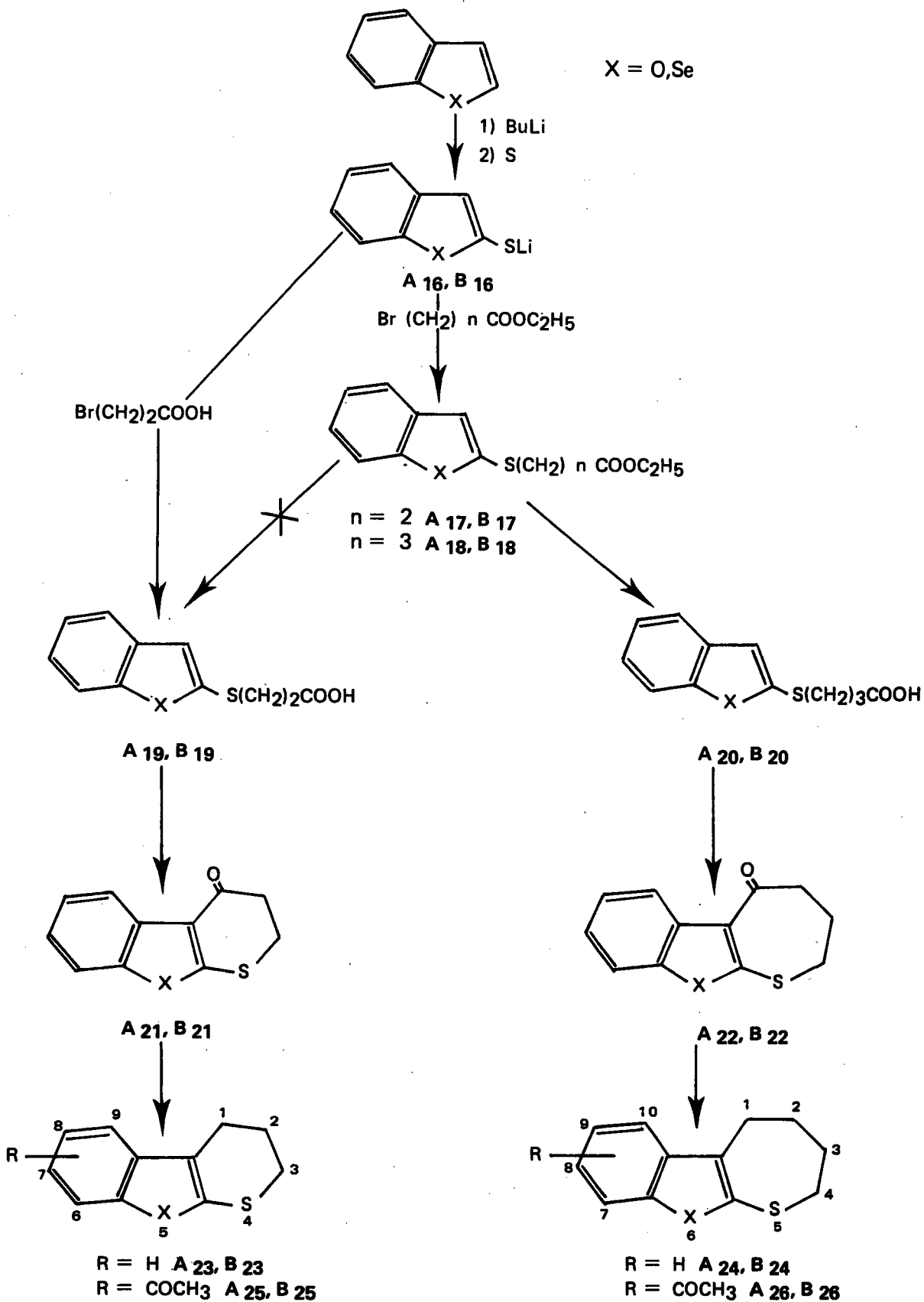
La cyclisation des acides (X) (ou de leurs chlorures), beaucoup plus délicate que celle de leurs isomères (IX), est très sensible aux conditions opératoires et à la nature de l'hétéro-atome X.

a) Cyclisation des chlorures d'acides

Réalisées au moyen de $Sn Cl_4$ (CS_2 ou $CH_2 Cl_2$) ces cyclisations ont donné des résultats variables selon le mode de préparation du chlorure d'acide envisagé, la nature de l'hétéro-

PLANCHE 3

X = O, Se



atome et le solvant utilisé (Tableau I). On notera en particulier la nette amélioration apportée par l'utilisation du dichloroformiate de butyle (préparé selon Rieche (70)) : ce procédé est le seul rentable en série benzofurannique.

TABLEAU I

Cyclisation des acides (X) (APP) ou de leurs chlorures (Sn Cl₄)

Acide de départ	Méthode * de préparation du chlorure d'acide	Solvant de cyclisation (Sn Cl ₄) ou APP	Rendement **
A 19	a	CS ₂	10 % (66)
	b	CH ₂ Cl ₂	60 %
B 19	a ou b	CS ₂ (CH ₂ Cl ₂)	60 % (65), (80 %)
		APP	20 - 25 %
C 19	a	CS ₂ (CH ₂ Cl ₂)	70 % (0 %)
	a	C ₆ H ₆	79 % (67)
	b	CH ₂ Cl ₂	80 %
		APP	70 % (Rdt global)
A 20	b	CH ₂ Cl ₂	60 %
		APP	5 % (66)
B 20	a	CS ₂ (CH ₂ Cl ₂)	11 % (65), (0 %)
	b	CS ₂ (CH ₂ Cl ₂)	55 % (15 % ***)
		APP	30 % (65)
C 20	a	CS ₂	71 %
	b	CS ₂ (CH ₂ Cl ₂)	70 % (15 % ***)
		APP	64 % (Rdt global)

* méthode a : SO Cl₂

méthode b : CH Cl₂-O-C₄H₉

** calculé d'après les poids de cétones pures

*** la chute de rendement est due à l'impureté de CH₂ Cl₂, environ 40 % des acides B 20 et C 20 ayant été récupéré sous forme d'ester éthylique.

On notera la grande versatilité du choix du solvant selon la nature de X et de n.

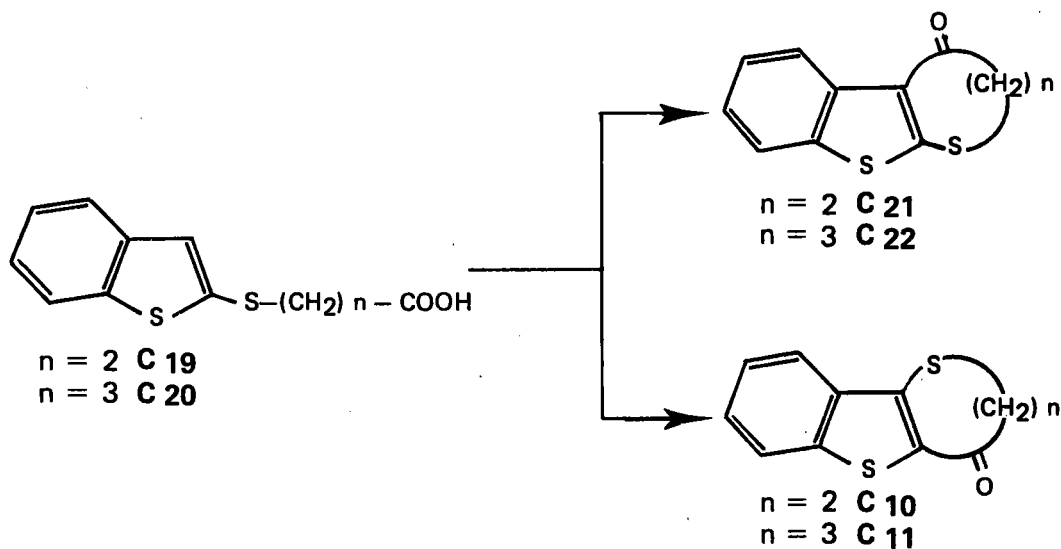
b) Cyclisation des acides au moyen de l'APP

Ce réactif a montré un comportement très particulier des acides (X) selon la nature de l'hétéroatome.

En série benzofurannique, l'APP est à proscrire au bénéfice de la méthode b qui finalement est la seule utilisable.

En série benzosélénophénique, les rendements sont nettement inférieurs à ceux de la méthode b.

En série sulfurée, la cyclisation des acides C 19 et C 20 au moyen de l'APP, conduit à une réaction de transposition.

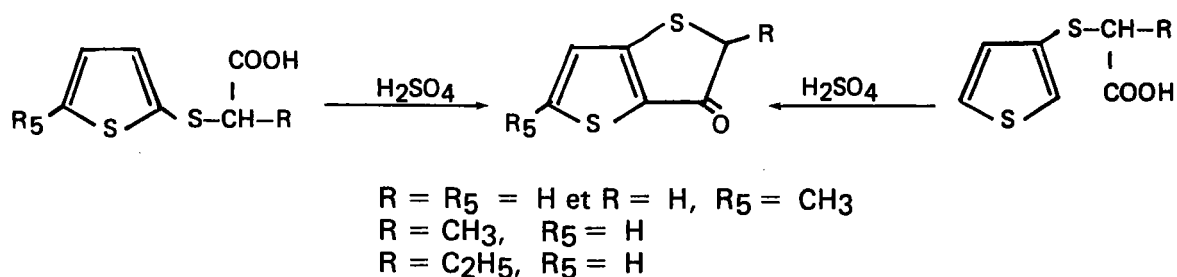


Dans tous les cas ($n = 2,3$) on obtient un mélange de cétones isomères dans lequel la cétone attendue est minoritaire (25 % du mélange) ; cette évaluation résulte de l'analyse du spectre de R.M.N. de ce mélange, la cétone C 21 (ou C 22) étant aisément identifiable grâce au déblindage caractéristique du proton H 9 (ou H 10).

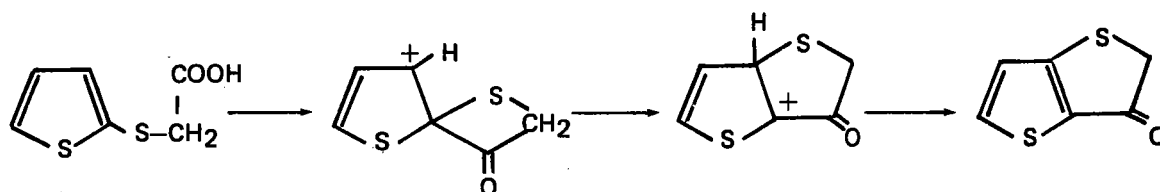
Le mélange brut des cétones isomères C 10 et C 21 (ou C 11 et C 22) a été directement soumis à la réduction de Wolff - Kishner - Minlon. Après traitement et purification, on isole exclusivement le composé réduit correspondant à la cétone prépondérante, soit respectivement les composés C 12 et C 13, analogues sulfurés de A 12 (B 12) et A 13 (B 13). La synthèse en avait déjà été réalisée par cyclisation des acides (IX) ($X = S, n = 2,3$) au moyen de l'APP (26) (Rdt : 72 - 78 %), ou à partir de leurs chlorures au moyen de $Sn Cl_4$ dans le CS_2 (26) (Rdt : 70 - 80 %) ou dans le benzène ($n = 2, (67), Rdt 79 \%$).

Pour ne citer que la série thiophénique, ou benzothiophénique, de telles transpositions ont été signalées au cours de la cyclisation d'acides $Ar - S - (CH_2)_n COOH$ sous l'action d'agents divers. Ainsi, la cyclisation des acides (thiényl-thio - 2) acétique, α - (thiényl-thio - 2) propionique et α - (thiényl-thio - 2) butyrique - au moyen de $H_2 SO_4$ - a conduit Gronowitz

et coll. (71, 72, 73) aux résultats suivants :

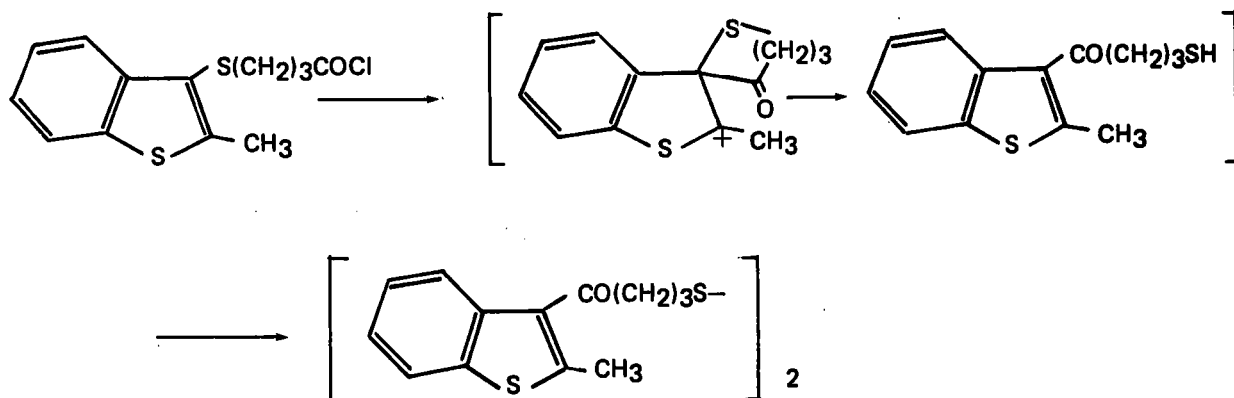


D'après les auteurs (71 p. 66) on aurait là l'illustration de la plus grande réactivité de la position α vis-à-vis de la substitution électrophile qui se produirait via un intermédiaire spirannique :



Néanmoins la cyclisation ($Sn Cl_4, CS_2$) des chlorures des acides β (thiényl thio - 2) propionique et γ - (thiényl thio - 2) butyrique se fait normalement en position - 3 (74).

Un intermédiaire de même type a été récemment proposé (75) pour rendre compte de l'obtention du disulfure ci-dessous au cours de la cyclisation du chlorure de l'acide méthyl - 2 γ - (benzo (b) thiényl - thio - 3) butyrique ($Al Cl_3, CH_2 Cl_2$) :



Ici encore cette réaction illustre la plus grande réactivité de la position – 3 du benzothiophène vis-à-vis de la substitution électrophile.

Si le même mécanisme peut être invoqué pour rendre compte de l'obtention des cétones **C 10** et **C 11** à partir des acides **C 19** et **C 20**, la justification en est moins aisée puisque la cyclisation affecte ici la position – 2, considérée généralement comme moins réactive que la position – 3 dans le noyau benzothiophénique.

Notons que cette transposition s'effectue bien au cours de la cyclisation et ne résulte pas d'un réarrangement ultérieur de la cétone « normale » sous l'influence du milieu réactionnel : un échantillon de cétone **C 21** (ou **C 22**) obtenu par la méthode aux chlorures d'acide et traité dans les conditions de la cyclisation à l'APP, n'a subi aucune modification.

Ces différents exemples illustrent :

- a) les modifications de réactivité en fonction de la nature des conditions opératoires,
- b) l'analogie du comportement entre les acides (X) des séries benzofurannique et benzosélénophénique par opposition à ceux de la série benzothiophénique qui seule a permis de mettre en évidence cette transposition.

La réactivité du noyau benzofurannique doit être considérée comme particulièrement forte si l'on considère que la cétone **A 21** a été également obtenue par simple distillation du chlorure d'acide correspondant.

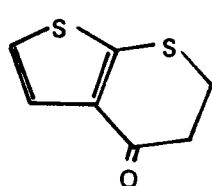
- 3) Dihydro – 2,3 1H thiinno [2,3 – b] [1] benzofuranne **A 23**
Dihydro – 2,3 1H [1] benzosélénophéno [2,3 – b] thiinne **B 23**
Dihydro – 2,3 1H [1] benzothiéno [2,3 – b] thiinne **C 23**
Tétrahydro – 1,2,3,4 thiépinno [2,3 – b] [1] benzofuranne **A 24**
Tétrahydro – 1,2,3,4 [1] benzosélénophéno [2,3 – b] thiépinne **B 24**
Tétrahydro – 1,2,3,4 [1] benzothiéno [2,3 – b] thiépinne **C 24**

Si la méthode de Wolff - Kishner - Minlon (W.K.M.) permet normalement la réduction des cétones de structure (I), aussi bien avec X = O, Se (voir précédemment) qu'avec X = S (26), une réaction de régression de cycle est observée dans le cas de la cétone sulfurée **C 21** de structure (II) (planche 4) : la spectroscopie de R.M.N. met nettement en évidence à côté du composé **C 23** normalement attendu, la présence d'un composé comportant le groupement – CH – CH **3** et pour lequel nous proposons la structure **C' 23**. De plus le rendement global de la réduction est très faible (~ 10 %) et est pratiquement nul en série séléniée.

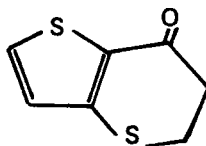
On notera que la dihydro – 2,3 oxo – 4 thiéno [2,3 – b] thiinne (XI) n'a pu être réduite par W.K.M. (ni par la méthode Clemmensen) alors que son isomère (XII) est réduit normalement.

Le composé **C' 23** n'a pu être isolé pur et l'attribution que nous proposons pour sa structure est fondée sur les résultats analogues déjà observés tant en série séléniée (76 – 78) qu'oxygénée (78). Dans tous les cas cette réaction de régression de cycle n'affecte que des squelettes de type (XIII)

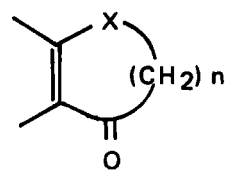
avec $n = 2$; pour $n = 3$ la réduction suit son cours normal



(XI)



(XII)



(XIII)

De façon à obtenir les composés réduits avec des rendements convenables, sans réactions parasites, nous avons utilisé la méthode de réduction décrite par J.H. Brewster et coll. (79) au moyen du mélange $AlCl_3 : LiAlH_4$ (3 : 1), des rendements de l'ordre de 80 - 85 % sont alors obtenus. Ceux-ci sont nettement supérieurs à ceux obtenus par WKM en série séléniée (~ 0 % à partir de la cétone B 21 et 55 % à partir de la cétone B 22).

II 3 – CARACTERISATION SPECTROGRAPHIQUE DES COMPOSES HETEROCYCLIQUES DE STRUCTURES (I) et (II)

Nous avons cherché à déterminer l'influence de la structure des composés (I) et (II), dont nous venons de décrire la synthèse, sur leurs propriétés spectrographiques, ultraviolette et de résonance magnétique nucléaire *. Il est intéressant en particulier de voir dans quelle mesure la nature de l'hétéroatome X et la configuration de la partie semi-aromatique interfèrent sur ces propriétés.

Néanmoins, notre étude ne peut apporter que des observations préliminaires destinées à servir de base à un approfondissement plus théorique, particulièrement en ce qui concerne les spectres électroniques : en absence d'une interprétation théorique des spectres UV il est aléatoire, dans la plupart des cas, d'attribuer avec certitude les bandes observées dans les spectres expérimentaux à une transition donnée.

A – SPECTROGRAPHIE ULTRAVIOLETTE

L'utilisation des spectres UV à des fins de comparaison entre les systèmes π isoélectroniques (naphtalène et hétérocycles (V)) est maintes fois signalée dans la bibliographie. De nombreuses références relatives à cette question figurent dans une monographie récente (86). Signalons plus particulièrement l'étude de Hollas (87) qui a essayé sans succès d'estimer le degré de conjugaison des électrons π dans les composés (V) ($X = CH_2, O, S, NH$) d'après la structure vibrationnelle de leurs spectres électroniques (déterminés en phase vapeur) et a signalé l'analogie de ces structures dans les cas du benzothiophène et du benzosélénothiophène (88).

* La caractérisation de la substitution du cycle benzénique (seule indication exploitable en IR) figure en partie expérimentale.

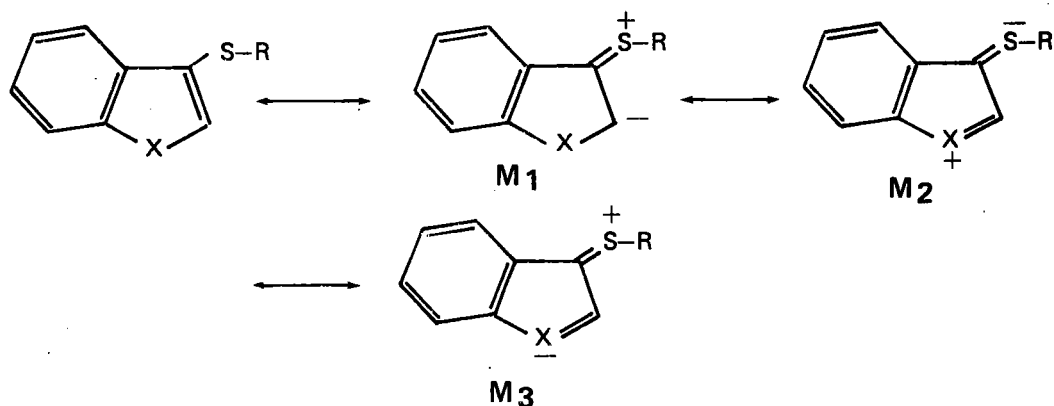
L'influence des substituants a été très étudiée notamment en série benzothio-
phénique (86) et benzofurannique (81, 82, 83, 89). Peu de travaux sont signalés en série benzo-
sélénophénique. Récemment les spectres UV de quelques dérivés acétylés et aroylés du benzo-
sélénophène ont été discutés (90).

La difficulté d'établir une corrélation entre la position d'un substituant donné
et le spectre UV a été soulignée (86), de même que celle de distinguer parfois entre une structure
vibrationnelle et des transitions électroniques distinctes (85, p. 354).

Rappelons que pour le naphthalène une substitution en - 2 affecte essentielle-
ment les bandes α^* et β^* par polarisation longitudinale et une substitution en - 1, plus parti-
culièrement les bandes p^* par polarisation transversale.

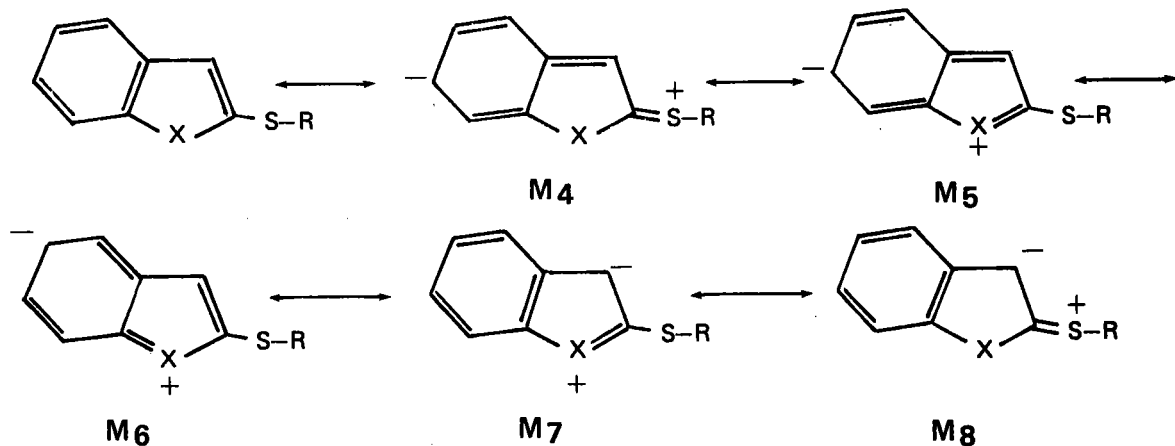
Selon la position de l'atome S on peut envisager les formes mésomères princi-
pales ci-après :

a) en position - 3 de l'hétérocycle (V)



(M3 étant exclue pour X = O)

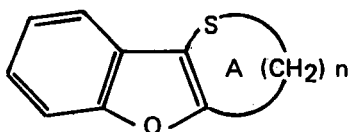
b) en position - 2 de l'hétérocycle (V)



* Selon la nomenclature de Clar (84)

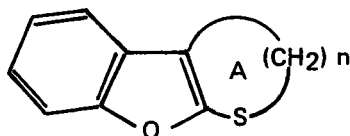
Le problème est particulièrement complexe du fait de la présence de deux hétéro-atomes susceptibles d'intervenir dans la mésomérie avec possibilité, sauf pour $X = O$, d'apparition d'un déchet sur l'hétéro-atome X.

1) Série Benzofurannique (fig. 2)



$n = 3$ A 12

$n = 4$ A 13



$n = 3$ A 23

$n = 4$ A 24

L'examen des spectres des quatre dérivés de la série benzofurannique permet les constatations suivantes, par comparaison des différents spectres entre eux et avec celui du benzofuranne donné en référence (80, 81).

a) Influence de la position de l'hétéro-atome sur le noyau benzofurannique

La présence du soufre en position 3 se traduit par un fort déplacement bathochrome de la bande de polarisation transversale (bande p) à 244 nm ($\log \epsilon = 4,03$) dans le benzofuranne que l'on retrouve à 277 nm (A 12) et 267 nm (A 13), plus ou moins superposée à la bande α (à 274 (3,39) et 281 (3,42) dans le benzofuranne). Ceci suggérerait la contribution de formes mésomères telles que M 1 ou M 2.

L'introduction de l'atome de soufre en position - 2 perturbe notablement le spectre du benzofuranne et les spectres sont nettement différents des précédents. On soulignera ici encore un effet bathochrome portant sur la bande p (aucune bande entre 238 et 268 nm) et un net relèvement d'intensité des bandes α situées entre 270 et 300 nm. Mais la difficulté de distinguer entre une structure vibrationnelle et des transitions électroniques distinctes (cf. 85) ne permet pas de préciser d'avantage les positions respectives des bandes p et α .

On notera que la contribution d'une forme mésomère telle que M 4 devrait entraîner principalement un effet bathochrome et hyperchrome sur les bandes β et α .

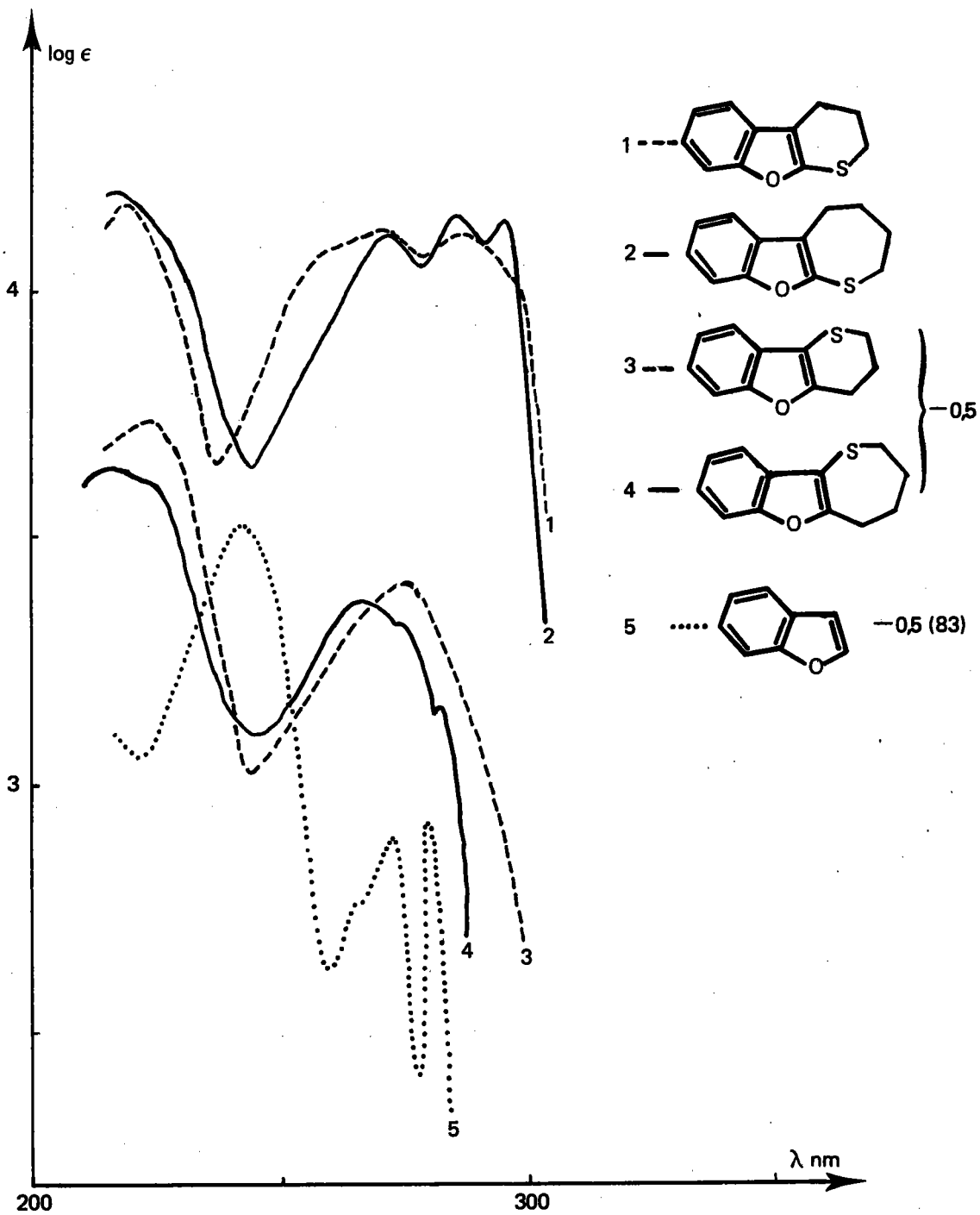
b) Influence de la taille du cycle A

On peut s'attendre à ce que ce facteur perturbe le degré de conjugaison de l'atome de soufre avec le noyau benzofurannique dans la mesure où la coplanéité des chromophores intéressés est diminué dans le cas des composés A 13 et A 24 ($n = 4$).

La différence de 10 nm observée dans la position des maxima des bandes p de A 13 (267 nm) et A 12 (277 nm) peut être attribuée à cette interaction et confirmerait la participation de l'hétéro-atome de soufre à la conjugaison.

FIGURE 2

Spectres U.V. du benzofuranne et des composés A 12, A 13, A 23 et A 24



La différence entre la valeur de $\log \epsilon$ lue sur la courbe et sa valeur réelle est portée dans la légende.

Par contre aucune différence sensible n'est constatée entre les spectres de A 23 et A 24. Ceci serait en faveur d'une contribution prépondérante du doublet de l'hétéroatome d'oxygène (ex. : formes mésomères M 5 et M 6).

Signalons enfin l'excellente analogie des spectres de composés A 12 et A 13 d'une part, A 23 et A 24 d'autre part, respectivement avec ceux des méthoxy - 3 et méthoxy - 2 benzofurannes (83) (Tableau II).

TABLEAU II *

λ éthanol
max (nm) (log ε)

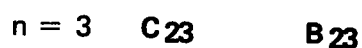
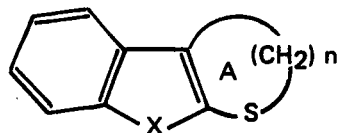
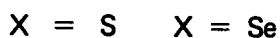
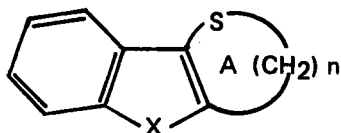
Spectres UV des composés A 12, A 13, A 23, A 24 et des méthoxy - 2 et - 3 benzofurannes.

	β	α - p	
méthoxy - 2 benzofuranne (83)	219 (3,70)	271 (3,23)	277 (3,20)
A 23	222 (4,17)	272 (4,11)	289 (4,10)
A 24	218 (4,19)	274 (4,10)	288 (4,15) - 298 (4,13)
méthoxy - 3 benzofuranne (83)	218 (4,20)	260 (3,80)	
A 12	226 (4,23)	277 (3,89)	
A 13	217 (4,13)	267 (3,86) (276)**(3,81)	283 (3,64)
	β	p	α
(V) X = O	< 210	244 (4,03)	274 (3,39) (281) (3,42)

* Les attributions des bandes β, p, α figurant dans les tableaux II et III sont données uniquement à titre d'hypothèse

** Les valeurs () indiquent un épaulement.

2) Séries benzothiophénique et benzosélénophénique (fig. 3 et 4)



L'analogie présentée par les séries benzothiophénique et benzosélénophénique en justifie l'étude simultanée (Tableau III).

a) Influence de la position de l'hétéroatome

Lorsque l'atome de S est en position 2 de ces hétérocycles les quatre spectres correspondants (X = S, Se n = 3 et 4) présentent des analogies manifestes dont la caractéristique fondamentale est la très forte intensité de la bande relevée à 291 nm (X = S) ou à 295 nm (X = Se).

Ici encore la grande complexité des spectres rend difficile leur interprétation : un simple raisonnement analogique (par comparaison avec les composés parentaux (V) (X = S et Se)) tendrait à considérer cette bande comme une bande α dont l'intensité serait exaltée par polarisation longitudinale, la bande p (région 250 - 270 nm) subissant peu de modification par rapport aux hétérocycles (V) correspondants.

FIGURE 3

Spectres U.V. du benzosélénophène et des composés B 12, B 13, B 23 et B 24

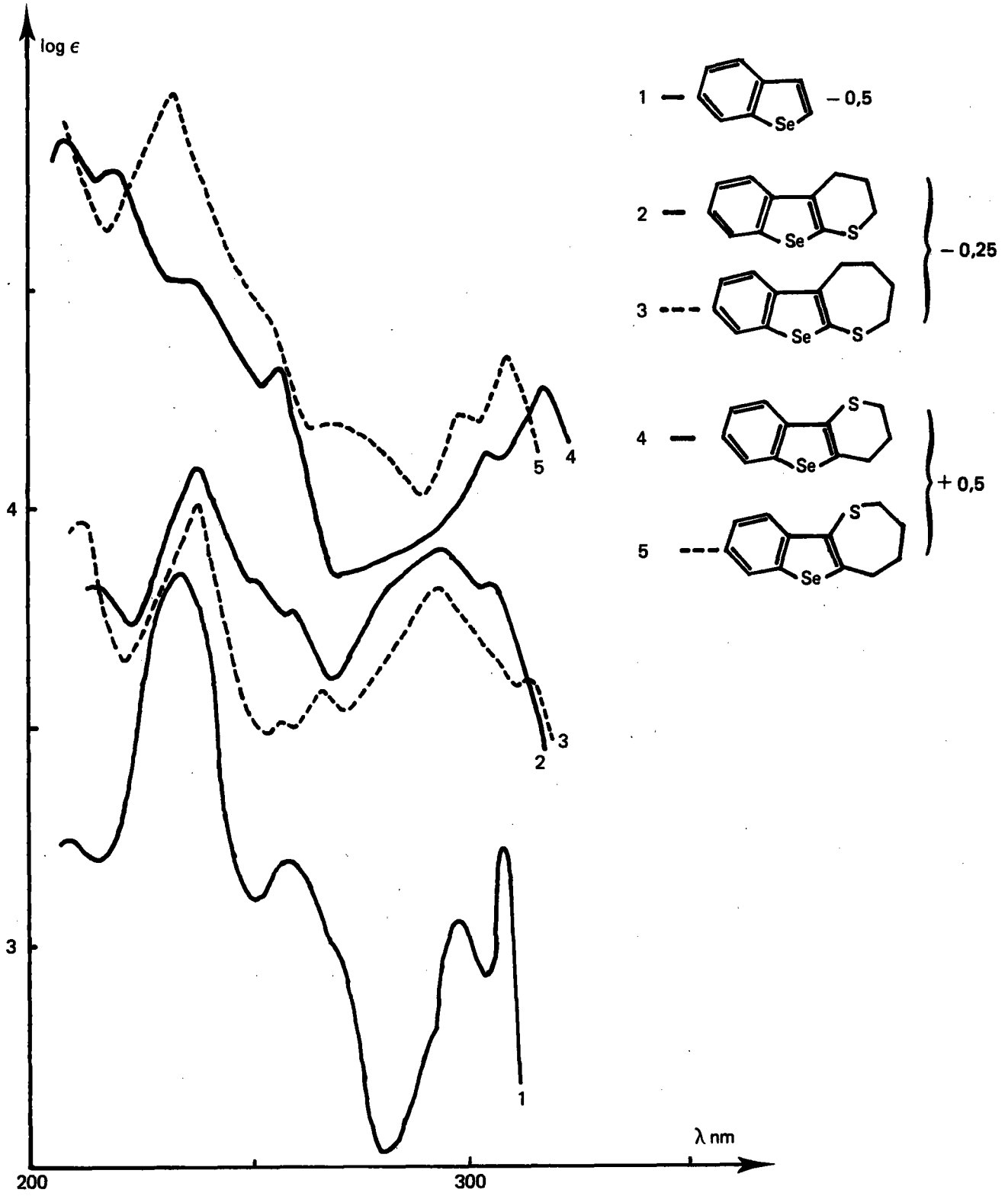


FIGURE 4

Spectres U.V. du benzothiophène et des composés C 12, C 13, C 23 et C 24

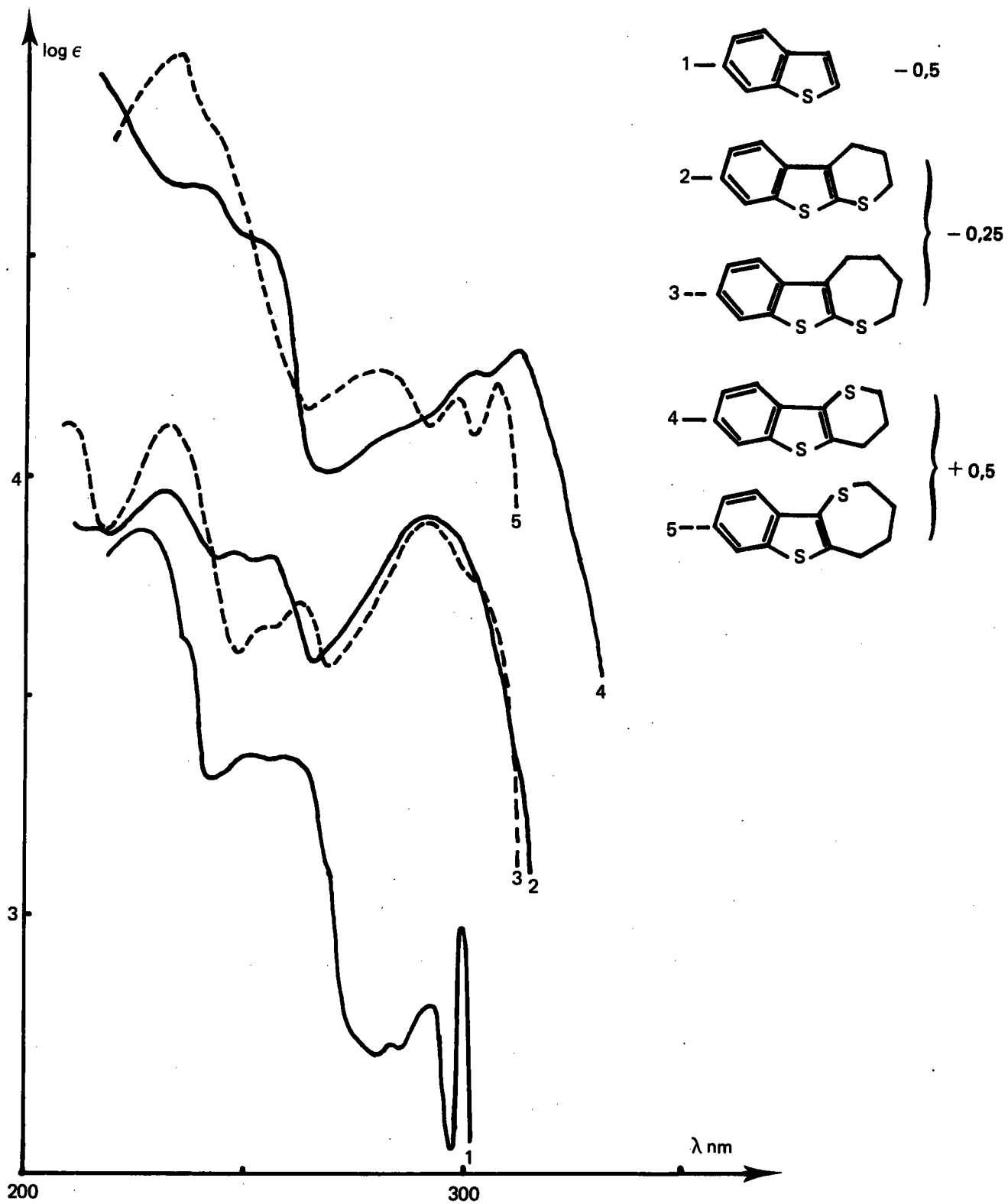


TABLEAU III

Spectres UV en série benzothiophénique λ éthanol
 max
 et sélénothiophénique λ cyclohexane
 max

	β	ρ	α
C 23	231 (4,33)	247 (4,09) 255 (4,08)	291 (4,17)
B 23	240 (4,34)	252 (4,08) 261 (4,01)	295 (4,16) 307 (4,06)
C 24	233 (4,38)	253 (3,92) 261 (4,00)	291 (4,17) (303) (4,03) (308) (3,86)
B 24	240 (4,27)	258 (3,77) 267 (3,84)	295 (4,07) 315 (3,87)
	β	$\rho + \alpha$	
C 12	237 (4,16) 253 (4,03)	(290) (3,64) 299 (3,74) 310 (3,79)	
B 12	240 (4,02) 259 (3,83)	306 (3,62) 319 (3,77)	
	β	ρ	α
C 13	233 (4,46)	278 (3,75)	296 (3,68) 305 (3,71)
B 13	235 (4,44)	270 (3,69)	300 (3,71) 311 (3,84)
(V) X = S (86)	226 (4,40)	(248) (3,7) 257 (3,8) (265) (3,62)	289 (3,22) 296 (3,50)
(V) X = Se	235 (4,35)	253 - 258 (3,69)	295 (3,05) 308 (3,71)

Les perturbations introduites par la présence de l'atome de soufre en - 3 du benzosélénothiophène présentent les mêmes caractéristiques que celles relevées en série benzothiophénique (27).

On notera l'analogie des spectres des composés B 12 et C 12 d'une part ($n = 3$) et B 13 et C 13 d'autre part ($n = 4$) par rapport aux hétérocycles parentaux (V). Les modifications portent essentiellement sur la bande ρ , mais de façon apparemment différente selon la valeur de n (cf. la série benzofurannique).

b) Influence de la taille du cycle A

De même qu'en série benzofurannique ce facteur semble encore avoir peu d'influence lorsque l'atome de soufre est en position - 2, mais intervenir pour l'autre série isomère où le déplacement bathochrome de la bande ρ est nettement plus prononcé dans le cas de B 12 et C 12 ($n = 3$).

En conclusion : cette analyse des spectres expérimentaux conduit aux résultats suivants :

introduit en position – 3 l'hétéroatome de soufre entraîne dans les trois séries (X= O, S, Se) un déplacement bathochrome des bandes p par polarisation transversale, d'autant plus prononcée que la coplanéité des chromophores est mieux assurée (intervention de la conformation du cycle A).

Ce dernier facteur ne semble pas intervenir lorsque l'hétéroatome est en position – 2, la modification principale portant sur les bandes α , par polarisation longitudinale.

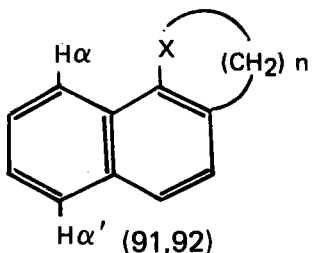
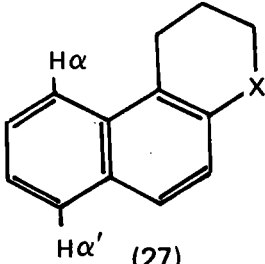
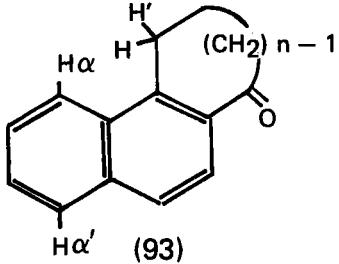
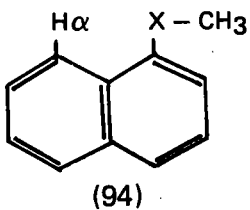
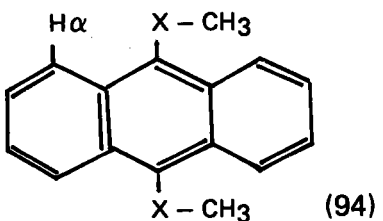
B – RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

Les variations de structure présentées par les composés (I) et (II) selon la nature de l'hétérocycle de base (V) et la conformation du cycle A (taille du cycle et position de l'hétéroatome de soufre), ont une répercussion sur les déplacements chimiques des protons «encombrés» (respectivement H 9 (n = 3) et H 10 (n = 4).

Plusieurs exemples de telles interactions ont été signalés dans la bibliographie dans diverses séries où on a examiné l'influence d'un hétéroatome (ou d'un groupement méthylé- nique) sur les protons «péri».

TABLEAU IV

Influence de la taille du cycle, de la nature de l'hétéroatome et de la position de celui-ci sur le déplacement chimique du proton «péri» $H\alpha$ en série naphthalénique

	X	n	$\Delta = \delta H\alpha - \delta H\alpha'$ (ppm)
 <p>$H\alpha$ X $(CH_2)_n$ $H\alpha'$ (91,92)</p>	CH ₂	4	- 0,30
	O	3 et 4	- 0,45 à - 0,50
	S	3	- 0,45 à - 0,50
	S	4	- 0,86 à - 1
 <p>$H\alpha$ X $H\alpha'$ (27)</p>	O	3	# 0
	S	3	# 0
 <p>$H\alpha$ H' H $(CH_2)_{n-1}$ $H\alpha'$ (93)</p>	CH ₂	2	# 0
	CH ₂	3	- 0,28
 <p>$H\alpha$ X - CH₃ (94)</p>	O	-	$\Delta' = \delta H\alpha - \delta H\alpha$ du naphthalène - 0,42
	S	-	- 0,50
 <p>$H\alpha$ X - CH₃ X - CH₃ (94)</p>	O	-	- 0,35
	S	-	- 1,20

Le critère généralement retenu (91,92,93) est la différence Δ entre les déplacements chimiques du proton concerné et du proton «de même type», estimé non perturbé par l'introduction — dans le système aromatique de base — de la partie cyclénique :

$$\Delta = \delta H_{\alpha} - \delta H_{\alpha'}$$

(Zweig et coll. (94) ont utilisé :

$$\Delta' = \delta H_{\alpha} - \delta H_{\alpha} \text{ (naphtalène)}.$$

On remarquera l'importance de ces interactions puisqu'en série naphtalénique Δ varie de 0 à 1 ppm et que dans tous ces exemples le proton «péri» subit un déplacement vers les champs faibles («déblindage»).

L'influence des substituants sur les déplacements chimiques des protons des composés (V) a surtout été étudiée en série benzothiophénique (86, 95), mais aucune étude systématique n'a été entreprise en série benzofurannique et a fortiori en série séléniée.

Par rapport à l'hétérocycle de base, l'influence d'un groupement méthyle en position — 3 entraîne un déplacement du proton «péri» H₄ vers les champs forts (blindage) de 0,21 ppm dans le méthyl — 3 benzo (b) thiophène (86) et de 0,32 ppm dans le diméthyl — 2,3 benzo (b) thiophène.

Nous constatons le même effet en série benzofurannique et benzoséléniophénique à propos des dérivés diméthylés en — 2,3.

TABLEAU V

R.M.N. des composés (V) et de leurs dérivés 2,3 diméthylés

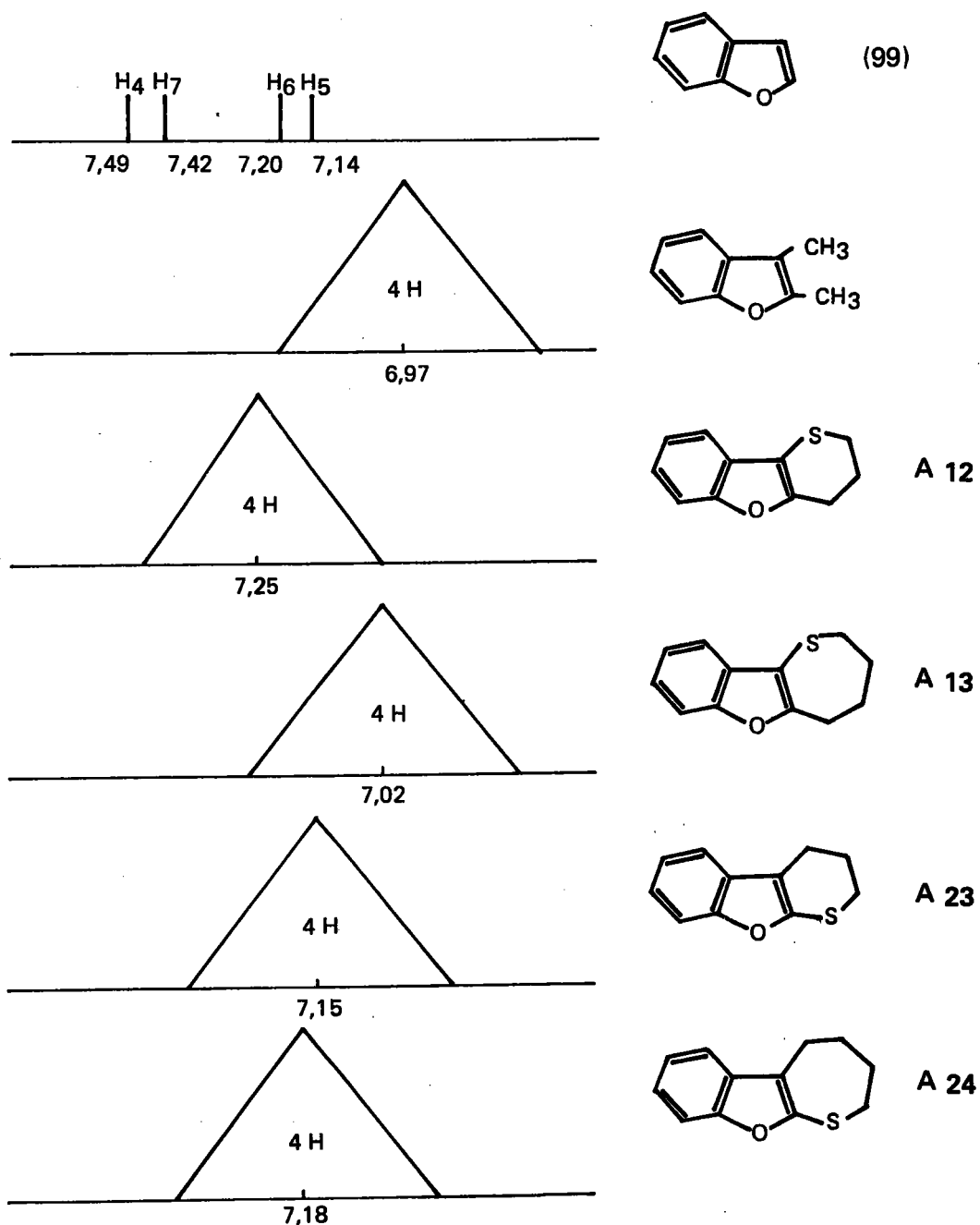
	2	3	4	5	6	7
benzofuranne (99)	7,52	6,66	7,49	7,14	7,20	7,42
diméthyl — 2,3 benzofuranne* (cette étude)	—	—	6,97			
benzothiophène (86, 95, 97)	7,27	7,19	7,70	7,25	7,22	7,77
diméthyl — 2,3 benzothiophène (96)	—	—	7,38	7,17	7,17	7,62
benzoséléniophène (100)	7,90	7,50	7,76	7,24		7,86
diméthyl — 2,3 benzoséléniophène (cette étude)	—	—	7,22	6,96	7,42	

Chapman et coll. (95) ont montré que cet effet était «réversible» puisqu'on observe de même un blindage du proton H₃ dans les méthyl — 4 benzothiophène (98) et méthyl — 4 benzofuranne (101).

* préparé par action du bromure de méthylmagnésium sur la méthyl — 2 2H benzofuranne — 3 (70 % de rdt)

TABLEAU VI

Déplacements chimiques (ppm) des protons homocycliques du benzofuranne et de son dérivé – 2,3 diméthylé comparés à ceux des composés oxygénés de structure (I) et (II)



Remarque : Dans les tableaux VI, VII et VIII les protons homocycliques sont représentés par des triangles de surface proportionnelle au nombre de protons.

TABLEAU VII

Déplacements chimiques (ppm) des protons homocycliques du benzothiophène et de son dérivé – 2,3 diméthylé comparés à ceux des composés sulfurés de structure (I) et (II)

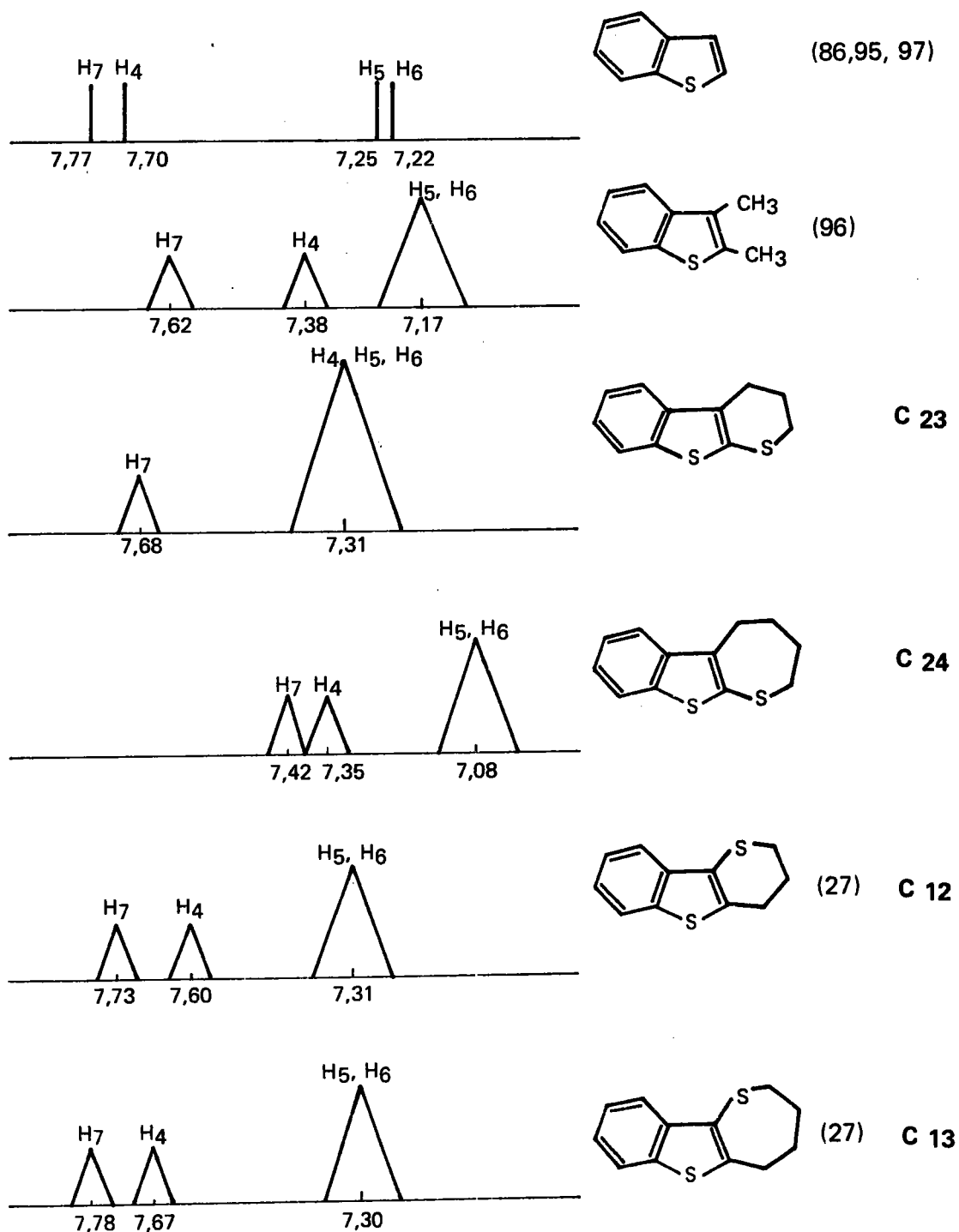
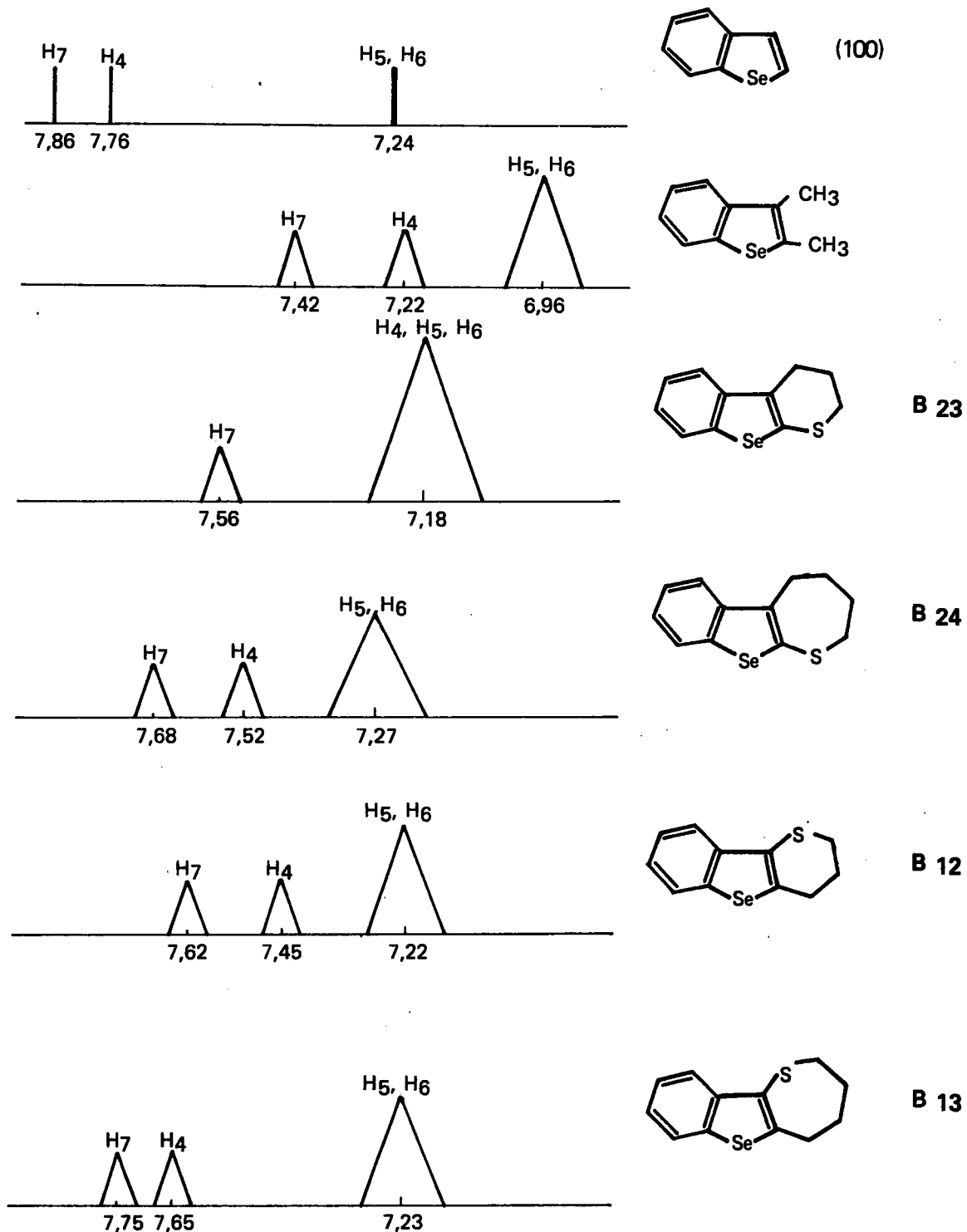


TABLEAU VIII

Déplacements chimiques (ppm) des protons homocycliques du benzosélénophène et de son dérivé – 2,3 diméthylé comparés à ceux des composés séléniés de structure (I) et (II)



Notre étude permet de compléter les premières observations relatives aux composés benzothiophéniques de structure I, C 12 et C 13 (27). L'ensemble des résultats est schématisé dans les tableaux VI, VII, VIII *.

Série benzofurannique : dans tous les dérivés (A 12, A 13, A 23, A 24) l'ensemble des protons aromatiques est rassemblé en un massif centré entre 7 et 7,25 ppm (cf. le diméthyl - 2,3 benzofuranne) dans lequel il est impossible de différencier les protons H 4 et H 7 des protons H 5 et H 6, tout au moins dans les conditions expérimentales utilisées **.

En séries benzothiophénique et benzosélénophénique, les protons de l'homocycle constituent un système ABCD dans lequel les signaux des protons B et C (H 5 et H 6), forment un massif aisément identifiable. Les protons A et D (H 4 et H 7) forment en général deux massifs plus ou moins distincts. L'attribution proposée (la plus probable) respectivement pour les protons H 4 et H 7 demande à être confirmée par des expériences complémentaires (deutération - utilisation des complexes avec les lanthanides).

L'évaluation des $\Delta = |\delta H 7 - \delta H 4|$ illustre l'analogie des séries séléninée et sulfurée :

(V)	$\Delta = \delta H 7 - \delta H 4 $	
	X = S	X = Se
dérivés 2,3 diméthylés	0,07	0,10
C 23, B 23	0,24	0,20
C 24, B 24	$0,27 < \Delta < 0,37$	$0,28 < \Delta < 0,38$
C 12, B 12	0,07	0,16
C 13, B 13	0,13	0,17
	0,11	0,10

Si aucune différence réellement significative n'apparaît entre les composés B 12 et B 13 d'une part, C 12 et C 13 d'autre part (contrairement à la série naphtalénique) on remarquera l'influence de la structure du cycle A dans le cas des composés B 23 et B 24, influence que l'on retrouve de façon exactement comparable en série sulfurée (C 23 et C 24) :

le proton H 4 indistinguable des protons H 5, 6 dans la structure à 6 chaînons devient aisément identifiable dans la structure à 7 chaînons avec une variation de Δ de + 0,32 (valeur moyenne) à + 0,16.

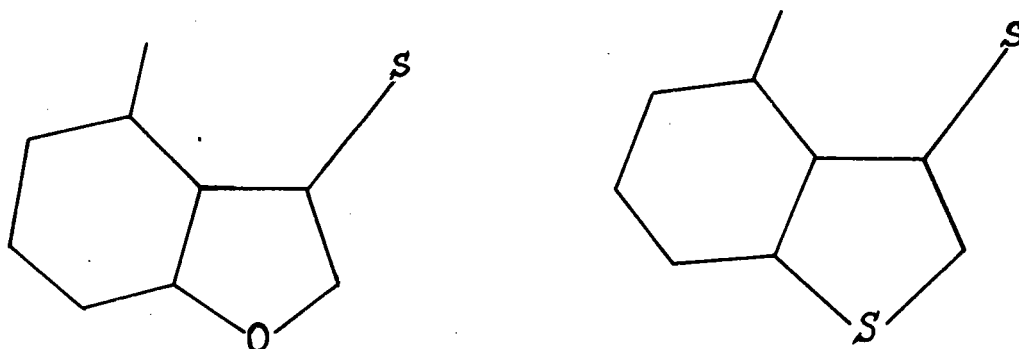
En conclusion on peut résumer ces interactions «péri» de la façon suivante en tenant compte de la géométrie des cycles furannique, thiophénique et sélénophénique :

* La numérotation des protons dans les tableaux VI, VII, VIII, IX, X correspond à celle des noyaux de base (V) pour faciliter leur examen comparatif.

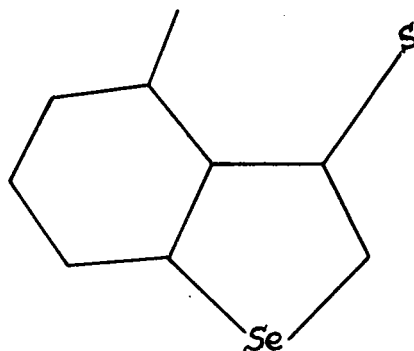
** On notera, en ce qui concerne le benzofuranne, une interversion entre $\delta H 4$ et $\delta H 7$ selon les conditions expérimentales (liquide pur ou solution (99)).

a) Dans les trois séries, l'introduction en position - 3 (ou - 2 et 3) du noyau de base (V) d'un radical méthyle ou d'un cycle accolé (cycle A) provoque le blindage du proton «péri», effet contraire de celui constaté en série naphthalénique.

b) Cet effet peut être mis en relation avec les paramètres géométriques des hétérocycles (V)*



Echelle : 1 cm = 1 Å



Il est clair que les interactions de Van der Waals (à effet déblindant) entre les positions encombrées ne peuvent que diminuer du naphthalène au benzofuranne en passant par les analogues sélénié et sulfuré ; en série benzofurannique cette interaction est inexistante.

c) dans les composés sulfurés et séléniés, leur géométrie voisine rend compte de l'analogie des résultats constatés. La conformation du cycle A se répercute sur les possibilités d'interaction du méthylène en - 1 (ou de l'atome de soufre) par effet d'anisotropie et éventuellement par effet déblindant de Van der Waals.

Si aucune différenciation significative n'est constatée en fonction de la taille du cycle A pour les composés de structure (I), le cas des composés de structure (II) **23** et **24** met en évidence un net déblindage du proton «péri» dans les composés **24** (cycle à 7 chaînons) par rapport aux composés **23** (cycle à 6 chaînons). Néanmoins le blindage en «péri» par rapport aux composés (V) demeure.

* en absence de données expérimentales relatives à la structure des composés (V) nous avons utilisé les paramètres du noyau benzénique et des hétérocycles pentagonaux selon Bak (8, p. 237, 102).

II 4 – REACTIVITE DES COMPOSES (I) et (II)

Acétylation selon Friedel - Crafts

La réactivité a été envisagée vis-à-vis de la substitution électrophile, par acétylation dans les conditions classiques de la réaction de Friedel - Crafts (chlorure d'acétyl, CS_2 , $AlCl_3$). Les composés sont isolés soit par distillation suivie de recristallisation, soit par chromatographie préparative sur couche mince (C.C.M.).

La détermination des positions de substitution a été réalisée par R.M.N. en nous basant sur les résultats acquis à propos de l'acétylation des composés **C 12** et **C 13** (27, 28). La confirmation par voie chimique a déjà été apportée pour ces derniers, par synthèse univoque des composés(I)($X = S$, $n = 3,4$) respectivement acétylés en - 7 et en - 8 pour $n = 3$, en - 8 et en - 9 pour $n = 4$ (29). Les mêmes synthèses sont en cours de réalisation pour tous les autres dérivés décrits ici (103).

Il a en effet été prouvé que si la spectroscopie de R.M.N. permet de préciser que dans tous les cas l'acétylation affecte les positions 5 (ou 6) des noyaux de base (V) (à l'exclusion de toute substitution en - 4 ou - 7), la différenciation entre ces deux positions 5 et 6 est plus délicate et réclame une confirmation par voie chimique (29).

Ainsi l'acétylation de **C 12** conduit à un dérivé **C 14** dont les protons aromatiques constituent un système ABX typique, semblable à celui de l'acétyl - 6 diméthyl - 2,3 benzo (b) thiophène. Par contre, le spectre du composé acétylé **C 15**, dérivé de **C 13** est typiquement d'allure «désespérément simple» (108), cf. l'acétyl - 5 benzothiophène (28). La synthèse par une voie non ambiguë des dérivés acétylés en - 5 et en - 6 de **C 12** et **C 13** prouve que les produits de l'acétylation selon Friedel - Crafts sont dans les deux cas (C 14 et C 15) les dérivés - 6 acétylés.

Les spectres des dérivés - 5 et - 6 acétylés de **C 13** sont tous deux du même type, «désespérément simple».

L'intervention des effets électroniques des substituants et de la conformation du cycle A rend compte des modifications constatées dans le système des protons de l'homocycle des dérivés acétylés.

De façon inattendue, le facteur conformationnel, pratiquement inexistant dans les hétérocycles **C 12** et **C 13**, intervient de façon indiscutable dans tous les dérivés - 5 ou - 6 substitués par un groupement R ($R = Cl, CN, CO, CH_3$) avec un déblindage «péri» systématique dans le cas où le cycle A a 7 chaînons (29).

Les tableaux (IX) et (X) schématisent les spectres de R.M.N. des dérivés acétylés obtenus. Le résultat des différentes réactions d'acétylation a été contrôlé par enregistrement des spectres de R.M.N. sur les produits bruts d'acétylation et sur les fractions purifiées par cristallisation ou isolées par C.C.M.

En série X = S, Se l'acétylation conduit d'emblée à des produits relativement purs comme l'attestent à la fois les systèmes des protons aromatiques et les courbes d'intégration. En général la purification est assurée par cristallisation fractionnée.

Il en est de même en série oxygénée pour les composés de structure(II) **A 25** et **A 26**. Par contre l'acétylation des hétérocycles **A 12** et **A 13** conduit à des mélanges complexes qui nécessitent une séparation préparative sur couche mince. A titre d'exemple, nous avons reporté fig. 5 les spectres de R.M.N. établis sur **A 14**, produit d'acétylation brut de **A 12** et sur les deux fractions isolées par C.C.M. : la fraction 2 (32 % du mélange brut) correspond au dérivé monoacétylé sur l'homocycle (position - 5 ou - 6). Le spectre de la fraction 1 correspond à un dérivé diacétylé comportant 4 protons aromatiques dont l'un nettement déblindé : l'acétylation n'a donc pas porté sur l'homocycle et s'est nécessairement accompagnée d'une ouverture du cycle A. Nous proposons la structure **A' 14** d'un [acétyl - 3 (thio - 3 hexanone - 2) - 2 benzofuranne qui correspond au spectre de R.M.N. obtenu et est en excellent accord, pour la partie aromatique, avec celui de l'acétyl - 3 méthyl thio - 2 benzofuranne donné à titre comparatif. Le spectre I.R. ($\nu_{CO} = 1675 - 1695 \text{ cm}^{-1}$ $\nu_{CH} = 747 \text{ cm}^{-1}$) est également compatible avec la structure **A' 14**.

La même réaction est décelée à partir du spectre de R.M.N. du dérivé acétylé brut **A 15**, mais le produit correspondant **A' 15** n'a pu être isolé pur. Le mélange dans ce cas est de 50 : 50 en **A 15** et **A' 15**.

Les quatre dérivés acétylés de la série benzofurannique **A 14**, **A 15**, **A 25**, **A 26** donnent des spectres typiquement ABX, interprétables aisément par une analyse du 1er ordre grâce à la valeur ≈ 0 du couplage para. Aucune différenciation ne peut être apportée, a priori, entre une substitution en - 5 et en - 6.

La preuve de la substitution en - 6 dans le cas de l'acétylation de **A 13**, résulte de la non identité (point de fusion, U.V.) de notre composé **A 15** avec un échantillon authentique du dérivé acétylé en - 5 de **A 13**, obtenu par synthèse totale à partir de la chloro - 5 **2 H** benzofurannone - 3 (103)*. Par analogie la structure - 6 acétylée a été attribuée au composé **A 14**.

On notera que le spectre de R.M.N. du dérivé acétylé en - 5 de **A 13**, également de type ABX, est très voisin de celui de son isomère acétylé en - 6.

En série séléniée (Tableau X), les produits **B 14** et **B 15** obtenus par acétylation des composés de structure (I) ont des spectres en tout point analogues à ceux des composés sulfurés **C 14** et **C 15** et nous leur attribuons de ce fait la même position (- 6) de substitution.

Quant aux dérivés acétylés de structure(II) ($X = O, S, Se$), **25** et **26**, ils présentent tous le caractère ABX. La substitution a été arbitrairement supposée en - 6 mais seuls les résultats des synthèses en cours permettront une justification de cette attribution (103) qui ne peut être confirmée ici que dans le cas du dérivé acétylé **A 25** : de même que précédemment, la différence des points de fusion et spectre U.V. de **A 25** et de son isomère acétylé en - 5, obtenu par synthèse totale à partir du dérivé lithié **A 16**, chloré en - 5 (103) confirme la structure - 6 acétylée proposée ci-dessus. Les spectres R.M.N. se révèlent ici encore peu indiqués pour différencier les deux isomères vu leur quasi identité.

* Nous remercions M.F. Lepage qui nous a aimablement fourni des échantillons des composés - 5 acétylés isomères de **A 15** et **A 25**.

TABLEAU IX

Déplacements chimiques des protons aromatiques
des composés acétylés de structure (I) et (II) en série benzofurannique

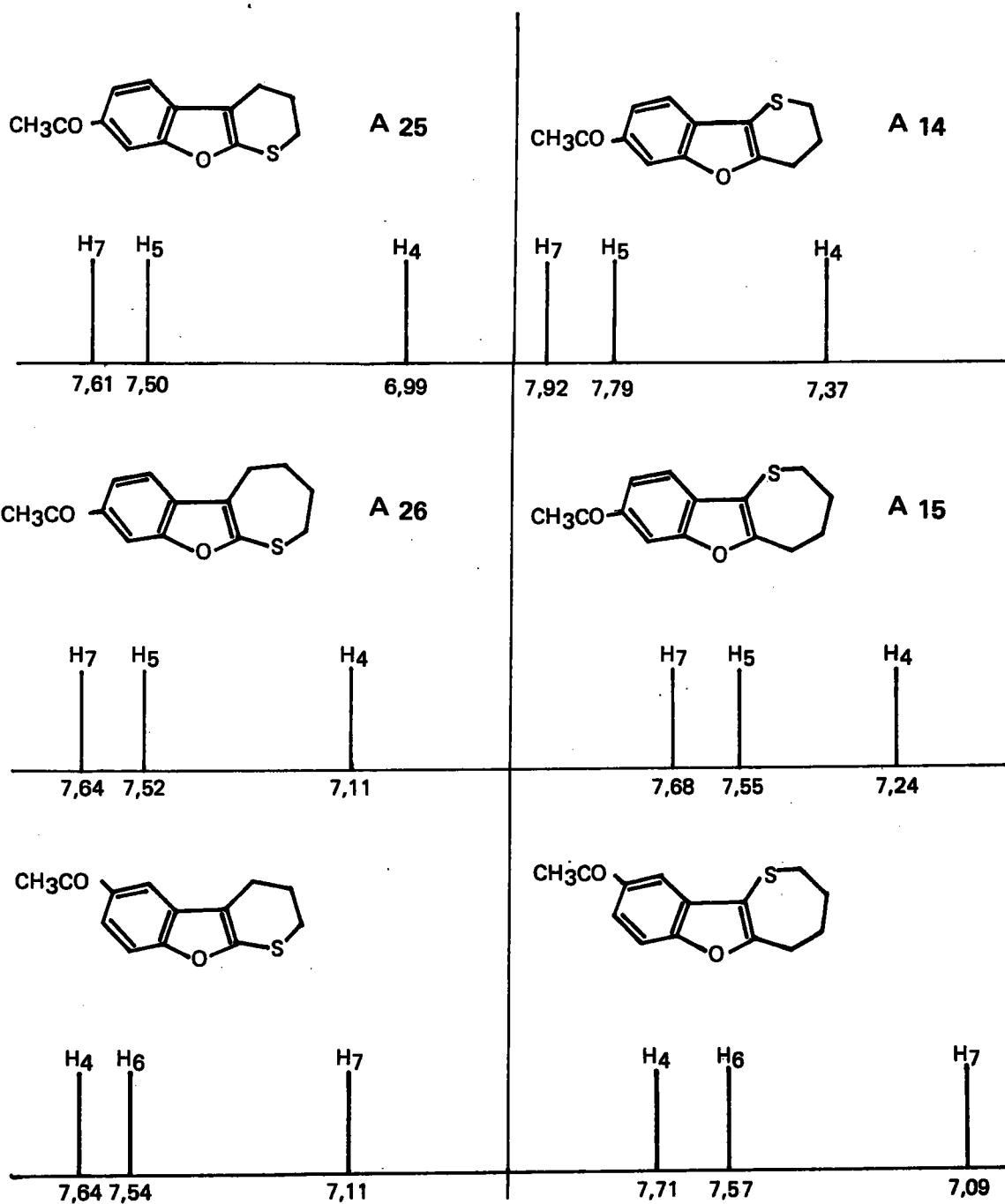


TABLEAU X

Déplacements chimiques des protons aromatiques
des composés acétylés de structure (I) et (II)
en série benzothiophénique et benzosélénophénique

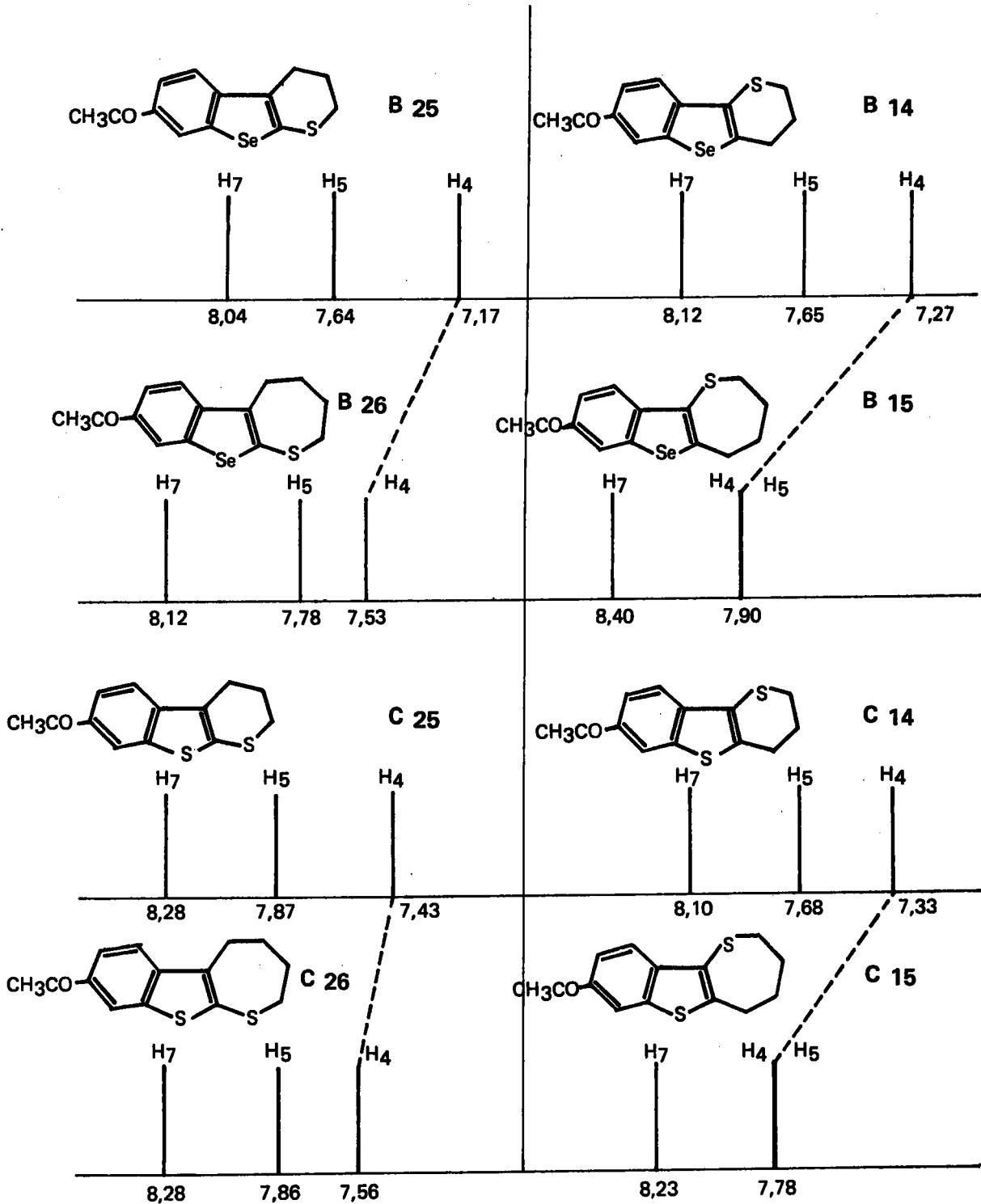
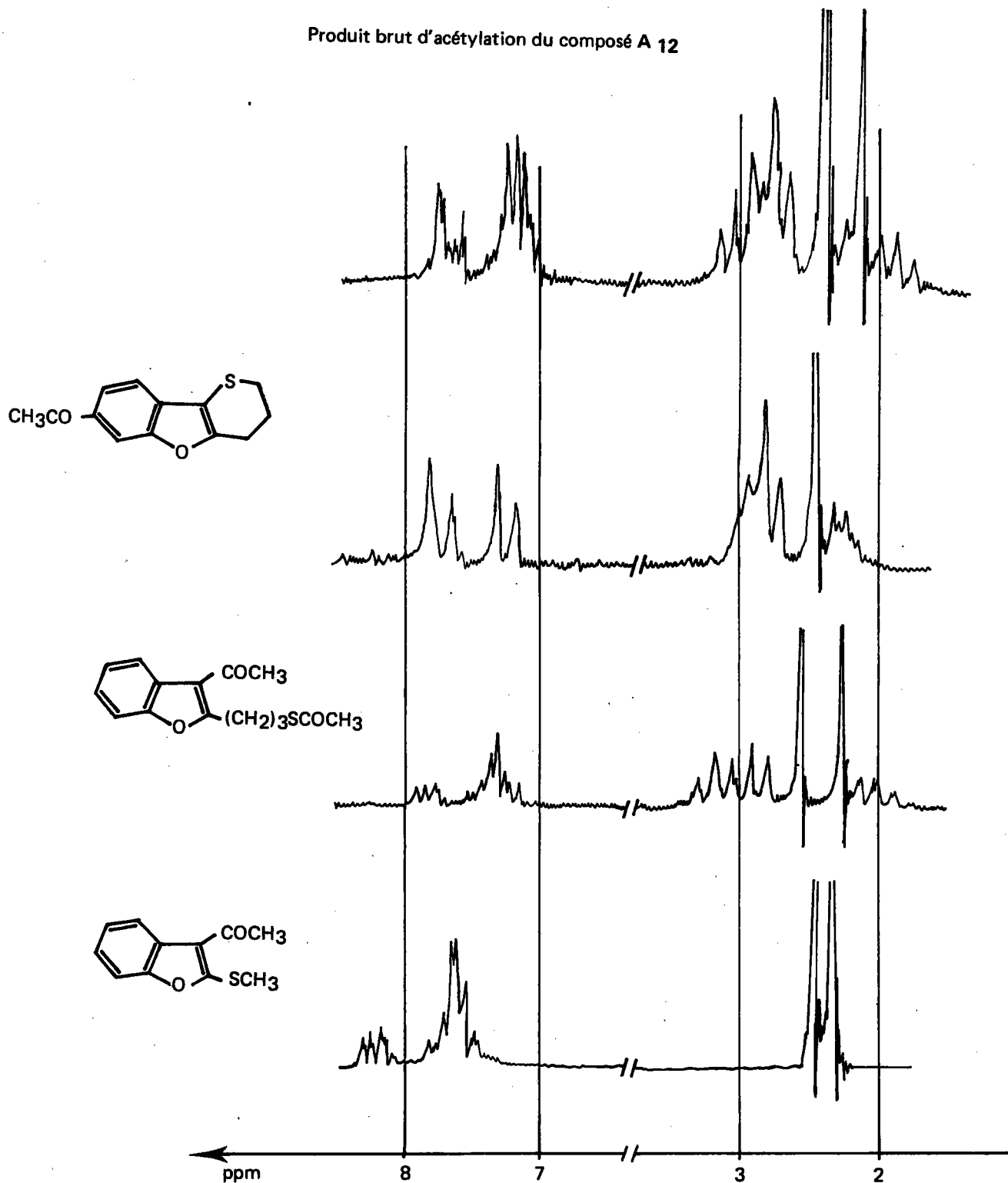


FIGURE 5

Comparaison des spectres RMN du produit brut d'acétylation du composé A 12, de la cétone A 14, du composé d'ouverture A' 14 et d'un dérivé du benzofuranne acétylé en - 3



III – ANALOGUES BIHETEROCYCLIQUES

DU PHENANTHRENE

La réalisation de la première partie de notre étude nous a conduit à montrer la généralité du comportement des analogues de l'indoxyle (VIII) vis-à-vis de l'addition de réactifs nucléophiles.

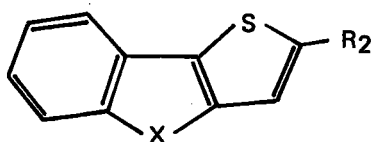
A partir de ces mêmes composés (VIII) et par une réaction aussi générale, celle de formylation dans les conditions de Vilsmeier - Haack, nous montrerons que l'on dispose d'un élégant procédé permettant l'accès aux composés de structure (III) avec un minimum d'étapes intermédiaires.

Quant aux composés isomères de structure (IV) ce sont encore les dérivés lithiés A 16 et B 16 qui ont été le point de départ de leur synthèse.

III 1 – SYNTHÈSE DES COMPOSÉS (III)

thiéno [3,2 - b] [1] benzofuranne A 31 et son dérivé méthylé en - 2 A 34

[1] benzosélénophéno [3,2 - b] thiophène B 31 et son dérivé méthylé en - 2 B 34

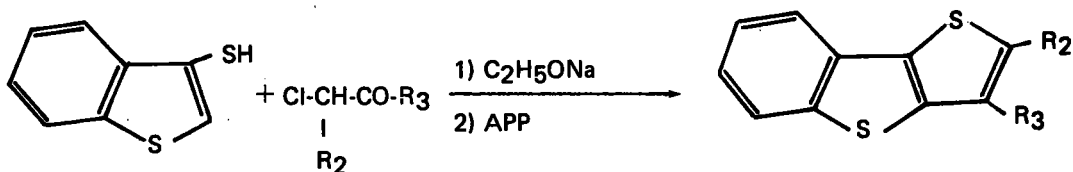


X = O (Se) A 31 (B 31) R₂ = H

A 34 (B 34) R₂ = CH₃

Les méthodes de synthèse du thiéno [3,2 - b] [1] benzothiophène ((III) X = S) décrites dans la bibliographie peuvent être classées en trois groupes.

Groupe 1 : le point de départ en est le benzothiényl - 3 thiol, condensé en milieu alcalin (EtONa) avec divers composés carbonylés α halogénés. La cyclodeshydratation à l'APP conduit aux hétérocycles attendus (30).

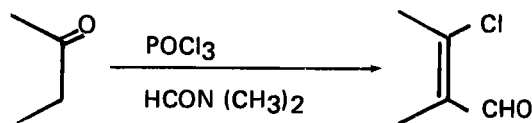


Une méthode voisine, utilisée par Tilak et coll., comporte la cyclodeshydratation de la [thiényl - 3 thio] - 2 cyclohexanone, suivie d'une deshydrogénation (104). Pour les raisons déjà précisées l'une et l'autre sont peu appropriées à une extension en série sélénée et oxygénée.

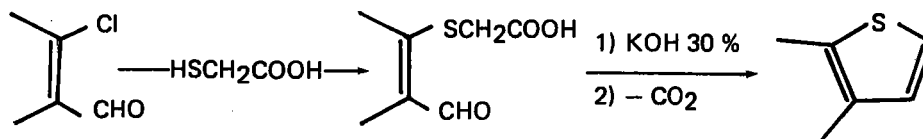
Groupe 2 : par cyclisation (au moyen de l'iode dans le THF) de l'acide β (benzothiényl - 2) α - mercaptoacrylique, Chapman et coll. (30) ont eu aisément accès au composé (III) (X = S). L'extension de cette réaction à la série sélénée (X = Se) a été récemment décrite comme donnant

de mauvais rendements à la cyclisation de l'acide β (benzoséléniényl - 2) α - mercapto acrylique (36a).

Groupe 3 : par substitution du chloro - 3 formyl - 2 benzothiophène par l'acide thioglycolique suivie de cyclisation (KOH 30 %) et décarboxylation, Ricci et coll. (31) ont récemment mis au point une nouvelle synthèse du composé (III) (X = S). Le mécanisme d'obtention du chloro - 3 formyl - 2 benzothiophène, par réaction de Vilsmeier-Haack sur le méthoxy - 3 benzothiophène (32) comporte vraisemblablement le passage par le dihydro - 2,3 oxo - 3 benzothiophène. Celui-ci subirait alors la réaction générale ci-dessous appliquée par Ricci à divers composés carbonylés (105).



La suite de la synthèse apparaît ainsi



Renson et coll. ont obtenu de même le composé (III) (X = Se) par substitution du bromo - 3 formyl - 2 benzo (b) séléniophène par le thioglycolate d'éthyle (36 a).

La réaction de Vilsmeier appliquée selon (105) aux composés oxo (VIII) nous a paru particulièrement propice à conduire rapidement aux composés de structure (III) (X = O, Se). Nous avons suivi le schéma réactionnel indiqué planche 5 (37, 38)*.

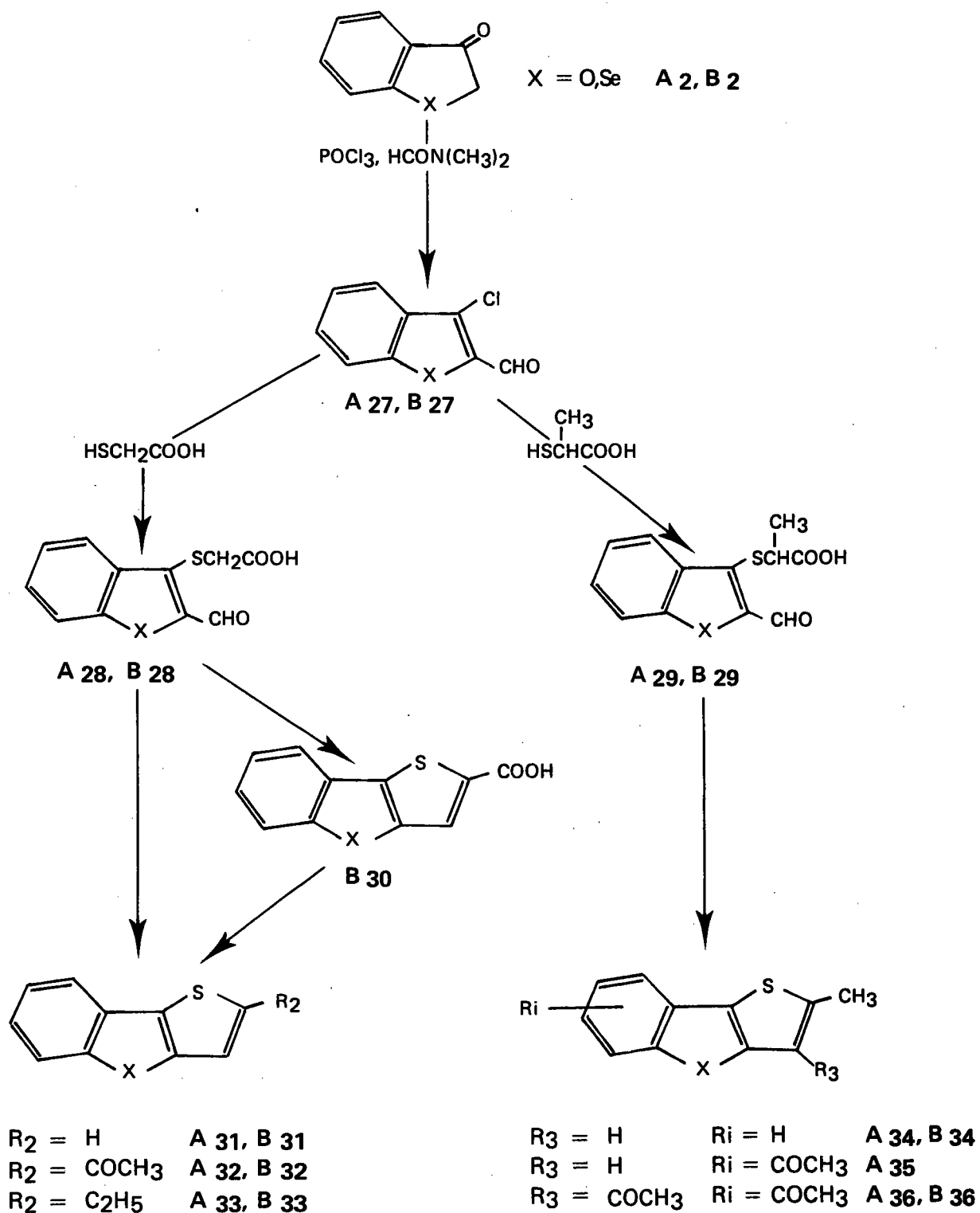
Dans les deux séries, oxygénée et séléniée, la réaction base catalysée (Na HCO₃) des aldéhydes α chlorés A 27 et B 27 avec les acides thioglycolique et thiolactique conduit avec des rendements de 70 - 75 % aux acides

[formyl - 2 benzofuryl - 3 thio] acétique A 28 (et son dérivé α méthylié A 29) et [formyl - 2 benzoséléniényl - 3 thio] acétique B 28 (et son dérivé α méthylié B 29).

La cyclisation de ces acides selon Ricci (31) (KOH à 30 %) ne s'est révélée applicable qu'en série séléniée où elle conduit, avec un bon rendement, à partir de l'acide B 28 au carboxy - 2 [1] benzoséléniophéno [3,2 - b] thiophène, décarboxylé en le composé B 31. L'échec de cette même réaction en série oxygénée, où elle se traduit par une résinification complète du noyau benzofurannique, a conduit à utiliser la **cyclisation décarboxylative de Rössing** au moyen du mélange anhydride acétique, acide acétique - acétate de sodium (106, 107). La méthode, parfaitement utilisable en série séléniée, a été appliquée aussi bien aux acides A 28, A 29 que B 28

* La méthode a été appliquée également au dérivé méthylié en - 5 de (VIII) (X = Se) (38) et méthyliés en - 5, en - 7, en - 4,7, - 6,7 de (VIII) (X = O) (37).

PLANCHE 5

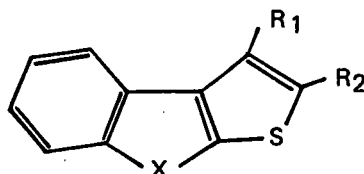


et **B 29** et conduit d'emblée aux composés bihétérocycliques attendus, respectivement **A 31**, **A 34**, **B 31** et **B 34** avec des rendements de 55 - 60 %.

III 2 – SYNTHÈSE DES COMPOSÉS (IV)

thiéno [2,3 - b] [1] benzofuranne **A 44** et ses dérivés méthylés en - 1 et - 1,2 (**A 38**, **A 41**)

[1] benzosélénophéno [2,3 - b] thiophène **B 44** et ses dérivés méthylés en - 1 et - 1,2 (**B 38**, **B 41**)



X = O (Se)	A 44 (B 44)	R ₁ = R ₂ = H
	A 38 (B 38)	R ₁ = CH ₃ R ₂ = H
	A 41 (B 41)	R ₁ = R ₂ = CH ₃

La facilité avec laquelle la méthode aux organolithiens permet l'introduction d'un atome de soufre sur la position - 2 des hétérocycles (V), justifie le fait que les méthodes décrites pour l'obtention des composés (V)(X = S (30)) utilisent le benzothiényl - 2 thiol, et sont aisément transposables en série oxygénée et sélénée (39, 40).

De même que pour la préparation des composés de structure (II) nous avons utilisé les composés lithiés **A 16** et **B 16** sans isolement des thiols correspondants. Par condensation avec le diméthylacétal du bromacétaldéhyde, la chloracétone, la bromo - 3 butanone - 2 et la chloro - 2 cyclohexanone nous obtenons avec des rendements de 60 - 70 % les composés carbonylés ci-dessous* (schéma réactionnel planche 6) :

à partir du diméthylacétal du bromacétaldéhyde : le diméthylacétal du [benzo (b) furyl - 2 thio] - 2 acétaldéhyde **A 43** et son analogue séléné B **43**

à partir de la chloracétone : la [benzo (b) furyl - 2 thio] acétone **A 37** et son analogue séléné B **37**

à partir de bromo - 3 butanone - 2 : la [benzo (b) furyl - 2 thio] - 3 butanone - 2 **A 40** et son analogue séléné B **40**

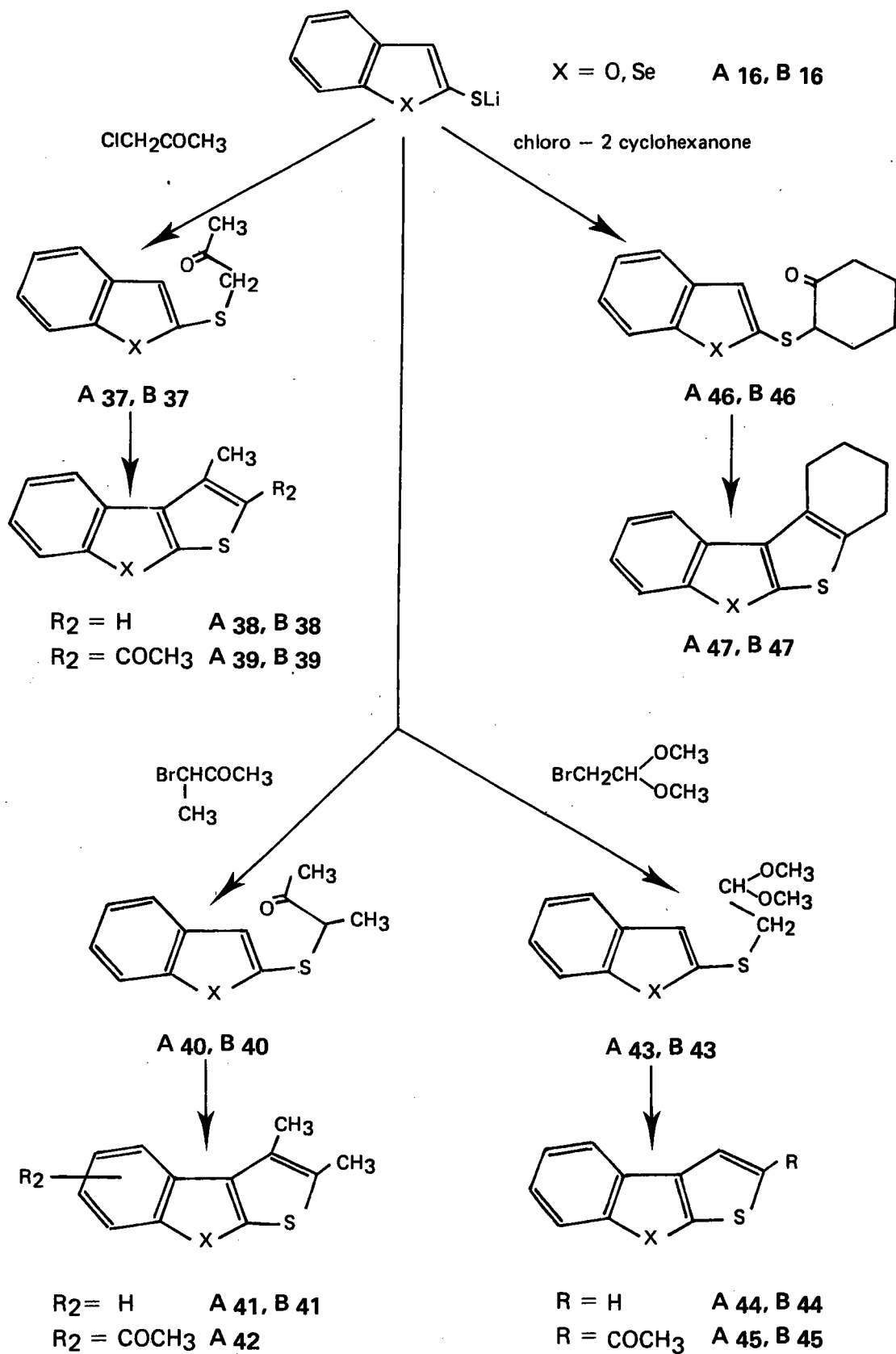
enfin à partir de la chloro - 2 cyclohexanone : la [benzo (b) furyl - 2 thio] - 2 cyclohexanone **A 46** et son analogue séléné B **46**.

La cyclodeshydratation des acétals et des cétones se comporte différemment.

Dans le cas des cétones, la réaction est effectuée au moyen de l'APP seul ou en milieu toluénique ; les rendements sont de l'ordre de 65 - 75 %.

* En aucun cas, on n'observe de réaction de l'organolithien sur le groupement carbonyle des cétones (ou aldéhyde) engagées.

PLANCHE 6



Dans le cas des acétals, la technique usuelle n'excède pas 10 % en hétérocycle non substitué A 44 et ne donne aucun résultat à partir de l'acétal B 43. Par contre la réalisation de la cyclodeshydratation (APP) sous pression réduite (86 p. 217) a permis la préparation des composés A 44 et B 44 avec 70 % de rendement.

Signalons que le même composé B 44 a également été obtenu par la méthode précédemment indiquée pour l'isomère B 31 (36 a) à partir du bromo - 2 formyl - 3 [1] benzosélénophène.

Par cyclodeshydratation de la cyclohexanone A 46 (ou B 46) on accède avec un bon rendement aux composés tétracycliques A 47 et B 47 dont seul l'isomère sélénié a pu être aromatisé (Se à 320°) en [1] benzosélénophéno [2,3 - b] [1] benzothiophène B 48 (40).

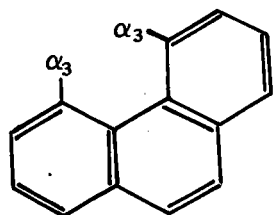
III 3 – CARACTERISTIQUES SPECTROSCOPIQUES

DES COMPOSES(III)et(IV)

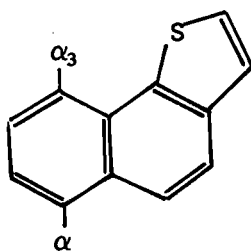
La présence de deux hétéroatomes XY dans les composés(III)et(IV), avec les contributions qu'ils peuvent apporter à la délocalisation des électrons π , différentes selon leur nature et leurs positions respectives, justifie a priori l'étude de leurs spectres électroniques.

Peu de travaux figurent à l'heure actuelle sur ce sujet dans la bibliographie, aussi bien en spectrographie U.V. que R.M.N., bien qu'ils soient annoncés par plusieurs auteurs (35, 36a).

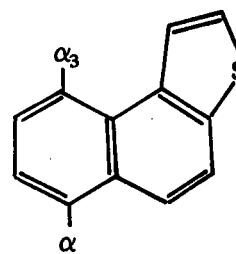
Nous limiterons notre étude à un simple examen analogique par comparaison des spectres électroniques de nos composés avec ceux de quelques uns de leurs «analogues» isoélectroniques à 14 électrons π .



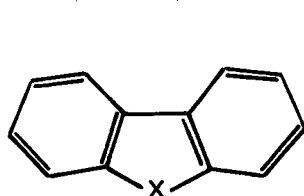
(80-n° 341)
(XIV)



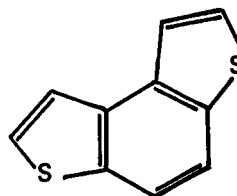
(112)
(XV)



(112)
(XVI)



X = O (80-n° 337)
X = S (109-n° 1072)
(XVII)



(109-n° 928)
(XVIII)

La spectroscopie de R.M.N. est également intéressante dans l'examen de l'interaction de la géométrie de la molécule sur les déplacements chimiques des protons encombrés de type α 3 (110) et comme technique de détermination des positions réactives vis-à-vis des réactions de substitution.

A – SPECTROGRAPHIE ULTRAVIOLETTE

Les spectres U.V. ont été déterminés sur le thiéno [3,2 – b] [1] benzofuranne **A 31** et son dérivé méthylé en – 2, **A 34** et sur le [1] benzosélénothiophéno [3,2 – b] thiophène **B 31** et son dérivé méthylé en – 2 **B 34**, tous de structure(III)(Tableau XI).

L'analogie présentée par ces spectres entre eux et avec celui du thiéno [3,2 – b] [1] benzothiophène (109 - N° 776) est remarquable et les distingue sans ambiguïté de leurs isomères respectifs de structure(IV)(Tableau XII).

En effet le thiéno [2,3 – b] [1] benzofuranne **A 44** et ses dérivés méthylés **A 38**, **A 41** de même que le [1] benzosélénothiophéno [2,3 – b] thiophène **B 44** et ses dérivés méthylés **B 38**, **B 41** forment eux aussi un groupe homogène caractérisé par des spectres U.V. comparables à celui du thiéno [2,3 – b] [1] benzothiophène (109 – n° 934) mais totalement différents de ceux du groupe précédent.

TABLEAU XI

λ alcool * (nm) (log ϵ)
max

des composés de structure(III)

Composé	β	$p + \alpha$
A 31	242 (4,27) 249 (4,31)	(272) (4,26)-280 (4,36)-288 (4,33)-293 (4,29)-300 (4,35)
A 34	243 (4,08) 250 (4,12)	276 (4,06)-284 (4,16)-292 (4,16)-(298) (4,13)-304 (4,16)
	$\beta + p + \alpha$	
B 31	(230) (380)-251 (4,32)-258 (4,17)-269 (4,24)-284 (4,08)-(287) (4,06)-306 (3,87)-320 (3,89)	
B 34	252 (4,24)-264 (4,15)-274 (4,26)-(291) (4,13)-298 (4,19)-320 (3,92) (306) (4,08) (311) (4,03)	

* λ cyclohexane
max

pour la série séléniée pour les tableaux XI et XII

FIGURE 6

Spectres U.V. des dibenzofuranne et dibenzothiophène
et des composés A 31 et B 31

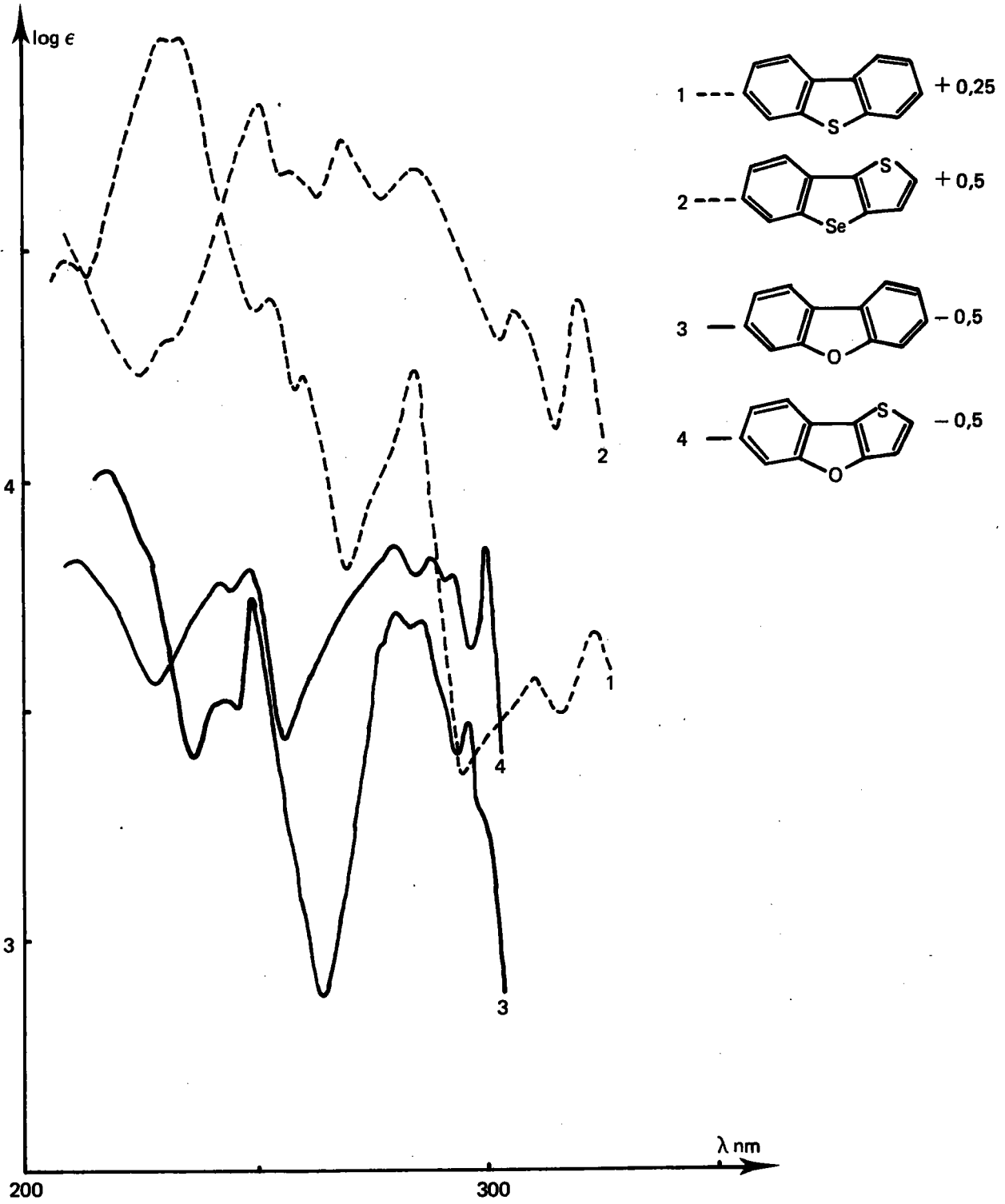


TABLEAU XII

λ alcool
max (nm) (log ϵ)

des composés de structure(IV)

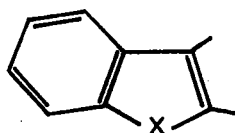
Composé	β	$p + \alpha$
A 44	222 (4,55)-226 (4,55)	260 (3,96)-(276) (3,83)-285 (3,59)
A 38	225 (4,52)-230 (4,52)	254 (3,89)-(268) (3,83)-276 (3,77)-284 (3,57)
A 41	231 (4,53)	270 (3,86)-(278) (3,83)-(285) (3,67)
B 44	219 (4,43)-239 (4,61)	(258) (3,98)-(266) (3,91)-295 (3,46)-305 (3,60)
B 38	226 (4,49)-(238) (4,55)-242 (4,59)	(277) (3,81)-298 (3,46)-310 (3,59)
B 41	229 (4,56)-(240) (4,57)-246 (4,63)	(280) (3,83)-304 (3,56)-316 (3,65)

L'examen des données de la bibliographie permet les rapprochements analogiques suivants, avec toutes les réserves que ce raisonnement comporte :

- Aucun des composés bihétérocycliques(III)et(IV)ne peut être comparé au phénanthrène du point de vue de leurs spectres électroniques. Par contre celui du composé (XVIII) présente toutes les caractéristiques d'une structure phénanthrénique.
- On observe une excellente analogie entre les spectres de A 31 et A 34 et celui du dibenzofuranne (XVII X = O). Par contre, les spectres de B 31 et B 34 sont nettement différents de celui du dibenzothiophène (XVII X = S).

Enfin, il n'y a aucune correspondance entre les spectres des composés de structure (III) et (XV).

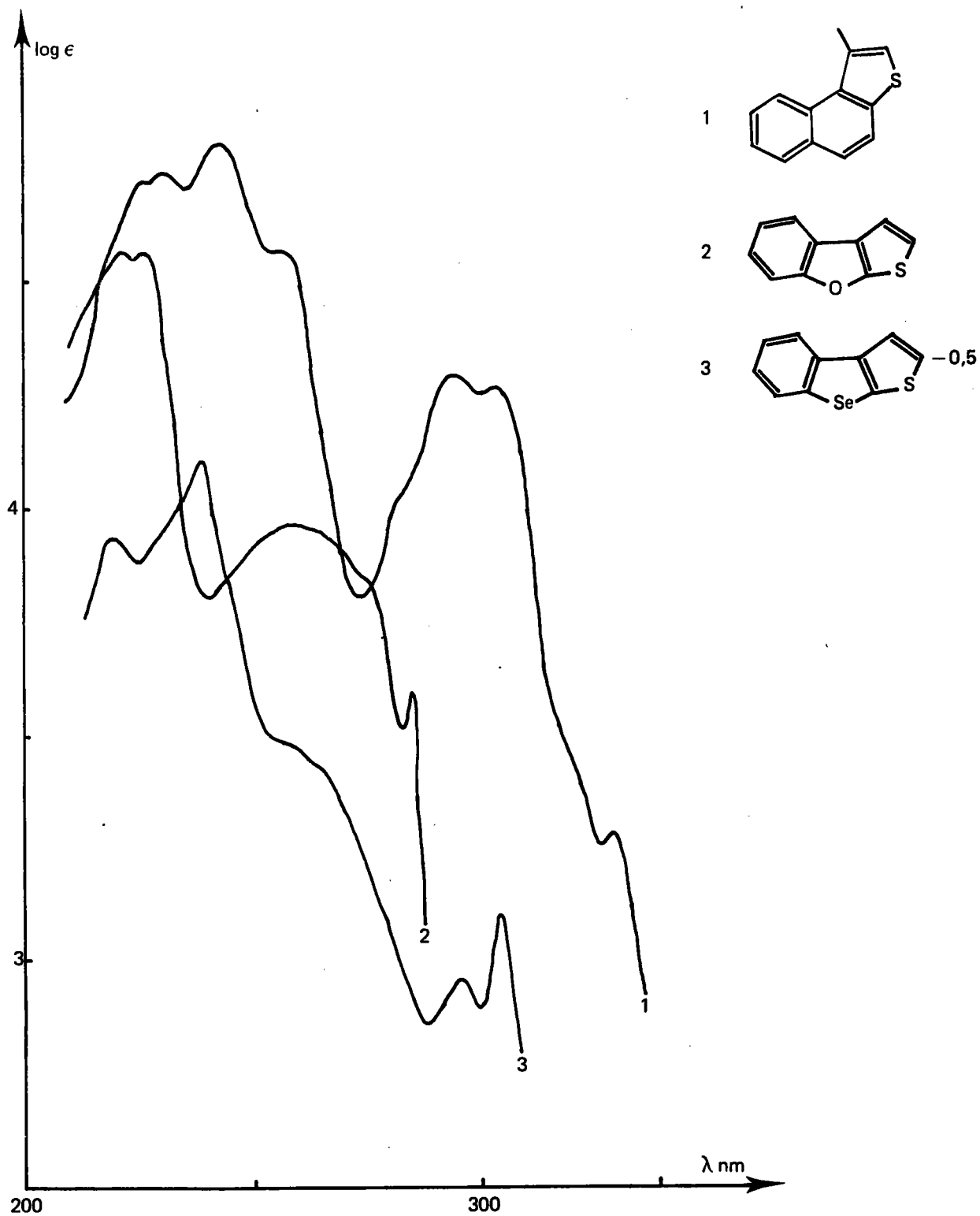
- Les spectres des composés de structure(IV)présentent tous les caractères de leurs chromophores respectifs



perturbés par un déplacement bathochrome des bandes p. La présence du noyau thiophénique dans les composés(IV)semble apporter au spectre du chromophore de base les mêmes perturba-

FIGURE 7

Spectres U.V. du méthyl - 1 naphtho [2,1 - b] thiophène et des composés A 44 et B 44



tions qu'au noyau naphthalénique dans le naphtho [2,1 - b] thiophène (XVI).

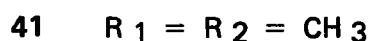
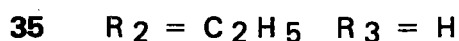
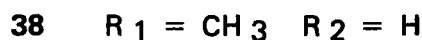
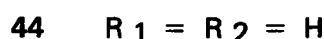
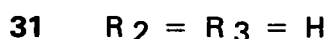
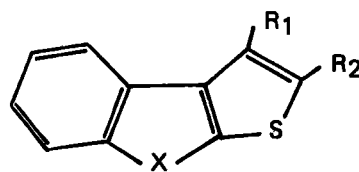
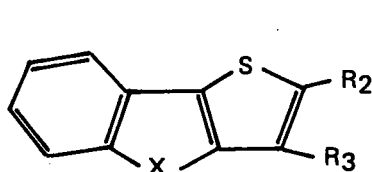
Ces quelques observations montrent l'utilité que peut présenter une telle étude, basée sur des calculs théoriques, en relation avec la notion d'isostérie.

B – SPECTROGRAPHIE DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

Les composés (III) (tableau XIII) et (IV) (tableau XIV) sont constitués de deux systèmes de spins :

Le noyau thiophénique caractérisé dans tous les cas de non substitution sur l'hétérocycle par un système AB ($J \approx 5$ Hz) qui, bien que superposé au massif des protons benzéniques 6 et 7, est aisément identifiable.

L'attribution des doublets aux protons 2 et 3 dans la structure (III), aux protons 1 et 2 dans la structure (IV), est basée sur les valeurs classiquement utilisées pour les protons 2 et 3 du



thiophène ($\delta H_2 = 7,30 \quad \delta H_3 = 7,10$ (111, N° 52)).

Cette attribution, plausible dans le premier cas, pourrait paraître sujette à caution dans le second en raison d'une interaction déblindante éventuelle des protons 1,8. On rappelle en effet que dans le cas du phénanthrène les protons 4,5 (α_3 d'après (110)) sont nettement déblindés et se retrouvent sous forme d'un massif caractéristique à 8,95 ppm (113).

Si un effet de cette importance était constaté dans la série analogue (IV) on risquerait une interversion entre les attributions des protons thiophéniques, δH_1 apparaissant à champ plus faible que δH_2 contrairement à l'attribution proposée (tableau XIV).

Il ne semble pas, d'après les modèles de Dreiding, que la géométrie des composés de structure (IV) entraîne une telle interaction qui d'ailleurs se répercuterait non seulement sur δH_1 mais sur δH_8 qui demeure en fait indifférencié de δH_5 , en absence de substitution en - 1.

Nous avons rassemblé (tableau XV) différents effets «péri» qui tendent à prouver la non interaction entre les protons α_3 dans les composés (IV).

Néanmoins, Chapman (35) envisage, également d'après le modèle moléculaire de l'analogue sulfuré, thiéno [2,3 - b] [1] benzothiophène, la possibilité d'une interaction entre les protons 1 et 8 «supportée par les études en R.M.N.» dont la publication est annoncée en 1971 et non encore parue à notre connaissance.

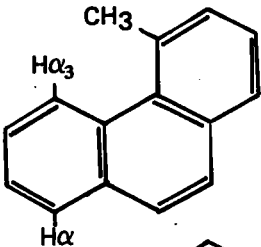
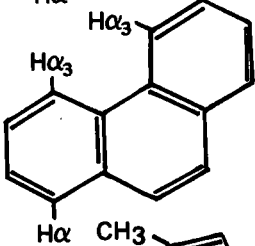
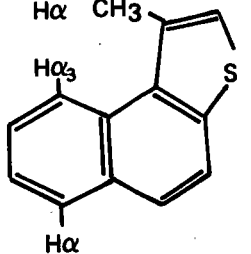
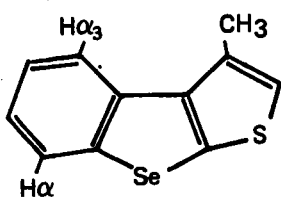
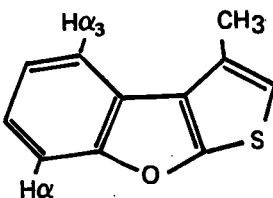
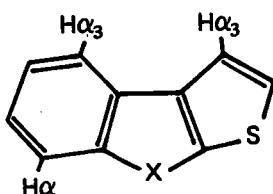
Dans le cas d'une mono substitution sur l'hétérocycle le déplacement chimique du proton restant, subit des effets blindant d'un radical alcoylé ou déblindant d'un radical acétylé (voir plus loin), effets similaires à ceux relatés en série thiophénique (71).

Le noyau benzénique présente le système typique ABCD :

En absence de substitution en - 1 (structure IV) les protons 5 et 8 sont indifférenciés et apparaissent sous forme d'un massif à champ plus faible que celui des protons 6,7.

TABLEAU XV

Interactions déblindantes entre protons encombrés
estimées d'après les différences $\Delta = \delta H_{\alpha_3} - \delta H_{\alpha}$ (CCl₄)

		Δ
	(113)	1,05
	(113)	0,79
	(114)	0,71
	B 38	0,27
	A 38	0,20
	A 44, B 44	0

X = O, Se

TABLEAU XIII

δ ppm des protons thiophéniques dans les
composés de structure(III)

X	Composé	δH_2	δH_3	CH 3 en - 2
O	A 31	7,05	6,89	—
	A 34	—	6,60 (q)	2,50 (d)
	A 33	—	6,65	
Se	B 31	7,45	7,32	—
	B 34	—	6,82 (q)	2,51 (d)
	B 33	—	6,88	
S	C 34 (35)	—	6,98*	2,60*
	(31)	—	6,89	2,55
	C 33 (31)	—	6,95	

* On retrouve pour $X = O, Se$ le couplage à longue distance observé pour $X = S$ entre H_3 et CH_3
($J = 1 \text{ Hz (35)}, J = 2 \text{ Hz (31)}$)

TABLEAU XIV

δ ppm des protons thiophéniques dans les composés de structure (IV)

X	Composé	δH_1	δH_2	CH 3 en - 1	CH 3 en - 2
O	A 44	6,78 (ou 7,06)	7,06 (ou 6,78)	—	—
	A 38	—	6,20	2,40	—
	A 41	—	—	2,30	2,30
Se	B 44	7,17 (ou 7,25)	7,25 (ou 7,17)	—	—
	B 41	—	6,69	2,54	—
	B 38	—	—	2,25	2,25
S (35)	R 2 = CH 3	7,15	—	—	2,55

Dans le cas d'un groupement CH 3 en - 1 (A 38 B 38, A 41 B 41) (Tableaux XIV, XV) les deux protons, H 5 et H 8, donnent chacun un massif identifiable, celui à champ plus faible étant attribué à δH_8 .

III 4 – REACTIVITE DES HETEROCYCLES(III)et(IV)

VIS-A-VIS DE L'ACETYLATION SELON FRIEDEL-CRAFTS

L'acétylation a été conduite dans des conditions identiques (chlorure d'acétyle, CS 2, AlCl 3).

L'identification des positions de substitution a été d'abord tentée par utilisation de la spectroscopie de R.M.N. à partir des produits bruts d'acétylation et après purification.

Cette méthode nécessaire s'est révélée toutefois insuffisante.

Elle permet de montrer en effet, par modification évidente des systèmes de spins précédemment analysés, si la substitution affecte l'homocycle, l'hétérocycle ou les deux noyaux à la fois.

C'est ainsi que nous pouvons avec certitude établir les positions d'acétylation des composés non substitués : dans tous les cas l'acétylation affecte de façon univoque la position - 2 de l'hétérocycle.

Dans le cas des structures(III) (A 32, B 32) (Tableau XVI), la position - 2 est confirmée par le spectre de R.M.N. des dérivés éthylés correspondants A 33 et B 33, obtenus par réduction selon W.K.M. des dérivés acétylés : l'analogie des spectres des composés méthylés en - 2 (de synthèse totale) et éthylés (provenant de la substitution électrophile) permet de conclure à une substitution univoque en position - 2.

Ce résultat est analogue à celui obtenu par Chapman et coll. (35) et Ricci et coll. (31) en série sulfurée.

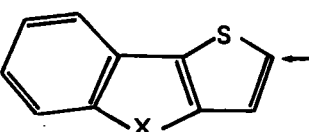
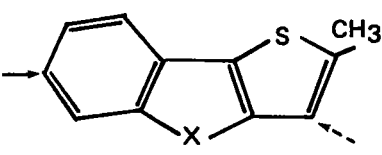
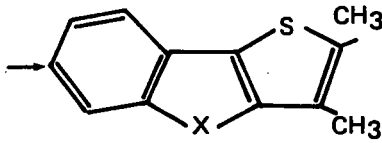
Dans le cas des structures(IV)(Tableau XVII), la position - 2 est confirmée par l'absence du déblindage du proton H 8 qui caractériserait l'introduction du groupement acétylé sur le sommet - 1.

De même lors de l'acétylation des composés monométhylés la disparition du proton thiophénique et la persistance du système ABCD des 4 protons aromatiques est la preuve évidente d'une monoacétylation sur l'hétérocycle ; c'est effectivement le cas de l'acétylation des composés(IV)monométhylés en - 1, dérivés acétylés A 39 et B 39 (Tableau XVII), de même qu'en série sulfurée C 39 (35).

L'acétylation affecte donc la position - 2 de façon univoque dans tous les cas.

TABLEAU XVI

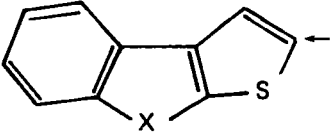
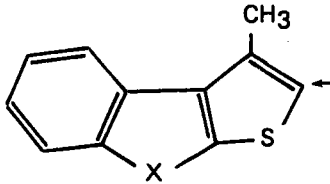
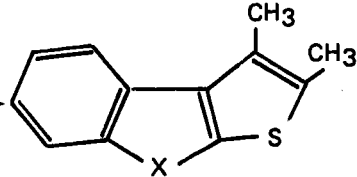
δ ppm des protons des composés acétylés
de structure (II)

	Composé	X	H 3	H 5	H 6	H 7	H 8	CH 3	COCH 3
	A 32	O	7,54						2,53
	B 32	Se	7,93						2,58
		S (35)	7,87						2,57
	A 35	O	6,65	7,83	—	7,63	7,34	2,56	2,56
	A'35*	O	6,65	7,29	7,66	—	7,97	2,56	2,56
	A 36	O	—	7,97	—	7,73	7,46	2,80	2,60 2,70
	B 36	Se	—	8,24	—	7,68	7,50	2,83	2,55
	C 35	S (35)	—	4 H Aromatiques				2,62	2,85
	C'35	S (35)	7,00	8,44	—	7,98	7,75	2,64	2,64
	C 36	S (35)	—	8,41	—	7,99	7,80	2,62	2,80 2,80
		S (35)	—	8,43	—	7,94	7,71	2,24 (6H)	2,62 (3H)

* de synthèse totale non ambiguë (103).

TABLEAU XVII

δ ppm des protons des composés acétylés
de structure (IV)

	Composé	X	H 1	CO CH 3			
	A 45	O	7,55	2,45			
	B 45	Se	7,61	2,47			
	C 45	S (35)	8,0	2,6			
	Composé	X	Protons aromatiques		CH 3	CO CH 3	
	A 39	O	4 H aromatiques absence de protons thiophéniques		2,70	2,39	
	B 39	Se	idem		2,95	2,51	
		S (35)	idem		3,00	2,55	
	Composé	X	H 5	H 7	H 8	CH 3	CO CH 3
	A 42	O	8,03	7,84	7,62	2,48	2,62
	B 42	Se	non obtenu - résinification				
	C 42	S (35)	8,37	7,93	8	2,32	2,52

Le comportement des composés isomères (III), méthylés en - 2 dénote une différence de réactivité qui confirme les observations de Chapman (35) en série sulfurée ; non seulement l'acétylation n'est plus univoque mais elle se comporte différemment selon la nature de X :

– avec X = O, on obtient un mélange, séparé par recristallisation, de dérivés monoacétylé en - 6 A 35 et diacétylé en - 3,6 A 36. La position - 6 de l'homocycle serait donc plus réactive que la position - 3 de l'hétérocycle.

– avec X = Se, uniquement le dérivé diacétylé - 3,6 a été isolé.

Enfin Chapman a pu identifier 3 dérivés acétylés respectivement en - 3, en - 6 et en - 3,6 en série sulfurée (35).

Quant à l'acétylation des dérivés diméthylés, effectuée uniquement en série (IV) elle affecte la seule position – 6 tant en série oxygénée que sulfurée. En série séléniée, elle s'accompagne d'une résinification totale.

Lorsque la substitution affecte l'homocycle le système des protons aromatiques de type ABX (quasiment du 1er ordre) est en accord aussi bien avec une substitution en – 6 qu'en – 7 et la spectrographie de RMN est alors insuffisante pour déterminer la position définitive.

L'attribution proposée en – 6, d'abord donnée par analogie avec les travaux de Chapman a pu être confirmée dans le cas du composé **A 35** : la synthèse totale de l'acétyl – 7 méthyl – 2 thiéno [3,2 – b] [1] benzofuranne **A' 35** a été réalisée à partir de la chloro 5 2 H benzofurannone – 3 (103).

Si les spectres de R.M.N. des composés **A 35** et **A' 35** sont pratiquement superposables, les spectres U.V. sont nettement différents, ce qui prouve la position d'acétylation en – 6 de **A 35**.

Remarque : La distinction entre δ CH 3 et δ COCH 3 est basée sur l'action déblindante du groupement acétylé sur le groupement CH 3 en ortho. On remarquera que les attributions de Chapman (35) données sans commentaires, sont inverses aux nôtres.

PARTIE EXPERIMENTALE

I – TECHNIQUES GENERALES UTILISEES

1) Méthode de synthèse

Les techniques classiques ne sont décrites que dans la mesure où nous y apportons une modification significative. Seules les méthodes présentant un caractère particulier sont développées.

Par le terme «traitements usuels» nous désignons : extraction par un solvant ; lavage à l'eau, à l'acide chlorhydrique ou à la soude selon le cas, séchage sur sulfate de sodium, évaporation du solvant.

2) Séparation par chromatographie

La technique chromatographique la plus utilisée tant analytiquement que préparativement a été la chromatographie en couche mince (CCM). On utilise suivant le cas du gel de silice selon Stahl (Merck) ou du Kieselgel PF 254 (Merck), le solvant de développement étant généralement un mélange cyclopentane –benzène– acétate d'éthyle en proportions variables.

Les cas particuliers seront précisés.

3) Températures d'ébullition et de fusion

Les températures d'ébullition ne sont pas corrigées. Les points de fusion instantanée ($F_{inst.}$) sont déterminés par projection sur banc chauffant Koffler, préalablement étalonné.

Dans les autres cas on utilise soit la platine chauffante de Koffler sous binoculaire, soit le banc chauffant Koffler.

4) Les analyses centésimales ont été effectuées au laboratoire sur l'appareil C.H.N. d'Hewlett - Packard, et dans le cas des produits volatiles par les soins du Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.

Les résultats analytiques, constantes physiques et description des différents produits sont présentés sous forme de tableaux à la suite de chaque chapitre expérimental.

5) Abréviations utilisées

a) Solvants :

et	: éthanol absolu
et - aq	: éthanol aqueux
me	: méthanol
b	: benzène
e	: éther de pétrole
b - e	: benzène - éther de pétrole
c	: cyclohexane

b) Synthèse :

Rdt	: rendement
APP	: acide polyphosphorique

c) Dérivés caractéristiques

D.N.P.H. : dinitro – 2,4 phénylhydrazone

T.N.F. : complexe avec la trinitro – 2,4,7 fluorénone

6) Déterminations spectrographiques

Spectres infrarouges

- Sur appareil Beckmann I.R. 5 A, en solution dans le CS₂ avec la concentration usuelle de 100 mg par ml (épaisseur de la cuve : 0,1 mm)
- Sur appareil Perkin - Elmer I.R. 457 en utilisant la technique du pastillage (KBr).

Spectres U.V.

- Sur appareil Beckmann DB en solution dans l'éthanol à 95 % ou le cyclohexane.

Spectres R.M.N.

- Sur appareil Perkin - Elmer R 12, dans le solvant approprié (CCl₄, CDCl₃, CS₂, DMSO deutéré) à une concentration voisine de 1 mole/litre, avec le T.M.S. comme référence interne. Les déplacements chimiques ne sont pas extrapolés à dilution infinie et sont donnés en p.p.m.

Nous avons utilisé les abréviations suivantes : (s) : singulet, (m) : multiplet, (d) : doublet, (t) : triplet, (q) : quartet, Ar : «aromatiques».

Les structures de tous les produits intermédiaires ont été vérifiées par R.M.N. et I.R. Les bandes (I.R.) et signaux (R.M.N.) les plus significatifs sont donnés en partie expérimentale.

**II – ANALOGUES OXYGENES DES DIHYDRO INDENO THIINNE ET
TETRAHYDRO INDENO THIEPINNE**

II 1 – Synthèse des dihydro – 3,4 2 H thiinno [3,2 – b] [1] benzofuranne A 12 et tétrahydro – 2,3,4,5 thiépinno [3,2 – b][1] benzofuranne A 13

1) Acétoxy – 3 benzo (b) furanne A 1 et 2 H benzo (b) furannone – 3 A 2 à partir de l'acide o-carboxyphénoxyacétique (116) (planche 1, voie 3)

acétoxy – 3 benzo (b) furanne A 1

Introduire dans un ballon 19,6 g de diacide (0,1 mole) et 39,2 g d'acétate de sodium anhydre (2 fois le poids de diacide), ajouter ensuite 90 ml d'anhydride acétique et 135 ml d'acide acétique glacial. Chauffer à doux reflux pendant 12 heures puis chasser l'acide et l'anhydride sous vide. Décomposer dans l'eau, extraire l'éther, laver au carbonate à 10 % puis à l'eau. Nous isolons par distillation 13 g d'acétoxy – 3 benzo (b) furanne (rdt 70 %).

A 1 : huile jaune E 15 130°, n_D^{20°} 1,5484

Analyse : C 10 H 8 O 3 (176,16)

	C	H
% calc	68,18	4,58
tr	67,70	4,38

RMN (CCl₄) 4 H Ar (m) : 7,05 - 7,65, H 2 (s) 8,1

CH 3 (s) : 2,30

I.R. (CS₂) ν CO : 1760 cm⁻¹

A côté du composé A 1 on isole en queue de distillation 5 % d'acétyl – 2 acétoxy – 3 benzo (b) furanne.

aiguilles incolores (et. aq) E 15 165° F 87,5°

Analyse : C 12 H 10 O 4 (218,20)

	C	H
% calc	66,05	4,62
tr	66,38	4,65

RMN (CCl₄) 4 H Ar (m) 6,9 - 7,4 2 CH 3 (s) 2,3 et 2,4

I.R. (CS₂) ν CO 1690 cm⁻¹ CO - CH 3

ν CO 1780 cm⁻¹ O CO CH 3

2 H benzo (b) furannone – 3 A 2

Saponifier 17,8 g (0,1 mole) de composé A 1, dissous dans 200 ml d'éthanol, par 50 ml d'HCl à 10 %. Maintenir à léger reflux pendant 1 h 30, refroidir puis décomposer dans 500 ml d'eau glacée. La cétone A 2 formée précipite progressivement (12 heures environ) sous forme de cristaux oranges. Après filtration et séchage on obtient 11,7 g de cétone A 2 (rdt 87 %) utilisée sans purifications ultérieures.

Cétone **A 2** cristaux incolores (me) F 100°

Analyse : C 8 H 6 O 2 (134,13)

% calc	71,63	4,51
tr	71,75	4,52

RMN (CDCl₃) 2 H Ar (m) 6,96 - 7,36 ; 2 H Ar (m) 7,5 - 7,85 ; CH₂ (s) 4,66

I.R. (CS₂) ν CO 1720 cm⁻¹

2) ω - [benzo (b) furyl - 3 thio] alcanonique **A 3**, **A 4** et **A 5**

acide [benzo (b) furyl - 3 thio] acétique **A 3**

acide [benzo (b) furyl - 3 thio] - 3 propionique **A 4**

acide [benzo (b) furyl - 3 thio] - 4 butyrique **A 5**

a) Mode opératoire général

Nous avons suivi sans modifications fondamentales le mode opératoire d'Holmberg (48) et obtenu les acides **A 3**, **A 4** et **A 5** avec des rendements variant de 60 à 65 %.

Les acides thioglycolique et β mercaptopropionique sont des produits commerciaux. L'acide γ -mercaptopropyrique est préparé selon (117).

Acide **A 3** : RMN (CCl₄) 5 H Ar (m) 7,1 - 7,8 avec H₂ à 7,73, CH₂ (s) 3,45
H acide (s) 11,02

I.R. (CS₂) ν CO 1710 cm⁻¹

Acide **A 4** : RMN (CCl₄) 5 H Ar (m) 7,23 - 7,9 avec H₂ à 7,78
4 H système **A 2 B 2** centré à 2,8, H acide (s) 11,52

I.R. (CS₂) ν CO 1725 cm⁻¹

Acide **A 5** : RMN (CCl₄) 5 H Ar (m) 7,16 - 7,84 avec H₂ à 7,67
2 H (t) 2,8, 2 H (t) 2,5, 2 H (q) 1,88, H acide (s) 11,9

I.R. (CS₂) ν CO 1730 cm⁻¹

b) Préparation de l'acide **A 5** à partir de l'acide **A 3**

La réduction de l'acide **A 3** par LiAlH₄ dans l'éther anhydre conduit à l'alcool [benzo (b) furyl - 3 thio] éthylique **A 6** (rdt 80 %) dont le chlorure **A 7** est préparé par action de SOCl₂ dans le chloroforme en présence de diméthylaniline (118).

La synthèse malonique dans l'éthanol absolu conduit, via l'ester malonique **A 8** (rdt 50 %) et l'acide correspondant **A 9** (rdt de la saponification 80 %), à l'acide **A 5** de caractéristiques identiques à l'échantillon précédent.

3) Cyclisation des acides **A 4** et **A 5**

dihydro - 3,4 oxo - 4,2 H thiino [3,2 - b] [1] benzofuranne **A 10**

Dissoudre 0,1 mole du chlorure de l'acide **A 4** (préparé par action de SOCl₂ dans l'éther anhydre) dans 500 ml de CS₂. Ajouter alors à 0° 0,11 mole de SnCl₄ (10 % d'excès) dans

20 ml de CS₂ puis laisser sous agitation pendant 2 heures à 0°. Après traitements usuels et distillation on obtient 0,6 mole de composé **A 10** (rdt 60 %).

Cétone **A 10** : RMN (CCl₄) 4 H Ar (m) 7,1 - 7,7, 4 H système **A 2 B 2** centré à 3,2
I.R. (CS₂) ν CO 1650 cm⁻¹

oxo - 5 tétrahydro - 2,3,4,5 thiépinno [3,2 - b] [1] benzofuranne **A 11**.

Nous avons utilisé la méthode décrite par Fontaine (121). A 21,8 g d'acide **A 5** (0,1 mole), dissous dans 100 ml de toluène, ajouter 220 g d'APP (10 fois le poids d'acide). Agiter et chauffer pendant 1 h 30. Après traitements usuels et recristallisation dans l'éthanol absolu on isole 0,055 mole de composé **A 11** (rdt 55 %).

Cétone **A 11** : RMN (CCl₄ + CDCl₃)
4 H Ar (m) 6,9 - 7,6, 2 H (t) 3,0, 2 H (t) 2,9, 2 H (q) 2,3
I.R. (CS₂) ν CO 1670 cm⁻¹

4) Réduction des cétones **A 10** et **A 11**

dihydro - 3,4 2 H thiinno [3,2 - b] [1] benzofuranne **A 12**

tétrahydro - 2,3,4,5 thiépinno [3,2 - b] [1] benzofuranne **A 13**

La réduction des cétones **A 10** et **A 11** par la méthode de Minlon (119) conduit aux hétérocycles **A 12** et **A 13** avec des rendements respectifs de 70 et 55 %.

Composé **A 12** : I.R. (CS₂) γ CH 742 cm⁻¹ (disubstitution - 1,2 du benzène)

Composé **A 13** : I.R. (CS₂) γ CH 744 cm⁻¹ (disubstitution - 1,2 du benzène)

Composé	Formule	Eb°/mm	F°	Aspect		% C	% H	% N
A 3	C ₁₀ H ₈ O ₃ S (208, 23)		84,5	cristaux in- colores (b-e)	calc	57,69	3,97	
					tr.	57,71	4,07	
Amide	C ₁₀ H ₉ NO ₂ S (207, 25)		120	cristaux in- colores (b)	calc	57,97	4,38	6,76
					tr.	57,48	4,29	6,64
A 4	C ₁₁ H ₁₀ O ₃ S (222, 26)		81	cristaux in- colores (b-e)	calc	59,46	4,54	
					tr.	59,25	4,63	
Amide	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S (221, 28)		115	paillettes jaune-beige (b-e)	calc	59,72	5,01	6,33
					tr.	59,98	5,08	6,17
A 5	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ S (236, 29)		51,5	cristaux in- colores (b-e)	calc	61,01	5,12	
					tr.	61,08	5,28	
Amide	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ S (235, 30)		92	cristaux in- colores (b-e)	calc	61,27	5,57	5,96
					tr.	61,59	5,64	5,95
A 6	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ S (194, 24)	149/1		liquide jaune pâle n _D ^{20°} 1,6019	calc	61,85	5,19	
					tr.	62,16	5,28	
A 7	C ₁₀ H ₉ ClOS (212, 70)	120/0,7		huile jaune n _D ^{20°} 1,5978	calc	56,46	4,27	
					tr.	56,20	4,17	
A 8	C ₁₇ H ₂₀ O ₅ S (336, 40)	187/0,7		huile jaune n _D ^{20°} 1,5304	calc	60,71	5,99	
					tr.	61,00	6,09	
A 9	C ₁₃ H ₁₂ O ₅ S (280, 30)		140	cristaux in- colores (b-e)	calc	55,72	4,32	
					tr.	55,49	4,40	

Composé	Formule	Eb°/mm	F°	Aspect		% C	% H	% N
A 10	C ₁₃ H ₁₂ O ₅ S (204,24)	185/1,3	153	cristaux in- colores (me)	calc	64,70	3,95	
					tr.	65,06	3,99	
	oxime		C ₁₁ H ₉ NO ₂ S (219,26)	204	paillettes incolores (b-e)	calc	60,27	
					tr.	60,09	4,22	6,25
DNPH	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₅ S (398,39)		233 (inst.)	aiguilles rouge-sang (b-e)	calc	54,27	3,54	14,07
					tr.	53,96	3,65	14,25
A 11	C ₁₂ H ₁₀ O ₂ S (218,27)			90	cristaux in- colores (me)	calc	66,05	4,62
		tr.				66,46	4,70	
	oxime	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂ S (232,286)		179	paillettes incolores (b-e)	calc	61,80	4,75
					tr.	62,17	4,87	5,96
DNPH	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₅ S (398,39)		233 (inst.)	aiguilles rouge-sang (b-e)	calc	54,27	3,54	14,07
					tr.	53,96	3,65	14,15
A 12	C ₁₁ H ₁₀ OS (190,26)		160/1	44,5	cristaux in- colores (et.aq)	calc	69,46	5,30
		tr.				69,58	5,39	
	TNF	C ₂₄ H ₁₅ N ₃ O ₈ S (505,38)		126 (inst.)	aiguilles brun-violacé (et)	calc	57,03	2,99
					tr.	57,24	3,08	8,42
Picrate	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₈ S (419,37)		100 (inst.)	cristaux oranges (et)	calc	48,69	3,13	10,02
					tr.	48,58	3,18	9,98
A 13	C ₁₂ H ₁₂ OS (204,286)		152/1,5	50	cristaux in- colores (me)	calc	70,57	5,92
		tr.				70,52	5,97	
	Picrate	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₈ S (433,386)		68 (inst.)	poudre orange (et)	calc	48,89	3,49
					tr.	49,65	3,52	9,52

II 2 – Synthèse des dihydro – 2,3 1 H thiino [2,3 – b] [1] benzofuranne A 23 et tétrahydro – 1,2,3,4 thiépinno [2,3 – b] [1] benzofuranne A 24

1) Sel de lithium du benzo (b) furyl – 2 thiol A 16

Introduire dans un tricol, sous atmosphère d'azote, 50 ml de butyllithium (Merck à 20 % dans l'hexane) (0,1 mole + 10 % d'excès) et 100 ml d'éther anhydre. Refroidir le mélange et maintenir la température, pendant toute la durée de la réaction, entre 0° et 5°. Ajouter alors goutte à goutte, sous agitation, 0,1 mole de benzo (b) furanne, préparé selon (120) dans 50 ml d'éther anhydre puis compléter la réaction en agitant pendant 1 heure. Introduire ensuite 0,1 mole de soufre en fleur (anhydre) par petites portions et laisser agiter 2 heures.

2) Condensation avec les esters ω – halogénés

[benzo (b) furyl – 2 thio] – 3 propionate d'éthyle A 17

Ajouter, in situ, au composé A 16 préparé ci-dessus 0,11 mole (10 % d'excès) de bromo – 2 propionate d'éthyle. L'addition est effectuée rapidement et le mélange est amené à température ambiante puis chauffé à reflux pendant 3 heures. Décomposer dans l'eau glacée. Après traitements usuels et distillation on obtient 0,06 mole d'ester A 17 (rdt 60 %).

Ester A 17 : RMN (CCl₄) 4 H Ar (m) 7,02 - 7,6, H 3 (s) 6,77
4 H système A 2 B 2 centré à 2,87, 2 H (q) 4,09, 3 H (t) 1,2

I.R. (CS₂) ν CO 1730 cm⁻¹

[benzo (b) furyl – 2 thio] – 4 butyrate d'éthyle A 18

Obtenu de même par condensation de A 16 avec le bromo – 4 butyrate d'éthyle (rdt 60 %).

Ester A 18 : RMN (CCl₄) 4 H Ar (m) 6,96 - 7,57, H 3 (s) 6,72, 2 H (t) 2,92
2 H (t) 2,40, 2 H (q) 1,98, 2 H (q) 4,04, 3 H (t) 1,16

I.R. (CS₂) ν CO 1730 cm⁻¹.

3) Acides [benzo (b) furyl – 2 thio] – 3 propionique A 19 et [benzo (b) furyl – 2 thio] – 4 butyrique A 20

– acide A 19

Le dérivé lithié A 16, obtenu précédemment, est extrait par deux portions de 150 ml d'eau légèrement alcaline (pH \approx 9). Additionner ensuite 0,1 mole d'acide bromo – 2 propionique, neutralisé par 0,05 mole de carbonate de sodium dans 100 ml d'eau distillée. La solution est alors chauffée à reflux pendant 12 heures. Refroidir le mélange et l'acidifier (HCl dilué). L'acide A 19 précipite et est isolé par filtration. Après purification on obtient 0,7 mole d'acide A 19 (rdt 70 %).

acide A 19 : RMN (CCl₄) 4 H Ar (m) 7,0 - 7,55, H 3 (s) 6,75
4 H système A 2 B 2 centré à 2,89, H acide (s) 11,8

I.R. (CS₂) ν CO 1710 cm⁻¹

– acide A 20

La saponification de l'ester A 18 par la soude en milieu hydro-alcoolique conduit à l'acide A 20 (rdt 85 %).

acide A 20 : RMN (CCl₄) 4 H Ar (m) 7,0-7,52, H 3 (s) 6,7, 2 H (t) 2,98,
2 H (t) 2,52, 2 H (q) 2,2, H acide (s) 11,9
I.R. (CS₂) ν CO 1720 cm⁻¹

On rappelle que ces conditions n'ont pas permis l'obtention de l'acide A 19 à partir de l'ester A 17.

4) Cyclisation des acides A 19 et A 20

a) Méthodes de cyclisation

méthode a : dissoudre 0,1 mole de chlorure d'acide (préparé dans l'éther anhydre, par action de SOCl₂ sur l'acide à cycliser) dans 500 ml de CS₂. Ajouter alors goutte à goutte 0,11 mole de SnCl₄ (dans 20 ml de CS₂) puis laisser sous agitation pendant 2 heures à 0°. Après traitements usuels on isole le produit cyclisé.

méthode b : chauffer 0,1 mole d'acide avec 0,15 mole d'oxyde de butyle et de dichlorométhyle, préparé selon (70), pendant 2 h à 70° (l'excès d'oxyde est chassé sous vide). Le chlorure d'acide, dissous dans CH₂Cl₂, traité suivant les conditions opératoires utilisées dans la méthode a conduit au composé cyclisé.

méthode à l'APP : par chauffage, sous agitation, de 0,1 mole d'acide avec 20 fois son poids d'APP pendant 1 heure à 90°. Après traitements usuels on isole le composé cyclisé.

b) Application de ces méthodes aux acides A 19 et A 20

dihydro – 2,3 oxo – 1 H thiinno [2,3 – b] [1] benzofuranne A 21

Les méthodes a et b appliquées à l'acide A 19 conduisent au composé A 21 avec des rendements respectifs de 10 et 60 %.

Cétone A 21: RMN (CCl₄ + CDCl₃)

3 H Ar (m) 7,14 - 7,46, H 9 (m) 7,9 - 8,16
4 H système A 2 B 2 centré à 3,13

I.R. (CS₂) ν CO 1670 cm⁻¹

oxo – 1 tétrahydro – 1,2,3,4 thiépinno [2,3 – b] [1] benzofuranne A 22

La méthode à l'APP et la méthode b, appliquées à l'acide A 20, conduisent au composé A 22 avec des rendements respectifs de 5 et 60 %.

Cétone A 22 : RMN (CCl₄)

3 H Ar (m) 7,12 - 7,45, H 10 (m) 8,0 - 8,26
2 H (t) 2,99, 2 H (t) 3,2, 2 H (q) 2,38

I.R. (CS₂) ν CO 1665 cm⁻¹

5) Réduction des cétones A 21 et A 22

dihydro – 2,3 1 H thiinno [2,3 – b] [1] benzofuranne A 23

Chauffer 0,05 mole de cétone A 21 pendant 6 heures à reflux avec 200 ml de mélange AlCl_3 - LiAlH_4 (3 : 1) (79) préparé en mélangeant 0,1 mole de LiAlH_4 dans 150 ml d'éther anhydre à 0,3 mole d' AlCl_3 dans 250 ml d'éther anhydre. Laisser refroidir puis décomposer doucement dans l'eau glacée. Après traitements usuels on isole par distillation 0,043 mole de composé A 23 (rdt 85 %).

Composé A 23 : I.R. (CS_2) γ CH 745 cm^{-1} (disubstitution – 1,2 du benzène)

tétrahydro – 1,2,3,4 thiépinno [2,3 – b] [1] benzofuranne A 24

La réduction de la cétone A 22 par le mélange AlCl_3 - LiAlH_4 (3 : 1) conduit de même au composé A 24 (rdt 85 %)

Composé A 24 : I.R. (CS_2) γ CH 743 cm^{-1} (disubstitution – 1,2 du benzène).

Composé	Formule	Eb°/mm	F°	Aspect		% C	% H	% N
A 17	C ₁₃ H ₁₄ O ₃ S (250,31)	140/0,5		huile jaune n _D ^{20°} 1,5578	calc tr.	62,39 62,33	5,64 5,75	
A 18	C ₁₄ H ₁₆ O ₃ S (264,336)	160/0,5		huile jaune n _D ^{20°} 1,558	calc tr.	63,62 63,15	6,10 6,14	
A 19	C ₁₁ H ₁₀ O ₃ S (222,36)		79	paillettes in- colores (b-e)	calc tr.	59,46 59,00	4,54 4,55	
Amide	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S (221,276)		97	paillettes in- colores (b-e)	calc tr.	59,72 59,29	5,01 4,99	6,33 6,21
A 20	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ S (236,286)		69,5	paillettes in- colores (b-e)	calc tr.	61,01 61,32	5,12 5,03	
Amide	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ S (235,296)		89	paillettes in- colores (b-e)	calc tr.	61,27 61,38	5,57 5,65	5,96 5,76
A 21	C ₁₁ H ₈ O ₂ S (240,236)		113	cristaux in- colores (me)	calc tr.	64,70 64,48	3,95 3,88	
A 22	C ₁₂ H ₁₀ O ₂ S (218,266)		120	paillettes in- colores (et)	calc tr.	66,05 65,64	4,62 4,67	
A 23	C ₁₁ H ₁₀ OS (190,256)	158/2,5		liquide coloré n _D ^{20°} 1,6402	calc tr.	69,46 69,20	5,30 5,23	
Picrate	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₈ S (419,363)		97 (inst.)	paillettes rouge foncé (et)	calc tr.	48,68 48,37	3,12 3,15	10,02 9,81
A 24	C ₁₂ H ₁₂ OS (204,286)	168/1		liquide coloré n _D ^{20°} 1,6356	calc tr.	70,57 70,57	5,92 5,94	

II 3 – Acétylation des hétérocycles A 12, A 13, A 23 et A 24

Méthode générale d'acétylation

A 0,01 mole d'hétérocycle dissous dans 50 ml de CS₂, ajouter 0,01 mole de chlorure d'acétyle et 0,011 mole d'AlCl₃ (10 % d'excès). Laisser chauffer, sous agitation, pendant 1 heure à 50°. Décomposer dans l'eau glacée acidifiée par HCl. Après traitements usuels on isole le produit d'acétylation.

acétyl – 7 dihydro – 3,4 2 H thiinno [3,2 – b] [1] benzofuranne A 14

Le produit d'acétylation brut est dissous dans le chloroforme puis chromatographié en couche mince. Le solvant de développement est un mélange benzène (2) - cyclohexane (3) - acétate d'éthyle (0,6). Après prélèvement des taches révélées sous U.V. et élution par le chloroforme on isole le composé A 14 qui est encore recristallisé une fois dans le méthanol.

Cétone A 14 : I.R. (CS₂) ν CO 1680 cm⁻¹
 γ CH 822 cm⁻¹
 808 cm⁻¹ (trisubstitution – 1,2,4 du benzène)

acétyl – 8 tétrahydro – 2,3,4,5 thiépinno [3,2 – b] [1] benzofuranne A 15

Le produit d'acétylation brut est chromatographié en couche mince. Le solvant de développement est le mélange éther de pétrole - acétate d'éthyle (8-2). En opérant comme ci-dessus on isole A 15 pur.

Cétone A 15 : ν CO 1675 cm⁻¹
 γ CH 810 cm⁻¹
 824 cm⁻¹ (trisubstitution – 1,2,4 du benzène)

Remarque : l'isomère acétylé en position – 9* a été synthétisé de façon univoque

Dérivé acétylé en – 8 A 15 F 96°)
Dérivé acétylé en – 9 F 84,5°) point de fusion mélangé 74°

acétyl – 7 dihydro – 2,3 1 H thiinno [2,3 – b] [1] benzofuranne A 25

Par recristallisation du produit brut d'acétylation dans le méthanol on isole le composé A 25 pur.

Cétone A 25 : I.R. (CS₂) ν CO 1675 cm⁻¹
 γ CH 808 cm⁻¹
 822 cm⁻¹ (trisubstitution – 1,2,4 du benzène)

Remarque : l'isomère acétylé en position – 8* a été synthétisé de manière univoque

Dérivé acétylé en – 7 A 25 F 113°)
Dérivé acétylé en – 8 F 132°) point de fusion mélangé 98°

* Nous remercions M. F. Lepage d'avoir bien voulu nous fournir ce composé

acétyl – 8 tétrahydro – 1,2,3,4 thiépinno [2,3 – b] [1] benzofuranne **A 26**

En recristallisant le produit brut d'acétylation dans le méthanol on obtient le composé **A 26** pur.

Cétone **A 26** : ν CO 1675 cm⁻¹
 γ CH 810 cm⁻¹
824 cm⁻¹ (trisubstitution – 1,2,4 du benzène)

Composé	Formule	Eb°/mm	F°	Aspect		% C	% H	% N
A 14	C ₁₃ H ₁₂ O ₂ S (232,30)		109	paillettes in- colores (et.aq)	calc tr.	67,23 67,77	5,21 5,30	
A 15	C ₁₄ H ₁₄ O ₂ S (246,316)		96	cristaux jau- ne pâle (me)	calc tr.	68,28 67,86	5,73 5,69	
A 25	C ₁₃ H ₁₂ O ₂ S (232,30)		113	paillettes in- colores (me)	calc tr.	67,23 66,69	5,21 5,28	
A 26	C ₁₄ H ₁₄ O ₂ S (246,316)		109	paillettes in- colores (me)	calc tr.	68,28 67,88	5,73 5,77	

III – ANALOGUES BIHETEROCYCLIQUES DU PHENANTHRENE

III 1 – Synthèse du thiéno [3,2 – b] [1] benzofuranne A 31 et de son dérivé méthylé en – 2 A 34

1) Chloro – 3 formyl – 2 benzo (b) furanne A 27

Nous avons suivi la méthode de Ricci (105). A 5°, sous agitation, ajouter goutte à goutte 0,4 mole de N,N - diméthylformamide (DMF) à 0,15 mole de POCl₃, puis 0,1 mole de 2 H benzo (b) furanne – 3 A 2, dans 200 ml de DMF. Laisser revenir le mélange réactionnel à température ambiante puis chauffer 5 heures à 60°. Décomposer dans 1 litre d'eau glacée, puis tamponner la solution à pH6 par l'acétate de sodium. Après traitements usuels on obtient 0,085 mole de composé A 27 (rdt 85 %).

Aldéhyde A 27 RMN (CCl₄) 4 H Ar (m) 7,0 - 7,7, H aldéhyde (s) 9,82

2) Condensation avec les ω - mercaptoalcanoïques

a) acide [formyl – 2 benzo (b) furyl – 3 thio] acétique A 28

A 0,1 mole d'aldéhyde A 27, dissous dans 150 ml d'éthanol, ajouter 0,1 mole d'acide thioglycolique et 0,25 mole de bicarbonate de sodium anhydre. Chauffer à reflux pendant 5 heures puis chasser l'alcool sous vide. Reprendre par une solution de bicarbonate à 10 % puis purifier au charbon actif. Après traitements usuels on isole 0,07 mole d'acide A 28.

Acide A 28 : RMN (CCl₄ + CDCl₃)

4 H Ar (m) 6,9 - 7,8, CH₂ (s) 3,5
H aldéhyde (s) 10,0 H acide (s) 10,15

I.R. (KBr) ν CO 1680 cm⁻¹ (aldéhyde)
ν CO 1700 cm⁻¹ (acide)

b) acide [formyl – 2 benzo (b) furyl – 3 thio] – 2 propionique A 29

En condensant l'aldéhyde A 27 avec l'acide thiolactique dans les conditions décrites ci-dessus on isole l'acide A 29 (rdt 70 %).

Acide A 29 : RMN (CCl₄ + CDCl₃)

4 H Ar (m) 7,22 - 8,0 CH (q) 3,9, CH₃ (d) 1,57
H aldéhyde (s) 10,14, H acide (s) 10,52

I.R. (KBr) ν CO 1650 cm⁻¹ (aldéhyde)
ν CO 1730 cm⁻¹ (acide)

3) Cyclisation des acides A 28 et A 29

a) thiéno [3,2 – b] [1] benzofuranne A 31

A 11,8 g d'acide A 28 (0,05 mole) ajouter 23,6 g d'acétate de sodium anhydre (2 fois le poids d'acide A 28) 45 ml d'anhydride acétique et 45 ml d'acide acétique glacial. Chauffer à reflux pendant 8 heures puis chasser sous vide l'anhydride et l'acide acétique. Après traitements usuels et distillation on obtient 2,5 g de composé A 31 (rdt 55 %).

Composé A 31 : I.R. (CS₂) γ CH 742 cm⁻¹ (disubstitution – 1,2 du benzène)
autres bandes significatives entre 900 - 650 cm⁻¹ : 713 cm⁻¹
700 cm⁻¹, 654 cm⁻¹

b) méthyl – 2 thiéno [3,2 – b] [1] benzofuranne A 34

Obtenu de même par cyclisation de l'acide A 29 avec un rendement de 65 %.

Composé A 34 : I.R. (CS₂) γ CH 742 cm⁻¹ (disubstitution – 1,2 du benzène)
 γ CH 805 cm⁻¹ (trisubstitution – 2,3,5 du thiophène)(122)

Composé	Formule	Eb°/mm	F°	Aspect		% C	% H	% N
A 27	C ₉ H ₅ O ₂ Cl (180,59)		72	cristaux jaunes (me)	calc tr.	59,85 60,06	2,79 2,81	
A 28	C ₁₁ H ₈ O ₄ S (236,23)		124	cristaux jaune orangé (b)	calc tr.	55,94 55,51	3,41 3,48	
A 29	C ₁₂ H ₁₀ O ₄ S (250,27)		110	cristaux jaunes (b)	calc tr.	57,60 57,79	4,03 3,82	
A 31	C ₁₀ H ₆ OS (174,22)	117/2	63	cristaux incolores (et)	calc tr.	68,96 68,54	3,47 3,43	
Picrate	C ₁₆ H ₉ N ₃ O ₈ S (403,32)		93 (inst.)	aiguilles orangées (et)	calc tr.	47,65 47,77	2,25 2,15	10,42 10,48
TNF	C ₂₃ H ₁₁ N ₃ O ₈ S (489,41)		143,5 (inst.)	cristaux orangés (et)	calc tr.	56,44 56,63	2,20 2,15	8,58 8,49
A 34	C ₁₁ H ₈ OS (118,23)	130/3,5	57,5	cristaux incolores (et)	calc tr.	70,21 70,38	4,29 4,16	
TNF	C ₂₄ H ₁₃ N ₃ O ₈ S (503,43)		138 (inst.)	cristaux rouges (et)	calc tr.	57,26 57,81	2,60 2,64	8,35 8,56
Picrate	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₈ S (417,35)		83 (inst.)	aiguilles orangées (et)	calc tr.	48,92 48,96	2,65 2,68	10,07 9,99

III 2 – thiéno [2,3 – b] [1] benzofuranne A 44

méthyl – 1 thiéno [2,3 – b] [1] benzofuranne A 38

diméthyl – 1,2 thiéno [2,3 – b] [1] benzofuranne A 41

tétrahydro – 1,2,3,4 [1] benzothiéno [2,3 – b] [1] benzofuranne A 47

1) Condensation du dérivé lithié A 16 avec les composés carbonylés α -halogénés

a) méthode générale

A 0,1 mole de sel de lithium A 16 ajouter in situ 0,11 mole de composé carbonylé α -halogéné (RX), dans 50 ml d'éther anhydre et chauffer à reflux pendant un temps t. Décomposer dans l'eau glacée puis isoler le produit de condensation.

[benzo (b) furyl – 2 thio] acétone A 37

[benzo (b) furyl – 2 thio] – 3 butanone – 2 A 40

diméthylacétal du [benzo (b) furyl – 2 thio] acétaldéhyde A 43

[benzo (b) furyl – 2 thio] – 2 cyclohexanone A 46

Composé	Nature de RX	Temps de chauffe	Méthode d'isolement	Rendement %
A 37	chloracétone	5 heures	distillation	60
A 40	bromo – 3 butanone – 2	5 heures	distillation	60
A 43	diméthylacétal du bromo – 2 acétaldéhyde	3 jours	distillation	70
A 46	chloro – 2 cyclohexanone	10 heures	recristallisation dans le méthanol	60

b) caractéristiques spectroscopiques

Cétone A 37 : RMN (CCl₄) 4 H Ar (m) 7,08 - 7,06, H 3 (s) 6,75, CH₂ (s) 3,6, CH₃ (s) 2,25
I.R. (CS₂) ν CO 1710 cm⁻¹

Cétone A 40 : RMN (CCl₄) 4 H Ar (m) 7 - 7,55, H 3 (s) 6,81, CH₃ (s) 2,2, CH (q) 3,7, CH₃ (d) 1,32
I.R. (CS₂) ν CO 1730 cm⁻¹

Cétone A 43 : RMN (CCl₄) 4 H Ar (m) 6,8 - 7,40, H 3 (s) 6,51, 2 CH₃ (s) 3,2, CH₂ (d) 2,95, CH (t) 4,39
I.R. (CS₂) ν CH 2850 cm⁻¹ (Aldéhyde)
 ν OCH₃ 1122 cm⁻¹

Cétone A 46 : RMN (CCl₄) 4 H Ar (m) 7,05 - 7,6, H (s) 6,8, CH (t) 4,0, 4 CH₂ massif centré à 1,9
I.R. (CS₂) ν CO 1720 cm⁻¹

2) Cyclodeshydratation des composés A 37, A 40, A 43, A 46

a) cyclodeshydratation des cétones A 37, A 40, A 46

Chauffer à reflux sous agitation, pendant 1 heure, 0,1 mole de cétone dans 100 ml de toluène avec 15 fois son poids d'APP. Après traitements usuels et distillation sur sodium on isole le composé cyclisé.

Les cétones A 37, A 40 et A 46 conduisent ainsi aux composés A 38, A 41 et A 47 avec des rendements de 75 %.

b) thiéno [2,3 - b][1] benzofuranne A 44

Nous avons employé la méthode de Tilak (104). Ajouter goutte à goutte l'acétal A 43 à 10 fois son poids d'APP chauffé à 160° sous pression réduite (2 mm Hg). Le composé A 44 et l'acétal n'ayant pas réagi distillent instantanément. Par recristallisation dans le méthanol on isole A 44 (rdt 70 %).

c) caractéristiques spectroscopiques

A 44 : I.R. (CS₂) γ CH 742 cm⁻¹ (disubstitution - 1,2 du benzène)
 γ CH 705 cm⁻¹
655 cm⁻¹ (disubstitution - 2,3 du thiophène) (122)

A 38 : I.R. (CS₂) γ CH 743 cm⁻¹ (disubstitution - 1,2 du benzène)
 γ CH 812, 750 et 717 cm⁻¹ (trisubstitution - 2,3,4 du thiophène) (122)

A 41 : I.R. (CS₂) γ CH 742 cm⁻¹ (disubstitution - 1,2 du benzène)

A 47 : I.R. (CS₂) γ CH 742 cm⁻¹ (disubstitution - 1,2 du benzène)

Composé	Formule	Eb°/mm	F°	Aspect		% C	% H	% N
A 37	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ S (206,256)	140/1,5		huile jaune n _D ^{20°} 1,631	calc tr.	64,07 64,20	4,89 4,98	
DNPH	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₅ S (386,37)		142 (inst.)	paillettes orangées (et)	calc tr.	52,85 53,57	3,63 3,72	14,50 14,36
A 40	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ S (220,286)	140/1		huile jaune n _D ^{20°} 1,585	calc tr.	65,44 64,79	5,49 5,72	
DNPH	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₅ S (400,406)		126 (inst.)	paillettes rouges (et)	calc tr.	54,00 53,57	4,03 4,02	14 13,85
A 43	C ₁₂ H ₁₄ O ₃ S (238,30)	180/1,5		huile jaune n _D ^{20°} 1,5730	calc tr.	60,50 60,84	5,92 6,05	
A 46	C ₁₄ H ₁₄ O ₂ S (246,316)		92	poudre in- colore (et)	calc tr.	68,28 68,20	5,73 5,78	
DNPH	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₅ S (426,446)		89 (inst.)	paillettes jaunes (et)	calc tr.	56,83 57,56	4,26 4,40	13,14 13,11
A 44	C ₁₀ H ₆ OS (174,22)	108/1,5	60	cristaux incolores (me)	calc tr.	68,96 68,44	3,47 3,34	
Picrate	C ₁₆ H ₉ N ₃ O ₈ S (403,32)		88 (inst.)	cristaux jaunes (et)	calc tr.	47,65 47,88	2,25 2,31	10,42 10,24
A 38	C ₁₁ H ₈ OS (188,23)	115/1		huile jaune pâle n _D ^{20°} 1,6275	calc calc tr.	70,21 69,71	4,29 4,34	
Picrate	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₈ S (417,35)		75 (inst.)	paillettes orangées (et)	calc tr.	48,92 49,27	2,65 2,75	10,07 9,97

Composé	Formule	Eb°/mm	F°	Aspect		% C	% H	% N
A 41	C ₁₂ H ₁₀ OS (202,266)	126/0,7	60	cristaux in- colores (et)	calc	71,28	4,99	
					tr.	72,01	5,01	
Picrate	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₈ S (431,376)		102,5 (inst.)	paillettes rouge-sang (et)	calc	50,12	3,04	9,74
					tr.	50,07	2,98	9,60
A 47	C ₁₄ H ₁₂ OS (228,306)	175/1,5	69	paillettes in- colores (et)	calc	73,67	5,30	
					tr.	74,12	5,24	
Picrate	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₈ S (457,406)		87 (inst.)	paillettes rouges (et)	calc	52,52	3,31	9,19
					tr.	52,38	3,26	9,09

III 3 – Acétylation des hétérocycles de structure(III)et(IV)

L'acétylation est effectuée suivant les conditions opératoires déjà décrites (II 3).

1) Acétylation des hétérocycles de structure(III)

a) acétyl – 2 thiéno [3,2 – b] [1] benzofuranne A 32

L'acétylation du composé A 31 conduit à la cétone A 32 après recristallisation dans l'éthanol absolu.

Cétone A 32 : I.R. (CS₂) γ CH 742 cm⁻¹ (disubstitution – 1,2 du benzène)
 γ CH 820 cm⁻¹ (trisubstitution – 2,3,5 du thiophène) (122)
 ν CO 1660 cm⁻¹

éthyl – 2 thiéno [3,2 – b] [1] benzofuranne A 33

La réduction de la cétone A 32 comme précédemment (119) conduit après distillation sur sodium au composé A 33 (rdt 80 %).

Composé A 33 : I.R. (CS₂) γ CH 741 cm⁻¹ (disubstitution – 1,2 du benzène)
 γ CH 810 cm⁻¹ (trisubstitution – 2,3,5 du thiophène) (122)

b) acétylation du composé A 34

acétyl – 6 méthyl – 2 thiéno [3,2 – b] [1] benzofuranne A 35

Par recristallisation du produit brut d'acétylation du composé A 34 dans l'éthanol absolu on isole la cétone A 35.

Cétone A 35 : I.R. (KBr) γ CH 860 cm⁻¹
802 cm⁻¹ (trisubstitution – 1,2,4 du benzène)
 γ CH 818 cm⁻¹ (trisubstitution – 2,3,5 du thiophène) (122)
 ν CO 1680 cm⁻¹

diacétyl – 3,6 méthyl – 2 thiéno [3,2 – b] [1] benzofuranne A 36

Par recristallisation du produit brut d'acétylation du composé A 34 dans l'acétone on isole le composé diacétylé A 36.

Cétone A 36 : I.R. (KBr) γ CH 880 cm⁻¹
798 cm⁻¹ (trisubstitution – 1,2,4 du benzène)
 ν CO 1680 cm⁻¹

2) Acétylation des hétérocycles A 38, A 41, A 44

a) acétyl – 2 thiéno [2,3 – b] [1] benzofuranne A 45

Le produit brut d'acétylation du composé A 44 recristallisé dans l'éthanol conduit à la cétone A 45.

Cétone A 45 : I.R. (CS₂) γ CH 742 cm⁻¹ (disubstitution – 1,2 du benzène)
 γ CH 810 cm⁻¹ (trisubstitution – 2,3,5 du thiophène) (122)
 ν CO 1665 cm⁻¹

b) acétyl – 2 méthyl – 1 thiéno [2,3 – b] [1] benzofuranne A 39

En recristallisant le produit d'acétylation brut du composé A 38 dans le méthanol on isole A 39.

Cétone A 39 : I.R. (CS₂) γ CH 743 cm⁻¹ (disubstitution – 1,2 du benzène)
 ν CO 1660 cm⁻¹

c) acétyl – 6 diméthyl – 1,2 thiéno [2,3 – b] [1] benzofuranne A 42

En recristallisant le produit d'acétylation brut du composé A 41 dans le méthanol on obtient A 42.

Cétone A 42 : I.R. (CS₂) γ CH 828 cm⁻¹
868 cm⁻¹ (trisubstitution – 1,2,4 du benzène)
 ν CO 1670 cm⁻¹

Composé	Formule	Eb°/mm	F°	Aspect		% C	% H	% N
A 32	C ₁₂ H ₈ O ₂ S (216,25)		200	paillettes in- colores (et)	calc tr.	66,67 66,23	3,73 3,66	
A 33	C ₁₂ H ₁₀ O ₂ S (202,27)		24,5	paillettes in- colores (et)	calc tr.	71,28 70,85	4,99 4,97	
A 35	C ₁₃ H ₁₀ O ₂ S (230,28)		137	cristaux in- colores (et)	calc tr.	67,82 68,06	4,38 4,25	
A 36	C ₁₅ H ₁₂ O ₃ S (272,32)		170,5	cristaux in- colores (acétone)	calc tr.	66,17 66,64	4,44 4,49	
A 45	C ₁₂ H ₈ O ₂ S (216,25)		112	paillettes lé- gèrement co- lorées (et)	calc tr.	66,67 66,89	3,73 3,62	
A 42	C ₁₄ H ₁₂ O ₂ S (244,306)		126	paillettes in- colores (me)	calc tr.	68,67 69,13	4,88 4,90	
A 39	C ₁₃ H ₁₀ O ₂ S (230,276)		103	paillettes in- colores (me)	calc tr.	67,82 67,70	4,38 4,29	

CONCLUSION

Au terme de ces recherches, que nous avons voulu aussi comparatives que possible, nous dresserons le bilan des résultats acquis, d'abord sur le plan des méthodes de synthèse et de la réactivité des composés de base ainsi préparés (structures(I)-(IV)). Nous relèverons enfin certaines caractéristiques spectrographiques qui nous paraissent justifier un travail théorique ultérieur plus approfondi.

On constate, au niveau des isologues oxygéné, sulfuré et sélénié de l'indoxyle, une analogie de structure (entièrement cétonique) et de réactivité illustrée par la généralité de la réaction de condensation nucléophile (acidocatalysée) d' ω - mercaptoalcanoïques et celle de formylation selon Vilsmeier-Haack.

De même, l'analogie de comportement des dérivés lithiés en - 2 des benzo dérivés (V) a permis, d'une façon tout aussi générale, l'accès aux composés intermédiaires thio-alcoylés en position - 2.

Par contre, l'influence de l'hétéroatome X (O, S, Se), de même que celle de la nature de la chaîne thiocarboxyalcoylée ou thiocarbonylée, se manifeste lors des réactions ultérieures de cyclisation des acides (IX) et (X) ou de cyclodeshydratation des différents composés carbonylés étudiés.

D'une façon générale, le noyau benzofurannique est d'une grande sensibilité aux agents de cyclisation (cas des acides (IX) et (X)) ou de cyclodeshydratation (échec de la réaction de Ricci en milieu alcalin). Cette nette tendance à la résinification a nécessité la mise au point de conditions particulières qui se sont généralement révélées utilisables dans les séries sulfurée et séléniée.

Si pour ces dernières une analogie de comportement est généralement constatée on signalera cependant le cas des acides (X) dont la cyclisation (APP) nous a permis de mettre en évidence un intéressant cas de transposition propre à la série sulfurée.

Les études de réactivité, envisagées ici uniquement du point de vue de l'acétylation selon Friedel-Crafts, ont montré l'analogie du comportement des composés de structure (I) et (II) : la position - 6 de l'hétérocycle de base (V) semble la seule concernée quelle que soit la nature de l'hétéroatome (dans les limites de précision de la spectroscopie de RMN).

Il est important de souligner que l'identification de la structure des dérivés acétylés ne peut être réalisée par les seules méthodes spectrographiques (RMN en particulier) et nécessite leur synthèse totale par une voie non ambiguë.

Le noyau benzofurannique révèle ici encore une sensibilité particulière aux conditions expérimentales puisque l'acétylation des hétérocycles A 12 et A 13 s'accompagne d'une réaction d'ouverture du cycle A.

Dans le cas des « analogues » hétérocycliques du phénanthrène, la prépondérance de la réactivité de la position α du cycle thiophénique est constante dans les trois séries (X = O, S, Se) : cas des composés non substitués ou méthylés en - 1 (A 39, B 39, C 39).

Lorsque cette position α est bloquée par un radical méthylé (composés A 34, B 34, C 34) il y a compétition entre la position - 3 de l'hétérocycle et la position - 6 de l'homocycle et les résultats tendraient à montrer alors une certaine influence de l'hétéroatome X :

X = O	position 6 > position 3	: isolement du dérivé monoacétylé en - 6 A 35 et diacétylé en - 3,6 A 36
X = S	6 \simeq 3	: isolement des dérivés monoacétylés en - 3 C'35 et - 6 C 35 et diacétylé en - 3,6 C 36
X = Se		: isolement du seul dérivé diacétylé en - 3,6 B 36

Du point de vue spectroscopique, nous avons montré l'intérêt de la résonance magnétique nucléaire dans l'établissement des structures mais venons d'en souligner l'insuffisance dans certains cas.

Par contre, l'influence de la nature de l'hétéroatome et celle de la conformation du cycle A (structures (I) et (II)) sur la géométrie de la molécule sont particulièrement mises en évidence par les déplacements chimiques des protons «péri» : les composés à squelette benzofurannique se distinguent à ce propos de leurs analogues sulfurés et sélénisés.

La spectroscopie ultraviolette conduit à des résultats non moins intéressants tant du point de vue analytique que théorique.

Dans la série des analogues des dihydro indéno thiines et tétrahydro indénothiines nous relèverons les points fondamentaux suivants :

En série sulfurée et sélénisée la présence de l'atome de soufre en position - 2 ou - 3 de l'hétérocycle de base entraîne en général les modifications constatées classiquement en série naphthalénique. Dans le cas des composés 12 et 13 la conformation du cycle A semble de plus influencer nettement sur l'allure générale des spectres dont l'étude théorique paraît justifiée.

Il en est de même pour les spectres des composés A 23 et A 24 dont un simple examen analogique permet difficilement l'interprétation.

Dans la série des «analogues» bihétérocycliques du phénanthrène, l'étude théorique des composés de base étudiés (structures (III) et (IV)) s'impose, tout particulièrement dans le but de préciser la «notion d'isostérie».

Il est en effet frappant de relever que seul le benzo [1,2 - b : 3,4 - b'] dithiophène (XVIII) présente une analogie avec le phénanthrène.

La position relative des deux hétéroatomes conditionne de façon remarquable leurs spectres électroniques :

— dans les composés de structure (IV) le chromophore de base (hétérocycle (V) ou naphthalène dans le cas du composé (XVI)) est conservé plus ou moins perturbé par un déplacement bathochrome des bandes p.

Il serait intéressant de les comparer à des hétérocycles (V) substitués en - 2 par les groupements SH ou SCH₃, et en - 3 par un groupement vinylique.

— dans les composés de structure (III) par contre les spectres sont beaucoup plus complexes et totalement différents de ceux de leurs isomères précédents. On relèvera l'analogie manifeste du dibenzofuranne avec le composé A 31 : l'atome de soufre dans ces structures serait alors parfaitement «isostère» de la liaison C = C.

L'analogie est apparemment moins rigoureuse dans le cas du composé B 31 et du dibenzothiophène pris comme référence.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) **O. CHALVET, R. ROYER et P. DEMMERSEMAN**
Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, p. 1483
- 2) **W.E. PARHAM, C.G. FRITZ, R.W. SOEDER et R.M. DODSON**
J. Org. Chem. 1963, 28, 577
- 3) **S. CLEMENTI, P. LINDA et G. MARINO**
J. Chem. Soc. (B) 1971, p. 79
- 4) **P. LINDA et G. MARINO**
Tetrahedron 1967, 23, 1739
- 5) **P. LINDA et G. MARINO**
J. Chem. Soc. (B) 1968, p. 392
- 6) **S. CLEMENTI et G. MARINO**
Tetrahedron 1969, 25, 4599
- 7) **S. CLEMENTI, P. LINDA et G. MARINO**
J. Chem. Soc. (B) 1970, p. 1153
- 8) **G. MARINO**
«Substitutions of five membered rings» Adv. Heter. Chemistry 1971, 13, p. 235
Ed. A.R. Katritzsky Academic Press N.Y.
- 9) **C. EABORN et J.A. SPERRY**
J. Chem. Soc. 1961, p. 4921
- 10) **J. R. PLATT**
J. Chem. Phys. 1951, 19, 101
- 11) **F. MOMICCHIOLI et A. RASTELLI**
J. Mol. Spect. 1967, 22, 310
- 12) a) **R. ZAHRADNIK**
«Electronic structure of sulfur compounds» Adv. Heter Chemistry 1965, 5, p. 16
Ed. A.R. Katritzsky Academic Press N.Y.
b) **R. ZAHRADNIK, C. PARKANYI, V. HORAK et J. KOUTECKY**
Collection Czech. Chem. Commun. 1963, 28, 776
- 13) **H.G. EVANS**
Trans. Faraday Soc. 1939, 35, 824
- 14) **L. CHRISTIAENS et M. RENSON**
Bull. Soc. Chim. Belges 1968, 77, 153
- 15) **A. RUWET, J. MEESEN et M. RENSON**
Bull. Soc. Chim. Belges 1969, 78, 459

- 16) **A. RUWET et M. RENSON**
Bull. Soc. Chim. Belges 1970, 79, 593
- 17) **T.Q. MINH, L. CHRISTIAENS et M. RENSON**
Tetrahedron 1972, 28, 5397
- 18) **P. CAGNIANT et G. KIRSCH**
C.R. Acad. Sc. (Série C) 1972, 274, 1394
- 19) **N.N. MAGDESIEVA**
«Advances in selenophene chemistry» 1970,12, p. 1
Ed. A.R. Katritzsky Academic Press N.Y.
- 20) **P. LINDA et G. MARINO**
J. Chem. Soc. (B) 1970, p. 43
- 21) **L. CHRISTIAENS, R. DUFOUR et M. RENSON**
Bull. Soc. Chim. Belges 1970, 79, 143
- 22) **F. MANTOVANI, L. CHRISTIAENS et P. FALLER**
Bull. Soc. Chim. Fr. 1972, p. 1595
- 23) **T.Q. MINH, F. MANTOVANI, P. FALLER, L. CHRISTIAENS et M. RENSON**
Bull. Soc. Chim. Fr. 1972, p. 3955
- 24) **Y.K. YU'REV, N.N. MEZENTSOVA, T.A. MELENT'EVA et G.G. TRESHCHOVA**
Zh. obshc. Khim. 1957, 27, 2260 ; C.A. 1958, 52, 6311
- 25) **F. FRINGUELLI et A. TATICCHI**
J. Heter.Chem. 1973, p. 89
- 26) **P. CAGNIANT et J. TRIERWEILER**
Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, p. 596
- 27) **D. CAGNIANT, P. CAGNIANT et J. TRIERWEILER**
Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, p. 601
- 28) **P. CAGNIANT, D. CAGNIANT et J. TRIERWEILER**
Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, p. 607
- 29) **F. LEPAGE, D. CAGNIANT et P. CAGNIANT**
Bull. Soc. Chim. Fr. 1973, sous presse
- 30) **N.B. CHAPMAN, C.G. HUGHES et R.M. SCROWSTON**
J. Chem. Soc. (C) 1970, p. 2431
- 31) **A. RICCI, D. BALUCANI et M. BETTELLI**
Gaz. Chim. Italiana 1971, 101, p. 774

- 32) **A. RICCI, D. BALUCANI et N.P. BUU-HOI**
J. Chem. Soc. (C) 1967, p. 779
- 33) **N.B. CHAPMAN, C.G. HUGHES et R.M. SCROWSTON**
J. Chem. Soc. (C) 1971, p. 463
- 34) **P. JACQUIGNON, A. CROISY, A. RICCI et D. BALUCANI**
J. Chem. Soc. (Perkin I) 1973, p. 734
- 35) **N.B. CHAPMAN, C.G. HUGHES et R.M. SCROWSTON**
J. Chem. Soc. (C) 1971, p. 1308
- 36) a) **E. ITEKE, L. CHRISTIAENS et M. RENSON**
Bull. Soc. Chim. Fr. 1972, p. 4767
- b) **A. TADINO, L. CHRISTIAENS, M. RENSON et P. CAGNIANT**
Bull. Soc. Chim. Belges 1972, 81, 595
- 37) **P. CAGNIANT, G. KIRSCH et L. PERRIN**
C.R. Acad. Sc. (Série C) 1973, 276, 1561
- 38) **G. KIRSCH et P. CAGNIANT**
C.R. Acad. Sc. (Série C) 1972, 274, 2179
- 39) **P. CAGNIANT et L. PERRIN**
C.R. Acad. Sc. (Série C) 1972, 274, 1196
- 40) **G. KIRSCH et P. CAGNIANT**
C.R. Acad. Sc. (Série C) 1971, 273, 902
- 41) **J.C. ENGELBRECHT et B. ALTENKIRK**
J. Nat. Cancer Inst. 1972, 48, 1647
- 42) **C.Y. WANG et P.F. PARKS**
J. Med. Chem. 1971, 14, 447
- 43) **C. EUGSTER et P. KUSER**
Chimia 1964, 18, 358
- 44) **G. BUCHI et S.M. WEINREB**
J. Amer. Chem. Soc. 1969, 91, 5408
- 45) **N.N. MAGDESIEVA et V.A. VDOVIN**
Khim. Geterotsikl. Soedin 1972, p. 15 ; C.A. 1972, 76, 153 552 a
- 46) **R. STOERMER et B. KAHLERT**
Ber. 1902, 35, 1633

- 47) **O. REICHSTEIN et G. BAND**
Helv. Chem. Acta 1937, 20, 892
- 48) **B. HOLMBERG**
Chem. Ber. 1956, 89, 278
- 49) **K. FRIES et W. PFAFFENDORF**
Ber. 1910, 43, 214
- 50) **P. CAGNIANT et D. CAGNIANT**
« Recent advances in the chemistry of benzo (b) furannes and its derivates » Adv. Heter. Chemistry sous presse
Ed. A.R. Katritzsky Academic Press N.Y.
- 51) **R.W. MERRIMAN**
J. Chem. Soc. 1911, 99, 911
- 52) **P. FRIEDLANDER**
Ber. 1899, 32, 1868
- 53) **K. v. AUWERS**
Ann. Chem. 1912, 393, 354
- 54) **D.C. SCHROEDER, P.O. CORCORAN, C.A. HOLDEN et M.C. MULLIGAN**
J. Org. Chem. 1962, 27, 586
- 55) **C. HANSCH et H.G. LINDWALL**
J. Org. Chem. 1945, 10, 381
- 56) **C. HANSCH et W.A. BLONDON**
J. Amer. Chem. Soc. 1948, 70, 1561
- 57) **R. LESSER et R. WEISS**
Ber. 1912, 45, 1835
- 58) **P. CAGNIANT, G. KIRSCH et D. CAGNIANT**
C.R. Acad. Sc. (Série C) 1972, 274, 711
- 59) **N.N. MAGDESIEVA et V.A. VDOVIN**
Khim. Geterosikl. Soedin. 1971, 7, 1640 ; C.A. 1972, 76, 153 554 c
- 60) **N.P. BUU-HOI, V. BELLAVITA, A. RICCI et G. GRANDOLINI**
Bull. Soc. Chim. Fr. 1965, p. 2658
- 61) **G. GRANDOLINI, A. RICCI, N.P. BUU-HOI et F. PERIN**
J. Heter. Chem. 1968, 5, 133
- 62) Communication personnelle de **G. GRANDOLINI et A. RICCI**

- 63) **L. PERRIN et D. CAGNIANT**
C.R. Acad. Sc. (Série C) 1971, 273, 1441
- 64) Résultats de recherches en cours non encore publiés
- 65) **P. CAGNIANT, G. KIRSCH et M. RENSON**
C.R. Acad. Sc. (Série C) 1971, 272, 1363
- 66) **P. CAGNIANT et L. PERRIN**
C.R. Acad. Sc. (Série C) 1972, 274, 1196
- 67) **Th. E. YOUNG et C.R. HAMEL**
J. Org. Chem. 1970, 35, 816
- 68) **E. SMITH, Iowa State Coll.**
J. Sci. 1937, 12, 155
- 69) **H. CATTANEO, G. GELMI et H. ZAVIA**
Farmaco Ed. Sci. 1961, 16, 1741
- 70) **A. RIECHE, H. GROSS et E. HÖFT**
Ber. 1960, 93, 88
- 71) **S. GRONOWITZ**
«Chemistry of thiophenes» Adv. Heter. Chemistry 1963, 1, p. 1
Ed. A.R. Katritzsky Academic Press N.Y.
- 72) **S. GRONOWITZ et P. MOSES**
Acta Chem. Scand. 1962, 16, 155
- 73) **S. GRONOWITZ, U. RUDERS et B. GESTBLOM**
Arkiv. Kemi 1963, p. 297
- 74) **P. CAGNIANT et D. CAGNIANT**
Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, p. 2172
- 75) **J.F. MULLER, Doctorat ès Sciences Physiques**
Metz N° CNRS A.O. 8235 1973, p. 19
- 76) **N. BELLINGER, P. CAGNIANT, D. CAGNIANT et M. RENSON**
Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, p. 2689
- 77) **P. CAGNIANT, N. BELLINGER et D. CAGNIANT**
Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, p. 2699
- 78) **N. BELLINGER, D. CAGNIANT et P. CAGNIANT**
Tetrahedron Letters 1971, p. 49



- 79) J.H. BREWSTER et H.O. BAYER
J. Org. Chem. 1964, 29, p. 105, 110 et 115
- 80) R.A. FRIEDEL et M. ORCHIN
Ultraviolet Spectra of Aromatic Compounds 1951, John Wiley Ed. N.Y.
- 81) R. ANDRIANO et G. PAPPALARDO
Gaz. Chim. Italiana 1953, 83, 108
- 82) F. DURO et P. CONDORELLI
Ann. Chimia (Rome) 1963, 53, 1582
- 83) R. ANDRISANO, F. DURO et G. PAPPALARDO
Boll. Sci. fac. chim. ind. Bologna 1956, 14, 96
- 84) E. CLAR
Polycyclic Hydrocarbons, Academic Press 1964, 1, 50
- 85) H.H. JAFFE et M. ORCHIN
Applications of Ultraviolet Spectroscopy, 1966, John Wiley Ed. N.Y.
- 86) B. IDDON et R.M. SCROWSTON
«The chemistry of benzo (b) thiophenes» Adv. Heter. Chem. 1970, 2, p. 194
Ed. A.R. Katritzsky Academic Press N.Y.
- 87) J.M. HOLLAS
Spectrochimica Acta 1963, 19, 753
- 88) M.R. PADHYE et J.C. PATEL
J. Sci. Industr. Res. 1956, 15 B, 171
- 89) R. ANDRISANO et F. DURO
Gaz. Chim. Italiana 1955, 85, 381
- 90) F. MANTOVANI
Thèse IIIème cycle - Metz 1972
- 91) D. CAGNIANT et P. CAGNIANT
Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, p. 228
- 92) D. CAGNIANT, C. CHARAUX et P. CAGNIANT
Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, p. 3644
- 93) R.H. MARTIN, N. DEFAY et F. GEERTS-EVRARD
Tetrahedron 1964, 20, 1505
- 94) A. ZWEIG, J.E. LANCASTER et M.T. NEGLIE
Tetrahedron 1967, 23, 2577

- 95) N.B. CHAPMAN, D.F. EWING, R.M. SCROWSTON et R. WESTWOOD
J. Chem. Soc. (C) 1968, p. 764
- 96) P. CAGNIANT, P. FALLER et D. CAGNIANT
Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, p. 3055
- 97) K.D. BARTLE, D.W. JONES et R.S. MATTHEWS
Tetrahedron 1971, 27, 5177
- 98) A.S. ANGELONI et M. TRAMONTINI
Boll. Sci. fac. chim. ind. Bologna 1963, 21, 217
- 99) P.J. BLACK et M.L. HEFFERNAN
Aust. J. Chem. 1965, 18, 353
- 100) P. FALLER et J. WEBER
Bull. Soc. Chim. Fr. 1972, p. 3193
- 101) J.A. ELVIDGE et R.G. FOSTER
J. Chem. Soc. 1964, p. 981
- 102) B. BACK
Advanced Mol. Spectr. 1962, 1, 3
- 103) F. LEPAGE
Thèse IIIème cycle - Metz - à paraître (1974)
- 104) V.V. GHASIAS et B.D. TILAK
Current Sci. 1953, 22, 184 ; Proc. indian Acad. Sci. 1954, 39 A, 14
- 105) A. RICCI, D. BALUCANI, C. ROSSI et A. CROISY
Boll. Sci. fac. chim. ind. Bologna 1969, 27, 279
- 106) A. RÖSSING
Ber. 1884, 17, 2988
- 107) Organic Syntheses vol. 46, p. 28 - Ed. John Wiley N.Y.
- 108) R.J. ABRAHAM et H.J. BERNSTEIN
Can. J. Chem. 1961, 39, 216
- 109) American Petroleum Institute Research
Project 44 - Ultraviolet Spectral data
- 110) R.H. MARTIN
Tetrahedron 1964, 20, 897
- 111) Varian, High Resolution NMR Spectra Catalog

- 112) E.G. WERNER
Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1949, 68, 509
- 113) K.D. BARTLE et J.A. SMITH
Spectrochimica Acta 1967, 23 A, 1689
- 114) D. CAGNIANT
Journées de Chimie Organique - Orsay - 1964
- 115) A. RUWET et M. RENSON
Bull. Soc. Chim. Belges 1966, 75, 157
- 116) K. v. AUWERS et G. HAYMANN
Ber. 1894, 27, ~~1802~~ 2802
- 117) L. SCHOTTE
Arkiv Kemié 1955, 8, 457
- 118) G. DARZENS
C.R. Acad. Sci. 1811, 152, 1601
- 119) HUANG-MINLON
J. Amer. Chem. Soc. 1946, 68, 2487
- 120) Organic Syntheses vol. 46, p. 28
- 121) G. FONTAINE
Ann. Chim. (Rome) 1968, 3, 179
- 122) D. CAGNIANT, P. FALLER ET P. CAGNIANT
Bull. Soc. Chim. Fr. 1961, p. 2410

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
Avant-propos	1
I — Introduction	2
II — Analogues hétérocycliques des dihydro indénothiïnes et tétrahydro indénothiïpines	12
II 1 — Synthèse des composés de structure (I)	13
II 2 — Synthèse des composés de structure (II)	19
II 3 — Caractérisation spectrographique des composés hétérocycliques de structures (I) et (II)	27
II 3 A — Spectrographie ultraviolette	27
II 3 B — Résonance magnétique nucléaire	36
II 4 — Réactivité des composés (I) et (II)	44
III — Analogues bihétérocycliques du phénanthrène	49
III 1 — Synthèse des composés (III)	50
III 2 — Synthèse des composés (IV)	53
III 3 — Caractéristiques spectroscopiques des composés (III) et (IV)	55
III 3 A — Spectrographie ultraviolette	56
III 3 B — Spectrographie de résonance magnétique nucléaire	60
III 4 — Réactivité des hétérocycles (III) et (IV) vis-à-vis de l'acétylation selon Friedel-Crafts	63
Partie expérimentale	68
I — Techniques générales utilisées	69

	<u>Page</u>
II – Analogues oxygénés des dihydro indéno thiinnes et tétrahydro indéno thiépinnes	71
II 1 – Synthèse des composés hétérocycliques A 12 et A 13	71
1) Composés A 1 et A 2	71
2) ω – [benzo (b) furyl – 3 thio] alcanœiques A 3, A 4 et A 5	72
3) Cyclisation des acides A 4 et A 5	72
4) Réduction des cétones A 10 et A 11	73
II 2 – Synthèse des composés hétérocycliques A 23 et A 24	76
1) Sel de lithium du benzo (b) furyl – 2 thiol A 16	76
2) Condensation avec les esters ω – halogénés	76
3) Acides A 19 et A 20	76
4) Cyclisation des acides A 19 et A 20	77
5) Réduction des cétones A 21 et A 22	78
II 3 – Acétylation des composés hétérocycliques A 12, A 13, A 23 et A 24	80
III – Analogues bihétérocycliques du phénanthrène	83
III 1 – Synthèse des composés A 31 et A 34	83
1) Chloro – 3 formyl – 2 benzo (b) furanne	83
2) Condensation avec les ω – mercaptoalcanoïques	83
3) Cyclisation des acides A 28 et A 29	83
III 2 – Synthèse des composés hétérocycliques A 44, A 38, A 41 et A 47	86
1) Condensation du dérivé lithié A 16 avec les composés carbonylés α – halogénés	86
2) Cyclodeshydratation des composés A 37, A 40, A 43 et A 46	87
III 3 – Acétylation des composés hétérocycliques de structure (III) et (IV)	90
1) Acétylation des composés hétérocycliques de structure (III)	90
2) Acétylation des composés hétérocycliques A 38, A 41 et A 44	90
Conclusion	93
Bibliographie	96