HAL
open science

Caractère énamine comparé des (pyrrolidine-1 yl) et (morpholine-1yl)-3benzo (b) furanne, -thiophène et sélénophène

Jean Weber

▶ To cite this version:

Jean Weber. Caractère énamine comparé des (pyrrolidine-1 yl) et (morpholine-1yl)-3benzo (b) furanne, -thiophène et sélénophène. Chimie organique. Université Paul Verlaine - Metz, 1975. Français. NNT : 1975METZ001S . tel-01775581

HAL Id: tel-01775581
https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01775581v1

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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

THESE

présentée

A l'U.E.R. "SCIENCES EXACTES ET NATURELLES"

DE L'UNIVERSITÉ DE METZ

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE SPECIALITÉ (IIIème Cycle)

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE - METZ

N° inv.	1975001 S
Cote	S/M3 75/1
Loc	

Mention Chimie Organique

par

Jean WEBER

Maître ès-Sciences

CARACTERE ENAMINE COMPARE DES (PYRROLIDINE-1 YL) ET (MORPHOLINE-1 YL) -3 BENZO (b) FURANNE, -THIOPHENE ET -SELENOPHENE

Soutenue le 21 novembre 1975 devant la commission d'examen

Présidente :	**Madame D. CAGNIANT**	Professeur
Examinateurs :	**Monsieur M. RENSON**	Professeur
	Monsieur B. GROSS	Maître de Conférences
	Monsieur P. FALLER	Maître de Conférences

UNIVERSITE DE METZ

Président : M. LONCHAMP Jean-Pierre

U.E.R. "Sciences Exactes et Naturelles"

Directeur : M. RHIN Georges

PROFESSEURS :

M.	LONCHAMP	Jean-Pierre	T.T.P. Physique
M.	BARO	Raymond	T. Physique
Mme	CAGNIANT	Denise	T.T.P. Chimie
M.	LERAY	Joseph	P.S.C. Physique
M.	BLOCH	Jean-Michel	T. Chimie
M.	KLEIM	Roland	P.S.C. Physique
M.	CHARLIER	Alphonse	P.S.C. Physique
M.	TAVARD	Claude	P.S.C. Physique
M.	WENDLING	Edgar	P.S.C. Chimie
M.	BAUDELET	Bernard	P.S.C. Physique

MAITRES DE CONFERENCES

M.	CERTIER	Michel	Physique
M.	WEBER	Jean-Daniel	Mécanique
M.	CARABATOS	Constantin	Physique
M.	FALLER	Pierre	Chimie
M.	RHIN	Georges	Mathématiques
Mme	SEC	Antoinette	Mathématiques
M.	DAX	Jean-Pierre	Mathématiques
M.	SCHMITT	Bruno	Mathématiques
M.	PLUVINAGE	Guy	Physique
M.	HEIZMANN	Jean-Julien	Physique

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE :

M.	YUEN	Christophe	Mathématiques

OCTOBRE 1975

Le présent travail a été effectué dans le laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de METZ. Que Madame D. CAGNIANT, Directeur de ce laboratoire, qui me fait l'honneur d'assumer la présidence de ce jury, trouve ici l'expression de ma gratitude.

Je tiens également à remercier Monsieur M. RENSON, Professeur à l'Université de LIEGE et Monsieur P. GROSS, Maître de Conférences à l'Université de NANCY I, qui ont bien voulu accepter de juger ce travail.

A Monsieur P. FALLER, Maître de Conférences à l'Université de METZ, qui a dirigé ce travail et m'a toujours prodigué aide et conseils, j'exprime ma profonde gratitude.

Ma reconnaissance est particulièrement acquise aussi à Madame WUNSCH pour le soin et la patience qu'elle a apportés à la bonne présentation de ce travail, ainsi qu'à mes camarades chercheurs, enseignants et techniciens de la Faculté des Sciences et de l'Institut Universitaire de Technologie pour l'aide et l'amitié qu'ils m'ont toujours témoigné.

A mes parents

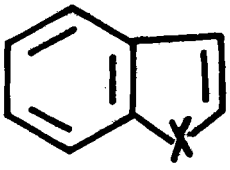
A ma femme

A mon fils

A tous ceux qui me sont chers

INTRODUCTION

La réactivité chimique des benzo/_b_/dérivés d'hétérocycles pentagonaux 1(X) est étroitement liée à l'aromaticité de la molécule.



1(X)

Les valeurs numériques actuellement admises des indices de liaison et densités en électrons π concernant 1(O) et 1(S) sont résumées dans le tableau 1 /_valeurs de F. MOMICCHIOLI et coll. (1) et O. CHALVET et coll. (2)_/.

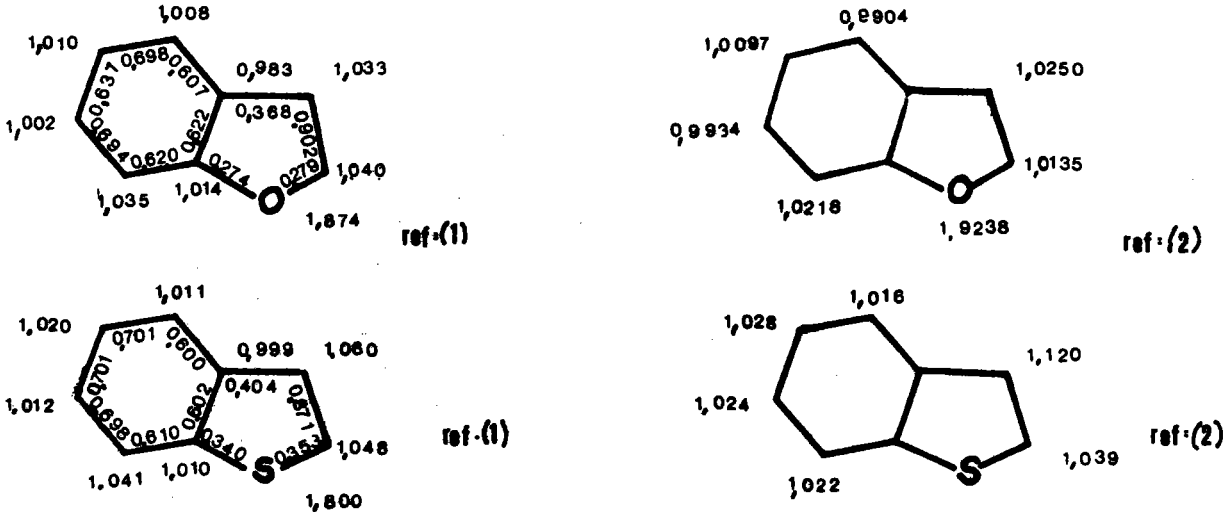


Tableau 1

Indices de liaison et densité en électrons π des systèmes 1(X).

Ces résultats montrent :

- la faible délocalisation de la liaison 2-3 du benzo[b]furanne 1(O) (indice de liaison 0,902) conférant à cette liaison un caractère éthylénique prononcé ;
- une délocalisation plus importante pour le benzo[b]thiophène 1(S), donc une aromaticité accentuée de l'hétérocycle (indice de liaison 0,871).

En série séléniée, les données actuelles ne permettent pas encore de proposer un diagramme moléculaire aussi précis que dans les deux autres cas, cependant la réactivité de la position-2 du benzo[b]sélénophène 1(Se) semble rapprocher celui-ci du benzo[b]furanne plutôt que du benzo[b]thiophène (3).

D'une façon générale, on admet que le degré d'aromaticité de l'hétérocycle varie dans le sens :

$$1(S) \geqslant 1(Se) > 1(O)$$

Ces diagrammes moléculaires, valables uniquement pour les benzo[b]hétérocycles non substitués, sont évidemment perturbés par l'introduction de substituants.

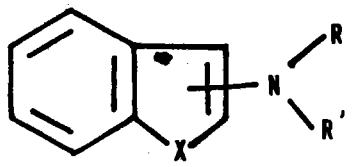
La nature de cette perturbation dépendra à priori de trois facteurs :

- a) site de substitution
- b) nature du substituant
- c) nature de l'hétéroatome

Les études déjà faites dans ce sens concernent essentiellement les séries oxygénée et sulfurée.

Le groupement amine (primaire, secondaire ou tertiaire), de par son effet mésomère (+M) important, est intéressant à cet égard :

- soit pour orienter l'entrée d'un nouveau substituant (exemple : synthèse du bromo-4 benzo[b]thiophène par bromuration sélective en -4 du (N-acylamino)-5 benzo[b]thiophène (4)) ;
- soit pour augmenter la réactivité de l'hétérocycle vis-à-vis des réactifs électrophiles.



2(X) X = O.S.Se

RR': alcoyle

Ainsi peut-on prévoir que des amines du type 2(X) doivent présenter un sommet 2 ou 3 très réactif et qu'elles *pourraient se comporter en énamines* plutôt qu'en amines aromatiques, isologues des α- et β-naphtylamines.

Certaines difficultés de préparation des amino-2 (ou -3) benzo[b] hétérocycles 2, associées sans doute à leur grande réactivité ou à leur faible stabilité, expliquent probablement et ne fut-ce qu'en partie, le nombre relativement modeste de travaux consacrés à cette classe de composés.

Très récemment les propriétés particulières de telles amines ont été mises à profit dans la condensation avec le diméthyl dicarboxylate d'acétylène pour préparer des benzo[b] oxépinnes et -thiépinnes via des dérivés. cyclobutaniques initiaux (5) (schéma 1).

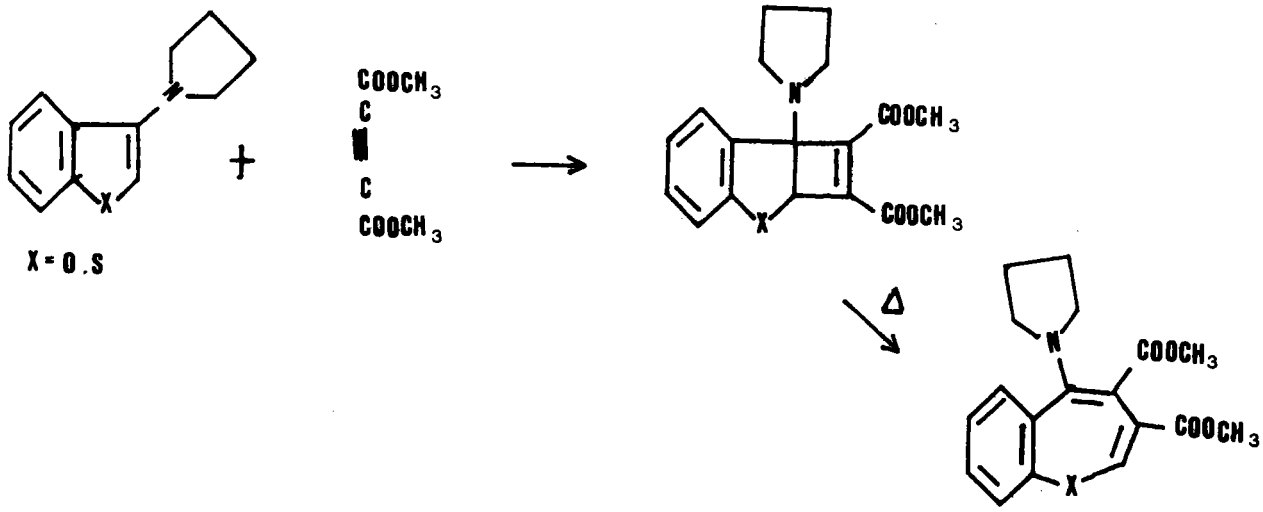


Schéma 1

Chwang T. WIE et coll. (6) avaient observé de leur côté en 1968 que les amino-2 furanne,-pyrrole et -thiophène, dans leurs réactions avec les halogénures aliphatiques, se comportent comme *des énamines plutôt que comme des amines aromatiques* (schéma 2).

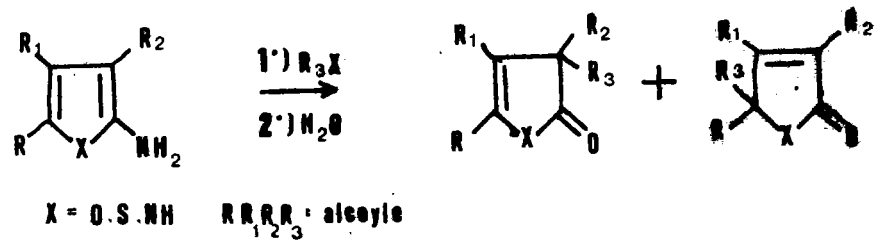


Schéma 2

Enfin CHIPPENDALE et coll. (7), indépendemment de l'étude entreprise par nous, signalèrent en 1974 l'acylation des pypéridinyl-2 et -3 benzo/_b_/ thiophène dans les conditions d'acylation des énamines.

Si donc, ces diverses observations laissaient bien augurer de la possibilité d'utilisation de ces amines 2 comme énamines, aucune étude systématique et comparée des séries oxygénée, sulfurée et séléniée (O, S, Se) ne semblait avoir été entreprise.

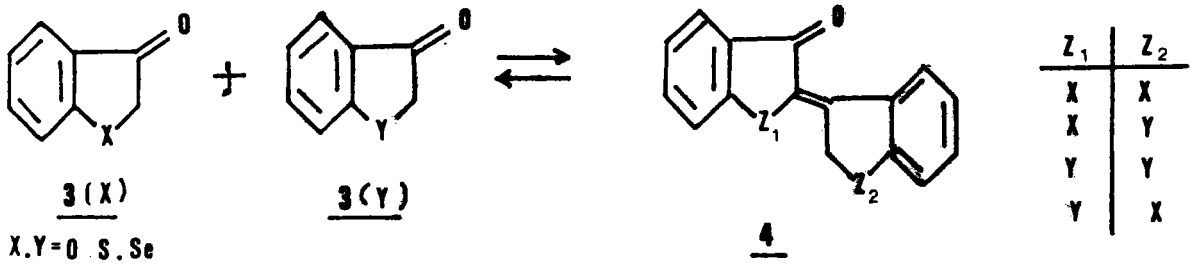
C'est ce qui motiva le choix de ce thème de recherche , qui portera sur les points suivants :

- préparation des amines 2
- comparaison de leurs propriétés spectroscopiques
- réactivité chimique vis-à-vis de quelques réactifs classiques de la fonction énamine
- variation de la réactivité en fonction de la nature de l'hétéroatome X.

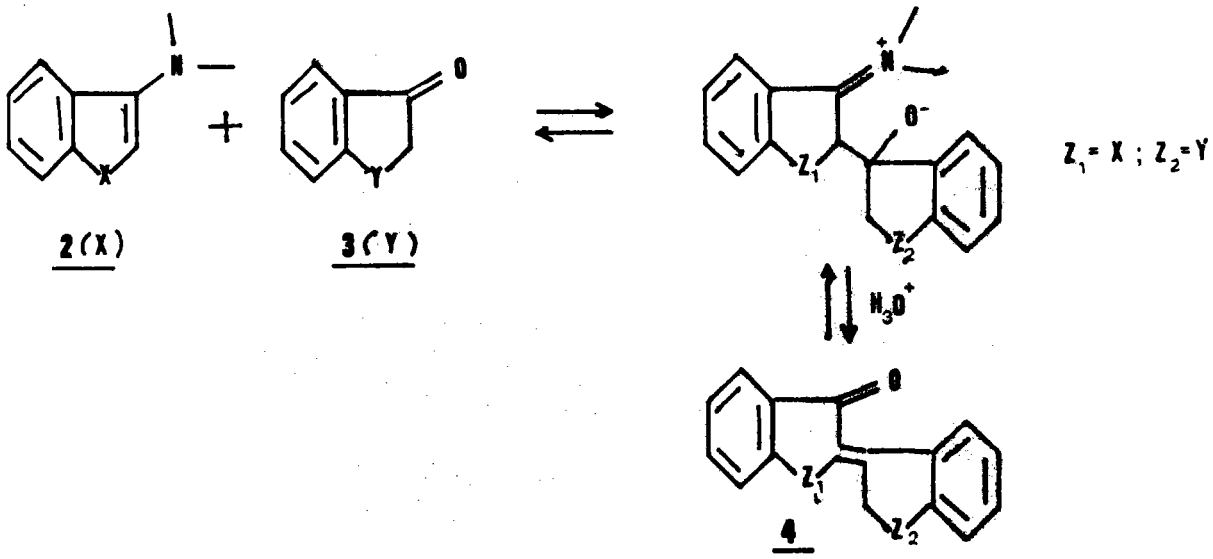
Par la suite le symbole 2(X) désignera uniquement les benzohétérocycles -3 substitués, seules séries traitées dans le cadre de ce travail.

Remarque :

Signalons qu'à l'origine l'idée d'utiliser ces amines 2 en tant qu'énamines s'était présentée lors d'un problème de condensation sélective des cétones 3 en benzylène-dérivé 4.



Ce type de condensation s'avérant fort peu sélectif, nous espérions tourner la difficulté en utilisant l'une des cétones sous forme d'énamine.



RAPPEL DES PRINCIPALES PROPRIETES DE LA FONCTION ENAMINE

La fonction *énamine* est essentiellement caractérisée par la possibilité de résonance du doublet électronique non liant de l'azote et de la paire π de la double liaison éthylénique, schématisée par les formes mésomères limites (I) et (II) (schéma 3). Un réactif électrophile sera donc susceptible de s'additionner concurremment sur le carbone β ou sur l'azote.

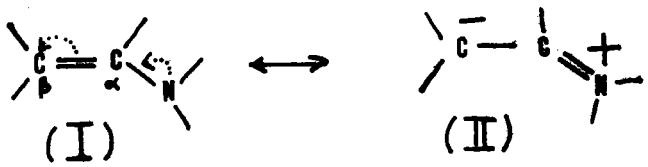


Schéma 3

Plusieurs revues récentes dressent un catalogue fort complet des réactions effectuées grâce à cette fonction (8, 9, 10). A la suite de ces excellentes monographies, nous soulignerons simplement les deux principaux types de réactions avec quelques exemples significatifs.

- *L'alcoylation* des énamines peut se faire par addition
  - d'halogénures d'alcoyle
  - d'oléfines activées

Le schéma 4 illustre quelques réactions classiques dans ce domaine.

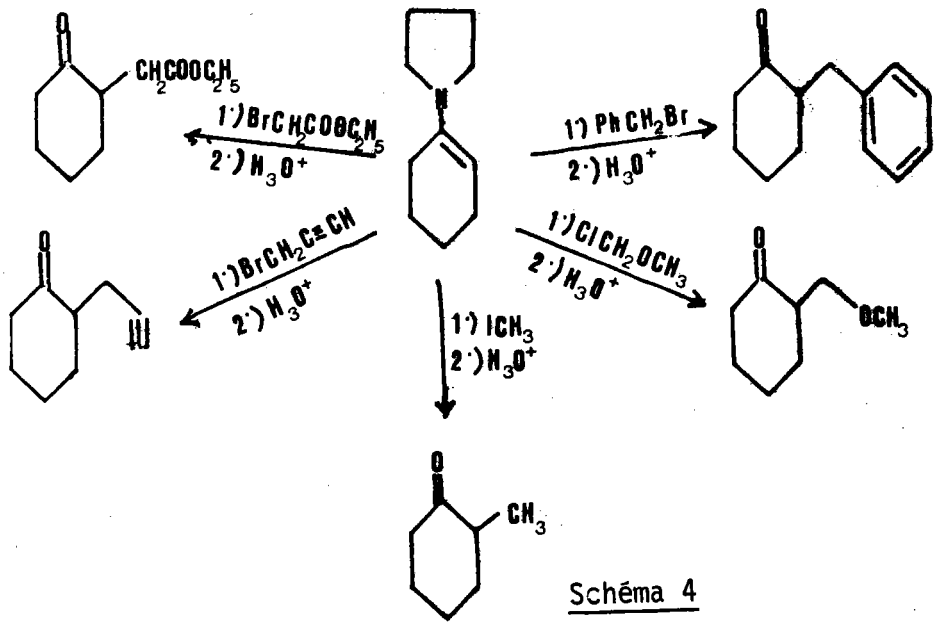


Schéma 4

Les réactions d'acylation sont également importantes, les principaux agents acylants étant :

- les chlorures d'acides
- les anhydrides
- les chlorures de sulfonyle

Une application élégante de l'acylation aux dépens de la fonction énamine, est par exemple la synthèse d'acides gras selon le schéma 5 (11) :

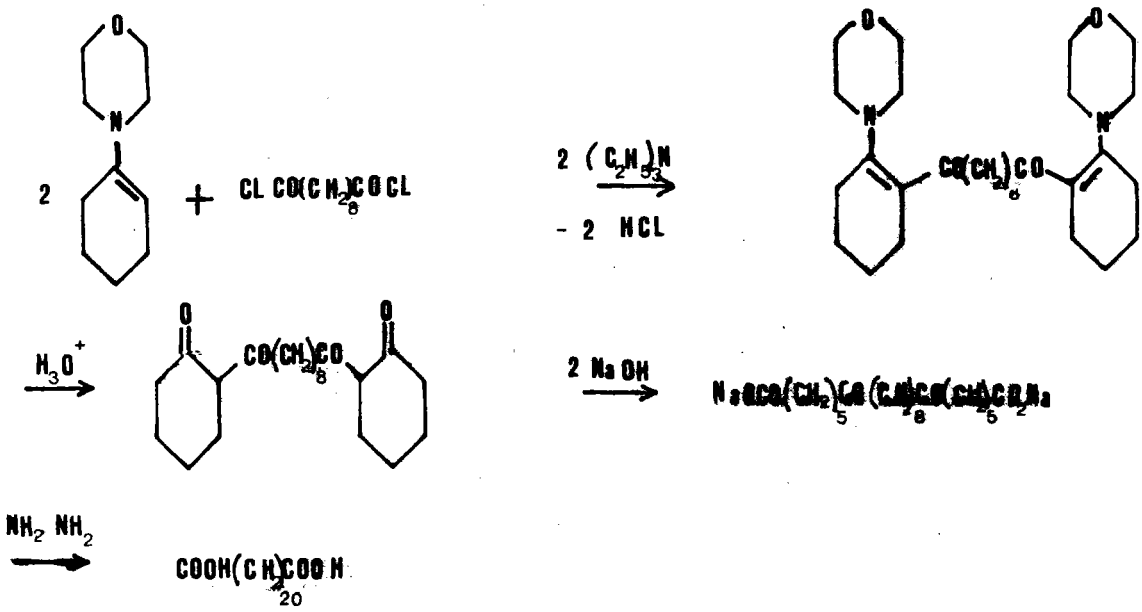


Schéma 5

L'addition des chlorures de sulfonyle aliphatiques conduit, selon les conditions, à des sulfones cycliques ou non, facilement hydrolysées en sulfones cétoniques (schéma 6) (12).

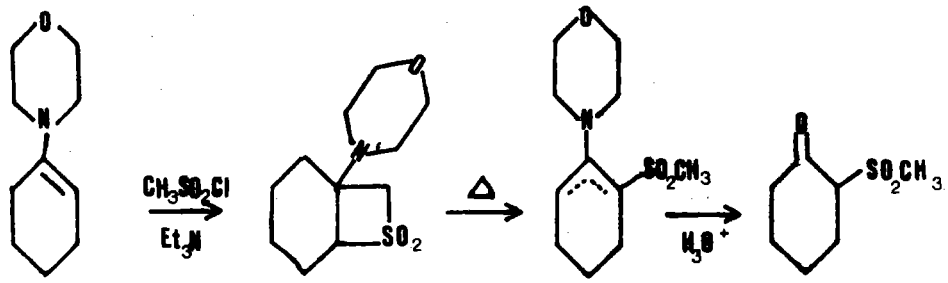


Schéma 6

On peut souligner également qu'un des avantages de l'utilisation des énamines dans la synthèse organique est d'éviter les catalyseurs basiques ou acides trop violents et d'orienter différemment certaines réactions de substitution électrophile, avantages illustrés dans les réf. (13) et (14) et sur lesquels nous reviendrons plus en détail (chap. III).

Si, à ces amines, nous comparons maintenant les *amines aromatiques tertiaires*, il est évident que l'augmentation de la densité électronique par délocalisation de la paire non liante de l'azote n'affecte plus un seul carbone, mais l'ensemble du cycle aromatique et plus particulièrement *les sites ortho et para*. On constate cependant que cette *activation est généralement insuffisante* pour concurrencer sérieusement l'azote face à des réactifs électrophiles, comme le montrent les deux exemples suivants (schéma 7) (15).

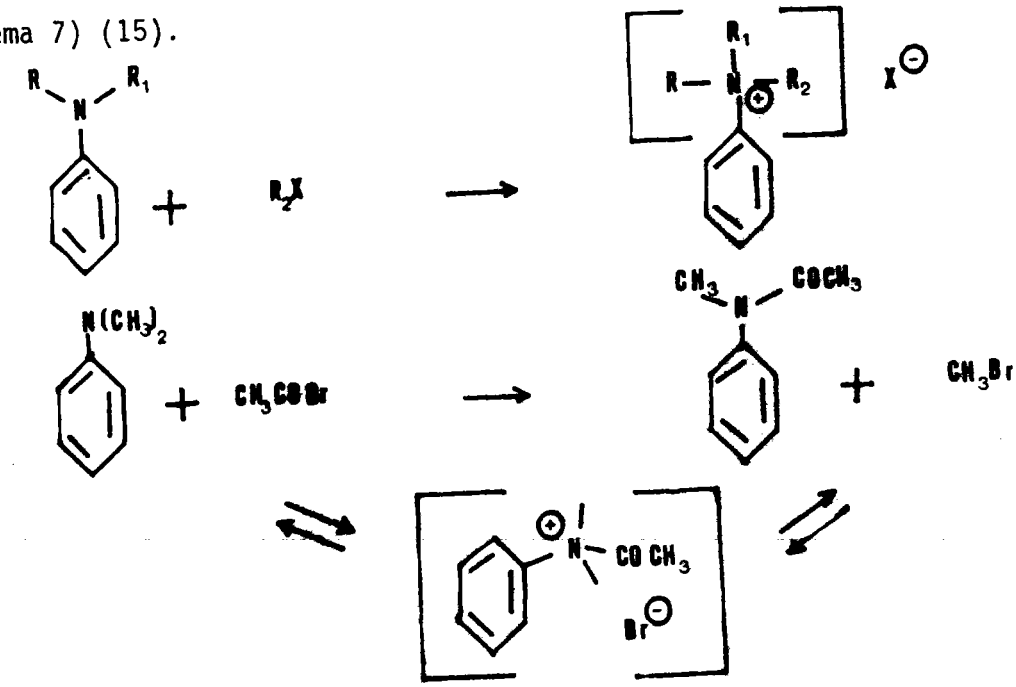


Schéma 7

Les différences essentielles entre énamines et amines aromatiques peuvent être résumées de la façon suivante :

Réactif	Comportement des énamines	Comportement des amines aromatiques
proton halogénure d'alcoyle agents acylants hydrolyse acide	-C protonation -C alcoylation -C acylation hydrolyse en cétone de départ	N-protonation N-alcoylation N-acylation formation de sel d'ammonium stable

Pour essayer d'évaluer d'une façon un peu plus précise le caractère d'énamine des composés 2 nous avons adopté le plan d'étude suivant :

- Préparation et propriétés physiques des pyrrolidinyle 2(X) et morpholinyle 2'(X)
  - 3-benzo[b]hétérocycles (O, S, Se).

- Comportement des composés 2 en milieu acide

  - Détermination du site de protonation par spectrographie
  - Mesure des basicités en vue d'étudier l'influence de l'hétéroatome sur les propriétés acido-basiques des amines 2
  - Etude de la facilité d'hydrolyse

- Etude de l'alcoylation

  - par les halogénures d'alcoyle activés
    - bromure de benzyle
    - bromure d'allyle

  - par les oléfines activées
    - méthyle vinyle cétone
    - acrylate de méthyle

- Etude de l'acylation

  - par le chlorure d'acétyle
  - par l'anhydride acétique
  - par le chlorure de méthane sulfonyle

Bien d'autres réactifs étaient susceptibles de fournir des résultats intéressants, mais dans un souci de progression par ordre de difficultés croissantes,nous avons délibérément choisi de nous en tenir ici aux plus simples.

CHAPITRE I :

PYRROLIDINYL- ET MORPHOLINYL- DERIVE 2 ET 2' : SYNTHESE, PROPRIETES PHYSIQUES ET SPECTROSCOPIQUES

A) PREPARATION

Les exemples de synthèse d'énamine sont très nombreux et les méthodes variées. La technique la plus courante est celle de HERR et HEYL (17) : condensation d'une amine secondaire avec un aldéhyde ou une cétone, l'eau formée étant éliminée par distillation azéotropique eau-benzène.

Les dérivés-3 aminés des benzo[b]-furanne,-thiophène et -sélénophène sont relativement peu connus. Le (pyrrolidine-1 yl)-3 benzo[b]-thiophène 2(S) ne fut préparé qu'en 1962 par VAN ZYL et de JONGH (18), avec un rendement médiocre (7 %), par condensation du bromo-3 benzo[b]thiophène avec la pyrrolidine (schéma I.1).

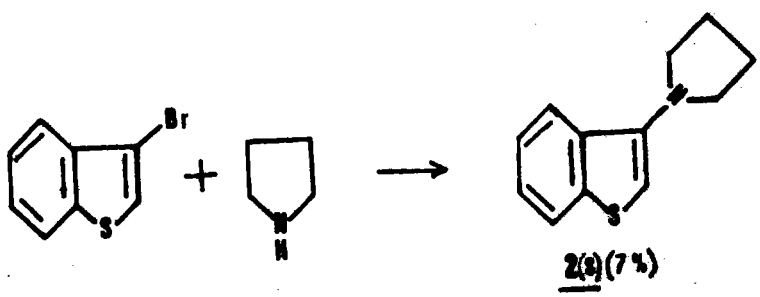


Schéma I.1

En 1972 REINHOUDT et coll. (19) préparèrent (le pyrrolidine-1 yl)-3 benzo[b]furanne 2(O) selon la méthode de HERR et HEYL, mais n'en précisèrent aucune propriété physique ou spectroscopique.

A notre connaissance aucun dérivé-3 aminé du benzo[b] -sélénophène n'est signalé à ce jour.

La généralisation de la méthode de HERR et HEYL aux benzo[b] hétérocycles sulfuré et sélénié 1(S) nous a permis de rendre la préparation des amines 2(X) quasi-quantitative* .

Il faut noter cependant que la facilité de condensation, composé carbonylé-amine ,dépend largement de la basicité de cette dernière (voir plus loin). Ainsi les rendements avec la pyrrolidine sont excellents; avec la morpholine ils ne sont acceptables qu'en série oxygéné et séléniée (40-50 % après 8-48 h de reflux en milieu toluène), et très très faibles en série sulfurée.

D'une façon générale la réactivité des cétones 3 vis-à-vis des bases pyrrolidine et morpholine suit la séquence :

O > Se > S

Si la condensation directe de l'amine secondaire avec l'acétate d'énol de la cétone 3(X) (ces cétones étant précisément obtenues par hydrolyse acide ou basique des acétates d'énol correspondants) laissait d'abord espérer une simplification de la méthode, les essais entrepris furent très décevants et cette voie, efficace en d'autres circonstances (20), dut être abandonnée.

Quelles sont les considérations qui nous ont guidés dans le choix des amines secondaires ?

La facilité de condensation avec les dérivés carbonylés d'une part, la réactivité de l'énamine formée(ou nucléophilie du carbone-2) d'autre part. Ces deux facteurs dépendent directement de la basicité de l'amine et de son encombrement (21). On sait par ailleurs que parmi les amines secondaires simples, pyrrolidine et morpholine représentent deux extrêmes assez caractéristiques (pKa pyrrolidine : 11,11 ; pKa morpholine : 8,36 (22,23)) et sont d'ailleurs très couramment utilisées pour préparer des énamines très ou, au contraire, peu réactives, selon le cas.

---

* *La stabilité thermique relativement faible de ces amines fait tomber les rendements à 50-60 % si l'on cherche à les purifier par distillation sous vide insuffisant (1 mm de Hg).*
Cette opération n'est généralement pas indispensable pour obtenir le composé à l'état de pureté suffisante (contrôlée par RMN ou chromatographie sur plaque) en vue de synthèses ultérieures.

Dans l'évaluation des éventuelles propriétés d'énamine des amines 2(X), il nous a également paru souhaitable au départ d'examiner à l'aide de ces deux exemples (morpholine et pyrrolidine) l'influence de la base aminée ; ainsi l'effet de protonation par exemple est significatif de la différence de comportement des deux séries. Par contre, comme nos premières expériences ont montré que la réactivité en tant qu'énamine est relativement affaiblie (surtout en série sulfurée et séléniée), comme par ailleurs la préparation des morpholinyl -dérivés n'est guère aisée, nous n'avons examiné du point de vue alcoylation, acylation etc... que les pyrrolidinyl -dérivés.

B) PROPRIETES GENERALES DES AMINES 2 et 2'

Les amines 2 et 2' sont relativement sensibles à l'air et s'oxydent facilement. Il est donc prudent de les préparer et de les conserver à l'abri de la lumière et sous atmosphère inerte. Par abandon sur une plaque de chromatographie se développent,après 2 à 4 h,de belles colorations caractéristiques du système hétérocyclique (couleurs et Rf sont données en partie expérimentale).

Tous les composés 2 et 2' peuvent être caractérisés par leurs sels formés avec l'acide perchlorique. Ils conduisent généralement aussi à la formation de complexes par transfert de charge avec la trinitro-2,4,7 fluorénone, complexes caractérisés par leur coloration noire contrastant avec la couleur jaune orangée de ces mêmes dérivés dans le cas des benzo[b]furanne et analogues non substitués.

On observe cependant que si 2(S) et 2(Se) donnent lieu à formation d'un dérivé liquide coloré avec l'acide picrique,seul le composé 2(O) fournit un dérivé cristallisé.

C) PROPRIETES SPECTROGRAPHIQUES

Nous comparons les propriétés spectrographiques dans les trois séries hétérocycliques tant dans un souci d'analyse structurale que dans celui de relever un éventuel parallélisme entre une (ou des) propriété(s) spectrographique(s) et la réactivité chimique.

Résonance magnétique du proton (RMN)

Le tableau I.1 résume les déplacements chimiques des protons des composés 2 et 2'. Si l'identification complète pour le composé méthyl-5 dérivé 2(S,Me-5) ne soulève aucun problème, l'attribution des protons dans les systèmes de spin ABCD des autres composés est plus délicate et nous ne sommes pas en mesure de faire état d'arguments définitifs en faveur de l'une ou l'autre des solutions possibles.

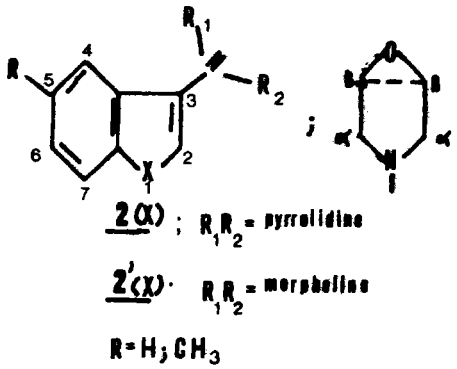


Tableau I.1

Déplacements chimiques des composés 2 et 2' en solution dans CCl_4 ; concentration : 0,2 mole/l ; réf. interne : TMS.

Composé	δH_2	δH_4	δH_7	δH_5	δH_6	δH_α	δH_β
2(O)	7,04(s)	7,80(m)	massif centré à 7,35			3,20(m)	1,84(m)
2(S)	6,22(s)	8,01(m) ou	7,85(m)	1/2 (δH_5 + δH_6) 7,37(m)		3,46(m)	2,0 (m)
2(S,Me-5)	6,14(s)	7,75(s)	7,67(d)	–	7,15(d)	3,41(m)	2,0 (m)
2(Se)	6,66(s)	8,00(m) ou	7,96'm)	1/2 (δH_5 + δH_6) 7,32(m)		3,32(m)	1,92(m)
2(O)	7,20(s)		massif complexe entre 7,10 et 7,80			3,03(m)	3,86(m)
2'(S,Me-5)	6,65(s)	7,59(s)	7,74(d)		7,24(d)	3,13(m)	3,83(m)
2'(Se)	7,10(s)	7,92(m) ou	7,81(m)	1/2 (δH_5 + δH_6) 7,39(m)		3,03(m)	3,87(m)

(m) = massif ; (s) = singulet ; (d) = doublet.

En conséquence, lorsque nous comparons l'évolution d'une différence de déplacement chimique, nous nous limitons au proton 2 et aux protons cyclaniques.

C'est précisément le déplacement de ce proton 2, par rapport au benzohétérocycle non substitué, qui semble à priori susceptible de fournir une indication quant au caractère nucléophile du carbone-2. Dans les vraies énamines l'accroissement de charge sur ce carbone se traduit par un effet de blindage du proton correspondant, de l'ordre de 1,5 à 2 ppm. Nous donnons, à titre d'exemple, les valeurs observées dans le cyclopentène et la pyrrolidine énamine correspondante (schéma I.2).

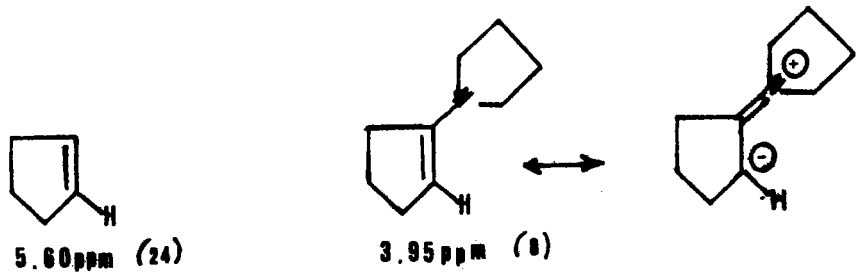


Schéma I.2

Composé n°	$\Delta\ \delta H_2$ (blindage)	$\delta H_\beta - \delta H_2$	$\delta H_\beta - \delta H_\alpha$
2(0)	0,48	- 5,20	- 1,36
2(S)	1,07	- 4,20	- 1,46
2(S,Me-5)	1,15	- 4,18	- 1,42
2(Se)	1,24	- 4,75	- 1,40
2'(0)	0,32	- 3,34	0,83
2'(S,Me-5)	0,65	- 2,82	0,70
2'(Se)	0,80	- 3,23	0,84

- Différence de déplacements chimiques $\Delta\delta H_2$ du proton -2 des hétérocycles 1 et 2.

- Déplacements chimiques relatifs de H_2 et H_α par rapport à H_β comme référence interne.

Tableau I.2

Le tableau I.2 montre l'évolution de la différence de déplacement chimique du proton -2 des hétérocycles 1 et 2.

Dans les composés 2 et 2' l'introduction du groupement amine provoque un blindage nettement plus faible du proton 2. Par ailleurs cet effet électronique dépend de la nature de l'hétéroatome X d'une part, de la basicité du cycle azoté d'autre part. Une simple corrélation entre cet effet et le caractère nucléophile du carbone-2, c'est-à-dire du caractère d'énamine des composés 2, entraînerait le classement suivant : Se > S > O.

Or, la réactivité comparée des dérivés 2 vis-à-vis des électrophiles classiques (voir chap. III et IV), infirme cette conclusion et montre que l'ordre de réactivité est en fait : O > Se > S. Ceci semble signifier que la contribution de la forme purement "énamine" II des composés 2 dépendra de façon plus complexe de la nature de l'hétéroatome. Des formes mésomères comme I, III ou IV sont probablement à prendre aussi en considération (schéma I.3).

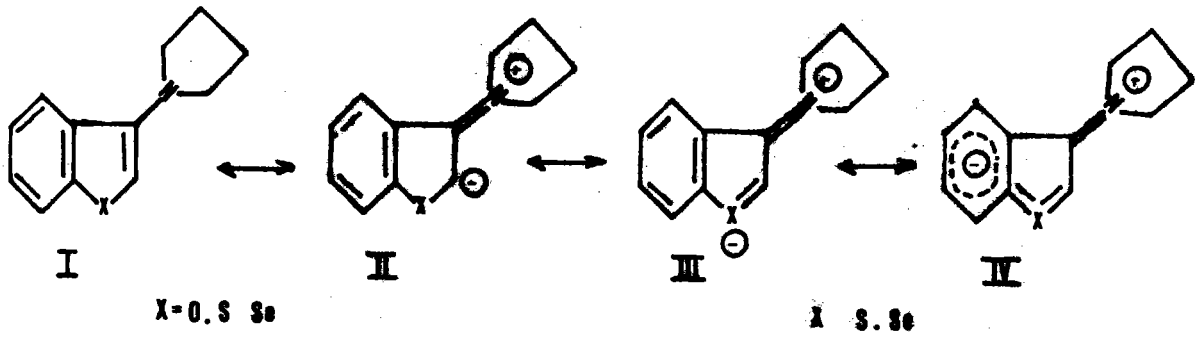


Schéma I.3

L'examen du comportement des protons H_2 et H_α (par rapport à H_β comme référence interne) suggère les conclusions suivantes (Tableau I.2) :

- le caractère de double liaison carbone-azote ne semble que peu dépendant de l'hétéroatome X ;
- ce caractère semble suffisamment peu prononcé pour permettre à température ambiante, un échange rapide des positions α et α', contrairement à ce qui sera noté plus loin à propos des sels de ces amines.

Spectroscopie ultra-violette

L'influence de substituants sur les spectres UV des benzo[b] hétérocycles a été très étudiée, notamment en série benzo[b]thiophénique (25) et benzo[b]furannique (26, 27, 28, 29). Récemment les spectres UV de quelques dérivés acétylés et aroylés du benzo[b]sélénophène ont été discutés (30a,b).

L'utilisation des spectres UV à des fins d'étude comparative entre les systèmes π du naphtalène et des benzo hétérocycles 1 fait l'objet d'un grand nombre de publications. Différents auteurs (31, 32) ont ainsi montré les grandes similitudes existant entre le naphtalène et les composés 1.

Cependant des restrictions s'imposent immédiatement dans ce genre de raisonnement par analogie. Si, en effet, la molécule de naphtalène présente une symétrie permettant de mettre en évidence l'influence de substituants en position 1 ou 2 affectant les bandes α ou *p*, liées elles-mêmes a une polarisation soit transversale, soit longitudinale, une telle symétrie fait évidemment défaut dans le cas des systèmes 1 (schéma I.4). Par conséquent les raisonnements analogiques utilisés pour interpréter l'influence des substituants en position 3 ou 2 des hétérocycles 1 exigent un certain nombre de précautions.

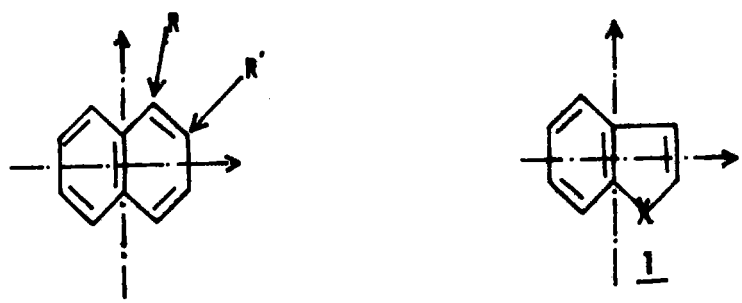


Schéma I.4

Ces réserves faites, on peut néanmoins essayer d'interpréter l'évolution des spectres électroniques des composés 2 en fonction de la nature de l'hétéroatome. Dès 1951 PLATT (32) avait établi une corrélation spectroscopique basée sur les positions et les intensités des bandes UV, situant graduellement les composés 1 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 ; dans l'autre cette paire serait délocalisée, ce qui le rendrait "comparable" au naphtalène.

On aurait alors entre ces deux extrêmes la gradation :

styrène - benzo[b]furanne - benzo[b]thiophène - naphtalène.

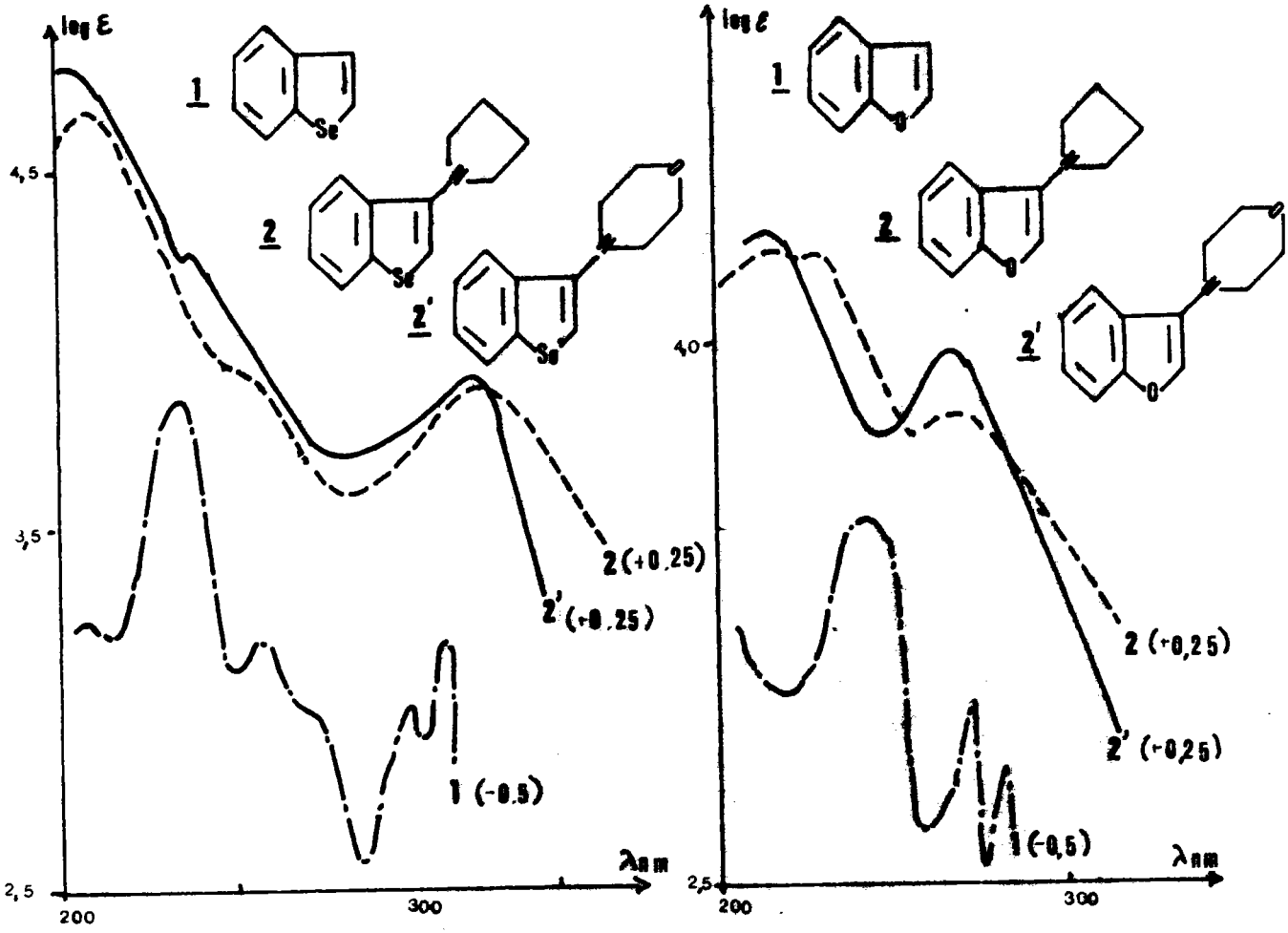
PLATT assimile ainsi le benzo[b]furanne à un ortho vinyl phénol et le benzo[b]thiophène au naphtalène.

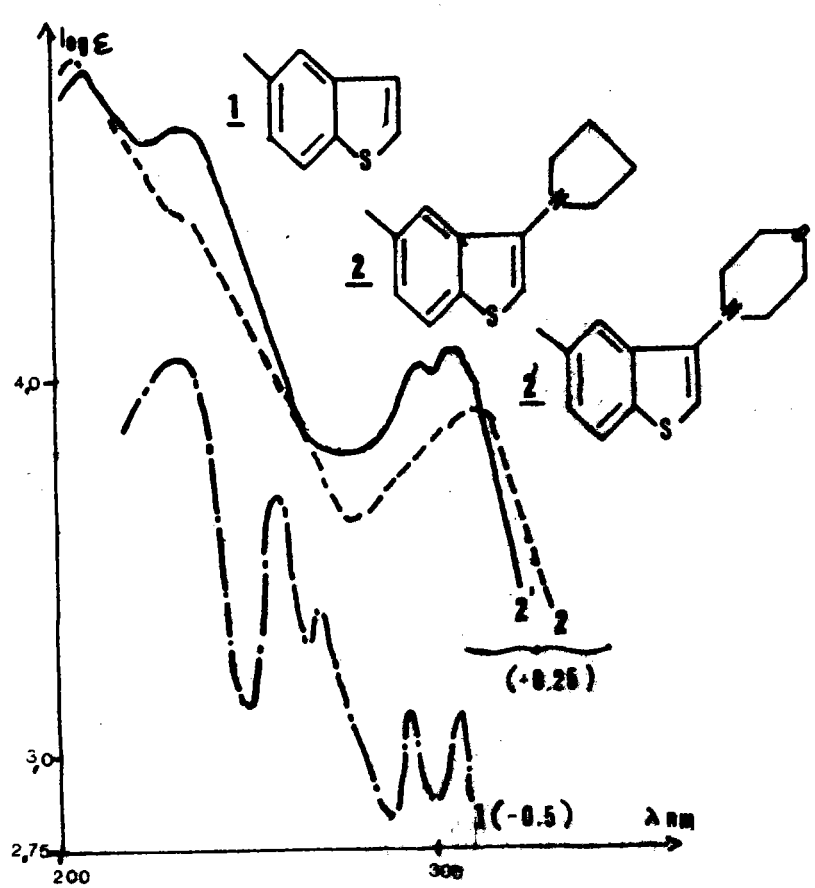
Les spectres des amines 2 et 2' sont donnés dans la planche I.1 et dans le tableau I.3 (solvants : éthanol 95 % pour les composés 2', cyclohexane pour les composés 2 plus sensibles à l'hydrolyse).

	1(X)	2(X)	2'(X)
X=O	243(4,00) 274(3,40) 280(3,38)	220(4,08) 278(3,64)	214(4,05) 266(3,70)
X=S,Me-5	230(4,35) 258(3,97) 266(3,67) 291(3,25) 303(3,34)	230(4,20) 310(3,60)	230(4,40) 304(3,80)
X=Se	232(4,31 258(3,67) 295(3,53) 304(3,70)	220(4,34) 316(3,74)	204(4,40) 311(3,80)

Tableau I.3

Spectres U.V comparés des benzohétérocycles non substitués 1(X) et des composés 2(X) et 2'(X) (λ max en nm ; log ε entre parenthèses).





solvants :

2(O) : C_6H_{12}

2(S,5-CH_3) : EtOH

2(Se) : EtOH

(+0,25) et (-0,50) signalent le decalage des spectres sur l'echelle des log ε

PLANCHE I.1

L'effet de l'introduction du substituant amine (+ M) en position 3 des benzohétérocycles 1 se traduit par l'exaltation de la bande *p* qui vient recouvrir les bandes α de plus grandes longueurs d'ondes. Le tableau I.4 donne les valeurs comparées de ces déplacements.

Déplacements bathochrome de la bande *p* en passant du benzodérivé au composé 2(X).		
Naphtalène	40 nm →	α- naphtylamine
Benzofuranne	32 nm →	2(O)
Benzothiophène	54 nm →	2(S)
Benzosélénophène	58 nm →	2(Se)

Tableau I.4

Sous cet aspect les dérivés 2 et 2' se comportent donc essentiellement comme des amines aromatiques (isologues des α naphtylamines), l'effet bathochrome du chromophore étant plus important en séries sulfurée et séléniée qu'en série oxygénée.*

Afin de vérifier notre interprétation des résultats expérimentaux, J.F. MULLER a effectué une étude théorique de ces amino-3 benzo[b] hétérocycles 2(X) suivant la méthode SCF MO-PPP.**

Les paramètres utilisés sont ceux proposés par FABIAN et ZAHRADNICK (33a) ; les valeurs des longueurs de liaison sont celles communément admises (33b). L'influence des cycles pyrrolidinique et morpholinique a été négligée.

**Ceci ne fait que confirmer des constatations bien connues, déjà signalées par PLATT, puis plus tard par O. CHALVET et ROYER (2) quant au comportement particulier de 1(O) et 1(S).*

***Que Monsieur J.F. MULLER qui nous a aimablement autorisé à faire état de ces résultats trouve ici l'expression de mes remerciements amicaux pour ce travail et les fructueuses discussions permettant son exploitation.*

Moyennant ces hypothèses, on obtient les valeurs suivantes pour les spectres théoriques des hétérocycles 2(X) (tableau I.5).

N° de l'amine	longueur d'onde en nm		
	bande p	bande α	bande β
2 (O)	300	285	238
2 (S)	305	290	248
2 (Se)	310	293	255

Tableau I.5

Valeurs théoriques des longueurs d'ondes des bandes d'absorption des composés 2(X)

Nous retrouvons dans ces spectres calculés, le déplacement bathochrome des bandes *p* qui viennent recouvrir les bandes α d'intensité moindre (le calcul montre que cette bande n'est pas permise) ; ce recouvrement, seulement entrevue sur les spectres enregistrés, est ainsi confirmé pour les calculs qui montrent nettement le rapprochement des énergies des deux bandes α et *p*.

D) PARTIE EXPERIMENTALE

TECHNIQUES GENERALES UTILISEES

Méthodes 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 "traitement usuels" nous désignons : extraction par un solvant ; lavage à l'eau, par une solution chlorhydrique ou de soude selon le cas. séchage sur sulfate de sodium, évaporation du solvant.

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 cyclohexane-acétate d'éthyle en proportions variables.

Les cas particuliers seront précisés.

Température d'ébullition et de fusion

Les points de fusion instantanée (Finst) sont déterminés par projection sur banc chauffant Koffler. Dans les autres cas on utilise la platine chauffante de Koffler sous binoculaire.

Les analyses centésimales ont été effectuées au laboratoire sur l'appareil CHN d'Hewlett-Packard.

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

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
f : acétone/chlorure de méthylène
d : diéthyl éther

b) Dérivés caractéristiques

DNPH : dinitro-2,4 phénylhydrazone
TNF : complexe avec la trinitro-2,4,7 fluorénone
Picrates : complexe avec l'acide picrique

Déterminations spectrographiques

a) Spectres infrarouges

- Sur appareil Beckman IR 5A, en solution dans le CCl_4 avec la concentration usuelle de 100 mg par ml (épaisseur de la cuve : 0,1 mm).

- Sur appareil Perkin-Elmer IR 457 en utilisant la technique du pastillage (KBr).

b) Spectres UV

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

c) Spectres RMN

- Sur appareil Perkin-Elmer R 12, dans le solvant approprié (CCl_4, $CDCl_3$, CF_3COOH) à une concentration voisine (50-100 mg/ml), avec le TMS comme référence interne. Les déplacements chimiques ne sont pas extrapolés à dilution infinie et sont donnés en ppm.

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

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

/¯2H_7 Benzo/¯b_7furannone-3, -thiophène-3 et -sélénophénone-3 3(X) : ces cétones sont préparées aisément selon (34) (35).

Méthyl-5 /¯2H_7benzo/¯b_7-thiophène-one-3 : obtenu par cyclisation du méthyl-4 thioanisole selon (36).

Pyrrolidine-1 yl dérivés 2(X) : obtenus par réaction des cétones précédentes avec la pyrrolidine. Le mode opératoire étant unique (au facteur temps près), nous décrivons à titre d'exemple la préparation de 2(Se).

(Pyrrolidine-1 yl)-3 benzo/¯b_7sélénophène 2(Se) :

25g (0,125 mole) de /¯2H_7benzo/¯b_7sélénophène-one-3 et 18g (0,250 mole) de pyrrolidine sont dissous dans 150 ml de benzène anhydre et chauffés pendant 3 h avec distillation azéotropique eau-benzène.

Le benzène restant est évaporé sous vide. Le liquide résiduel, distillé sous 1 mn de mercure fournit 28,7 g de (pyrrolidine-1)-3 benzo/¯b_7sélénophène 2(Se) (Rdt = 60 %).

L'amine est conservée sous vide au froid et à l'abri de la lumière.

Les résultats expérimentaux sont réunis dans le tableau I.9.

(Morpholine-1 yl) dérivés 2' :

La condensation des cétones 3 avec la morpholine (en excès) est obtenue par ébullition prolongée (jusqu'à 48 heures) dans le toluène anhydre. L'eau formée est éliminée par distillation azéotropique.

Dans ces mêmes conditions les cétones sulfurées 3(S) ne réagissent pratiquement pas. En catalysant la réaction par l'acide *p*-toluène sulfonique en milieu toluénique, on obtient différents produits d'oxydation et de condensation. Finalement on chauffe à reflux durant la nuit la cétone 3(S) dans un grand excès de morpholine et en atmosphère inerte. Après addition de toluène, l'eau formée est éliminée par distillation azéotropique. Le produit résiduel est repris à l'éther, lavé, séché. Par distillation sous vide (E_{1m} : 158-60°), suivie de recristallisation dans l'éthanol, on isole le morpholinyle dérivé 2'(S,Me-5) avec un très mauvais rendement.

Perchlorates des amines 2 et 2'

L'amine est dissoute dans l'éther anhydre. A cette solution, refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte et sous agitation l'acide perchlorique (à 70%).

Le perchlorate précipite immédiatement de la solution. Il est séparé par filtration. La réaction est quantitative.

L'attention doit être attirée sur *le danger que peuvent représenter ces perchlorates :* si la décomposition explosive de très faibles quantités sur le banc Kofler reste parfaitement inoffensive, un échantillon d'environ 2 g contenu dans un pillulier a explosé violemment lors du séchage, à température ambiante, dans un dessicateur, ce dernier étant entièrement pulvérisé. Il est donc recommandé de ne préparer et stocker ces sels que par petites quantités de l'ordre de 0,1 g.

Comportement des amines 2 et 2' en chromatographie sur plaque.

Absorbant : Kieselgel 60 PF 254 Merck épaisseur 0,25 mm, solvant de développement : acétate d'éthyle - éther de pétrole 1/10.

Composé	Rf.	Coloration
2(O)	0,14	rose violacé *
2(S)	0,21	vert turquoise **
2(S,Me-5)	0,21	vert turquoise**
2(Se)	0,20	brun * *
2'(O)	0,37	incolore
2'(S,Me-5)	0,47	incolore
2'(Se)	0,43	incolore

*après 30 mn à l'air
** après 4-5 h à l'air

Tableau I.6

Tableau I.7a

Constantes physiques des amines 2(X)

Composé	Rd^t (*)	Propriétés physiques	Formule brute	ANALYSE	C%	H%	N%
2(O)	50	E_1 : 144 F : 29(e)	$C_{12}H_{13}NO$ (183,24)	calc. tr.	78,58 78,42	7,09 7,12	7,65 7,52
2(S)	60	$E_{1,5}$: 155	$C_{12}H_{13}NS$ (203,30)	calc. tr.	70,91 71,09	6,45 6,54	6,89 6,94
2(S,Me-5)	70	$E_{1,5}$: 162 F : 65(e)	$C_{13}H_{15}NS$ (217,33)	calc. tr.	71,78 71,25	6,90 6,67	6,44 6,32
2(Se)	60	E_1 : 150	$C_{12}H_{13}NSe$ (250,20)	calc. tr.	57,55 57,40	5,19 5,02	5,59 5,60
2'(O)	35	E_1 : 132 F : 41(Et)	$C_{12}H_{13}NO_2$ (203,23)	calc. tr.	70,91 69,72	6,45 7,16	6,69 6,68
2'(S,Me-5)	trace	F : 108(Et)	$C_{13}H_{15}NOS$ (223,83)	calc. tr.	69,69 69,52	6,70 6,40	6,25 6,35
2'(Se)	40	E_1 : 160 F : 68(Et)	$C_{12}H_{13}NOSe$ (269,43)	calc. tr.	54,14 54,41	4,92 5,23	5,26 5,19

* *Rendements calculés après distillation.*

Tableau I.7b

Constantes physiques des dérivés cristallisés de 2(X) et 2'(X)

Composé	Formule brute	Forme physique	F° inst.	ANALYSE	C%	H%	N%
2(O), $HClO_4$	$C_{12}H_{14}ClNO_5$ (283,70)	crist.incolores(d)	240**	calc.	49,79	4,97	4,94
				tr.	49,16	4,84	4,66
,picrate	$C_{18}H_{16}N_4O_7$ (400,34)	crist.jaunes(Et)	137	calc.	51,92	3,87	13,46
				tr.	50,86	3,72	12,91
2(S), $HClO_4$	$C_{12}H_{14}ClNO_4S$ (303,76)	crist.bruns(d)	174**	calc.	47,44	4,64	4,61
				tr.	43,58	4,58	4,14
,TNF	$C_{25}H_{18}N_4O_7S$ (518,50)	crist.noirs(b)	148	calc.	57,92	3,50	10,81
				tr.	56,32	3,90	9,49
2(S,Me-5) ,$HClO_4$	$C_{13}H_{16}NO_4S$ (317,86)	crist.jaunes(d)	180**	calc.	49,13	5,08	4,41
				tr.	49,62	4,96	4,45
,TNF	$C_{26}H_{20}N_4O_7S$ (532,52)	aiguilles noires(b)	146	calc.	58,65	3,79	10,52
				tr.	60,61	3,84	9,83
2(Se) ,$HClO_4$	$C_{12}H_{14}ClNO_4Se$ (350,66)	crist.jaunes(d)	252**	calc.	59,01	3,85	15,70
				tr.	58,69	3,81	15,00
,TNF	$C_{25}H_{18}N_4O_7Se$ (565,39)	crist.noirs(b)	142	calc.	53,10	3,21	9,91
				tr.	52,75	3,39	9,83
2'(O),$HClO_4$	$C_{12}H_{14}NO_6$ (300,26)	poudre incolore(b)	222**	calc.	47,45	4,64	4,61
				tr.	46,12	4,88	4,45
2'(S,Me-5) ,$HClO_4$	$C_{13}H_{16}NO_5S$ (332,78)	poudre jaune (b)	230**	calc.	46,91	4,55	4,21
				tr.	46,93	4,22	4,02
2'(Se),$HClO_4$	$C_{12}H_{14}NO_5Se$ (366,66)	poudre brune(b)	241**	calc.	39,38	3,84	3,82
				tr.	38,19	4,03	3,52

**décomposition

CHAPITRE II :

COMPORTEMENT ACIDO-BASIQUE DES AMINES 2,2'

Le comportement acido-basique de la fonction "énamine" est dominé par les propriétés de ses formes mésomères limites (I) et (II).

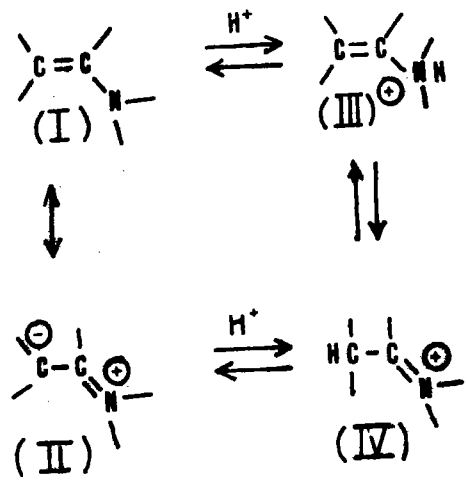


Schéma II.1

A chacune des formes mésomères correspond un acide conjugué qui est donc le résultat soit d'une N-protonation (forme ammonium III), soit d'une C-protonation (forme iminium IV).

Depuis ADAMS et MAHAN (41) il était couramment admis que les énamines *se protonaient sur le carbone en β de l'azote* sans que pour autant des arguments cohérents et définitifs aient vraiment démontré cette orientation. Ces auteurs concluaient en outre à la basicité plus grande des énamines par rapport aux amines saturées correspondantes.

STAMHUIS et coll. (42, 43) ébranlèrent ces idées en fournissant plusieurs contre-exemples ; en effet les énamines de l'isobutyraldéhyde avec la morpholine et la pyrrolidine par exemple sont données comme étant moins basiques que les amines correspondantes (tableau II.1).

AMINES	PK_a^*
$(CH_3)_2C{=}CH{-}N$	5,47**
$(CH_3)_2CH{-}CH_2{-}N$	7,82
$(CH_3)_2C{=}CH{-}N$	4,70**
$(CH_3)_2CH{-}CH_2{-}N$	10,30

* *Les pk_a donnés sont ceux des acides conjugués N-protonés.*
** *pk_a mesurés par trois méthodes différentes (spectroscopie ultra-violette, potentiométrie, cinétique).*

Tableau II.1

Exemples de pk_a d'énamines et d'amines saturées correspondantes (42)

S'appuyant sur des arguments de spectroscopie ultra-violette et des mesures cinétiques d'hydrolyse, ces auteurs démontrèrent la structure N-protonée des acides conjugués, aussi bien pour les amines que pour les énamines.

Plus récemment, HINMAN (21), reprenant l'ensemble des idées émises sur ce sujet (44, 45), démontra :

- l'influence du groupement substituant le carbone β sur la basicité de l'énamine,
- l'importance des facteurs stériques sur le site de protonation.

L'auteur expliqua la divergence des résultats expérimentaux précédents par la différence du site de protonation :

- *une énamine se protonant sur l'azote est moins basique que l'amine correspondante* en raison de la délocalisation partielle du doublet non liant de l'azote ;
- *une énamine se protonant sur le carbone semble par contre plus basique que l'amine saturée correspondante* sans que cette constatation expérimentale soit théoriquement clairement comprise.

Il importe donc de ne comparer que des choses comparables, c'est-à-dire de ne comparer entre elles, du point de vue basicité, que *des amines présentant le même site de protonation.*

Pour le moment nous retiendrons simplement qu'en milieu acide, les *énamines* seront *généralement* C-protonées (21)*.

Le doublet électronique de l'azote *des amines aromatiques* est lui aussi conjugué avec le système π du noyau aromatique, augmentant la densité électronique essentiellement sur les carbones en ortho et en para. Cependant la protonation d'une amine aromatique aura *toujours lieu sur l'azote,* la formation de sels d'ammonium étant même la plus simple et la plus générale des réactions de ces composés (15).

Nous avions entrepris l'étude acido-basique des amines 2 avec les objectifs suivants :

- déterminer le site de protonation,
- mesurer les constantes d'acidité des amines 2 en fonction de la nature de l'hétéroatome
- étudier l'hydrolyse des amines 2.

**Exception faite des C-protonations défavorisées par des conditions stériques [voir STAMHUIS et coll. (42, 43)].*

Ces trois problèmes sont liés. Nous ne pourrons, en effet, comparer les constantes d'acidité des amines 2 que si les sites de protonation sont les mêmes (se référer aux remarques d'HINMANN). La détermination de ces sites sera donc l'indispensable préambule à l'étude acido-basique. D'où le plan d'exposé adopté pour ce chapitre :

A) Détermination du site de protonation des amines 2 :

A1) par résonance magnétique nucléaire
A2) par spectroscopie infra-rouge
A3) par spectroscopie ultra-violette

B) Mesure des constantes d'acidité

C) Hydrolyse des amines 2

D) Partie expérimentale

A) Détermination du site de protonation

A.1) par résonance magnétique nucléaire

A priori, la RMN semblait être le moyen d'étude le plus précis. Cependant la bibliographie concernant la détermination du *site de protonation d'une énamine* est limitée, à notre connaissance, aux travaux de WIPPLE, CHIANG et HINMANN (44, 45) qui étudièrent la protonation d'indoles et de pyrroles diversement méthylés.

Devant l'insuffisance des données recueillies, nous avons jugé utile de réaliser une étude préliminaire de composés, de structure très proche de cel des composés étudiés, conduisant sans doute possible respectivement à une N- et à une C-protonation.

Nous avons ainsi examiné le comportement en milieu protonant des (pyrrolidine-1 yl)-1 naphtalène 5, (pyrrolidine-1 yl)-3 dihydro-2,3 benzo[b]thiophène 6 (amine saturée correspondant à 2(S)), et des énamines de l'indanone (pyrrolidine et morpholine) 7 et 8. On peut ainsi raisonnablement espérer disposer de deux structures (5 et 6) entraînant la protonatio sur l'azote, et de deux autres caractérisées par une C-protonation, données qui pourront faciliter la détermination du site de protonation des amines 2.

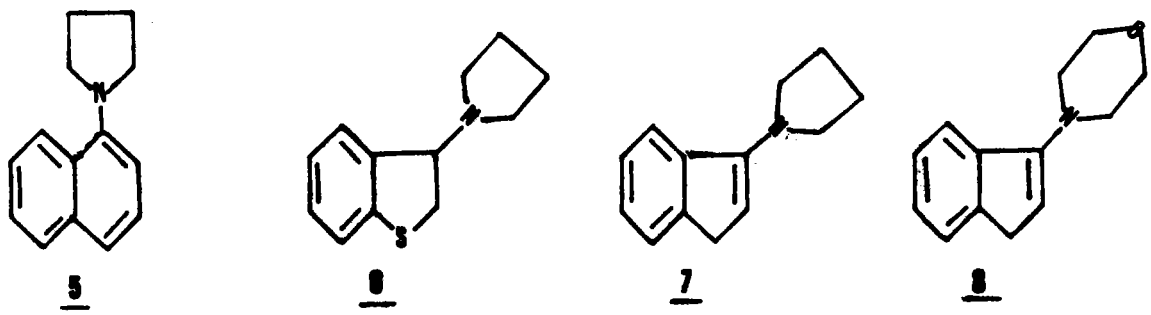


Schéma II.2

Cette étude a été conduite dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la protonation des amines 2, c'est-à-dire addition progressive d'acide trifluoracétique à une solution d'amine dans $CDCl_3$ ou aussi dissolution du perchlorate de l'amine dans CF_3COOH.

Les résultats obtenus pour ces composés 5, 6, 7, 8 sont rassemblés dans les tableaux II.2,3.

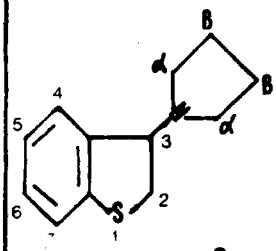
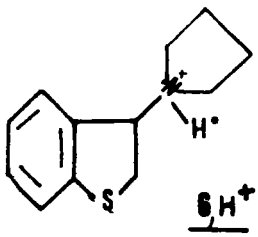
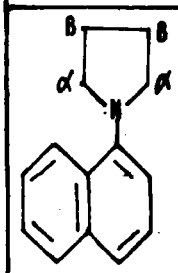
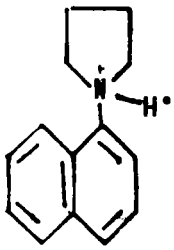
COMPOSES	protons aromatiques	H3	H2	Hα	Hβ
 6	massif centré à 7.30 ppm	4.75 (t)	3.42 (d)	2.71 (m)	1.82 (m)
 6,H+	massif centré à 7.55 ppm H° signal aplati centré à 8.8 ppm	5.25 (m)	3.85 (m)	signal aplati centré à 3.25	2.10 (m)
 5	massif centré à 7.8 ppm	—	—	3.4 (m)	2.9 (m)
 5,H+	massif centré à 8.1 ppm H° n'a pu être mis en évidence	—	—	signal aplati centré à 4.0	2.51 (m)

Tableau II.2

Spectres RMN des composés 5, 6 et de leurs formes protonées 5,H+ et 6,H+

COMPOSES	protons aromatiques	H1	H2	Hα	H8
7	massif centré à 7,35 ppm	3,25(d)	5,82(t)	3,37(massif)	1,92(massif)
7,H+	massif centré à 8,0ppm	confondus à 3,47		deux massifs centrés à 4,28 et 4,50	1,92(massif)
8	massif centré à 7,48 ppm	3,22(d)	5,90(t)	3,19(massif)	3,85(massif)
8,H+	H4: 8,25(m); H5-H6-H7: massif centré à 7,88 ppm	confondus à 3,34		deux massifs centrés à 4,17 et 4,55	4,19(massif)

Tableau II.3

Spectres RMN des composés 7, 8 et de leurs formes protonées 7,H+ et 8,H+

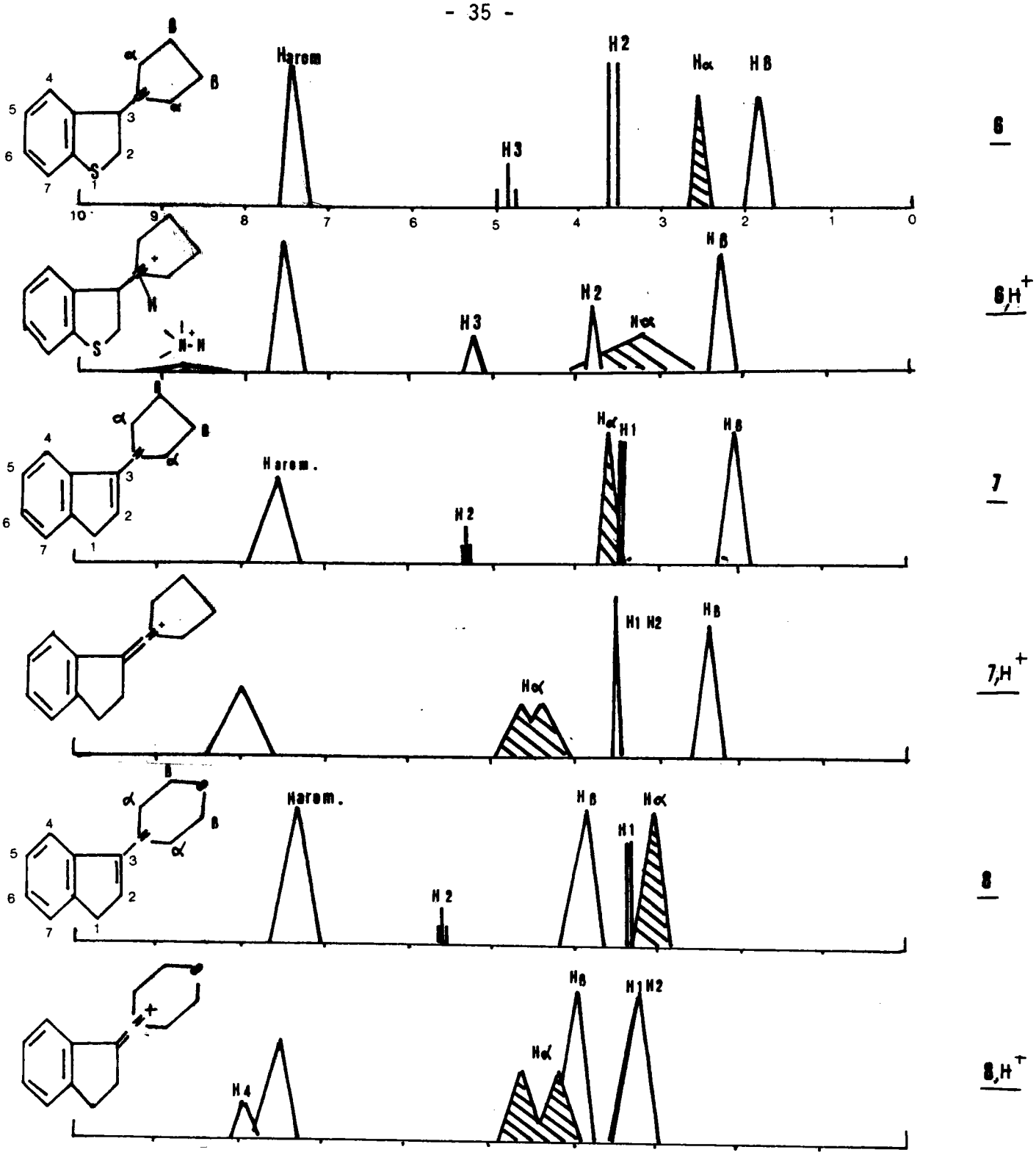


Planche II.I

Schématisation des spectres de RMN des composés 6, 6,H+, 7, 7,H+, 8 et 8,H+

(un massif complexe est symbolisé par un triangle plus ou moins large ; les constantes de couplage des doublets et des triplets ne sont pas à l'échelle).

Les données significatives qui se dégagent des tableaux II.2,3 sont les suivantes :

- *La N-protonation* semble se caractériser par une forte perturbation des protons en α de N (déblindage, massif très aplati avec perte complète de la structure fine) ; la mise en évidence du proton H-$\overset{+}{N}$ est très aléatoire (dans notre cas, apparent seulement pour 6,H^+ sous forme d'un signal très large, qui n'est quelquefois décelable qu'à l'intégration). Cette observation rejoint les conclusions de ANDERSON et SILVERSTEIN (46) étudiant la protonation de bases aminées : la forme particulière des signaux serait due à une vitesse d'échange du proton suffisamment rapide à température ambiante.

- *La C-protonation* : ici le changement le plus remarquable dans le spectre de la forme protonée par rapport à la forme non protonée est la disparition du signal *du proton* H_2 liée à l'apparition *d'un signal (singulet) correspondant à quatre protons* aux environs de 3,50 ppm. Ce singulet est attribué aux protons H_1 et H_2 de la forme protonée 7,H^+ et 8,H^+ et traduirait donc ainsi l'équivalence magnétique de ces quatre protons. Le signal des protons Hα semble se dédoubler pour former deux massifs correspondants chacun à deux protons. Une observation analogue est rapportée par HICKMOTT et HOPKINS (47) dans le cas de la réaction d'énamines d'aldéhydes avec des chlorures d'acide α, β insaturés, conduisant à des composés de type 9. Mais alors que ces auteurs attribuent ce dédoublement à la non-équivalence magnétique des deux cycles pyrrolidinium, nous y verrions plutôt la manifestation d'une non-équivalence magnétique des protons Hα et Hα' résultant d'une structure quasi figée de l'ion iminium (schéma II.3).

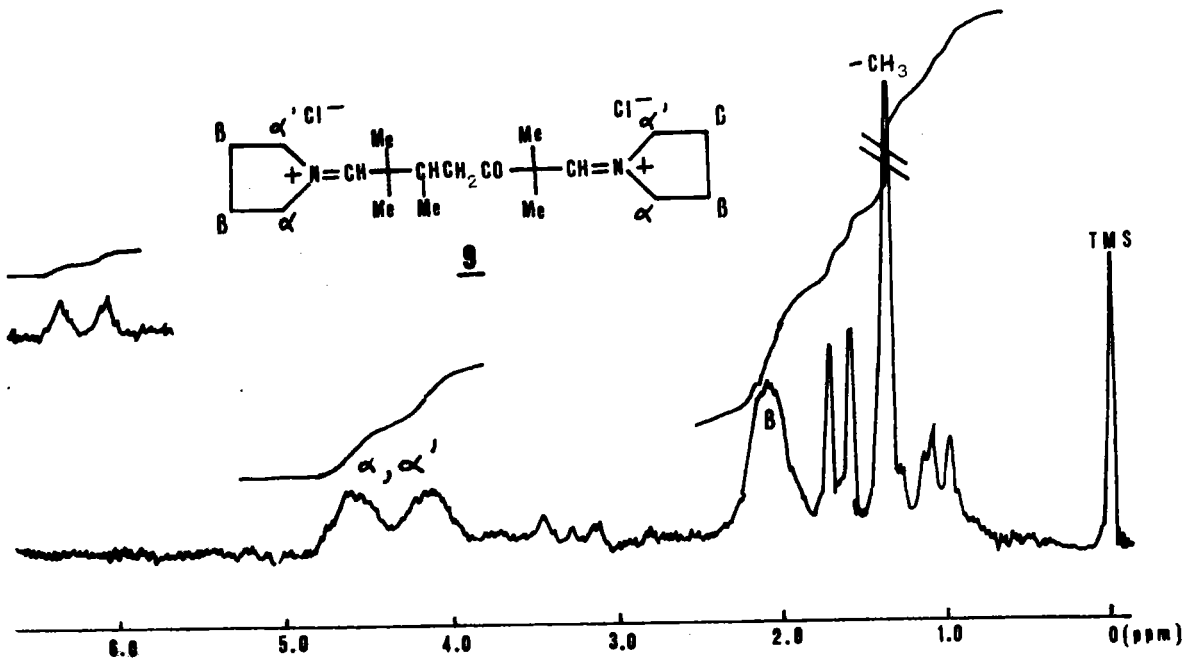


Schéma II.3

En résumé :

La N-protonation conduit à une forte perturbation des Hα (déblindage, aplatissement), perturbation liée à la vitesse d'échange du proton fixé sur l'azote (vitesse relativement grande) et qui n'est lui-même pas toujours mis en évidence.

La C-protonation se manifeste par la disparition du proton éthylénique et l'apparition d'un nouveau $-CH_2-$: de plus les Hα se dédoublent en deux massifs en raison d'une diminution des possibilités de libre rotation autour de la liaison carbone-azote. Contrairement à la N-protonation, la vitesse d'échange serait ici très lente.

Passons maintenant aux amines 2. On compare d'abord les spectres du composé non protoné et le spectre soit du perchlorate, soit du composé 2 dans $CDCCl_3$ en présence du CF_3COOH ; ensuite nous compléterons ces informations par quelques remarques sur l'évolution progressive des spectres de 2 en fonction de la concentration en acide.

Comparaison des formes protonées et non protonées de 2 et de 2'.

- Cas des pyrrolidinyl-dérivés 2 (O, S, Se) (tableaux I.1 (p. 13) et II.4 (p. 38).

On constate :
- la disparition du proton aromatique H_2
- l'apparition d'un $-CH_2-$ entre 4,5 et 5,3 ppm
- la forte perturbation des Hα dont le massif se dédouble avec perte de la structure fine
- un certain bouleversement des H aromatiques (nous y reviendrons un peu plus loin).

Le spectre de 2(O) est très représentatif et nous le donnons in extenso à titre d'exemple (planche II.2 p. 39).

Ces observations ne sont évidemment compatibles qu'avec *une C-protonation* et répondent parfaitement aux prévisions à partir de nos exemples préliminaires.

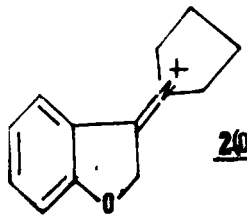
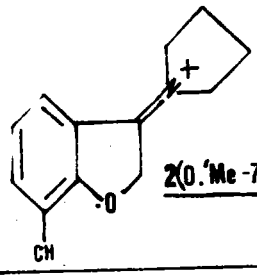
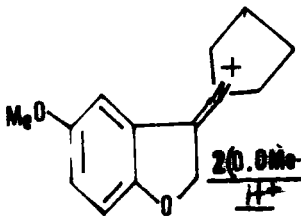
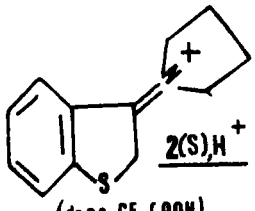
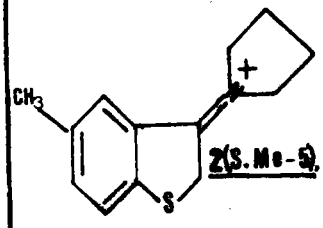
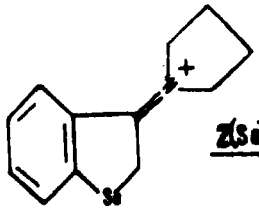
COMPOSES	protons de l'homocycle	H2	Hα	Hβ	—
 2(O),H+	H4H6 | H5H7 massif centré à 7.85 | massif centré à 7.10	5.15(s)	deux massifs centrés à 3.48 et 4.0	2.0(m)	—
 2(O,Me-7),H+	H4 | H5 | H6 7.83(d) | 7.37 (m) | 7.83(d)	5.52(s)	3.98 et 4.22 (deux massifs)	2.30(m)	$-CH_3$ 2.38(s)
 2(O,OMe-5),H+	H4 | H6 | H7 7.48(d) | 7.70 | 7.48 système AB	5.50(s)	3.90 et 4.22 (deux massifs)	2.34(m)	—OMe 3.82(s)
 2(S),H+ (dans CF_3COOH)	H4 | H5 H6 H7 7.93 (m) | massif centré à 7.30	4.17(s)	4.10 et 3.82 (deux massifs)	2.05(m)	—
 2(S,Me-5),H+	H4 | H6 H7 8.05(s) | confondus à 7.80	4.80(s)	4.0 et 4.35 (deux massifs)	2.30(m)	$-CH_3$ 2.50(s)
 2(Se),H+	H4 | H5 H6 H7 8.25 (m) | massif centré à 7.70	4.85(s)	4.35 et 4.10 (deux massifs)	2.32(m)	—

Tableau II.4 : *Déplacements chimiques en RMN des composés 2(O), 2(O,Me-7), 2(O,OMe-5), 2(S), 2(S,Me-5 et 2(Se).*

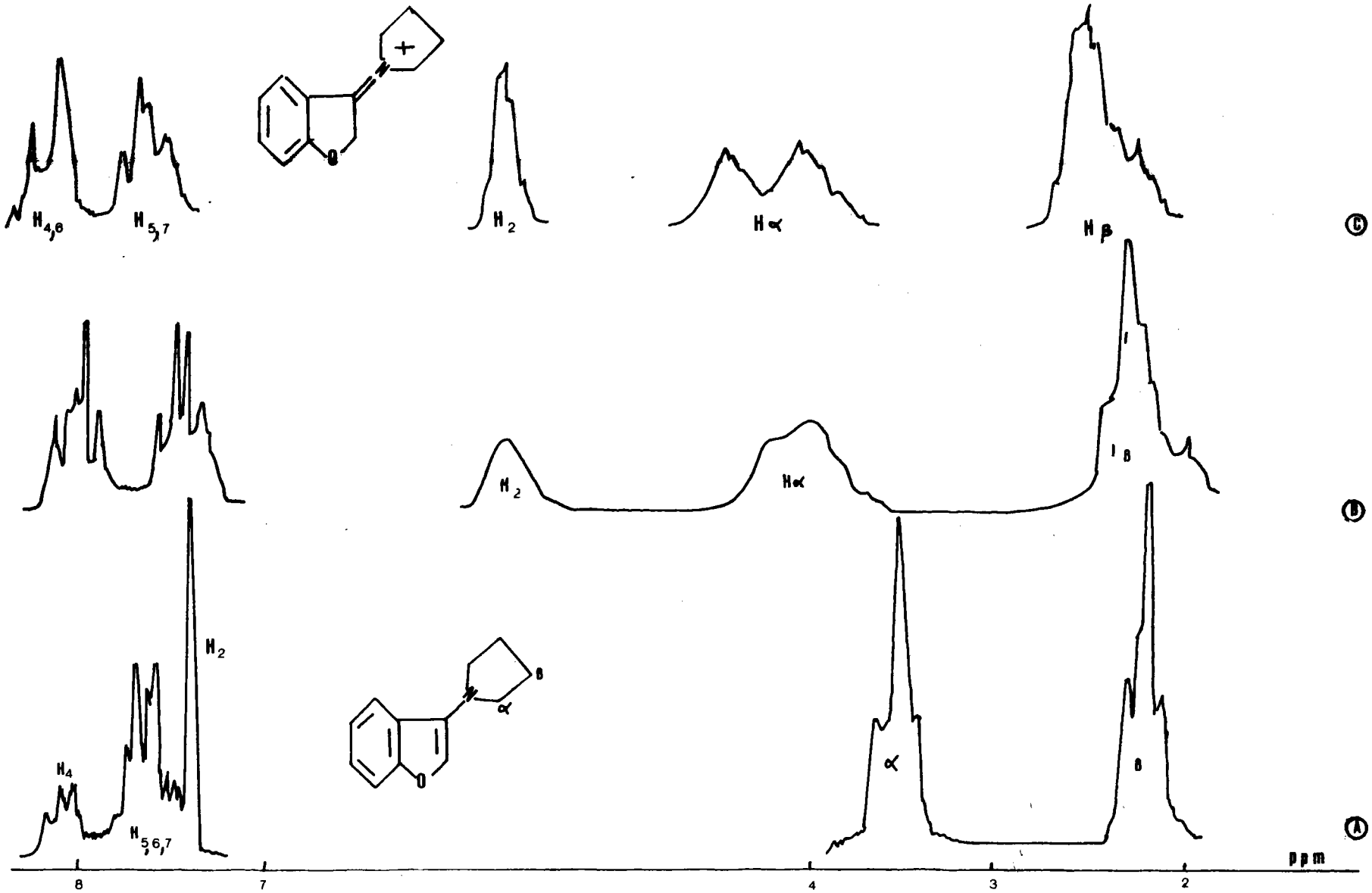


Planche II.2

Spectre RMN de 2(O) en fonction de la concentration acide
(A) : dans $CDCl_3$; (B) : dans $CDCl_3$ avec trace CF_3COOH
(C) : dans $CDCl_3$ + quantité équimoléculaire CF_3COOH.

- Cas des morpholinyl-dérivés (tableau II.5 p. 41)

(morpholine-1 yl)-3 benzo[b]furanne 2'(O) : l'effet de protonation reste le même que précédemment ;

(morpholine-1 yl)-3 benzo[b]sélénophène et -thiophène (dérivé 5 méthylé) 2'(Se), et 2'(S,Me-5) : ici la situation est radicalement différente. H_2 est simplement déblindé (effet essentiellement fonction de la concentration en acide) de même que les protons Hα et Hβ (déblindage δHα > δHβ), ce qui ne semble compatible qu'avec une N-protonation.

Donc, dans des conditions expérimentales comparables (milieu $CDCl_3$ + CF_3COOH), il apparaît clairement que seul parmi les morpholinyl-dérivés: *le composé oxygéné subisse une C-protonation tandis que les deux autres manifestent une N-protonation.*

Nous avons donc ici une illustration précise de la différence de caractère d'énamine entre ces trois composés : lorsque le groupement azoté provient d'une base relativement forte, les trois amines correspondantes se comportent vis-à-vis de la protonation comme des énamines ; lorsque le groupement azoté est moins basique, l'influence de la nature de l'hétéroatome X est déterminante dans l'orientation de la protonation et le caractère aromatique de l'hétérocycle redevient prédominant pour les séries sulfurée et séléniée.

En fait, ces conclusions doivent être quelque peu nuancées ainsi que va le montrer un examen plus attentif de *l'évolution des spectres en fonction de la concentration acide* (planches : II. 2,3,4.

en série oxygénée, 2(O) et 2'(O) : dès la première trace de CF_3COOH, on observe un brutal changement du massif Hα (alors que Hβ est très peu perturbé) et l'apparition du singulet du groupement méthylénique vers 5,25 ppm. Autrement dit, même si initialement la protonation se faisait sur l'azote* selon le schéma suivant, l'échange au profit de la forme C-protonée est tellement rapide que l'entité N-protonée ne peut être décelée dans nos conditions de travail (schéma II.4).

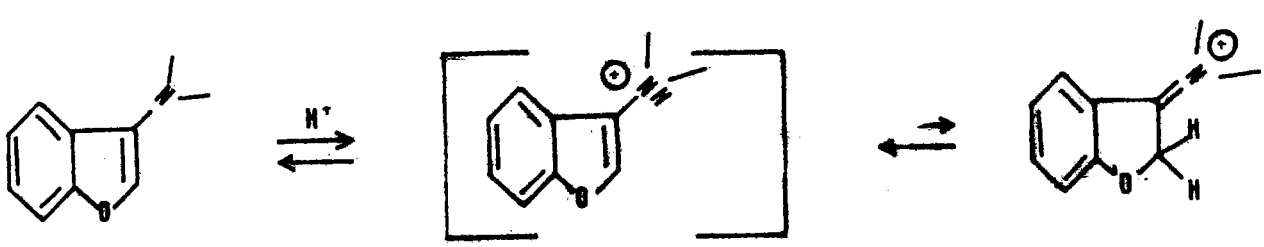


Schéma II.4

*Une telle cinétique a été démontrée dans le cas de certaines énamines vraies (46

COMPOSES	protons de l'homocycle	H2	Hα	Hβ	—
2(O)H+	H4 - H8 massif centré à 7.70 H5 - H7 massif centré à 7.20	5.25 (s)	deux massifs centrés à 3.70 et 4.10	4.20 (m)	—
2(S,Me5)H+	H4: 7.45 (s) H6: 7.15 H7: 7.60 système AB	7.68 (s)	se fondant en un seul massif centré à 4.10		$-CH_3$ 2.20 (s)
2(Se)H+	H4 H7: 8.25 (m) H5 H6: 7.85 (m)	8.80 (s)	4.15 (m)	4.45 (m)	—

Tablèau II.5

Déplacements chimiques en RMN des composés 2'(O), 2'(S,Me-5), 2'(Se) protonés.

En série sulfurée et séléniée :

Nous avions annoncé précédemment que les pyrrolidinyl-dérivés conduisaient à une C-protonation, les morpholinyl-dérivés à une N-protonation. Or en examinant à nouveau l'évolution des spectres en fonction de la concentration acide (planches II.3 et II.4) on fait les observations suivantes :

a) aux faibles concentrations en CF_3COOH, les dérivés pyrrolidiniques passent effectivement par un stade de N-protonation (simple déblindage de H_2, Hα et Hβ) (planche II.3).

b) en milieu trifluoracétique suffisamment concentré les dérivés morpholiniques eux, primitivement exclusivement N-protonés, semblent conduire à un équilibre entre les deux formes (apparition progressive de $-CH_2-$ vers 4,6-5 ppm, diminution de H_2). La complexité des spectres dans ce cas incite cependant à une certaine prudence, ce d'autant plus que dans ces conditions une O-protonation peut encore compliquer la situation (planche II.4).

Ces quelques remarques permettent donc de conclure que le site de protonation dépend simultanément de plusieurs facteurs :

a) nature de l'hétéroatome X (autrement dit, du caractère aromatique plus ou moins prononcé du benzohétérocycle)

b) nature du cycle azoté

c) nature du milieu protonant

Quant à l'évolution du caractère énamine des composés 2(X) (dans l'hypothèse où le site de protonation puisse effectivement servir de critère en ce domaine), il ressort des considérations précédentes que la classification

$$2(O) > 2(Se) \geqslant 2(S)$$

peut être admise, mais uniquement pour une base azotée donnée. Cette observation est d'ailleurs parfaitement conforme à la relation de dépendance liant la nucléophilie du carbone β et le caractère basique du cycle azoté dans le domaine des énamines : les dérivés pyrrolidiniques sont connus pour être systématiquement plus réactifs que leurs analogues morpholiniques.

Remarques concernant le comportement des protons aromatiques.

A 60 MHz une analyse détaillée du système de spin ABCD est généralement impossible. Les attributions figurant dans nos schémas résultent d'un certain nombre de recoupements et considérations générales dont le détail alourdirait inutilement ce texte. Nous voudrions simplement mettre en relief les points particuliers suivants :

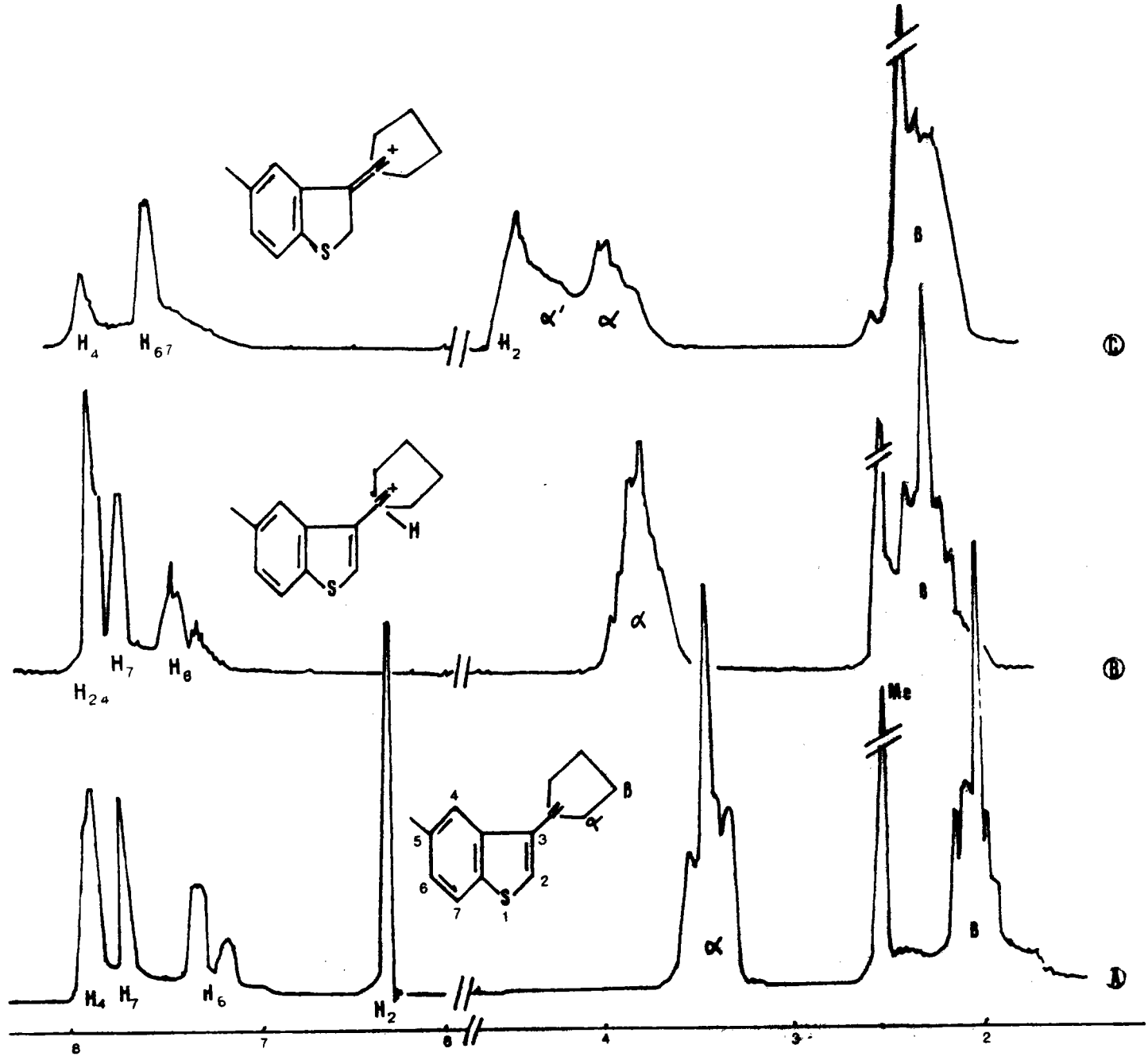


Planche II.3

Spectre RMN de 2(S,Me-5) en fonction de la concentration acide

A : dans $CDCl_3$
B : dans $CDCl_3$ avec trace de CF_3COOH
C : dans $CDCl_3$ avec un excès de CF_3COOH

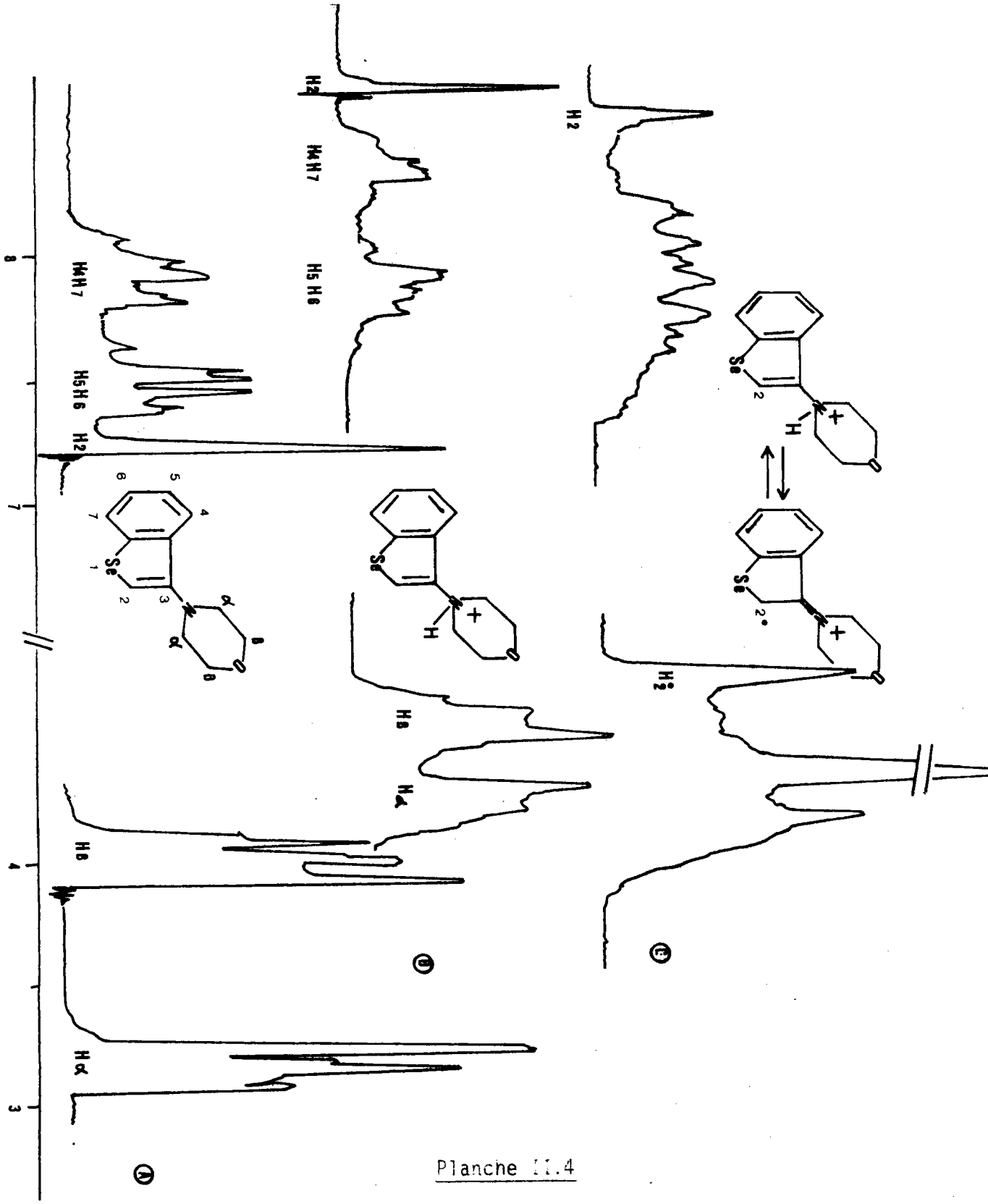


Planche II.4

Spectre RMN de 2'(Se) en fonction de la concentration acide

A : Dans $CDCl_3$

B : Dans $CDCl_3$ avec une quantité équimoléculaire de CF_3COOH

C : Dans $CDCl_3$ avec un excès de CF_3COOH

Dans les formes protonées des composés 2(S) et 2(Se) les spectres aromatiques se présentent sous forme de deux massifs, le plus complexe correspondant à 3 protons, le plus déblindé et le plus simple (doublet élargi) correspondant à 1 proton. Ce dernier peut être H_4 ou H_7. Or dans 2(S,Me-5) ce massif, réduit à un singulet élargi, ne peut être que H_4. On en conclut que dans 2(S) et 2(Se) ce proton très déblindé est aussi H_4 (l'aspect particulier étant attribué à une diminution considérable des constantes de couplage méta et para). En comparant les déplacements chimiques de 2(S,Se) et des sels correspondants, on constate donc que la protonation en C_2 se traduit dans ces deux cas par un blindage relatif de H_7 qui réintègre le massif de H_5 et de H_6.

Dans le cas du composé oxygéné 2(O) la situation est totalement différente : dans la forme non protonée nous avons ici toujours H_4 relativement déblindé, les trois autres protons aromatiques formant un seul massif. L'effet de protonation entraîne ici le déblindage d'un de ces protons, le spectre se présentant sous forme de deux massifs bien séparés correspondant chacun à deux protons. L'allure de ces massifs et l'effet de blindage de H_7 décrit précédemment suggèrent que ces deux protons les plus déblindés ne seraient pas H_4 et H_7, mais plutôt H_4 et H_5 (ou H_6). Pour le prouver nous avons eu recours à deux dérivés de 2(O) substitués sur l'homocycle, les méthoxy-5 et méthyl-7 dérivés, 2(O,OMe-5) et 2(O,Me-7) (tableau II.4). Si le système ABC de ce dernier composé montre essentiellement qu'on a encore deux protons déblindés (7,83ppm), alors que H_7 n'existe plus, le système de spin du composé 2(O,OMe-5) (type ABX simplifié, permettant une analyse de 1er ordre) démontre lui de façon catégorique, que c'est bien le proton 6 qui est déblindé de 0,70 ppm en passant à la forme protonée. Cette valeur correspond bien à l'effet observé dans le cas 2(O) et confirme l'intuition initiale d'attribution des protons aromatiques.

Donc *l'effet de C-protonation se traduit par un déblindage sélectif de H_6 dans les systèmes 2 oxygénés, un blindage de H_7 dans les dérivés sulfurés et séléniés.*

Comment expliquer ce comportement subtil et curieux ?

Pour le moment nous y voyons surtout un effet électronique qui, en termes de mésomérie, pourrait se formuler de la façon suivante (schéma II.5) : dans le dérivé protoné oxygéné, la forme limite b (structure para quinonique) doit apporter une contribution importante ; dans les dérivés

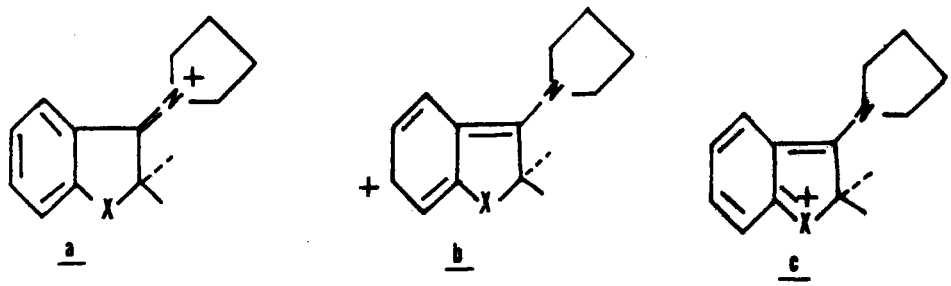


Schéma II.5

sulfurés et séléniés ce serait au contraire la forme c (structure orthoquinonique) qui l'emporterait sur les autres formes à prendre en considération.

A.2) Détermination du site de protonation des amines 2 et 2' par spectrographie infrarouge.

Dans ce paragraphe nous étudions conjointement l'absorption infrarouge des amines 2 et 2' et de leurs perchlorates ; l'examen simultané de ces spectres facilite en effet certaines interprétations et attributions.

a) Données bibliographiques

Elles concernent :

- les systèmes hétérocycliques 1(X) différemment substitués : de nombreux auteurs ont étudié les absorptions dues aux vibrations de déformation hors du plan des liaisons C-H aromatiques dans le domaine de 650-900 cm^{-1} (49 à 52). Les bandes d'absorption dues aux vibrations de valence $\nu_{C_2=C_3}$ ont été précisées pour le thiophène et le sélénophène (48), pour le furanne et certain nombre de ses dérivés de substitution (53), ainsi que pour le benzo[b]furanne (1616 cm^{-1} (49)) ; cette donnée fait cependant encore défaut pour les benzo[b]-thiophène et -sélénophène.

- <u>les amines tertiaires et leur forme protonée</u> : la vibration ν_{C-N} présente une bande entre 1360 et 1310 cm^{-1}, tandis que $\nu_{\overset{+}{N}-H}$ se caractériserait par une bande vers 2730 cm^{-1} accompagnée souvent d'une deuxième bande entre 1800-2200 cm^{-1} (54).

- <u>les énamines et leur forme protonée</u> : à titre d'exemple on peut préciser que dans les énamines cycliques, telle la Δ 2-pyrroline, la vibration $\nu_{C=C}$ se manifeste entre 1640 et 1660 cm^{-1}, tandis que dans les perchlorates correspondants une bande vers 1685 caractérise la vibration de valence $\nu_{C=\overset{+}{N}}$ (54 à 56).

A priori ces deux types de protonation sont donc aisément différenciés. Nous allons cependant, comme précédemment en RMN, le vérifier d'abord sur des systèmes pour lesquels le site de protonation est connu avant d'en tirer parti dans l'étude de nos séries hétérocycliques <u>2</u> et <u>2'</u>.

b) Données relatives aux (pyrrolidine-1) et (morpholine-1)yl -1 indène et (pyrrolidine-1 yl)-3 dihydro-2,3 benzo[b]thiophène * et leurs formes protonées (tableau II.6).

Un examen sommaire montre immédiatement que la C-protonation dans les dérivés de l'indène se traduit par :

- la disparition d'une bande à 1591 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$)
  (une bande d'intensité moyenne subsistant à 1598 cm^{-1} caractérise très probablement la vibration $\nu_{C=C}$ aromatique)
- l'apparition d'une bande forte à 1659 cm^{-1} ($\nu_{C=\overset{+}{N}}$)
- l'apparition d'une trace d'absorption vers 2000 cm^{-1} ;

La N-protonation, elle (dérivé 6*), se caractérise par l'apparition d'un massif complexe de bandes entre 2490 et 2740 cm^{-1}, tandis qu'ici encore une bande d'intensité moyenne à 1590 ($\nu_{C=C\ arom.}$) n'est pas perturbée.

c) Données relatives à nos séries hétérocycliques :

pyrrolidinyl - et morpholinyl- dérivés 2 et 2' : tableau II.7 , planches II.5 et II.6 .

formes protonées des précédents (perchlorates) : tableau II.8 , planche II.7.

L'examen de ces différents spectres a été faite sous le triple aspect de :

- comparaison des amines libres 2 et 2'
- comparaison des perchlorates de 2 et 2'
- comparaison de l'amine et de son perchlorate

Nous avons utilisé ce composé de préférence au (pyrrolidine-1 yl)-1 naphtalène dont le perchlorate n'a pu être obtenu sous forme cristallisée.

Tableau II. 6

Spectres IR des composés 6, 7, 8 et de leurs perchlorates

Composé (solvant)	
8 (CCl_4)	*2860 (F) ; 1600 (F) ; 1575 (m) ; 1452 (m) ; 1380 (F) ; 1260 (F) ; 1240 (m) ; 1170 (m) ; 1109 (F) ; 1023 (m) ; 980 (m) ; 893 (F).*
7 (CCl_4)	*2860 (F) ; 1591 (F) ; 1571 (F) ; 1430 (m) ; 1324 (F) ; 1175 (F) ; 1151 (F) ; 1685 (f) ; 1027 (f) ; 990 (m) ; 910 (m).*
6 (CCl_4)	*2920 (F) ; 2825 (F) ; 1590 (f) ; 1450 (F) ; 1350 (f) ; 1257 (m) ; 1128 (m) ; 1060 (m).*
8, $HClO_4$ (Kbr)	*1659 (F) ; 1598 (m) ; 1469 (m) ; 1363 (m) ; 1342 (f) ; 1330 (f) ; 1310 (f) ; 1290 (f) ; 1200 à 1000 (T.F.) ; 775 (F).*
7, $HClO_4$ (KBr)	*1650 (F) ; 1600 (m) ; 1440 (m) ; 1350 (f) ; 1318 (f) ; 1300 (f) ; 1265 (f) ; 1200 à 1000 (T.F.) ; ; 887 (F) ; 772 (F).*
6, $HClO_4$ (KBr)	*2955 (m) ; 2850 (m) ; 2660 (m) ; 2600 (F) ; 2480 (m) ; 1590 (m) ; 1477 (m) ; 1460 (m) ; 1440 (m) ; 1410 (m) ; 1200 à 1000 (T.F.) ; 740 (F) ; 760 (F).*

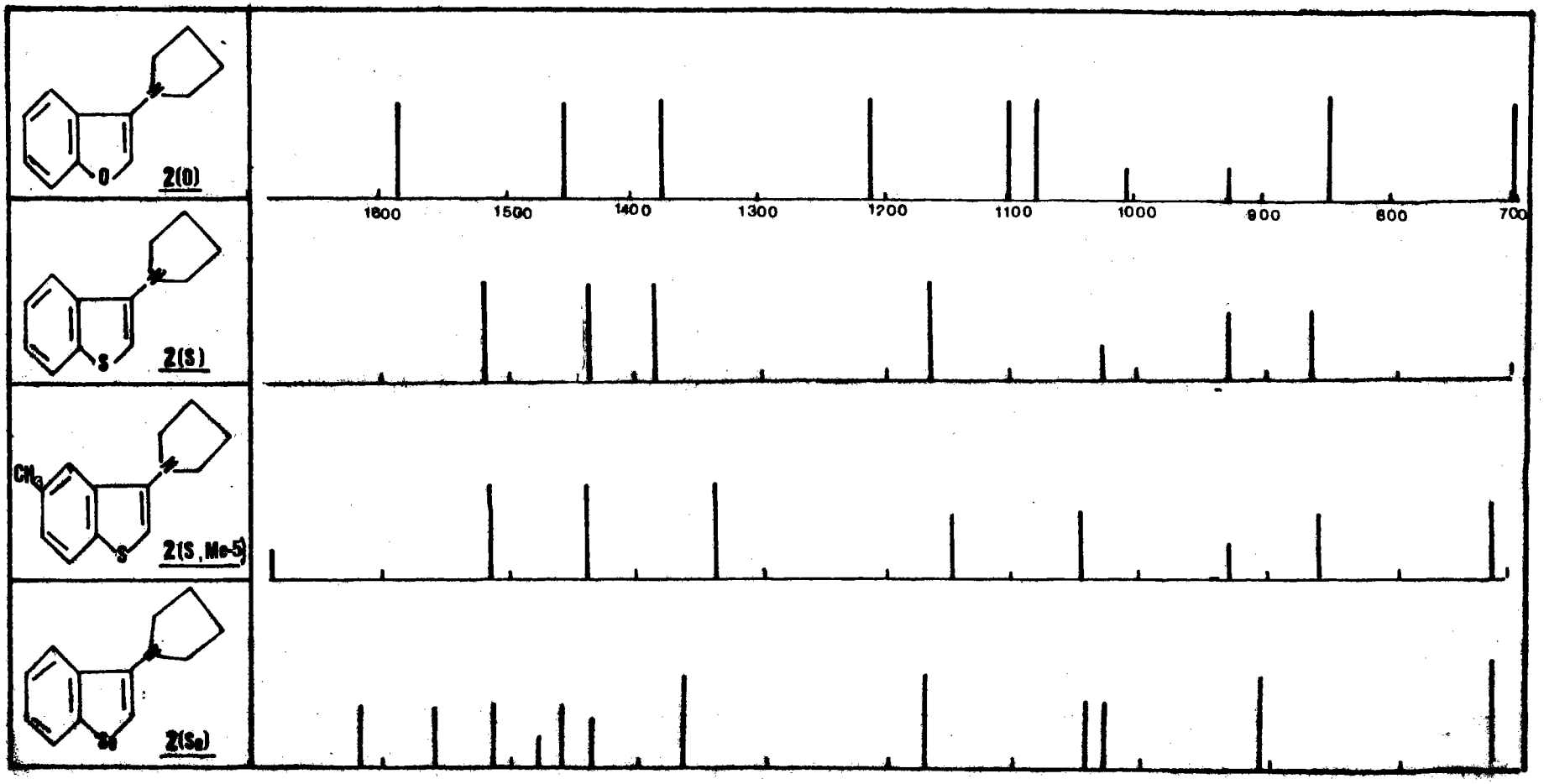
Convention : (F) : bande forte ; (m) : bande moyenne ;
(f) : bande de faible intensité.
(T.F.) : bande large et très forte caractérisant l'anion ClO_4^-.

Tableau II.7

Spectres IR des composés 2 et 2'

Composé (solvant)	
2(O) (CCl_4)	*1593 (F) ; 1458 (m) ; 1382 (F) ; 1222 (F) ; 1096 (F) ; 1080 (F); 1012 (f) ; 925 (m) ; 855 (m) ; 700 (F).*
2(S) (CCl_4)	*1689 (f) ; 1515 (m) ; 1439 (F) ; 1343 (F) ; 1150 (m) ; 1054 (m); 935 (m) ; 865 (m) ; 710 (F).*
2(S,Me-5) (CCl_4)	*1515 (F) ; 1430 (F) ; 1378 (F) ; 1163 (m) ; 1063 (m) ; 917 (m); 865 (m) ; 712 (F).*
2(Se) (CCl_4)	*1616 (m) ; 1560 (m) ; 1520 (m) ; 1460 (m) ; 1435 (m) ; 1365 (F); 1170 (F) ; 1043 (m) ; 1026 (m) ; 906 (F) ; 719 (F).*
2'(O) (KBr)	*1570 (m) ; 1445 (m) ; 1370 (m) ; 1260 (F) ; 1200 (F) ; 1110 (m); 1085 (m) ; 1025 (f) ; 900 (m) ; 850 (m) ; 733 (F).*
2'(S,Me-5) (KBr)	*1521 (m) ; 1440 (m) ; 1047 (f) ; 1260 (m) ; 1186 (m) ; 1132 (F); 928 (m) ; 867 (f) ; 850 (f) ; 785 (m) ; 761 (m).*
2'(Se) (KBr)	*1509 (f) ; 1448 (f) ; 1350 (m) ; 1260 (m) ; 1165 (m) ; 1110 (F); 920 (f) ; 890 (m) ; 768 (F) ; 736 (F).*

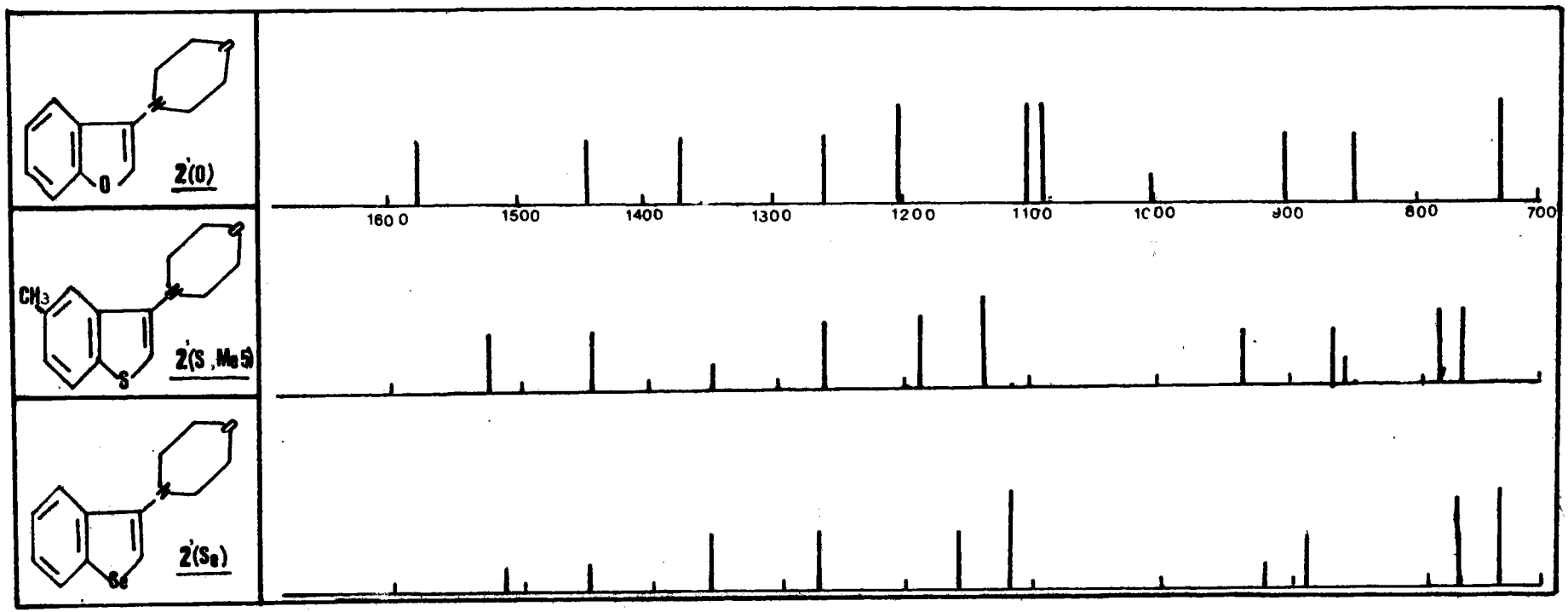
Convention : *F : bande de forte absorption*
M : bande moyenne
f : bande faible



spectres obtenus en solution dans CCl_4

PLANCHE II.5

Spectres IR des composés 2(X)



spectres obtenus en pastille de KBr

PLANCHE II.6

Spectre IR des composés 2'(X)

Pyrrolidinyle et morpholinyle dérivés :

L'ensemble de ces spectres présente des bandes d'absorption réparties en 6 régions entre 900-1600 cm^{-1}:

a) région 1510-1600 cm^{-1} : elle présente généralement plusieurs bandes d'intensité variable ; les bandes faibles autour de 1600 cm^{-1}, relativement constantes d'un composé à l'autre, sont très probablement liées aux vibrations de valence aromatique, tandis que la bande plus forte (seule répertoriée dans les planches II.6,7) est très dépendante de la nature de l'hétéroatome X et, pour cette raison, serait donc liée à la vibration de valence C_2-C_3 (nous montrons plus loin comment l'effet de protonation confirme cette opinion).

b) région 1430-1460 cm^{-1} : région présentant généralement plusieurs bandes fines et intenses, relativement constantes dans une série donnée et trouvant certainement leur origine dans les vibrations de déformation H_2C des méthylènes cyclaniques. Cette région est peu perturbée par la protonation.

c) région 1340-1380 : bandes fortes, issues des vibrations de déformation $\delta C_{arom.}$-N, et qui vont d'ailleurs être sérieusement perturbées par l'effet de protonation.

d) régions 1150-1230, 1000-1100 et 800-940 : régions à structure complexe où les attributions deviennent encore plus aléatoires puisqu'on y trouve aussi bien les bandes de vibration C_{sp3}-N, C-O, vibrations de squelette etc... Tout au plus peut-on lier au cycle morpholinique la bande à 1118 cm^{-1}, absente dans les dérivés pyrrolidiniques. Mais en tout état de cause, cette région ne semble être d'aucune utilité à nos préoccupations, ce d'autant plus que dans les perchlorates l'anion ClO_4^-, vers 1080 cm^{-1}, obscurcit une large frange du spectre dans les formes protonées. C'est pourquoi nous ne les avons d'ailleurs pas fait figurer sur nos planches schématiques.

Perchlorates des précédents (planche II.7, tableau II.8).

On observe ici deux types de changement par rapport aux amines libres.

Premier type : il concerne les amines 2 (O, S, Se) et 2'(O) et se manifeste par la disparition de la bande 1515-1590, précédemment attribuée à $\nu_{C_2=C_3}$, au profit de deux bandes fortes dans la région 1580-1670. Le déplacement observé (70 à 100 cm^{-1}) (tableau II.8) serait tout à fait en accord avec la perte de la liaison $C_2=C_3$ au bénéfice d'une liaison $C=N^+$, et caractérise donc, ainsi que nous l'avions annoncé plus haut, une C-protonation. La région 1340-1380 subit certains changements aussi, mais des bandes y subsistent : on ne peut affirmer à partir de là que les bandes de vibration $C_{arom.}$-N aient disparu.

Deuxième type : (2'(S,Se)) : ici, pas d'absorption dans la région 1580-1670 cm^{-1}, des bandes très faibles dans 1515-1590 ; par contre apparition d'un massif complexe entre 2300 et 2600 cm^{-1}. Autrement dit, ces manisfestations sont en accord avec les caractéristiques données précédemment pour une N-protonation (à titre d'exemple nous reproduisons in extenso les spectres des formes libres et protonées de 2'(O) et 2'(Se)) (planche II.8 p. 57).

En conclusion :

Cet examen sommaire permet :

1) de relier la vibration de valence C_2-C_3 à une bande se manifestant dans la région de 1510-1600 cm^{-1}. On observe donc ici une nette différence avec les énamines vraies où la bande correspondante se situe entre 1640 et 1660 cm^{-1}, déplacement qui peut tirer son origine du caractère aromatique plus ou moins prononcé de la liaison, et qui est lui-même tributaire de la nature de l'hétéroatome.

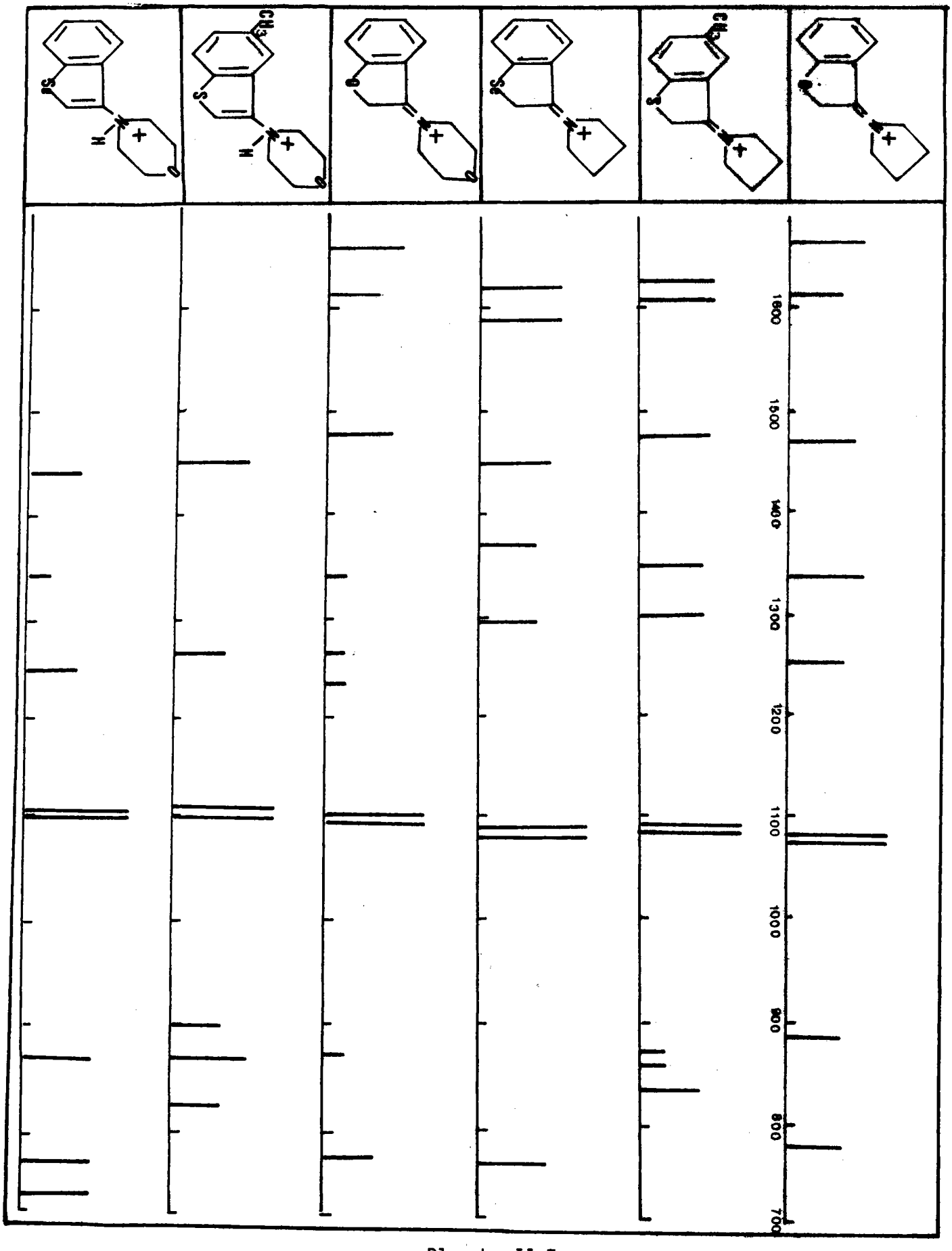


Planche II.7

Spectres IR des perchlorates des composés 2 et 2'

Tableau II.8

Spectres IR des perchlorates des composés 2 et 2'
(en pastilles KBr)

Composé	
2(O), $HClO_4$	*1670 (F) ; 1609 (m) ; 1470 (m) ; 1332 (F) ; 1251 (m) ; 1082 (T.F) ; 890 (m) ; 777 (m).*
2(S,Me-5), $HClO_4$	*1621 (F) ; 1601 (F) ; 1467 (m) ; 1340 (f) ; 1295 (m) ; 1230 (f) ; 1085 (T.F.) ; 864 (f) ; 855 (f) ; 828 (m) ; 1360 (m) ; 1290 (m).*
2(Se), $HClO_4$	*1612 (F) ; 1580 (F) ; 1440 (m) ; 1088 (T.F.) ; 752 (m).*
2'(O), $HClO_4$	*1661 (F) ; 1612 (m) ; 1475 (m) ; 1341 (f) ; 1285 (f) ; 1240 (f) ; 1085 (T.P.) ; 865 (f) ; 770 (m).*
2'(S,Me-5), $HClO_4$	*1451 (F) ; 1261 (m) ; 1113 (T.F.) ; 901 (m) ; 869 (F) ; 821 (m).*
2'(Se), $HClO_4$	*1441 (m) ; 1350 (f) ; 1245 (m) ; 1100 (T.F.) ; 870 (F) ; 765 (F) ; 725 (m).*

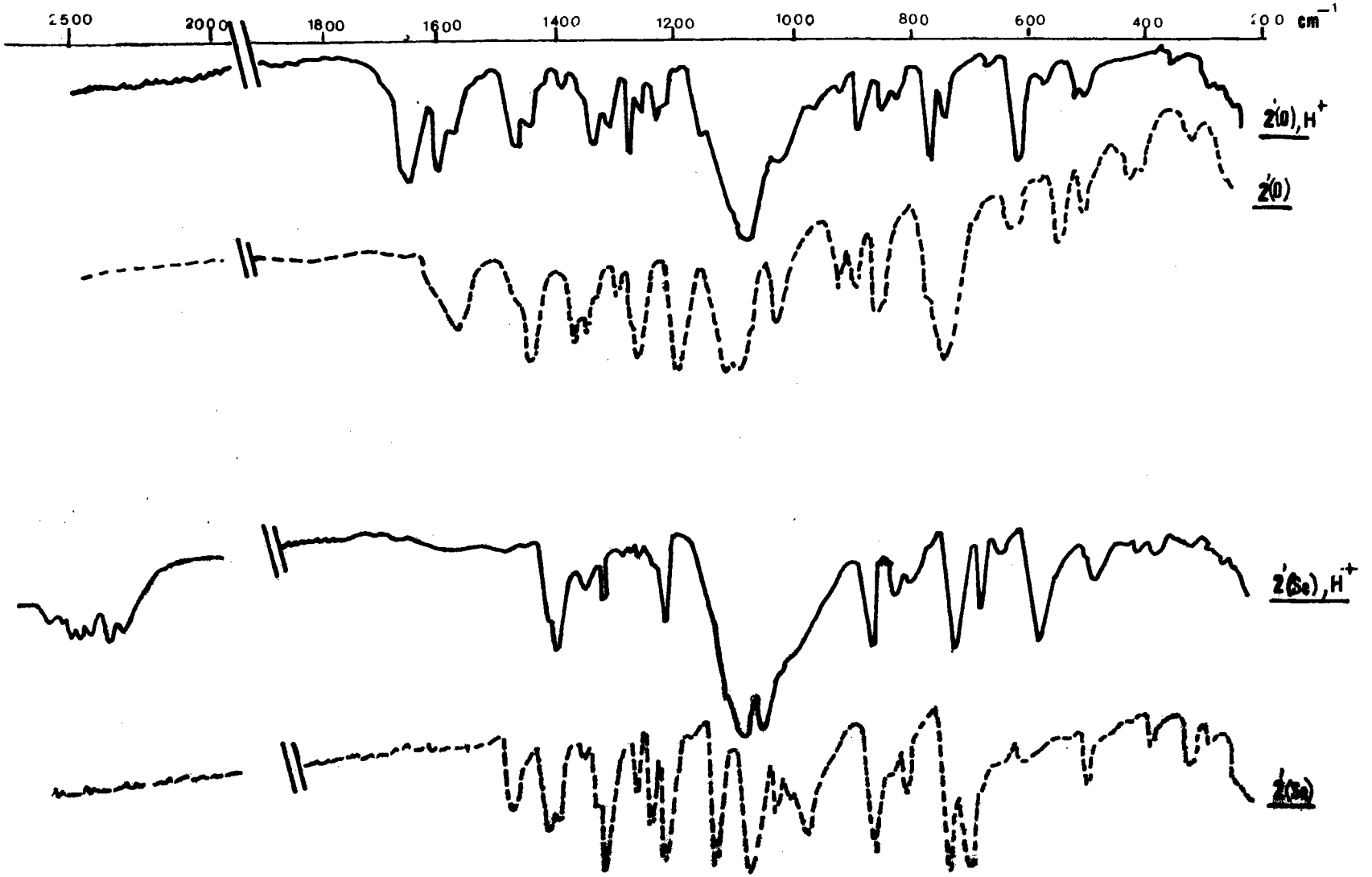


Planche II.8

Spectres IR des composés 2'(O), 2'(O),H^+, 2'(Se) 2'(Se),H^+

2) de préciser la structure des formes protonées. Et, à cet égard on ne peut qu'être heureux d'aboutir d'une façon aussi claire aux mêmes conclusions qu'en RMN, à savoir :

a) en série benzofurannique la protonation se fait toujours en C_2, donc caractère énamine prononcé ;

b) dans les séries sulfurées et séléniées on assiste à une C-protonation lorsque la base azotée est suffisamment forte, à une N-protonation dans le cas contraire. Ici c'est donc tantôt le caractère énamine, tantôt le caractère amine aromatique tertiaire qui l'emporte.

A.3 ABSORPTION U.V. DES AMINES 2(X) ET 2'(X) PROTONEES

(Planches II .9 et II .9bis)

Comparés à l'absorption des amines 2(X) et 2'(X) (chapitre I), les spectres de leurs perchlorates en solution aqueuse (ou des amines 2 et 2' dans l'éthanol acidifié par CF_3COOH), révèlent les différences suivantes :

- tous les pyrrolidinyl- dérivés 2(X) ainsi que le morpholinyl-3 benzofuranne 2'(O) voient leur spectre profondément modifié avec apparition d'une large bande, sans structure fine, au-delà de 330 nm ;

- les morpholinyl-dérivés 2'(S) et 2'(Se) par contre présentent une absorption assez proche de celle des benzohétérocycles non substitués, la bande d'absorption au-delà de 400 nm présente dans les pyrrolidinyl-dérivés faisant complètement défaut.

On sait par ailleurs qu'un substituant ammonium inapte à une conjugaison avec le noyau aromatique, perturbe très peu l'absorption UV (l'α-naphtylamine, en solution acide, en est l'exemple typique). On est donc conduit à interpréter les observations précédentes comme résultant d'une N-protonation dans le cas de 2'(S) et 2'(Se), d'une C-protonation dans les autres cas.

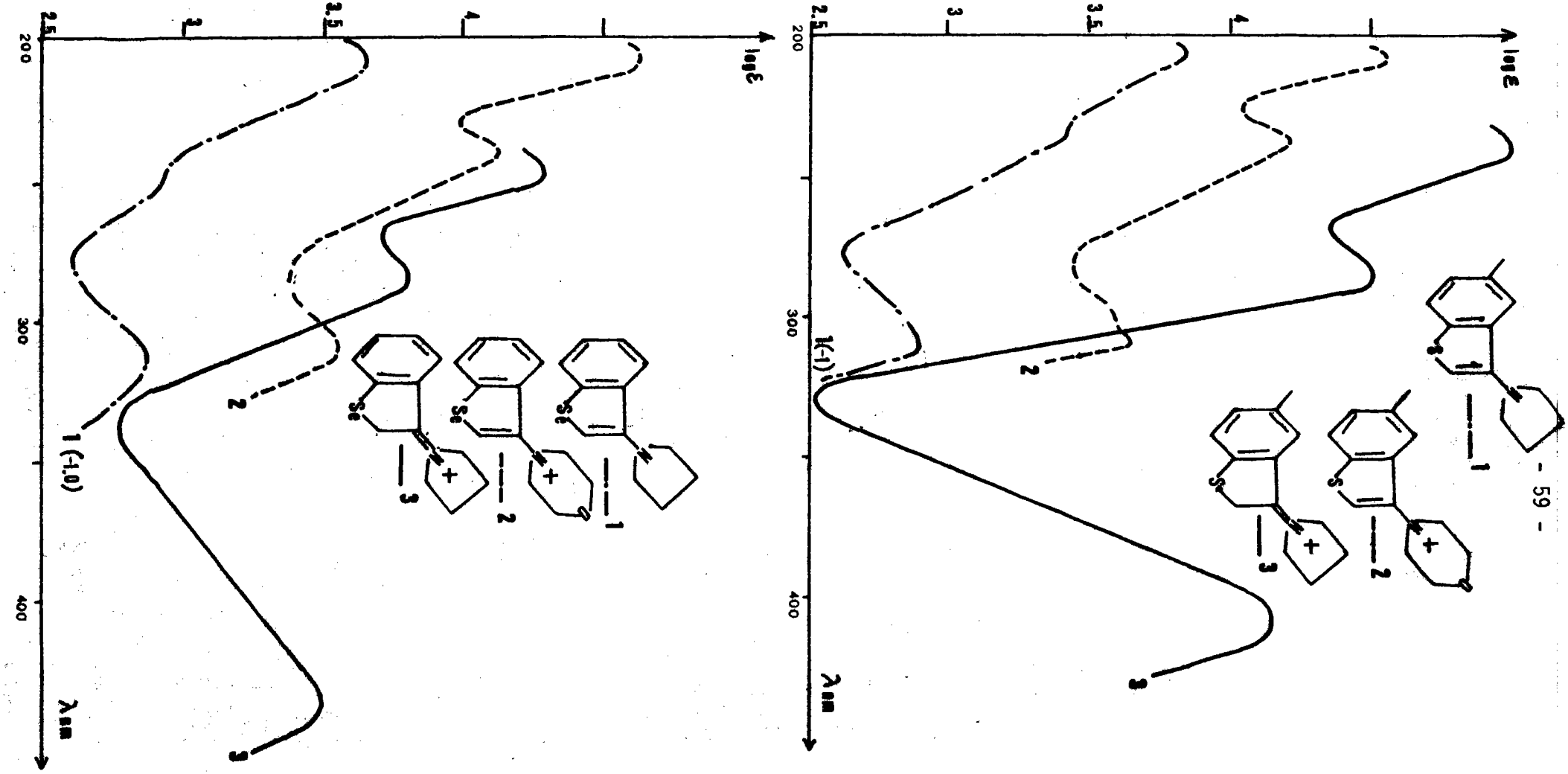


Planche II.8

Spectres U.V. des perchlorates de 2(X) et 2'(X)

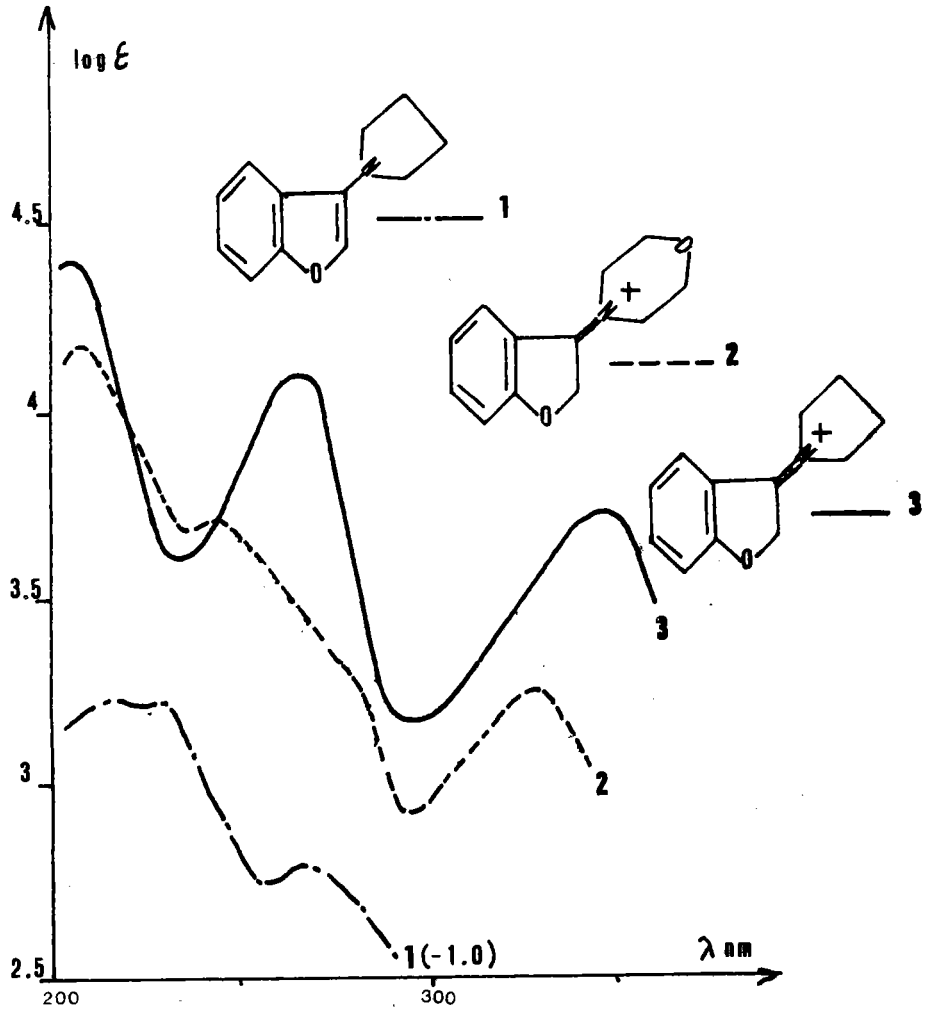


Planche II.8

Spectres U.V. des perchlorates de 2(X) et 2'(X)

On constate par ailleurs que la coloration progressive de ces sels C-protonés va de pair avec l'augmentation de la polarisabilité de l'hétéroatome X. En termes de mésomérie on serait donc de nouveau tenté d'en conclure que dans la description de 2(X) la forme de résonance la plus importante serait tantôt b (schéma II.5 p. 45); (cas de 2(O)), tantôt c (cas de 2(S) et 2(Se)) selon les caractéristiques propres de l'hétéroatome (électronégativité, polarisabilité etc...). Ici encore UV et RMN suggèrent les mêmes conclusions quant à la description des formes iminium.

B - CONSTANTE D'ACIDITE DES PERCHLORATES D'AMINES 2

Puisqu'il est ainsi démontré avec une certitude raisonnable que le site de protonation des perchlorates des amines 2(X) est le même, la constante d'acidité de ces sels, dans ces conditions, est une donnée intéressante quant à l'évolution de la nucléophilie du carbone 2 en fonction de la nature de l'hétéroatome.

Nous avons choisi d'effectuer nos mesures sur les sels formés avec l'acide perchlorique plutôt que sur les amines libres pour deux raisons .

- les sels de perchlorates sont obtenus avec une *pureté suffisante* par action de l'acide perchlorique à 70 % sur une solution éthérée d'amine et se conservent beaucoup mieux que les amines.

- les perchlorates sont suffisamment solubles dans l'eau déminéralisée pour permettre que leur dosage par une base soit suivi par PH-métrie.

Le dosage par la soude des perchlorates d'amines 2, dissous dans l'eau déminéralisée, à une température de 20 ± 0,2°C, nous a permis d'obtenir les courbes suivantes (planche II.9) (l'évolution du PH est suivie sur un PH mètre Tacussel).

Résultats :

A demi-neutralisation le PH est égal au pK_a de l'acide faible ; les différents pK_a obtenus par lecture sur les courbes sont : (tableau II .9).

Composé	PK_a
2(O), $HClO_4$	6,60
2(S), $HClO_4$	4,30
2(Se), $HClO_4$	5,45

Tableau II.9

PK_a des perchlorates de 2(X)

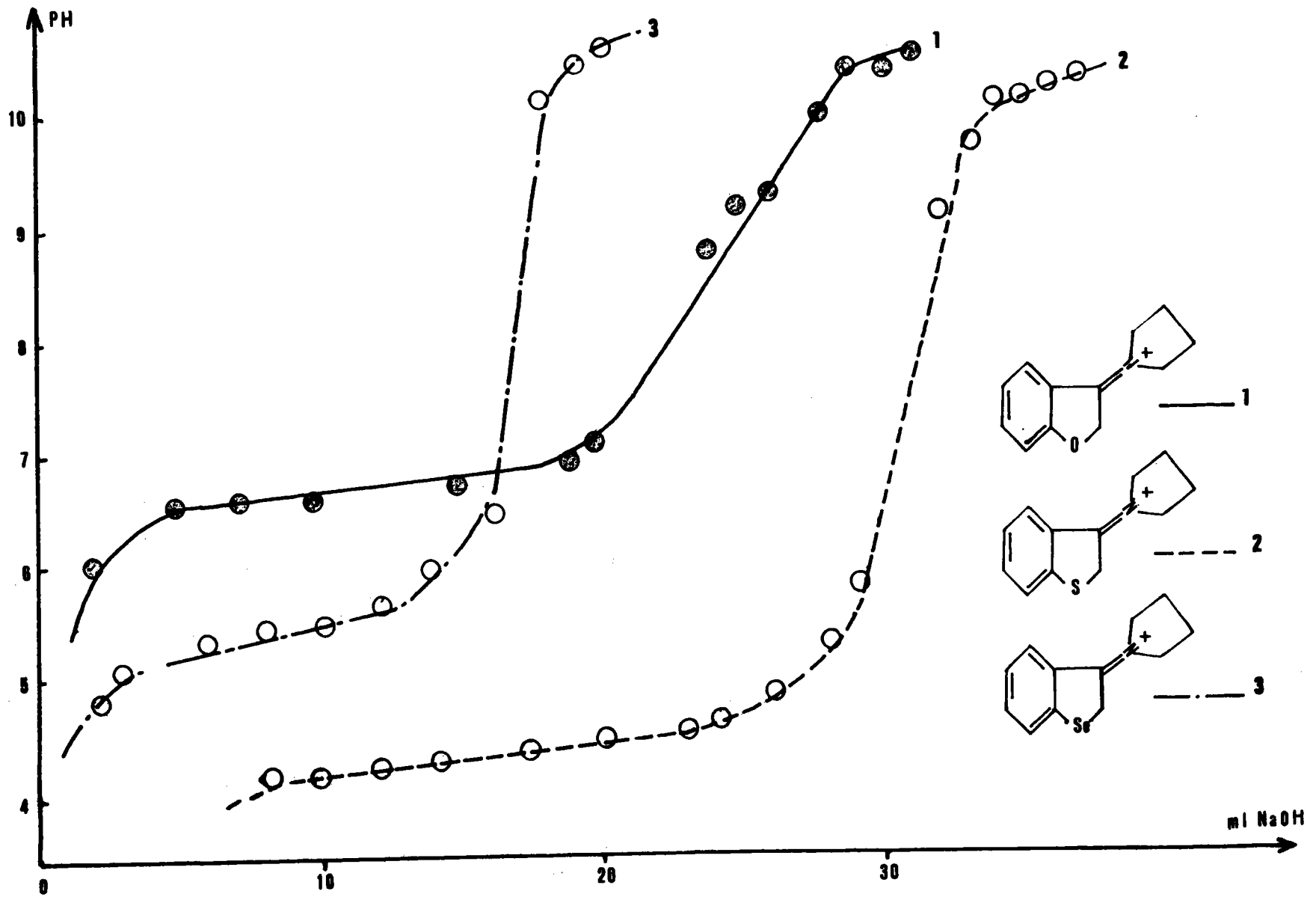


Planche II.10

Courbes de neutralisation des perchlorates de 2(X)

L'acidité des sels suit l'ordre

$\underline{2^{\bullet}(S)} > \underline{2^{\bullet}(Se)} > \underline{2^{\bullet}(O)}$

par conséquent la basicité décroît selon

$\underline{2(O)} > \underline{2(Se)} > \underline{2(S)}$

résultat qui confirme le caractère très basique du carbone 2 de 2(O).

Cette conclusion semble être en contradiction avec les renseignements fournis par la résonance magnétique nucléaire, montrant que dans la série 2(X) l'effet de blindage sur H_2, dû à l'introduction du groupement aminé, suit l'ordre $S_{\delta H_2} > Se_{\delta H_2} > O_{\delta H_2}$. Beaucoup d'auteurs (8) considèrent en effet que le blindage du proton éthylénique d'une énamine (par rapport à l'amine saturée) constitue un critère d'évaluation de l'importance de la conjugaison du doublet de l'azote avec le système π de la double liaison. Il est évident que dans les systèmes 2 cet état de choses doit être considérablement modifié par l'entrée en jeu, d'une part du caractère aromatique de l'hétérocycle (effet de courant circulaire) et d'autre part de l'effet d'anisotropie de l'hétéroatome. Nous avons démontré que ce dernier effet était déterminant pour le déplacement de H_2 (57).

Nous sommes donc déjà en mesure de répondre à une question formulée au chapitre I concernant le parallélisme entre caractère énamine de 2 et effet de blindage sur H_2 : *contrairement aux énamines vraies une telle corrélation s'avère ici impossible.*

Quant à la différence de nucléophilie des amines 2(X) selon la nature de l'hétéroatome, on peut à nouveau invoquer la plus grande facilité de transmission des effets électroniques par S et Se comparé à O, ce qui en termes de mésomérie doit donc se traduire par la prédominance de la forme II pour 2(O), par la prédominance d'une forme IV pour 2(S). D'autres facteurs tels l'électronégativité, la polarisabilité contribuent bien entendu à cette différence de comportement.

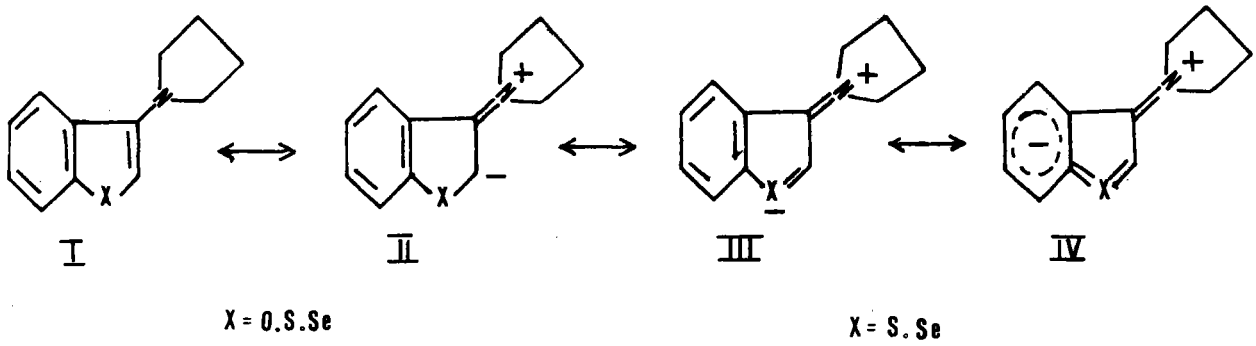


Schéma II.6

C - HYDROLYSE DES AMINES 2

Le mécanisme de l'hydrolyse des énamines fut essentiellement étudié par STAMHUIS et coll. (42, 43). D'après cet auteur, l'hydrolyse s'effectue en milieu acide selon la suite d'équilibre ci-dessous *:

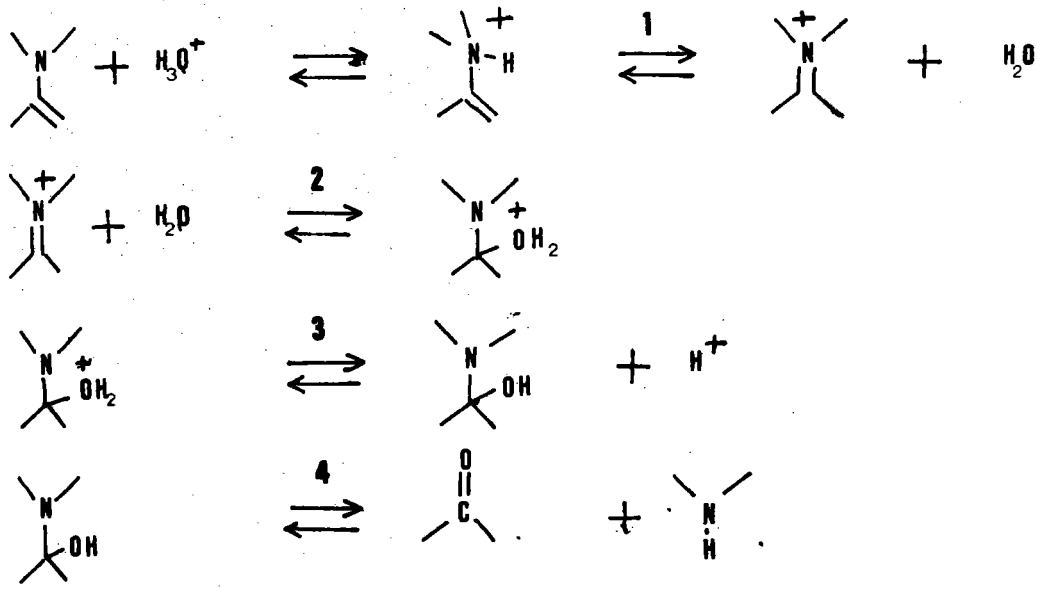


Schéma II.7

Bien que l'hydrolyse acide soit le processus le plus courant, l'hydrolyse basique est également possible.

Le stade lent déterminant serait la formation de l'ion iminium (équilibre 1).

La vitesse d'hydrolyse serait dépendante des facteurs suivants :

- pH de la solution
- basicité de l'amine condensée avec la fonction carbonyle,
- stabilité des composés intermédiaires, (équilibre 2), qui favorise la formation du sel d'iminium et l'attaque d'une molécule d'eau sur le carbone β.
- contraintes stériques qui éventuellement gêneraient l'attaque d'une molécule d'eau.

La séquence suivante donne l'ordre de facilité croissante de l'hydrolyse.

pyrrolidino > piperidino > morpholino

Notons avec SZMUSKOVICZ (58) que dans le cas d'une pyrrolidine-1 yl énamine la formation d'une double liaison exocyclique est très favorisée ; par conséquent le *zwitterion sera beaucoup plus stable.*

En règle générale les énamines sont très sensibles à l'humidité et s'hydrolysent rapidement à l'air libre. Par contre les amines aromatiques sont très stables en milieu aqueux, leur hydrolyse n'étant généralement réalisée que dans des conditions très particulières (réaction de BUCHERER) (59). Le comportement des composés 2 vis-à-vis de l'hydrolyse pourra donc aussi être révélateur de leur caractère d'énamine.

Résultats obtenus

L'hydrolyse des amines 2(O) et 2(Se) par tampon acétique (PH 4,60) est quantitative. Dans des conditions identiques 2(S) est stable. Nous n'avons pu non plus effectuer son hydrolyse par traitement selon BUCHERER ou par reflux en solution HCl 10 %. Seule méthode positive : hydrolyse du sulfate correspondant préparé en milieu éther anhydre et isolé sous forme liquide. Mais on constate malheureusement que dans les conditions ou cette hydrolyse devient possible on observe également la formation importante de produits résineux.

Une étude en RMN de comparaison des vitesses d'hydrolyse permet effectivement de suivre aisément la disparition progressive du proton 2 des composés 2 (conditions opératoires en partie expérimentale). On ne peut cependant en tirer qu'une conclusion concernant la facilité de protonation de ces amines mais non leur vitesse d'hydrolyse. Cette facilité de protonation suit l'ordre : O > Se > S.

Or, si la formation de l'ion iminium est effectivement l'étape déterminante dans l'hydrolyse (voir ci-dessus), on peut conclure que cet ordre est aussi celui de la facilité d'hydrolyse, ce qui se traduit d'ailleurs dans la réalisation pratique de cette opération.

3 - PARTIE EXPERIMENTALE

Conditions de mesures spectrographiques :

(nature des appareillages utilisés : voir en partie expérimentale du chapitre I, p 21).

RMN : pour des raisons de solubilité, les perchlorates sont dissous dans l'acide trifluoracétique.
Pour suivre l'évolution du spectre des amines 2 et 2' en fonction de la concentration acide on ajoute à une solution 0,5N d'amine dans $CDCl_3$, moyennant un long capillaire pénétrant au fond du tube RMN, des quantités croissantes de CF_3COOH ; on enregistre le spectre immédiatement après chaque addition, puis une ou deux heures plus tard pour détecter d'éventuels phénomènes cinétiques.

IR : tous les composés cristallisés (les perchlorates en particulier) sont traités sous forme de pastilles KBr, les composés liquides en solution de tétrachlorure de carbone.

UV : amines 2 et 2' dans l'éthanol 95 % ; perchlorates correspondants, eau déminéralisée.

Mesures des constantes d'acidité des amines 2

Les mesures potentiométriques ont été faites sur un PH-mètre TACUSSEL V8N avec une électrode de verre RADIOMETER type G202B, en thermostatant la solution aqueuse de perchlorate à 20 ± 0,2°C.

Nous reproduisons ici l'exemple de dosage du perchlorate de 2(0) : 156,6 mg de perchlorate sont dissous dans 40 ml d'eau déminéralisée sous agitation magnétique. La solution est ensuite thermostatée et dosée par de la soude 0,0206 N. L'évolution du PH est mesurée en fonction du temps, (La planche II.10 donne la courbe obtenue).

Synthese d'amines et d'énamines pour besoins spectrographiques:

(Pyrrolidine-1 yl)-3 méthoxy-5 (et methyl-7) benzo(b)furanne

2(O,MeO-5) et 2(O,Me-7): composés liquides,préparéscomme 2(O), mais en partant des acides méthoxy-5 (et méthyl-7) salicyliques.

2(O,MeO-5): $C_{13}H_{15}O_2N$ (217,13) calc.%C:71,91; H:6,91; N:6,45
tr. %C:71,80; H:6,76; N:6,30

2(O,Me-7) : $C_{13}H_{15}ON$ (201,14)calc.%C:77,62; H:7,45; N:6,96
tr. %C:77,53; H:7,40; N:6,85

(Pyrrolidine-1 yl)-1naphtalène) 5 :

2g de bromo-1 naphtalène et 1 g de pyrrolidine sont chauffés 24 h vers 200° dans une microbombe de Parr. Après lavage à l'eau, la RMN montre qu'on a environ 50 % de produit attendu en mélange avec le dérivé bromé de départ. Ce mélange est alors dissous dans l'éther anhydre, on refroidit à 0° et ajoute progressivement de l'acide perchlorique ; 5 se sépare sous forme de perchlorate liquide. Ce dernier, après 2 lavages à l'éther, traitement par une solution de bicarbonate et extraction au chlorure de méthylène fournit 850 mg d'amine, liquide visqueux (RMN : Tableau II.1, p. 29).

(Pyrrolidine-1 yl)- et (morpholine-1 yl)-1 indène 7 et 8 :

Les composés 7 et 8 ont été préparé selon (60) et (61).

dihydro-2,3 (pyrrolidine-1 yl)-3 benzo[b]thiophène :

ayant échoué dans la réduction directe du (pyrrolidine-1 yl)-3 benzo[b]thiophène 2(S) par l'acide formique selon J.J. PANOUSE et coll. (37) ainsi que dans la réduction du perchlorate par les hydrures métalliques (38,39), nous avons finalement eu recours à la méthode de BORDWELL (40) selon le schéma ci-dessous (schéma II.8).

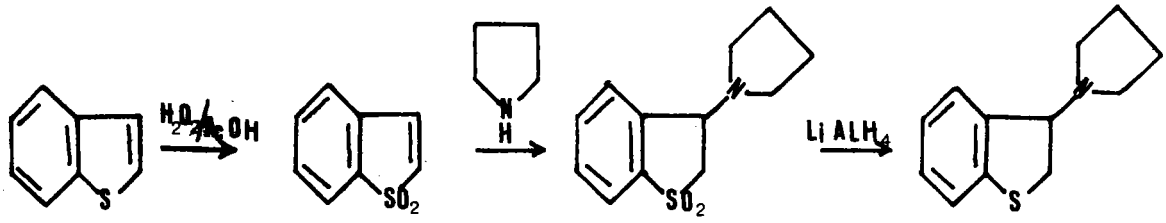


Schéma II.8

CHAPITRE III :

ALCOYLATION DES AMINES 2

Dès 1916 R. ROBINSON (62), en réalisant l'addition d'halogénures d'alcoyle sur un β-aminoacrylate d'éthyle (schéma III.1) fournit un exemple d'alcoylation d'une énamine :

Schéma III.1

L'étude systématique des possibilités d'alcoylation de cette fonction ne fut cependant entreprise qu'en 1956 par STORK et coll. (20). Ces auteurs étudièrent ainsi successivement l'addition :

- d'halogénures d'alcoyle
- d'oléfines activées
- d'alcynes activés

L'intérêt synthétique de ces réactions est important puisque l'alcoylation via les énamines permet la formation d'une liaison *carbone-carbone*, en évitant certaines difficultés des réactions classiques d'addition d'un carbocation sur un site nucléophile (réaction de CLAISEN, MICHAEL etc...). Ces réactions, conduites en présence de bases fortes (ion amidure, alcoolates), peuvent en effet, donner lieu à des réactions secondaires très gênantes (autocondensation, polysubstitution), difficultés illustrées par les exemples suivants :

- L'addition d'acrylonitrile sur la cyclohexanone conduit toujours, en dépit de précautions rigoureuses, à un mélange de produit monosubstitués et de composés provenant de l'autocondensation de la cyclohexanone (63).

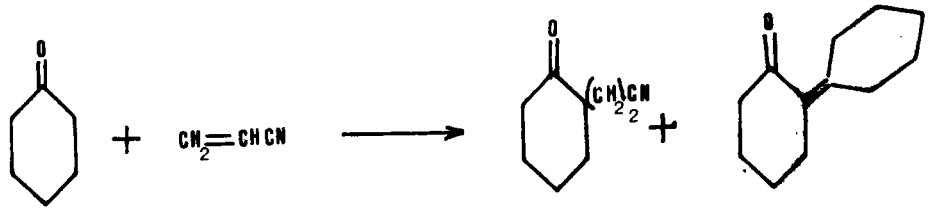


Schéma III.2

- En plus des réactions d'autocondensation, il est souvent difficile d'éviter des polysubstitutions ainsi que le montre l'exemple suivant (64) :

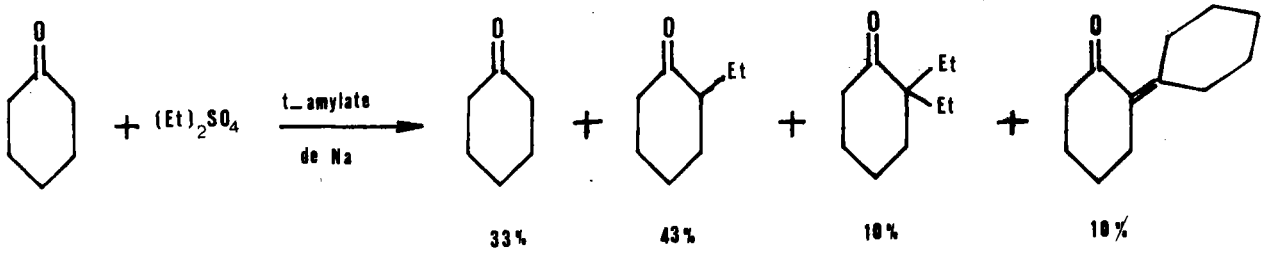


Schéma III.3

Par contre l'alcoylation via les énamines, ne nécessitant aucune catalyse extérieure, conduit généralement au produit monoalcoylé avec un excellent rendement ; l'exemple du schéma III.4 illustre cet avantage (20) :

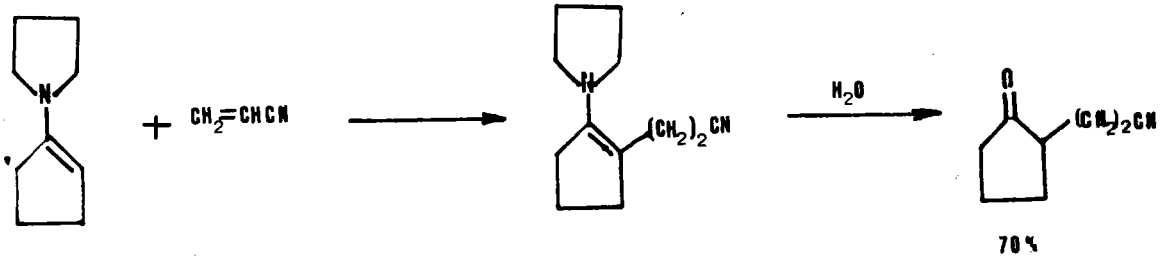


Schéma III.4

Par ailleurs le passage via l'énamine permet très fréquemment d'orienter l'alcoylation de façon très sélective ; ainsi l'addition de l'acrylonitrile sur la méthyl-2 cyclohexanone, par catalyse basique, se fait toujours en position-2 (20) tandis que la même addition via l'énamine conduira par contre à la (cyano-2 éthyl)-2 méthyl-6 cyclohexanone (20) (schéma III.5).

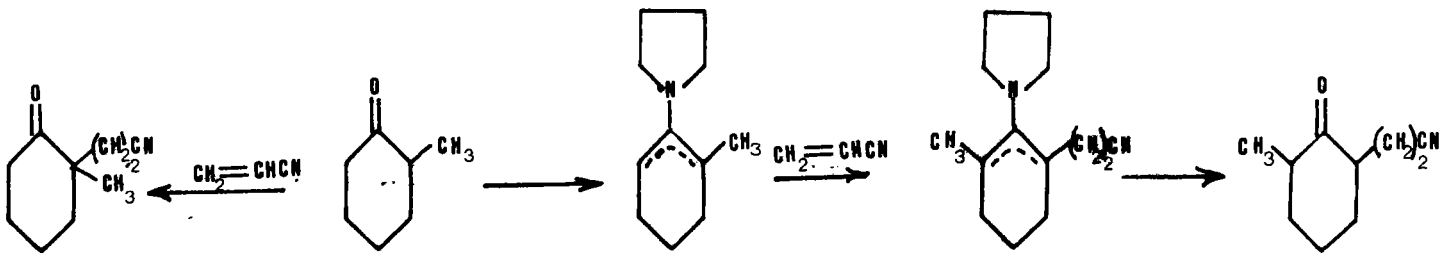


Schéma III.5

Benzo[b]furanne et analogues sulfurés et séléniés n'échappent pas aux inconvénients de la catalyse basique ou acide, en conduisant très facilement à des produits d'autocondensation ou d'oxydation. Le schéma III.6 donne quelques exemples typiques (65, 66) :

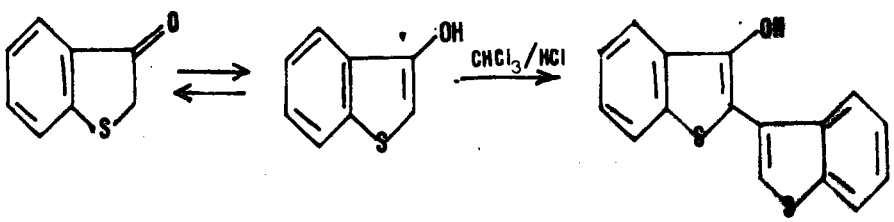


Schéma III.6

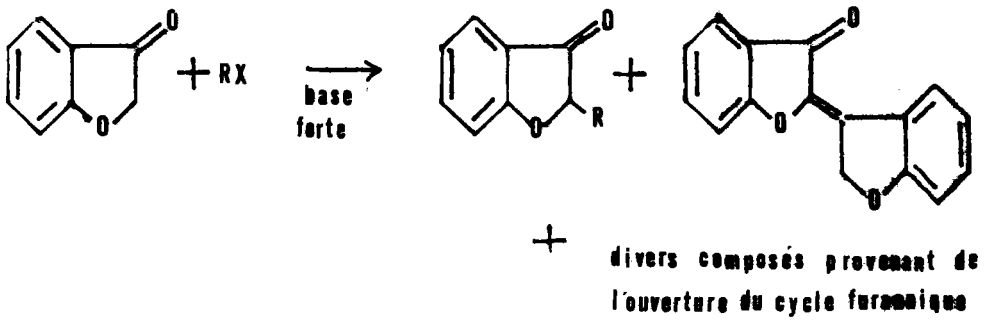


Schéma III.6

L'étude du comportement des amines 2 (ou pseudo énamines) dérivées des cétones 3 pouvait donc se révéler intéressante à plusieurs titres.

Dans le cadre de ce travail nous avons choisi d'additionner sur ces énamines 2 :

- des halogénures réactifs
  - bromure de benzyle
  - bromure d'allyle
- des oléfines activées
  - méthyl vinyl cétone
  - acrylate de méthyle
  - acrylonitrile

A - ADDITION DES HALOGENURES

Le schéma général de l'action d'un halogénure sur une énamine est le suivant (8) (schéma III.7).

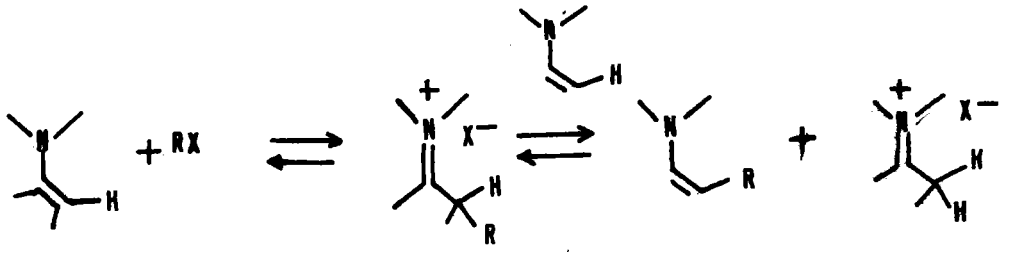


Schéma III.7

L'addition d'une mole d'halogénure libère une mole d'hydracide qui va former avec l'énamine initiale, généralement plus basique que l'amine alcoylée, le sel correspondant et la soustraire ainsi à la réaction. Cette difficulté expérimentale est levée en opérant en présence d'une amine tertiaire basique (triéthylamine par exemple).*

On peut rappeler également que les amines aromatiques tertiaires en présence d'halogénures d'alcoyles, conduisent généralement aux sels d'ammonium quaternaires correspondants.

Résultats obtenus avec les amines 2 :

a) L'action du bromure de benzyle conduit dans tous les cas aux dérivés substitués attendus (schéma III.8). L'influence de l'hétéroatome oxygène se traduit cependant par l'obtention d'un mélange du produit normal 10(O) et de la cétone disubstituée 11(O) en proportions variables.

Le schéma III.8 traduit ces résultats :

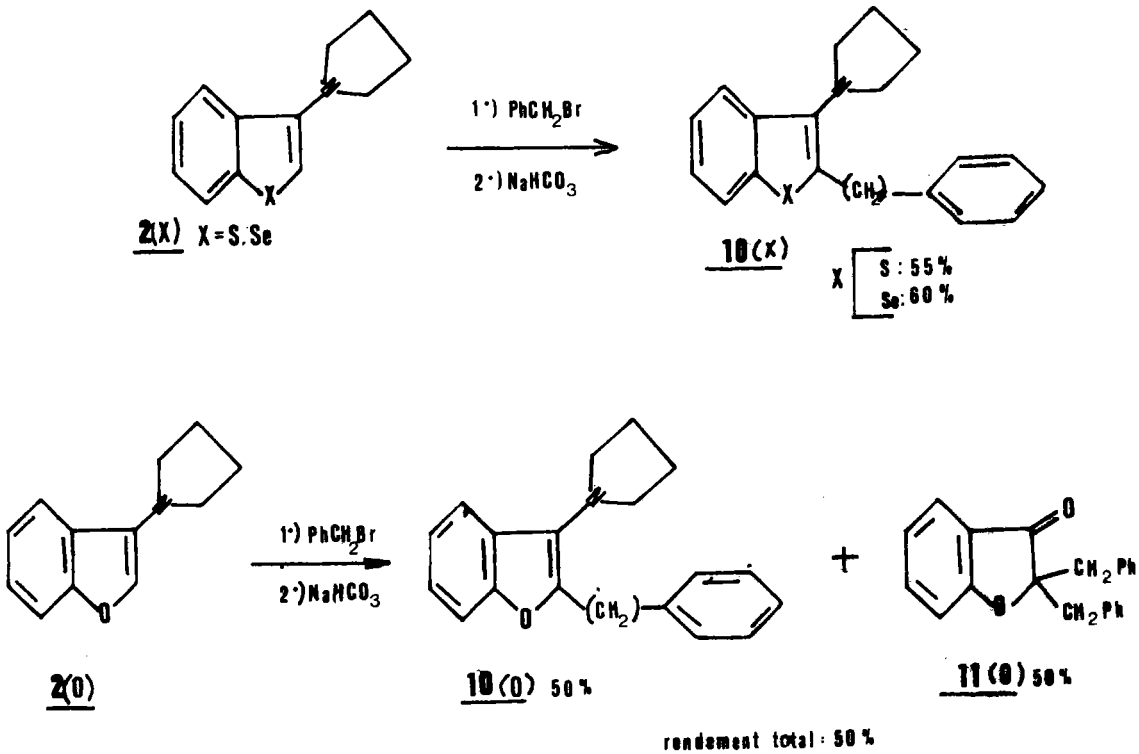


Schéma III.8

* *Dans nos réactions nous n'avons pas systématiquement opéré en présence de triéthylamine.*

Ce comportement particulier peut être interprété de la façon suivante (schéma III.9) :

l'addition du bromure de benzyle sur l'amine 2(0) conduit au bromhydrate attendu 12(0). Ce sel d'iminium, en présence de l'amine de départ 2(0),donnerait lieu à l'équilibre 2(0) + 12(0) $\rightleftarrows$ 2(0), HBr + 10(0) en raison de constantes de basicité très voisines de 2(0) et 10(0).
En présence de bromure de benzyle, 10(0) subit une seconde alcoylation formant le sel d'iminium correspondant, et dans les conditions utilisées (lavage par solution bicarbonatée lors de l'extraction), celui-ci est aisément hydrolysé en la cétone 11(0) correspondante (caractérisée par analyse et spectrographie) tandis que l'amine 10(0) n'est pas hydrolysée.

L'alcoylation en série sulfurée est plus simple : ici le bromhydrate intermédiaire cristallise en milieu dioxanne ; on le sépare par filtration et le traitement par une solution de soude libère l'amine 10(S) ou 10(S,Me-5) en bonne pureté.

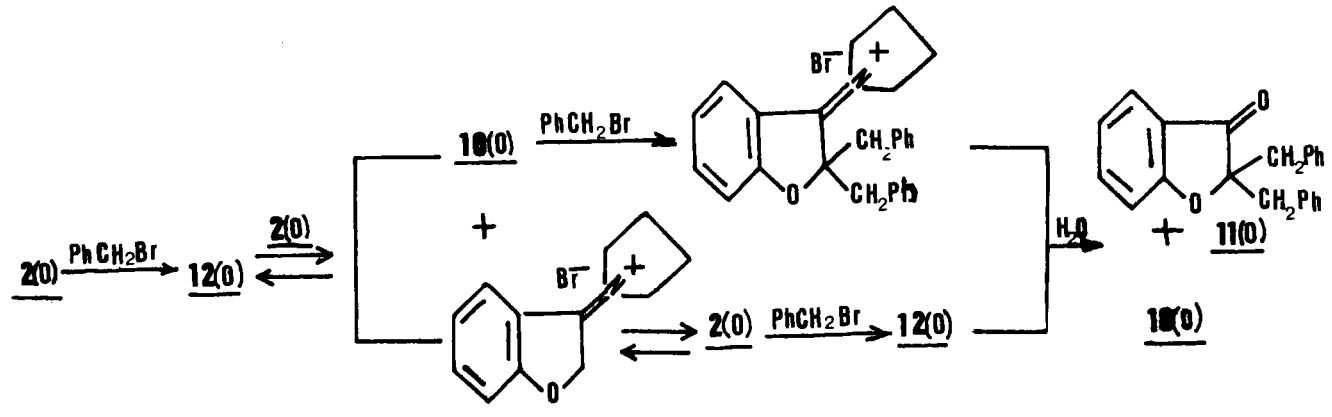
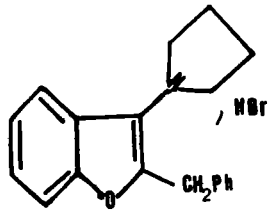


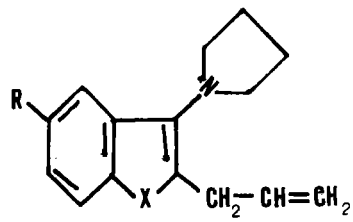
Schéma III.9



12(0)

b) Action du bromure d'allyle

Les composés 13(X) sont obtenus dans les trois séries quoique avec des rendements très variables. Ces rendements sont d'avantage fonction du mode d'extraction et de purification du composé formé plutôt que de la réactivité de l'amine de départ : les composés 13(X) s'avèrent en effet relativement peu stables et 13(O), par exemple, na pu être purifié correctement. Une disubstitution -2,2, n'a pu être mis en évidence ici.



13(X)

B - ACTION DES OLEFINES ACTIVEES

Une seconde possibilité d'alcoylation est l'addition sur les oléfines activées. Dans le cas des vraies énamines, cette addition peut conduire à différents types d'adduits résumés par le schéma III.10 (8), les conditions opératoires étant déterminantes dans l'orientation de la réaction.

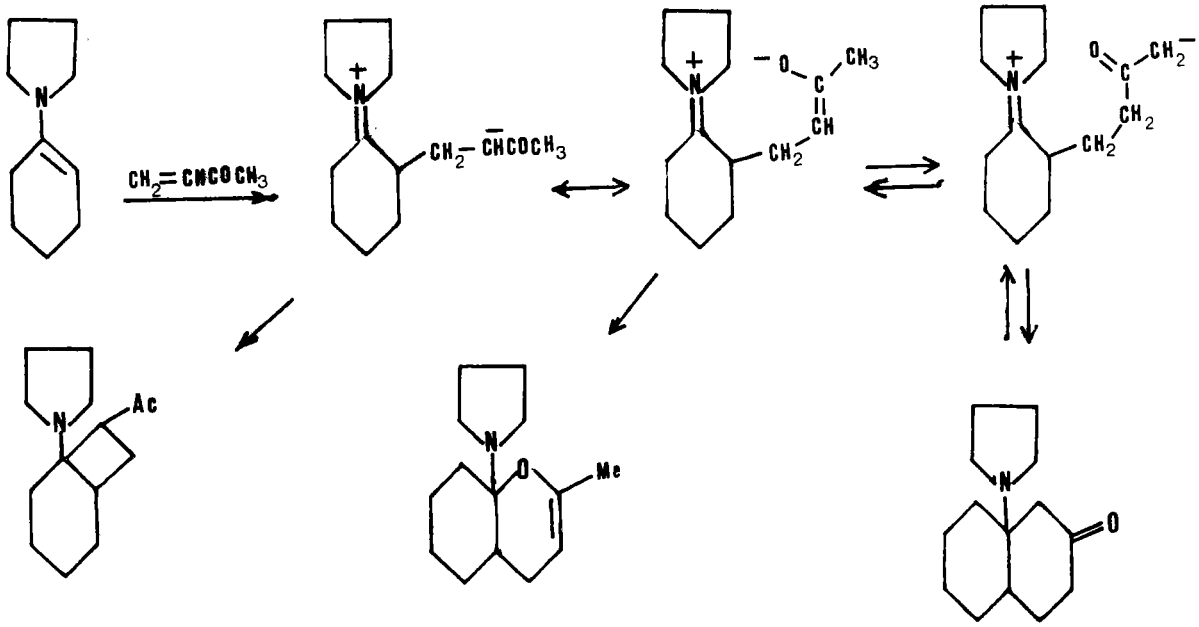


Schéma III.10

Ainsi l'addition d'acrylonitrile sur la pyrrolidinyle énamine de la cyclohexanone conduit, suivant les conditions opératoires employées, soit à l'adduit cyclobutanique A, soit au composé normal d'alcoylation B (schéma III.11) (66).

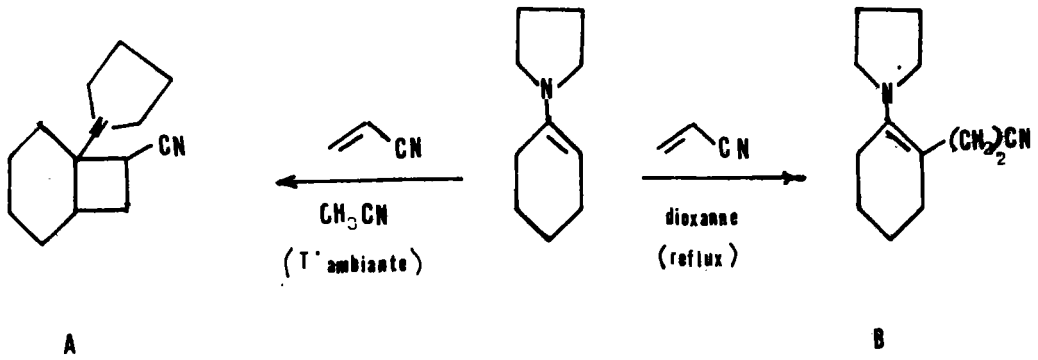


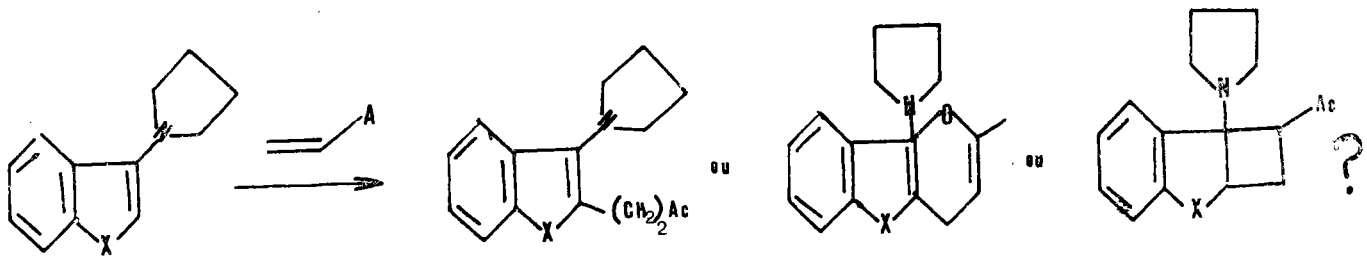
Schéma III.11

Voici les premiers résultats obtenus dans cette perspective avec les amines 2.

Méthyl vinyl cétone

Il importait de préciser si les amines seraient suffisamment réactives et dans quelles conditions elles pouvaient éventuellement conduire au simple produit de substitution 14(X), ou à l'un ou l'autre des composés cycliques envisagés ci-dessus (schéma III.12).

Si la facilité d'aromatisation des hétérocycles sulfurés et séléniés laissaient peu de chance à une cyclisation de ce type, le comportement de 2(O), beaucoup plus proche des vraies énamines, ne permettait pas d'exclure une telle orientation à priori. L'intérêt théorique et pratique de cette question est manifeste.



14(X) A = Ac (= $COCH_3$)

16(X) A = CN

17(X) A = $COOCH_3$

Schéma III.12

Résultats obtenus

En dépit de conditions expérimentales très variées (température, solvants) et de méthodes d'extraction non dégradantes, il nous a été impossible de mettre en évidence autre chose que le produit normal 14(X) de substitution, et ceci dans les trois séries.

Une estimation de la réactivité comparée des trois systèmes a été tentée par étude cinétique en milieu $CDCl_3$ à 0°, suivie par résonance magnétique nucléaire, et dont les résultats figurent planche III.1 p. 84. *La plus grande réactivité de 2(O), le comportement très comparable de 2(S) et 2(Se) sont clairement mis en évidence.*

Cette simitude de comportement de 2(S) et 2(Se) semble pourtant démentie par la facilité d'hydrolyse des composés alcoylés.

Hydrolyse des composés 14(X)

Elle devait en principe conduire aux dicétones 15(X) ; jusqu'à présent cependant les conditions de formation de ces composés n'ont pu être trouvées.

En effet, tout comme l'amine non subtituée 2(S), son dérivé 14(S) s'avère très stable vis-à-vis de l'hydrolyse. Par contre les dérivés oxygénés et séléniés 14(O,Se), par reflux dans le tampon acétique AcONa/AcOH, conduisent directement à l'oxo-2 tétrahydro-1,2,3,4 dibenzo-furanne 15(O) et -sélénophène 15(Se), structures déduites des données analytiques.

Le composé oxygéné est identique à celui obtenu par TANAKA à partir de la grisane trione-2',3,4' (67) (schéma III.14).

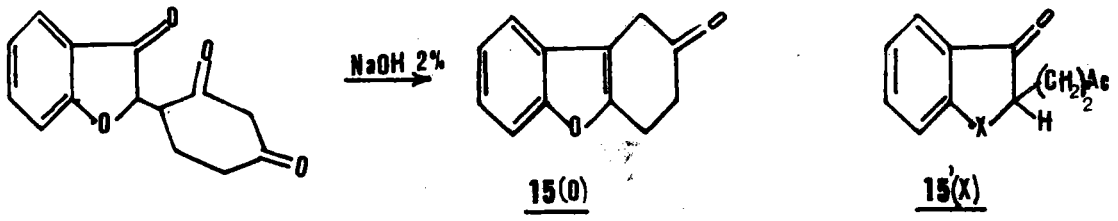


Schéma III.13

Les rendements de cette réaction d'hydrolyse étant très acceptables (souvent supérieurs à 70 %) cette orientation inattendue constitue finalement une nouvelle voie d'accès simple aux dibenzohétérocycles 15(X), portant le groupement carbonyle en position -2, et donc susceptible d'être une matière première intéressante en vue de condensations ultérieures.

Acrylonitrile et acrylate de méthyle

Le caractère moins polarisé de la double liaison (comparé à la méthyl-vinylcétone) se traduit par une réactivité moins prononcée vis-à-vis des pseudoénamines 2(X). Aussi bien l'acrylonitrile que l'acrylate de méthyle ne fournissent les produits de substitution 16(X) et 17(X) que dans les séries oxygénée et séléniée, moyennant des temps de chauffage prolongés. Les amines 2(S) par contre ne réagissent pas dans ces mêmes conditions.

Comme précédemment, aucun produit d'addition cyclique n'a pu être isolé.

C - CONCLUSION

Ces quelques réactions montrent que l'analogie des amines 2 avec les énamines n'est que partielle : on observe en effet un certain nombre de points communs, mais aussi des différences non négligeables.

Alcoylation par les halogénures d'alcoyle activés (benzylique, allylique) :

- la position 2 est suffisamment activée pour ne permettre aucune N-alcoylation* ;
- contrairement aux énamines, on isole ici *les amines alcoylées* par traitement aqueux et non les formes cétoniques correspondantes. Comme pour les amines 2 d'ailleurs, l'hydrolyse des dérivés alcoylés est nettement plus difficile que dans le cas des énamines ;
- dans le cas de 2(S) et 2(Se) l'alcoylation en absence d'une base autre que le réactant ne semble pas conduire au blocage d'une moitié de l'amine de départ sous forme de bromhydrate ainsi qu'on l'observe généralement avec les énamines (20) ; autrement dit, la substitution augmenterait ici la basicité de l'amine, alors qu'en série oxygénée ce serait plutôt l'inverse. La raison de cette différence de comportement ne nous apparaît pas encore clairement.

En ce qui concerne la cinétique de l'alcoylation on peut encore remarquer que l'obtention univoque de produits C-alcoylés n'exclut évidemment pas une N-alcoylation préalable. Dans le domaine des énamines, les avis à ce sujet semblent partagés, les uns admettant une N-alcoylation cinétique suivie d'un réarrangement (68), les autres démontrant la possibilité d'une C-alcoylation immédiate (69).

Alcoylation par les oléfines activées

La possibilité d'addition des amines 2(X) aux oléfines activées, avec formation des composés C_2 alcoylés, est clairement démontrée.

On pourrait objecter que dans les conditions de travail utilisées ici (traitement du brut réactionnel par une solution de bicarbonate en vue d'hydrolyser les bromhydrates formés), le sel d'ammonium quaternaire formé aurait pu être éliminé sans avoir été détecté. Compte tenu des rendements obtenus, une telle éventualité semble peu probable, d'autant plus que la solubilité de tels sels en phase aqueuse ne doit pas être importante.

Certes aucun produit d'addition cyclique n'a, jusqu'ici, pu être mis en évidence, mais une sommaire étude cinétique illustre le caractère énamine prononcé de la série oxygénée et confirme, du point de vue réactivité comparée, la classification déjà établie plus haut.

Si la préparation d'amines de type 2(X) diversement substituées en 2 n'est certes pas sans intérêt (tant sur le plan purement synthétique que sur celui de l'éventuelle activité pharmacologique), la nouvelle voie d'accès aux oxo-2 tétrahydro-1,2,3,4 dibenzo-furanne et -sélénophène apparaît comme un résultat inattendu plus spectaculaire sinon plus important.

D) PARTIE EXPERIMENTALE

Symboles et abréviations : p. 21

On ne donne généralement qu'un exemple de mode opératoire par réactif électrophile pour les trois amines (sauf cas particulier). Les résultats sont rassemblés sous forme de tableaux.

Addition du bromure de benzyle (tableau III.1 p. 86)

sur 2(S,Me-5) : 7,5 g (0,034 mole) d'amine et 7 g (0,041 mole) de bromure de benzyle sont chauffés à reflux durant la nuit dans le dioxanne. Après refroidissement et amorce de la cristallisation, on sépare par filtration 7,2 de composé cristallin jaune, F 228-300 (avec décomposition). Analyses élémentaire et spectrographique correspondent au bromhydrate de 10(S,Me-5). Ce sel est traité (agitation durant la nuit) par une solution de soude N/10. Après filtration, séchage et recristallisation dans l'éthanol on isole 4,07 g d'amine 10(S,Me-5), F 69° (rendt : 50 %).

sur 2(S) et 2(Se) : on opère comme ci-dessus, mais le bromhydrate formé se refuse à cristalliser. Le solvant est alors évaporé sous vide, le résidu pâteux trituré pendant deux heures avec la solution alcaline, et l'amine formée purifiée par recristallisation.

sur 2(O) : après chauffage en milieu de dioxanne, puis distillation du solvant, le produit réactionnel est redissous dans le chloroforme ; traitement usuel et distillation sous vide fournissent un liquide jaune contenant deux composés (CCM). Par recristallisation fractionnée dans un mélange éther-éther de pétrole, on isole un composé F 115° correspondant à la structure 11(O). Le filtrat, additionné de quelques gouttes d'acide perchlorique, laisse disposer un liquide visqueux qui est séparé, hydrolysé par une solution de bicarbonate, extraite à l'éther. Par évaporation du solvant on isole ainsi 10(O) en bonne pureté.

Dans les conditions expérimentales décrites la réaction conduit à un mélange équimoléculaire de 10(0) et de 11(0) (rendement total 50 %).

La proportion relative de 10(0) par rapport à 11(0) est sensible aux conditions opératoires. Ainsi dans l'éther anhydre, avec la quantité stoechiométrique de bromure de benzyle, 10(0) seul est isolé (rendt. 50 %). Par contre dans l'éther anhydre, avec un excès de 200 % de bromure de benzyle et en présence de triéthylamine on obtient 20 % de 10(0) pour 60 % de 11(0).

11(0) : *Analyse* : $(C_{22}H_{18}O_2)$ (314,22) *calc. % : C : 84,18 H : 5,72*
tr. % : C : 84,16 H : 5,61

RMN : H aromatiques, massif centré à 7,30 ppm (14 protons)
CH_2, singulet à 3,25 ppm (4 protons)

$\nu_{C=O}$: *1707 cm^{-1} (KBr)*

F : 115° (poudre blanche)

Addition du bromure d'allyle : (tableau III.2 p. 87)

Une solution de 3 g (0,015 mole) de 2(S) et 2,4 g (0,020 mole) de bromure d'allyle dans 25 ml d'acétonitrile est chauffée sous reflux pendant 48 heures. Après distillation du solvant le résidu obtenu est hydrolysé par la soude à 5 %, traité de façon usuelle puis distillé. On recueille ainsi 1,90 g de 13(S) à 165°/4mm de Hg (rendt. : 50 %).

Addition de la méthylvinylcétone :

Cas de 2(0) et 2(Se) : (Tableau III.4 p. 89).

Une solution de 3,8 g de 2(0) (0,02 mole) et 1,6 g (0,022 mole) de méthylvinylcétone dans 50 ml de benzène sec est chauffée sous reflux pendant 3 heures. Le benzène est ensuite distillé sous pression réduite, le résidu hydrolysé par 10 ml d'éthanol et 10 ml de tampon acétique pendant 24 heures. Après traitement classique et recristallisation dans l'éthanol on obtient 3,2 g de 15(0) (rendt. : 78 %).

Cas de 2(S) et 2(S,Me-5) : (Tableau III.3 p. 88)

ici on n'observe aucune réaction dans les solvants aprotiques comme l'éther de pétrole ou le benzène. Par contre la réaction est totale par reflux de 6 à 8 h dans l'éthanol absolu. Contrairement aux séries oxygénées et séléniées, l'hydrolyse en milieu tampon acétique est inopérante et on isole ici les amines 14(S) et 14(S,Me-5) (des essais d'hydrolyse en milieu HCl 2N conduisent à un mélange complexe de 6 à 8 produits qui n'ont été ni séparés, ni identifiés).

Une expérience de cinétique comparée des vitesses relatives d'addition de la méthylvinylcétone sur les amines oxygénée, sulfurée et séléniée a été menée dans les conditions suivantes : - 100 mg de chaque amine sont dissous simultanément dans 1 ml de $CDCl_3$. La solution, mise en tube RMN, est refroidie à 0°C. La méthylvinylcétone est alors ajoutée. La réaction thermostatée à 0°C est suivie dans le temps par spectrographie RMN (mesure de la disparition de H_2 des amines 2(X). Les résultats obtenus sont reproduits sur la planche suivantes.

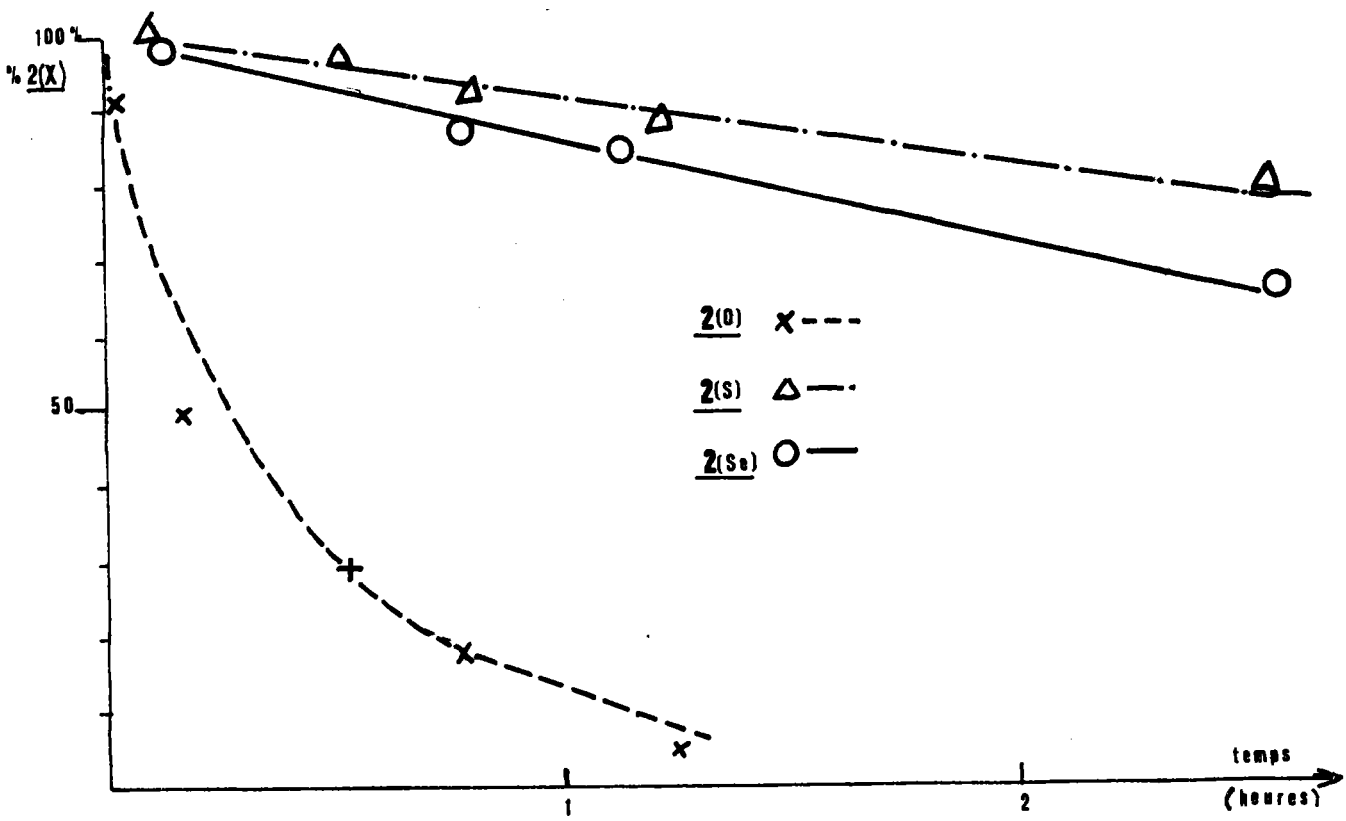


Planche III.1

Addition de la méthyle vinyle cétone sur les amines 2(X).
Evolution de la concentration de ces amines en fonction du temps.

Addition de l'acrylonitrile et de l'acrylate de méthyl 16(X) et 17(X). (Tableau III.5 p. 90).

Le mode opératoire général est le suivant : une solution d'amine 2(X) et de réactif dans l'éthanol absolu est chauffée sous reflux. (La réaction est suivie par CCM). L'éthanol est ensuite chassé sous pression réduite et le résidu distillé ou purifié par chromatographie sur colonne de silice.

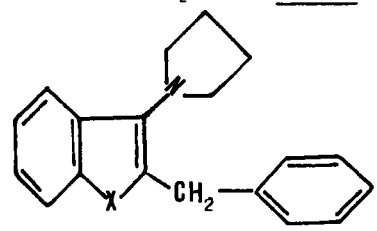
2(O) : Dans les deux cas les produits attendus 16(O) et 17(O) se forment, mais sont trop instables pour être distillés ou chromatographiés. Seul 17(O) a pu être caractérisé par son spectre RMN.

2(Se) : Les produits attendus 16(Se) et 17(Se) sont assez stables pour être distillés.

2(S) : Les produits attendus 16(S) et 17(S) n'ont été mis en évidence qu'en CCM et à l'état de traces, après une semaine sous reflux.

Tableau III.1

Propriétés physiques et spectrocopiques des composés 10(X)



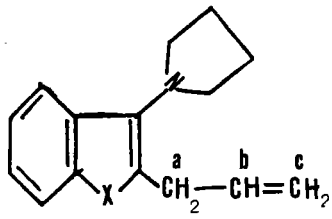
Composé 10(X)	Conditions opératoires	Rdt%	Propriétés physiques	Formule brute	Analyse C%	H%	N%
10(O)	éther (reflux)	50	liquide	$C_{19}H_{19}ON$ (277,34)	calc. 82,25	6,85	5,06
					tr. 82,51	6,60	5,20
10(S)	dioxanne (reflux)	55	E_4 : 226° F:61°(EtOH) (cristaux incolores)	$C_{19}H_{19}NS$ (293,42)	calc. 77,79	6,63	4,49
					tr. 77,76	6,53	4,56
10(S,Me-5)	dioxanne (reflux)	53	F:69°(EtOH) cristaux incolores	$C_{20}H_{21}NS$ (307,45)	calc. 78,80	6,83	4,59
					tr. 78,14	6,89	4,56
10(Se)	dioxanne (reflux)	60	F:65°(EtOH) cristaux incolores	$C_{19}H_{19}NSe$ (340,31)	calc. 67,05	5,63	4,13
					tr. 67,66	5,71	3,97

Composé	δHα	δHβ	δH_a	δ_{Ph}	$\delta H_{aromatiques}$
10(O)	3,41(m)	2,0(m)	4,28(s)	7,38	H_4 : 7,70(m) ; $H_{5,6,7}$: (m) centré à 7,30
10(S)	3,32(m)	2,0(m)	4,22(s)	7,30	H_4 : 7,70(m) , $H_{5,6,7}$: (m) centré à 7,20
10(S,Me-5)	3,50(m)	2,17(m)	4,45(s)	7,45	H_4 : 7,63(s) ; H_6 : 7,28(d) ; H_7 : 7,73 (d)
10(Se)	3,50(m)	2,20(m)	4,45(s)	7,50	H_4 : 7,90(m) ; $H_{5,6,7}$: (m) centré à 7,50

Déplacements chimiques δ en ppm (solvant : CCl_4)

Tableau III.2

Propriétés physiques et spectroscopiques des composés 13(X)



Composé 13(X)	Conditions opératoires	Rdt%	Propriétés physiques	Formule	Analyse C% H% N%
13(O)	dioxanne ou éther	95	liquide	$C_{15}H_{17}ON$ (227,29)	(a)
13(S)	CH_3CN (reflux)	50	E_4 : 165° liq. visqueux	$C_{15}H_{17}NS$ (243,34)	calc. 74,05 7,04 5,76 tr. 74,02 7,00 5,67
13(S,Me-5)	dioxanne (reflux)	80	liq. visqueux(b)	$C_{16}H_{19}NS$ (258,37)	calc. 74,50 7,40 5,43 tr. 74,25 7,54 5,32
13(Se)	dioxanne (reflux)	30	$E_{0,5}$: 115° liq.jaune	$C_{15}H_{17}NSe$ (371,08)	calc. 48,54 4,89 3,77 tr. 46,75 4,92 3,79

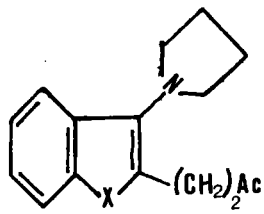
(a) échantillon analytiquement impur et dont l'instabilité interdisait toute purification

(b) purifié par chromatographie sur colonne

Composé	δHα	δHβ	δH_a	δH_b	δH_c	$\delta H_{aromatiques}$
13(O)	spectre non relevé (instabilité du produit)					
13(S) (CCl_4)	3,20(m)	1,90(m)	3,50(d)	6,0(m)	5,16(m)	$H_{4,7}$:(m) à 7,55 ; $H_{5,6}$: (m) à 7,15
13(S,Me-5)	3,43(m)	2,09(m)	3,74(d)	6,0(m)	5,22(m)	H_4 : 7,51(s) ; H_6 : 7,18 (d) ; H_7 : 7,67 (d) CH_3-5 : 2,5 (s).
13(Se) (CCl_4)	3,32(m)	2,0(m)	3,70(d)	6,0(m)	5,15(m)	H_4 : 7,81(m) ; H_7 : 7,68(m) ; $H_{5,6}$: 7,31(m)

Tableau III.3

Propriétés physiques et spectroscopiques des composés 14(S)



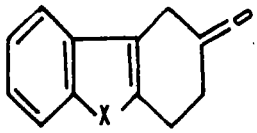
Composé 14	Conditions opératoires	Rdt%	Propriétés physiques	Formule	Analyse
14(S)	EtOH (anh.) (reflux)	75	E_4 : 190° liq.jaune	$C_{16}H_{19}ONS$ (273,39)	Calc. 70,31 7,01 5,13 tr. 69,13 6,70 5,14
14(S,Me-5)	EtOH (anh.) (reflux)	70	liq.jaune (a)	$C_{17}H_{21}ONS$ (287,42)	calc. 71,05 7,37 4,87 tr. 71,68 7,13 4,73

(a) purifié par chromatographie sur colonne

Composé	δHα	δHβ	δH_a	δH_b	δH_c	$\delta H_{aromatiques}$
14(S) (CCl_4)	3,35(m)	2,05(m)	2,78(m) ou	3,12(m)	2,09	$H_{4,7}$: 7,72(m) ; $H_{5,6}$: 7,34 (m)
14(S,Me-5) (CCl_4)	3,38(m)	2,10(m)	2,77(m) ou	3,10(m)	2,09(s)	H_4 : 7,47(s) ; H_6 : 7,15(d) ; H_7 : 7,63(d) CH_3-5 : 2,46(s)

Tableau III.4

Propriétés physiques et spectroscopiques des composés 15(O,Se)

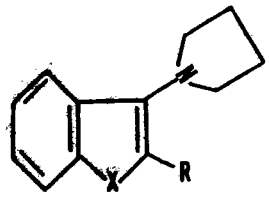


Composé	Rdt%	Propriétés physiques	Formule	Analyse	C%	H%	N%
15(O)	78	F : 112° (EtOH)	$C_{12}H_{10}O_2$	calc.	77,40	5,41	-
		crist. incolores	(186,20)	tr.	78,01	5,23	-
DNPH		F : 226° (EtOH)	$C_{18}H_{14}O_5N_4$	calc.	59,01	3,85	15,70
		poudre crist.	(366,32)	tr.	58,69	3,81	15,0
15(Se)	80	F : 115° (EtOH)	$C_{12}H_{10}OSe$	calc.	57,84	4,04	-
		crist. incolores	(249,16)	tr.	57,25	3,90	-
DNPH		F : 258° (EtOH)	$C_{18}H_{14}O_4SeN_4$	calc.	50,35	3,25	13,05
		poudre crist. jaune	(429,28)	tr.	49,85	3,12	12,25

Composé	δH_1	δH_3	δH_4	$\delta H_{aromatiques}$
15(O) (CCl_4)	3,30(s)	3,02(m)	2,66(m)	(m) centré à 7,15
15(Se) (CCl_4)	3,35(s)	3,15(m)	2,65(m)	(m) centré à 7,25

Tableau III.5

Propriétés physiques et spectroscopiques des composés 16(Se) et 17(Se)



16 R = $-(CH_2)_2CN$
17 R = $-(CH_2)_2COOCH_3$

Composé	Conditions opératoires	Rdt%	Propriétés physiques	Formule	Analyse
16(O)	EtOH anh. (reflux)	95	liq. jaune	$C_{15}H_{16}N_2O$ (240,29)	(a)
16(Se)	EtOH anh. (reflux)	85	liq. jaune	$C_{15}H_{16}N_2Se$ (303,25)	calc. 59,40 5,32 4,23 tr. 59,01 5,22 3,98
17(O)	EtOH anh. (reflux)	90	liq. jaune	$C_{16}H_{19}O_3N$ (273,32)	calc. 70,31 7,01 5,13 tr. 69,93 6,70 4,96
17(Se)	EtOH anh. (reflux)	90	F : 39° (EtOH) cristaux incolores	$C_{16}H_{19}NO_2Se$ (336,28)	calc. 57,14 5,70 4,17 tr. 57,47 5,72 4,16

(a) échantillon analytiquement impur, se dégradant lors des essais de purification

(b) purifié par chromatographie sur colonne.

Composé	δHα	δHβ	δH_a δH_b	δH aromatiques
16(O) ($CDCl_3$)	3,43(m)	2,08(m)	2,82 ou 3,34	H_4 : 7,80 (m) ; $H_{5,6,7}$: 7,30(m)
16(Se) ($CDCl_3$)	3,32(m)	2,16(m)	2,65 ou 3,32	H_4 : 7,88 (m) ; H_7 : 7,70(m) ; $H_{5,6}$: 7,32 (m)
17(O) ($CDCl_3$)	3,40(m)	2,0(m)	2,80 ou 3,22	H_4 : 7,70 (m) ; $H_{5,6,7}$: 7,40 (m)
17(Se) ($CDCl_3$)	3,38(m)	2,10(m)	2,72 ou 3,35	H_4 : 7,90 (m) ; H_7 : 7,73 (m) ; $H_{5,6}$: 7,49 (m)

CHAPITRE IV :

ACYLATION DES AMINES 2

Ce type de réaction pouvait constituer, à priori, encore un moyen d'apprécier l'importance du caractère énamine des composés 2(X) puisque, d'une façon très schématique, les énamines subissent une C-acylation, tandis que pour les amines tertiaires la N-acylation semble être la règle.

Nous rappelons d'abord quelques caractères de cette réaction dans le cas de vraies énamines, domaine maintenant largement exploré, abondamment illustré dans les ouvrages (8) et (10) déjà cités, ou objet encore d'une revue très récente (9).

Deux mécanismes sont invoqués pour expliquer l'acylation d'énamines (70) par les chlorures d'acide.

L'acylation en présence d'une amine très basique (triéthylamine par exemple) passe par la formation in situ du cétène et cycloaddition de ce cétène sur l'énamine (schéma IV.1) (71).

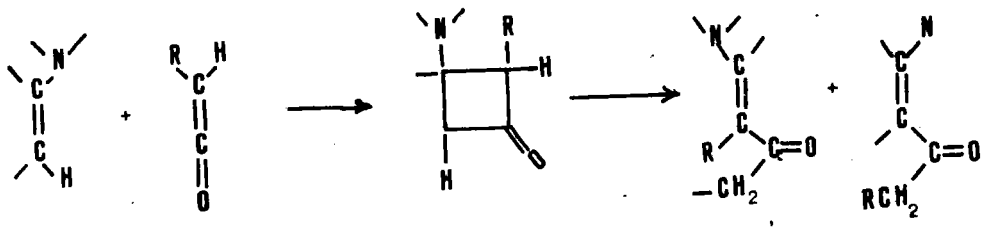


Schéma IV.1

L'acylation par l'action directe de chlorure d'acides sur les énamines fut décrite plus récemment par INUKAI et YOSHIZAWA (72) (schéma IV.2).

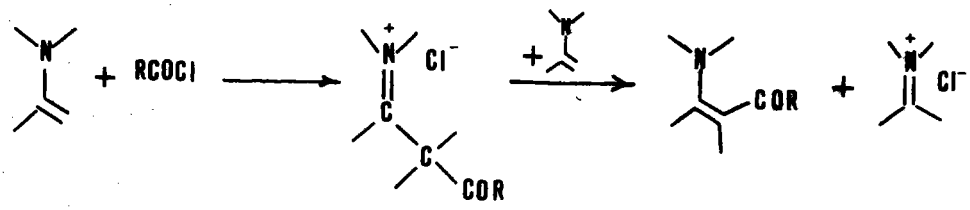


Schéma IV.2

Le schéma IV.3 ci-après résume quelques exemples classiques d'acylation :

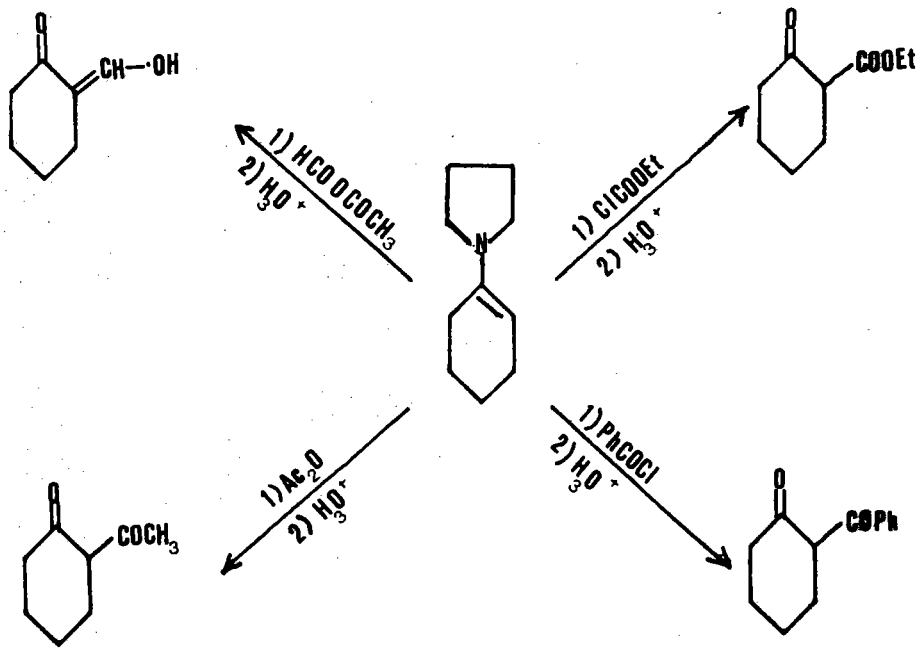


Schéma IV.3

Dans la foule de réactions déjà effectuées, notamment dans la synthèse de stéroïdes, il est intéressant de souligner quelques réactions particulières :

- l'acylation par le chlorure d'acétyle d'énamines dérivant de cyclanones conduit, *suivant la taille du cycle,* soit aux acétyl-2-cyclanones, soit à un agrandissement du cycle à partir d'un dérivé cyclobutanique intermédiaire (schéma IV.4) (73).

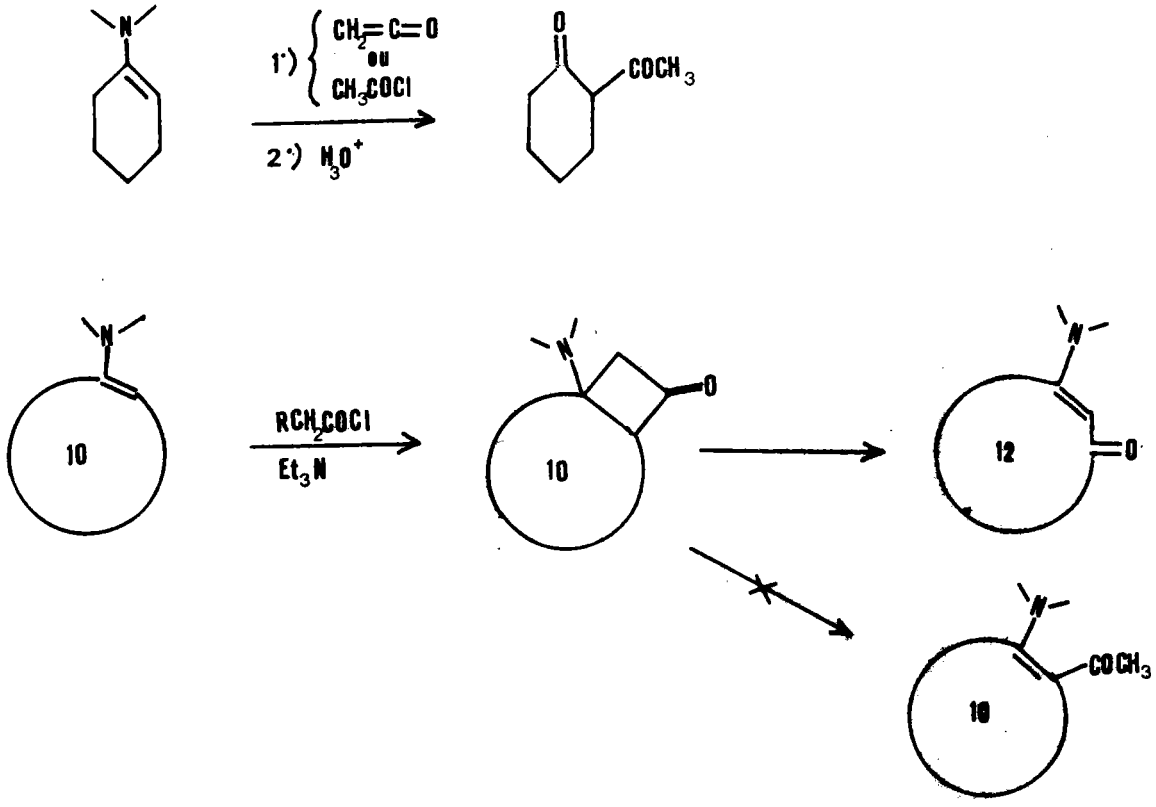


Schéma IV.4

- S. HUNIG et coll. (74) signalèrent la formation de dérivés α-pyroniques par addition de dicétène sur des énamines de la cyclohexanone (schéma IV.5).

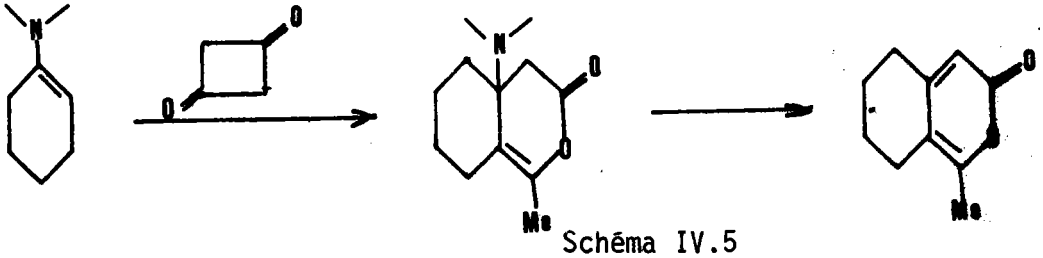


Schéma IV.5

Des exemples un peu particuliers d'acylation sur l'azote ont été signalés dans les réactions avec des chlorures d'acides α, β insaturés (schéma IV.6) (47) (voie B).

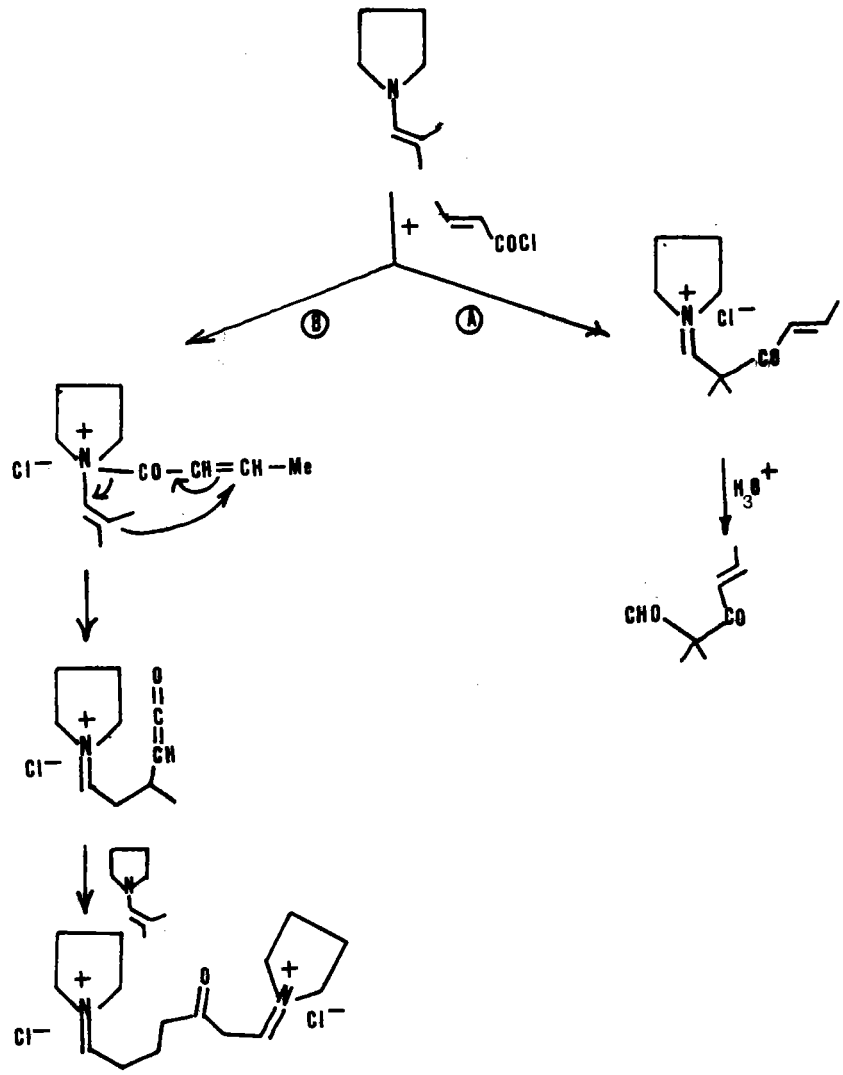


Schéma IV.6

A ces réactions d'acylation on peut également rattacher l'action du chlorure de sulfonyle qui procède du même type de mécanisme. C'est pourquoi nous l'avons inclus dans ce chapitre.

L'addition de ce réactif, intéressante d'un point de vue préparatif, est également susceptible de conduire à des sulfones pharmacologiquement actives. Ainsi a-t-on par exemple démontré les propriétés sédatives du morpholinyl- dérivé du thiétanno[3,2-a]indane dioxide-1,1 (75).

Ici, comme précédemment, la réaction procède généralement par addition de sulfène formé in situ avec formation d'une sulfone cyclique intermédiaire (schéma IV.7) (12).

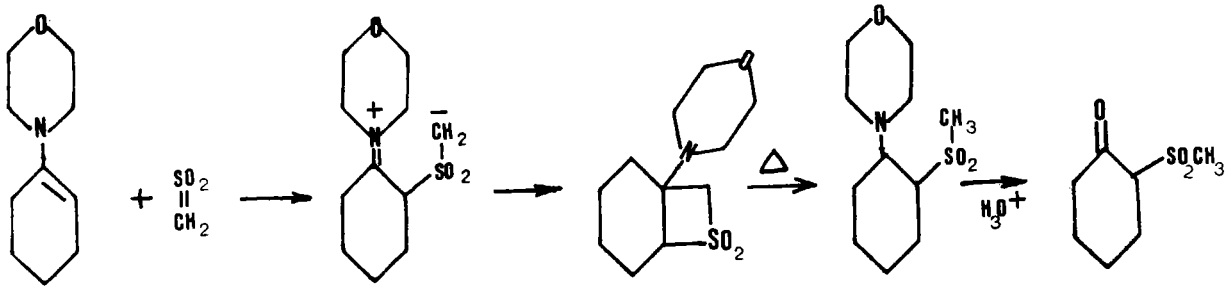


Schéma IV.7

Comme dans le domaine de l'alcoylation, il nous a paru logique et raisonnable d'examiner les possibilités d'acylation des amines 2 en commençant par les réactifs les plus simples.

Dans le cadre de ce travail nous nous sommes limités à examiner l'action de l'anhydride acétique, du chlorure d'acétyle et du chlorure de méthane sulfonyle.

Résultats obtenus en série 2(X)

D'une façon générale nous avons testé qualitativement la réactivité du système substrat-réactif dans des solvants de polarité croissante (éther de pétrole, benzène, dioxanne, éthanol) et en opérant à différentes températures (0°, 25°, reflux). Si donc nos conditions opératoires mentionnent "à reflux dans le dioxanne", ceci signifie que dans des conditions plus douces la réaction était trop lente ou n'avait pas lieu.

Par ailleurs le souci d'opérer dans les conditions les plus douces possibles était motivé aussi par l'éventualité d'une possible formation d'intermédiaires cycliques généralement très thermosensibles. En dépit de ces précautions un tel intermédiaire n'a pu être mis en évidence dans aucun cas.

a) Action du chlorure d'acétyle (schéma IV.8)

Ici, comme pour le bromure de benzyle, on observe à nouveau une différence de comportement entre séries sulfurée et séléniée d'une part, série oxygénée d'autre part.

En milieu benzène sous reflux, en absence de triéthylamine, 2(S) et 2(Se) subissent une C-acylation. Le sel d'iminium intermédiaire 18(X),HCl soluble dans le milieu est recueilli après distillation du benzène. Par hydrolyse alcaline on isole alors directement le dérivé acylé 18(S) (schéma IV.9

L'analogue sélénié 18(Se) lui s'avère malheureusement trop instable et n'a pu être isolé par aucune technique usuelle. La chromatographie sur colonne ne fournit que la cétone 3(Se).

Dans les mêmes conditions, l'amine 2(0) donne lieu à formation d'un précipité cristallin qui s'avère être le chlorure d'iminium de l'amine 2(0) de départ. Le filtrat, après évaporation du solvant et *sans hydrolyse préalable*, fournit directement le dérivé acylé18(0).

Ce résultat est évidemment à rapprocher des observations faites plus haut sur la réaction des amines 2(X) avec le bromure de benzyle. En série oxygénée l'amine 2(0) de départ serait plus basique que le dérivé substitué en 2 et libère ce dernier de son hydracide.En série.sulfurée et séléniée par contre, dans le cas précisément où la protonation affecte plus facilement l'atome d'azote (chap. 2), ce serait l'inverse. On est donc bien tenté de mettre ce comportement en relation avec le site de protonation et de postuler que dans le cas de C-protonation la substitution en 2 diminue la basicité du composé, effet non observé en cas de N-protonation. Une telle affirmation mérite cependant un examen plus approfondi.

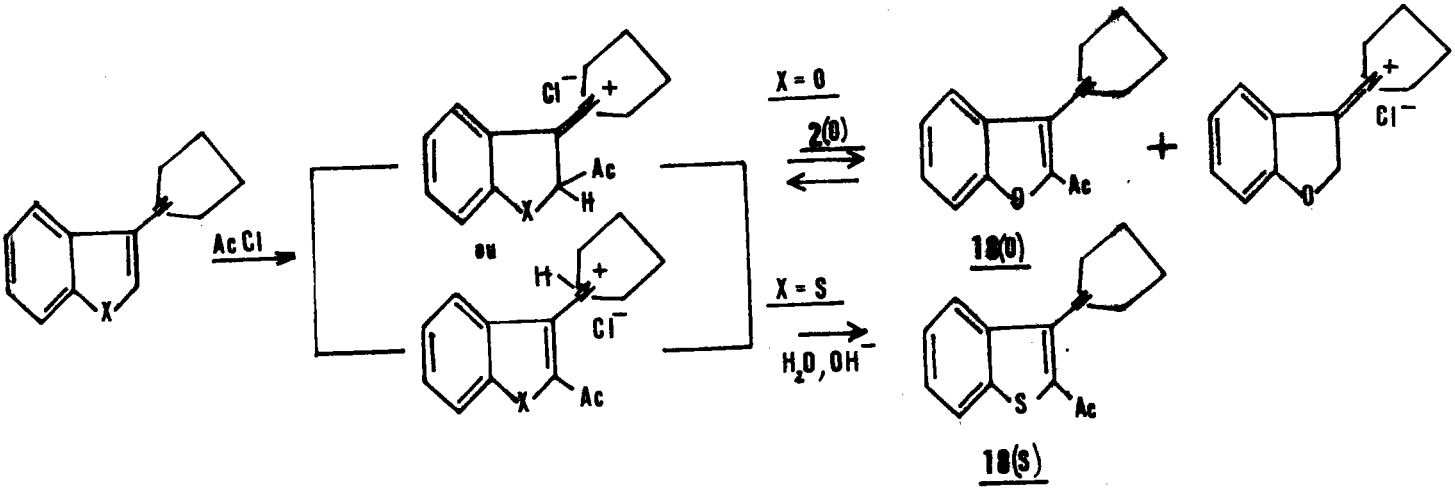


Schéma IV.8

b) Action de l'anhydride acétique :

Les dérivés acylés sont obtenus avec de bons rendements en série oxygénée et séléniée, des rendements moyens en série sulfurée. Les produits sont identiques à ceux décrits précédemment à partir du chlorure d'acétyle.

c) Hydrolyse des dérivés acétylés

Les tentatives d'hydrolyse en milieu acide des amines substituées ont conduit dans les trois séries aux cétones 3(X), la facilité d'hydrolyse suivant toujours l'ordre O > Se > S. La séquence complète amination - acylation - hydrolyse ne présente donc aucun intérêt puisqu'elle ramène à la cétone initiale.

Il faut remarquer qu'en série énamine β acylée l'hydrolyse conduit normalement à la β dicétone attendue, cette même suite de réactions constituant une synthèse classique de ces β dicétones.

Faut-il admettre que ce clivage porte, non sur l'amine acylée, mais sur la β dicétone préalablement formée ? La réponse serait affirmative si ce résultat était obtenu en milieu basique où le clivage est une réaction classique de ces dicétones. En milieu acide cependant ceci ne semble pas avoir été observé.

On peut faire remarquer par ailleurs que l'acylation directe des benzocyclanones 3(X) fournit essentiellement l'acétate d'énol correspondant, le diacétate n'apparaissant que sous forme de traces. En milieu H_3O^+ ce dernier est hydrolysé en acyl-2 hydroxy-3 benzo/ b /hétérocycle 19(X), forme énolique très stabilisée par liaison hydrogène (*) (schéma IV.9).

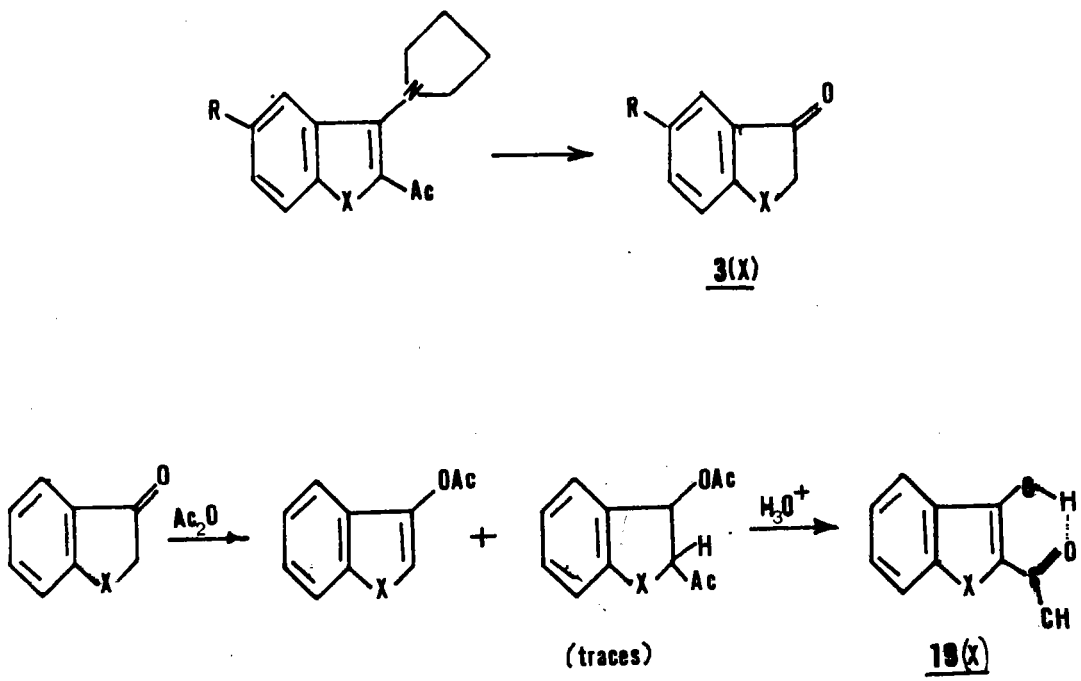


Schéma IV.9

* *résultats non publiés de ce laboratoire et dont M. KIRSCH nous a aimablement autorisés à faire état ici.*

Nous admettons, en conséquence, que l'hydrolyse porte nécessairement sur les amines acylées 18(X), selon un mécanisme schématisé ci-dessous :

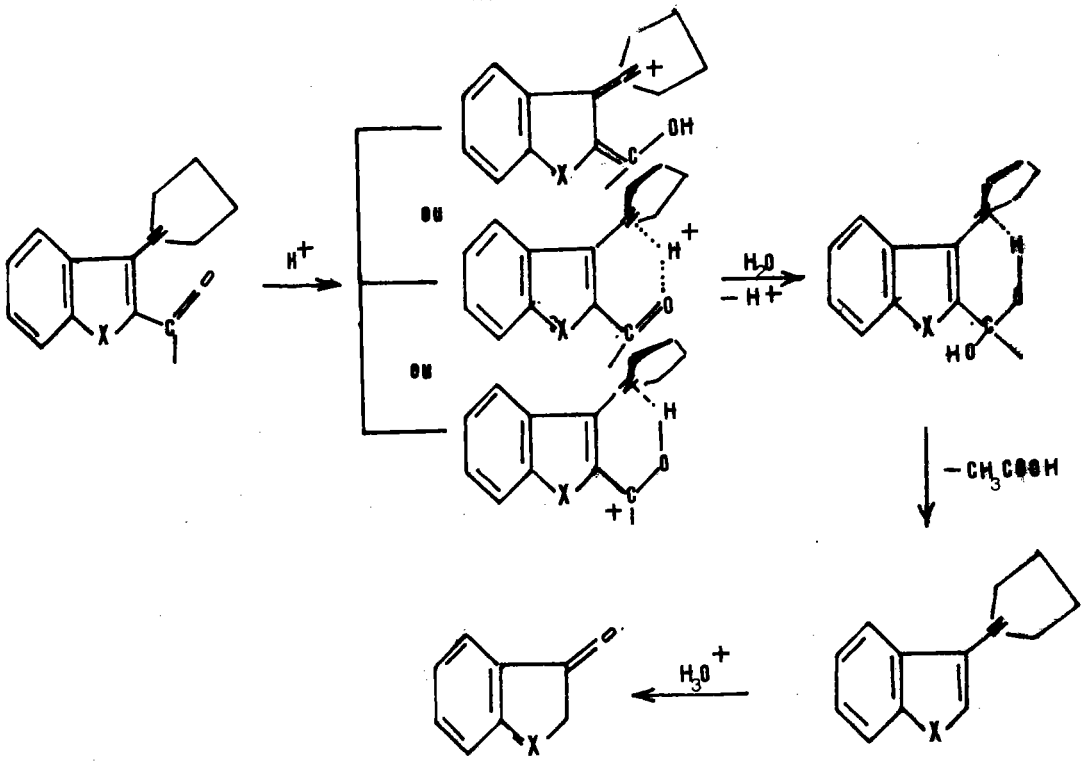
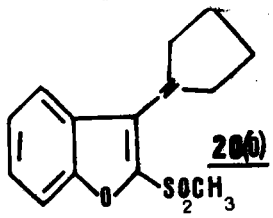


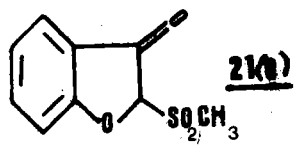
Schéma IV.10

d) Action du chlorure de méthane sulfonyle

Ce réactif a été utilisé dans différentes conditions (solvant, température) en particulier celles de BOROWITZ (12) conduisant d'abord, dans le cas des énamines, aux sulfones cycliques. Les amines 2(X) réagissent certes avec ce chlorure, mais seul l'hétérocycle oxygéné a permis d'isoler sans trop de problèmes le dérivé substitué sulfonique correspondant 20(O). La structure cyclique n'a pu être mise en évidence.

Les amines sulfurée et séléniée ont fourni des mélanges complexes, se dégradant rapidement à l'air, et à partir desquels les dérivés 20(S) et 20(Se) n'ont pu être isolés de manière satisfaisante. Pour le moment la réaction ne semble donc avoir aucune valeur préparative dans ces deux séries. La sulfone amine 20(O) est aisément hydrolysée (milieu tampon acétique) en la cétone 21(O) correspondante.





CONCLUSION

Le comportement des amines 2 vis-à-vis des agents acylants classiques utilisées ici est donc bien comparable à celui des énamines et conduit, en absence de tout catalyseur genre acide de LEWIS, au produit de C-acylation. Ces amines acylées sont néanmoins stabilisées (caractère aromatique de l'hétérocycle) vis-à-vis de l'hydrolyse de sorte que celle-ci ne se fait que dans des conditions assez particulières qui conduisent alors non aux β-dicétones attendues, mais aux benzocyclanones de départ.

La valeur préparative de la réaction reste donc limitée à la synthèse des amines 2 acylées en -2 ; la méthode ne permet en aucune façon d'accéder aux acyl-2 benzo[b]cyclénones ou à leur forme énolique qui ne sont préparées que difficilement par acylation directe.

La sulfonation, très comparable à l'acylation par les chlorures d'acide dans son formalisme mécanistique, souligne encore le caractère énamine prononcé de la série oxygénée avec cette différence cependant qu'aucune sulfone cyclique intermédiaire n'a pu être mise en évidence.

Les amines 2(S) et 2(Se), toujours très peu réactives, exigent des conditions telles que plusieurs réactions parasites se développent simultanément ; la valeur préparative, espérée au départ, s'en trouve considérablement diminuée. Tout espoir de trouver des conditions plus efficaces que celles expérimentées ici n'est cependant pas abandonné.

PARTIE EXPERIMENTALE

Acylation par le chlorure d'acétyle (tableau IV.1)

L'amine 2 (0,02 mole) est dissoute dans 50 ml de benzène anhydre. La solution est refroidie aux environs de 6°. On ajoute alors sous agitation le chlorure d'acétyle (0,02 mole) dissous dans le benzène anhydre (10 ml). L'addition terminée, la solution est chauffée sous reflux pendant 12 heures.

traitement ultérieur pour 2(S) et 2(Se)

Après distillation du benzène, le chlorure résiduel est hydrolysé par une solution de bicarbonate de sodium à 10 % (30 ml) pendant deux heures ; l'amine libérée est extraite à l'éther. Par distillation sous vide, on isole 18(S). Pour 18(Se), la distillation conduit à une résinification. Des essais répétés d'extraction par chromatographie sur colonne (de silice, de cellulose et d'alumine) n'ont fourni que la cétone 3(Se).

traitement de 2(O)

Le chlorure d'iminium de l'amine 2(O), formé parallèlement à 18(O), est séparé par filtration. Le filtrat est évaporé. Le résidu, distillé sous 1,5 mm de mercure, fournit l'amine 18(O)

Les résultats analytiques sont rassemblés dans le tableau (IV.1).

Acylation par l'anhydride acétique

L'amine 2 (0,02 mole) et l'anhydride acétique (0,02 mole) sont dissous dans 30 ml de dioxanne pur. La solution est chauffée sous reflux durant 12 h. (La réaction est suivie par CCM). Après évaporation du solvant, le produit brut est distillé sous vide puis éventuellement purifié par chromatographie sur colonne. Comme précédemment, le dérivé 18(Se) n'a pu être isolé ni par distillation, ni par chromatographie. Pour la suite nous utilisons le brut réactionnel par la réaction d'hydrolyse.

Hydrolyse des composés 18(O,Se)

0,02 mole d'amine acylée 18(X) est chauffée vers 50° pendant 12 h, sous bonne agitation, en milieu tampon acétique (CH_3COOH : 25 ml ; CH_3COONa : 12,5g; H_2O : 25 ml). Après dilution et extraction à l'éther, le produit résiduel, recristallisé dans le cyclohexane, fournit entre 80 et 90 % de cétone 3(X).

Hydrolyse du composé sulfuré 18(S,Me-5)

Après reflux (4 h) en milieu tampon acétique, on montre (CCM) la présence, à côté de la méthyl-5 benzo[b]thiophénone-3 3(S,Me-5) d'un deuxième composé A caractérisé par son spectre UV, (max. d'absorption à 396 ; 318 ; 308 ; 285 et 254 nm).

Après extraction à l'éther, puis chromatographie sur colonne de silice, on isole essentiellement la cétone 3(S,Me-5) et un composé B différent de A, et caractérisé comme suit :

F : 89° (poudre cristalline incolore; éthanol)
Analyse : C% : 34,56 ; H% : 2,38 ; N% : 0
UV : max. d'absorption à 360, 314, 305, 266 et 257 nm
RMN : présence de 2-CH_3 (2,52 et 2,59 ppm) ; absence de groupement pyrrolidinique.
Ce composé n'a pas encore pu être identifié.

ACTION DU CHLORURE DE METHANE SULFONYLE

Réalisée dans les conditions de BOROWITZ (12) (toluène, triéthylamine, température ambiante) cette réaction fournit les résultats suivants :

série oxygénée : la sulfone 20(O), isolée quantitativement par simple filtration, se présente sous forme de paillettes incolores par recristallisation dans le méthanol (F 144°).

Analyse ($C_{13}H_{15}NO_3S$) : calc. % : C 58,96 ; H 5,81 ; N : 5,30
tr. % : C 58,83 ; H 5,62 ; N : 5,28

RMN($CDCl_3$) : H_α : 3,45(m) ; H_β : 2,09(m) ; CH_3 : 3,35(s)
H_4 : 8,16(m) ; $H_{5,6,7}$; (m) centré à 7,52 ppm.

l'hydrolyse de 20(0) (12 h reflux en milieu tampon acétique) fournit quantitativement la cétone 21(0) isolée par filtration et purifiée par recristallisation dans le méthanol (paillettes incolores, F : 165°).

Analyse ($C_9H_8O_4S$) : calc. % : C 50,95 ; H 3,80
tr. % : C 50,96 ; H 3,85

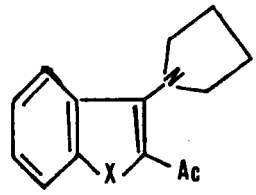
RMN ($CDCl_3$) : H_2 : 6,40(s) ; CH_3 : 3,30(s) ; $H_{4,5,6,7}$: (m) centré à 7,78 ppm.

Séries sulfurées et séléniées : lors d'un premier essai de sulfonation dans les conditions de BOROWITZ on n'isole que l'amine de départ. A l'issue de différentes tentatives où l'on fait varier aussi bien le milieu (éther, benzène, acétonitrile) que la température et la durée de réaction, on constate la disparition plus ou moins rapide de l'amine 2(X).

Si dans les produits réactionnels on a pu mettre en évidence (RMN) la présence de la sulfone attendue, aucune méthode de séparation n'a permis d'isoler cette dernière sous forme d'échantillon analytiquement pur.

Tableau IV.1

Propriétés physiques et spectroscopiques des composés 18(X)



Composé	Conditions opératoires	Rdt%	Propriétés physiques	Formule brute	Analyse	C%	H%	N%
18(O)	(A)	45	$E_{1,5}$: 185°	$C_{14}H_{15}O_2N$	calc.	73,34	6,59	6,11
	(B)	90	F : 72°(e)	(229,27)	tr.	73,43	6,60	6,07
18(S)	(A)	50	E_1 : 182°	$C_{14}H_{15}ONS$	calc.	68,55	5,84	5,71
	(B)	60	(huile jaune)	(245,34)	tr.	68,54	6,01	5,37
18(S,Me-5)	(B)	50-60	F : 93°(e) (aig. jaunes)	$C_{15}H_{17}ONS$ (259,36)	calc.	69,48	6,61	5,40
					tr.	69,30	6,80	5,21
18(Se)	(A)	85	(huile jaune)	$C_{14}H_{15}ONSe$ (296,23)	échantillon brut, analytiquement impur			
	(B)	57						

(A) : $AcCl/C_6H_6$ (reflux) ; (B) : Ac_2O/dioxanne (reflux)

Composé 18	$\nu_{C=O}(cm^{-1})$	δHα	δHβ	$\delta(COCH_3)$	δH aromatiques
18(O)	1640	3,80(m)	2,20(m)	2,50(s)	H_4 :8,02 ; $H_{5,6,7}$: (m) centré à 7,35
18(S)	1635	3,62(m)	2,05(m)	2,60(s)	H_4 : 8,15 ; H_6 : 7,73 ; $H_{5,7}$: (m) à 7,32
18(S,Me-5)	1637	3,71(m)	2,08(m)	2,50(s)	H_4 : 8,08(s) ; H_6 : 7,37 (d) ; H_7 : 7,73 (d)
18(Se)	1636	3,60(m)	2,20(m)	2,55(s)	$H_{4,6}$: (m) à 8,0 ; $H_{5,7}$: (m) à 7,45

Déplacements chimiques δ en ppm (solvant : CCl_4)

CONCLUSION

(Pyrrolidine-1 yl)-3 benzo[b]furanne, -thiophène et -sélénophène : amines aromatiques ou énamines ?

Ce travail a fourni des éléments de réponse précis, quoiqu'encore incomplets, à cette question. Si on caractérise les énamines par la nucléophilie du carbone β, les amines aromatiques par celle de l'azote, *les composés 2(X) se comportent effectivement en énamines :* alcoylation, acylation et sulfonation (pour 2(O)) semblent se faire principalement en position 2. Les conditions opératoires utilisées ne nous permettent pas, cependant, d'exclure totalement une attaque concurrentielle *mineure* sur l'azote. La protonation des composés 2(X) et 2'(X), seule étude où nous comparons l'influence de différents groupements aminés vis-à-vis d'un réactif électrophile, montre nettement et l'influence de l'hétéroatome, et l'influence de la nature du groupement amine sur la réactivité de la molécule. La classification en fonction du caractère énamine, que nous avons établie, à savoir: 2(O) > 2(Se) > 2(S), n'est pas pour nous surprendre d'après ce que nous savons du caractère aromatique de ces hétérocycles. Par ailleurs l'aspect positif n'est évidemment pas d'avoir montré la possibilité de substitution en -2, du point de vue orientation du substituant entrant, mais plutôt le fait que ces substitutions soient réalisées généralement dans des conditions réactionnelles proches de celles des vraies énamines.

L'aromaticité de l'hétérocycle joue un rôle prépondérant dans la réactivité des amines 2(X) et se manifeste à plusieurs égards : les amines 2(S) et 2(S,Me-5) sont moins réactives que leurs isologues 2(O) et 2(Se) ; aucun dérivé cyclique intermédiaire n'a pu être mis en évidence ; enfin les amines 2(S) et leurs dérivés sont très difficilement hydrolysables. Cette dernière difficulté constitue l'inconvénient majeur à une large utilisation de cette méthode dans la synthèse des benzo[b]cyclanones substituées. Cependant, dans certains cas particuliers, l'intérêt de ces amines en tant qu'intermédiaires de synthèse est manifeste ; nous pensons, par exemple, à la préparation des oxo-3 tétrahydro-1,2,3,4 dibenzo-furanne et -sélénophène qui sont préparés en deux étapes à partir des benzo[b] cyclanones correspondantes facilement accessibles.

Par la suite, il nous apparaît souhaitable de confronter nos résultats avec ceux concernant les (pyrrolidine-1 yl)-2 analogues, étude en partie déjà entreprise par l'équipe anglaise de IDDON et coll.. Par ailleurs nous souhaitons élargir ce travail en étudiant l'action de réactifs plus variés et plus sophistiqués (agents métallants, halonitriles, isocyanates*, sels de diazonium*, azides* etc...). En série séléniée et sulfurée il serait également intéressant d'étudier la réactivité des dioxydes correspondants à 2(X), pour lesquels on prévoit une réactivité comparable à celle rencontrée en série furannique en raison de la suppression de l'effet d'aromaticité.

Ces données supplémentaires devraient permettre de préciser de façon définitive l'éventail des possibilités de synthèse offertes par cette classe d'amines hétérocycliques.

Nous ne voudrons pas omettre de mentionner, outre les références signalées par COOK (8), l'utilisation récente de ces réactifs dans un problème voisin de celui traité ici, à savoir l'étude du caractère énamine de (pipéridine-) et (pyrrolidine-1 yl)-5 oxazoles (76).

BIBLIOGRAPHIE

(1) *F. MOMICCHIOLI et A. RASTELLI*
J. Mol. Spect., 1967, 22, 310

(2) *O. CHALVET, R. ROYER et P. DEMMERSEMAN*
Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, p. 1483

(3)a) *F. MANTOVANI, L. CHRISTIAENS et P. FALLER*
Bull. Soc. Chim. Fr., 1972, p. 1595

b) *T.Q. MINH, F. MANTOVANI, P. FALLER, L. CHRISTIAENS et M. RENSON*
Bull. Soc. Chim. Fr., 1972, p. 3955

(4) *F.G. BORDWELL et H. STANGE*
J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 5939

(5) *D.N. REINHOUDT et C.C. KOUWENHOVEN*

(6) *Chwang T. WIE, S. SUNDER et C. DEWITT BLANTON Jr.*
Tetrahedron Letters 1968, 44, 4605.

(7) *Kevan E. CHIPPENDALE, B. IDDON, H. SUSCHITZKY et D.S. TAYLOR*
J. Chem. Soc., 1974, Perkin I, 1168

(8) *ENAMINES : Synthesis, structure and reactions*
Ed. : A.G. COOK, Marcel DEKKER LONDON 1969

(9) *Peter W. HICKMOTT*
Chemistry and Industry
21 septembre 1974 p. 731

(10) *The chemistry of enamines, S.F. DYKE*
Cambridge chemistry Texts, 1973

(11) *Organic Syntheses, vol. 43, p. 34*
Ed. John WILEY N.Y. (1963)

(12) *Irving J. BOROWITZ*
J. Am. Chem. Soc., 1963, 80, 1146

(13) *G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMANN, J.S. ZMUSZKOWICZ et R. TERREL*
J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 207

(14) *L. BIRKOFFER, S.M. KIM, D. ENGELS*
Ber., 1962, 95, 1495

(15) *SMITH (Peter A.S.)*
The chemistry of open chain organic nitrogen compounds.
New-York - Amsterdam. Benjamin 1965

(16) *Modern Synthetic Reactions*
H.O. HOUSE Ed. W.A. Benjamin Inc (1972)

(17) *M.E. HERR et F.W. HEYL*
J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 3627
1953, 75, 5927
1955, 77, 488

(18) *G. Van ZYL, D.C. de JONGH, V.L. HEASLEY et J.W. Van DYKE*
J. Org. Chem., 1961, 26, 4946

(19) *D.N. REINHOUDT et Mrs. C.G. KOUVENHOVEN*
Tetrahedron Letters 1972, 51, 5203

(20) *G. STORK et W.N. WHITE*
J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 4609

(21) *R.L. HINMAN*
Tetrahedron 1968, 24, 185

(22) R. BOIVIN
Can. J. Chem., 1958, 36, 1405

(23) H.K. HALL Jr.
J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 2570

(24) K.B. WIBERG et B.J. NIST
J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 1226

(25) B. IDDON et R.M. SCROWSTON
"The chemistry of benzo[b]thiophène", Adv. Heter. Chem., 1970, 2, 194

(26) R. ANDRISANO et G. PAPPALARDO
Gaz. Chim. Italiana 1953, 83, 108

(27) F. DURO et P. CONDORELLI
Ann. Chimia (Rome) 1963, 53, 1582

(28) R. ANDRISANO, F. DURO et G. PAPPALARDO
Boll. Sci. Soc. Chim. Ind., Bologna 1956, 14, 96

(29) R. ANDRISANO et F. DURO
Gaz. Chim. Italiana 1955, 85, 381

(30)a) F. MANTOVANI
Thèse IIIème cycle - METZ 1973

(30)b) F. LEPAGE
Thèse de IIIème cycle - METZ 1974

(31)a) E. CLAR
Polycyclic hydrocarbons, Academic Press 1964, 1, 50

b) M.R. PADHYE et J.C. PATEL
J. Sci. Ind. Res. (India) 1956, 15B, 171

c) G.M. BADGER et B.J. CHRISTIE
J. Chem. Soc., 1956, p. 3438

(32) J.R. PLATT
J. Chem. Phys., 1951, 19, 101

(33)a) J. FABIAN et R. ZAHRADNICK
J. Chem. Phys. 1968, 72, 3975

b) J.F. MULLER
Helv. Chim. Acta (soumis à publication)

(34) G. KIRSCH et L. PERRIN
Thèses de IIIème cycle - METZ 1973

(35) C. HANSCH et H.G. LINDWALL
J. Org. Chem., 1945, 10, 383

(36) F. KROLLPFEIFFER, A. HARTMANN et F. SCHMIDT
Ann., 1949, 563, 15

(37) J.J. PANOUSE, J. SCHMITT, P.J. CORNU, A. HALLOT, H. PLUCHET et P. COMOY
Bull. Soc. Chim. Fr., 1963, p. 1753

(38) P. NELSON
J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 6633

(39) N.J. LEONARD
J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 6418

(40) F.G. BORDWELL et W.H. Mc KELLIN
J. Am. Chem. Chem. Soc. 1951, 73, 2251

(41) R. ADAMS et J.E. MAHAN
J. Am. Chem. Soc., 1942, 64, 2588

(42) *E.J. STAMHUIS et W. MAAS*
J. Org. Chem., 1965, 30, 2156

(43) *E.J. STAMHUIS, W. MASS et H. WYNBERG*
J. Org. Chem., 1965, 30, 2160

(44) *R.L. HINMAN et E.B. WHIPPLE*
J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 2534

(45) *Y. CHIANG et E.B. WHIPPLE*
J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 2763

(46) *R. ANDERSON Jr. et R.M. SILVERSTEIN*
Analyt. Chem., 1965, 37, 1417

(47) *P.W. HICKMOTT et J. HOPKINS*
J. Chem. Soc., C, 1968, p. 2918

(48) *N.N. MAGDESIEVA*
Adv. in Het. Chem., 1970, 12, 1

(49) *L.H. BRIGGS et L.D. COLEBROOK*
J. Chem. Soc., 1960, 2458

(50) *J. DERKOSCH et I. SPECHT*
Mikrochim. Acta 1961, 614

(51) *D.G. O'SULLIVAN*
J. Chem. Soc., 1960, p. 3278

(52) *R. ROYER, P. DEMERSEMAN et A. CHEUTIN*
Bull. Soc. Chim. Fr., 1961 p. 1534

(53) *A.R. KATRITZKY et J.M. LAGOWSKI*
J. Chem. Soc., 1959, p. 657

(54) N.J. LEONARD et V.W. GASH
J. Am. Chem. Soc., 1964, 76, 2781

(55) L.J. BELLAMY
The Infrared spectro of complex Molecules 1964

(56) B. WITKOP
Experimentia, 1954, 10, 420

(57) P. FALLER et J. WEBER
Bull. Soc. Chim. Fr., 1972, p. 3193

(58) S.Z. MUSKOVICZ
Advan. Org. Chem., 1963, 4, 1

(59) Nathan L. DRAKE
Org. react. 1942, I, chap. 5

(60) E.D. BERGMANN et E. HOFFMANN
J. Org. Chem. 1961, 26, 3555

(61) J. SCHOEN et M. BARCIK
Rocz Chem., 1971, 55, (1), 73

(62) R. ROBINSON
J. Chem. Soc. 1916, 109, 1038

(63) R. FRANK et R.T. PIERLE
J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 724

(64) J.M. CONIA
Bull. Soc. Chim. Fr. 1950, p. 533

(65) F. KROLLPFEIFFER, BRANSCHEID, THORN et SCHNEIDER
Ann., 1928, 46, 462

TABLE DES MATIERES

		Page
- INTRODUCTION		1
- CHAPITRE I :	Pyrrolidinyl- et morpholinyl- dérivés 2 et 2' : synthèse, propriétés physiques et spectroscopiques.	10
	A) Préparation	10
	B) Propriétés générales des amines 2 et 2'	12
	C) Propriétés spectrographiques	13
	D) Partie expérimentale	21
- CHAPITRE II :	Comportement acido- basique des amines 2 et 2'	27
	A) Détermination du site de protonation	31
	A_1) par RMN	31
	A_2) par l'IR	46
	A_3) par l'UV	58
	B) Constante d'acidité des perchlorates d'amines 2	62
	C) Hydrolyse des amines 2	65
	D) Partie expérimentale	68
- CHAPITRE III :	Alcoylation des amines 2	70
	A) Addition des halogénures	73
	B) Action des oléfines activées	76
	C) Conclusion	80
	D) Partie expérimentale	82

- *CHAPITRE IV* : *Acylation des amines 2* 91

a) Action du chlorure d'acétyle 96
b) Action de l'anhydride acétique 97
c) Hydrolyse des dérivés acétylés 97
d) Action du chlorure de méthane sulfonyle 99
Partie expérimentale 101
Conclusion 100

- *CONCLUSION* 105

- *BIBLIOGRAPHIE* 107