



Synthèse et réactivité d'analogues bihétérocycliques pyrroliques du phénanthrène

Jean-Marie Webert

► To cite this version:

Jean-Marie Webert. Synthèse et réactivité d'analogues bihétérocycliques pyrroliques du phénanthrène. Chimie organique. Université Paul Verlaine - Metz, 1981. Français. NNT : 1981METZ001S . tel-01775628

HAL Id: tel-01775628

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01775628>

Submitted on 24 Apr 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

S/Mz
81/1
2^{es}

THESE

présentée

à L'U.E.R. «SCIENCES EXACTES ET NATURELLES»
DE L'UNIVERSITÉ DE METZ

pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE SPÉCIALITÉ (III^e cycle)
Mention Chimie Organique
par

Jean-Marie WEBERT

Maître ès-Sciences

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE - METZ	
N° inv.	19810025
Cote	S/M3 81/1
Loc	Magasin

SYNTHESE ET REACTIVITE D'ANALOGUES BIHETEROCYCLIQUES PYRROLIQUES DU PHENANTHRENE

Soutenue le 22 mai 1981 devant la commission d'examen



Présidente :

M^{me} D. CAGNIANT

Examineurs :

M. B. GROSS

M. G. QUEGUINIER

M. M. RENSON

Professeur à l'Université de METZ

Professeur à l'Université de NANCY I

Professeur à l'U.T. de ROUEN

Professeur à l'Université de LIÈGE

UNIVERSITE DE METZ

Président : M. J. DAVID
Vices-Présidents : Mme D. CAGNIANT - M. GASSER
Secrétaire Général : M. J. DIEBOLT

PROFESSEURS, DIRECTEURS DES U.E.R. SCIENTIFIQUES RESPONSABLES DES DOCTORATS ES SCIENCES

Directeurs d'U.E.R. : MM. R. BARO, J.C. PIHAN, D. DURAND

Professeurs

R. BARO.....	Phys. Solid. Cris.
B. BAUDELET.....	Phys. Solid. Cris.
J.M. BLOCH.....	Chimie minérale
D. CAGNIANT.....	Chimie organique
C. CARABATOS.....	Optique Phys. Atom.
A. CHAUVIN.....	Géométr. Topolog.
M. CERTIER.....	Optique Phys. Atom.
A. CHARLIER.....	Phys. Solid. Cris.
P. COUSOT.....	Informatique
J.P. DAX.....	Géométr. Topolog.
D. DURAND.....	Phys. Solid. Cris.
P. FALLER.....	Chimie organique
G. FISCHER.....	Psycho-sociologie
S. HASHIMOTO.....	Physique
J.M. JOUANY.....	Toxicologie
R. KLEIM.....	Phys. Solid. Cris.
J. LERAY.....	Optique Phys. Atom.
J.P. LONCHAMP.....	Physique Nucl. Corps.
M. NOURISSON.....	Biologie animale
J.M. PELT.....	Biologie végétale
J.C. PIHAN.....	Biologie animale
G. PLUVINAGE.....	Chim. Appli. Matériaux
G. RHIN.....	Alg. Log. Géo. Alg.
C. ROGER.....	Math
A. ROUX.....	Géométr. Topolog.
B. SCHMITT.....	Analyse Numer.
A. SEC.....	Géométr. Topolog.
C. TAVARD.....	Optique Phys. Atom.
E. UZAN.....	Physique
J.D. WEBER.....	Mécanique
E. WENDLING.....	Chimie Minérale

Ce travail a été effectué au laboratoire de chimie organique de la Faculté des Sciences de METZ sous la direction de Madame D. CAGNIANT, Professeur, et de Monsieur P. CAGNIANT, Maître de recherches au CNRS.

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

A ces remerciements, j'associe mes collègues et amis, les Docteurs G. KIRSCH et J.V. WEBER qui, par leurs connaissances et leurs suggestions, ont été pour moi du plus grand secours.

J'exprime ma profonde gratitude à Monsieur B. GROSS, Professeur à l'Université de NANCY I, à Monsieur G. QUEGUINIER, Professeur à l'I.U.T. de ROUEN, et à Monsieur M. RENSON, Professeur à l'Université de LIEGE, qui ont bien accepté de juger ce travail.

Je sais gré à Monsieur J.M. BLOCH, Professeur, d'avoir mis à notre disposition ses installations de spectrographie infrarouge.

Je remercie enfin tous ceux qui ont facilité la réalisation de ce travail.

- Monsieur le Docteur M. BAIWIR, de l'Université de LIEGE, qui a réalisé les calculs CNDO ainsi que les spectres du ^{13}C et du ^{77}Se dont il s'est chargé également d'attribuer les signaux.

- Mes camarades chercheurs et techniciens.

- Madame F. WUNSCH pour le soin et la patience apportés à la dactylographie de ce mémoire.

A mes parents

A Viviane, ma femme

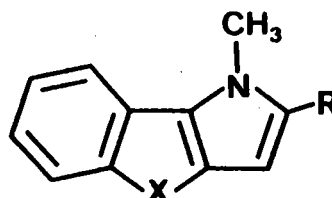
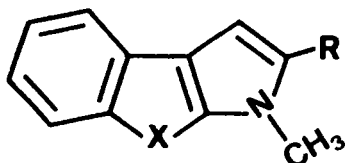
A Delphine et Sophie, mes filles

A mes soeurs

A tous ceux qui me sont chers

AVANT-PROPOS

Notre étude est consacrée à la synthèse d'analogues bihétéro-cycliques du phénanthrène de structure générale ci-dessous et à l'examen de quelques unes de leurs propriétés.



X = O, S, Se

;

R = CO₂Et, COOH, H

On constate la présence constante d'un noyau pyrrolique fusionné soit à un benzo/b/furanne, soit à un benzo/b/thiophène, soit encore à un benzo/b/sélénophène.

Les méthodes de synthèse utilisées sont basées sur la réactivité du sarcosinate d'éthyle (NH(CH₃)CH₂-CO₂Et) vis-à-vis des benzo/b/hétérocyclanones-3 correspondantes ou des dérivés chloro(bromo)formylés des benzo/b/hétérocycles considérés.

Par ailleurs, nous avons étudié le comportement de ces composés (R=H) face à des agents électrophiles (acétylation) ou de métallation (lithiation).

INTRODUCTION

La chimie des *hétérocycles* en général et plus particulièrement celle des *hétérocycles* à noyau pentagonal, ou de leurs benzodérivés, a retenu l'attention des chimistes organiciens de longue date.



Cet attrait trouve principalement son origine dans la notion d'*isostérie* longuement développée depuis les premiers travaux de LANGMUIR⁽¹⁾ avec les incidences bien connues tant dans le domaine de la *chimie théorique* que dans celui de la *chimie médicamenteuse*.

Ainsi, l'étude de l'évolution des propriétés physicochimiques et de la réactivité selon la nature de X, par comparaison avec la série analogue $X=(CH=CH)$, a donné lieu à un nombre impressionnant de publications traitant de la notion d'*aromaticité*. Les synthèses réalisées au cours de la dernière décennie en série sélénée et tellurée ont permis de compléter les notions acquises de longue date en série oxygénée, sulfurée et azotée. Compte tenu de l'abondance des travaux parus dans ce domaine, il est exclu de se livrer ici à une étude bibliographique exhaustive qui serait de surcroît, hors de notre propos. Nous citerons le seul article récent de MARINO et coll.⁽²⁾ qui résume au mieux les différentes voies d'approche pour l'étude de l'*aromaticité* au sein des différentes séries.

Un autre centre d'intérêt est plus précisément lié à la *modulation de la réactivité chimique* selon X, notamment en ce qui concerne l'orientation de la substitution électrophile.

Dans le cas de deux *hétérocycles* pentagonaux accolés, la situation est encore plus complexe et les propriétés physicochimiques vont dépendre non seulement de la nature des deux hétéroatomes mais aussi du type d'*annélation de la molécule*.

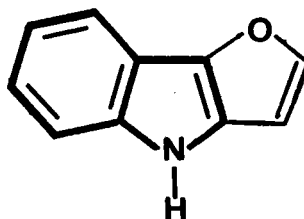
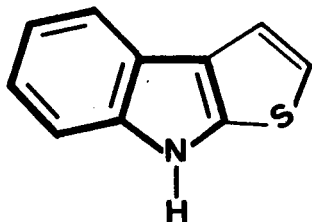
On notera tout l'intérêt *théorique et synthétique* présenté par de tels systèmes en raison du très grand nombre de possibilités offertes par le choix de l'hétéroatome d'une part (O,S,Se,Te,NH) et du type d'annélation d'autre part ($\overline{2,3-b}$, $\overline{2,3-c}$, $\overline{3,2-b}$, $\overline{3,4-b}$, $\overline{3,4-c}$).

A côté de ces deux aspects, apparaît un intérêt pharmacologique. S'il n'existe, à notre connaissance, aucun analogue bihétérocyclique du naphthalène présentant une activité biologique, du moins certains auteurs⁽³⁾ ont-ils préconisé l'introduction de tels systèmes (thiéno[3,2-b]pyrrole) dans des composés à activité reconnue.

Les premiers travaux, relatifs à ces composés bihétérocycliques concernent la synthèse du thiéno[2,3-b]thiophène⁽⁴⁾ et ont pratiquement cent ans. Au fil des ans, le nombre de publications dans ce domaine n'a cessé de s'accroître et à ce jour, pratiquement toutes les structures possibles ont été décrites.

Les composés tricycliques comportant un cycle benzénique latéral, fusionné aux systèmes bihétérocycliques précédents sont de synthèse plus récente. Le premier à être cité, fut le thiéno[3,2-b][1]benzothiophène qui n'apparaît qu'en 1953^(5,6). Aussi, le nombre de travaux dans ce domaine est-il moins important qu'en série bicyclique.

Il semblerait pourtant, que les analogues bihétérocycliques du phénanthrène, présentent un plus grand intérêt du point de vue pharmacologique. En effet, des dérivés du thiéno[2,3-b]indole possèdent des propriétés antiinflammatoires et antidépressives⁽⁷⁾. De même, le furo[3,2-b]indole et ses dérivés sont des agents psychotropes⁽⁸⁾.



On notera dans ces deux exemples, la présence d'une partie indolique qui intervient dans nombre de substances à activité physiologique reconnue, qu'elles soient naturelles ou de synthèse. Il y a donc une différence fondamentale avec les analogues bihétérocycliques du phénanthrène dont nous présentons ici la synthèse et sur lesquels le noyau pyrrolique est toujours en position latérale.

De notre côté, les recherches entreprises, s'inscrivent dans le prolongement des travaux réalisés ces dernières années dans notre laboratoire, relatifs à l'obtention de *composés tricycliques bihétérocycliques*, fonctionnalisés ou non en position -2.

Les méthodes de synthèse mises au point à ce propos, utilisent soit la réactivité de *dérivés chloroformylés de benzo[b]hétérocycles* vis-à-vis de l'*acide thioglycolique* ou du mélange : *bromacétate d'éthyle*, Na_2X ($X = S, Se, Te$) ; soit encore la réactivité du *soufre* puis du *bromacétaldéhyde diméthylacétal* face à des *dérivés lithiés de benzo[b]hétérocycles*.

Notre objectif a été d'étendre ces méthodes à la préparation de composés pyrroliques tricycliques en remplaçant l'*acide thioglycolique* par le *sarcosinate d'éthyle*. Cependant, les difficultés rencontrées dans certaines séries nous ont contraint à modifier ces procédés et à condenser directement le sarcosinate d'éthyle sur des *benzo[b]hétérocyclanones*-3.

Sur le plan de l'*activité pharmacologique*, aucune étude n'a été réalisée sur nos produits.

PLAN

- CHAPITRE I : *Analyse bibliographique.*
- CHAPITRE II : *Synthèse d'analogues bihétérocycliques pyrroliques du phénanthrène.*
- CHAPITRE III : *Réactivité des analogues bihétérocycliques pyrroliques du phénanthrène vis-à-vis des agents d'acétylation et de métallation.*
- CHAPITRE IV : *Résultats spectroscopiques.*
- CHAPITRE V : *Partie expérimentale.*
- CONCLUSION

CHAPITRE I

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

I₁ - ANALOGUES BIHETEROCYCLIQUES DU NAPHTALENE COMPORTANT DEUX HETEROCYCLES PENTAGONAUX ACCOLES.

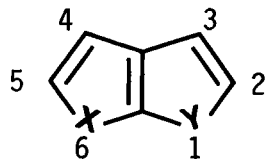
Dans un souci d'alléger cette partie bibliographique, nous nous limiterons, dans la plupart des cas, aux méthodes de synthèse conduisant à des systèmes hétérocycliques non substitués. Pour une étude plus détaillée, on pourra se référer à la mise au point de LITVINOV et GOL'DFARB "The chemistry of thiénothiophènes and related systems"⁽⁹⁾ recouvrant la bibliographie de ces composés jusqu'en 1974.

Dans tout ce qui va suivre l'appellation "Analogue bihétérocyclique du naphthalène" ou "composé bicyclique" se rapportera à un système comportant deux hétérocycles pentagonaux accolés dans son degré minimal d'hydrogénation.

Dans les tableaux I-IV, nous avons porté la liste des différents composés de ce type connus à ce jour.

Tableau I

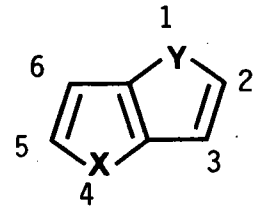
Composés bicycliques d'annélation $\begin{bmatrix} 2,3-b \end{bmatrix}$



X	Y	REFERENCES
S	S	4-6, 14-20, 27, 30, 33, 34
Se	S	31,35,36
Se	Se	21-24,31
O	NH	13
S	NH	12,32,53
Se	NH	13
NH	NH	13

Tableau II

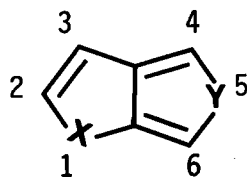
Composés bicycliques d'annélation $\overline{[3,2-b]}$



X	Y	REFERENCES
S	O	41
S	S	5,6,17-20, 25-28, 38
Se	S	31,35,37
Se	O	41
Se	Se	22-24,31
O	NH	13
S	NH	3,10,11
Se	NH	13

Tableau III

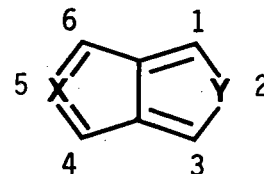
Composés bicycliques d'annélation $\overline{[2,3-c]}$ ou $\overline{[3,4-b]}$



X	Y	REFERENCES
S	S	42,46
Se	S	43
S	Se	44,47
Se	Se	22,23,44,47

Tableau IV

Composés bicycliques d'annélation $\overline{[3,4-c]}$



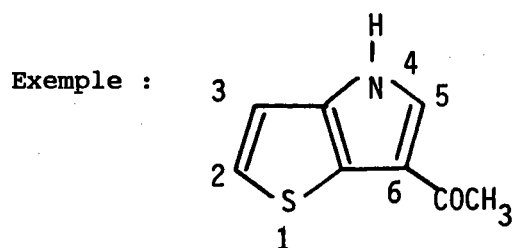
X	Y	Références
S	O	50
S	N-R	50
S	S	49
Se	S	47,52
Se	Se	51

Les composés du tableau IV appelés souvent "*non classiques*" par opposition à ceux des tableaux I-III qualifiés de "*classiques*" n'existent pas sous leur forme non substituée. Dans certains cas même, ils n'ont pu être mis en évidence que par l'intermédiaire d'un adduct de DIELS ALDER.

Remarques concernant la nomenclature

Conformément aux règles de nomenclature en vigueur, les systèmes renfermant un *cycle pyrrolique* conservent cette dénomination. En l'absence de celui-ci, l'appellation se fait suivant l'ordre de préséance : *furanne*, *thiophène*, *sélénophène*.

La numérotation portée sur les schémas des tableaux I - IV n'est pas applicable aux systèmes pyrroliques pour lesquels l'ordre cité précédemment joue à nouveau et prime sur le cycle azoté.



acétyl-6 thiéno $\overline{[3,2-b]}$ pyrrole

I_{1-A} - METHODES DE SYNTHESE

Vue d'ensemble

Le premier des analogues bihétérocycliques connu du naphthalène : le thiéno[2.3-b]thiophène, fut cité par BIEDERMANN⁽⁴⁾ en 1886. Celui-ci, s'inspirant des méthodes de synthèse du cycle thiophénique à partir de composés dicarbonylés-1,4 et de P_2S_3 , imagina la possibilité d'accéder à des composés bicycliques à partir d'acide citrique. Le chauffage de celui-ci, en présence de P_2S_3 amena cet auteur à isoler 1 % d'un composé de formule générale $C_6H_4S_2$, distillant entre 224 et 226°C, auquel il attribua la structure du thiéno[2,3-b]thiophène. Ce composé fut baptisé "thiophthène".

D'une façon plus générale, les travaux anciens, relatifs aux systèmes sulfurés ou sélénisés, s'inspirent des méthodes classiques utilisées pour la synthèse des hétérocycles de base (thiophène, sélénophène) et font intervenir des composés dicarbonylés-1,4 ou l'acétylène. Ces techniques se sont avérées très peu rentables.

A partir des années 50, on note une amélioration progressive des procédés et un accroissement de l'intérêt porté à ces systèmes grâce aux possibilités offertes par l'utilisation des organolithiens. Ces derniers ont permis la synthèse de nombreux thiophènes ou sélénophènes orthobifonctionnels dont la cyclodeshydratation a conduit aux systèmes thiéno (sélénolo)thiophéniques et sélénolosélénophéniques.

Les composés pyrroliques sont de synthèse bien plus récente ; le thiéno[3,2-b]pyrrole n'apparaît qu'en 1957 et son isomère [2.3-b] en 1973. Ils sont dûs respectivement à SNYDER et coll.^(3,10,11) et FARNIER et coll.⁽¹²⁾. Ces derniers, en poursuivant leur thème de recherche, ont obtenu quelques années plus tard, des sélénolo, furo et pyrrolopyrroles⁽¹³⁾ par des techniques que nous allons développer plus loin.

Dans les pages à venir, nous allons présenter les différentes voies d'accès aux analogues bihétérocycliques du naphthalène. Nous aborderons ainsi successivement les méthodes de synthèse utilisant :

- l'acétylène
- la cyclisation d'hétérocycles pentagonaux monofonctionnels
- la cyclisation d'hétérocycles pentagonaux orthobifonctionnels.

I₁-Aa - UTILISATION DE L'ACÉTYLENE

1) En série sulfurée

Le thiéno[2,3-b]thiophène une fois obtenu⁽⁴⁾, on a cherché naturellement à *améliorer les rendements* par mise au point d'autres voies synthétiques.

Au début du siècle, CAPELLE et coll.⁽¹⁴⁾, puis PELL et coll.^(15,16), faisant agir *l'acétylène sur des vapeurs de soufre* à l'ébullition isolèrent du mélange complexe obtenu, un composé (Eb : 225°C) dont le picrate était similaire à celui décrit par BIEDERMANN. Toutefois, le rendement n'était encore que de quelques pour cent, quelles que soient les températures utilisées (de 325 à 650°C).

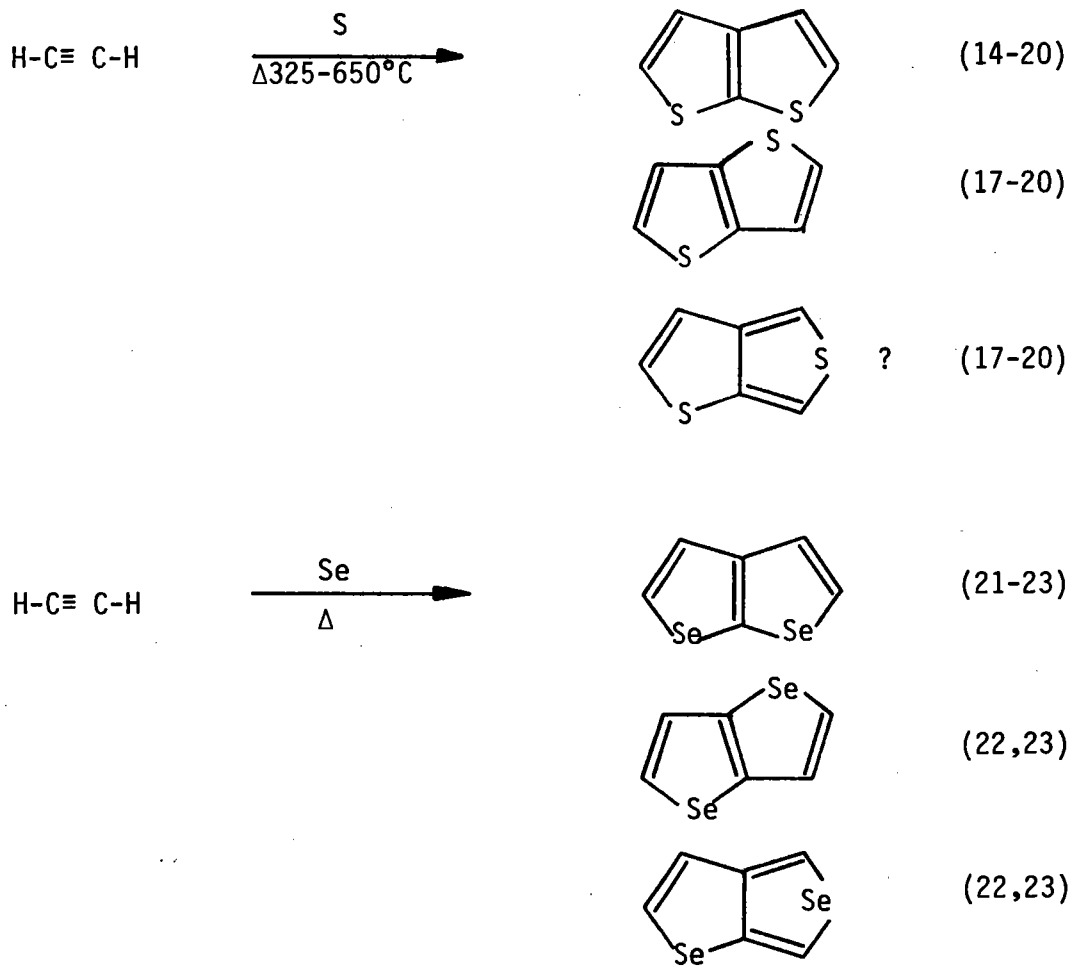
Ces travaux furent repris plus tard, dans les *mêmes conditions* que PELL, par CHALLENGER et coll.⁽¹⁷⁻²⁰⁾ qui isolèrent les thiéno[2,3-b] et [3,2-b] thiophènes. Ils soupçonnèrent également la présence de l'isomère [3,4-b] sans parvenir toutefois à l'isoler.

2) En série sélénée

Le premier sélénolosélénophène a été cité dès 1928⁽²¹⁾. En étudiant la synthèse du *sélénophène* par réaction du *sélénium sur l'acétylène*, BRISCOE et coll. isolèrent de leur mélange, un composé "bleu ciel" (Eb : 240-250°C), contenant environ 20 % de sélénium, auquel ils attribuèrent la structure du sélénolo[2,3-b]sélénophène.

Quelques années plus tard, en 1939, UMEZAWA^(22,23) étudia à nouveau cette réaction et mentionna la présence dans le résidu, des sélénolo[2,3-b], [3,2-b] et [3,4-b]sélénophènes. Ces trois isomères furent séparés par *cristallisation et distillation* ; toutefois, leur identification admise sur *la seule base des moments dipolaires* fut contestée plus tard par GRONOWITZ et coll.⁽²⁴⁾.

Schéma 1



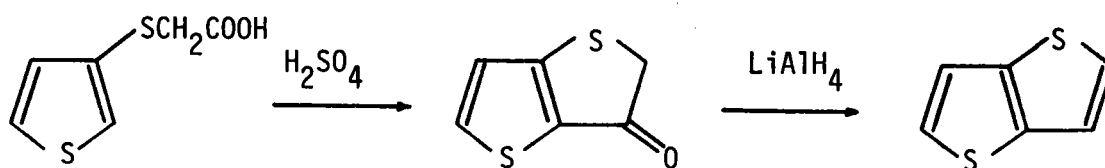
Les ambiguïtés présentées par la structure de ces composés bicycliques ont motivé la recherche de méthodes de synthèse univoques.

I₁-Ab - CYCLISATION D'UN HÉTÉROCYCLE PENTAGONAL MONOFONCTIONNEL

1) Cyclisation de dérivés de l'acide thioglycolique

Les premiers travaux utilisant cette voie apparaissent en 1953 et sont dûs à CHALLENGER et coll. (25,26). Ces auteurs obtiennent le thiéno[3,2-b]thiophène avec 12 % de rendement par *cyclisation*, en présence d'acide sulfurique, de l'acide (thiénylthio-3)acétique suivie de réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium. Le produit obtenu s'est révélé identique au composé solide issu de la réaction du soufre sur l'acétylène.

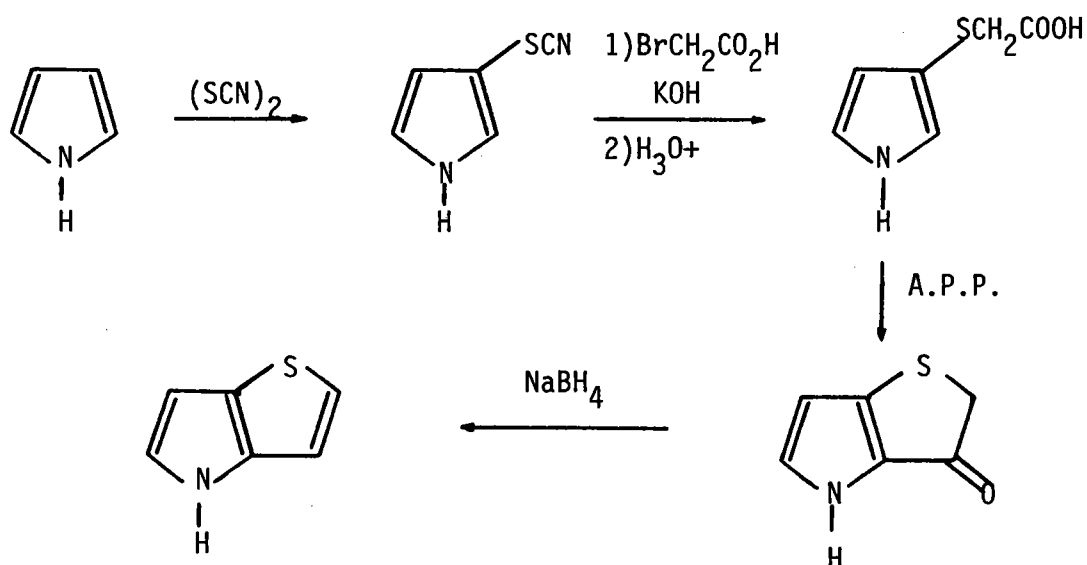
Schéma 2



Rendement global : 12 %

La synthèse du thiéno[3,2-b]pyrrole fut réalisée d'une façon similaire par SNYDER et coll. (3,10) par *cyclisation* au moyen de l'acide polyphosphorique (A.P.P.) suivie de réduction de l'acide (pyrrolylthio-3)acétique. Ce dernier est issu de la thiocyanation du pyrrole puis du traitement, en milieu basique, du produit en résultant par l'acide bromacétique. Le rendement global est de l'ordre de 10 %.

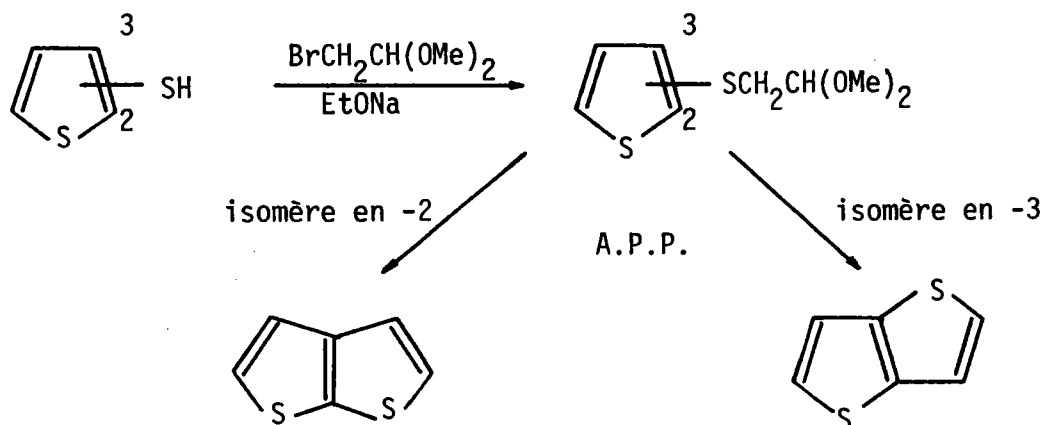
Schéma 3



Rendement global : 10 %

Parallèlement aux travaux de CHALLENGER et coll. l'équipe indienne GHASIS et TILAK^(5,6,27) propose une synthèse des thiéno[2,3-b] et [3,2-b] thiophènes par *cyclisation*, au moyen de l'A.P.P. des (thiénylthio-2) et (thiénylthio-3) acétaldéhydes diméthylacétals. Les rendements, à partir des thiols de départ, sont de l'ordre de 12 %.

Schéma 4

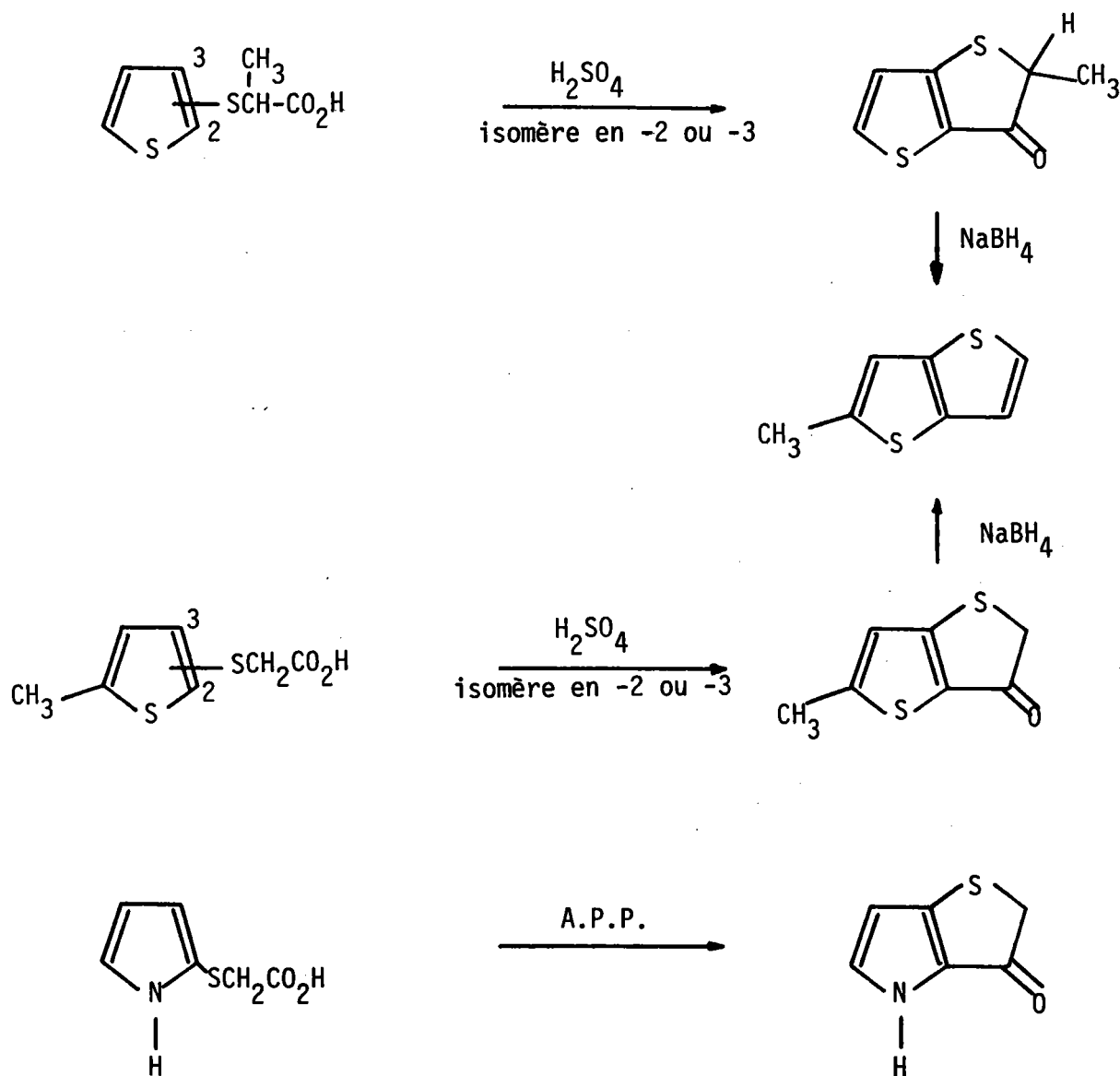


Rendement global : 12 %

Il est à noter cependant, que des travaux de GRONOWITZ et coll. (28) ont montré que la cyclisation, au moyen de l'acide sulfurique concentré, d'acides (thiénylthio-2) ou (thiénylthio-3) acétiques substitués fournit dans les deux cas, après réduction par le borohydrure de sodium, des dérivés du seul thiéno[3,2-b]thiophène.

Une réaction similaire avait déjà été observée par ces auteurs (29) lors de la cyclisation, au moyen de l'APP de l'acide (pyrrolylthio-2) acétique en dihydro-2,3 oxo-3 thiéno[3,2-b]pyrrole.

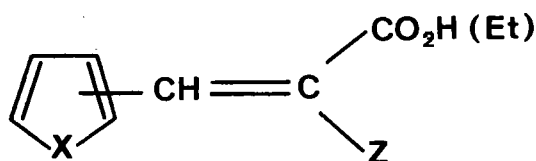
Schéma 5



Ce type de réarrangement qui intervient lorsque la cyclisation de la chaîne thioglycolique en -2 affecte la position -3 moins réactive de l'hétérocycle constitue une sérieuse limitation à l'accès aux composés [2,3-b] bicycliques. Ainsi, la méthode utilisée par GHAISAS et TILAK^(5,6,27), ne peut être considérée comme *non ambiguë* en ce qui concerne ce type de composés.

2) Cyclisation de dérivés de l'acide acrylique

Nous réunissons sous ce titre, un certain nombre de méthodes qui présentent la caractéristique commune de passer à l'un ou l'autre de leur stade par un composé de structure type suivant :

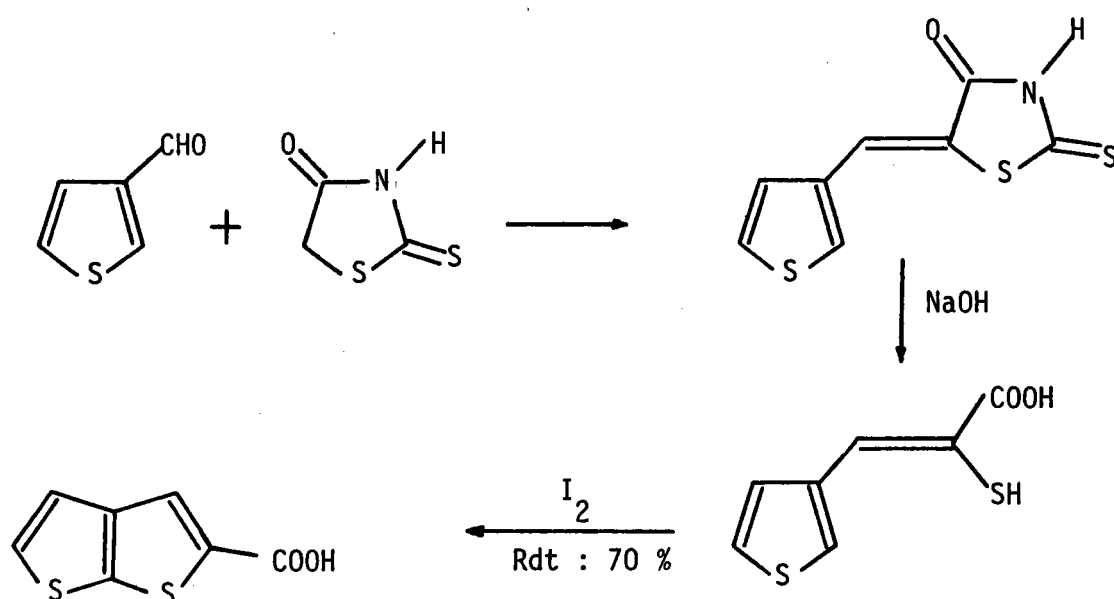


X=S	Z=SH	schéma 6
X=S, Se	Z=H	schéma 7
X=O, S, Se, NH	Z=N ₃	schéma 8

2a - Cyclisation de l'acide α-mercapto β-(thiényl-3) acrylique

En 1974, SCHNELLER et PETRU⁽³⁰⁾ obtiennent le carboxy-2 thiéno [2,3-b] thiophène par cyclisation de l'acide α-mercapto β-(thiényl-3) acrylique (Rdt : 70 %). Ce dernier est issu de l'adduct résultant de l'action du formyl-3 thiophène sur la rhodanine.

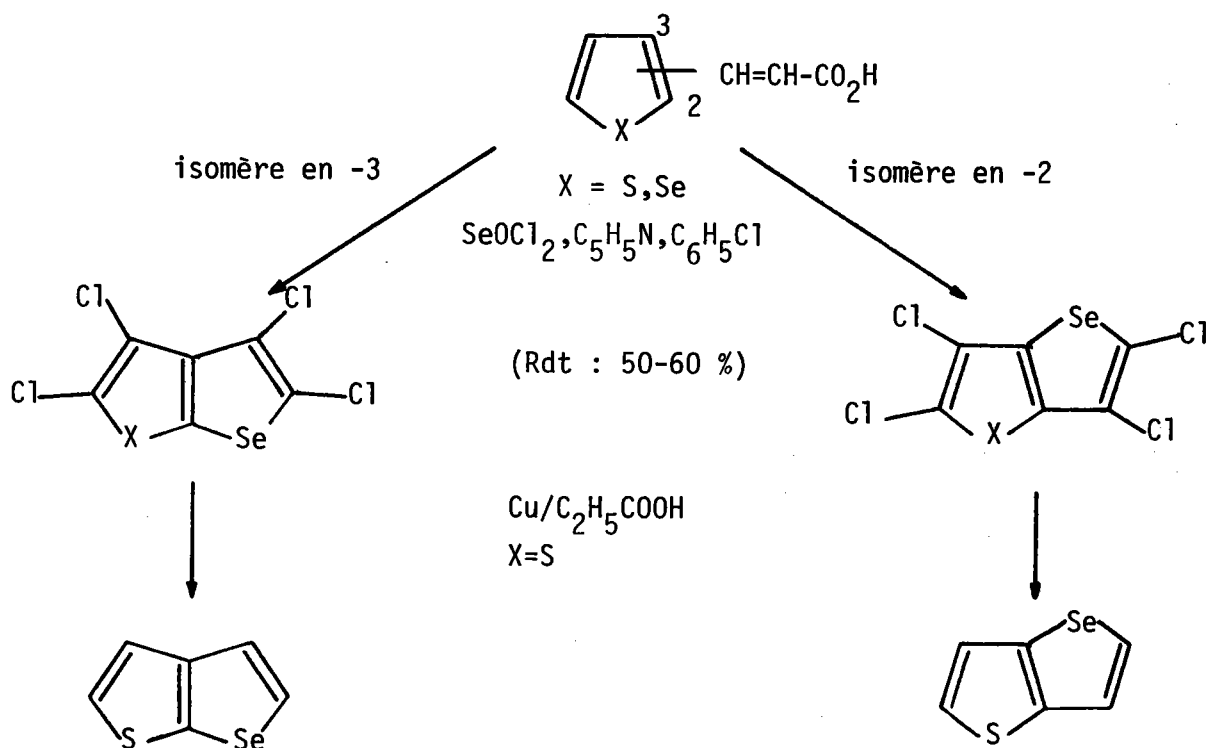
Schéma 6



2b - Action de l'oxychlorure de sélénium sur des acides β -[thiényl (séléniényl)] acryliques

Au cours de cette même année 1974, CAPRON et PAULMIER⁽³¹⁾ rapportent la synthèse de dérivés tétrachlorés des sélénolo[2,3-b] et [3,2-b] sélénophènes ou thiophènes par action de l'oxychlorure de sélénium sur des acides β -[thiényl ou séléniényl-2(-3)] acryliques. Le rendement est compris entre 50 et 60 %. La déchloration de deux des composés en résultant ($X=S$) fournit les systèmes fondamentaux correspondants. Les auteurs n'ont pas mentionné par contre la déchloration des deux autres ($X=Se$).

Schéma 7

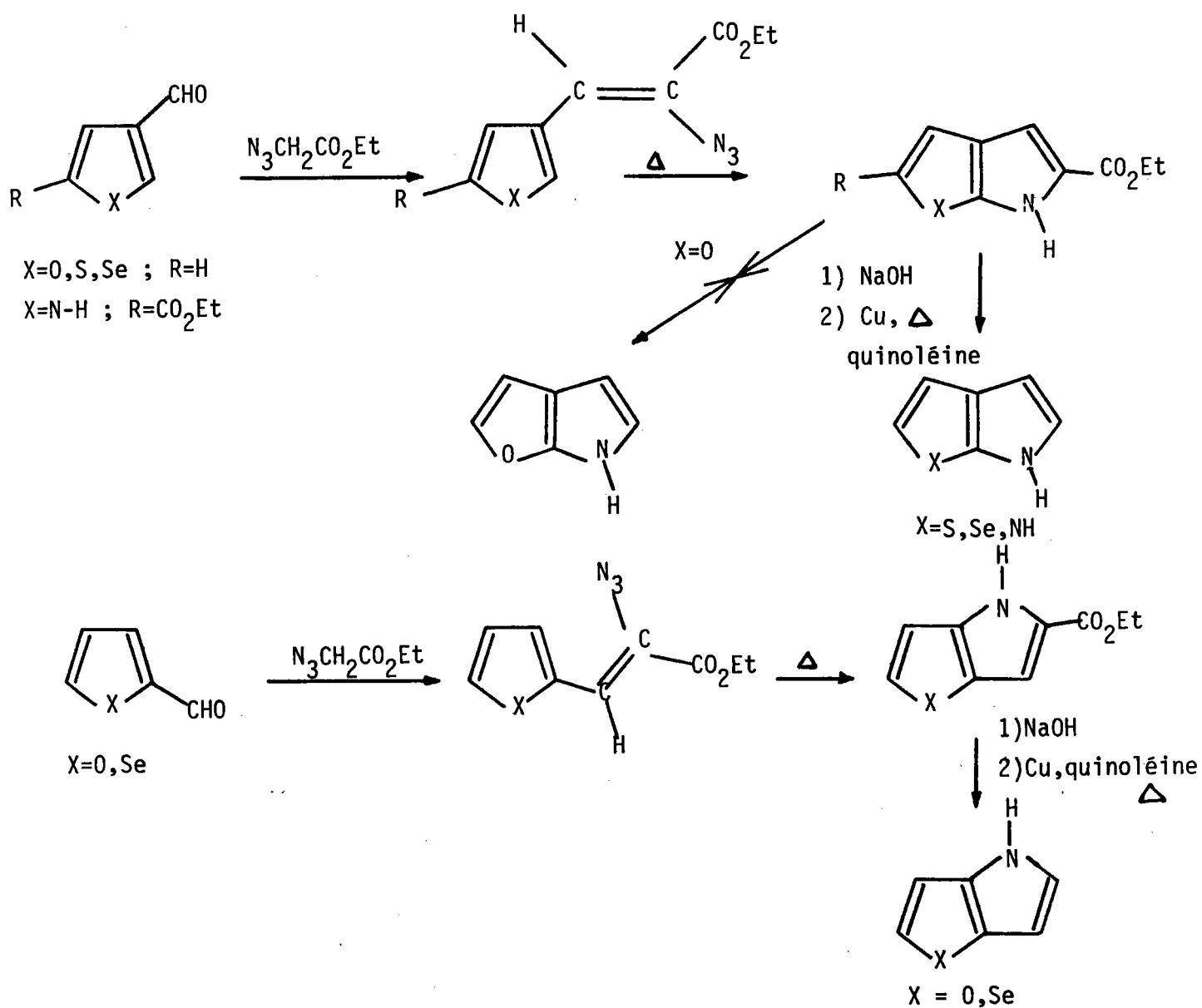


2c - Cyclisation d' α -azido β -[hétéaryl-2(-3)] acrylate d'éthyle

En série pyrrolique, le thiéno[2,3-b]pyrrole a été obtenu quinze ans après son isomère d'annélation [3,2-b]. Ce fut d'abord HEMETSBERGER⁽³²⁾ quiisola ce système, sous la forme de son dérivé éthoxycarbonyl-2, par action de l'azido acétate d'éthyle sur le formyl-3 thiophène suivie de la cyclisation de l'acrylate d'éthyle substitué correspondant.

Puis FARNIER et coll.⁽¹²⁾ obtinrent le thiéno[2,3-b]pyrrole lui-même avec 20 % de rendement à partir de l'ester précédent. Ces auteurs ont ensuite exploité cette réaction dans les séries oxygénée, azotée, et sélénée⁽¹³⁾ et ont ainsi obtenu de nouveaux systèmes pyrroliques. Le rendement global, de l'ordre de 3% pour le pyrrolo[2,3-b]pyrrole, est compris entre 15 et 20 % pour les autres composés.

Schéma 8



On notera les limitations à la généralisation de la méthode dans le cas de l'éthoxycarbonyl-2 furo[2,3-b]pyrrole qui n'a pu être transformé en son dérivé non substitué. Les auteurs attribuent cet échec à l'instabilité même du système hétérocyclique fondamental. De même, le pyrrolo[3,2-b]pyrrole n'a pu être atteint par cette voie.

I₁-Ac - CYCLISATION D'UN HETEROCYCLE PENTAGONAL ORTHOBIFONCTIONNEL

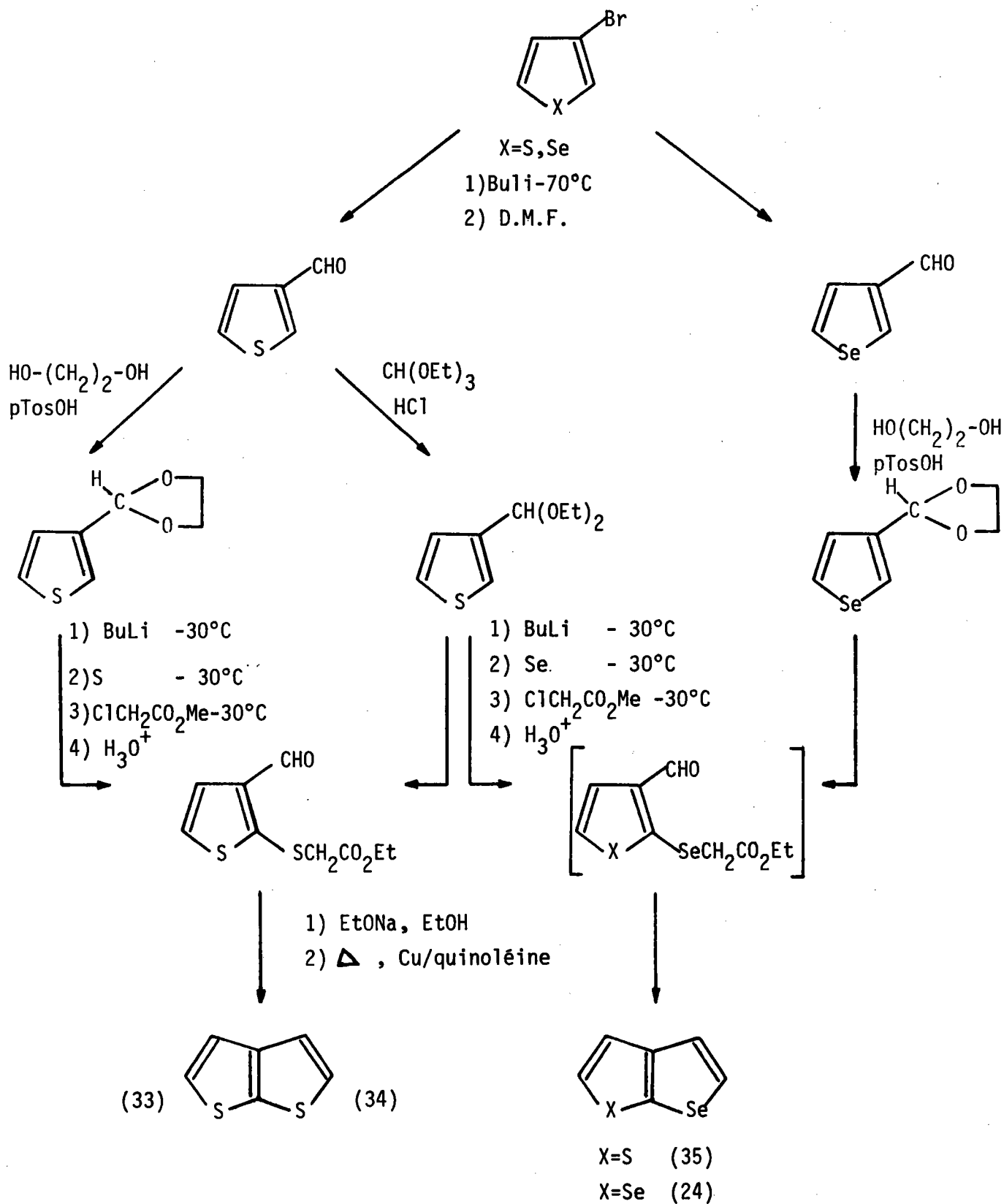
Comme nous l'avons mentionné précédemment, la cyclisation faisant intervenir des hétérocycles substitués par des dérivés de l'acide thioglycolique conduit uniquement à des *systèmes bicycliques d'annélation* $[3,2-b]$, ce qui a motivé la recherche d'autres voies synthétiques. Ainsi, l'annélation d'un cycle thiophénique ou sélénophénique par carbocyclisation a été particulièrement utilisée au cours de cette dernière décennie. Ces travaux sont dûs essentiellement aux équipes suédoise de S. GRONOWITZ et russe de LITVINOV et GOL'DFARD.

1) Annélation d'un cycle thiophénique ou sélénophénique par réaction de carbocyclisation

D'une façon générale, les techniques utilisées sont sensiblement voisines. Le point de départ est un *hétérocycle bromé ou orthodibromé* à partir duquel des réactions *d'interconversion halogène-métal* permettent l'introduction des *groupements fonctionnels sur les positions désirées*. La phase finale est une réaction de cyclodeshydratation. Le rendement global, à partir de l'hétérocycle halogéné est compris entre 15 et 35 %.

Le même processus synthétique peut être développé dans les deux séries d'annélation $[2,3-b]$ (schéma 9) et $[3,2-b]$ (schéma 10).

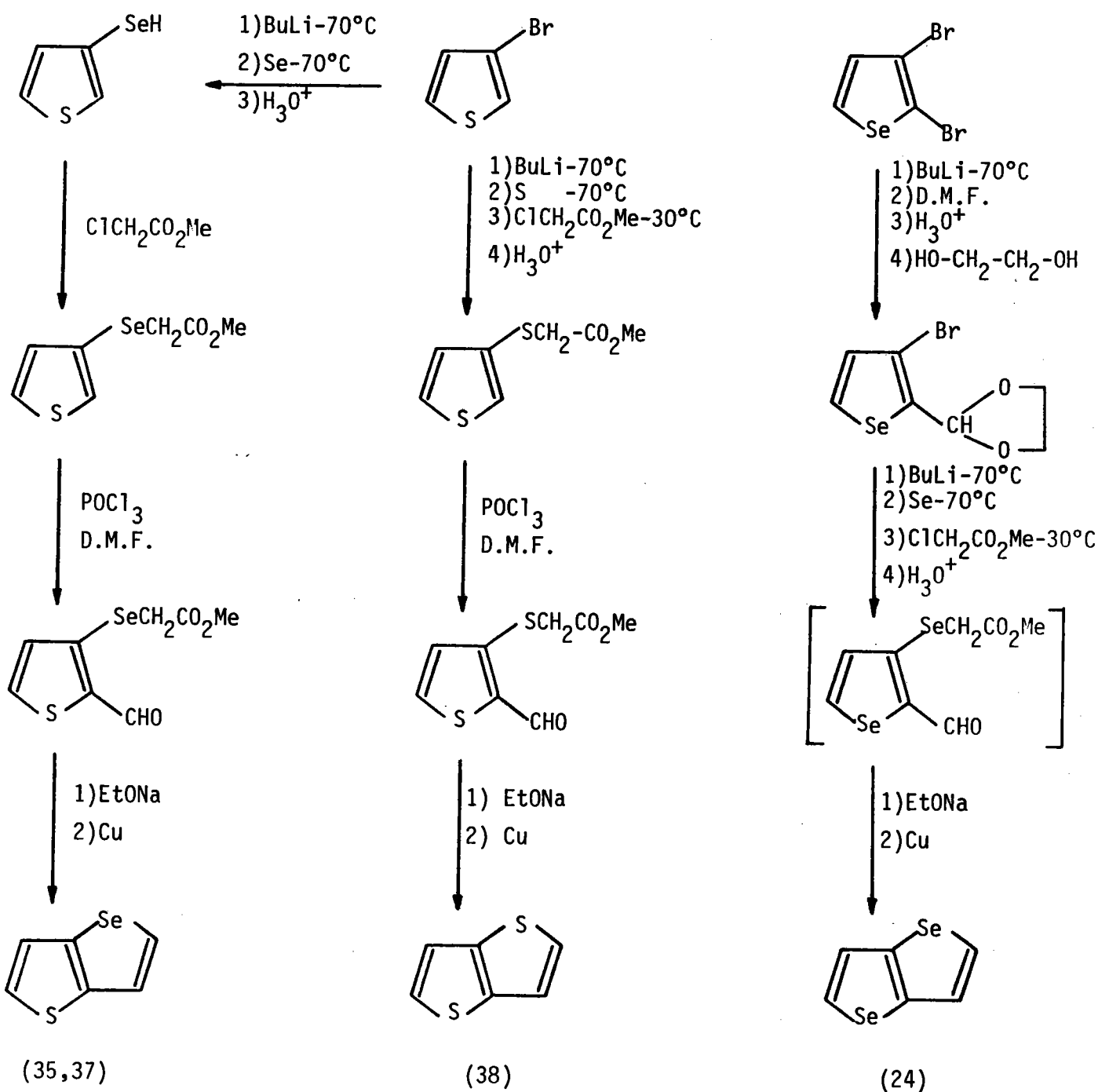
Schéma 9 : composés bicycliques d'annélation [2,3-b]



Les méthodes utilisant un *dioxolane* sont dues à GRONOWITZ et coll. (24,33), celles utilisant un *dérivé diacétalique* sont dues à LITVINOV et GOL'DFARB (34,35).

Notons que BUGGE⁽³⁶⁾ a obtenu de la même façon le sélénolo[2,3-b]thiophène à partir du *formyl-3 thiophène dioxolane*.

Schéma 10 : Composés bicycliques d'annélation [3,2-b]



Remarque :

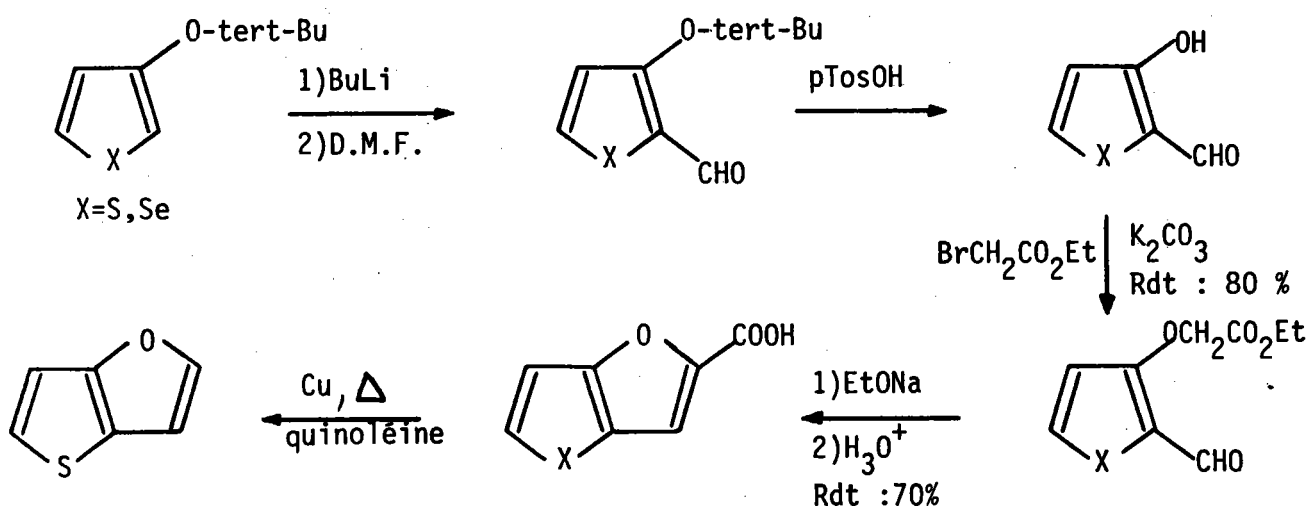
Par les voies des schémas 9 et 10, GRONOWITZ et coll.⁽²⁴⁾ ont réalisé une synthèse univoque des sélénolo[2,3-b] et [3,2-b]sélénophènes. Ceci les a incité à effectuer un retour sur la réaction de BRISCOE⁽²¹⁾ et UMEZAWA^(22,23).

Etudiant à leur tour, la composition du mélange obtenu par réaction de l'acétylène sur le sélénium, dans des conditions identiques à celles utilisées par UMEZAWA, les auteurs suédois ont déterminé la présence du seul sélénolo[3,2-b]sélénophène parmi une trentaine d'autres composés. Ainsi, les affirmations d'UMEZAWA que l'on trouve citées dans de nombreux articles sur la chimie du sélénophène^(9,39,40) et dont le plus récent date de 1976, sont en fait erronées.

Le thiéno[3,2-b]furanne a été synthétisé de façon similaire⁽⁴¹⁾ par condensation du bromacétate d'éthyle sur le formyl-2 hydroxy-3 thiophène suivie de cyclisation et décarboxylation du produit en résultant.

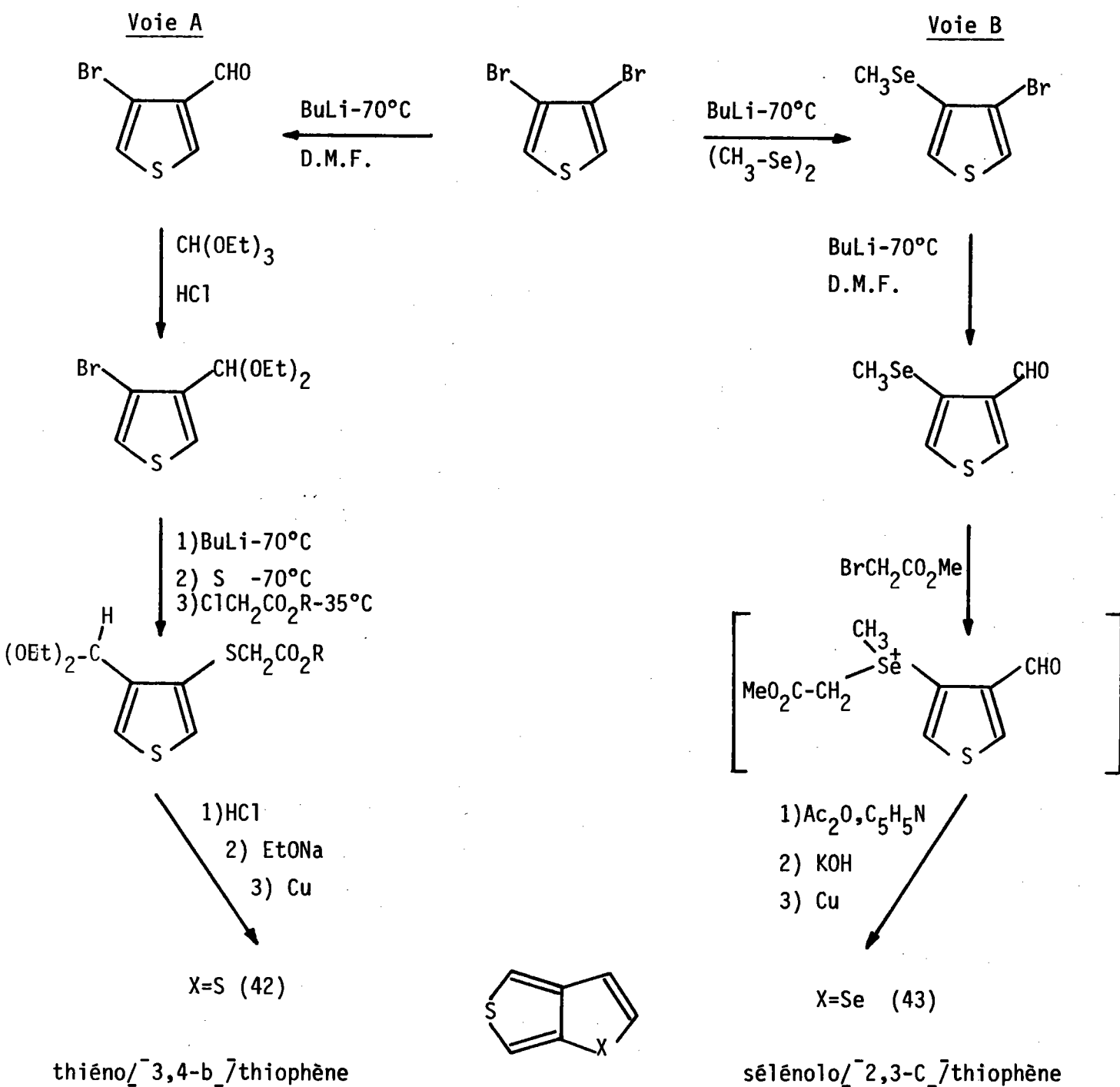
Le carboxy-2 sélénolo[3,2-b]furanne, obtenu par la même voie, n'a pu être décarboxylé.

Schéma 10bis : Composés bicycliques furanniques d'annélation [3,2-b]



Une stratégie très voisine de celle qui a permis l'accès aux composés d'annélation $\overline{2,3-b}$ et $\overline{3,2-b}$ a été développée pour les séries $\overline{3,4-b}$ et $\overline{2,3-c}$.

Schéma 11 : composés bicycliques d'annélation $\overline{3,4-b}$ ou $\overline{2,3-c}$



Le sélénolo/[2,3-c]thiophène n'a pu être atteint par la technique utilisée pour le thiéno/[3,4-b]thiophène (voie A), semblable à celle des schémas 9 et 10. Il est obtenu (voie B) par condensation du bromacétate de méthyle sur le formyl-3 méthylséléno-4 thiophène conduisant à un sel de sélénonium non isolé. La cyclisation de celui-ci par le mélange anhydride acétique, pyridine suivie de saponification et décarboxylation de l'ester en résultant conduit au système fondamental.

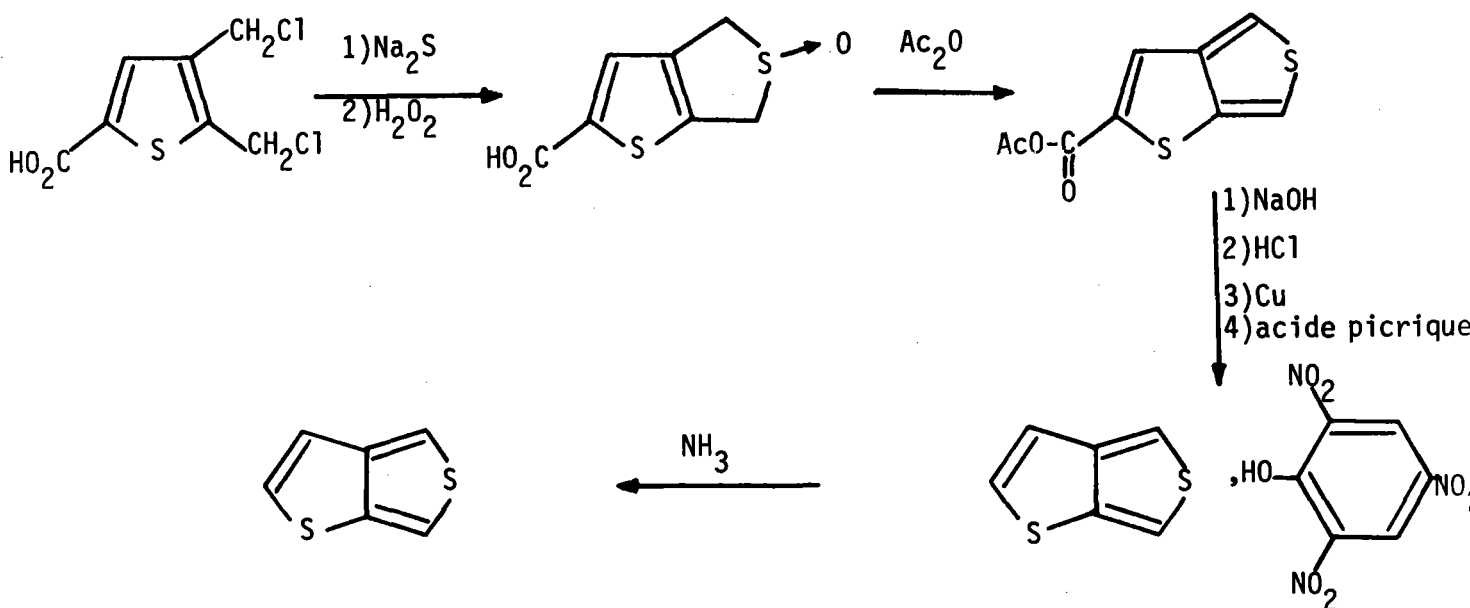
KONAR⁽⁴⁴⁾, appliquant cette technique au formyl-3 méthylséléno-4 sélénophène a obtenu de la même façon le sélénolo/[3,4-b]sélénophène avec 44 % de rendement.

2) Annélation d'un hétérocycle pentagonal utilisant un dérivé ortho bis chloro(bromo) méthylé ou un dérivé dicarbonylé-1,4.

Cette technique fut à l'origine de la première synthèse du thiéno/[3,4-b]thiophène.

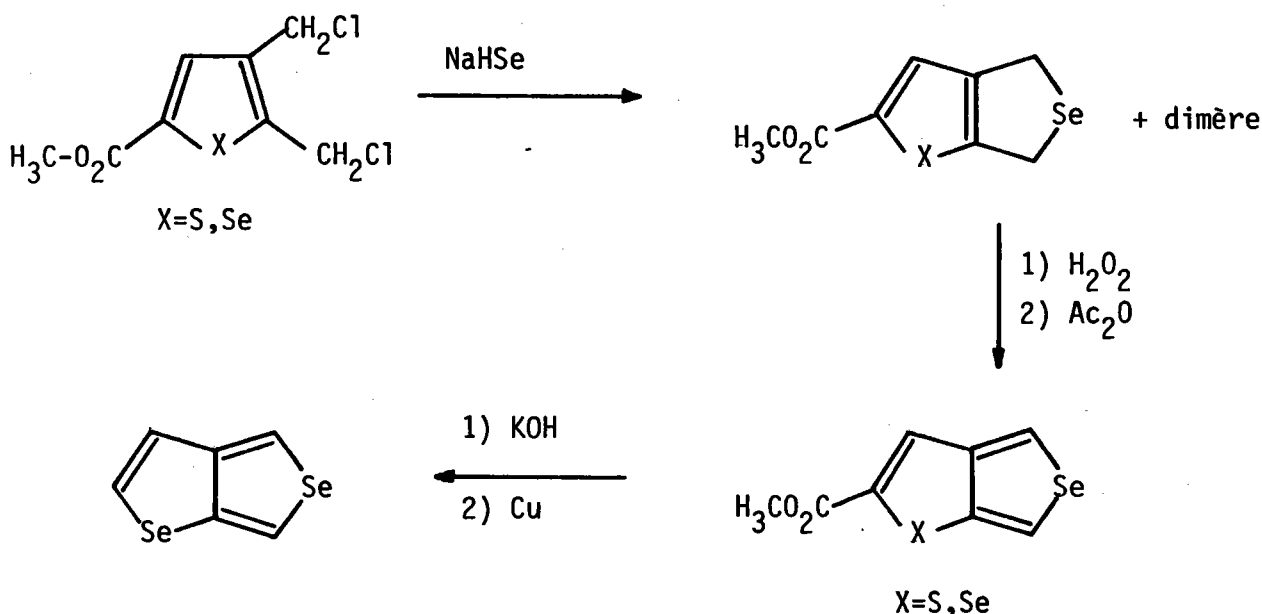
En utilisant la synthèse de CAVA et POLLACK⁽⁴⁵⁾ conduisant au benzo/[c]thiophène à partir d'ortho bis bromométhyl benzène par l'intermédiaire d'un dihydrothiophènesulfoxyde, WYNBERG et coll.⁽⁴⁶⁾ ont obtenu en 1967 le thiéno/[3,4-b]thiophène avec 48 % de rendement par rapport au sulfoxyde thiénothiophénique utilisé.

Schéma 12



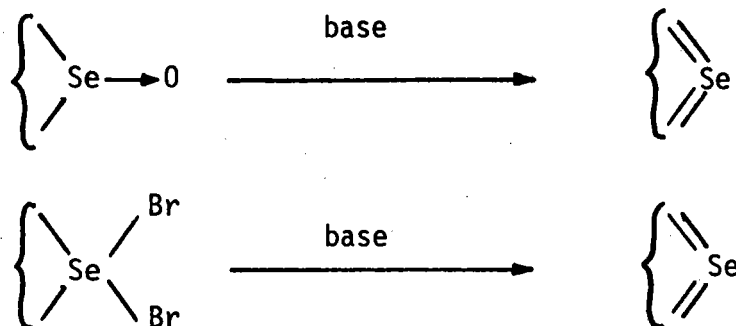
De même KONAR^(44,47) par cette voie a obtenu le sélénolo[3,4-b]sélénophène et le méthoxycarbonyl-2 sélénolo[3,4-b]thiophène. Les essais de saponification de ce dernier ont conduit à une ouverture du cycle sélénophénique. Les rendements sont respectivement de 2,6 et 5 % à partir du dérivé halogéné.

Schéma 13



Cette voie synthétique a également été utilisée pour des composés bicycliques d'annélation [3,4-c]. Deux techniques sont employées: la première, que nous allons présenter ici, a pour point de départ le tétra-benzoyléthane tandis que la seconde utilise un hétérocycle pentagonal tétrasubstitué, portant en -3 et -4 le groupement chloro(bromo)méthyle. Dans ce dernier cas la démarche est identique à celle du schéma 13. Une variante à cette technique consiste à remplacer dans le stade final de l'aromatisation en série sélénée, le dérivé du sélénioxyde par le dérivé du dibromure de sélénium.

Schéma 14

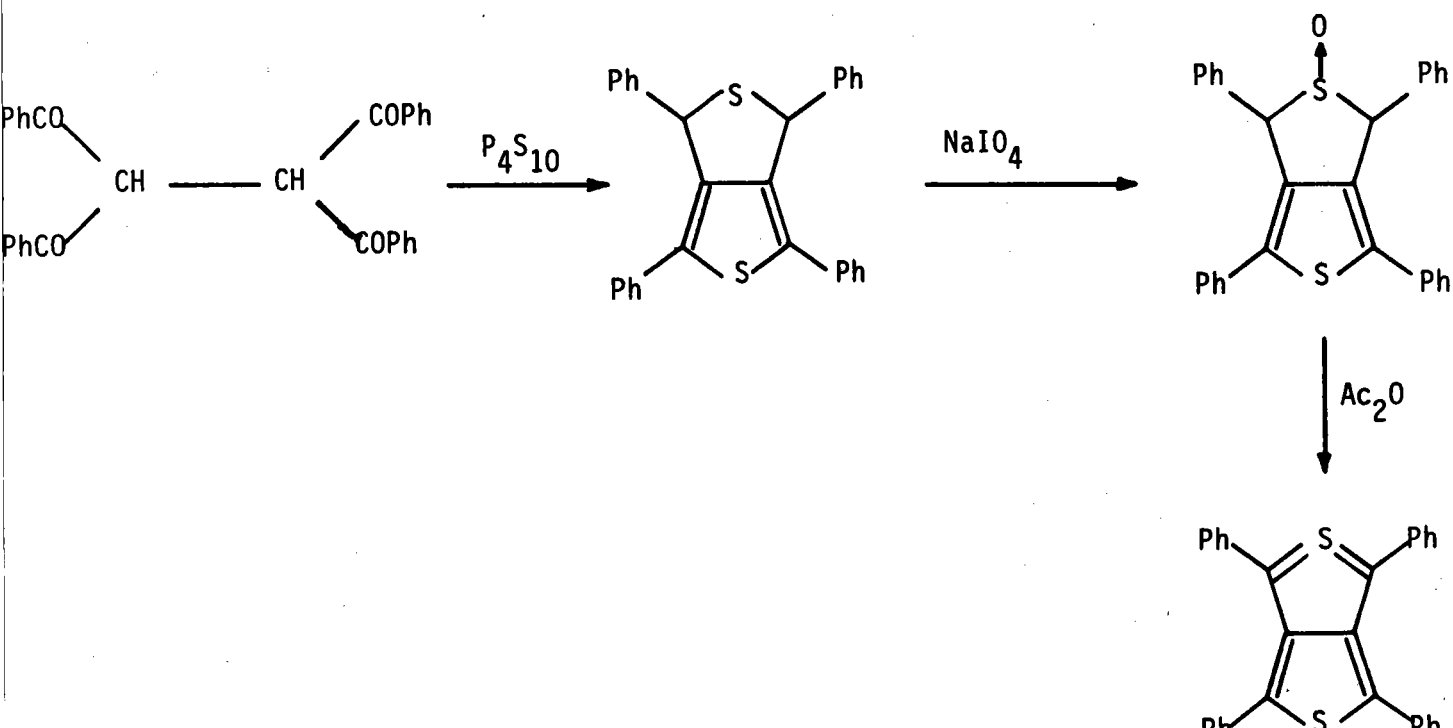


Les composés d'annélation $[3,4-c]$ sont essentiellement dûs à CAVA et coll. ⁽⁴⁸⁾. Quelques travaux ont été également effectués par POTTS et coll. (voir références dans ⁽⁴⁸⁾) et KONAR ⁽⁴⁷⁾.

Le thiéno $[3,4-c]$ thiophène qui n'a pu être isolé que sous sa forme tétraphényl substituée, est obtenu ⁽⁴⁹⁾ avec environ 38 % de rendement global, par réaction du tétrabenzoyléthane avec le pentasulfure de phosphore, conduisant ainsi au tétraphényl-1,3,4,6 $1H, 3H$ thiéno $[3,4-c]$ thiophène.

L'oxydation de ce dernier par le périodate de sodium suivie de la deshydratation par l'anhydride acétique du sulfoxyde en résultant, fournit le tétraphényl-1,3,4,6 thiéno $[3,4-c]$ thiophène.

Schéma 15



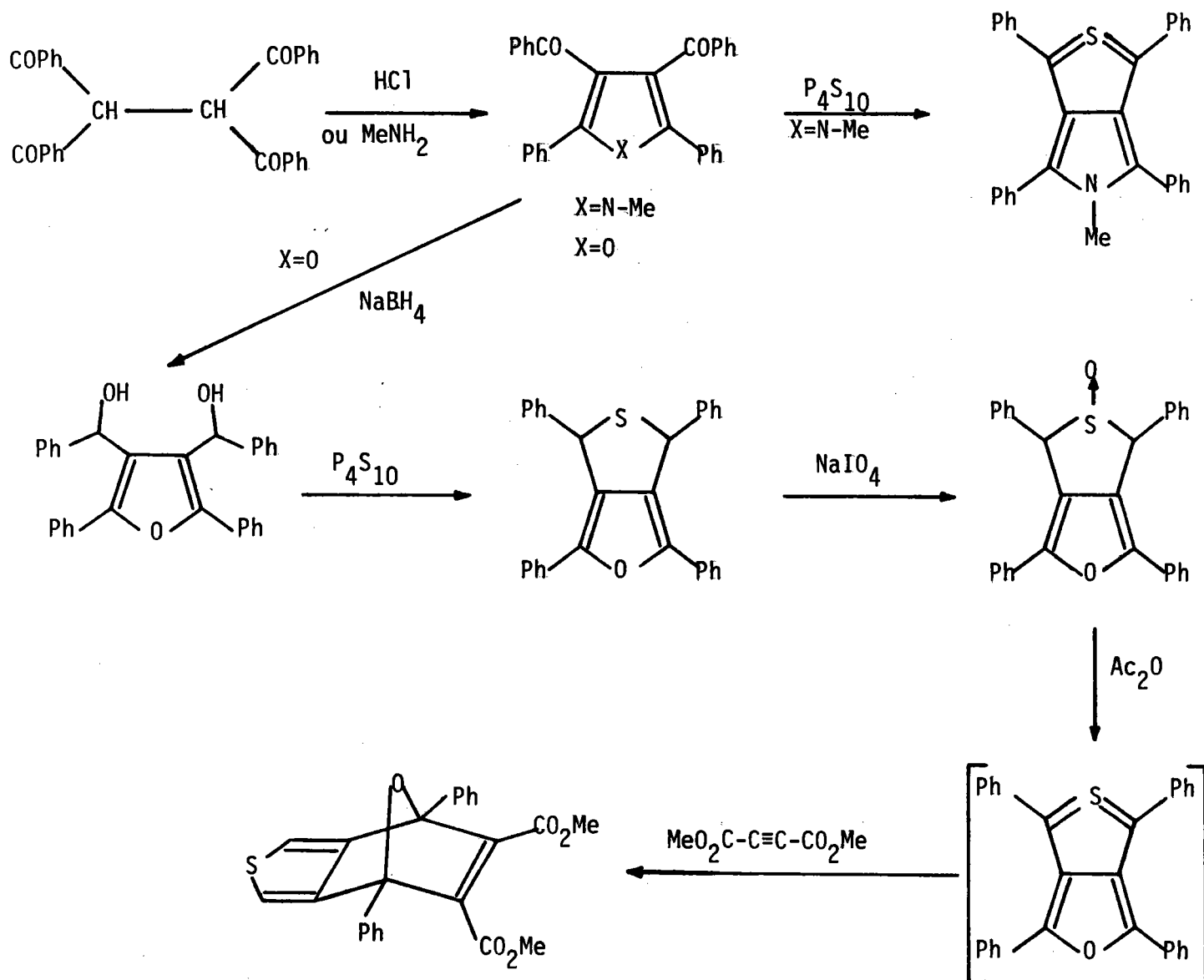
Poursuivant leurs recherches dans cette direction, CAVA et coll. synthétisèrent de la même façon des formes tétrasubstituées des thiéno[3,4-c]pyrrole et furanne⁽⁵⁰⁾.

Ainsi la réaction du tétrabenzoyléthane avec l'acide chlorhydrique ou la méthylamine conduit respectivement au dibenzoyl-3,4 diphényl-2,5 furanne et au méthyl-1 dibenzoyl-3,4 diphényl-2,5 pyrrole. La cyclisation de ce dernier en présence de pentasulfure de phosphore conduit au système [3,4-c]pyrrolique.

La réduction du dérivé furannique par le borohydrure de sodium suivie de cyclisation fournit une forme bicyclique qui est traitée comme précédemment (schéma 15).

Néanmoins le tétraphényl-1,3,4,6 thiéno[3,4-c]furanne n'a pu être mis en évidence que sous forme d'adduct de DIELS ALDER avec le diméthoxycarbonylacétylène

Schéma 16



Notons enfin que récemment, KONAR a pu obtenir des dérivés -1,3 disubstitués du sélénolo/3,4-c/sélénophène⁽⁵¹⁾ et des dérivés -1,3 et -4,6 disubstitués du sélénolo/3,4-c/thiophène⁽⁴⁷⁾, ces derniers sous forme d'adduits de DIELS ALDER. Parallèlement à ces travaux, SARIS et CAVA⁽⁵²⁾, ont obtenu, de la même façon, des sélénolo/3,4-c/thiophènes disubstitués en -1,3. Ces synthèses ont été réalisées à partir de thiophène ou de sélénophène tétra-substitués, portant en -3 et -4 le groupement chloro(bromo) méthyle.

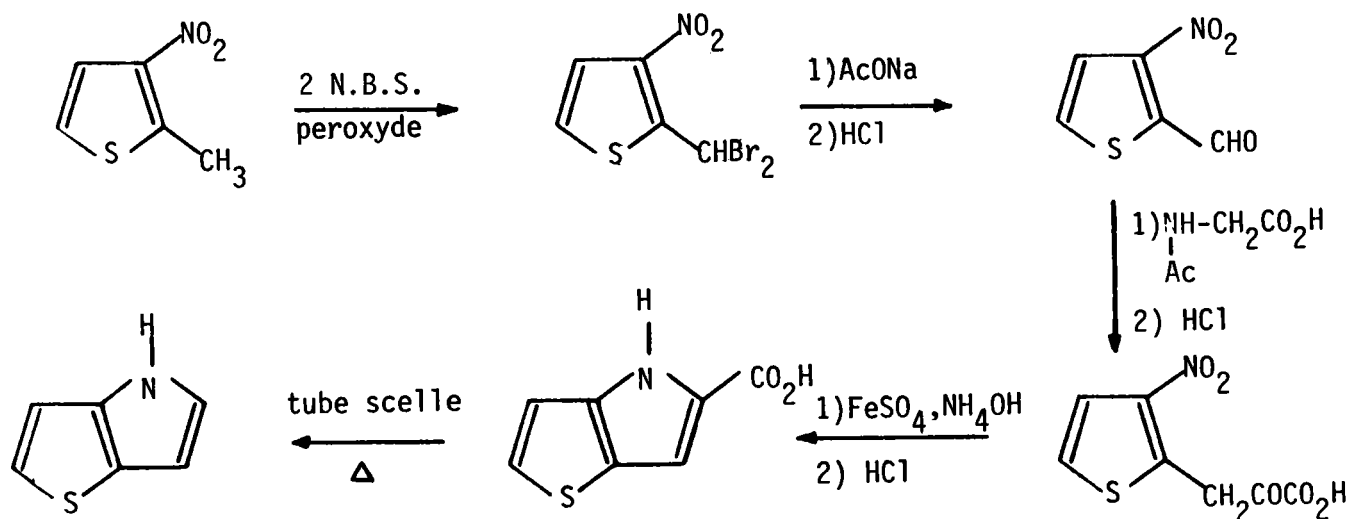
3) Cyclisation réductive d'un composé thiophénique orthobifonctionnel : accès aux thieno/3,2-b/ et /2,3-b/pyrroles.

Nous avons vu au chapitre IIAb que la synthèse des thieno/3,2-b/ et /2,3-b/pyrroles utilisait respectivement la cyclisation de l'acide (pyrrolylthio-3) acétique et de l' α -azido β -(thiényl-3) acrylate d'éthyle (schémas 3 et 8).

Une autre voie d'accès à ces composés utilise la *cyclisation réductive d'un composé thiophénique orthobifonctionnel*.

En 1957, SNYDER et coll.⁽¹¹⁾ réalisent la synthèse du thieno/3,2-b/pyrrole avec 1,5 % de rendement à partir du méthyl-2 nitro-3 thiophène. Celui-ci est oxydé (2 étapes) en formyl-2 nitro-3 thiophène. La réaction de ce dernier avec l'oxazolone-5 suivie d'hydrolyse acide conduit à l'acide (nitro-3 thiényl-2) pyruvique dont la cyclisation réductive suivie de décarboxylation fournit le système attendu.

Schéma 17

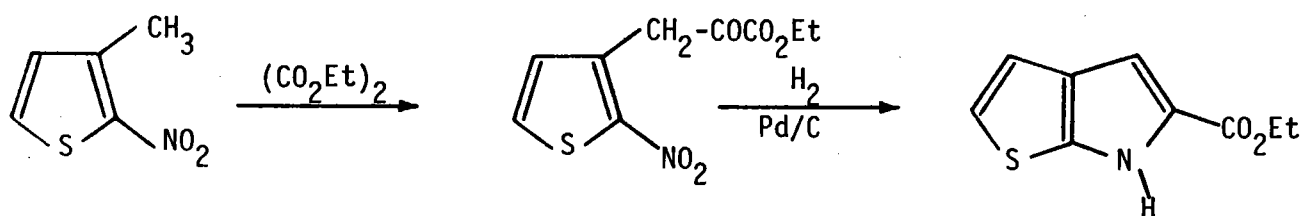


Rendement global : 1,5 %

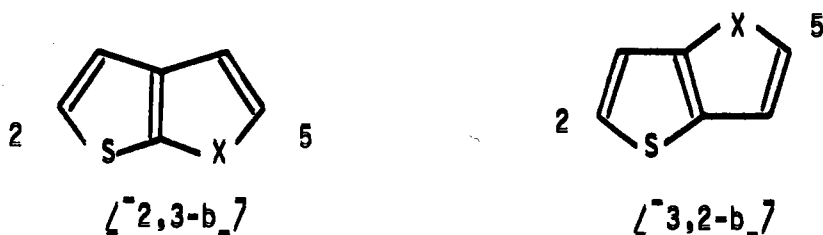
Les auteurs précédents ont tenté de la même façon, la synthèse du thiéno[2,3-b]pyrrole à partir du nitro-2 méthyl-3 thiophène. Malheureusement, ils n'ont pu transformer l'acide(nitro-2 thiényl-3) pyruvique obtenu en le système bicyclique attendu.

Cependant quelques années plus tard, BRITELLI⁽⁵³⁾ obtenait ce système à partir d'un ester de l'acide précédent.

Schéma 18



1a - Cas des annélations $\text{[}^{-}2,3\text{-b}_7$ et $\text{[}^{-}3,2\text{-b}_7$

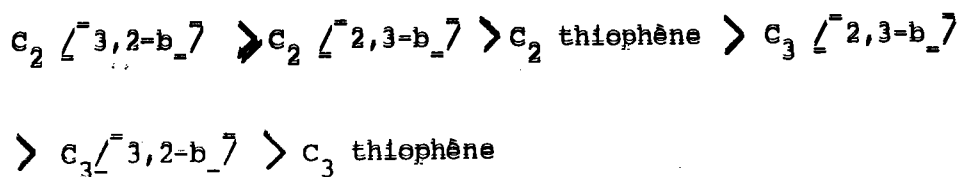


X = S : système unitaire

X = Se : système mixte

Des études *qualitatives* effectuées sur les thiéno $\text{[}^{-}2,3\text{-b}_7$ et $\text{[}^{-}3,2\text{-b}_7$ thiophènes ont montré que l'*attaque électrophile* se faisait en position -2. Ces résultats ont été établis à partir des réactions d'*acétylation* ^(25,26,57), de *formylation* ⁽⁵⁸⁾, d'*halogénéation* ⁽⁵⁹⁾ et de *nitration* ⁽¹⁷⁾.

Etudiant la *réaction compétitive* entre les deux isomères précédents, face à des agents électrophiles (acétylation, formylation, halogénéation), BUGGE ⁽⁶⁰⁾ a déterminé l'ordre de réactivité suivant.



Notons, pour fixer les idées, que dans les réactions d'acétylation, de chloration, et de formylation, le thiéno $\text{[}^{-}3,2\text{-b}_7$ thiophène s'est révélé respectivement 3 fois, 33 fois et 44 fois plus réactif que le thiophène ⁽⁶⁰⁾.

On constate, dans les systèmes bicycliques, un *renforcement de la réactivité* par rapport au thiophène pour chacune des position en - α (C_2) ou - β (C_3) de l'hétéroatome, tout en conservant la prédominance de la réactivité en - α .

En ce qui concerne la réactivité en - β (C_3) l'annélation $\text{[}^{-}2,3\text{-b}_7$ prédomine sur l'annélation $\text{[}^{-}3,2\text{-b}_7$.

A annélation de même type, la réactivité compétitive entre les deux hétérocycles d'un système "mixte" tel le sélénolo/[3,2-b]thiophène et entre deux systèmes "unitaires" tels le thiéno/[3,2-b]thiophène et le sélénolo/[3,2-b]sélénophène, offre plus de suspense.

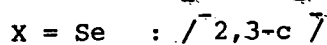
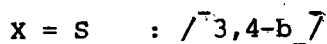
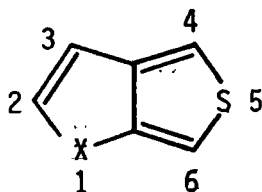
La réactivité du sélénolo/[3,2-b]thiophène vis-à-vis de la bromuration⁽⁶¹⁾, de l'acétylation⁽⁶²⁾ ou de la formylation^(61,62) montre toujours une attaque préférentielle sur la position -5, en α du sélénium. Cette tendance se retrouve dans le cas du sélénolo/[2,3-b]thiophène⁽⁶¹⁾ et confirme la plus grande réactivité du sélénophène par rapport au thiophène.

Le même résultat est obtenu si on compare maintenant la réactivité entre eux des thiéno(sélénolo)/[3,2-b]thiophènes et sélénolo/[3,2-b]sélénophène.

Ainsi, KONAR⁽⁶²⁾ appliquant la méthode de BUGGE⁽⁶⁰⁾ a établi l'ordre de réactivité suivant.



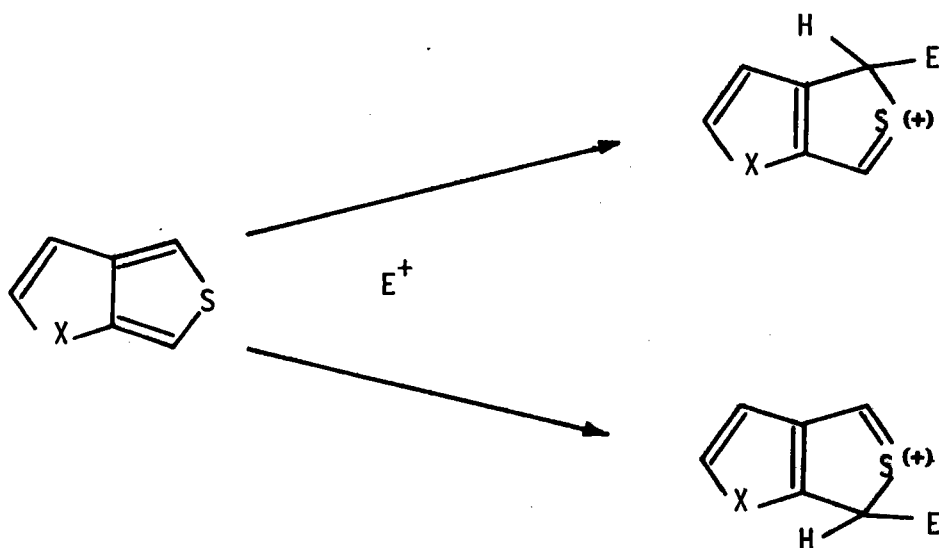
1b - Cas des annélations [3,4-b] ou [2,3-c]



Dans le domaine de la substitution électrophile, seule la réaction de formylation a été envisagée et uniquement dans les deux systèmes ci-dessus.

Dans les deux cas, on obtient un mélange de dérivés formylés en position -4, et -6, dans les proportions 70 : 30 pour $X=S$ ⁽⁶³⁾ et 60 : 40 pour $X=Se$ ⁽⁶⁴⁾.

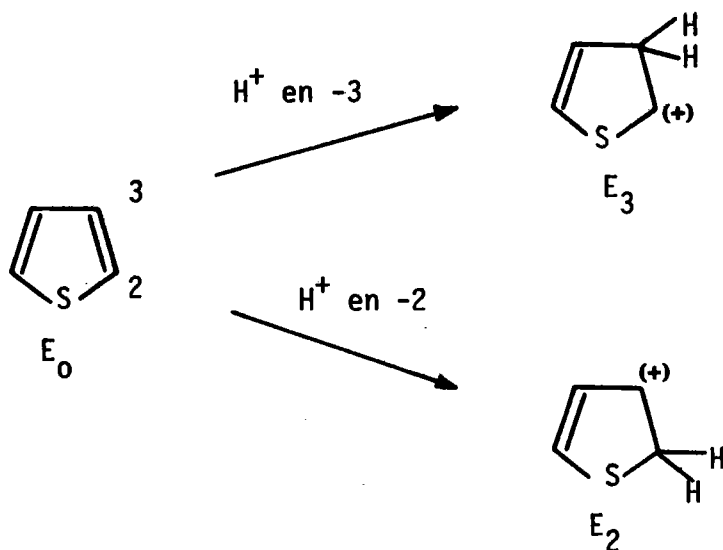
Il semblerait donc que les états de transition dans lesquels l'aromaticité de l'un des cycles est conservée soient favorisés quel que soit X. Ainsi, la réactivité préférentielle du sélénophène a été perdue, ceci au bénéfice du cycle thiophénique.



Une *approche théorique* de la réactivité de ces systèmes est due à LITVINOV et coll. (65,66). Ces auteurs ont utilisé une méthode semi-empirique LCAO SCF MO, incluant tous les électrons de valence (CNDO/2), avec prise en compte des orbitales 3s, 3p et 3d des hétéroatomes.

A partir de ces calculs, les auteurs ont déterminé un *indice de réactivité* $\Delta \Lambda^+$ que nous expliciterons à l'aide de l'exemple suivant.

Considérons le thiophène soumis à une *attaque électrophile*, l'électrophile étant ici le proton H^+ . Suivant que l'on aura attaque sur C_2 ou sur C_3 , on définit pour chaque position l'*énergie de localisation* Λ^+ (cf complexe de WHELAND)..



Λ_i^+ = énergie de localisation pour une substitution en position i

$$= E_0 - E_i$$

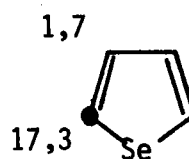
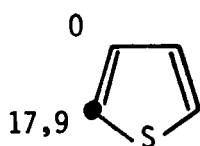
L'indice de réactivité $\Delta\Lambda^+$ revient à prendre la réactivité sur la position -3 du thiophène comme base de référence $\Delta\Lambda_i^+ = \Lambda_3^+ - \Lambda_i^+$

Ainsi, l'indice de réactivité pour la position -2 du thiophène devient

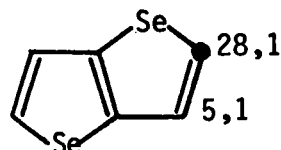
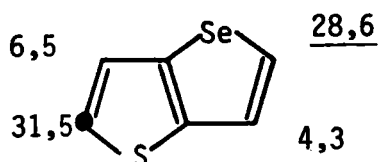
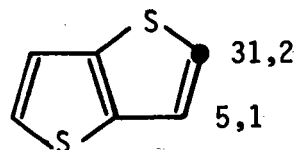
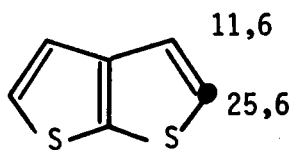
$$\Delta\Lambda_2^+ = \Lambda_3^+ - \Lambda_2^+ = E_2 - E_3$$

Nous avons rassemblé les résultats actuellement disponibles d'après les travaux des auteurs russes, selon le type d'annélation.

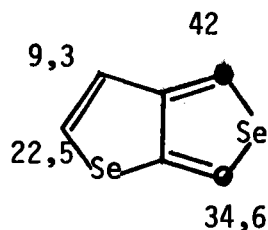
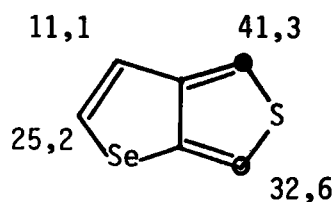
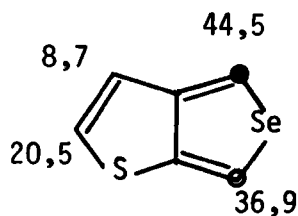
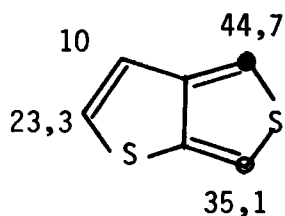
Hétérocycles de base



Annélation [2,3-b] et [3,2-b]



Annélation $\overline{[3,4-b]}$ et $\overline{[2,3-c]}$



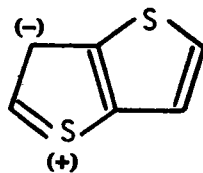
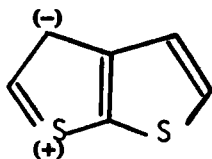
D'une façon générale, les indices $\Delta \Lambda_i^+$ donnent un diagramme de réactivité en accord avec les résultats expérimentaux (cf 60). On note cependant *une anomalie* dans le cas du sélénolo $\overline{[3,2-b]}$ thiophène où l'indice de réactivité est en faveur de la position α du soufre et non en α du sélénium. La même anomalie apparaît déjà dans *l'hétérocycle de base* où la réactivité plus grande du thiophène par rapport au sélénothiophène est manifestement en désaccord avec les données expérimentales.

Par contre, on note *une bonne concordance* dans le cas de l'annélation $\overline{[3,4-b]}$ et $\overline{[2,3-c]}$ où, pour les quatre composés, on retrouve $\Delta \Lambda_4^+ > \Delta \Lambda_6^+$

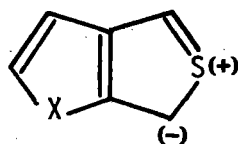
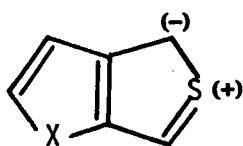
Remarque

On observe une *plus grande réactivité expérimentale*, confirmée par l'indice $\Delta \Lambda_i^+$ dans les deux cas ci-après :

1er cas, C_3 dans l'annélation $\overline{[2,3-b]}$ par rapport à C_3 dans l'annélation $\overline{[3,2-b]}$



2ème cas, C_4 par rapport à C_6 dans l'annélation $[3,4-b]$ ou $[2,3-c]$



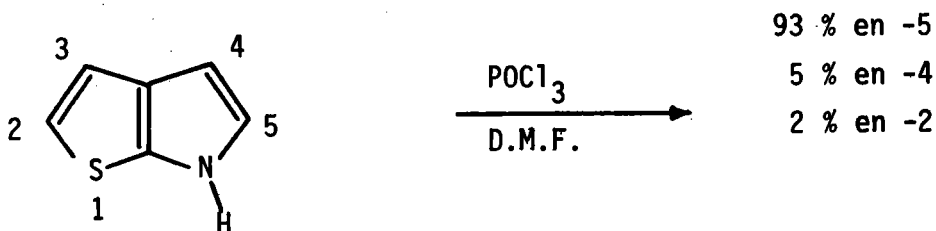
Dans l'un et l'autre cas, la diminution de la réactivité correspond à un état de transition dans lequel une charge négative apparaît en péri d'un hétéroatome.

Ceci nous laisse à penser que l'interaction des paires libres de l'hétéroatome rend *moins favorable* cet état de transition.

2) Les systèmes pyrroliques

En ce qui concerne les composés bihétérocycliques à noyau pyrrolique, leur réactivité a été très peu étudiée. En substitution électrophile, la réaction de formylation du thiéno $[2,3-b]$ pyrrole paraît seule citée à notre connaissance ⁽⁶⁷⁾.

Schéma 19

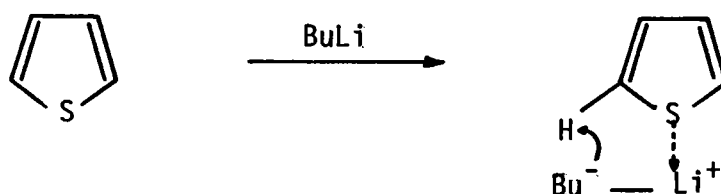


La réaction affecte essentiellement le cycle pyrrolique, se faisant principalement en α de l'atome d'azote.

I₁-Bb - LA REACTION DE LITHIATION

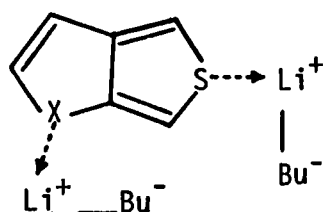
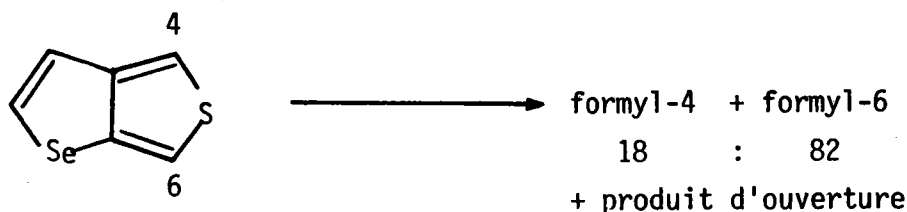
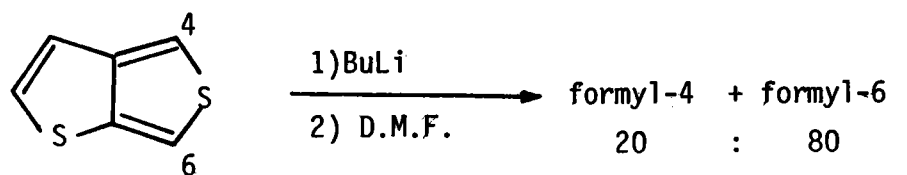
Cette réaction s'est révélée particulièrement importante, en *série bihétérocyclique* et son intérêt apparaîtra à nouveau dans le cas des *analogues bihétérocycliques du phénanthrène*.

Rappelons tout d'abord que dans le cas des *hétérocycles de base*, la lithiation affecte toujours la position en ortho de l'hétéroatome et a été interprétée comme une *réaction nucléophile* impliquant dans son stade initial une *coordination du métal par l'hétéroatome* ^(68,69).



De fait, aucune exception à la lithiation en ortho de l'hétéroatome n'a été observée. C'est le cas pour la réactivité en -2 des thiéno $\overline{[2,3-b]}$ et $\overline{[3,2-b]}$ thiophènes ^(70,71), en -2 et -5 dans le cas du sélénio $\overline{[3,2-b]}$ thiophène ⁽⁷²⁾. La prédominance de lithiation en -6 par rapport à la position -4 dans les cas ci-dessous (annélation $\overline{[3,4-b]}$ ou $\overline{[2,3-c]}$) ^(63,64) serait due à la possibilité de la *coordination du métal par les deux hétéroatomes*.

Schéma 20

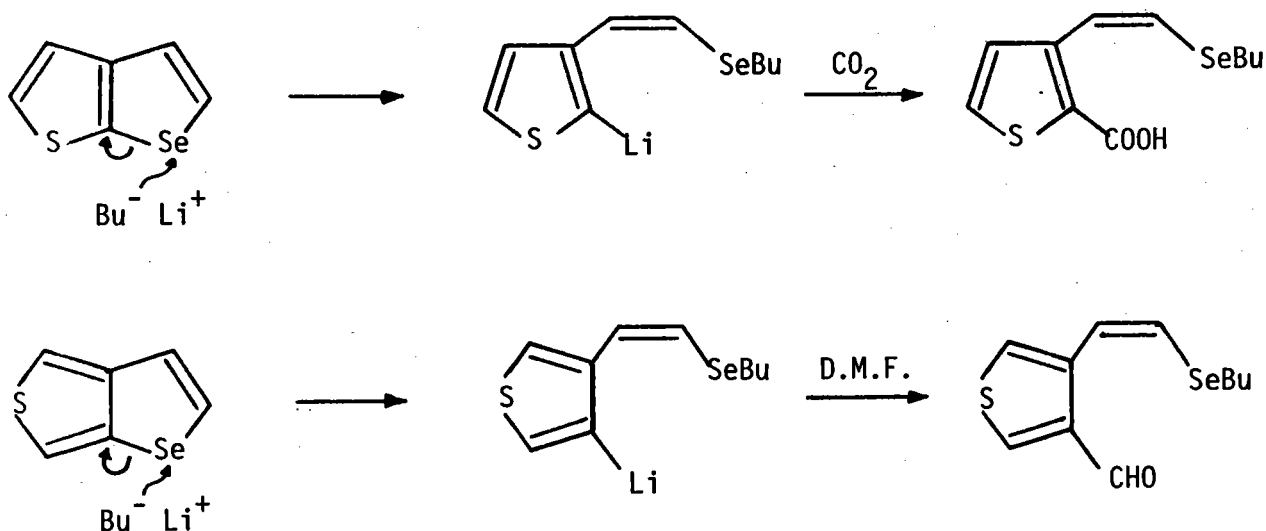


A côté de ces réactions "normales" toute une série de réactions d'ouverture de cycle ont été mises en évidence, caractéristiques du comportement des hétérocycles pentagonaux. Leur abondance a conduit GRONOWITZ et coll.⁽⁷³⁾ à en proposer *les mécanismes* et à classer ces derniers en trois groupes.

Nous ne retiendrons de cette étude très générale que les considérations concernant les systèmes qui font l'objet de notre mise au point et qui auront une incidence sur notre étude ultérieure.

En *série bihétérocyclique*, les *réactions d'ouverture* observées concernent exclusivement les cas où un cycle sélénophénique est présent : c'est le cas des sélénolo[2,3-b]⁽⁷⁴⁾ et [2,3-c]thiophènes⁽⁶⁴⁾.

Schéma 21



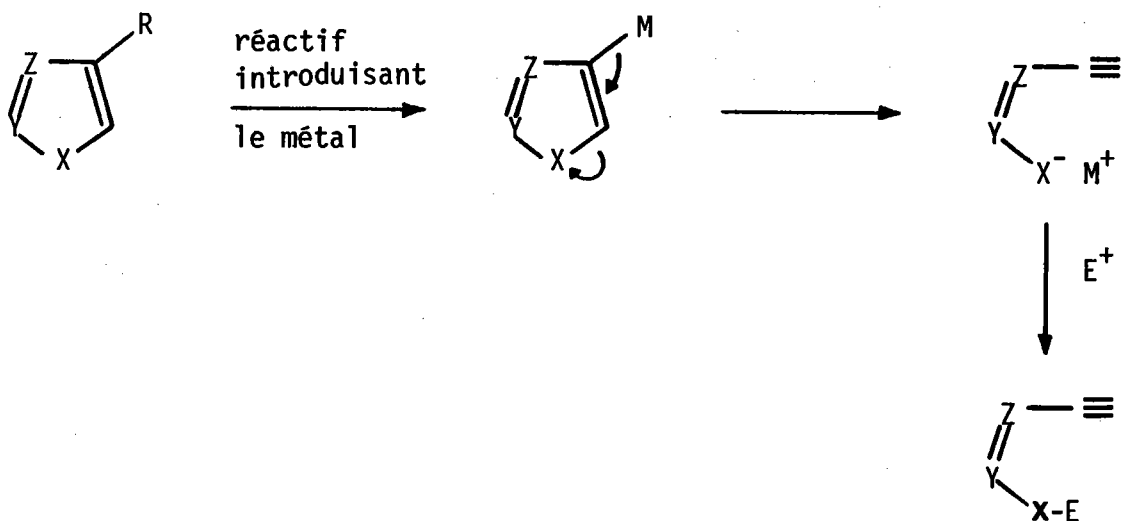
Ces réactions sont classées selon GRONOWITZ dans le *mécanisme d'ouverture de type II* (Ring opening II) impliquant une *attaque nucléophile sur l'hétéroatome*.

Nous résumons ci-dessous l'essentiel de la classification de GRONOWITZ.

- Réactions du type RO I (Ring opening I)

Dans un premier temps, un atome d'hydrogène ou d'halogène est remplacé par un atome de métal. L'organométallique subit alors une réaction du type retro MICHAEL. L'introduction de divers composés électrophiles permet d'isoler le composé d'ouverture.

Schéma 22



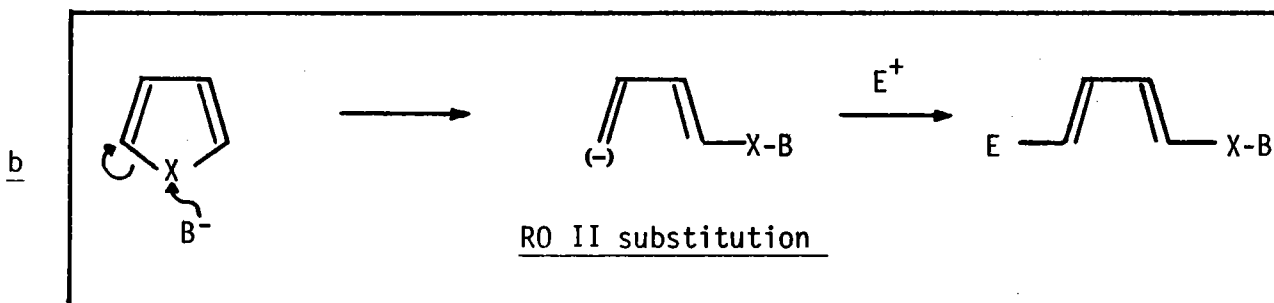
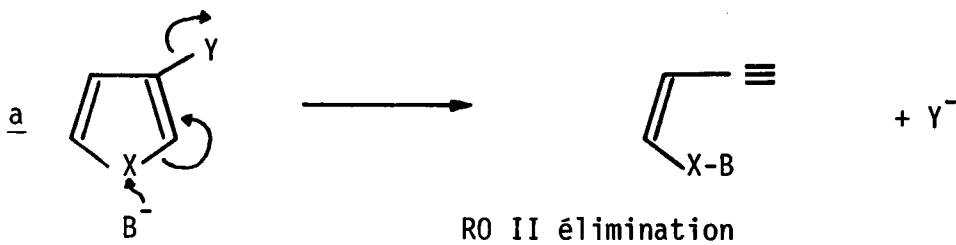
- Réactions du type RO II

Elles présentent deux possibilités de mécanismes.

Dans le premier cas, il y a attaque d'un *nucléophile* sur l'hétéroatome, provoquant le départ du groupement γ en β et la création d'une liaison nucléophile - hétéroatome (schéma 23a).

Dans le second cas, après l'attaque du *nucléophile* sur l'hétéroatome, il y a formation d'un *centre anionique* apte à réagir avec un composé *électrophile* (schéma 23b). Cette réaction est comparable à une *substitution* alors que la première s'apparente à une *élimination*.

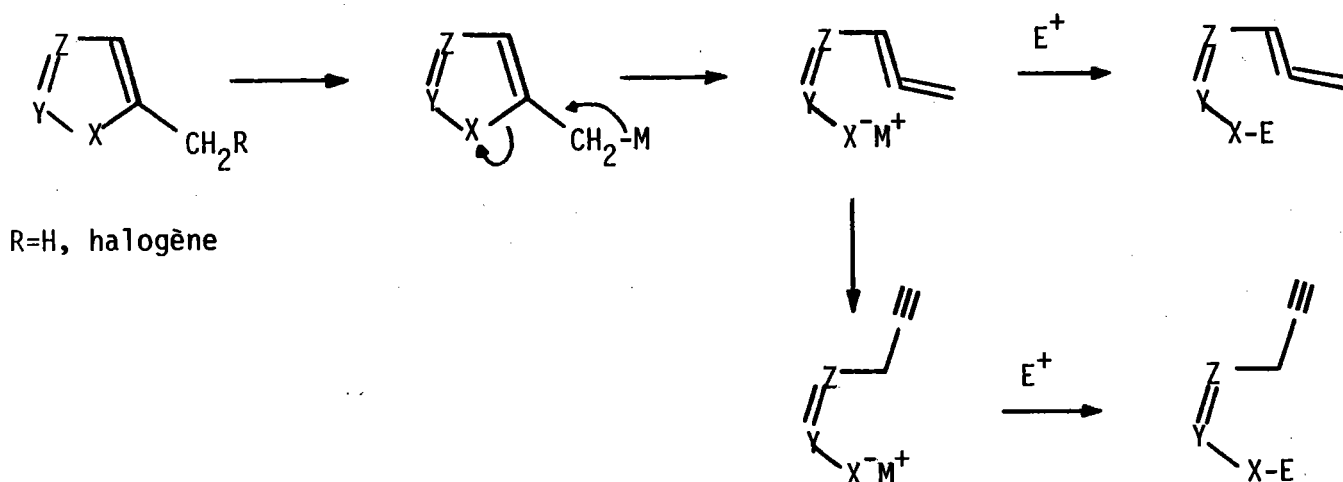
Schéma 23



- Réaction du type RO III

Il y a participation d'une chaîne latérale sur laquelle il y a échange entre un atome d'hydrogène ou d'halogène et un atome de métal. Le mécanisme est ensuite semblable à celui des réactions du type RO I avec formation d'un *allène* intermédiaire pouvant éventuellement se transformer en *dérivé acétylénique*. La réaction de ces derniers avec des électrophiles divers permet d'isoler les composés d'ouverture correspondants.

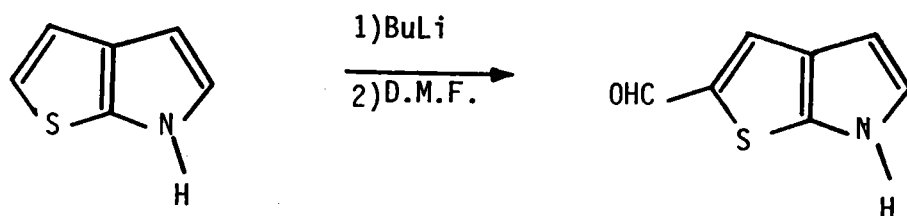
Schéma 24



Ainsi, sur la base de cette classification, les *composés d'ouverture précédents* font intervenir un mécanisme du type RO II substitution facilité d'après GRONOWITZ et coll. ⁽⁷³⁾ par une forte tension de cycle. Cette dernière observation est en accord avec la réaction "normale" présentée par le sélénolo $[3,2-b]$ thiophène contrairement à son isomère $[2,3-b]$. Nous exposerons à propos des réactions d'ouverture dans le cas des *analogues bihétérocycliques du phénanthrène*, les arguments théoriques avancés pour expliquer ces comportements.

En série pyrrolique, ici encore le seul composé étudié est le thiéno $[2,3-b]$ pyrrole dont la lithiation affecte de façon univoque la position -2 en α du soufre ⁽⁶⁷⁾.

Schéma 25

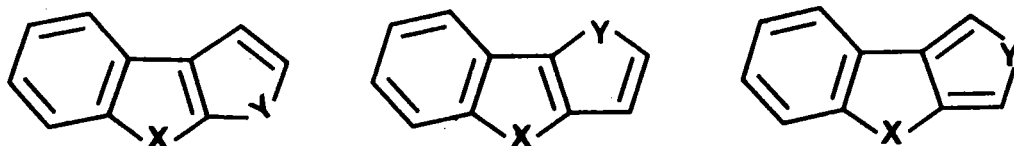


Il est à noter qu'on n'a jamais constaté *de réaction d'ouverture* par action du buthyllithium sur le N-méthyl pyrrole⁽⁷⁵⁾.

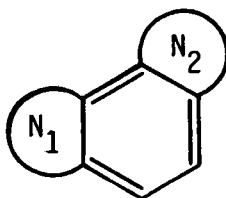
I₂ - ANALOGUES BIHETEROCYCLIQUES DU PHENANTHRENE COMPORTANT DEUX HETEROCYCLES PENTAGONAUX.

Là encore et dans tout ce qui va suivre, l'appellation "*analogue bihétérocyclique du phénanthrène*" ou "*composé tricyclique*", se rapportera à un système comportant un cycle benzénique accolé à deux hétérocycles pentagonaux, dans son degré minimal d'hydrogénation.

Seules seront envisagées les structures dans lesquelles le noyau benzénique occupe une position "*latérale*", les deux hétérocycles pentagonaux pouvant être fusionnés entre eux par annélation $\overline{[2,3-b]}$, $\overline{[3,2-b]}$ et $\overline{[3,4-b]}$.



Les nombreuses structures connues de type ci-dessous



dans lesquelles N₁ et N₂ représentent des *noyaux hétérocycliques* sont donc en dehors du cadre de notre étude.

Nous nous limiterons encore une fois, dans la plupart des cas, aux méthodes de synthèse conduisant à des *systèmes non substitués*.

Un certain nombre des voies synthétiques précédemment décrites se retrouvent ici. Ainsi la cyclisation de *dérivés hétérocycliques de l'acide thioglycolique* ou de *systèmes hétérocycliques orthobifonctionnels*, exploitée tout d'abord en *série bicyclique* ^(5,6,27,33) a été étendue à la *série tricyclique* ⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾. Par contre, en ce qui concerne l'utilisation de *dérivés hétérocycliques de l'acide acrylique*, cette extension s'est faite en sens inverse, de la *série tricyclique* ⁽⁷⁹⁾ à la *série bicyclique* ⁽³⁰⁾.

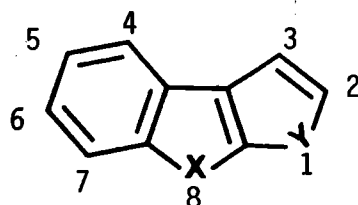
Nous avons déjà souligné dans notre introduction que la synthèse d'analogues bihétérocycliques du phénanthrène était relativement récente. Le premier à être cité fut le thiéno[3,2-b] [1]benzothiophène, obtenu en 1953 par GHAISAS et TILAK^(5,6) par cyclodéshydratation suivie de déshydrogénation de la (thiénylthio-3)-2 cyclohexanone.

Le thiéno[2,3-b] [1]benzothiophène est obtenu quelques années plus tard^(76,77) par cyclisation (H_3PO_4 , P_4O_{10}) du (benzo[b]thiénylthio-2) acétaldéhyde diméthylacétal.

Depuis, un certain nombre d'analogues oxygénés, azotés, sélénisés et tellurés ont fait leur apparition. Dans les tableaux V-VII, nous avons porté la liste des composés de ce type connu à ce jour.

Tableau V

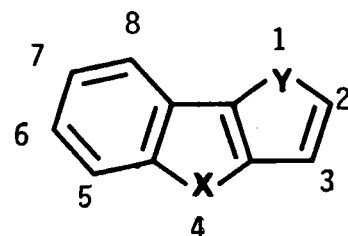
Composés tricycliques d'annélation [2,3-b]



X	Y	Références
S	S	76,77,79
S	Se	91
Se	S	85,91
Se	Se	91
O	S	84
NH	S	7

Tableau VI

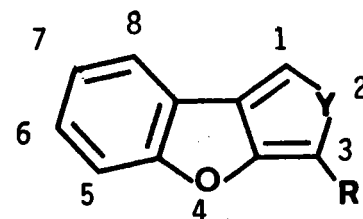
Composés tricycliques d'annélation $\overline{[3,2-b]}$



X	Y	Références
S	S	5, 6, 78, 79
S	Se	89, 91
S	NH, N-CH ₃	93, 94
Se	S	85, 91
Se	Se	91
Se	Te	90
O	S	84
O	Se	89
O	Te	90
O	NH	94
NH	S	80
NH	O	8, 82, 83

Tableau VII

Composés tricycliques d'annélation $\overline{[3,4-b]}$



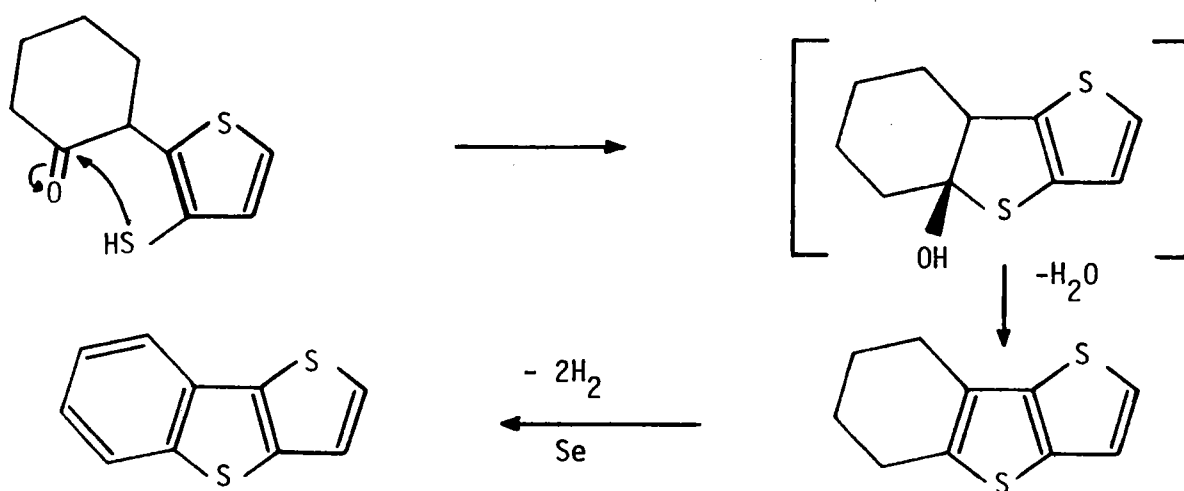
Y	R	Références
S	C ₆ H ₅	92
S	H	92
Se	C ₆ H ₅	92

I₂-A⁻ METHODES DE SYNTHÈSE

I₂-Aa - ANNELEMENT DU CYCLE CENTRAL

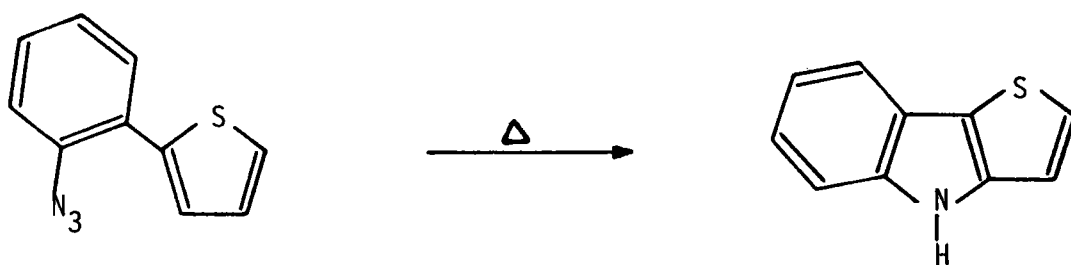
Comme nous l'avons dit en début de chapitre, cette voie a été utilisée lors de la *première synthèse* du thiéno[3,2-b] [1]benzothiophène^(5,6).

Schéma 26 : Synthèse du thiéno[3,2-b] [1]benzothiophène.



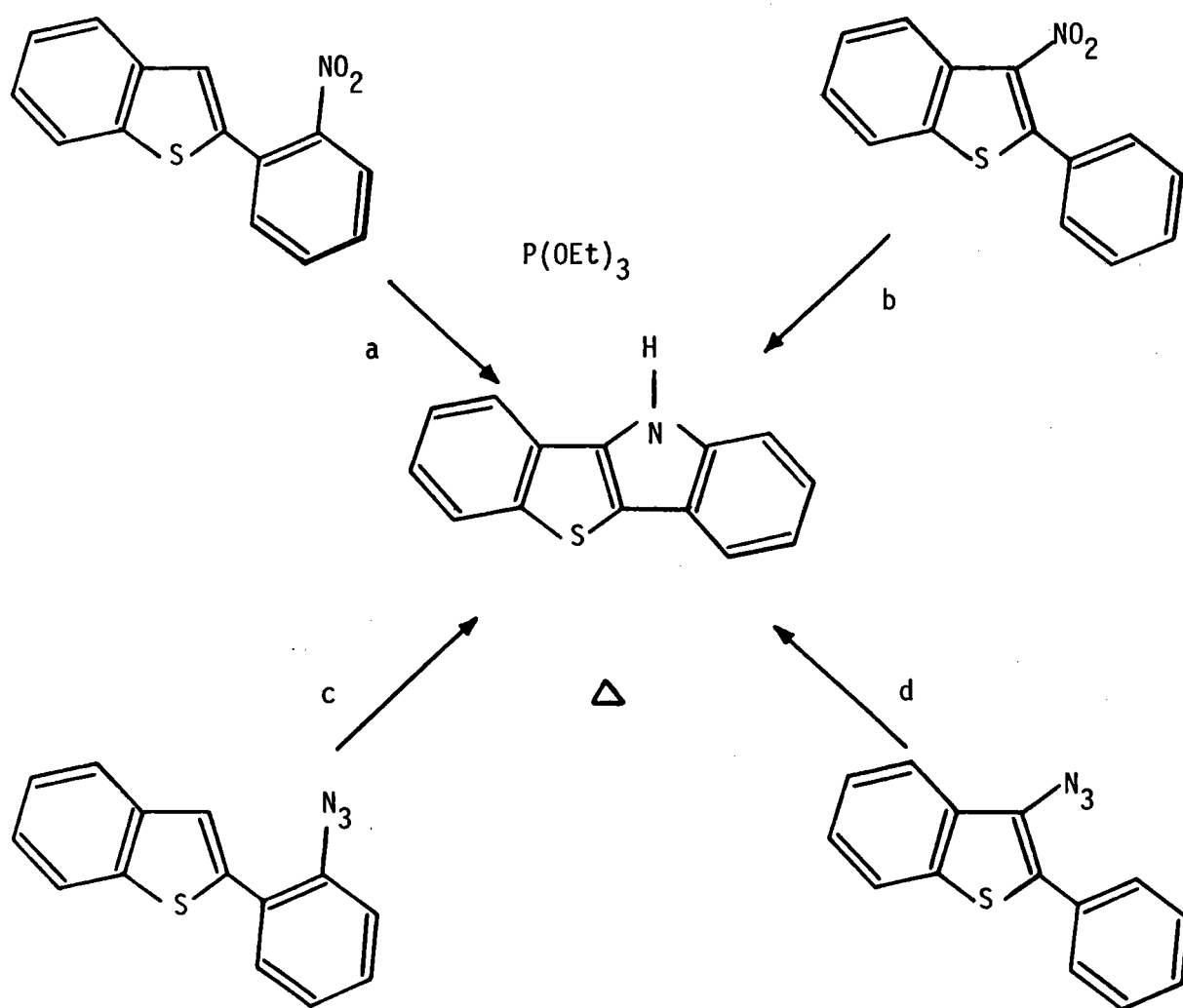
En série azotée, l'annélation d'un cycle pyrrolique central est obtenue par chauffage d'un *azidure* approprié. Cette technique est due à SMITH et coll.⁽⁸⁰⁾. Le rendement est de 93 %.

Schéma 27 : Synthèse du thiéno[3,2-b]indole.



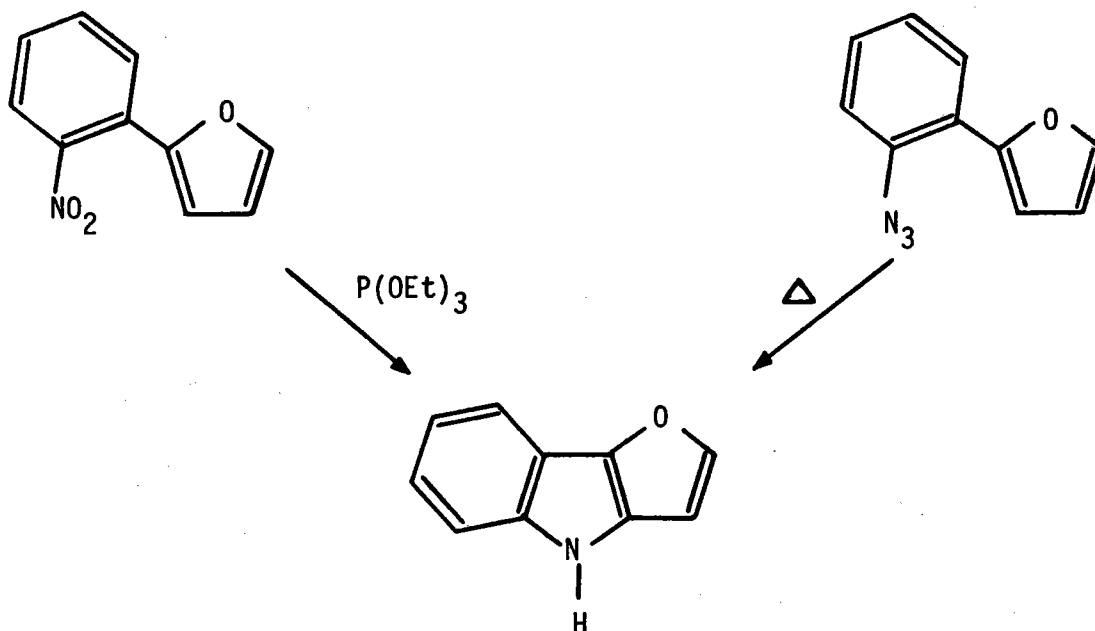
Signalons également qu'en *série tétracyclique*, CHIPPENDALE et coll. ⁽⁸¹⁾ ont mis au point des méthodes de synthèse utilisant l'*annélation d'un cycle pyrrolique central* à partir d'un *dérivé nitré ou d'un azidure*. Le rendement varie de 35 à 60 % selon la voie utilisée.

Schéma 28 : Synthèse du $[1]$ benzothiéno $[3,2-b]$ indole.



Ces différentes méthodes de synthèse ont été reprises plus tard, en *série furannique*, par des auteurs japonais ^(8,82,83).

Schéma 29 : Synthèse du furo[3,2-b]indole.

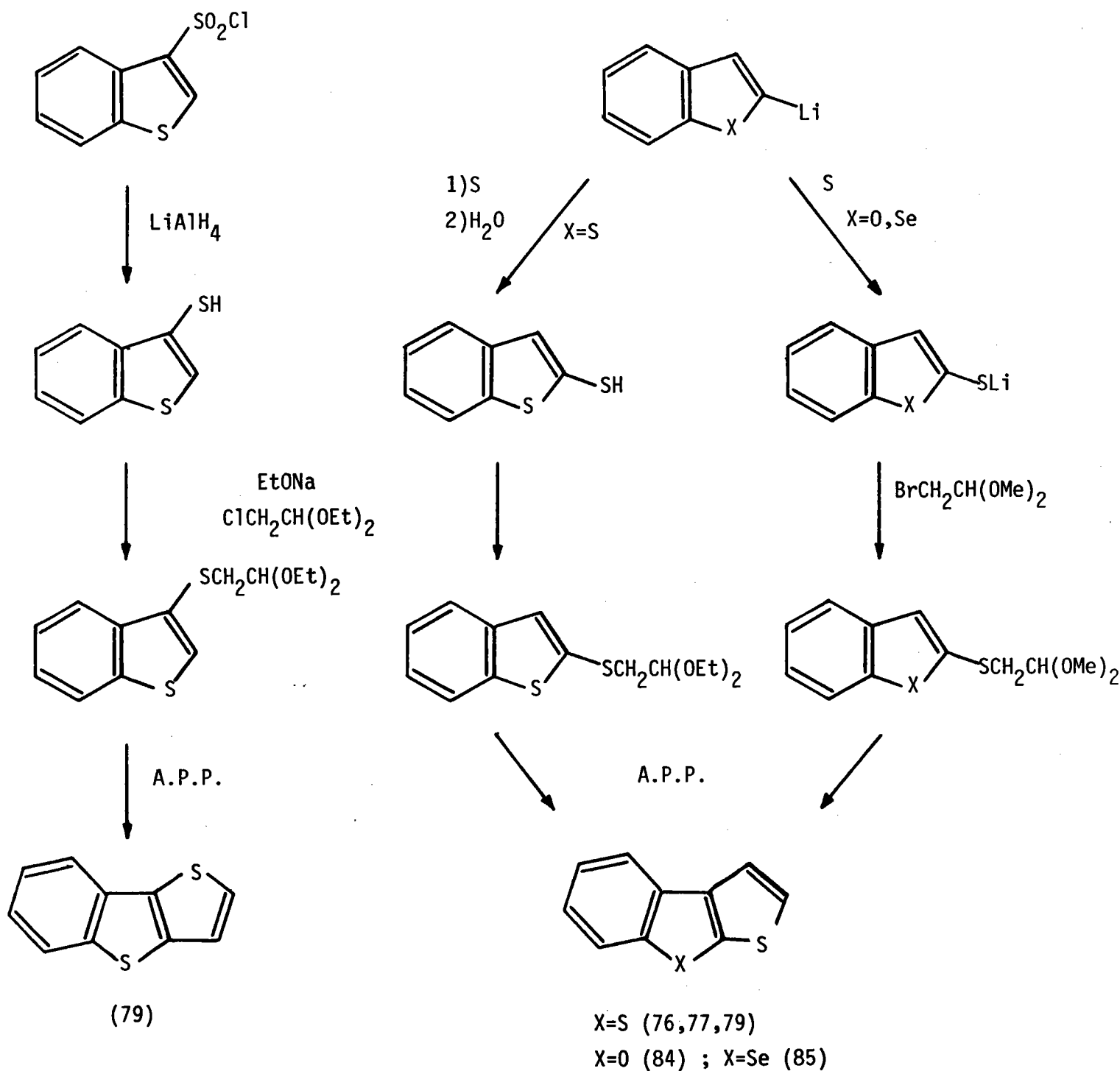


I₂-Ab - ANNELEMENT DU CYCLE TERMINAL

1) Cyclisation d'un dérivé hétérocyclique de l'acide thioglycolique

La première synthèse du thiéno[2,3-b][1]benzothiophène a utilisé cette technique. Par la suite, elle a été largement exploitée en série sulfurée par CHAPMANN⁽⁷⁹⁾ ou étendue dans notre laboratoire aux séries oxygénée⁽⁸⁴⁾ et sélénée⁽⁸⁵⁾.

Schéma 30



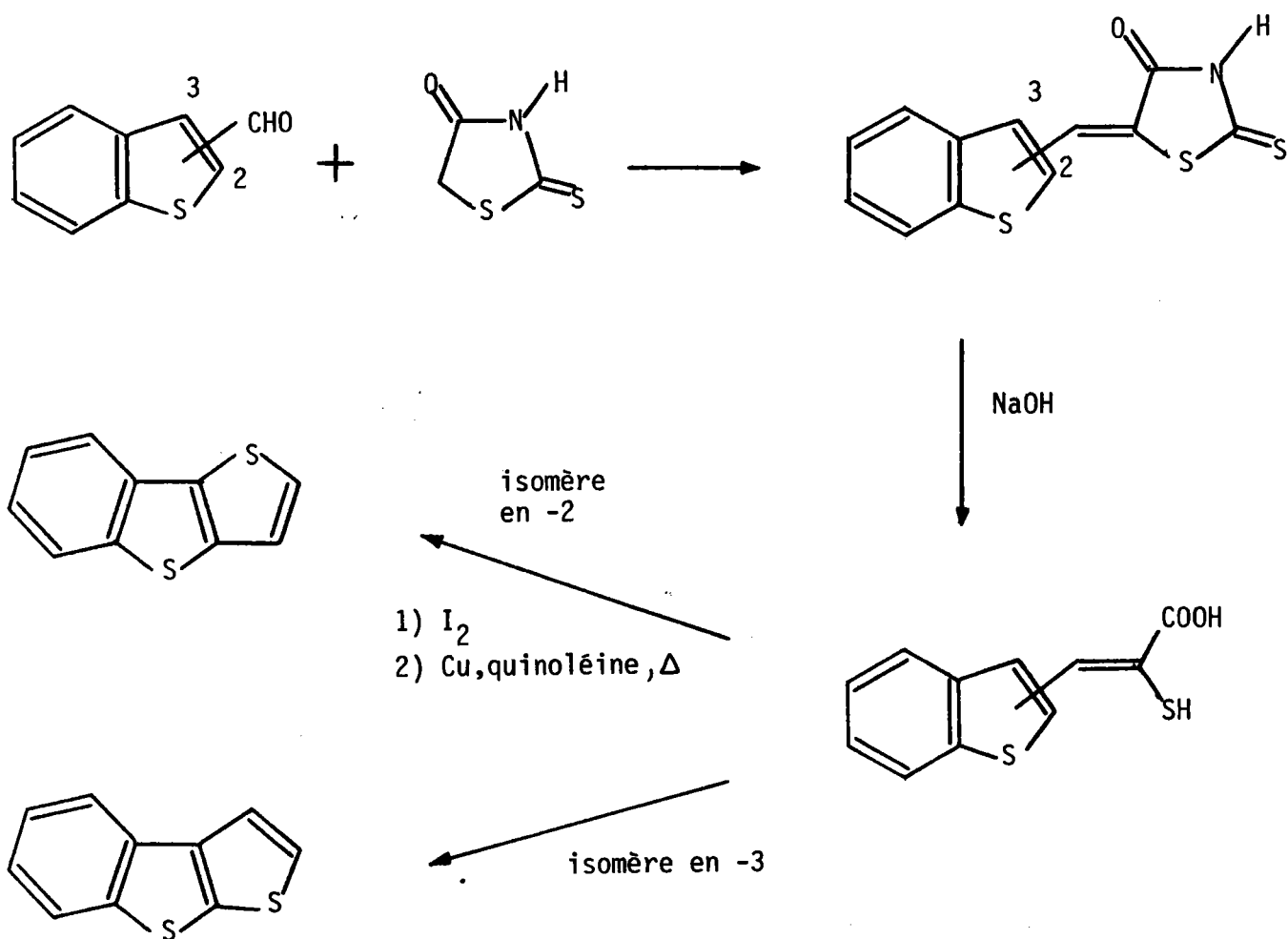
On notera sur la partie droite du schéma, que les *dérivés lithiés du benzo[*b*]furanne et du benzo[*b*]sélénophène* n'ont pas été hydrolysés en raison de l'instabilité des thiols en résultant. Ils ont été condensés tels quels sur le bromacétaldéhyde diméthylacétal.

2) Cyclisation d'un dérivé hétérocyclique de l'acide acrylique

2a - Cyclisation d'acides α -mercapto β -(benzo[*b*]thiényl-2(-3)) acryliques

Par extension de la méthode de CAMPAIGNE et coll. ⁽⁸⁶⁾ conduisant au benzo[*b*]thiophène à partir de benzaldéhyde, CHAPMANN et coll. ⁽⁷⁹⁾ ont obtenu les thiéno[2,3-*b*] et [3,2-*b*] [1]benzothiophènes avec environ 35 % de rendement à partir de dérivés formylés en position -2 ou -3 du benzo[*b*]thiophène. La technique consiste à faire réagir la rhodanine sur la fonction aldéhyde puis à hydrolyser l'adduct formé en milieu basique. La cyclisation, au moyen de l'iode, du dérivé de l'acide acrylique ainsi obtenu suivie de décarboxylation fournit le système tricyclique (cette technique fut reprise plus tard en série bicyclique : cf schéma 6).

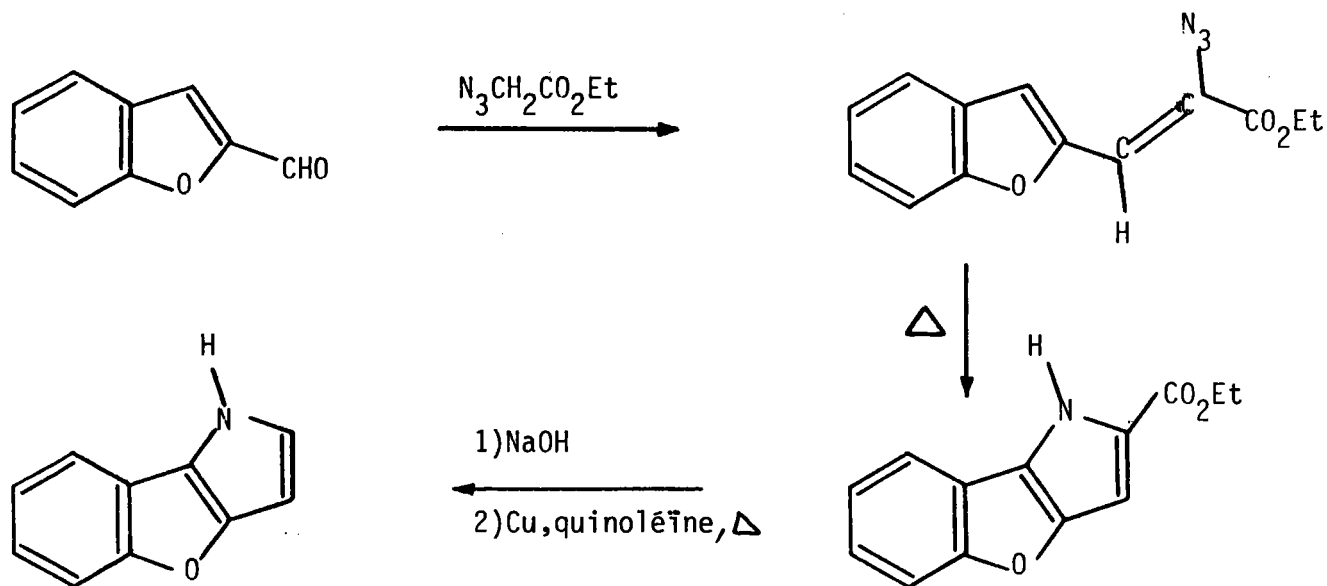
Schéma 31 :



2b - Cyclisation d' α -azido β -(benzo-furyl-2) acrylate d'éthyle

Par extension de la méthode mise au point en série bicyclique (cf schéma 8), KRUTOZIKOWA a obtenu récemment le [1] benzofuro[3,2-b]pyrrole à partir de formyl-2 benzo-furanne et d'azidoacétate d'éthyle⁽⁸⁷⁾.

Schéma 32 :



3) Cyclisation d'un dérivé hétérocyclique orthobifonctionnel

3a - Utilisation de dérivés chloro(bromo) formylés de benzo[*b*]hétérocycles.

Cette méthode de synthèse est due à RICCI et coll.⁽⁷⁸⁾. La condensation en milieu basique de l'acide thioglycolique sur le formyl-2 chloro-3 benzo[*b*]thiophène fournit l'acide (formyl-2 benzo[*b*]thiénylthio-3) acétique. La cyclisation de ce dernier en milieu basique suivie de décarboxylation conduit au thiéno[3,2-*b*] [1]benzothiophène.

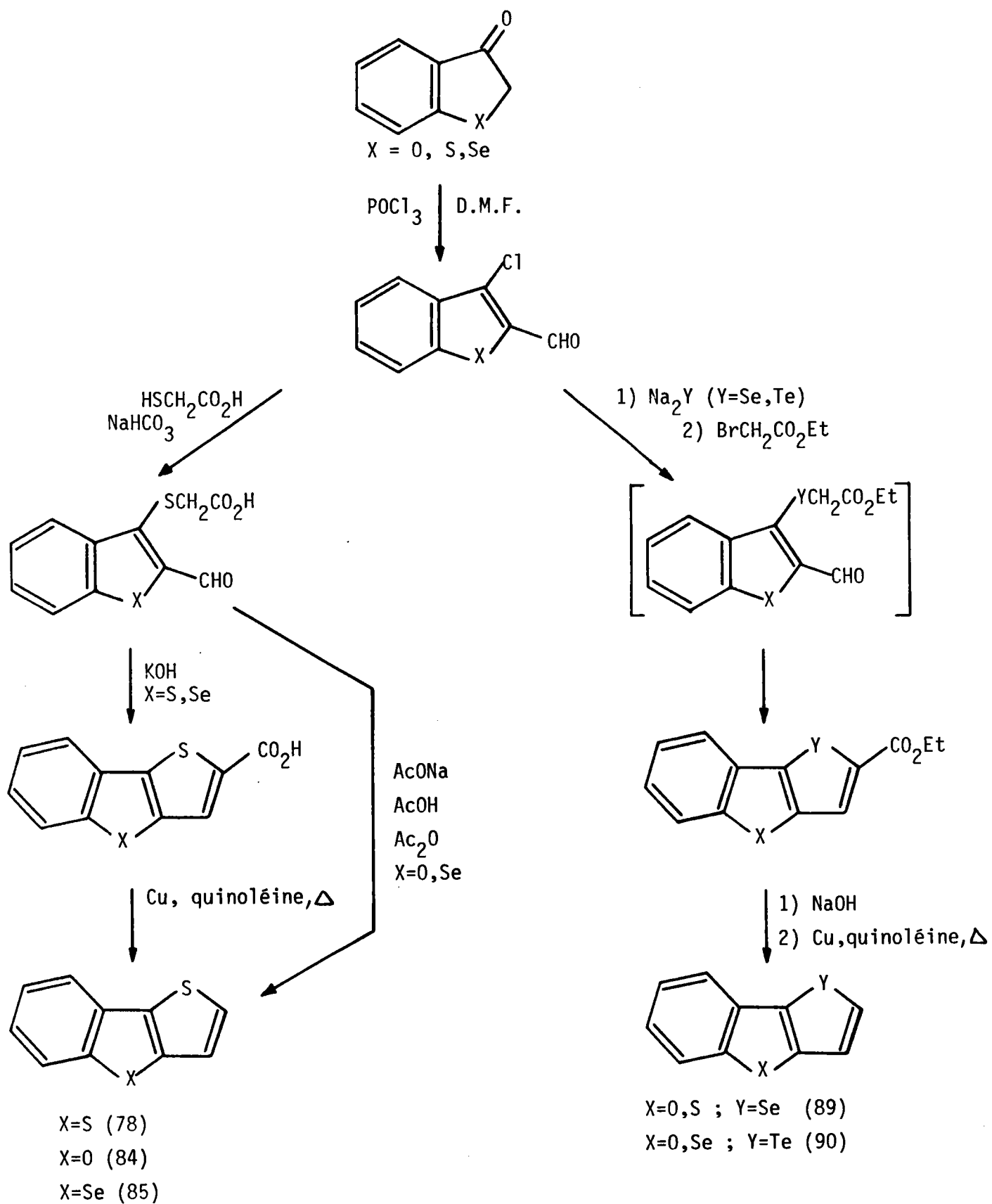
Cette technique a été, par la suite, étendue dans notre laboratoire à la synthèse d'autres composés tricycliques.

L'annélation d'un noyau thiophénique à un système benzo[*b*]furannique ou benzo[*b*]sélénophénique se fait par condensation de l'acide thioglycolique sur un formyl-2 chloro-3 benzo[*b*]hétérocycle approprié.

La cyclisation du produit correspondant par KOH (méthode initiale de RICCI) se fait en série sélénée mais non en série oxygénée. Pour cette dernière, la cyclisation décarboxylative de ROSSING⁽⁸⁸⁾ a été utilisée avec succès. Elle a pu également être appliquée en série sélénée.

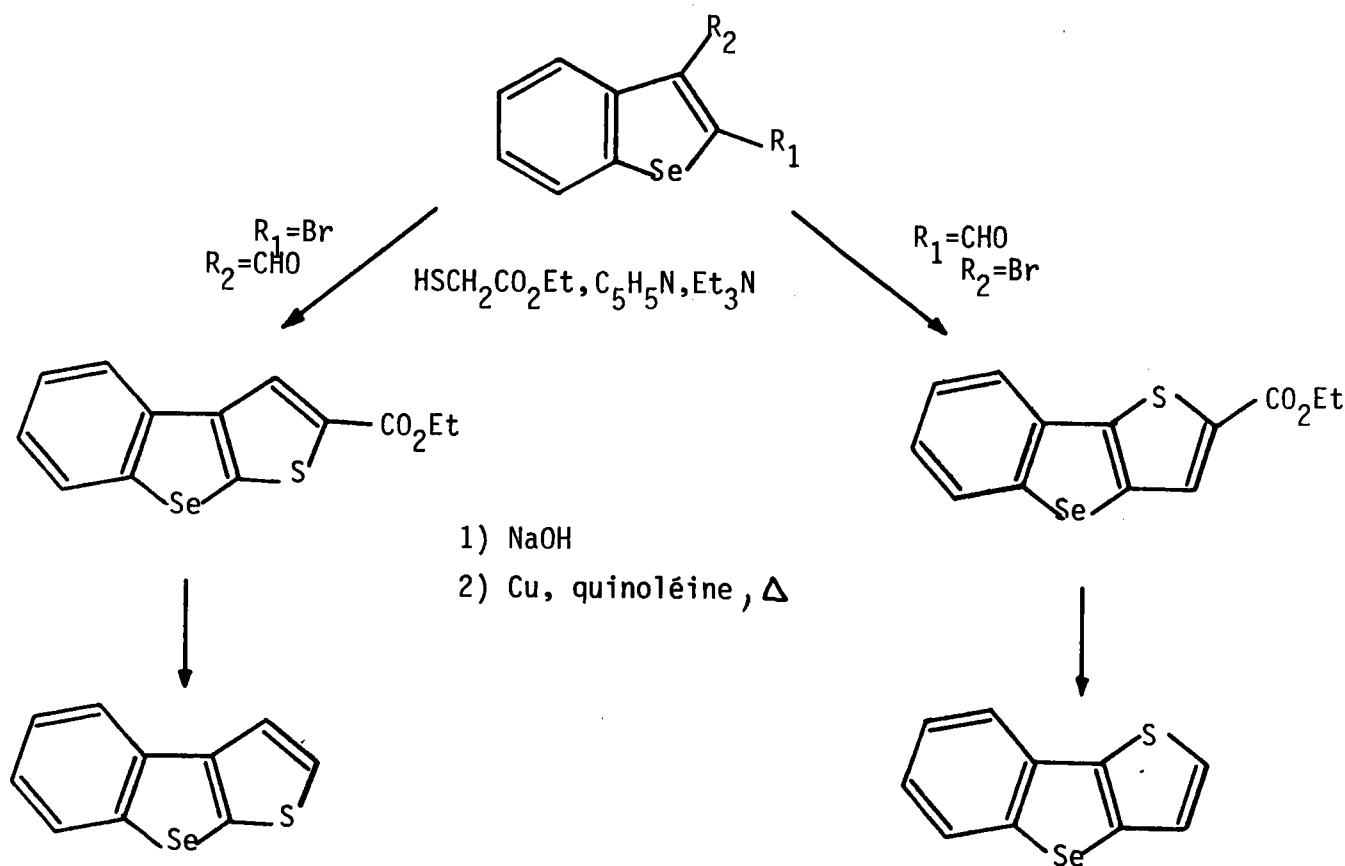
L'annélation d'un noyau sélénophénique ou tellurophénique à un système benzo[*b*]hétérocyclique se fait par condensation dans un premier temps de Na₂X (X=Se,Te) sur un dérivé chloroformylé approprié, suivie de celle avec le bromacétate d'éthyle. L'ester tricyclique correspondant est saponifié puis décarboxylé, conduisant au système attendu.

Schéma 33 :



ITEKE et coll. ⁽⁹¹⁾ ont obtenu de façon similaire les [1]benzo-sélénolo[2,3-b] et [3,2-b]thiophènes par condensation du thioglycolate d'éthyle sur le bromo-2 (-3) formyl-3 (-2) benzo[b]séléno-phène.

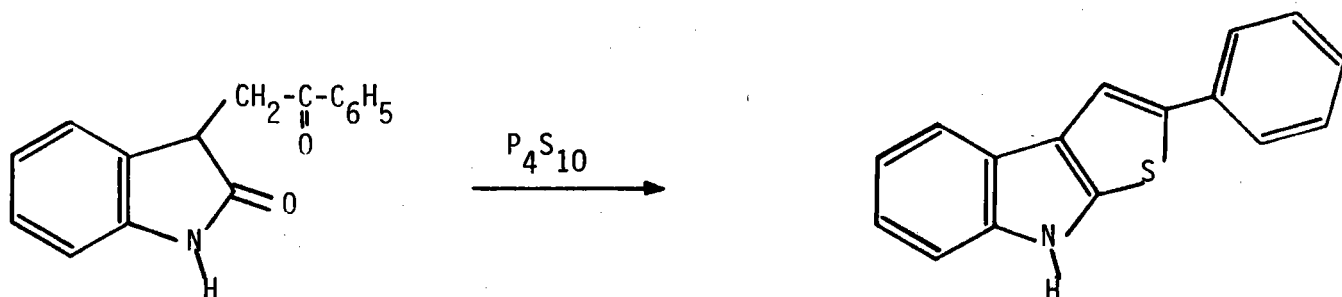
Schéma 34



3b - Utilisation de composés dicarbonyls-1,4

Le phényl-2 thiéno[2,3-b]indole est obtenu ⁽⁷⁾, avec 40 % de rendement, par chauffage d'un dérivé carbonylé de l'oxindole en présence de pentasulfure de phosphore.

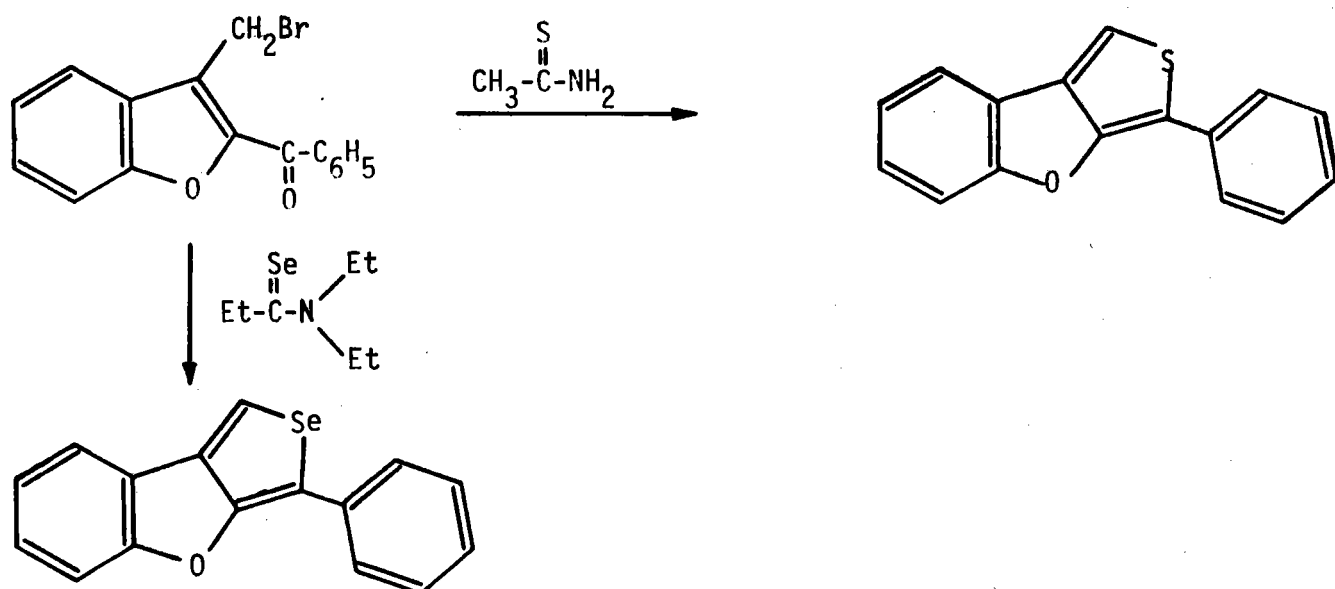
Schéma 35 : Synthèse du phényl-2 thiéno[2,3-b]indole



3c - Utilisation de composés carbonylés halogénés -1,4

Les phényl-3 thiéno(sélénolo)[3,4-b][1]benzofurannes sont obtenus⁽⁹²⁾ avec de bons rendements (70 à 80 %) par réaction du *benzoyl-2 bromométhyl-3 benzo[b]furanne* sur le *thioacétamide* ou le *N,N-diéthylsélénopropionamide*.

Schéma 36 : Synthèse du phényl-3 thiéno(sélénolo) [3,4-b] [1] benzofuranne.



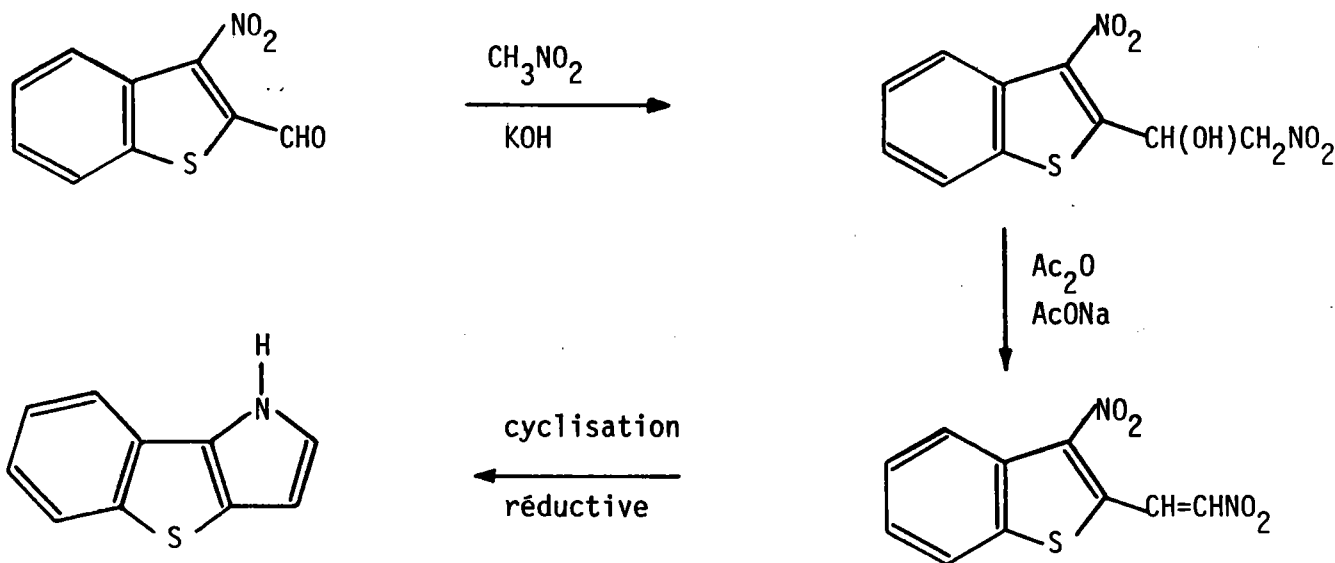
3d - Utilisation d'un formyl-2 nitro-3 benzo[1]-b[3,2-b]hétérocycle

Cette technique, utilisée par une équipe russe il y a une quinzaine d'année, a permis la synthèse du [1] benzothiéo[3,2-b]pyrrole^(93,94).

La condensation, en milieu basique, du nitrométhane sur le formyl-2 nitro-3 benzo[1]-thiophène conduit au β -hydroxy, β -(nitro-3 [1]benzothiényl-2) nitroéthane. La déshydratation de ce dernier par le mélange Ac_2O , AcONa suivie de la cyclisation réductive du produit en résultant fournit le [1]benzothiéo[3,2-b]pyrrole.

Il est à noter que ces auteurs ont également obtenu, par *N*-alcoylation de leur hétérocycle pyrrolique, le méthyl-1 [1]benzothiéo[3,2-b]pyrrole dont nous allons pour notre part, proposer une synthèse différente.

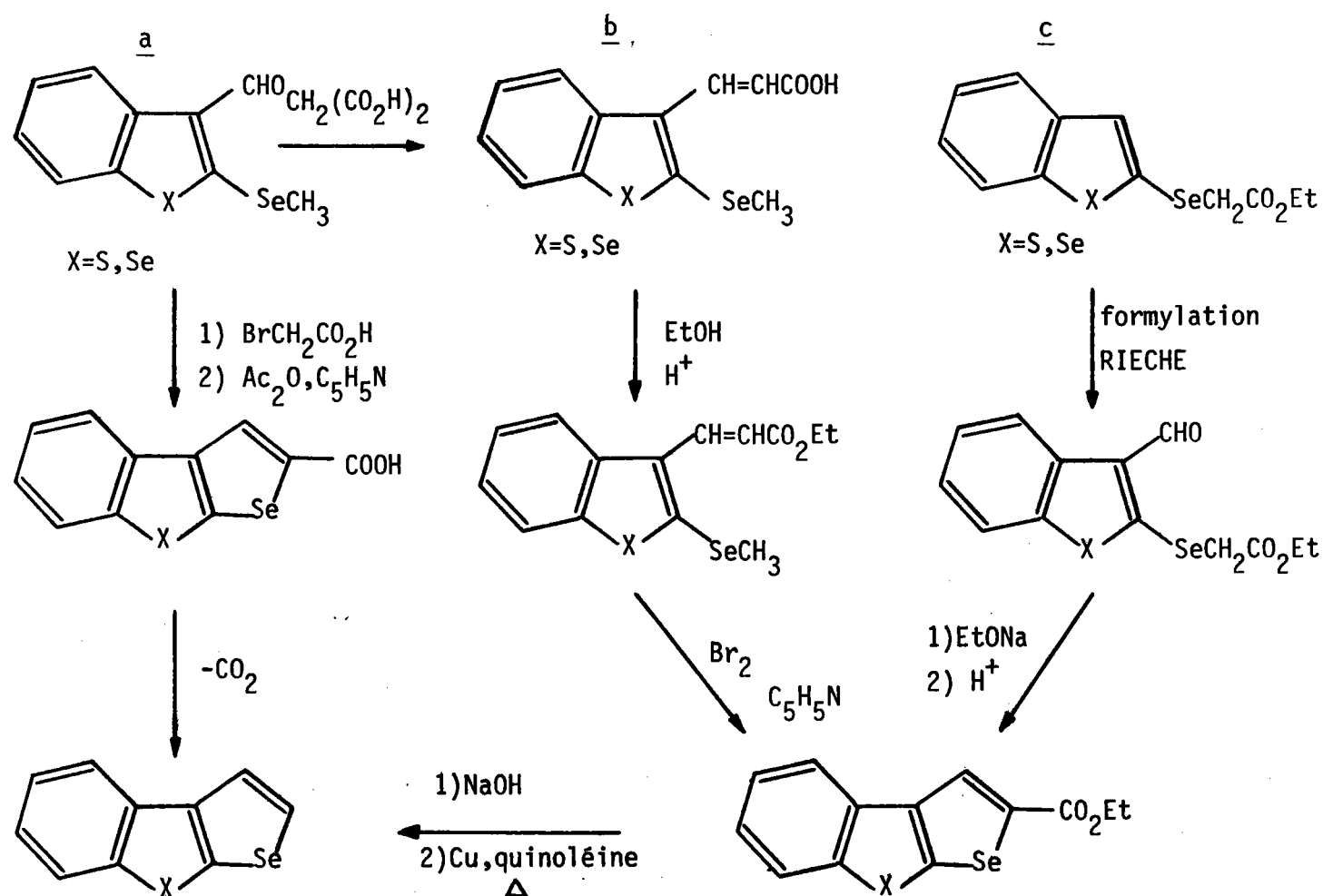
Schéma 37 : Synthèse du [1]benzothiéo[3,2-b]pyrrole



3e - Autres méthodes de synthèse

De nombreuses voies d'accès à des *composés tricycliques sulfurés, sélénisés* ont été proposées par ITEKE et coll.⁽⁹¹⁾. Elles utilisent des *séleñoéthers méthyliques, des orthométhylsélénohétéroarylacrylates d'éthyle ou des hétéroarylacétates d'éthyle*.

Schéma 38 :



Le schéma 38a consiste en la formation, à partir d'un *séleñoéther méthylique*, d'un sel de sélénonium par action de l'acide bromoacétique suivie d'une cyclisation utilisant le mélange *anhydride acétique, pyridine*. L'acide tricyclique obtenu est décarboxylé, conduisant à l'isostère phénanthrénique correspondant.

Le schéma 38b a pour point de départ un *acide orthométhylsélénohétéroarylacrylique* qui est estérifié puis cyclisé par action du *brome* puis de la *pyridine*.

Le schéma 38c utilise la formylation selon ~~RIECHE~~ $(\text{SnCl}_4, \text{BuOCH}_2\text{Cl}_2)$ d'un *hétéroarylsélénocétate d'éthyle*. Le produit obtenu est cyclisé en milieu basique conduisant à un ester tricyclique. La saponification suivie de décarboxylation de ce dernier fournit le composé attendu.

Les mêmes composés tricycliques d'annélation $[3,2-b]$ cette fois, ont été obtenus de façon identique à partir de réactifs isomères des précédents (interversion des substituants en -2 et -3).

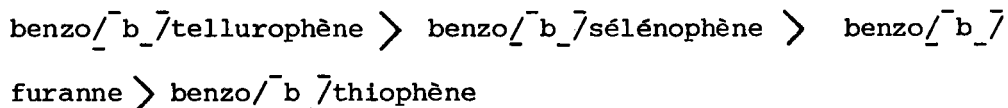
I₂-B - REACTIVITE

De même qu'en série bicyclique, nous envisagerons la réactivité des systèmes vis-à-vis de la *substitution électrophile et de la métallation* (lithiation).

Si on considère l'influence de la *fusion* d'un noyau benzénique à un *hétérocycle pentagonal*, il est bien connu que ceci se traduit par une diminution, toute relative d'ailleurs, de la réactivité de la *position α* de l'hétéroatome au bénéfice de la *position β*.

A titre indicatif, nous rappellerons que le benzo[*b*]thiophène et l'indole *réagissent préférentiellement en -3* alors que les benzo[*b*]furanne, sélénophène et tellurophène conserve une *réactivité préférentielle en -2*.

De point de vue quantitatif, une étude (cf 95) basée sur la cinétique des *réactions de solvolys*e de dérivés (aryl-2)-1 acétate d'éthyle a conduit au diagramme de réactivité suivant.



La fusion d'un noyau benzénique diminue la réactivité d'un facteur 10^2 dans le cas du thiophène, du sélénophène, du tellurophène et d'un facteur 2.10^2 dans le cas du furanne.

Par ailleurs, nous avons constaté l'*augmentation de réactivité* des systèmes *bihétérocycliques* par rapport aux hétérocycles de base.

Pour ce qui est des *analogues bihétérocycliques du phénanthrène* présentés dans ce travail, étant donné qu'il ne peut y avoir de compétitions entre les deux hétérocycles, l'intérêt présenté par l'étude de leur réactivité réside essentiellement dans l'influence que peut exercer le cycle central sur la *réactivité des cycles latéraux*, homocycle et hétérocycle d'une part et sur la *compétition entre les positions α et β* de l'hétéroatome d'autre part.

En fait, nous ne disposons pas de résultats expérimentaux aussi fournis qu'en série bicyclique. Il semblerait que seuls aient été étudiés les systèmes à annélation[*2,3-b*] ou [*3,2-b*] et uniquement du point de vue *qualitatif*.

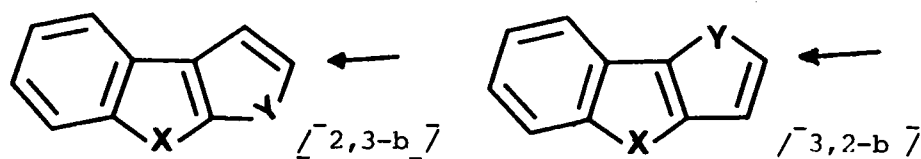
I₂-Ba - LA SUBSTITUTION ELECTROPHILE

Tous les travaux font état de la réactivité de la seule position -2.
Aucun isomère correspondant à une substitution en -3 ou sur l'homocycle n'a été signalé.

Ces résultats ont été établis à partir des réaction de *bromuration*,
formylation, *acétylation* et *nitration*.

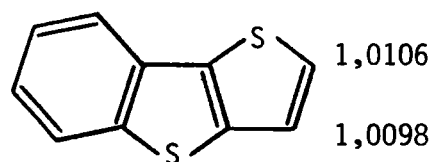
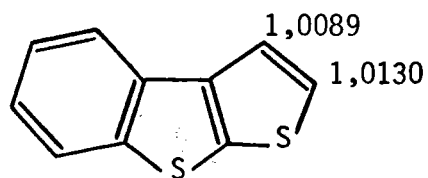
Tableau VIII

Réactivité des analogues bihétérocycliques du phénanthrène



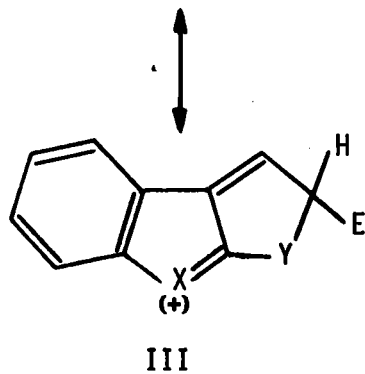
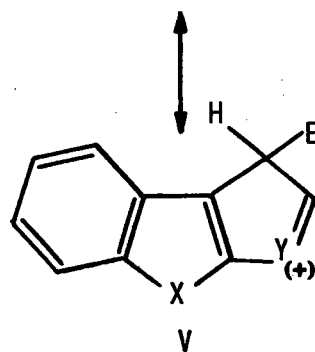
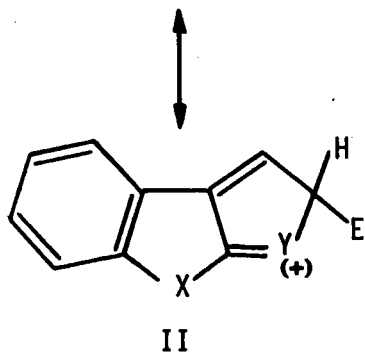
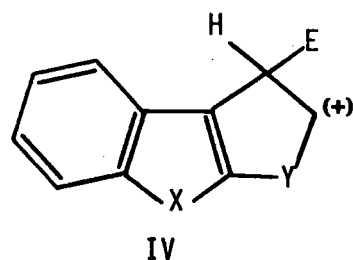
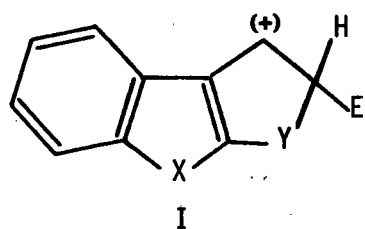
Annélation	X	Y	Bromuration	Formylation	Acétylation	Nitration
[2,3-b] ou [3,2-b]	S	S	(78,96)	(78,96)	(78,96)	(78,96)
[2,3-b] ou [3,2-b]	Se	S	(97)	(97)	(85,97)	(97)
[2,3-b] ou [3,2-b]	S ou Se	Se	(97)	(97)	(97)	(97)
[2,3-b] ou [3,2-b]	O	S			(84)	
[3,2-b]	S	N-H			(98)	

De point de vue *théorique*, on dispose là encore de peu de résultats.
Des calculs M.O. réalisés sur le [1]benzothiéno[3,2-b]pyrrole⁽⁹⁸⁾ et
sur les deux isomères [1]benzothiénothiophéniques⁽⁹⁶⁾ sont en accord avec la
plus grande réactivité de la position -2 en raison d'une *densité de charge plus*
importante sur cette position.

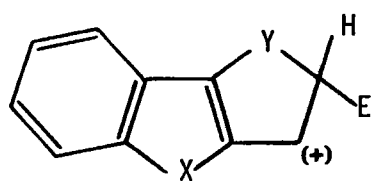


Si l'on considère à présent les *complexes de WHELAND* relatifs à une substitution en -2 ou en -3 des composés du tableau VIII, on peut imaginer les *formes limites* suivantes (Nous avons exclu les structures faisant intervenir le noyau benzénique ou nécessitant l'utilisation d'une orbitale d d'un hétéroatome).

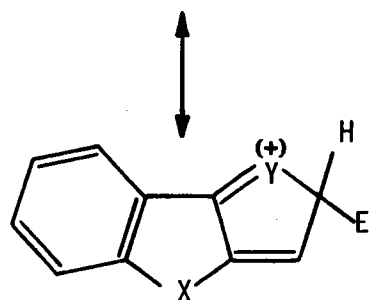
Annélation / 2,3-b /



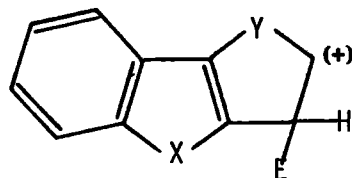
Annélation $[3,2-b]$



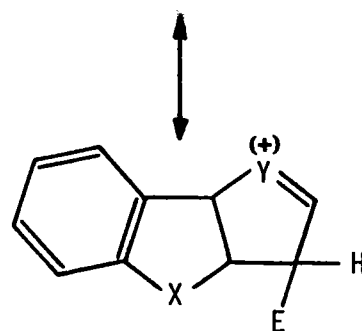
VI



VII



IX



X

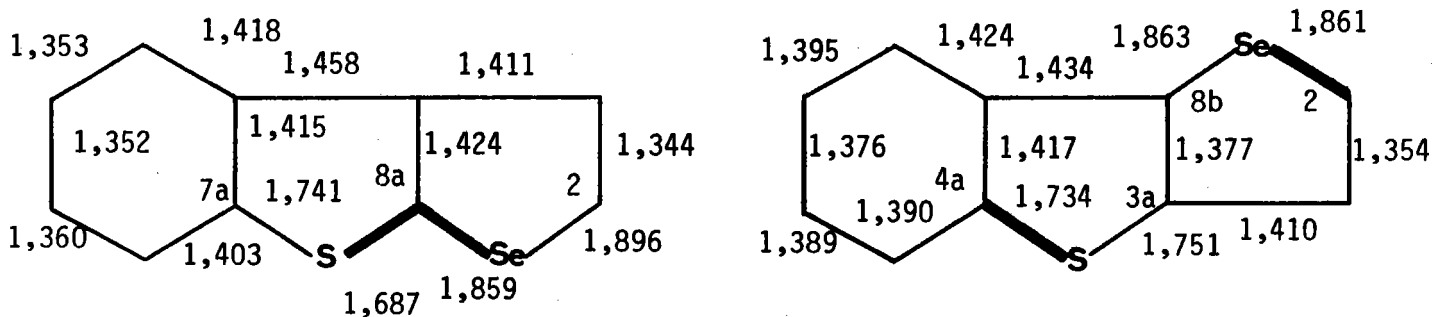
En annélation $[2,3-b]$, nous pouvons imaginer trois formes limites pour le complexe de WHELAND relatif à une substitution en -2 contre deux seulement pour une substitution en -3 et la réactivité préférentielle en position-2 peut alors s'expliquer.

Par contre, en annélation $[3,2-b]$, nous avons deux formes limites à la fois pour la substitution en -2 et celle en -3. La réactivité expérimentale ne peut alors s'expliquer de cette façon.

Cependant, il est certain que toutes ces formes limites ne présentent pas la même probabilité d'existence en raison de *l'asymétrie de ces composés tricycliques*, ce qui rend ces considérations aléatoires. Par ailleurs, dès le départ, nous avons exclu certaines structures.

Nous avons tenté de déterminer les formes limites *les plus probables* à partir de paramètres géométriques. Il est logique en effet de penser que plus la liaison hétéroatome-carbone sera courte, plus la délocalisation d'un doublet de l'hétéroatome sur celle-ci sera importante.

Les structures cristallines des sélénolo[2,3-b] et [3,2-b][1] benzothiophènes ont été établies par CAMPSTEYN et coll.⁽⁹⁹⁾. Nous avons reporté sur les schémas ci-dessous, les *longueurs de liaison* (Å) ainsi déterminées par rayons X. Les traits gras représentent les liaisons hétéroatome-carbone les plus courtes.

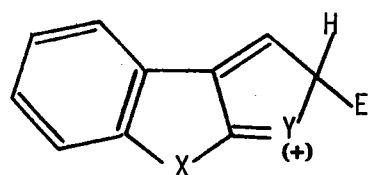


Dans l'annélation [2,3-b], les liaisons S-C_{8a} et Se-C_{8a} sont respectivement *plus petites* que les liaisons S-C_{7a} et Se-C₂ (différence de 0,054 et 0,037 Å).

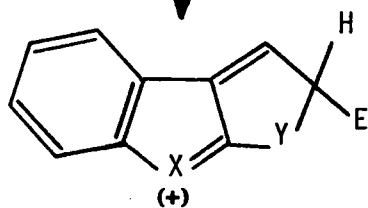
Par contre, dans l'annélation [3,2-b], ce sont les liaisons S-C_{4a} et Se-C₂ qui sont respectivement *plus petites* que les liaisons S-C_{3a} et Se-C_{8b} (différence de 0,017 et 0,002 Å). On remarquera dans cet exemple, que les liaisons hétéroatome-carbone dans le cycle latéral sont *sensiblement égales*.

Si l'on admet, à partir de ces données, que les différentes *tensions de cycles* ont surtout pour effet de *raccourcir* les liaisons X-C_{8a} et Y-C_{8a} dans l'annélation [2,3-b] et X-C_{4a} dans l'annélation [3,2-b], ceci quel que soit l'hétéroatome présent, on est conduit à considérer les formes limites suivantes comme étant les *plus probables*.

Annélation [$\bar{2},3-b$]

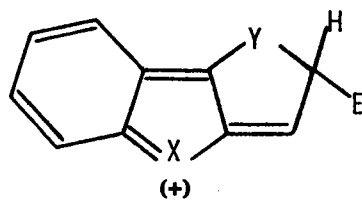


II



III

Annélation [$\bar{3},2-b$]



VIII

On retrouve les formes limites II et III dans le cas de l'annélation [$\bar{2},3-b$]. Ces structures, toutes deux relatives à une *substitution en -2*, sont favorisées par la géométrie particulière de la molécule.

Dans l'annélation [$\bar{3},2-b$], on est conduit à envisager la forme limite VIII, dans laquelle apparaît une *perturbation du noyau benzénique*. Il semblerait que cette forme soit favorisée par la géométrie de cette annélation provoquant une *contraction de la liaison X-C_{4a}*.

I₂-Bb - LA REACTION DE LITHIATION

La réaction de lithiation dans la série des *analogues bihétérocycliques du phénanthrène* a été particulièrement étudiée par le Professeur M. RENSON et ses collaborateurs⁽¹⁰⁰⁾. Le schéma 39 présente l'ensemble des faits expérimentaux connus et nous avons reporté, à titre comparatif, en schéma 40 quelques réactions relatives à des composés considérés comme les modèles ouverts des précédents.

Schéma 39a

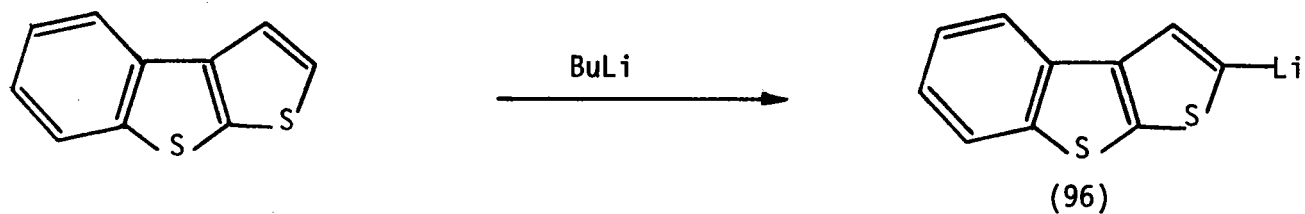
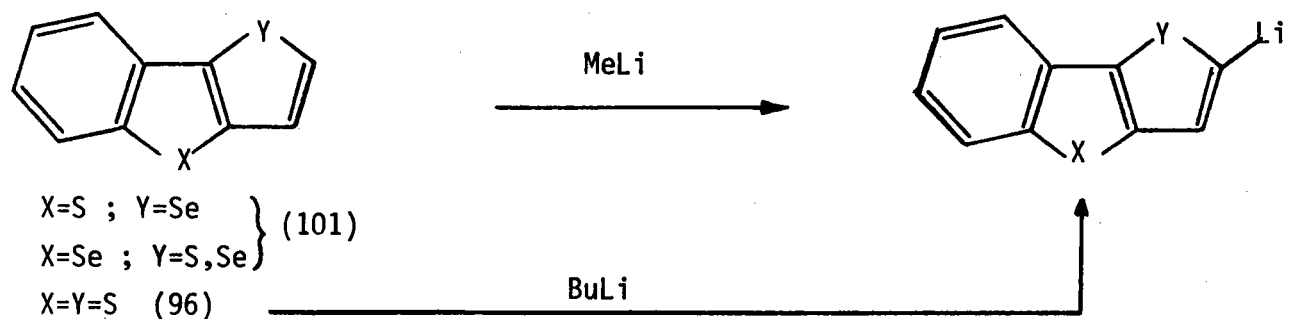


Schéma 39b (101)

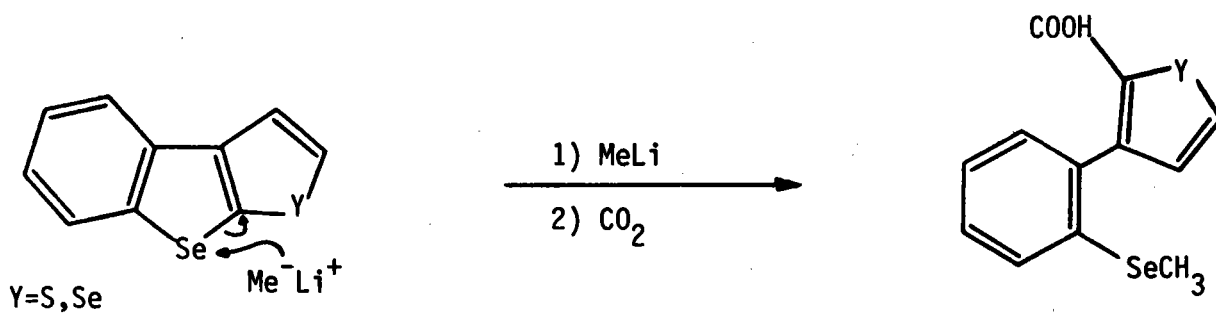
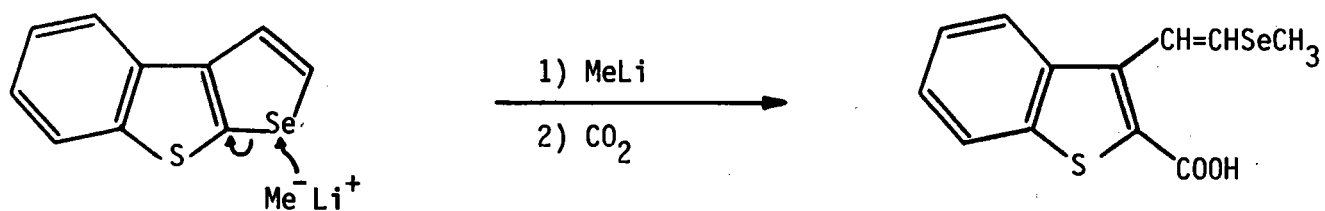
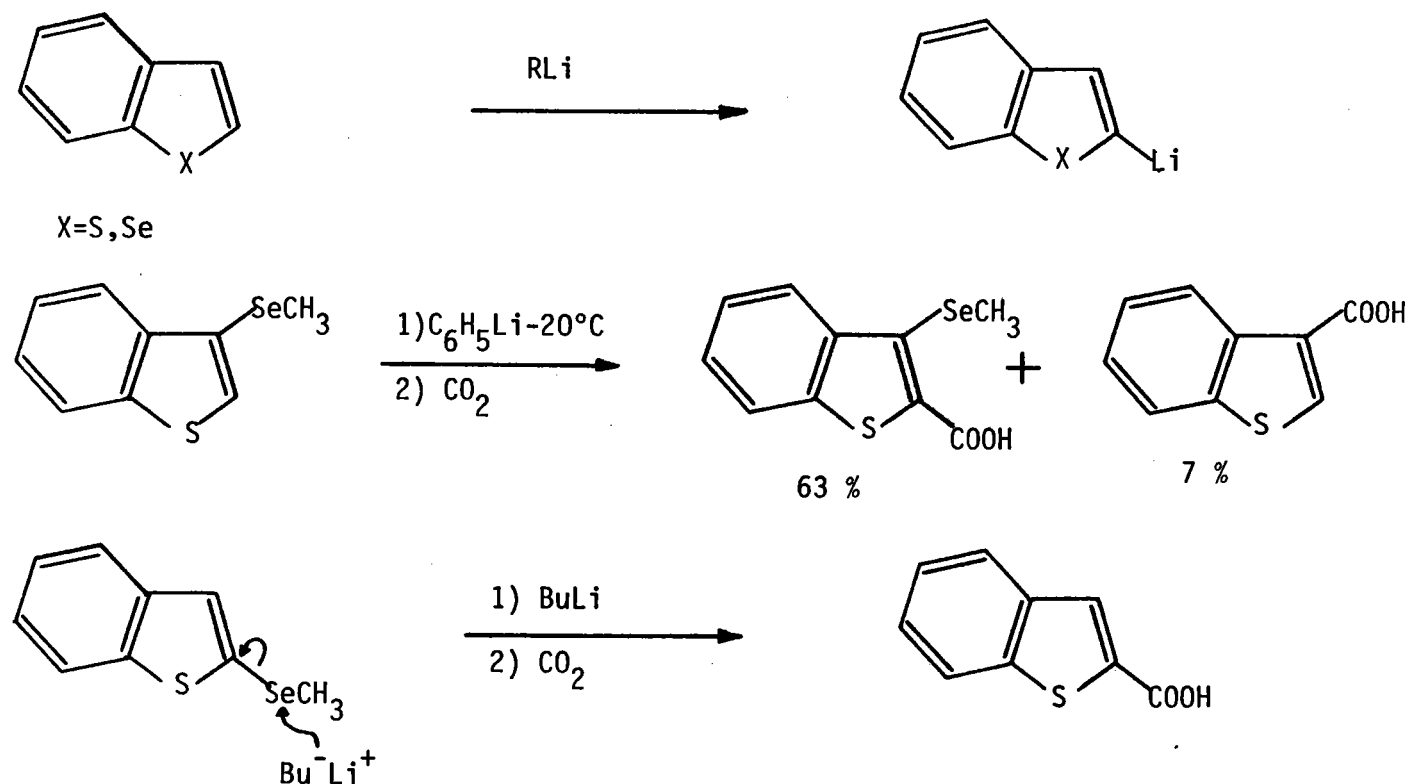


Schéma 40^(cf 100)



De même qu'en série bicyclique, deux types de réactions se manifestent selon l'annélation du système hétérocyclique. Ainsi (schéma 39a), on notera que tous les composés d'annélation $[3,2-b]$ se comportent de façon normale conduisant à une métallation en α de l'hétéroatome. La réaction est également normale en série $[2,3-b]$ totalement sulfurée ($X=Y=S$) : l'action avec le méthyl ou le butyllithium conduit, dans tous les cas, après action de CO_2 par exemple, aux seuls dérivés carboxy-2 attendus.

Par contre, dans les autres cas d'annélation $[2,3-b]$, (schéma 39b) où est présent au moins un atome de sélénium, on retrouve la réaction d'ouverture de type RO II décrite en série bicyclique (cf schéma 21).

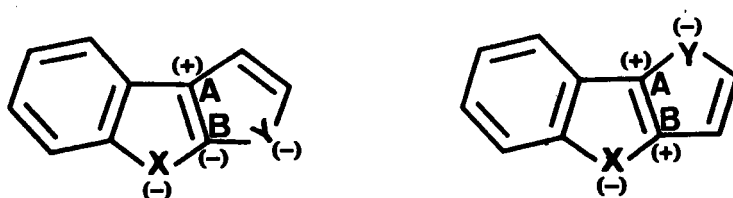
Cette différence de comportement se retrouve dans le cas des méthylséléno-2 et -3 benzo $[b]$ thiophènes (schéma 40) conduisant respectivement à une rupture de la liaison C-Se et à une réaction essentiellement "normale" (métallation en α du soufre).

Il est à noter (schéma 39b) que, lorsque deux cycles sélénophéniques sont simultanément présents comme dans le sélénolo $[2,3-b]$ $[1]$ benzosélénophène, la réaction d'ouverture se fait exclusivement sur le cycle central.

Utilisant des calculs CNDO réalisés sur ces différentes molécules tricycliques, BAIWIR et coll. ⁽¹⁰²⁾ ont constaté que la coupure se faisait dans tous les cas sur la liaison Se-C présentant l'indice de liaison (p) le plus faible. Par ailleurs la répartition des charges (q) dans le cas des composés d'annélation $\bar{2},3-b$ et contrairement à leurs isomères d'annélation $\bar{3},2-b$, entraîne un affaiblissement des liaisons $X-C_B$ et $Y-C_B$ (voir tableau IX) en raison des répulsions électrostatiques en résultant.

Tableau IX

Densités de charge (q) et indices de liaison mobile (p)



Composés	q(X)	q(Y)	q(C _A)	q(C _B)	p(X-C _B)	p(Y-C _{A(B)})
S Se $\bar{2},3-b$	6,0720	6,0256	3,9277	4,0545	0,2959	0,2490
S Se $\bar{3},2-b$	6,1060	6,0453	3,9960	3,9659	0,2746	0,3512
Se S $\bar{2},3-b$	6,0847	6,0374	3,9070	4,0401	0,2400	0,3707
Se S $\bar{3},2-b$	6,0944	6,0617	3,9805	3,9841	0,2529	0,3688
Se Se $\bar{2},3-b$	6,0810	6,0237	3,9019	4,0491	0,2438	0,3226
Se Se $\bar{3},2-b$	6,0999	6,0542	3,9859	3,9746	0,2628	0,3395

les charges (+) et (-) des schémas se rapportent respectivement à une *déficiencia* ou un *excès* d'électrons par rapport à l'atome neutre.

dans la dernière colonne du tableau, A et B se rapportent respectivement à l'annélation $\bar{3},2-b$ et $\bar{2},3-b$.

CHAPITRE II

SYNTHESE D'ANALOGUES

BIHETEROCYCLIQUES PYRROLIQUES

DU PHENANTHRENE

- le méthyl-1 [1]benzothiéno[2,3-b]pyrrole
- le méthyl-1 [1]benzosélénolo[2,3-b]pyrrole
- le méthyl-1 [1]benzofuro[3,2-b]pyrrole
- le diméthyl-1,6 [1]benzofuro[3,2-b]pyrrole
- le méthyl-1 [1]benzothiéno[3,2-b]pyrrole
- le méthyl-1 [1]benzosélénolo[3,2-b]pyrrole

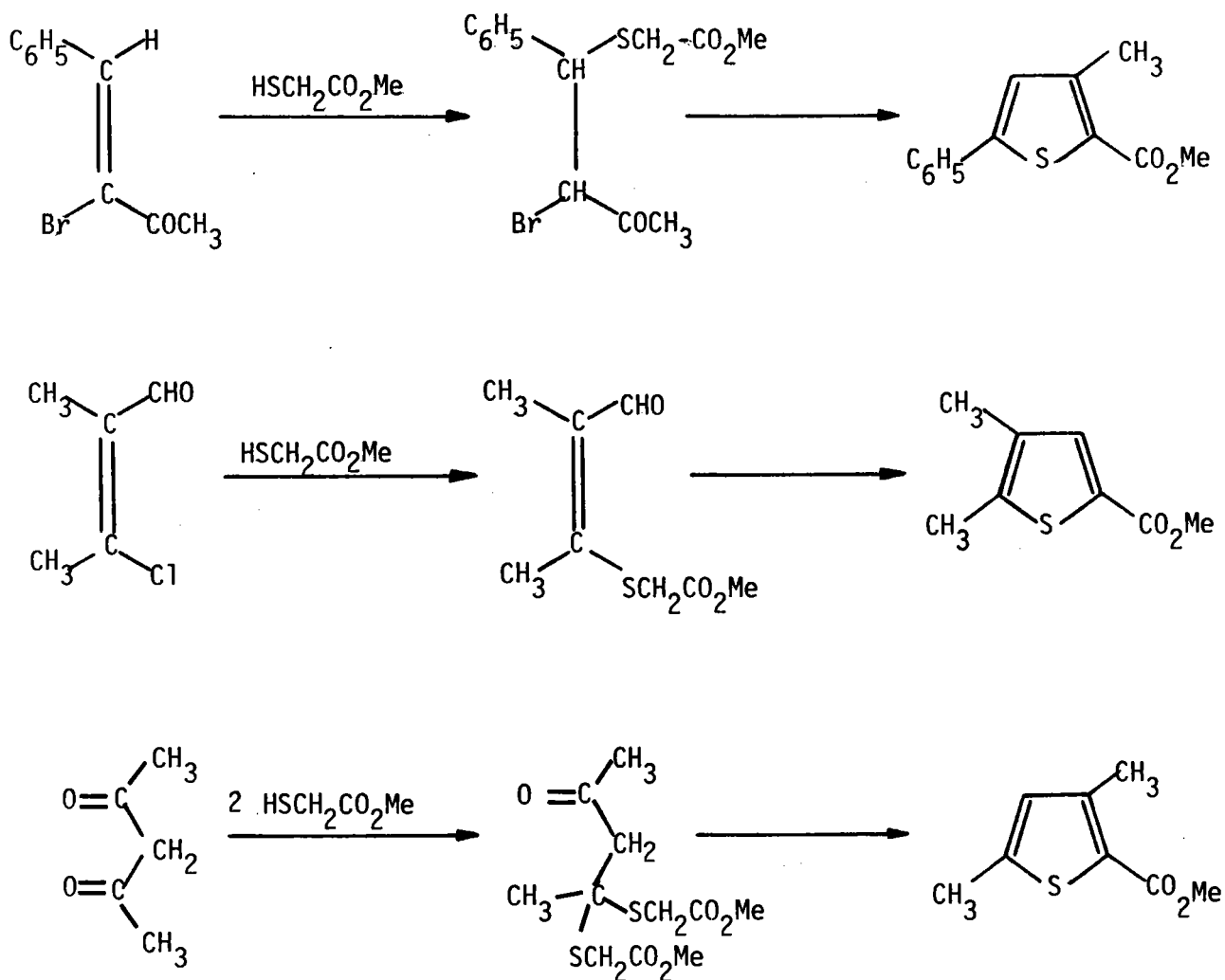
II₁ - INTRODUCTION

Les méthodes que nous présentons ont été mises au point d'abord en *série aliphatique*. Elles ont permis la synthèse d'*hétérocycles pentagonaux* diversement substitués par des groupements alcoyles.

Leur transposition à un *substrat hétérocyclique* a permis ensuite d'accéder à des *systèmes polyhétérocycliques*.

Il y a vingt ans, H. FIESELMANN⁽¹⁰³⁾ décrivait la synthèse de *méthoxycarbonyl-2 thiophènes* différemment substitués par condensation du *thioglycolate de méthyle* sur des *composés carbonylés α,β insaturés* ou sur des *dicétones-1,3*.

Schéma 41



Ces travaux furent repris plus tard par HAUPTMANN et coll. (104,105) qui les étendirent à la série pyrrolique : un halocomposé de formule générale $HXCH_2CO_2Et$ ($X=S, N-CH_3$), condensé sur un aldéhyde vinylique β -chloré conduit ainsi à un cycle thiophénique ou pyrrolique.

Schéma 42

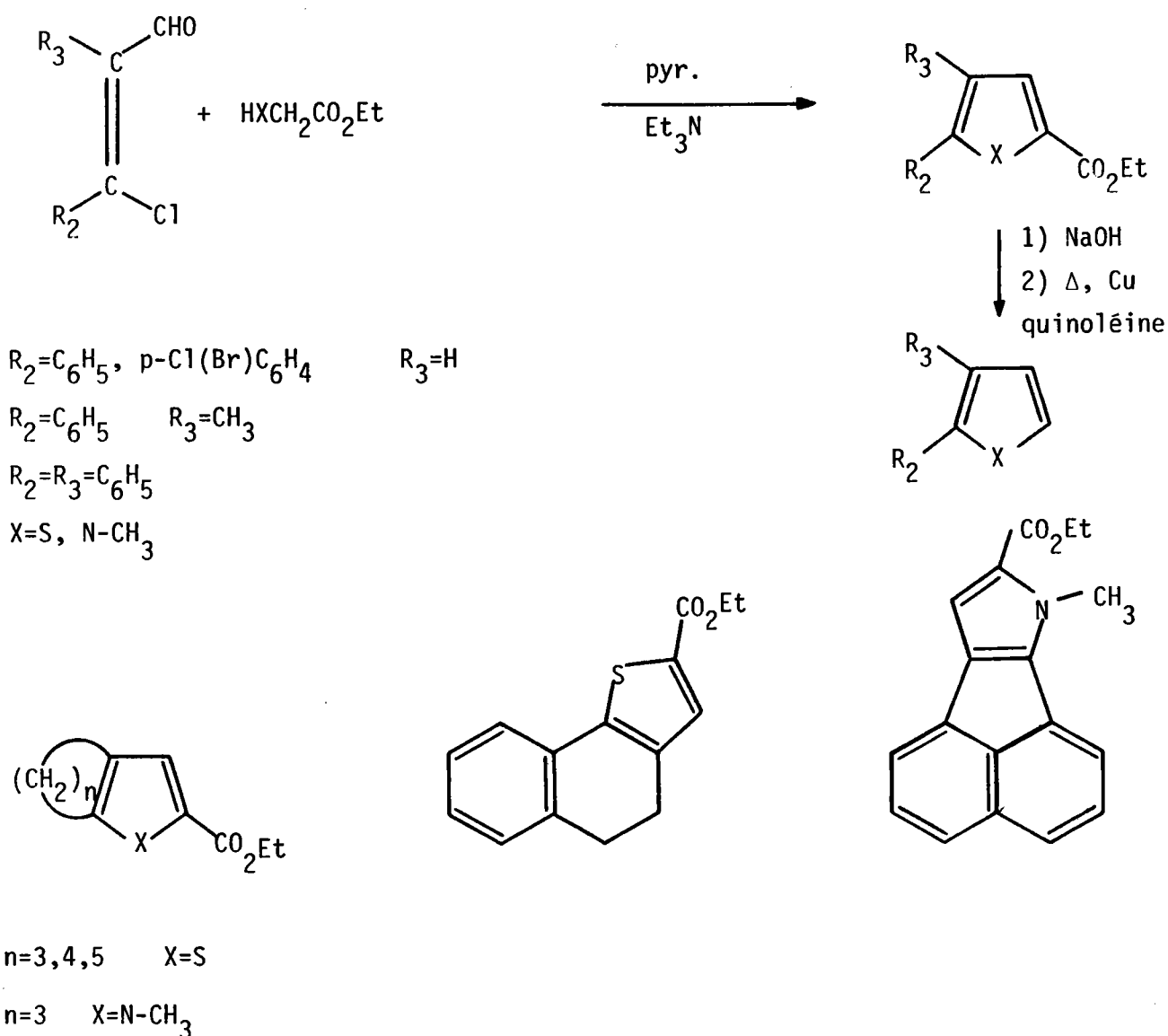
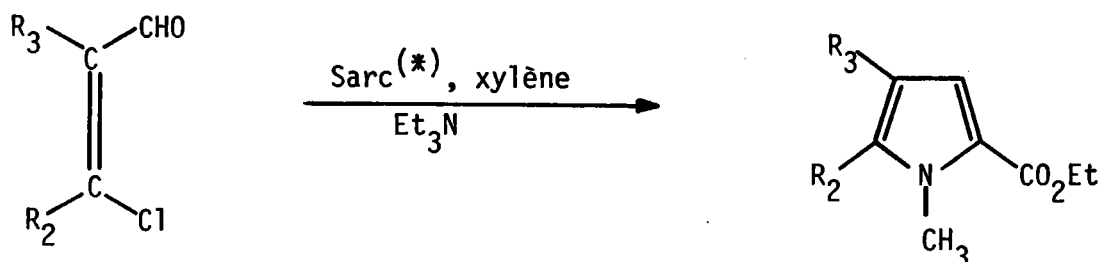


Schéma 43



$\text{R}_2 \text{ R}_3 : (\text{CH}_2)_{3,4,5}$

$\text{R}_2 = \text{CH}_3$, $\text{R}_3 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5$

$\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}_3 = \text{CH}_3$

$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_6\text{H}_4$, $p\text{-Cl(Br) C}_6\text{H}_4$, $\text{R}_3 = \text{H}$

$\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{C}_6\text{H}_5$

(*) sarcosinate d'éthyle

Nous avons déjà mentionné dans notre premier chapitre (p. 58) que cette technique a été largement exploitée dans notre laboratoire, notamment en série *sulfurée, sélénée et tellurée*.

Dans un premier temps, il a été envisagé l'extension de la méthode à la série sélénée par condensation sur un *aldéhyde vinylique β -chloré, de l'acide sélénocétique ou ses esters* ; tous ces essais ont échoué. Par ailleurs, la forte toxicité des produits réactionnels a suscité la recherche d'une autre méthode.

Une nouvelle technique a alors été mise au point en *série sélénée*⁽¹⁰⁶⁾ puis étendue aux séries *sulfurée*⁽¹⁰⁷⁾ et *tellurée*⁽¹⁰⁸⁾. Elle consiste à condenser l'aldéhyde vinylique β -chloré *aliphatique, polycyclique ou hétérocyclique*⁽¹⁰⁹⁾ avec Na_2X ($\text{X} = \text{S}, \text{Se}, \text{Te}$) puis à faire réagir le composé obtenu avec un *halocomposé* de formule générale $\text{Cl(Br)CH}_2\text{R}$, R étant un groupement électroattracteur tel que CO_2Et , COCH_3 , CHO , NO_2 etc. Après *cyclodeshydratation* catalysée en milieu basique, on obtient l'hétérocycle correspondant, fonctionnalisé en position -2.

Une autre voie synthétique, utilisée au laboratoire, conduit à l'annélation d'un cycle thiophénique par réaction du *soufre* puis du *bromacétaldéhyde diméthylacétal* sur un *dérivé lithié de benzo[b]hétérocycle* suivie de cyclisation par l'A.P.P..

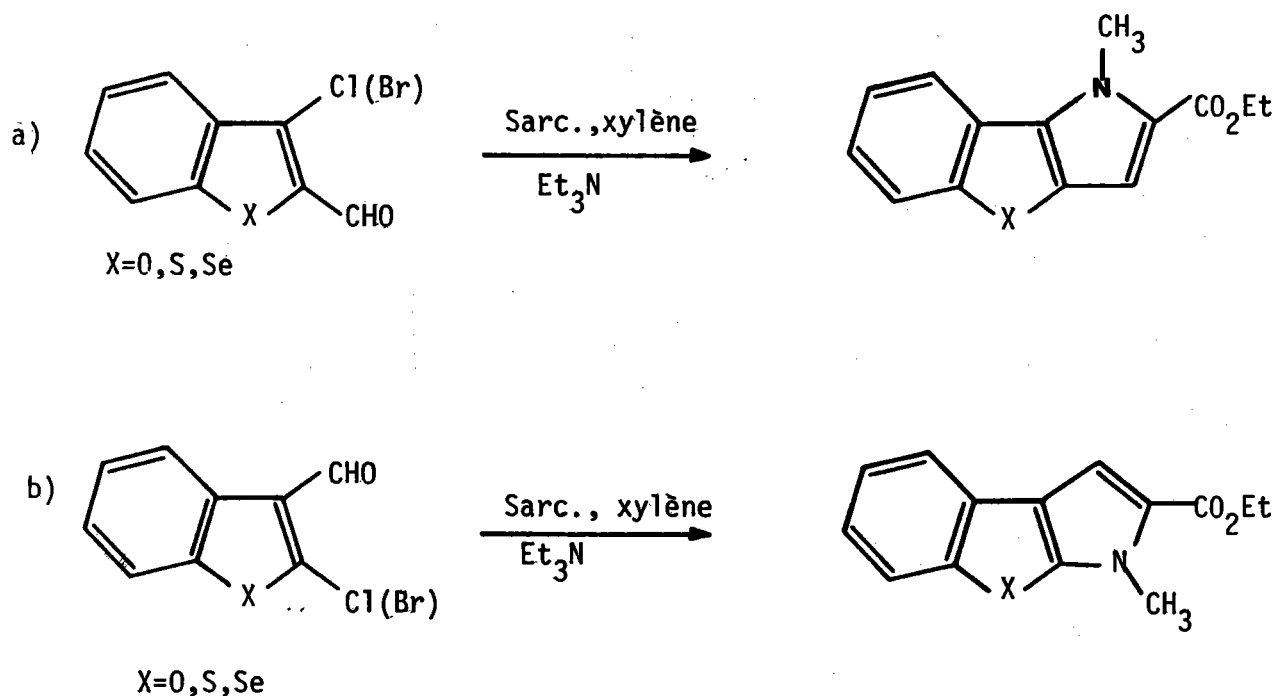
Pour notre part, nous nous sommes donnés pour but de compléter ces travaux en y ajoutant les composés tricycliques pyrroliques. En série azotée, rappelons qu'HAUPTMANN^(104,105) a pu accéder à des cycles *pyrroliques* diversement substitués en condensant le *sarcosinate d'éthyle* sur un substrat *aliphatique, cyclique ou polycyclique*.

De la même façon, nous avons tenté d'exploiter des *substrats hétérocycliques* et avons porté notre attention sur l'éventuelle possibilité de condenser le *sarcosinate d'éthyle* sur des *dérivés chloro(bromo)formylés* de benzo[*b*]hétérocycles oxygénés, sulfurés ou séléniés ; cette démarche nous conduisant à des analogues bihétérocycliques pyrroliques du phénanthrène.

II₂ - PREMIER SCHEMA DE SYNTHESE

Le point de départ est un dérivé chloro(bromo)formylé d'un benzo[*b*]hétérocycle sur lequel on condense le sarcosinate d'éthyle. Nous avons envisagé aussi bien les formyl-2 halogéno-3 que les halogéno-2 formyl-3 benzo[*b*]furannes, thiophènes et sélénophènes.

Schéma 44



II_{2-A} Accès aux matières premières

II_{2-Aa} - Synthèse du sarcosinate d'éthyle

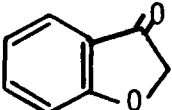
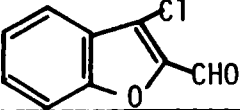
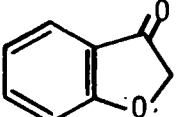
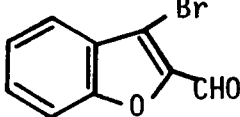
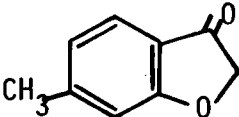
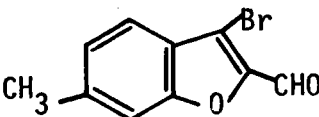
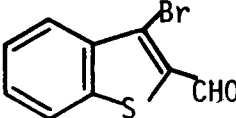
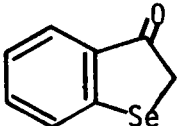
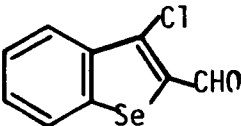
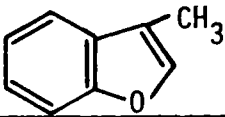
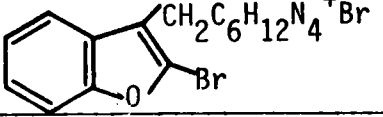
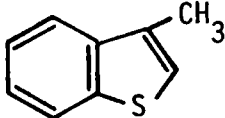
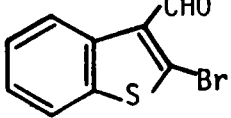
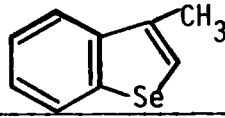
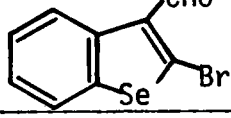
Elle est connue depuis le début du siècle⁽¹¹⁰⁾. Cependant, si le chlorhydrate de l'ester est facilement accessible par la méthode décrite (reflux de la sarcosine dans une solution alcoolique saturée en acide chlorhydrique) il n'a pas été possible de reproduire ces travaux en ce qui concerne la libération de la fonction aminée (traitement par un mélange de soude et de carbonate de potassium).

Nous avons utilisé, pour notre part, l'action de l'ammoniac sur le chlorhydrate de l'ester en suspension dans l'éther anhydre, méthode déjà utilisée par d'autres auteurs⁽¹¹¹⁾.

II₂-Ab - Synthèse de dérivés chloro(bromo)formylés de benzo[b]hétérocycles

Les produits de départ ainsi que les aldéhydes vinyliques β chlorés (bromés) hétérocycliques apparaissent dans le tableau ci-après :

Tableau X
Les aldéhydes vinyliques β halogénés

Produits de départ	Dérivés correspondants
 <u>1</u>	 <u>7</u>
 <u>1</u>	 <u>8</u>
 <u>2</u>	 <u>9</u>
	(*)  <u>10</u>
 <u>3</u>	 <u>11</u>
 <u>4</u>	 <u>12</u>
 <u>5</u>	 <u>13</u>
 <u>6</u>	 <u>14</u>

(*) Nous remercions Monsieur le Professeur RENSON de l'Université de LIEGE qui nous a fourni quelques grammes de ce produit.

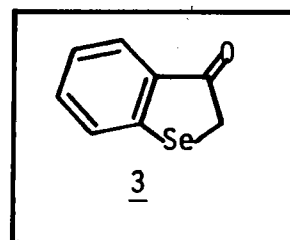
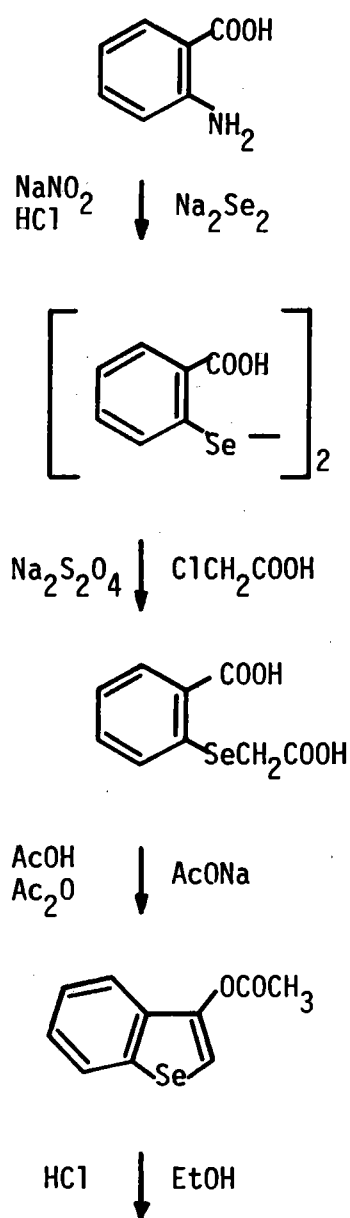
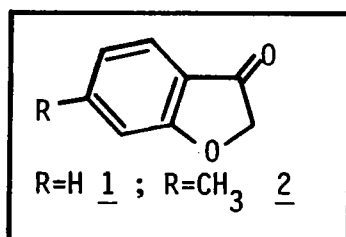
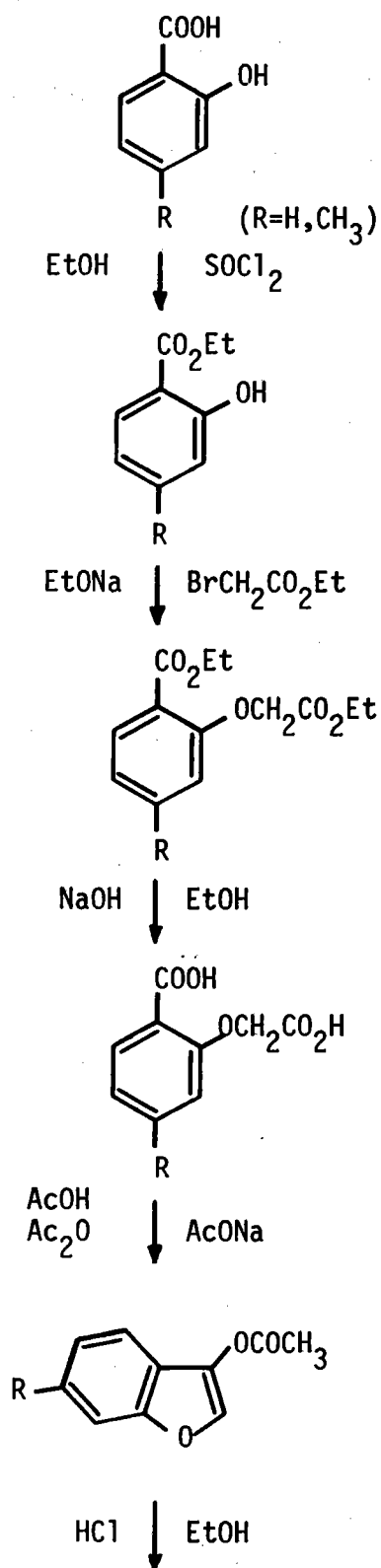
Les composés 7, 8, 9 et 11 ont été obtenus par réaction de VILSMEIER-HAACK^(84,85,112) en présence de *diméthylformamide* (D.M.F.) et d'*oxychlorure* (*oxybromure*) de phosphore (POCl_3 , POBr_3). En ce qui concerne les précurseurs hétérocycliques cétoniques 1, 2 et 3, nous les avons préparés selon les méthodes de synthèse mises au point au laboratoire. Nous en rappelons ici les schémas réactionnels (schéma 45).

En série oxygénée, la 2H benzo[b]furannone-3, 1 est préparée à partir de *salicylate d'éthyle* par condensation avec le *bromacétate d'éthyle* et saponification du diester en résultant. Le diacide obtenu est cyclisé au moyen du mélange AcOH , Ac_2O , AcONa et conduit à l'*acétoxy-3 benzo[b]furanne*. La saponification en milieu acide de ce dernier fournit la cétone 1.

La méthyl-6 2H benzo[b]furannone-3, 2 est obtenue de la même façon à partir du dérivé paraméthylé de l'acide salicylique.

En série sélénée, la 2H benzo[b]sélénophénone-3, 3 est obtenue à partir de l'*acide anthranilique* par diazotation et condensation avec Na_2Se_2 conduisant à l'*acide disélénosalicylique*. La réduction de celui-ci suivie de condensation avec l'acide chloracétique conduit à l'*acide o-carboxyaryl-sélénoacétique*. Le schéma réactionnel est ensuite le même qu'en série oxygénée et l'on obtient successivement l'*acétoxy-3 benzo[b]sélénophène* et la cétone 3.

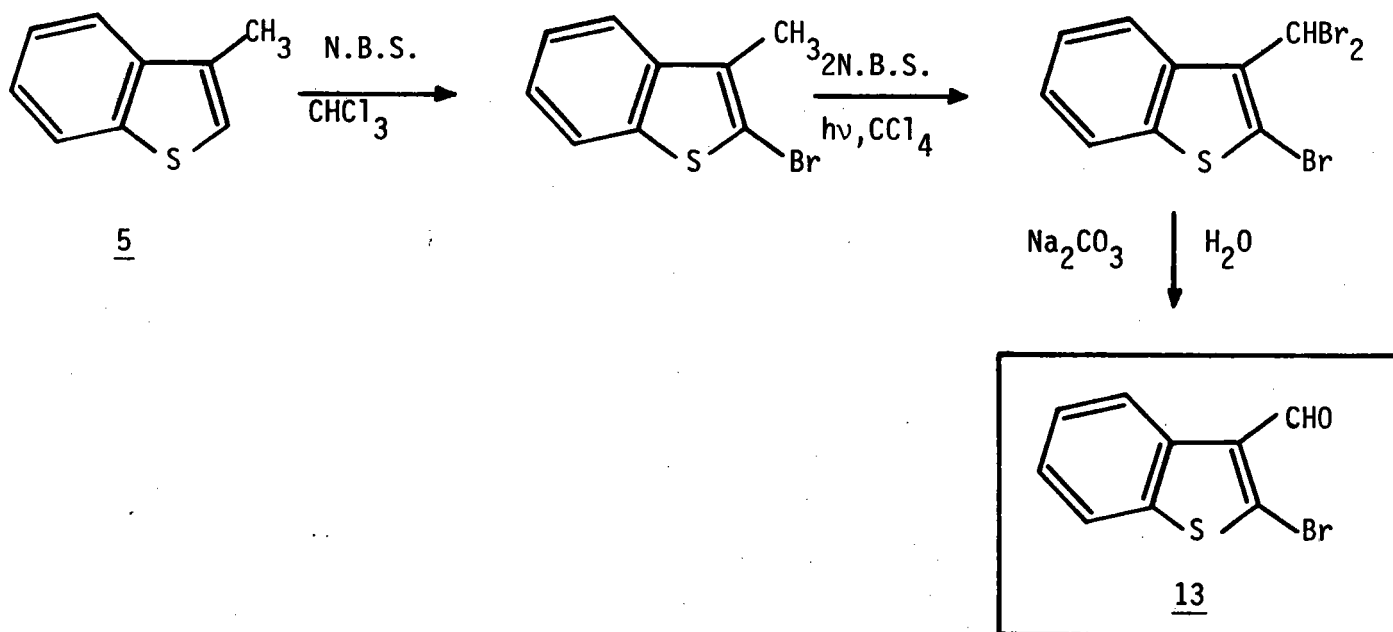
Schéma 45



Le bromo-2 formyl-3 benzo[*b*]thiophène 13 et son analogue sélénié 14 sont également connus^(113, 114) ; leurs précurseurs étant le méthyl-3 benzo[*b*]thiophène 5 et le méthyl-3 benzo[*b*]séléniophène 6.

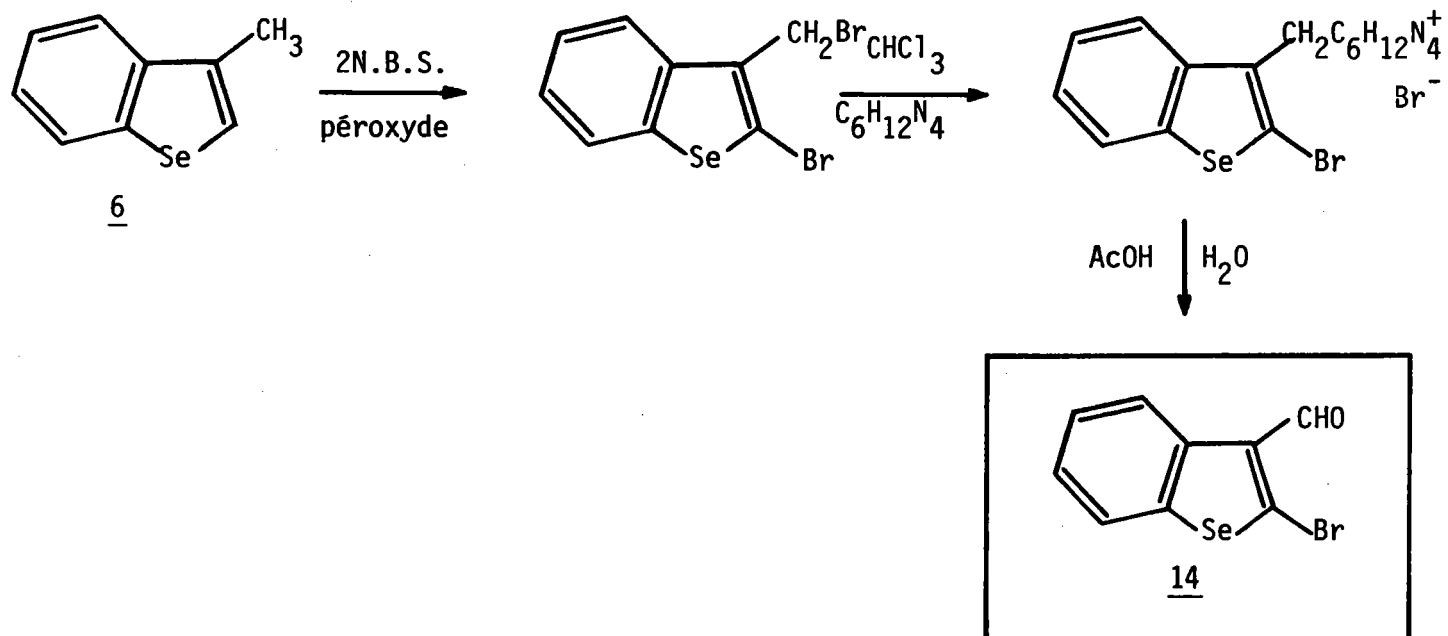
En série sulfurée, la première étape consiste en une *bromuration* en position -2 de l'hétérocycle suivie d'une *double bromuration radicalaire* sur le groupement méthyle. L'hydrolyse alcaline du composé correspondant fournit le dérivé bromoformylé 13.

Schéma 46



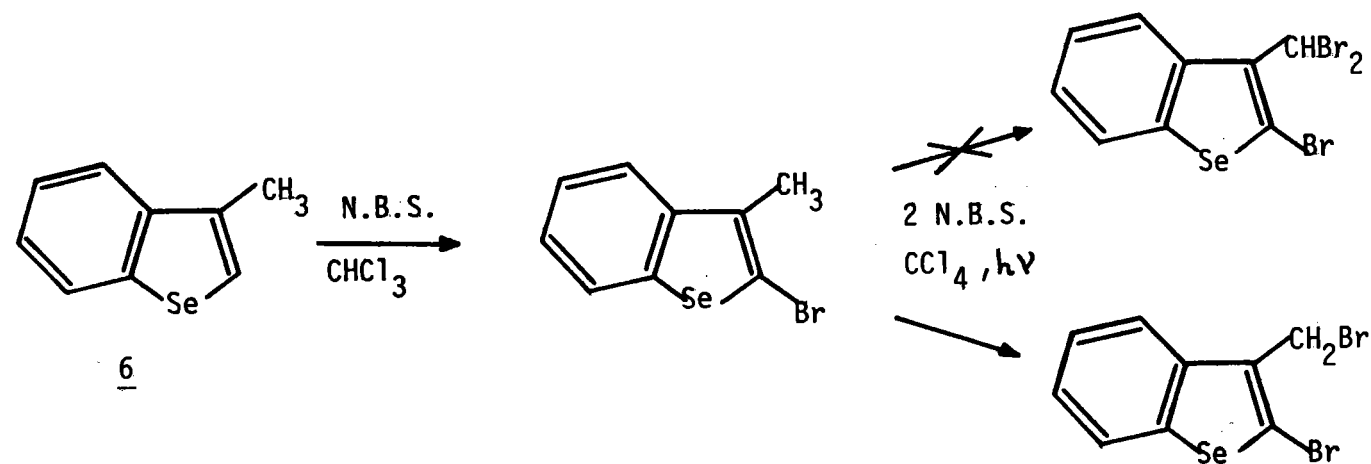
En série séléniée, la *bromuration* en -2 sur l'hétérocycle et sur le groupement méthyle se font conjointement en une seule étape. La phase finale est une réaction de SOMMELET sur le dérivé halogéné correspondant.

Schéma 47



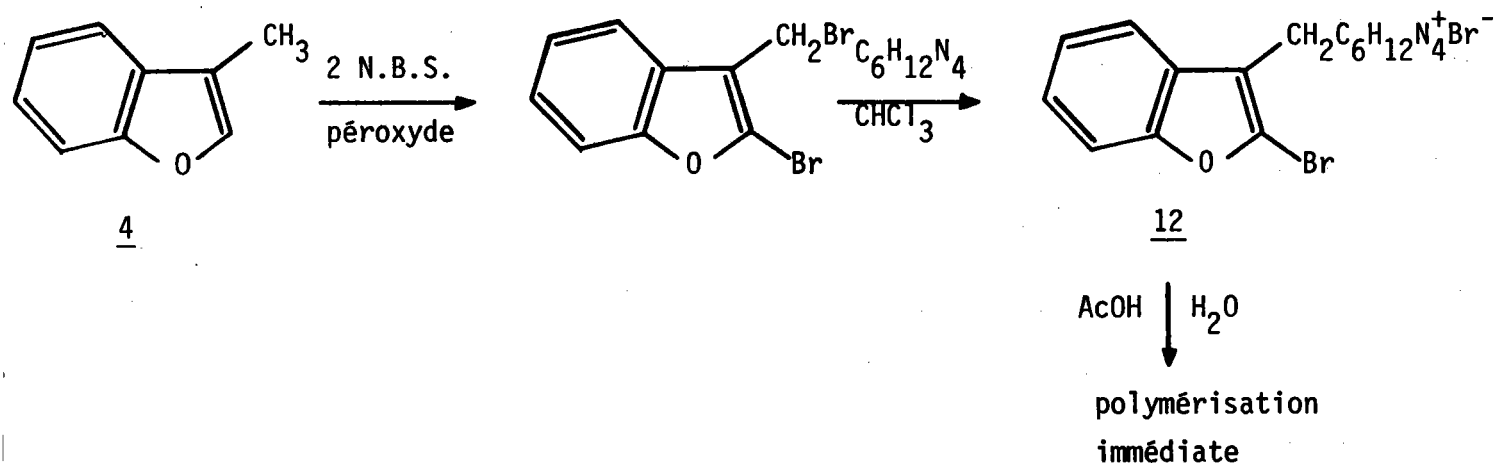
Le faible rendement obtenu pour cette synthèse, notamment dans sa phase finale (20 % pour l'hydrolyse du complexe de SOMMELET) nous a incité à utiliser le schéma 46 en série sélénée. Cependant, si le *bromo-2 méthyl-3 benzo[b]sélénophène* a pu être aisément atteint par cette voie, il n'a pas été possible de le transformer en son dérivé *dibromométhylé*. L'utilisation de deux équivalents de N-bromosuccinimide n'a conduit qu'à une monobromuration du groupement méthyle. La réaction de SOMMELET a donc dû être conservée pour la suite de la synthèse.

Schéma 48



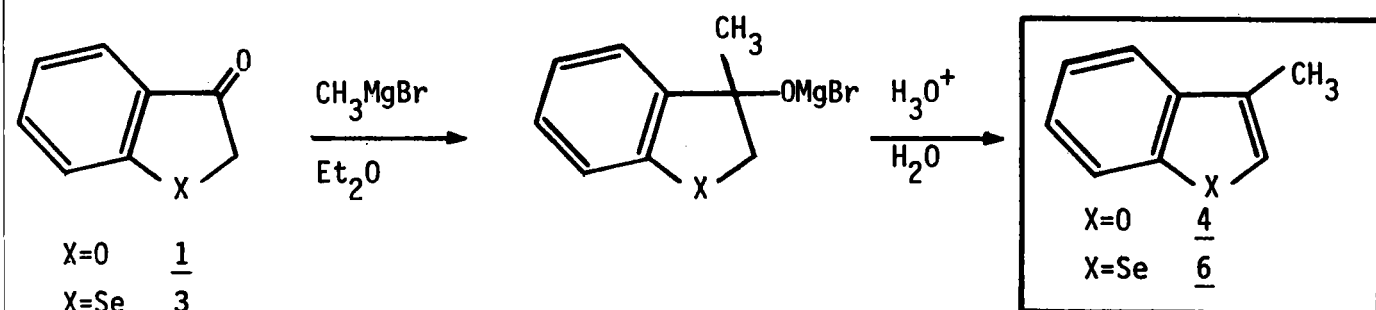
En série oxygénée, le bromo-2 formyl-3 benzo[*b*]furanne n'apparaît pas dans la littérature ; nous avons tenté de le préparer en utilisant le schéma 47. Nous avons atteint successivement le bromo-2 bromométhyl-3 benzo[*b*]furanne et le complexe de SOMMELET 12 correspondant mais l'hydrolyse de ce dernier n'a conduit qu'à des résines. Il semblerait que ce produit soit instable, aussi l'avons nous conservé sous forme de son complexe à l'héxaméthylènetétramine 12.

Schéma 49



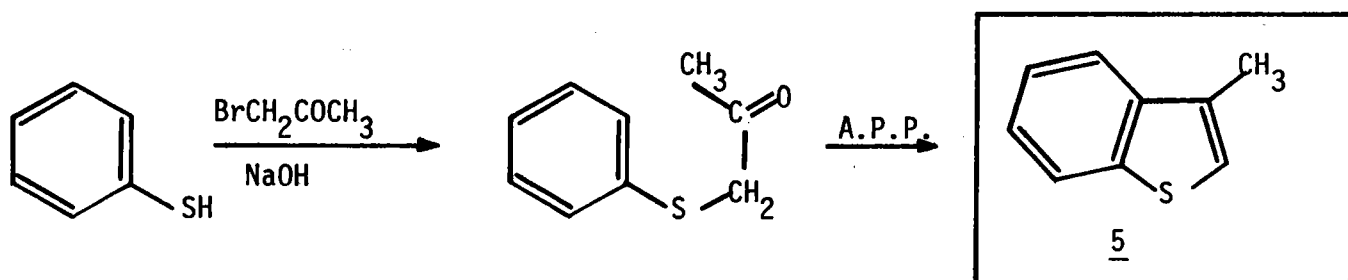
En ce qui concerne le méthyl-3 benzo[*b*]furanne 4 et son analogue sélénié 6, nous les avons préparés par réaction du bromure de méthyl magnésium sur les "oxo-3" correspondants. Des essais comparatifs effectués dans l'éther et le tétrahydrofurane ont montré que l'éther constituait le meilleur solvant.

Schéma 50



Le méthyl-3 benzo[b]thiophène 5 a été préparé de façon plus rapide, suivant la méthode décrite par CAMPAIGNE⁽¹¹⁵⁾ par condensation en milieu basique de la bromacétone sur le thiophénol suivie de cyclodeshydratation utilisant l'acide polyphosphorique (A.P.P.).

Schéma 51



II_{2-B} - Synthèse d'analogues bihétérocycliques pyrroliques du phénanthrène d'annélation [2,3-b] et du noyau [1] benzofuro[3,2-b]pyrrolique.

- le méthyl-1 [1] benzothiéno[2,3-b]pyrrole
- le méthyl-1 [1] benzosélénolo[2,3-b]pyrrole
- le méthyl-1 [1] benzofuro[3,2-b]pyrrole
- le diméthyl-1,6 [1] benzofuro[3,2-b]pyrrole

II_{2-Ba} - Mise au point du mode opératoire

Nous avons, dans un premier temps, reproduit les conditions expérimentales de HAUPTMANN⁽¹⁰⁵⁾ et les avons appliquées à notre schéma 44. Les essais entrepris dans toutes les séries ont échoué, conduisant à des résines. Nous avons alors procédé par *tatonnements* en faisant varier les *différents paramètres* de la réaction :

- solvants : benzène, xylène, alcool, pyridine, acide acétique, diméthylformamide
- bases : triéthylamine, éthylate de sodium, soude
- niveaux thermiques : allant de la réaction menée dans la glace à celle entreprise à la température d'ébullition du solvant
- temps de réaction : allant d'une heure à plusieurs jours.

Nous avons alors fait les constatations suivantes :

- 1) les essais entrepris dans la glace ou à température ambiante ne fournissent après isolement, que les produits de départ.
- 2) les essais menés à température plus élevée ou au point d'ébullition du solvant conduisent plus ou moins rapidement à des résines sans que l'on puisse isoler à aucun moment, un produit de condensation.

Ces différentes constatations nous ont amené à émettre l'hypothèse d'une *polymérisation intermoléculaire* de l'adduct formé au cours de la réaction. Ceci nous a incité à reprendre nos essais dans les conditions initiales (xylène, Et₃N) mais dans un *milieu plus dilué*.

Cette démarche fut couronnée de succès en ce qui concerne la condensation du sarcosinate d'éthyle sur un certain nombre de nos aldéhydes vinyliques β halogénés, conduisant aux *composés tricycliques pyrroliques* correspondants mais cette réussite n'a pas été rencontrée systématiquement dans toutes nos séries.

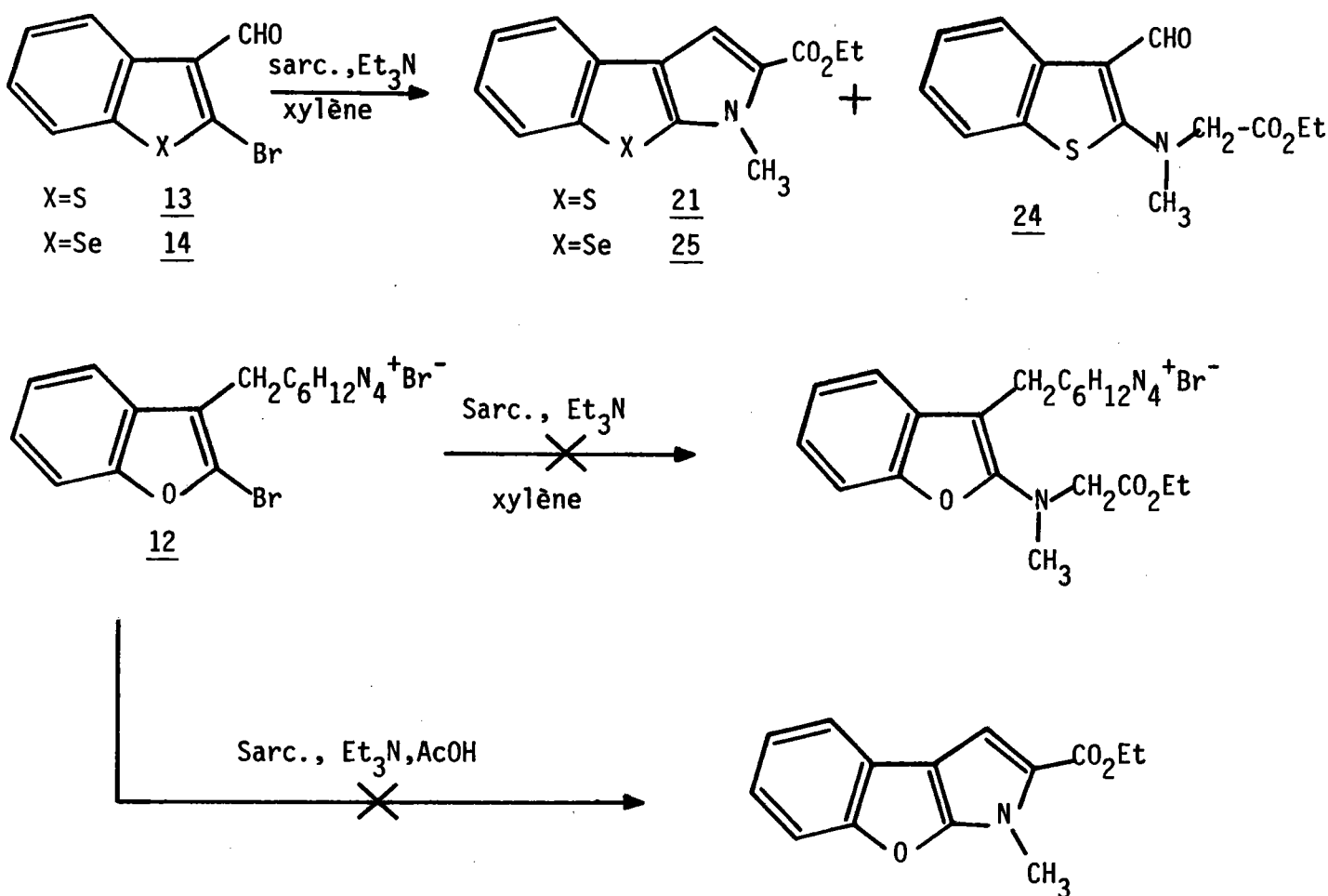
Il est à noter qu'au cours de ces recherches, il nous a fallu trouver un compromis entre une *dilution trop forte* provoquant une résinification importante en raison d'un temps de réaction plus long et une *dilution trop faible* diminuant certes le temps de réaction mais augmentant considérablement la *polymérisation intermoléculaire*.

Après l'échec rencontré dans certaines séries, nous avons imaginé le remplacement de la *triéthylamine* par un équivalent supplémentaire de *sarcosinate d'éthyle* ayant pour rôle de capter l'acide chlorhydrique (ou bromhydrique) issu de la réaction. Cette démarche nous a également apporté quelques résultats intéressants.

II₂-Bb - Synthèses

Elles sont résumées dans les schémas 52 et 53.

Schéma 52

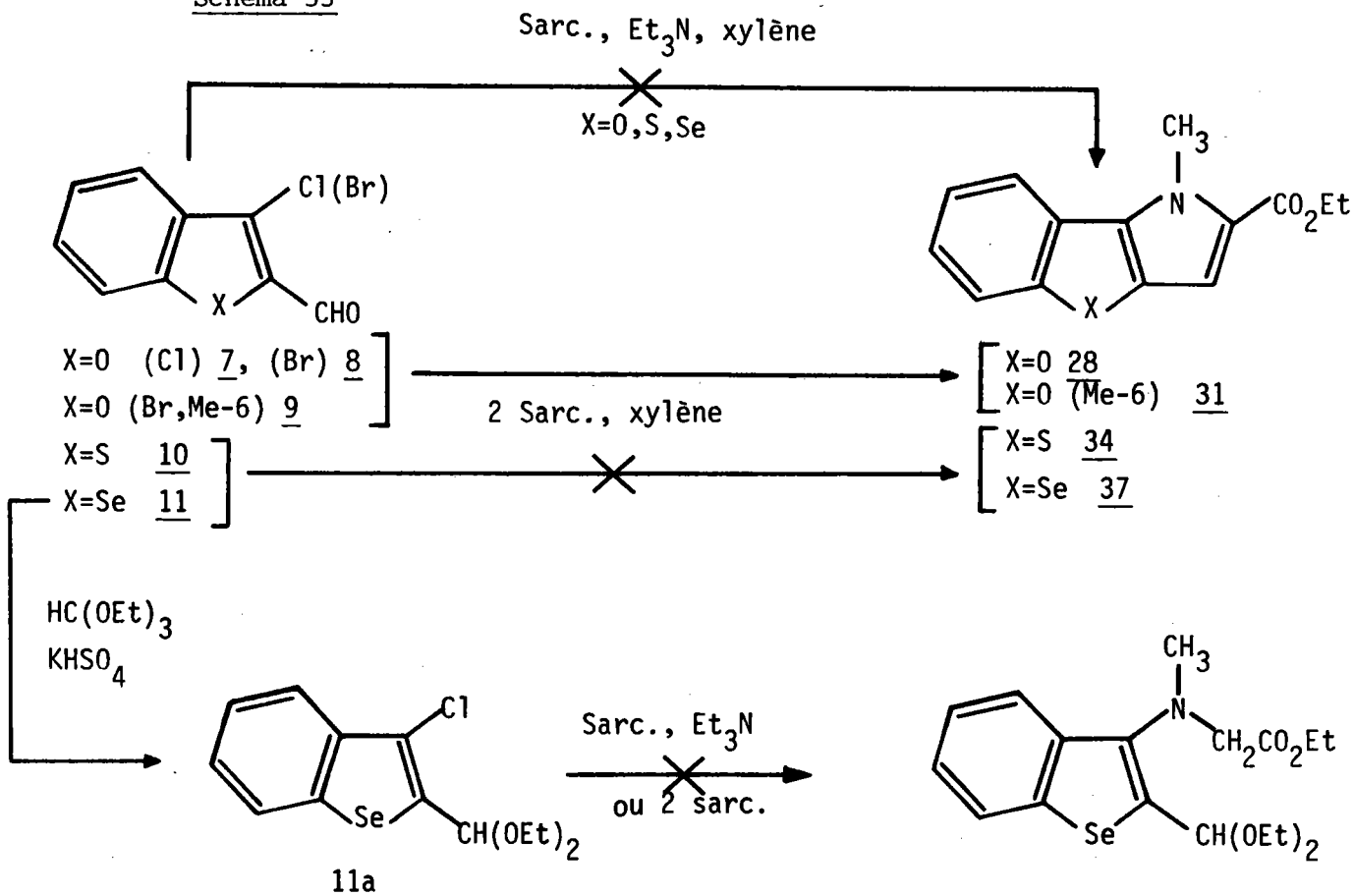


La condensation du sarcosinate d'éthyle sur les composés 13 et 14 en présence de *triéthylamine* et dans des conditions de *dilution appropriées* conduit aux composés attendus 21 et 25. Il est à noter qu'en série sulfurée, on obtient en plus de 21, une faible quantité (10 %) de la forme non cyclisée 24. Cette forme n'a pas été isolée et la détermination de sa structure repose uniquement sur des considérations de RMN effectuée sur le produit brut de synthèse. Ce mélange traité au *tertiobutylate de potassium* dans le benzène à température ambiante fournit la forme unique 21.

En ce qui concerne le complexe de SOMMELET 12, nous avons déjà souligné qu'il ne pouvait conduire au dérivé formylé par hydrolyse. Nous avons tenté de l'utiliser tel quel mais nous ne sommes pas parvenus à substituer le *sarcosinate d'éthyle* à l'atome de brome. Un autre essai a été tenté, consistant à hydrolyser le complexe 12 en présence de sarcosinate d'éthyle en vue d'obtenir une condensation "*in situ*" de l'amine sur la forme hydrolysée. Cet essai n'a pas eu plus de succès que le précédent et dans les deux cas, nous n'avons obtenu que des résines.

Dans la série des chloro(bromo)-3 formyl-2 benzo/[b]hétérocycles 7 à 11, l'application des conditions expérimentales mises au point dans la série isomère 13, 14 n'a pas fourni les composés attendus 28, 31, 34 et 37.

Schéma 53



L'utilisation d'un équivalent supplémentaire de sarcosinate d'éthyle en remplacement de la triéthylamine a permis la synthèse du composé 28 et de son dérivé méthylé en -6 31. Il est à noter que dans cette série furannique, le fait d'utiliser le *bromoformyl* 8 au lieu de son *analogue chloré* 7 n'a pas amélioré le rendement en composé 28. Ceci est en accord avec l'hypothèse que nous avons émise en ce qui concerne la limitation de la réaction. La *substitution initiale* du sarcosinate d'éthyle à l'atome de chlore ou de brome n'est pas à mettre en cause ; la limitation a plutôt pour origine la compétition se jouant entre une cyclisation intramoléculaire et une polymérisation intermoléculaire.

Les mêmes conditions (deux équivalents de sarcosinate d'éthyle) appliquées au dérivé sulfuré 10 et sélénié 11 n'ont pas conduit aux produits 34 et 37. Dans les deux cas, nous n'avons isolé que des résines et le fait d'opérer en milieu de *plus en plus dilué* n'a pas résolu le problème.

Nous avons pensé alors pouvoir éviter cette polymérisation intermoléculaire, en bloquant la *fonction aldéhyde* sous forme d'un *diacétal*. Ces essais, effectués en série séléniée (11a) n'ont pas permis la substitution du sarcosinate d'éthyle à l'atome de chlore. Des essais, menés parallèlement en série oxygénée sur le formyl-2 bromo-3 benzo/b/furanne diméthylacétal, n'ont pas eu plus de succès. Dans les deux cas, nous avons retrouvé après isolement, les *produits de départ* et le fait d'opérer à plus haute température (reflux dans le D.M.F. pendant plusieurs jours) n'ont pas changé nos résultats.

Cette série d'échecs nous a amené à envisager un autre schéma de synthèse.

II₃ - Deuxième schéma de synthèse

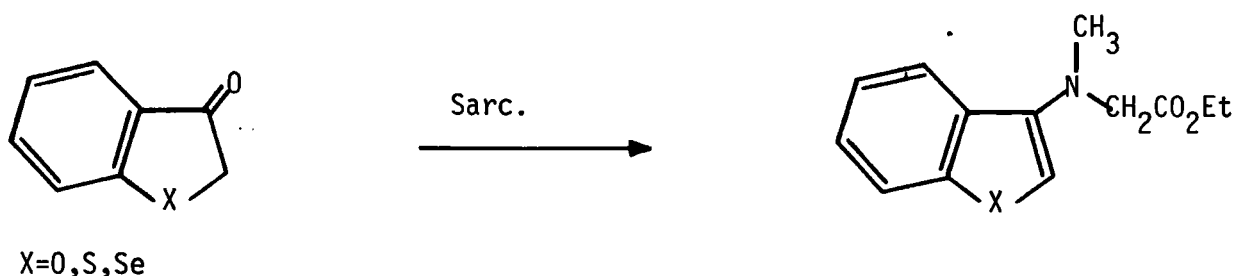
Nous avons songé à condenser dans un premier temps, le *sarcosinate d'éthyle* sur les *oxo-3 benzo[b]furanne, thiophène et sélénophène*.

Rappelons que la réaction entre ces derniers et la *pyrrolidine* ou la *morpholine* a été étudiée dans notre laboratoire par J. WEBER⁽¹¹⁶⁾. Elle conduit aux (pyrrolidine-1 yl) ou (morpholine-1 yl)-3 benzo[b]hétérocycles correspondants.

De même, la réaction des oxo-3 benzo[b]furanne et sélénophène sur l'*acide thioglycolique*, étudiée par L. PERRIN et G. KIRSCH^(84,85), conduit aux acides (benzo[b]furyl-3 thio) et (benzo[b]séléniényl-3 thio) acétiques.

Nous avons pu, moyennant certaines mises au point, appliquer cette technique à l'addition du *sarcosinate d'éthyle* sur ces cétones et avons obtenu les *amines hétérocycliques correspondantes*. A ce stade, il ne nous restait plus qu'à *formyler* la position-2 ; la phase finale étant évidemment une réaction de *cyclodéshydratation*.

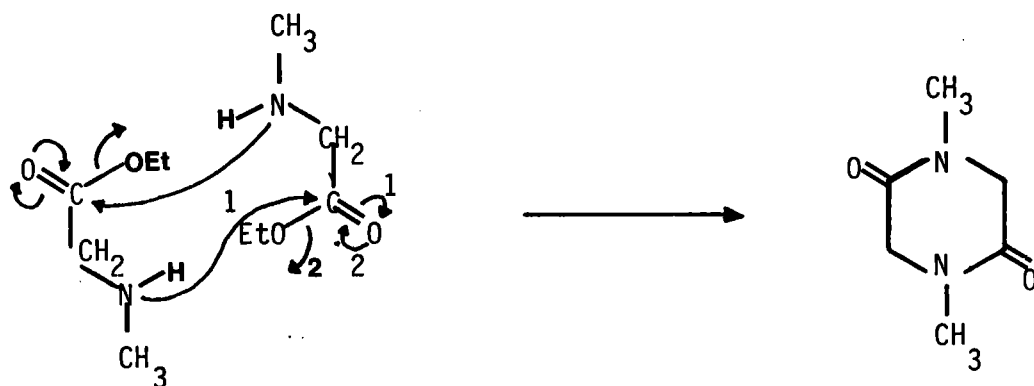
Schéma 54



II_{3A} - Synthèse du N-(benzo[*b*]furyl-3) sarcosinate d'éthyle et de ses analogues sulfuré et sélénié.

Des essais successifs effectués dans le *benzène*, le *toluène* ou le *xylène* en présence d'*acide p.toluènesulfonique* (p.Tos OH) ont montré que la condensation du sarcosinate d'éthyle sur les différentes cétones hétérocycliques était *très lente*. Nous avons finalement choisi le *xylène* comme solvant de réaction en raison de son point d'ébullition élevé.

Nous avons suivi l'évolution de la réaction par R.M.N. et avons constaté que celle-ci n'était totale qu'après une semaine environ. Cette longue période à reflux provoque au bout de quelques jours, la *condensation du sarcosinate d'éthyle sur lui-même*. Il en résulte l'apparition d'une forme cristalline de *diméthyl-1,4 dioxo-2,5 pipérazine*.



Cette réaction bien connue, particulière aux esters d'acides aminés, nécessite l'emploi d'un grand excès de sarcosinate d'éthyle (250 à 300 %) que l'on rajoute en plusieurs fois au mélange réactionnel.

Cependant, les amines hétérocycliques sont obtenus avec un rendement acceptable (de l'ordre de 50 %). Il n'a pas été nécessaire d'opérer avec *distillation azéotropique* ; en fait comme nous l'avons constaté plus tard en étudiant l'acétylation en position -2, elles sont *peu sensibles à l'hydrolyse*. Il semblerait que la présence du groupement éthoxycarbonyl en β de la fonction aminée confère à la molécule un caractère *d'amine aromatique* plutôt qu'un caractère *énamine* comme le présentent les (pyrrolidine-1 yl) et (morpholine-1 yl)-3 benzo[*b*]hétérocycles.

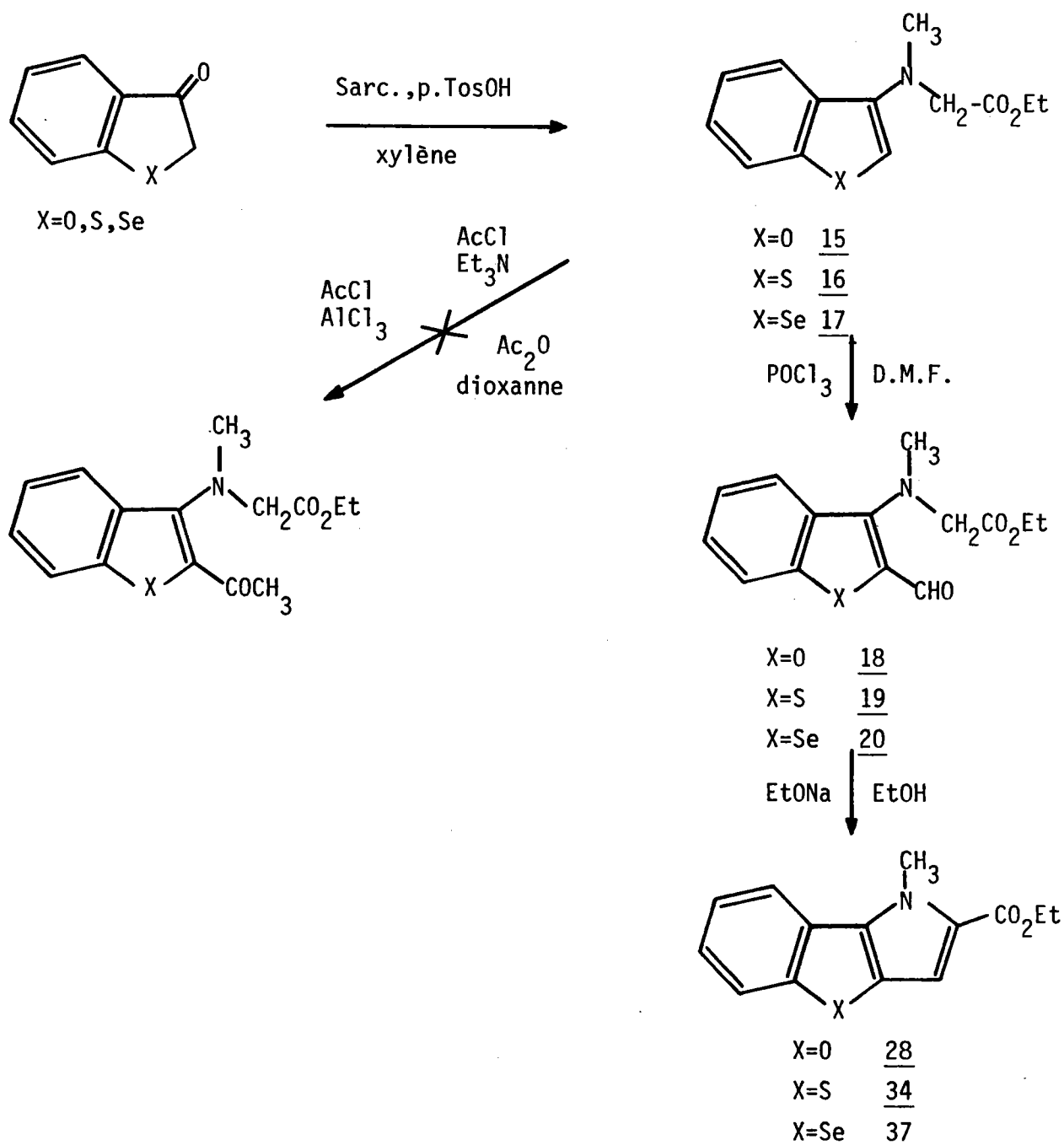
La purification de ces composés a présenté quelques problèmes, leur distillation est très délicate et nécessite un vide très poussé (10^{-2} mm). Nous lui avons préféré la chromatographie sur colonne conduisant à des produits plus purs. Cependant, même dans ce cas, la pureté analytique n'a pas toujours été excellente et il a fallu avoir recours en plus à la chromatographie sur plaque.

II_{3B} - Synthèse d'analogues bihétérocycliques pyrroliques du
phénanthrène d'annélation [3,2-b]

- le méthyl-1 [1] benzofuro[3,2-b]pyrrole
- le méthyl-1 [1] benzothiéno[3,2-b]pyrrole
- le méthyl-1 [1] benzosélénolo [3,2-b]pyrrole

Nos résultats sont résumés dans le schéma suivant :

Schéma 55



Les amines hétérocycliques 15, 16 et 17 ne réagissent pas face aux réactifs d'acétylation. Des essais menés en présence d'anhydride acétique, de chlorure d'acétyle et de triéthylamine ou même de *chlorure d'acétyle et de chlorure d'aluminium* n'ont pas produit l'acétylation en position -2. Il y a donc là une différence fondamentale avec les analogues pyrrolidiniques ou morpholiniques qui réagissent spontanément en présence d'agents d'acétylation, même sans catalyseur.

Nous avons pu par contre, formyler cette position. Les essais de formylation ont été tentés à l'aide de deux réactifs :

- le mélange $\text{CHCl}_2\text{-O-CH}_3$, SnCl_4 (Méthode de RIECHE)
- le mélange POCl_3 , DMF (Méthode de VILSMEIER-HAACK)

Seule la réaction de VILSMEIER-HAACK a fourni les dérivés attendus 18, 19 et 20. Le premier réactif, trop doux, n'a pas touché les composés 15, 16 et 17 que l'on retrouve, après traitement du mélange réactionnel.

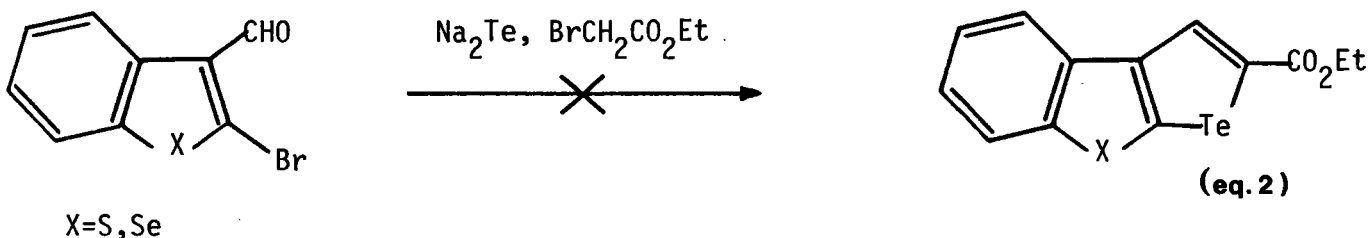
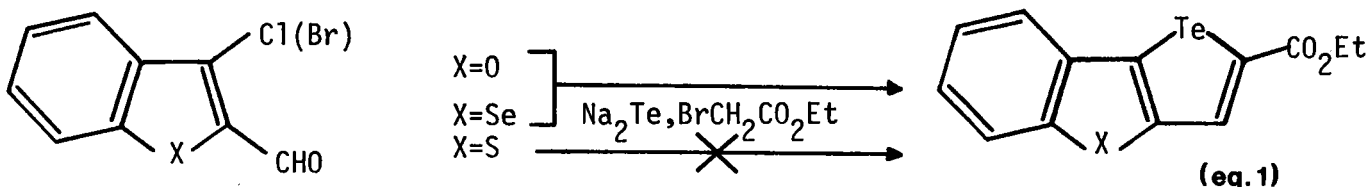
La formylation selon VILSMEIER-HAACK par contre se fait à froid (0°C), lors de l'addition des réactifs puis à température ambiante. Elle est totale quand on opère sans solvant et très rapide (1/2 heure à 1 heure). L'utilisation d'un solvant chloré (CHCl_3) provoque une *formylation partielle* même si l'on opère à reflux. Les produits obtenus 18, 19 et 20 ne sont pas purifiés, et sont employés tels quels pour l'étape finale.

En ce qui concerne cette dernière, nous avons dans un premier temps envisagé l'utilisation de *benzène* comme solvant de réaction au lieu de *l'éthanol* qui aurait pu favoriser la *saponification de la fonction ester*. En fait, il n'en a rien été. La réaction menée au reflux du benzène, en présence d'une base, produit une polymérisation. Elle se fait par contre très bien à froid dans l'éthanol. L'addition d'éthylate de sodium à une solution éthanolique des composés 18, 19 et 20 refroidie dans de la glace provoque immédiatement un précipité des hétérocycles 28, 34 et 37.

En comparant nos deux schémas de synthèse (53 et 55) il nous paraît vraisemblable que le succès remporté dans le second cas est étroitement lié au fait que *l'étape de cyclodeshydratation* se fait spontanément à froid. Les intermédiaires de synthèse 18, 19 et 20 interviennent dans les deux schémas, cependant dans le premier cas, le niveau thermique élevé nécessaire à la substitution du sarcosinate d'éthyle à l'halogène provoque immédiatement la polymérisation intermoléculaire.

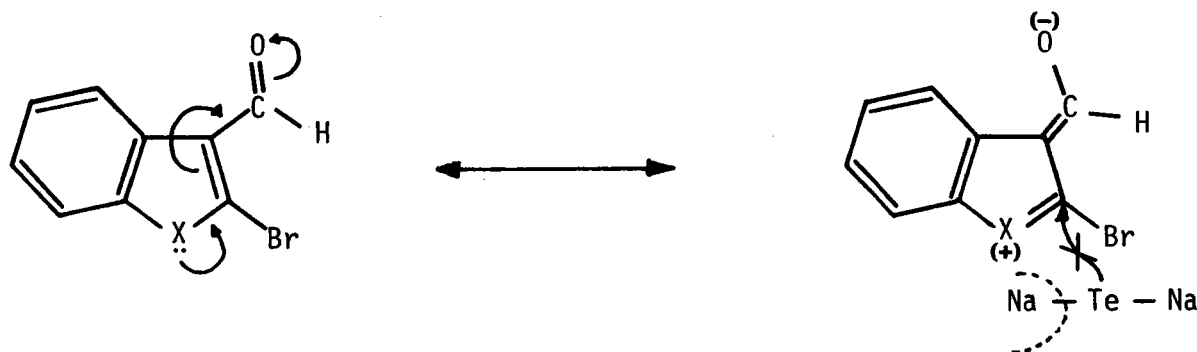
Il semblerait que nos résultats soient à l'inverse de ceux obtenus au laboratoire par R. CLOSE⁽⁹⁰⁾ concernant l'annélation du cycle tellurophénique à un système benzo[*b*]hétérocyclique où seuls des composés d'annélation [3,2-*b*] ont pu être atteints.

Schéma 56



Dans la série des dérivés formylés en -2 et halogénés en -3 (éq. 1), seuls les composés *furannique* et *sélénophénique* ont permis l'annélation du *noyau tellurophénique*. L'échec de la réaction en série sulfurée a été attribué au caractère aromatique plus prononcé du benzo[*b*]thiophène.

En ce qui concerne les dérivés halogénés en -2 et formylés en -3, (éq. 2) l'échec de la réaction, confirmé par d'autres essais faits aux dépens de Na_2S et Na_2Se ⁽¹¹⁷⁾ a été attribué à la participation de l'hétéroatome à la conjugaison, rendant ainsi la position α moins apte à subir une attaque nucléophile.



Pour notre part, nous n'avons pas rencontré ce comportement et nous avons pu substituer le sarcosinate d'éthyle à l'halogène qu'il soit en -2 ($X=S, Se$) ou en -3 ($X=O$). Pour cette dernière position, l'échec rencontré dans les séries sulfurée et sélénée est lié, comme nous l'avons dit à la *polymérisation intermoléculaire* du composé résultant de la substitution du sarcosinate d'éthyle à l'halogène. Cette dernière réaction n'est donc pas à mettre à cause et le fait que la réussite, rencontrée dans les séries précédentes ait été étroitement liée aux *conditions de dilution utilisées* est en faveur de ce que nous avons avancé. Par ailleurs, ITEKE et coll.⁽⁹¹⁾ ont réalisé, dans les mêmes conditions opératoires, la synthèse du $\bar{1}$ benzosélénolo $\bar{2},3-b$ et $\bar{3},2-b$ thiophène par action du *thioglycolate d'éthyle* respectivement sur le bromo-2 formyl-3 et sur le formyl-2 bromo-3 benzo $\bar{b}$ sélénophène (cf. schéma 34). Les rendements respectifs en ces composés sont de 80 et 82 %.

Il n'y a donc pas une différence fondamentale de réactivité suivant que l'halogène est fixé en α ou en β de l'hétéroatome.

Pour notre part, nous avons constaté, qualitativement du moins, une plus grande réactivité du composé ($X=O$) portant l'halogène en -3 par rapport aux dérivés ($X=S, Se$) le portant en -2 (réaction totale respectivement après 1 heure et 20 heures de reflux du xylène). Cette observation néanmoins doit être considérée avec beaucoup de prudence car la comparaison de la *série furannique*, à caractère éthylénique, avec les *séries sulfurée et sélénée*, à caractère plus aromatique, n'est pas très bien choisie et cette différence dans le *degré d'aromaticité* pourrait bien être à l'origine de la différence observée dans les temps de réaction.

Quoiqu'il en soit, les conditions expérimentales utilisées par CLOSE d'une part et par ITEKE et nous-mêmes d'autre part ne sont pas comparables. Dans le premier cas, la réaction a été menée d'un bout à l'autre au bain de glace, en présence de *tellurure de sodium* ; dans le second cas, on a utilisé respectivement le reflux de la pyridine et du xylène en présence de *thioglycolate d'éthyle* et de *sarcosinate d'éthyle*.

Si l'on admet cependant que la *délocalisation de l'hétéroatome* désactive la position -2 dans le cas des halogéno-2 formyl-3 benzo $\bar{b}$ hétérocycles, on peut supposer que le faible niveau thermique utilisé par CLOSE n'ait pas permis l'attaque nucléophile et que, pour ITEKE et nous-mêmes, le niveau thermique élevé ait rendu cette réaction possible.

CHAPITRE III

REACTIVITE DES ANALOGUES

BIHETEROCYCLIQUES PYRROLIQUES

DU PHENANTHRENE

- REACTION D'ACETYLATION
- REACTION DE LITHIATION



III₁ - LA REACTION D'ACÉTYLATION

Il est bien connu que le *pyrrole*, ou son dérivé *N-méthylé*, réagissent très facilement face aux agents d'acétylation ; ainsi, le *simple chauffage* dans l'anhydride acétique, ou dans un solvant en présence d'un équivalent de chlorure d'acétyle, provoque l'acétylation en position-2 (Rdt : 30-50 %) ⁽¹¹⁸⁻¹²²⁾.

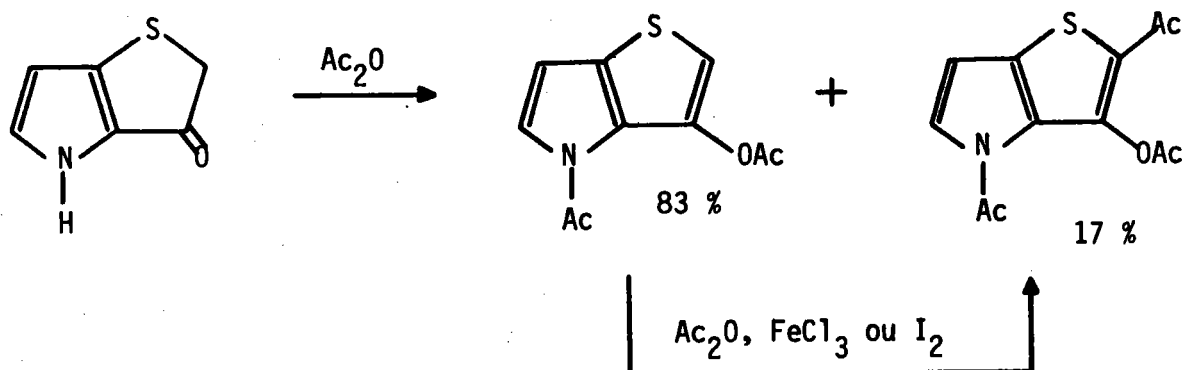
L'utilisation de *deux équivalents* d'agent d'acétylation conduit à une double réaction en position -2 et -5. Si ces dernières sont occupées, il faut avoir recours à un *catalyseur* (AlCl_3 , SnCl_4) et la réaction se fait alors en -3 ^(123,124).

L'*indole* réagit tout aussi facilement par simple chauffage dans l'anhydride acétique ⁽¹²⁵⁻¹²⁷⁾. La réaction affecte cette fois la position-3. On observe néanmoins à côté de l'acétyl-3 indole, la formation d'un faible pourcentage (10-15 %) d'un dérivé -1,3 diacétylé.

Lorsque la position -3 est occupée, il faut à nouveau avoir recours à un *catalyseur* (AlCl_3 , ZnCl_2) et la réaction se fait alors en -2 ⁽¹²⁸⁾.

En ce qui concerne les thiéno[2,3-b] et [3,2-b]pyrroles, la *réaction d'acétylation* n'a pas été étudiée à notre connaissance. Seul le cas de l'acétylation du dihydro-2,3 oxo-3 thiéno[3,2-b]pyrrole avec l'anhydride acétique est signalée ⁽¹²⁹⁾. Elle conduit principalement à un *dérivé N-acétylé*. Ce dernier, traité dans l'anhydride acétique en présence de catalyseur, est converti totalement en son *dérivé-2 acétylé*.

Schéma 57



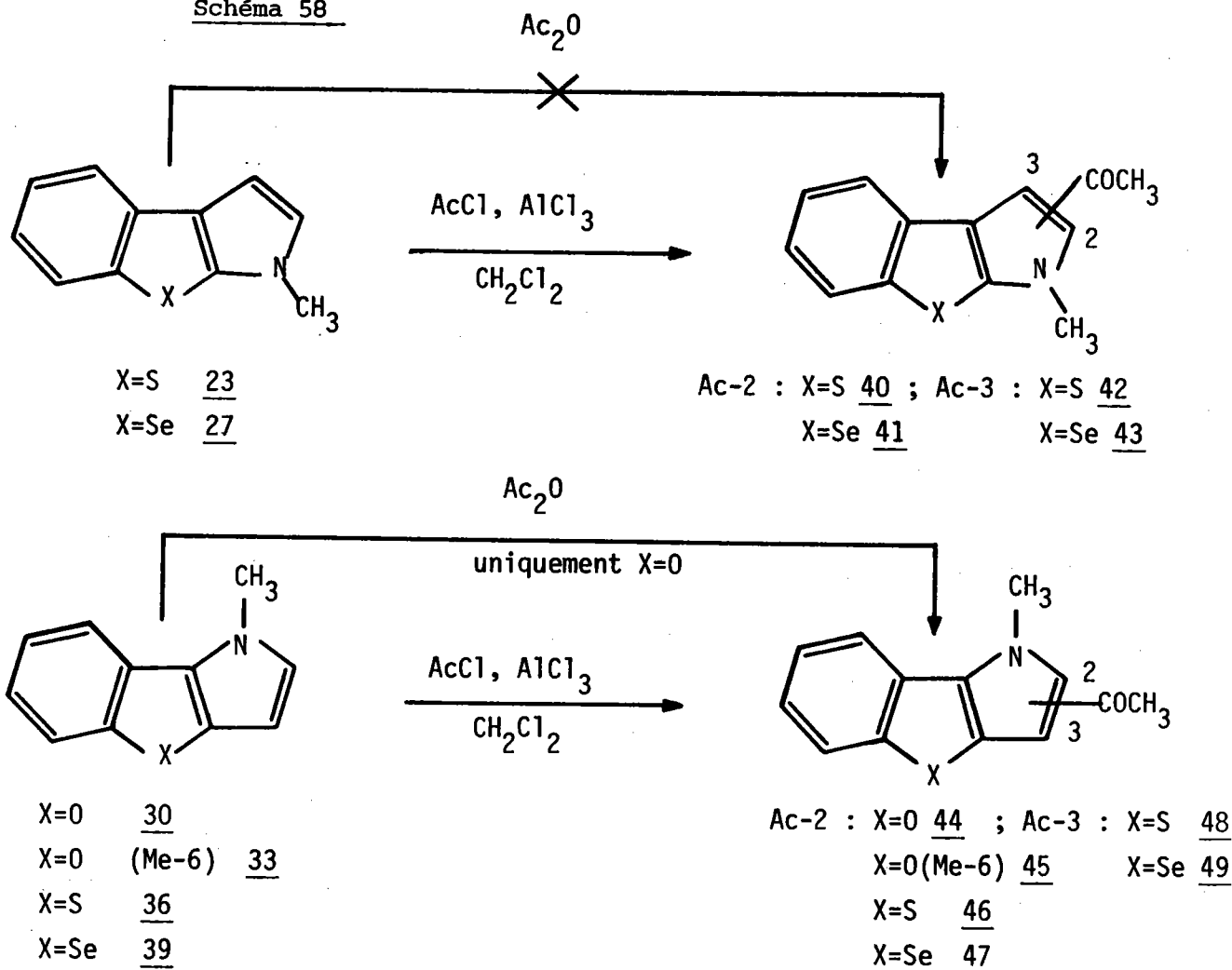
On remarquera dans cet exemple que la réaction affecte la position - α de l'atome de soufre et non pas les positions - α ou - β de l'atome d'azote. Ainsi, la grande réactivité du pyrrole a été perdue dans cette annélation et ceci au bénéfice du cycle thiophénique.

De même, nos composés tricycliques n'ont pas manifesté une réactivité comparable à celle du pyrrole ou de l'indole. Le simple chauffage dans l'anhydride acétique a provoqué une acétylation (Rdt : 15-20 %) uniquement dans la série oxygénée (30 et 33) conduisant aux dérivés acétylés en -2 44 et 45. Les composés sulfurés 23, 36 et sélénisés 27, 39 n'ont pas réagi dans ces conditions.

Nous avons alors repris nos essais en utilisant successivement le réactif AcCl , AlCl_3 dans le disulfure de carbone ou le dichlorométhane. Le solvant chloré nous a fourni de meilleurs rendements (40-50 %).

En série oxygénée (30, 33), l'acétylation est toujours univoque en position -2. Par contre les composés sulfurés 23, 36 et sélénisés 27, 39 conduisent à un mélange de dérivés acétylés en position -2 ou -3.

Schéma 58



L'identification des dérivés acétylés a pu être aisément réalisée à partir des *déplacements chimiques des groupements N-méthyles* relevés sur les spectres de RMN du proton. En effet, si l'on prend comme référence le déplacement chimique du N-méthyle dans la molécule de départ, l'introduction du *groupement acétyle en position -2 aura une action déblindante* sur celui-ci. Cet effet par contre ne se retrouvera pas si le *groupement acétyle est fixé en position -3*.

Nous allons expliciter ce raisonnement à l'aide d'un exemple (voir résultats spectroscopiques p. 122 et 125).

Les déplacements chimiques des groupements N-méthyles du composé 36 (méthyl-1 [1]benzothiéno[3,2-b]pyrrole) et de ses deux isomères acétylés sont de 3,82, de 3,80 et de 4,30 ppm. On constate pour un de ces isomères, une différence de -0,02 ppm par rapport au produit parental 36 et pour l'autre une différence de + 0,48 ppm.

Ce *déblindage important* est dû à la présence du groupement acétyle en position -2 et ainsi, le spectre correspondant est *celui de l'hétérocycle 46*. De plus, le composé 34 (méthyl-1 éthoxycarbonyl-2 [1] benzothiéno [3,2-b]pyrrole) présente un spectre de RMN voisin de celui de l'hétérocycle acétylé auquel nous avons attribué la structure 46. On y note en particulier un déplacement chimique de 4,25 ppm pour son groupement N-méthyle et cette similitude, que l'on retrouve pour les autres signaux confirme notre attribution précédente.

Dans le tableau XI, nous avons porté les pourcentages respectifs des dérivés acétylés en position -2 ou -3.

Tableau XI

Pourcentages respectifs en isomères acétylés

Composé	Acétylation en -2(%)	Acétylation en -3(%)
S/ <u>2,3-b</u> 23	<u>40</u> : 66	<u>42</u> : 34
Se/ <u>2,3-b</u> 27	<u>41</u> : 66	<u>43</u> : 34
O/ <u>3,2-b</u> 30	<u>44</u> : 100	0
O/ <u>3,2-b</u> Me-6 33	<u>45</u> : 100	0
S/ <u>3,2-b</u> 36	<u>46</u> : 31,6	<u>48</u> : 68,4
Se/ <u>3,2-b</u> 39	<u>47</u> : 42	<u>49</u> : 58

On constate que dans l'annélation 2,3-b, les pourcentages respectifs en dérivés acétylés en -2 ou en -3 se retrouvent pour X=S et X=Se et sont en faveur de la position -2.

Par contre, en annélation 3,2-b, on observe une *diminution de la réactivité en position -2* ($100 > 42 > 31,6 \%$) et une *augmentation concomittante de la réactivité en -3* ($0 < 58 < 68,4 \%$) lorsqu'on passe de X=O à X=Se puis à X=S.

Si l'on considère à présent la *réactivité préférentielle selon le type d'annélation pour X donné*, on constate une *interversi*on de celle-ci de la position -2 à la position -3 en passant d'une annélation 2,3-b à 3,2-b.

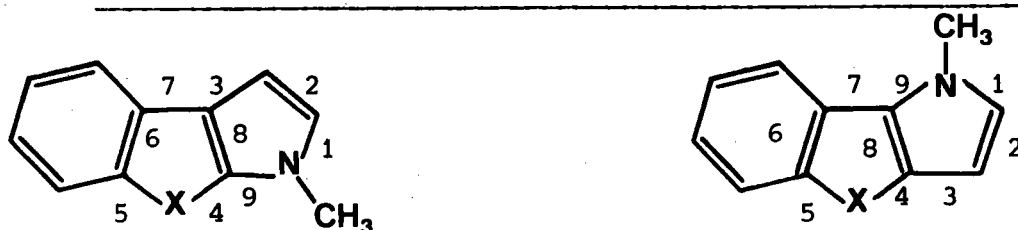
Il est à noter que de tous les analogues bihétérocycliques du phénanthrène connus à ce jour et ayant fait l'objet d'une étude de réactivité (cf. tableau VIII p. 66), ceux que nous présentons dans ce travail sont les seuls à montrer une réactivité en position -3. En particulier, le 1/benzothiéno3,2-bpyrrole^(93,94) dont notre composé 36 est le dérivé N-méthylé réagirait de façon univoque en position -2⁽⁹⁸⁾.

Nous ne pouvons toutefois préciser ni les conditions de cette réaction ni les méthodes utilisées pour identifier les produits réactionnels.

Une approche théorique de la réactivité de nos différents systèmes tricycliques a été réalisée à partir de calcul CNDO. Dans le tableau XII, nous avons porté la différence δq correspondant à un excédent (+) ou un déficit (-) de la densité de charge totale (électrons π et σ) par rapport à l'atome neutre, ainsi que les valeurs des indices de liaison mobile (p).

Tableau XII

Excès ou déficit électronique (δq) et indices de liaison mobile (p)



Composé	$S/\bar{2,3-b}/\underline{23}$	$Se/\bar{2,3-b}/\underline{27}$	$O/\bar{3,2-b}/\underline{30}$	$O/\bar{3,2-b}/\underline{Me-6\ 33}$	$S/\bar{3,2-b}/\underline{36}$	$Se/\bar{3,2-b}/\underline{39}$
$\delta q(C_2)$	-0,0493	-0,0581	-0,0138	-0,0116	-0,0213	-0,0229
$\delta q(C_3)$	0,0547	0,0857	0,1686	0,1681	0,0690	0,0693
$\delta q(X)$	0,1151	0,1247	0,2002	0,2006	0,1144	0,1145
$\delta q(N)$	0,0714	0,0344	-0,0186	-0,0181	0,0167	0,0311
P_1	0,4105	0,4829	0,6086	0,6058	0,5032	0,4962
P_2	0,8415	0,8089	0,6736	0,6745	0,7740	0,7851
P_3	0,4531	0,4723	0,5944	0,5941	0,5200	0,5027
P_4	0,2685	0,2296	0,2997	0,2978	0,2375	0,2188
P_5	0,2405	0,2268	0,3057	0,3099	0,2498	0,2347
P_6	0,5814	0,5853	0,5947	0,5940	0,5813	0,5832
P_7	0,3804	0,3571	0,3667	0,3653	0,3821	0,3658
P_8	0,6893	0,6994	0,6768	0,6776	0,6638	0,6824
P_9	0,4591	0,4411	0,4426	0,4446	0,4765	0,4675

Il apparaît dans ce tableau que les valeurs des *densités de charge* en $-\alpha$ (C_2) et en $-\beta$ (C_3) de l'atome d'azote sont toutes en faveur d'une *attaque électrophile en position -3* ; la position -2 présente en effet dans tous les cas un *déficit électronique*. Or si l'on observe effectivement une *attaque préférentielle en -3* pour les deux derniers composés du tableau, il n'en est pas de même pour les quatre premiers où la *réactivité en -2 est prédominante ou même univoque* (composés oxygénés 30 et 33).

On notera cependant le désaccord rencontré dans les résultats suivant la méthode utilisée. Ainsi, le calcul M.O. réalisé sur le $[1]$ benzothiéno $[3,2-b]$ pyrrole⁽⁹⁸⁾, utilisant *les seuls électrons π* , a conduit à une densité de charge en faveur d'une *attaque électrophile en position -2*. Par contre, le calcul CNDO pratiqué sur notre composé 36 en particulier (méthyl-1 $[1]$ benzothiéno $[3,2-b]$ pyrrole), faisant intervenir à la fois *les électrons π et σ* nous a fourni un résultat contraire.

Dans le premier cas, les calculs tiennent compte uniquement de *l'effet mésomère* et ceci se traduit par une *diminution de la densité de charge sur l'hétéroatome au profit de la position -2 de l'hétérocycle*. Dans le second cas, tous les électrons de valence sont introduits dans le calcul et ainsi la répartition des charges dépend à la fois de *l'effet inductif et de l'effet mésomère*. Il semblerait même, d'après les résultats obtenus, que *l'effet inductif* l'emporte sur l'effet mésomère puisque la densité de charge sur les hétéroatomes est excédentaire par rapport à l'atome neutre (cf tableau XII) à l'exception de l'atome d'azote des composés 30 et 33. Pour ces deux hétérocycles, ce phénomène est à mettre en rapport avec la présence dans la molécule de *l'atome d'oxygène très électronégatif* et ceci se traduit par une augmentation importante de la densité de charge sur cet atome.

On ne peut donc dire que ces valeurs donnent une vision juste de la réactivité expérimentale puisqu'elles dépendent de la méthode utilisée.

Nous avons tenté une seconde approche théorique de cette réactivité particulière à partir des *indices de liaison mobile*. Il y a une dizaine d'années, DEWAR et coll. ont établi les relations linéaires suivantes permettant de calculer la longueur ($\text{\AA}$) d'une *liaison carbone-carbone* ou *carbone-hétéroatome* à partir de son *indice de liaison mobile* (130-132).

$$C - C : r = 1,512 - 0,174 p$$

$$C - O : r = 1,395 - 0,165 p$$

$$C - S : r = 1,802 - 0,229 p$$

$$C - N : r = 1,448 - 0,178 p$$

Nous avons adopté un raisonnement analogue à celui utilisé déjà au chapitre I2B (p. 68) : *"Plus la liaison carbone-hétéroatome sera courte, plus elle aura un caractère de double liaison et plus la délocalisation du doublet de l'hétéroatome sur celle-ci sera effective"*. Dans le tableau XIII, nous avons porté les valeurs des longueurs de liaison carbone-hétéroatome ($\overset{\circ}{A}$), calculées à partir des relations précédentes (la numérotation utilisée pour ces liaisons est la même que celle du tableau XII).

Tableau XIII

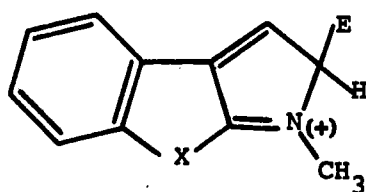
Calcul des longueurs de liaison ($\overset{\circ}{A}$) (r_1)

Composé	S/ $\overline{2,3-b}$ <u>23</u>	O/ $\overline{3,2-b}$ <u>30</u>	O/ $\overline{3,2-b}$ Me-6 <u>33</u>	S/ $\overline{3,2-b}$ <u>36</u>
r_1	1,375	1,340	1,340	1,358
r_4	1,741	1,346	1,346	1,748
r_5	1,747	1,345	1,344	1,745
r_9	1,366	1,369	1,369	1,363

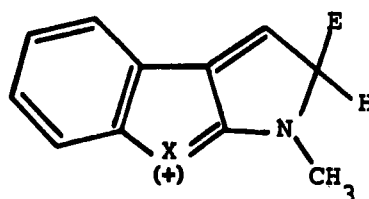
On retrouve comme au chapitre I2B une *contraction des liaisons 4 et 9* dans l'annélation $\overline{[2,3-b]}$ et des *liaisons 1 et 5* dans l'annélation $\overline{[3,2-b]}$. Ceci confirme donc la généralisation que nous avons faite à partir de la géométrie particulière du sélénolo/ $\overline{[2,3-b]}$ et $\overline{[3,2-b]}$ $\overline{[1]}$ benzothiophène : *"les tensions de cycles relatives aux différentes fusions ont pour effet de raccourcir les liaisons X-C_{8a} et Y-C_{8a} dans l'annélation $\overline{[2,3-b]}$ et la liaison X-C_{4a} dans l'annélation $\overline{[3,2-b]}$, ceci quel que soit l'hétéroatome présent"*. Dans le cas de nos composés pyrroliques, on observe en plus une contraction significative de la liaison Y-C₂ dans la fusion $\overline{[3,2-b]}$.

Si l'on considère à nouveau les complexes de WHELAND relatifs à une substitution en -2 ou en -3, compte tenu de la *géométrie particulière de ces molécules*, les formes limites suivantes seront les plus probables :

*Annélation [2,3-b]

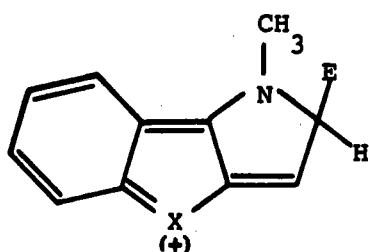


II

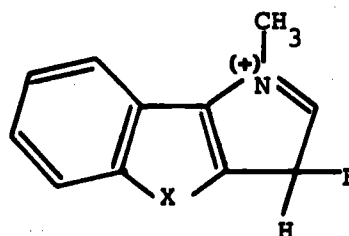


III

*Annélation [3,2-b]



VIII



IX

On retrouve dans l'annélation [2,3-b] les formes limites II et III toutes deux relatives à une *substitution en -2* et ainsi la réactivité préférentielle en position -2 des composés 23 et 27 pourrait s'expliquer.

Dans l'annélation [3,2-b] par contre, nous avons les structures VIII et IX dont l'une est relative à une substitution en -2 et l'autre à une substitution en -3. De ces deux formes limites, favorisées par la géométrie, la plus vraisemblable est sans conteste la structure IX dans laquelle le *cycle benzénique n'est pas perturbé* et ceci pourrait expliquer la réactivité préférentielle en position -3 des composés 36 et 39. Ces considérations ne peuvent expliquer cependant la réactivité univoque des composés oxygénés 30 et 33 en position -2.

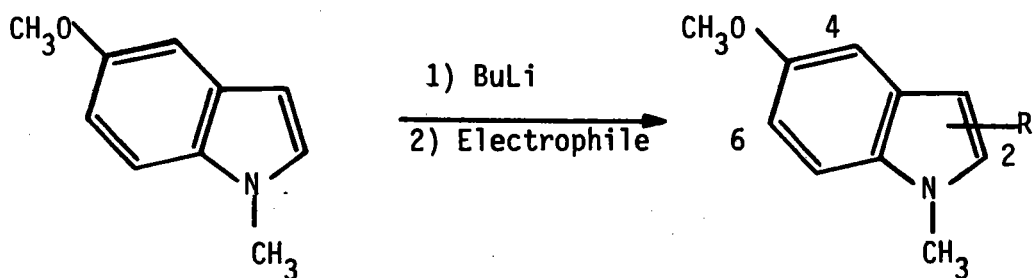
Ainsi, ces différentes approches théoriques ne peuvent justifier, de façon cohérente, ce comportement particulier. On notera cependant que la réaction d'acétylation a été seule abordée pour cette étude de réactivité et dans des conditions bien déterminées ; aussi serait-il intéressant d'étudier par la suite d'autres réactions électrophiles.

III₂ - LA REACTION DE LITHIATION

La réactivité du *pyrrole* face aux agents de lithiation est très faible si on la compare à celle de ses analogues oxygéné, sulfuré ou sélénié. Le pyrrole lui-même subit un *déprotonation de l'atome d'azote* et fournit après carbonatation le *seul carboxy-1 pyrrole* même lorsque l'agent de lithiation est utilisé en excès⁽¹³³⁾. Les *dérivés N-substitués du pyrrole* réagissent sur leur position -2 mais la réaction est beaucoup plus lente et nécessite une longue période de reflux dans l'éther ; de plus les rendements sont moyens (40 à 50 %).

L'*indole* présente un comportement similaire et réagit sur son atome d'azote. Lorsque cette position est bloquée la réaction se fait en - α de l'hétéroatome mais là encore les rendements sont très moyens⁽¹³⁴⁾. Cette faible réactivité de l'indole peut être illustrée par les résultats obtenus lors de la lithiation du *méthyl-1 méthoxy-5 indole* qui fournit, après addition de *formyl-2 pyridine*, les 3 isomères possibles⁽¹³⁵⁾.

Schéma 59 :



R en -6 : 50 %
R en -2 : 40 %
R en -4 : 10 %
R = CH(OH)-C₅H₄N

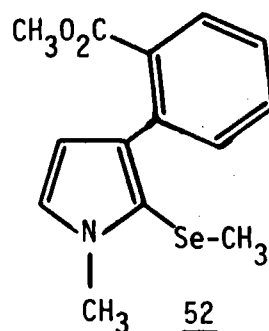
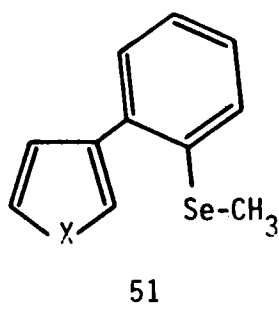
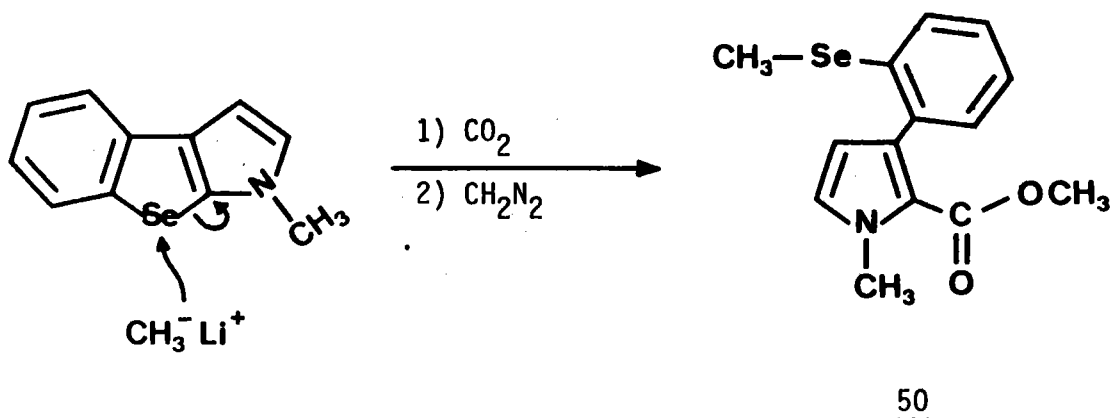
Ainsi, l'effet du groupement méthoxy de l'homocycle est *aussi important* que l'effet activant en $-\alpha$ de l'hétéroatome. Cependant, l'isomère substitué en -2 peut être obtenu de façon univoque avec de bons rendements en introduisant le groupement méthoxyméthyle ou arylsulfonyl sur la position -1 ; l'effet combiné de ce substituant et de l'atome d'azote étant alors supérieur à l'effet du groupement méthoxy de l'homocycle ⁽¹³⁵⁾.

Pour ce qui est de nos composés pyrroliques tricycliques, nous avons là aussi rencontré *une faible réactivité* voire une inertie totale face aux agents de lithiation. Les essais menés au sein de l'éther à reflux, en présence de *butyl* ou de *méthyllithium* et après addition de *N,N*-diméthyl-acétamide, n'ont pas touché nos composés 23, 36 et 39 que l'on retrouve après traitement du mélange réactionnel. Dans les mêmes conditions, les hétérocycles oxygénés 30 et 33 ont fourni une *faible quantité* (15 à 20 %) de dérivés acétylés en position -2 44 et 45.

Nous avons déjà souligné dans notre premier chapitre que les composés bicycliques ou tricycliques renfermant le cycle sélénophénique dans l'annélation $[2,3-b]$ subissaient une *réaction particulière d'ouverture de cycle* lorsqu'on les soumettait aux *agents de lithiation*.

Nous avons observé ce même phénomène avec notre composé 27.

Schéma 60



Là encore, la réactivité rencontrée est faible si on la compare à celle d'autres composés de même type. En effet, dans tout ce qui est décrit à ce propos ^(74,101), la réaction de lithiation est menée d'un bout à l'autre à -80°C. Ces conditions appliquées à notre composé 27 n'ont produit qu'un faible pourcentage (20 %) du produit attendu.

Nous avons pu néanmoins améliorer ce rendement (70-80 %) en additionnant le méthyllithium à -80°C puis en laissant agiter pendant quelques heures à température ambiante avant de carbonater.

La structure proposée pour le dérivé 50 résulte *des données analytiques* (p.171) *et spectroscopiques* (p.126). En particulier, la réaction d'ouverture est confirmée par les spectres de RMN du ¹H et du ¹³C : présence du groupement COOCH₃ et déplacement chimique caractéristique du groupement Se-CH₃ en ¹³C.

Rappelons qu'en série analogue sélénée et sulfurée, il avait été établi, *sur la base de la réaction d'hydrolyse du dérivé lithié*, l'obtention univoque de la structure 51 (X=S,Se).

Pour notre part, nous n'avons pas exploité cette dernière réaction mais on notera, dans le composé obtenu, que la valeur du déplacement chimique en RMN du proton du groupement N-CH₃ (3,92 ppm) *est conforme à ce que l'on peut attendre en présence d'un groupement ester en α de l'azote* (cf p.119). Ceci tend à exclure la structure isomère 52.

CHAPITRE IV

RESULTATS SPECTROSCOPIQUES

- SPECTROGRAPHIE DE RMN du ^1H , du ^{13}C et du ^{77}Se
- SPECTROGRAPHIE UV
- SPECTROGRAPHIE IR

Les déterminations spectroscopiques, réalisées au cours de ce travail ont essentiellement un but analytique ; aussi, aucune considération d'ordre théorique ne sera abordée ici.

IV₁ - SPECTROGRAPHIE DE RMN

Nous présentons successivement les résultats de R.M.N. du ^1H , du ^{13}C et du ^{77}Se éventuellement.

En ce qui concerne la R.M.N. du proton, le solvant utilisé est *le DMSO deutéré pour les acides et le chloroforme deutéré pour tous les autres produits.*

Pour ce qui est de la R.M.N. du ^{13}C et du ^{77}Se , les spectres ont été enregistrés en *découplage total*. Là encore, le solvant utilisé est dans tous les cas le *chloroforme deutéré*. En ^{13}C , il a été rajouté dans certains cas du $\text{Cr}(\text{acac})_3$ pour faire apparaître les signaux des carbones quaternaires qui étaient confondus avec le bruit de fond.

Les résultats spectroscopiques sont rassemblés dans les différents tableaux ou apparaissent sur les schémas.

Méthyl-1 éthoxycarbonyl-2 [1]benzothiéno[2,3-b]pyrrole 21

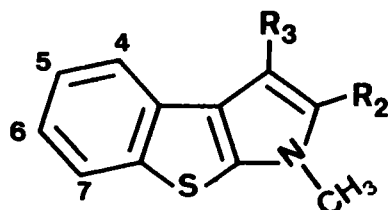
Méthyl-1 carboxy-2 [1]benzothiéno[2,3-b]pyrrole 22

Méthyl-1 acétyl-2 [1]benzothiéno[2,3-b]pyrrole 40

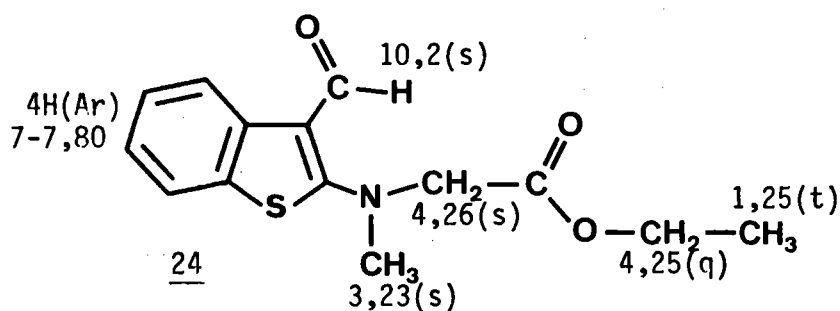
Méthyl-1 acétyl-3 [1]benzothiéno[2,3-b]pyrrole 42

N-(benzo[b]thiényl-2 formyl-3) sarcosinate d'éthyle 24

Tableau XIV : RMN du ^1H de dérivés carbonylés du [1]benzothiéno[2,3-b]pyrrole.



Composé	R ₂	R ₃	N-CH ₃	H _{5,6}	H _{4,7}	ν C=O
<u>21</u>	CO ₂ Et CH ₂ : 4,30(q) CH ₃ : 1,35(t)	H 7,32(s)	4,00(s)	7,15-7,45 (Ar)	7,60-7,90 (Ar)	1687
<u>22</u>	COOH non observé	H 7,22(s)	3,78(s)	7-7,45 (Ar)	7,50-7,80 (Ar)	1660
<u>40</u>	COCH ₃ 2,44(s)	H 7,18(s)	3,93(s)	7-7,30 (Ar)	7,50-7,70 (Ar)	1637
<u>42</u>	H 7,00(s)	COCH ₃ 2,30(s)	3,40(s)	7,10-7,40 (Ar)	H ₄ : 8,7-8,95 (Ar) H ₇ : 7,5-7,75 (Ar)	1640



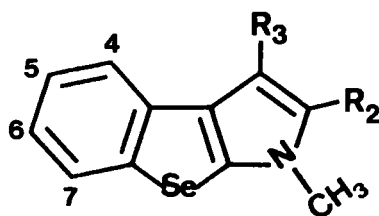
Méthyl-1 éthoxycarbonyl-2 [1]benzosélenolo[2,3-b]pyrrole 25

Méthyl-1 carboxy-2 [1]benzosélenolo[2,3-b]pyrrole 26

Méthyl-1 acétyl-2 [1]benzosélenolo[2,3-b]pyrrole 41

Méthyl-1 acétyl-3 [1]benzosélenolo[2,3-b]pyrrole 43

Tableau XV : RMN du ^1H de dérivés carbonylés du [1]benzosélenolo[2,3-b]pyrrole.



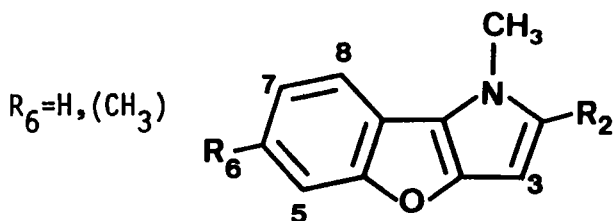
Composé	R ₂	R ₃	N-CH ₃	H _{5,6}	H _{4,7}	ν C=O
<u>25</u>	CO ₂ Et CH ₂ : 4,30(q) CH ₃ : 1,35(t)	H 7,33(s)	3,92(s)	7-7,40 (Ar)	7,5-7,85 (Ar)	1685
<u>26</u>	COOH non observé	H 7,30(s)	3,87(s)	6,90-7,50 (Ar)	7,60-8,00 (Ar)	1658
<u>41</u>	COCH ₃ 2,42(s)	H 7,20(s)	3,90(s)	7-7,35 (Ar)	7,50-7,80 (Ar)	1637
<u>43</u>	H 7,12(s)	COCH ₃ 2,32(s)	3,43(s)	7-7,40 (Ar)	H ₄ :8,85-9,10 (Ar) H ₇ :7,5-7,75 (Ar)	1647

Méthyl-1 (diméthyl-1,6) éthoxycarbonyl-2 [1]benzofuro[3,2-b]pyrrole 28 (31)

Méthyl-1 (diméthyl-1,6) carboxy-2 [1]benzofuro[3,2-b]pyrrole 29 (32)

Méthyl-1 (diméthyl-1,6) acétyl-2 [1]benzofuro[3,2-b]pyrrole 44 (45).

Tableau XVI : RMN du ^1H de dérivés carbonylés du [1]benzofuro[3,2-b]pyrrole.



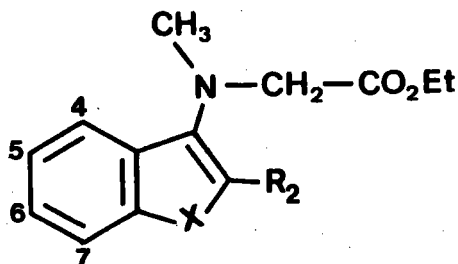
Composé	R_2	H_3	N-CH_3	$\text{H}_{6,7}$	$\text{H}_{5,8}$	$\nu \text{ C=O}$
<u>28</u>	CO_2Et CH_2 : 4,28(q) CH_3 : 1,35(t)	6,77(s)	4,13(s)	7,05-7,35 (Ar)	7,35-7,70 (Ar)	1692
<u>29</u>	COOH non observé	6,65(s)	4,02(s)	7-7,40 (Ar)	7,40-7,80 (Ar)	1678
<u>44</u>	COCH_3 2,38(s)	6,65(s)	4,10(s)	7-7,30 (Ar)	7,30-7,65 (Ar)	1640
<u>31</u>	CO_2Et CH_2 : 4,20(q) CH_3 : 1,25(t)	6,67(s)	4,03(s)	CH_3 : 2,32(s) H_7 : 6,90(d) H_8 : 7,35(d) H_5 : 7,13(s) $\text{J}_{7,8}$: 7,80Hz		1692
<u>32</u>	COOH non observé	6,65(s)	4,00(s)	CH_3 : 2,30(s) H_7 : 6,94(d) H_8 : 7,57(d) H_5 : 7,22(s) $\text{J}_{7,8}$: 7,80Hz		1675
<u>45</u>	COCH_3 2,40(s)	6,61(s)	4,08(s)	CH_3 : 2,40(s) H_7 : 6,95(d) H_8 : 7,40(d) H_5 : 7,16(s) $\text{J}_{7,8}$: 7,80Hz		1640

N-((formyl-2)benzo/[b]furyl-3) sarcosinate d'éthyle 15 (18)

N-((formyl-2)benzo/[b]thiényl-3) sarcosinate d'éthyle 16 (19)

N-((formyl-2)benzo/[b]sélénienyl-3) sarcosinate d'éthyle 17 (20)

Tableau XVII : RMN du ^1H des amines hétérocycliques.



X	composé	R ₂	CO ₂ Et	CH ₂	N-CH ₃	H _{5,6}	H _{4,7}	ν _{C=O} estér
O	<u>15</u>	H 7,12 (s)	CH ₂ : 4,14 (q) CH ₃ : 1,2 (t)	3,93 (s)	2,95 (s)	7,05-7,40 (Ar)	7,45-7,75 (Ar)	1750
	<u>18</u>	CHO 9,83 (s)	CH ₂ : 4,22 (q) CH ₃ : 1,23 (t)	4,40 (s)	3,40 (s)	7-7,45 (Ar)	7,50-7,90 (Ar)	non mesu- ré
S	<u>16</u>	H 6,60 (s)	CH ₂ : 4,16 (q) CH ₃ : 1,21 (t)	3,90 (s)	2,97 (s)	7,20-7,50 (Ar)	7,65-7,95 (Ar)	1750
	<u>19</u>	CHO 10,47 (s)	CH ₂ : 4,2 (q) CH ₃ : 1,25 (t)	4,27 (s)	3,40 (s)	7,20-7,50 (Ar)	7,60-7,95 (Ar)	non mesu- ré
Se	<u>17</u>	H 7,11 (s)	CH ₂ : 4,18 (q) CH ₃ : 1,23 (t)	3,85 (s)	2,94 (s)	7,10-7,50 (Ar)	7,60-7,90 (Ar)	1748
	<u>20</u>	CHO 10,43 (s)	CH ₂ : 4,2 (q) CH ₃ : 1,26 (t)	4,25 (s)	3,37 (s)	7,25-7,55 (Ar)	7,60-7,95 (Ar)	non mesu- ré

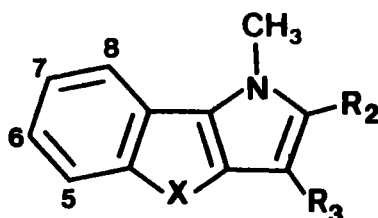
Méthyl-1 éthoxycarbonyl-2 [1]benzothiéno(benzosélénolo) [3,2-b]pyrrole 34, (37)

Méthyl-1 carboxy-2 [1]benzothiéno(benzosélénolo) [3,2-b]pyrrole 35, (38)

Méthyl-1 acétyl-2 [1]benzothiéno(benzosélénolo) [3,2-b]pyrrole 46, (47)

Méthyl-1 acétyl-3 [1]benzothiéno(benzosélénolo) [3,2-b]pyrrole 48, (49)

Tableau XVIII : RMN du ^1H des dérivés carbonylés du [1]benzothiéno(benzosélénolo) [3,2-b]pyrrole.

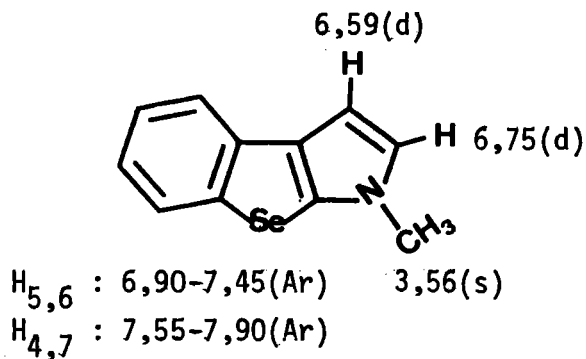
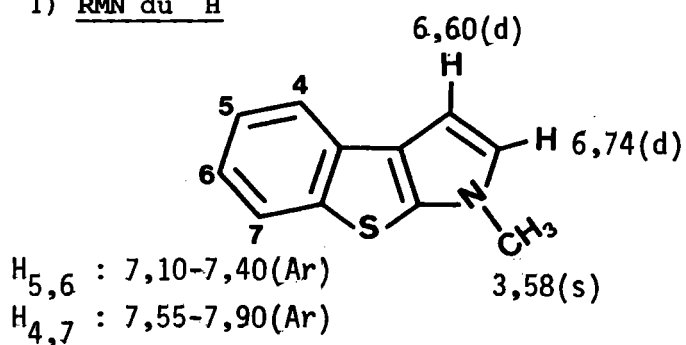


X	Composé	R ₂	R ₃	N-CH ₃	H _{6,7}	H _{5,8}	ν _{C=O}
S	<u>34</u>	CO ₂ Et CH ₂ : 4,26(q) CH ₃ : 1,33(t)	H 7,08(s)	4,25(s)	7-7,40 (Ar)	7,50-7,90 (Ar)	1695
	<u>35</u>	COOH non observé	H 7,04(s)	4,17(s)	7-7,40 (Ar)	7,55-8,00 (Ar)	1678
	<u>46</u>	COCH ₃ 2,45(s)	H 7,05(s)	4,30(s)	7,15-7,45 (Ar)	7,55-8,00 (Ar)	1630
	<u>48</u>	H 7,10(s)	COCH ₃ 2,28(s)	3,80(s)	7-7,35 (Ar)	7,40-7,85 (Ar)	1640
Se	<u>37</u>	CO ₂ Et CH ₂ : 4,28(q) CH ₃ : 1,35(t)	H 7,15(s)	4,30(s)	7-7,45 (Ar)	7,60-8,00 (Ar)	1685
	<u>38</u>	COOH non observé	H 7,07(s)	4,20(s)	6,90-7,45 (Ar)	7,65-8,05 (Ar)	1680
	<u>47</u>	COCH ₃ 2,44(s)	H 7,12(s)	4,33(s)	7-7,45 (Ar)	7,65-8,10 (Ar)	1640
	<u>49</u>	H 7,13(s)	COCH ₃ 2,31(s)	3,85(s)	7-7,40 (Ar)	7,50-7,90 (Ar)	1642

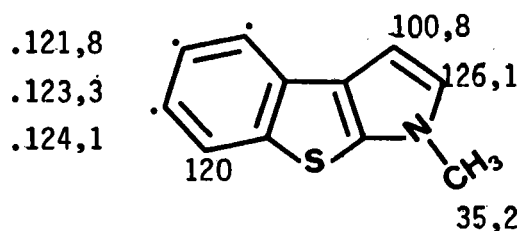
Méthyl-1 / 1 / benzothiéo / 2,3-b / pyrrole 23

Méthyl-1 / 1 / benzosélénolo / 2,3-b / pyrrole 27

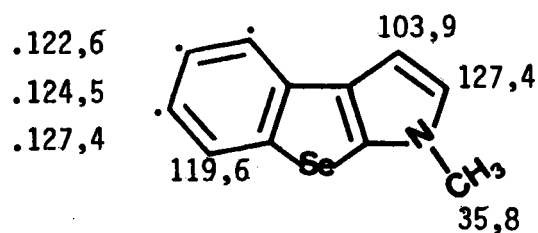
1) RMN du ^1H



2) RMN du ^{13}C



4 C quaternaires :
124,6. 132,5. 133,1. 139.



4 C quaternaires :
118,9. 130,2. 134,3. 141,4.

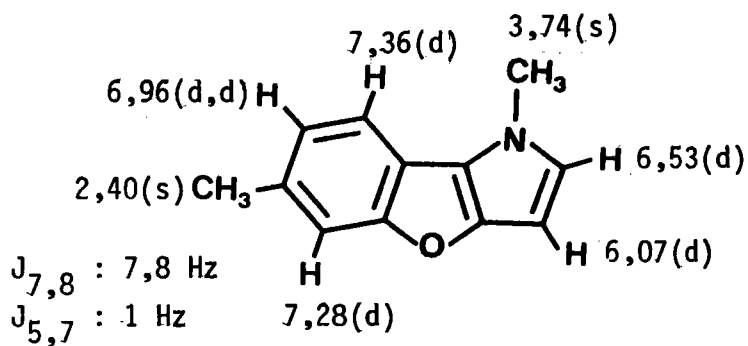
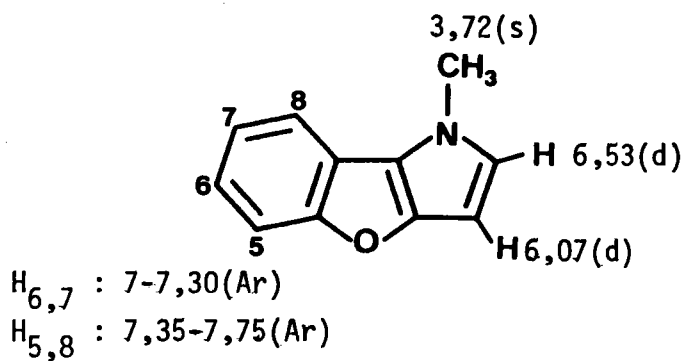
3) RMN du ^{77}Se du composé 27

δ = 390,1 ppm (réf. Me₂Se)

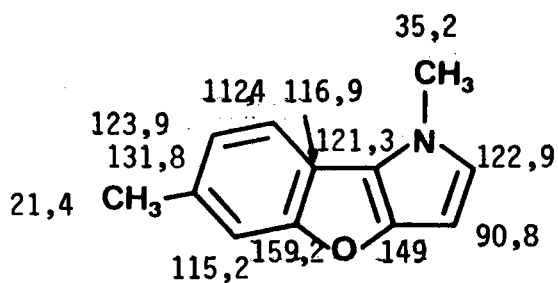
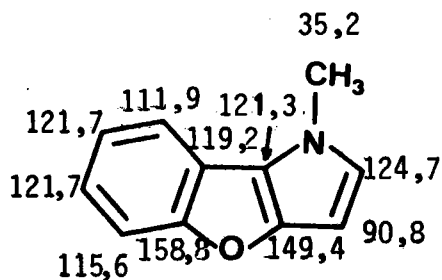
Méthyl-1 [1]benzofuro[3,2-b]pyrrole 30

Diméthyl-1,6 [1]benzofuro[3,2-b]pyrrole 33

1) RMN du ^1H



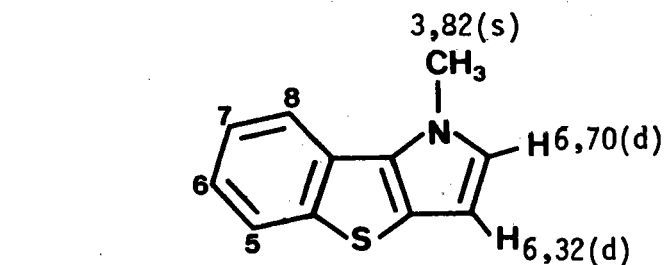
2) RMN du ^{13}C



Méthyl-1 / 1 / benzothiéno / 3,2-b / pyrrole 36

Méthyl-1 / 1 / benzosélénolo / 3,2-b / pyrrole 39

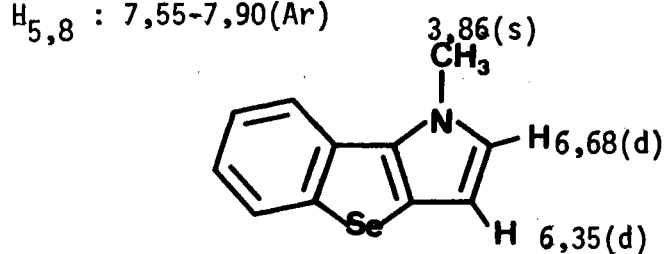
1) RMN du ^1H



$J_{2,3} : 2,7 \text{ Hz}$

H_{6,7} : 7-7,35(Ar)

H_{5,8} : 7,55-7,90(Ar)

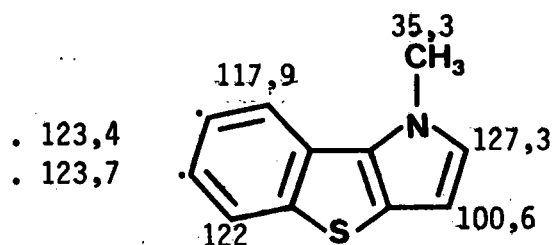


$J_{2,3} : 3 \text{ Hz}$

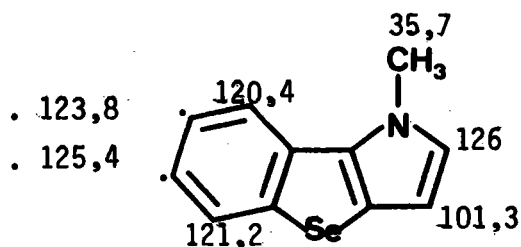
H_{6,7} : 6,90-7,40(Ar)

H_{5,8} : 7,60-7,95(Ar)

2) RMN du ^{13}C



4 C quaternaires :
122,3. 127. 132,7. 142.



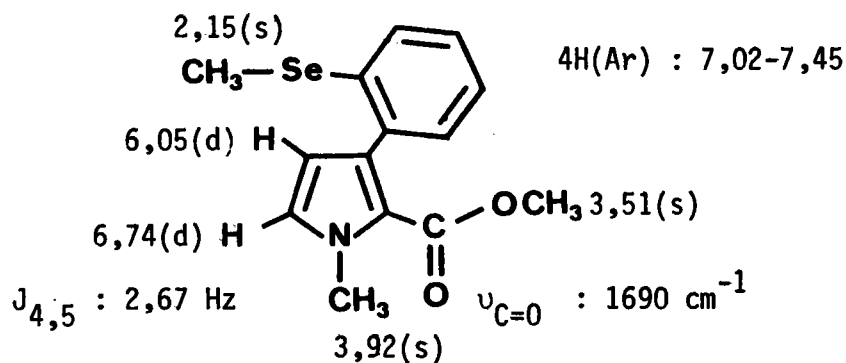
4 C quaternaires :
125,4. 128,6. 133,8. 138,5.

3) RMN du ^{77}Se du composé 39

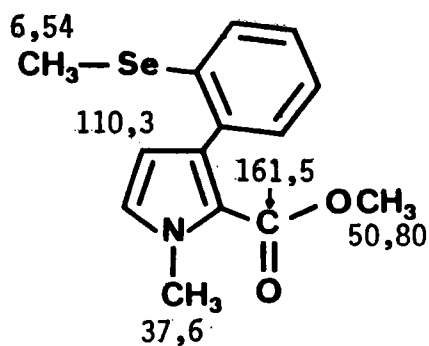
$\delta = 372,7 \text{ ppm (réf. Me}_2\text{Se)}$

Méthyl-1 méthoxycarbonyl-2 o-méthylsélénophényl-3 pyrrole 50

1) RMN du ^1H



2) RMN du ^{13}C



5 C aromatiques : 124,9. 127,4. 127,7. 128. 130,2.

4 C quaternaires : 127. 131,7. 132,5. 137,6.

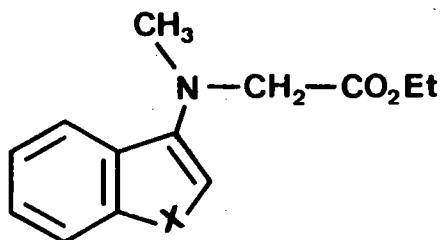
Dans le domaine de la spectrographie de RMN du ^{13}C , les différents déplacements chimiques n'ont pu être attribués dans tous les cas. L'examen des spectres de *dérivés éthoxycarbonyl-2* et celui des spectres non découplés a permis néanmoins d'attribuer sans aucune ambiguïté les déplacements chimiques de quelques carbones et en particulier ceux des carbones -2 et -3. On notera à ce propos que les valeurs obtenues pour ceux-ci sont sensiblement les mêmes dans les annélations $[2,3-b]$ et $[3,2-b]$ au sein d'une même série. Ainsi la RMN du ^{13}C ne permet pas de mettre en évidence une différence de densité électronique sur ces deux carbones suivant l'annélation et par là même d'expliquer le comportement différent des hétérocycles correspondants vis-à-vis de la réaction d'acétylation.

En RMN du ^{77}Se , on observe un déblindage plus important du sélénium pour le composé d'annélation $[2,3-b]$. Cette même constatation a été faite par BAIWIR et coll. ⁽¹⁰²⁾ dans une étude portant sur six composés tricycliques séléniés : différence de 10 à 40 ppm entre les annélations $[2,3-b]$ et $[3,2-b]$.

IV₂ - SPECTROGRAPHIE UV

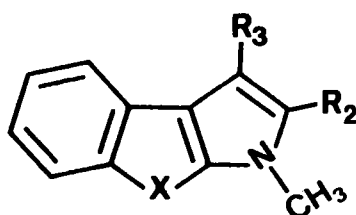
Les spectres UV ont été déterminés dans l'éthanol (95 %) les valeurs des λ_{max} (spectres qualitatifs) sont indiquées dans les différents tableaux, la bande présentant la plus forte intensité est soulignée. En fin de paragraphe, nous avons reporté les courbes $\log \epsilon = f(\lambda)$ relatives aux systèmes tricycliques non substitués.

Tableau XIX : Amines hétérocycliques



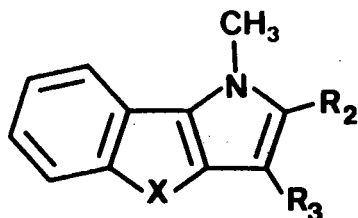
X	Composé	λ max	
O	<u>15</u>	275	<u>225</u>
S	<u>16</u>	302	<u>235</u>
Se	<u>17</u>	310	<u>241</u>

Tableau XX : Dérivés carbonylés de systèmes pyrroliques dans l'annélation [2,3-b]



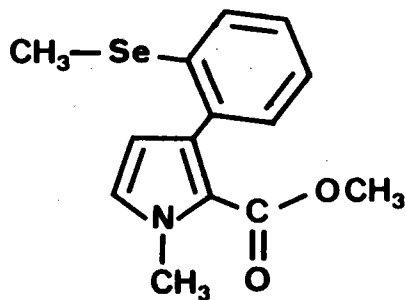
X	Composé	R ₂	R ₃	λ max	
S	<u>21</u>	CO ₂ Et	H	314	<u>240</u>
	<u>22</u>	CO ₂ H	H	310-300	<u>239</u>
	<u>40</u>	COCH ₃	H	325	<u>245</u>
	<u>42</u>	H	COCH ₃	305-295 275	<u>233</u>
Se	<u>25</u>	CO ₂ Et	H	316	<u>244</u>
	<u>26</u>	CO ₂ H	H	313-302	<u>242</u>
	<u>41</u>	COCH ₃	H	333	<u>247</u>
	<u>43</u>	H	COCH ₃	305-297 273	<u>245-237</u>

Tableau XXI : Dérivés carbonylés de systèmes pyrroliques dans l'annélation [3,2-b]



X	Composé	R ₂	R ₃	λ max			
O	<u>28</u>	CO ₂ Et	H	<u>323-315</u>	263-252		
	<u>29</u>	CO ₂ H	H	<u>318-312</u>	260-250		
	<u>44</u>	COCH ₃	H	<u>336</u>	268-258		
O Me-6	<u>31</u>	CO ₂ Et	H	<u>328-320</u>	265-255		
	<u>32</u>	CO ₂ H	H	<u>325-317</u>	265-255		
	<u>45</u>	COCH ₃	H	<u>340</u>	272-262		
S	<u>34</u>	CO ₂ Et	H	333	<u>315-307</u>	275-268	242
	<u>35</u>	CO ₂ H	H	333	<u>313-305</u>	275-268	242
	<u>46</u>	COCH ₃	H		<u>318-310</u>	280-270	246-237
	<u>48</u>	H	COCH ₃		272		<u>253-245</u>
Se	<u>37</u>	CO ₂ Et	H	337	<u>310</u>	278-270	246
	<u>38</u>	CO ₂ H	H	335	<u>308</u>	278-270	246
	<u>47</u>	COCH ₃	H	357	<u>327-317</u>	283-273	248-242
	<u>49</u>	H	COCH ₃		277		<u>260-252</u>

Tableau XXII : *Composé d'ouverture du cycle sélénophénique*



Composé	λ max
<u>50</u>	315-298

Figure 1 : Spectre UV des composés 23 et 27

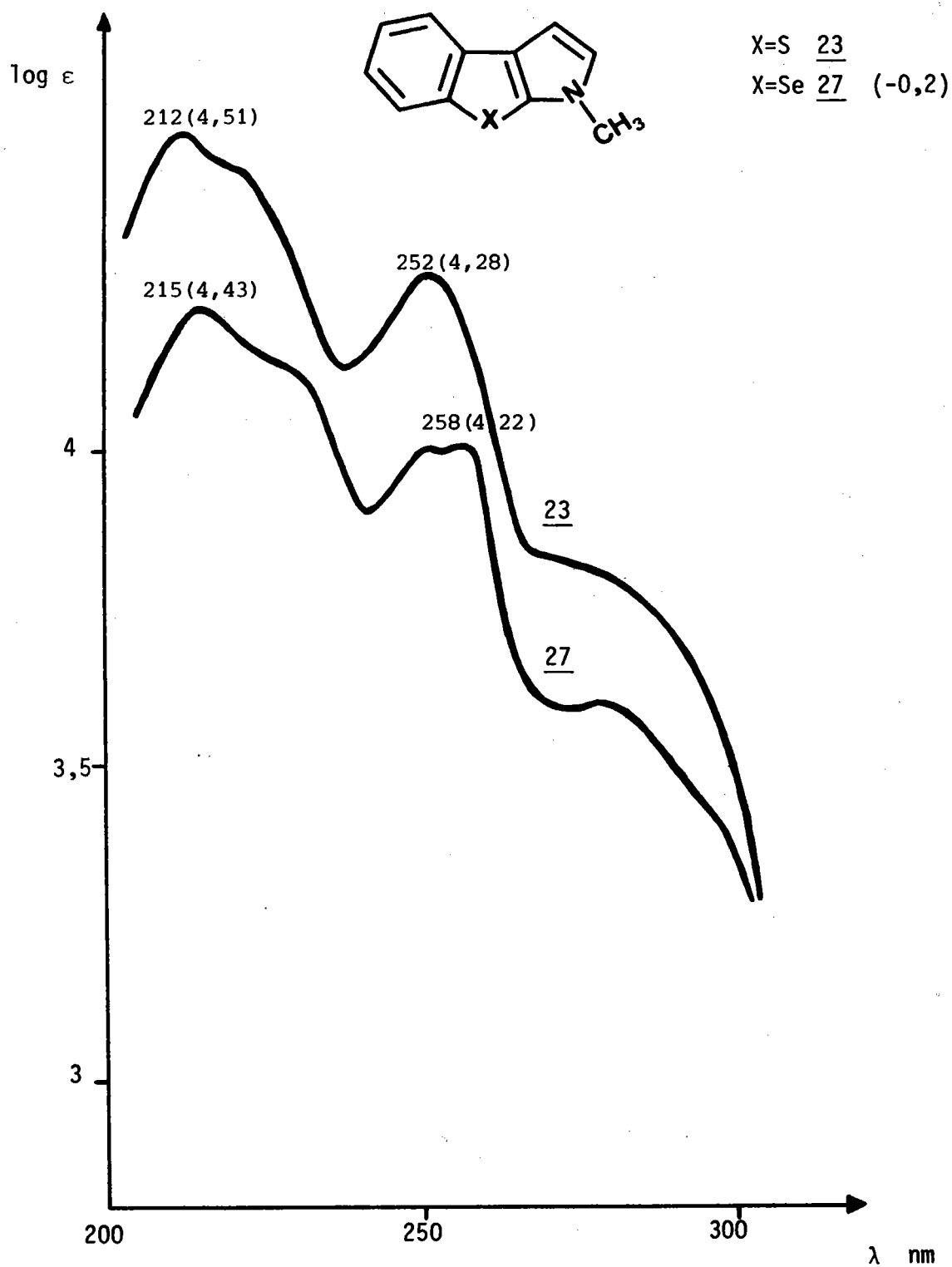


Figure 2 : Spectre UV des composés 30, 36 et 39

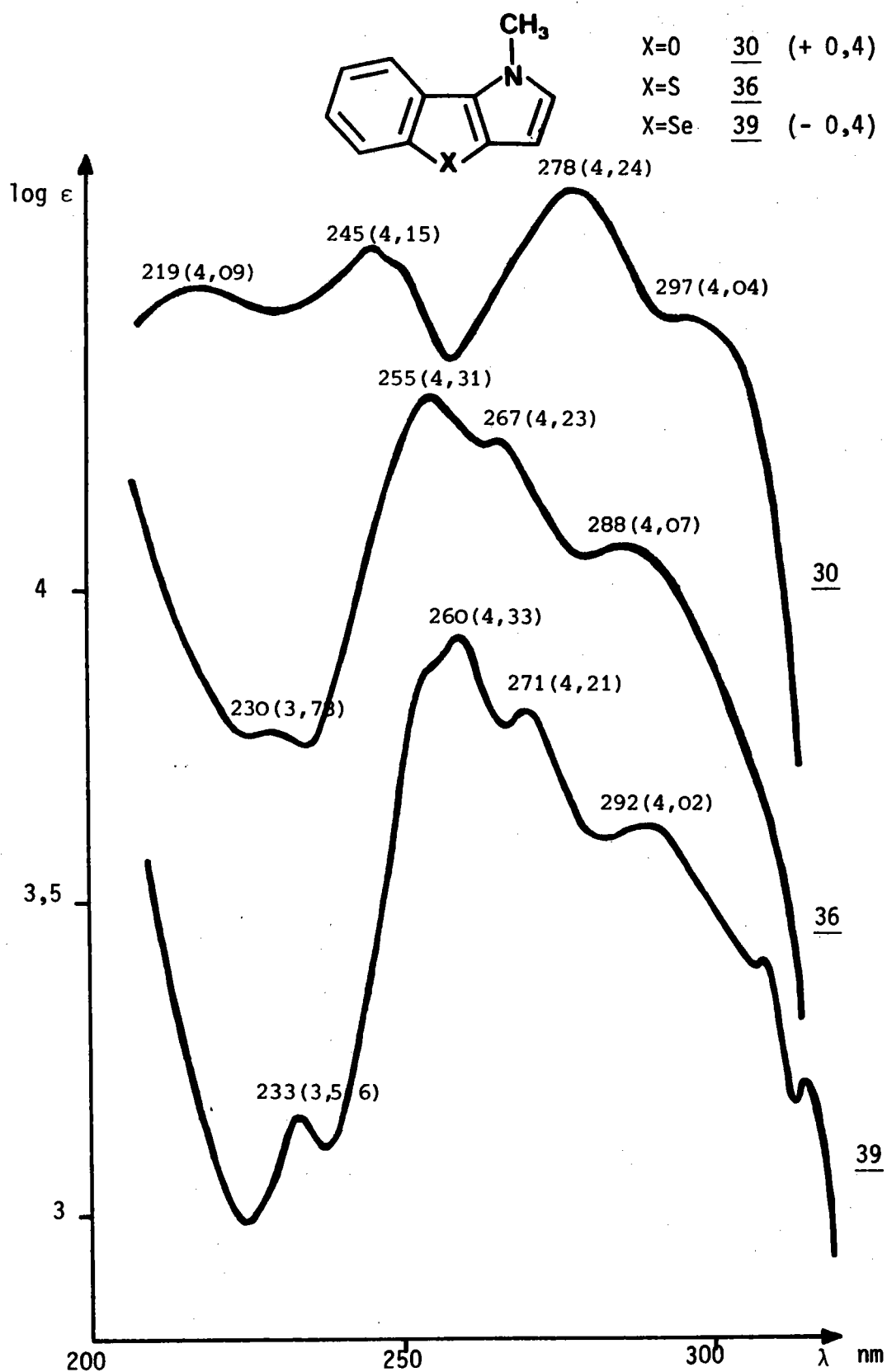


Figure 3 : Spectre UV du phénanthrène

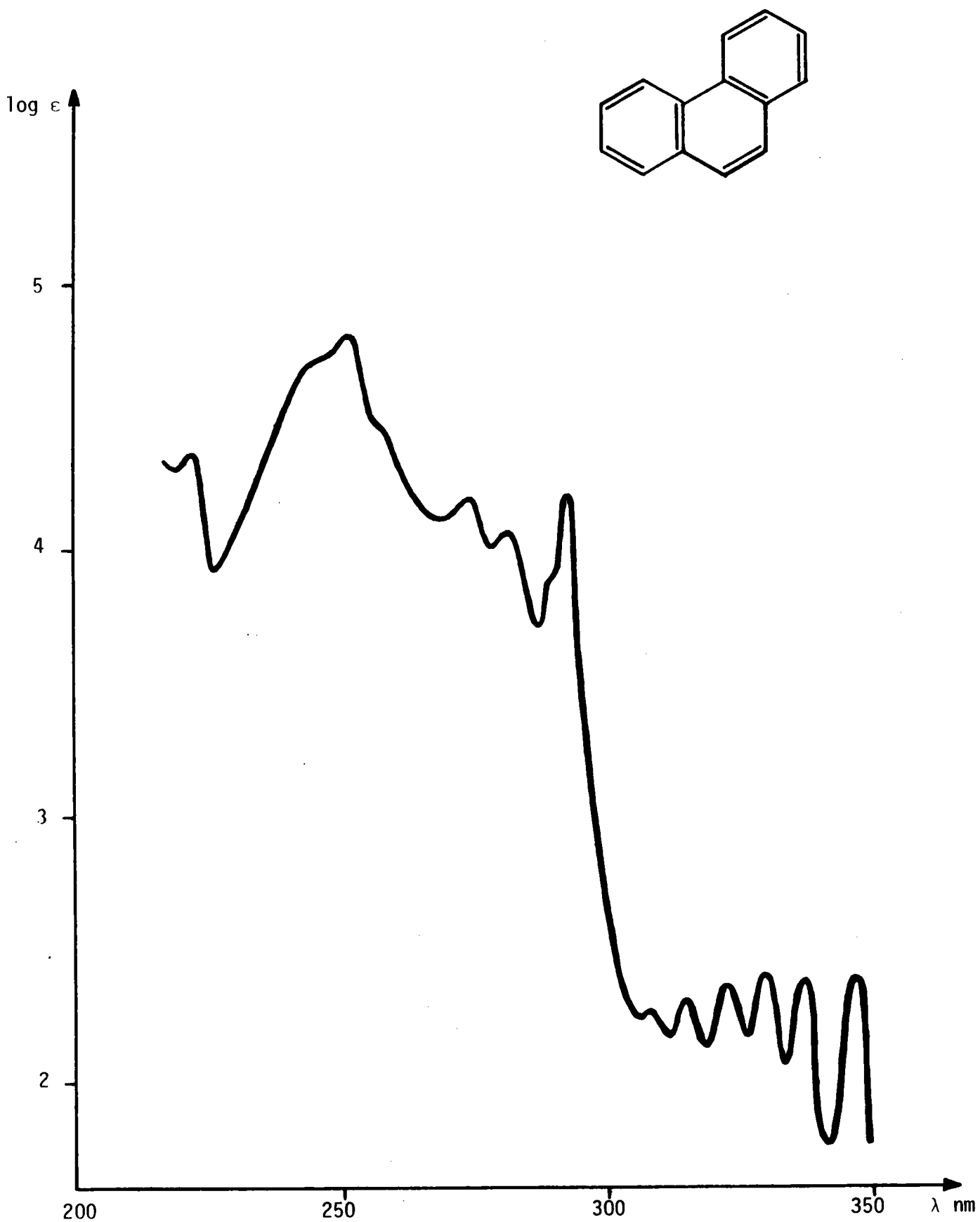
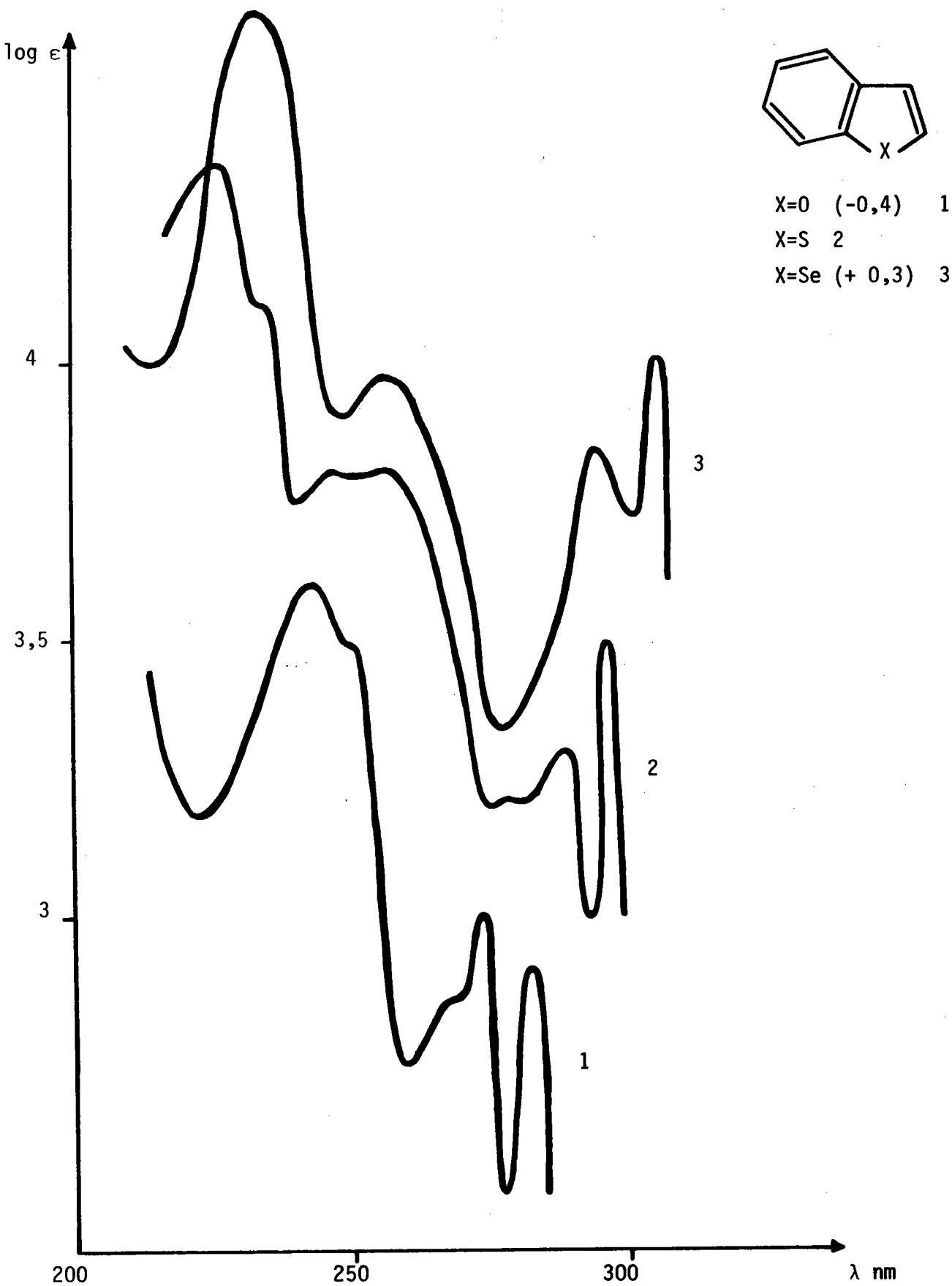


Figure 4 : Spectre UV des benzo[*b*]furanne, thiophène et sélénophène



Sur les figures 1 et 2 sont portés les spectres UV des deux types d'isomères et sur les figures 3 et 4 les spectres de référence du phénanthrène et des benzo[*b*]furanne, thiophène et sélénophène.

En l'absence de tout calcul théorique, il est difficile de se livrer ici à des recherches de corrélations entre ces différentes structures. Du point de vue uniquement analogique et qualitatif, il apparaît que les composés 23 et 27, d'annélation [*2,3-b*] présentent des spectres UV comparables à ceux des benzo[*b*]thiophène et sélénophène. On y note la disparition des structures fines vers 300 nm mais l'allure générale des courbes est conservée entre 200 et 280 nm.

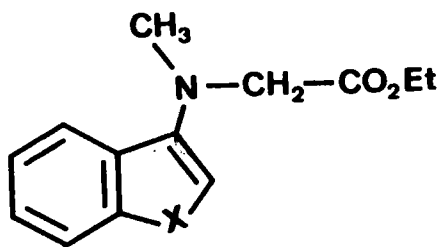
Quant aux composés 30, 36 et 39, d'annélation [*3,2-b*], leurs spectres UV s'apparentent davantage à celui du phénanthrène.

Ces observations néanmoins doivent être considérées avec toute la prudence qu'imposent les raisonnements par analogie et à ce propos, on notera que BAIWIR et coll. ⁽¹³⁶⁾ dans une étude portant sur les six isostères S-Se, Se-Se du phénanthrène ont observé pour leur part et toujours qualitativement, que les spectres UV des composés d'annélation [*2,3-b*] se comparaient très bien à celui du phénanthrène.

IV₃ - SPECTROGRAPHIE IR

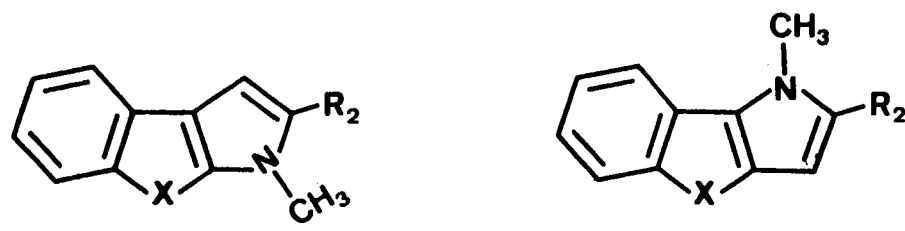
Les spectres sont déterminés en solution dans le CS₂ (composés du tableau XXIII) ou en pastilles de KBr (composés des tableaux XXIV-XXVII). Nous avons porté sur ces tableaux, les bandes relevées dans la région 900-650 cm⁻¹. Les fortes bandes sont représentées en traits gras, les bandes moyennes en traits fins et les bandes faibles en pointillés.

Tableau XXIII : Amines hétérocycliques.



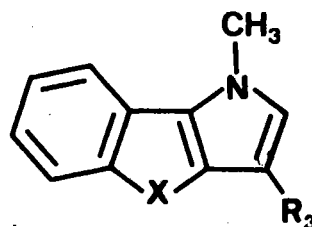
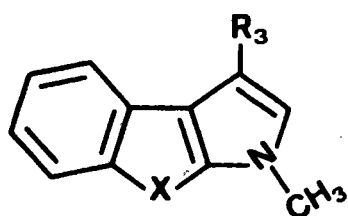
X	Composé	860	820	780	740	700	660
O	<u>15</u>						
S	<u>16</u>						
Se	<u>17</u>						

Tableau XXIV : Systèmes pyrroliques substitués en -2



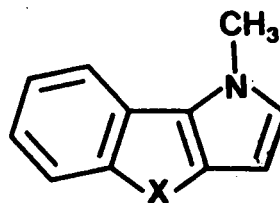
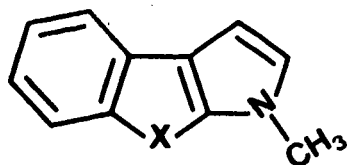
X Annélation	Composé	R ₂	860	820	780	740	700	660
S [<u>2,3-b</u>]	<u>21</u>	CO ₂ Et						
	<u>22</u>	CO ₂ H						
	<u>40</u>	COCH ₃						
Se [<u>2,3-b</u>]	<u>25</u>	CO ₂ Et						
	<u>26</u>	CO ₂ H						
	<u>41</u>	COCH ₃						
O [<u>3,2-b</u>]	<u>28</u>	CO ₂ Et						
	<u>29</u>	CO ₂ H						
	<u>44</u>	COCH ₃						
O Me-6 [<u>3,2-b</u>]	<u>31</u>	CO ₂ Et						
	<u>32</u>	CO ₂ H						
	<u>45</u>	COCH ₃						
S [<u>3,2-b</u>]	<u>34</u>	CO ₂ Et						
	<u>35</u>	CO ₂ H						
	<u>46</u>	COCH ₃						
Se [<u>3,2-b</u>]	<u>37</u>	CO ₂ Et						
	<u>38</u>	CO ₂ H						
	<u>47</u>	COCH ₃						

Tableau XXV : Systèmes pyrroliques substitués en -3.



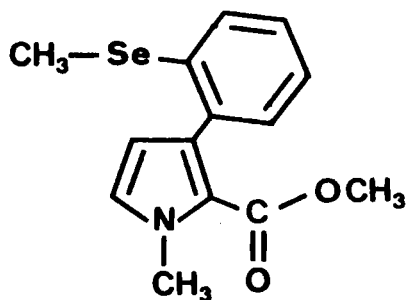
X	Annélation	Composé	860	820	780	740	700	660
S	$\overline{[2,3-b]}$	<u>42</u>						
Se	$\overline{[2,3-b]}$	<u>43</u>						
S	$\overline{[3,2-b]}$	<u>48</u>						
Se	$\overline{[3,2-b]}$	<u>49</u>						

Tableau XXVI : Systèmes pyrroliques non substitués.



X	Annélation	Composé	860	820	780	740	700	660
S	$\overline{[2,3-b]}$	<u>23</u>						
Se	$\overline{[2,3-b]}$	<u>27</u>						
O	$\overline{[3,2-b]}$	<u>30</u>						
O Me-6	$\overline{[3,2-b]}$	<u>33</u>						
S	$\overline{[3,2-b]}$	<u>36</u>						
Se	$\overline{[3,2-b]}$	<u>39</u>						

Tableau XXVII : *Composé d'ouverture du cycle sélénophénique.*



Composé	860	820	780	740	700	660
<u>50</u>						

En spectrographie infrarouge (entre 900 et 650 cm^{-1}) apparaissent les bandes caractéristiques de la substitution du noyau benzénique ; une bande forte vers $750\text{--}760\text{ cm}^{-1}$ pour la disubstitution $-1,2$ et deux bandes respectivement forte et moyenne vers 800 et 860 cm^{-1} pour la trisubstitution $-1,2,4$.

A côté de ces bandes aisément identifiables, aucune corrélation ne peut être établie en ce qui concerne la substitution en -2 ou en -3 de nos composés tricycliques (tableau XXIV et XXV) si ce n'est qu'il apparaît à chaque fois une bande forte, moyenne ou éventuellement faible entre 720 et 740 cm^{-1} .

Les systèmes pyrroliques non substitués (tableau XXVI) présentent dans tous les cas une bande forte vers 700 cm^{-1} qui pourrait être attribuée à la disubstitution $-2,3$ du cycle pyrrolique. On notera à ce propos que la littérature mentionne la présence d'une bande à 754 cm^{-1} pour cette substitution (cf 137) ; nous ne pouvons pour notre part observer cette bande qui, si elle est présente, se confond avec celle de la disubstitution $-1,2$ du noyau benzénique. Une bande de faible intensité apparaît cependant à 740 cm^{-1} pour le composé 33 dans lequel le noyau benzénique est trisubstitué $-1,2,4$.

On notera enfin que pour un substituant donné, les spectres IR des composés à noyau benzo/[b]thiophénique et benzo/[b]sélénophénique *sont pratiquement superposables* ; cette similitude ne se retrouve pas pour les hétérocycles à noyau benzo/[b]furannique.

CHAPITRE V

PARTIE EXPERIMENTALE

V₁ - TECHNIQUES GENERALES UTILISEES

V_{1A} - Méthodes de synthèse

Les techniques usuelles de synthèse ne sont développées que dans le cas où nous y apportons des modifications significatives. Seules les méthodes présentant un caractère particulier feront l'objet de descriptions plus détaillées.

Par le terme "traitements usuels", nous désignerons l'ensemble des opérations suivantes : extraction par un solvant, lavage à l'eau, à la soude ou à l'acide chlorhydrique suivant le cas, séchage sur sulfate de sodium, évaporation du solvant.

V_{1B} - Températures d'ébullition et de fusion

Les températures d'ébullition et de fusion ne sont pas corrigées. Les points de fusion instantanée (Finst) sont déterminés par projection sur banc chauffant KOFFLER, celui-ci étant préalablement étalonné.

V_{1C} - Analyses centésimales

Les analyses centésimales ont été effectuées au laboratoire sur l'analyseur CARLO-ERBA 1106. Les résultats analytiques, constantes physiques et descriptions des différents produits sont présentés sous forme de tableaux.

V_{1D} - Abréviations utilisées

V_{1Da} - Solvants

ac. : acétone
et. : éthanol
me : méthanol
b : benzène
c : cyclohexane
e : éther de pétrole
éth. : éther
b-c : benzène-cyclohexane
b-e : benzène-éther de pétrole

V_{1Db} - Synthèse

Rdt : Rendement
F°C : point de fusion
E/mm : température d'ébullition/pression en mm de mercure

V_{1E} - Techniques chromatographiques

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec du KIESELGEL 60 à raison de 40 à 50 g pour 1 g de produit. L'élution est effectuée par les mélanges éther, éther de pétrole (20 : 80 à 30 : 70) ou éther, cyclohexane dans les mêmes proportions. On prélève des fractions de 30 ml dont la composition est déterminée par chromatographie sur couche mince (CCM). Les échantillons présentant le même R_F sont regroupés.

Pour la chromatographie sur couche mince, nous utilisons les feuilles d'aluminium MERCK pour CCM (0,25 mm de KIESELGEL 60 PF₂₅₄).

En ce qui concerne enfin la chromatographie CCM préparative, nous utilisons des plaques recouvertes de 2 mm de KIESELGEL 60 PF₂₅₄ sur lesquelles nous déposons 150 mg de produit dissous dans le chloroforme. Le solvant d'élution est dans tous les cas le mélange éther, cyclohexane (60 : 40).

V_{1F} - Déterminations spectroscopiques

V_{1Fa} - Les spectres de R.M.N.

Les spectres de R.M.N. du proton sont établis sur appareil PERKIN-ELMER R12 dans le chloroforme deutéré (CDCl_3) avec le TMS comme référence interne. Les acides sont dissous dans le DMSO deutéré.

Les déplacements chimiques ne sont pas extrapolés à dilution infinie et sont donnés en p.p.m.

Les abréviations suivantes ont été utilisées : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (Ar) "Aromatiques".

Les spectres de R.M.N. du ^{77}Se et du ^{13}C sont établis sur appareil BRUKER HF x 90 dans le chloroforme deutéré. Les déplacements chimiques sont donnés respectivement par rapport à Me_2Se utilisé en référence externe et au T.M.S. utilisé en référence interne.

V_{1Fb} - Les spectres I.R.

Ils ont été établis :

- Sur appareil BECKMAN IR 5A en solution dans le disulfure de carbone (CS_2) ou le tétrachlorure de carbone (CCl_4) avec la concentration usuelle de 100 mg/ml (Epaisseur de la cuve 0,1 mm).

- Sur appareil PERKIN-ELMER IR 457 en utilisant la technique du pastillage (KBr).

Les valeurs indiquées sont en cm^{-1} .

V_{1Fc} - Les spectres UV

Ils ont été déterminés sur appareil BECKMAN DB/GT en solution dans l'éthanol à 95 % ou le cyclohexane.

Les λ maximum sont donnés en nanomètres (nm).

V_{1G} - Calculs CNDO

Ces calculs ont été effectués en utilisant la méthode semi empirique SCF LCAO MO faisant intervenir tous les électrons de valence⁽¹³⁸⁾. Les orbitales 3d du soufre⁽¹³⁹⁾ et 4d du sélénium⁽¹⁴⁰⁾ ont été introduites dans ces calculs. Le programme CNDO/₂-3R fourni par le "Quantum Chemistry Program Exchange"⁽¹⁴¹⁾ a été utilisé et adapté à l'appareil IBM 370-158 de l'Université de LIEGE.

V₂ - SYNTHÈSE DES MATIÈRES PREMIÈRES

V_{2A} - Synthèse des 2H benzo[⁻b]furannone-3, 1 ;
méthyl-6 2H benzo[⁻b]furannone-3, 2 ; 2H benzo[⁻b]
sélénophénone-3, 3

La synthèse est faite à partir d'acides carboxy-2 aryloxy ou arylsélénoacétiques selon les processus décrits⁽¹⁴²⁾.

V_{2B} - Synthèse du sarcosinate d'éthyle

- chlorhydrate de l'ester⁽¹¹⁰⁾

Dans un tricol contenant une suspension de 10 g de sarcosine dans 50 ml d'alcool absolu, on fait passer sans refroidir le mélange, un courant de HCl gazeux jusqu'à ce que l'alcool soit saturé. La solution à ce moment devient limpide. On chauffe alors 2 heures au reflux de l'alcool. Après refroidissement et distillation du solvant, on recueille le chlorhydrate de l'ester (Rdt : 75 %).

V_{2D} - Synthèse des méthyl-3 benzo/[b]furanne 4, thiophène 5 et sélénophène 6.

- Synthèse des composés 4 et 6

0,3 mole de magnésium sont introduits dans un tricol contenant 200 ml d'éther anhydre. On fait passer à travers cette suspension un léger courant de bromure de méthyle sous bonne agitation. Quand la réaction démarre, on plonge le tricol dans de la glace et on augmente le débit de bromure de méthyle. La réaction est terminée quand il n'y a plus trace de magnésium au fond du ballon.

On introduit alors au goutte à goutte 0,1 mole de benzo/[b]furannone-3 ou sélénophénone-3 en solution dans de l'éther anhydre. L'addition terminée, on porte le mélange au reflux pendant 1 semaine. Le magnésien est alors décomposé dans de l'eau glacée puis acidifié. Après les traitements usuels, on isole après 2 distillations (dont la 2ème sur sodium) les composés 4 et 6 avec des rendements de l'ordre de 50 %.

- Synthèse du composé 5

Le méthyl-3 benzo/[b]thiophène 5 est préparé à partir de thiophénol et de bromacétone selon le processus décrit⁽¹¹⁵⁾.

V_{2E} - Synthèse des bromo-2 formyl-3 benzo/[b]thiophène 13 et sélénophène 14 ainsi que du complexe de SOMMELET 12

Les composés 13 et 14 sont préparés à partir des méthyl-3 benzo/[b]thiophène 5 et sélénophène 6 suivant les procédés décrits^(113,114).

Le complexe de SOMMELET 12 a été préparé de la même façon à partir du méthyl-3 benzo/[b]furanne 4.

V_{2F} - Synthèse du formyl-2 diméthylacétal bromo-3 méthyl-6
benzo/[b]furanne 9a et du formyl-2 diéthylacétal chloro-3
benzo/[b]sélénophène 11a

Un mélange de 0,1 mole de composé aldéhydique, 0,15 mole d'orthoformiate de méthyle (ou d'éthyle) et 1g de bisulfate de potassium dans 50 ml d'alcool absolu est porté à reflux pendant 4 à 5 jours. Le mélange réactionnel est alors versé dans de l'eau glacée. Après traitements usuels, on isole par distillation sous pression réduite les composés diacétaliques correspondants avec un rendement de 70 à 80%.

V₃ - Condensation du sarcosinate d'éthyle sur les aldéhydes
vinyliques β halogénés.

V_{3A} - Condensation sur les bromo-2 formyl-3 benzo/[b]thiophène 13
et sélénophène 14

Un mélange de 0,02 mole de composé 13 ou 14, 0,02 mole de triéthylamine et 0,02 mole de sarcosinate d'éthyle dans 60 ml de xylène est chauffé au reflux pendant 20 heures sous agitation. Après refroidissement, on filtre le bromhydrate de triéthylamine et concentre les eaux mères.

En série sulfurée, le résidu est repris au benzène et traité à froid au tertiobutylate de potassium pendant 1/4 d'heure. Le mélange est alors versé dans de l'eau et extrait à l'éther.

Après les traitements usuels, on obtient les esters tricycliques 21 et 25 par recristallisation respectivement dans l'acétone et l'alcool (Rdt : 30 - 35 %).

V_{3B} - Condensation sur les formyl-2 chloro(bromo)-3 benzo/ˉb_/
furannes 7, 8, 9

Un mélange de 0,02 mole des composés 7, 8 ou 9 et 0,04 mole de sarcosinate d'éthyle dans 100 ml de xylène est chauffé au reflux pendant 45 à 60 mn. Après refroidissement, on verse dans de l'eau et extrait à l'éther. Après les traitements usuels, on isole par recristallisation dans l'alcool, les esters tricycliques 28 ou 31 (Rdt : 30 - 35 %).

V₄ - Condensation du sarcosinate d'éthyle sur les 2H benzo/ˉb_/
furannone-3, thiophénone-3 et sélénophénone-3

Un mélange de 0,1 mole de cétone hétérocyclique, 0,5 g d'acide p-toluènesulfonique et 0,15 mole de sarcosinate d'éthyle dans 125 ml de xylène est chauffé au reflux pendant 1 semaine. Le troisième jour, on rajoute au mélange 0,15 mole de sarcosinate d'éthyle. Après refroidissement, on porte au congélateur pour quelques heures. On filtre alors le précipité apparu (diméthyl-1,4 dioxo-2,5 pipérazine) et concentre les eaux mères. Le résidu est soit distillé sous grand vide (10^{-2} mm), soit chromatographié sur colonne et conduit aux amines hétérocycliques 15, 16 et 17 (Rdt : 52-55 %).

V₅ - Formylation du N-(benzo/ˉb_/furyl-3) sarcosinate d'éthyle 15
et de ses analogues sulfuré 16 et sélénié 17

0,02 mole d'amine hétérocyclique 15, 16 ou 17 dans 5 ml de D.M.F. sont mis sous agitation dans un bain de glace. On additionne alors très lentement 0,022 mole de POCl₃ et on laisse ensuite agiter pendant 2-3 heures à température ambiante. Le mélange est versé dans de l'eau glacée puis neutralisé à l'acétate de sodium. Après les traitements usuels, on obtient le N-(formyl-2 benzo/ˉb_/furyl-3) sarcosinate d'éthyle 18 ou ses analogues sulfuré 19 et sélénié 20.

Ces composés ne sont pas purifiés et sont utilisés tels quels pour la réaction de cyclodeshydratation.

V₆ - Cyclisation des composés 18, 19 et 20, accès aux esters
tricycliques 28, 34 et 37

Une solution de 0,02 mole de composé 18, 19 ou 20 dans 50 ml d'alcool absolu est agitée dans un bain de glace. On y ajoute goutte à goutte 0,02 mole d'éthylate de sodium en solution dans un peu d'alcool absolu. L'ester pyrrolique 28, 34 ou 37 précipite rapidement. Après quelques minutes, on retire le bain de glace et laisse agiter pendant 1 à 2 heures à température ambiante. On refroidit dans de la glace salée pour terminer la cristallisation et filtre les composés 28, 34 ou 37. Les eaux mères sont saponifiées et après les traitements relatifs à cette réaction, on isole entre 15 et 20 % des acides correspondants. Le rendement global de la réaction de cyclisation est de 42 à 46 % par rapport aux amines hétérocycliques 15, 16 et 17.

V₇ - Saponification des esters

On ajoute à une solution alcoolique d'ester pyrrolique, 1,1 équivalents de soude en solution dans un peu d'eau et on chauffe à reflux pendant 1 heure. Le mélange, après refroidissement, est versé dans de l'eau. Si le sel obtenu n'est pas très propre, on traite au noir animal ou extrait les insaponifiables. Après traitements usuels et acidification par HCl dilué à 10 %, on filtre les acides correspondants (Rdt : 80-90 %).

V₈ - Décarboxylation des acides

5g d'acide sont dissous dans 50 ml de quinoléine en présence d'un équivalent de bronze de cuivre. On porte à ébullition pendant 1 heure. Après refroidissement, on verse dans de l'eau acidulée et on laisse agiter pendant quelques minutes. Après les traitements usuels, on isole les composés pyrroliques par distillation (Rdt : 60-80 %).

V₉ - Acétylation des composés pyrroliques 23, 27, 30, 33, 36 et 39

V_{9A} - Acétylation par l'anhydride acétique

Seuls les composés 30 et 33 ont pu être acétylés par cette méthode.

Une solution de 1g de composé 30 ou 33 dans 20 ml d'anhydride acétique est chauffée à reflux pendant une nuit. Le mélange est alors concentré et le résidu recristallisé dans l'alcool (Rdt : 15-20 %).

V_{9B} - Acétylation par ClAc, AlCl₃

Une solution de 1g de composé pyrrolique dans 20 ml de CH₂Cl₂ est refroidie dans un bain de glace sous agitation. On ajoute alors 1 équivalent de chlorure d'acétyle puis 1 équivalent de chlorure d'aluminium. On laisse revenir à température ambiante puis chauffe 4 heures à reflux. Après refroidissement, on verse dans de l'eau acidulée et extrait au chloroforme. Après évaporation de celui-ci, on recueille les produits d'acétylation correspondants.

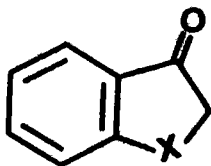
Seuls les composés 30 et 33 (série oxygénée) conduisent à une acétylation univoque en position -2. Les séries sulfurées et sélénées (23, 27, 36 et 39) fournissent un mélange de dérivés acétylés en position -2 ou -3. Leur séparation est effectuée sur plaque de 2 mm de KIESELGEL PF₂₅₄ dans les conditions décrites en début de chapitre. Les dérivés acétylés en -2 présentent un R_f compris entre 0,56 et 0,60 ; leurs isomères acétylés en -3 ont par contre un R_f compris entre 0,11 et 0,15, ce qui rend leur séparation relativement aisée (Rdt : 40 - 50 %).

V₁₀ - Lithiation des composés pyrroliques 23, 27, 30, 33, 36 et 39

La métallation des composés 23, 30, 33, 36 et 39 est conduite au sein de l'éther à reflux (24 h) en présence de 1,1 équivalents de MeLi. Après acétylation du lithien au moyen du N,N-diméthylacétamide, on obtient après les traitements usuels et uniquement dans la série oxygénée (30, 33) les dérivés correspondants acétylés en position -2 (Rdt : 15-20%). Les séries sulfurées et sélénées (23, 36, 39) ne réagissent pas dans ces conditions.

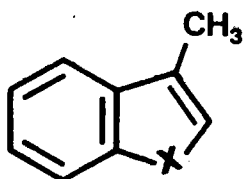
La métallation du composé séléné 27 est conduit au sein de l'éther à -80°C en présence de 1,1 équivalent de MeLi. Le mélange est ensuite agité 2 heures jusqu'à température ambiante. Le lithien est alors carbonaté et l'acide correspondant estérifié au diazométhane. L'ester d'ouverture, recristallisé dans l'éther, est obtenu avec 60 % de rendement global.

Tableau descriptif n° 1 : les cétones hétérocycliques



X	Formule (Masse molaire)	Aspect	F°C	R.M.N. (CDCl ₃)
O	C ₈ H ₆ O ₂ (134)	cristaux incolores (me)	100 100(84)	CH ₂ (s) : 4,55 4H (Ar) : 6,9-7,7
O,Me-6	C ₉ H ₈ O ₂ (148)	cristaux incolores (me)	84	CH ₂ (s) : 4,58 CH ₃ (s) : 2,4 3H(Ar) : 6,9-7,6
S	C ₈ H ₆ OS (150)	cristaux jaune pâle (me)	70 71(143)	CH ₂ (s) : 3,7 4H(Ar) : 6,9-7,8
Se	C ₈ H ₆ OSe (197)	cristaux jaune pâle (b-e)	75 75(85)	CH ₂ (s) : 3,8 4H(Ar) : 7-7,7

Tableau descriptif n° 2 : les méthyl-3 benzo[*b*]hétérocycles



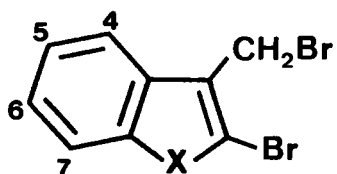
X=O 4

X=S 5

X=Se 6

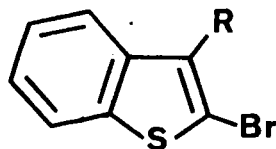
Composé	Formule (Masse molaire)	Aspect	E/ mm	R.M.N. (CDCl ₃)
<u>4</u>	C ₉ H ₈ O (132)	liquide incolore	80/18 90/23(144)	CH ₃ (s) : 2,2 5H(Ar) : 7,1-7,6
<u>5</u>	C ₉ H ₈ S (148)	liquide incolore	120/18 80/1(115)	CH ₃ (s) : 2,32 5H(Ar) : 7,1-7,7
<u>6</u>	C ₉ H ₈ Se (195)	liquide incolore	135/18 135/15(145)	CH ₃ (s) : 2,3 5H(Ar) : 7,1-7,8

Tableau descriptif n°3 : les dérivés halogénés des méthyl-3
benzo[*b*]hétérocycles.



X = O 4a

X = Se 6a



R=CH₃ 5a

R=CH₂Br 5b

Composé	Formule (Masse molaire)	Aspect	E/mm	F°C	R.M.N. (CDCl ₃)
<u>4a</u>	C ₉ H ₆ Br ₂ O (290)	cristaux incolores (Eth.)		61 60 (146)	CH ₂ (s) : 4,5 4H (Ar) : 7,15-7,70
<u>5a</u>	C ₉ H ₇ BrS (227)	huile jaune pâle	130/3 130/4,5 (147)		CH ₃ (s) : 2,3 4H (Ar) : 7,1-7,6
<u>5b</u>	C ₉ H ₅ Br ₂ S (385)	aiguilles incolores (AcOEt)		104 104,5- 105 (113)	CH(s) : 7,05 H ₅ +H ₆ (Ar) : 7,3-7,55 H ₇ (Ar) : 7,6-7,85 H ₄ (Ar) : 8,35-8,55
<u>6a</u>	C ₉ H ₆ Br ₂ Se (353)	aiguilles incolores (b-e)		98 100 (114)	CH ₂ (s) : 4,6 H ₅ +H ₆ (Ar) : 7,2-7,45 H ₄ +H ₇ (Ar) : 7,6-7,9

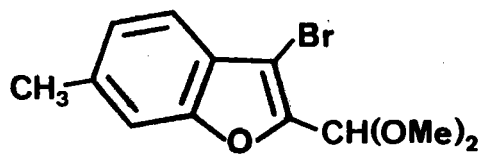
Tableau descriptif n° 4 : les aldéhydes vinyliques β halogénés

Composé	Formule (Masse molaire)	Aspect	Rdt% (*)	F°C	R.M.N.(CDCl ₃)
<u>7</u>	C ₉ H ₅ ClO ₂ (180,5)	cristaux jaune pâle (me)	75	71 72(84)	4H(Ar) : 7,2-7,7 CHO(s) : 10,5
<u>8</u>	C ₉ H ₅ BrO ₂ (225)	cristaux jaune pâle (éth.)	80	82 82(148)	4H(Ar) : 7,2-7,7 CHO(s) : 9,95
<u>9</u>	C ₁₀ H ₇ BrO ₂ (239)	cristaux jaune pâle (et)	76	102	CH ₃ (s) : 2,5 3H(Ar) : 7,05-7,6 CHO(s) : 9,93
<u>10</u>	C ₉ H ₅ BrOS (241)	Aiguilles incolores (et)		118(149)	H ₅ +H ₆ (Ar) : 7,35-7,6 H ₄ +H ₇ (Ar) : 7,7-8,05 CHO(s) : 10,25
<u>11</u>	C ₉ H ₅ ClOSe (243,5)	cristaux jaune orangé (et)	72	82 83(85)	H ₅ +H ₆ (Ar) : 7,2-7,6 H ₄ +H ₇ (Ar) : 7,65-8,1 CHO(s) : 10,2
<u>12</u>	C ₁₅ H ₁₈ Br ₂ N ₄ O (430)	solide gris clair	56 (2 étapes)		
<u>13</u>	C ₉ H ₅ BrOS (241)	paillettes incolores (ac)	47 (3 étapes)	E ₁ :150°C 173 70(150) 73(113)	H ₅ +H ₆ (Ar) : 7,2-7,5 H ₇ (Ar) : 7,55-7,8 H ₄ (Ar) : 8,55-8,75 CHO(s) : 10,2
<u>14</u>	C ₉ H ₅ BrOSe (288)	cristaux jaune pâle (et)	19 (3 étapes)	140 142(114)	H ₅ +H ₆ (Ar) : 7,2-7,5 H ₇ (Ar) : 7,6-7,85 H ₄ (Ar) : 8,62-8,87 CHO(s) : 10,15

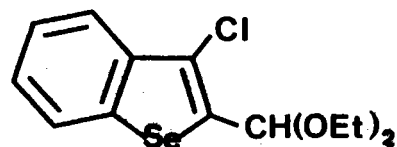
(*) les rendements sont calculés à partir des produits de départ du tableau X

(p. 82).

Tableau descriptif n° 5 : les dérivés diacétaliques



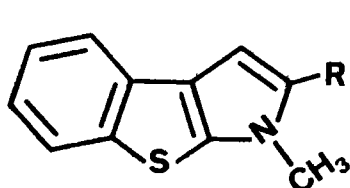
9a



11a

Composé	Formule (Masse molaire)	Aspect	Rdt%	E/mm	R.M.N. (CDCl ₃)
<u>9a</u>	C ₁₂ H ₁₃ BrO ₃ (285)	liquide jaune pâle	82	145/2	CH ₃ (s) : 2,46 (OCH ₃) ₂ (s) : 3,38 CH (s) : 5,5 3H (Ar) : 7-7,5
<u>11a</u>	C ₁₃ H ₁₅ ClO ₂ Se (317,5)	liquide jaune pâle	85	160/2	CH ₃ (t) : 1,2 CH ₂ (q) : 3,67 CH (s) : 5,88 H ₅ +H ₆ (Ar) : 7,2-7,5 H ₄ +H ₇ (Ar) : 7,7-7,95

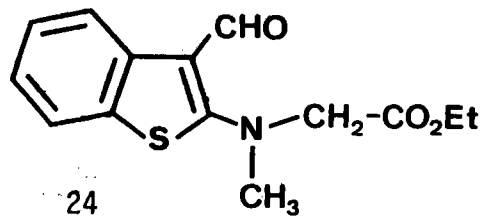
Tableau descriptif n° 6 : Synthèses réalisées aux dépens du
bromo-2 formyl-3 benzo[*b*]thiophène 13



R=CO₂Et 21

R=CO₂H 22

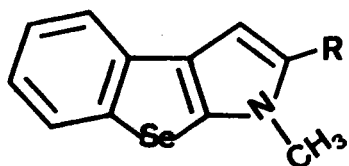
R=H 23



24

Composé	Formule (Masse molaire)	Aspect	Rdt%	F°C	C% H% N%		
					cal.	tr.	
<u>21</u>	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂ S (259,06)	cristaux jaune pâle (ac)	26	120	cal.	64,85	5,02
					tr.	64,37	5,17
<u>22</u>	C ₁₂ H ₉ NO ₂ S (231,06)	poudre incolore (b)	80	264	cal.	62,32	3,90
					tr.	61,99	3,71
<u>23</u>	C ₁₁ H ₉ NS (187,25)	cristaux incolores (et)	74	76	cal.	70,55	4,84
					tr.	70,66	4,82
<u>24</u>	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ S (277,06)	NON PURIFIE					

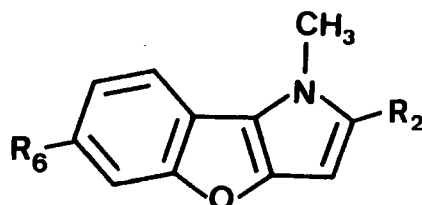
Tableau descriptif n° 7 : Synthèses réalisées aux dépens du bromo-2
formyl-3 benzo[*b*]sélénophène 14



R=CO₂Et 25
R=CO₂H 26
R=H 27

Composé	Formule (Masse molaire)	Aspect	Rdt%	F°C	C%	H%	N%
					cal.	tr.	
<u>25</u>	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂ Se (305,96)	paillettes jaune pâle (et)	32,5	135	54,91	4,25	4,57
					54,83	4,26	5,00
<u>26</u>	C ₁₂ H ₉ NO ₂ Se (277,96)	poudre incolore (b)	83	252	51,80	3,24	5,04
					51,83	3,26	4,96
<u>27</u>	C ₁₁ H ₉ NSe (234,14)	paillettes incolores (et)	65,3	72	56,42	3,87	5,98
					56,76	3,58	5,90

Tableau descriptif n° 8 : Synthèses réalisées aux dépens des
formyl-2 bromo(chloro)-3 benzo[*b*]furannes
7, 8, 9.



$R_6 = H$

$R_2 = CO_2Et$ 28 : $R_5 = CH_3$

$R_2 = CO_2H$ 29

$R_2 = H$ 30

$R_2 = CO_2Et$ 31

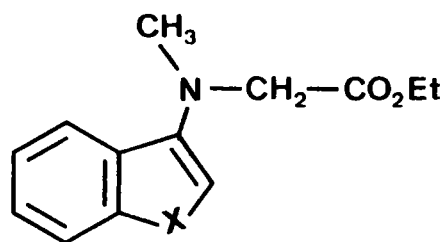
$R_2 = CO_2H$ 32

$R_2 = H$ 33

Composé	Formule (Masse molaire)	Aspect	Rdt%	F°C	C%	H%	N%
<u>28</u>	$C_{14}H_{13}NO_3$ (243,25)	Paillettes jaune pâle (et)	28	103	cal. 69,12 tr. 68,82	5,39 5,29	5,76 5,85
<u>29</u>	$C_{12}H_9NO_3$ (215,19)	Poudre incolore (b)	88	260	cal. 66,97 tr. 64,82 (*)	4,21 3,76	6,50 6,13
<u>30</u>	$C_{11}H_9NO$ (171,18)	cristaux incolores (et)	62	65	cal. 77,18 tr. 76,91	5,30 5,32	8,18 8,03
<u>31</u>	$C_{15}H_{15}NO_3$ (257,28)	paillettes jaune pâle (et)	37	129	cal. 70,02 tr. 70,06	5,88 6,00	5,44 5,39
<u>32</u>	$C_{13}H_{11}NO_3$ (229,22)	poudre incolore (b)	85	265	cal. 68,11 tr. 66,28 (*)	4,84 4,34	6,11 5,52
<u>33</u>	$C_{12}H_{11}NO$ (185,22)	cristaux incolores (et)	80	69	cal. 77,81 tr. 77,69	5,99 5,92	7,56 7,60

(*) Malgré de nombreuses purifications, nous n'avons jamais pu obtenir d'analyses plus correctes pour ces acides.

Tableau descriptif n° 9 : Synthèses réalisées aux dépens des 2H
benzo[b]hétérocyclanones-3



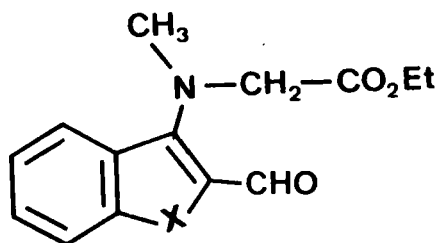
X=O 15

X=S 16

X=Se 17

Composé	Formule (Masse molaire)	Aspect	Rdt%	E/mm 20° n _D	C%	H%	N%
<u>15</u>	C ₁₃ H ₁₅ NO ₃ (233,27)	liquide jaunâtre	53	120/0,01 1,5458	cal. 66,94 tr. 66,41	6,48 6,21	6,00 5,81
<u>16</u>	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ S (249,33)	liquide jaunâtre sirupeux	52	140/0,01 1,5849	cal. 62,63 tr. 62,85	6,06 6,05	5,62 5,74
<u>17</u>	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ Se (296,21)	liquide jaune orange sirupeux	55	145/0,01 trop visqueux	cal. 52,70 tr. 52,60	5,10 5,22	4,73 4,98

Tableau descriptif n°10 : Formylation des composés 15, 16 et 17



X=O 18

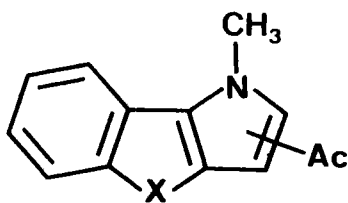
X=S 19

X=Se 20

Composé	Formule (Masse Molaire)	Aspect
<u>18</u>	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ (261)	non purifié (*)
<u>19</u>	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ S (277)	non purifié (*)
<u>20</u>	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ Se (324)	non purifié (*)

(*) Les spectres de RMN de ces composés sont détaillés au chapitre IV (p. 121).

Tableau descriptif n° 13 : Acétylation des composés 30, 33, 36 et 39

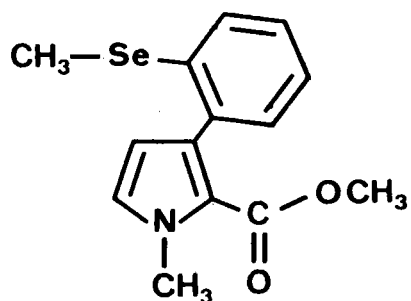


Ac-2 : X=O 44
X=O(Me-6) 45
X=S 46
X=Se 47

Ac-3 : X=S 48
X=Se 49

Composé	Formule (Masse Moléculaire)	Aspect	Rdt%	F°C			
					C%	H%	N%
<u>44</u>	C ₁₃ H ₁₁ NO ₂ (213,22)	paillettes incolores (me)	45	130	cal. 73,22 tr. 73,59	5,20 4,88	6,56 6,62
<u>45</u>	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂ (227,25)	cristaux incolores (et)	48	138	cal. 73,99 tr. 73,76	5,77 5,54	6,16 6,13
<u>46</u>	C ₁₃ H ₁₁ NOS (229,28)	aiguilles incolores (et)	17	183	cal. 68,09 tr. 68,28	4,84 4,40	6,10 6,09
<u>47</u>	C ₁₃ H ₁₁ NOSe (276,18)	cristaux jaune pâle subl.170/0,01	21	191	cal. 56,53 tr. 56,89	4,02 3,71	5,07 5,00
<u>48</u>	C ₁₃ H ₁₁ NOS (229,28)	cristaux incolores (et)	34	176	cal. 68,09 tr. 67,99	4,84 4,48	6,10 5,82
<u>49</u>	C ₁₃ H ₁₁ NOSe (276,18)	cristaux jaune pâle subl.170/0,01	28	182	cal. 56,53 tr. 56,80	4,02 3,65	5,07 5,00

Tableau descriptif n° 14 : Ouverture de cycle du composé 27



50

Composé	Formule (Masse Molaire)	Aspect	Rdt%	F°C	C%	H%	N%
<u>50</u>	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ Se (307,96)	cristaux incolores (éth.)	60	86	cal. 54,55 tr. 54,29	4,88 4,60	4,54 4,48

CONCLUSION

Le propos de cette étude est la mise au point de la synthèse de composés pyrroliques tricycliques à noyau benzo[*b*]furannique, thiophénique et sélénophénique par condensation du sarcosinate d'éthyle sur les halogéno-2 (-3) formyl-3 (-2) benzo[*b*]hétérocycles correspondants. Cette démarche constitue à la fois une extension, à un substrat hétérocyclique, de la méthode originale décrite par HAUPTMANN en série aliphatique, ainsi qu'un prolongement des travaux réalisés ces dernières années au laboratoire, relatifs à l'annélation d'un cycle thiophénique, sélénophénique ou tellurophénique à un noyau benzo[*b*]hétérocyclique en particulier.

Si les méthyl-1 [1]benzothiéno(benzosélénolo) [2,3-*b*]pyrroles 23, 27 ainsi que les composés à noyau méthyl-1 [1]benzofuro[3,2-*b*]pyrrolique 30, 33 ont pu être atteints par cette voie après une période de tâtonnements assez laborieuse, nous n'avons pu cependant mettre au point une méthode générale de synthèse applicable à l'ensemble des produits recherchés. Il semblerait que l'échec rencontré dans certaines séries soit lié à la polymérisation intermoléculaire de l'adduct formé au cours de la réaction, favorisée par le niveau thermique élevé nécessaire à la substitution du sarcosinate d'éthyle à l'halogène. Par ailleurs l'instabilité du bromo-2 formyl-3 benzo[*b*]furanne a rendu impossible la synthèse du méthyl-1 [1]benzofuro[2,3-*b*]pyrrole.

Cet échec partiel nous a incité à rechercher une autre voie synthétique.

Les méthyl-1 [1]benzofuro (benzothiéno, benzosélénolo) [3,2-*b*]pyrroles 30, 36 et 39 sont obtenus par condensation du sarcosinate d'éthyle sur les 2H benzo[*b*]hétérocyclanones-3 correspondantes suivie de formylation en position -2 et de cyclodeshydratation. Le succès rencontré ici est lié à l'absence du groupement formyle lors de la condensation du sarcosinate d'éthyle sur la fonction cétone, réaction qui demande un niveau thermique élevé. La suite des opérations se faisant à froid ou à température ambiante, la cyclisation intramoléculaire est rendue possible et intervient aux dépens de la polymérisation intermoléculaire.

En ce qui concerne la réaction d'acétylation, nous avons pu mettre en évidence une réactivité partagée entre les positions α et β du cycle pyrrolique à l'exception du composé à noyau benzo[*b*]furannique sur lequel la réactivité en position -2 est univoque. Nous rappellerons que ces composés pyrroliques sont les seuls de tous les analogues bihétérocycliques connus du phénanthrène à présenter ce comportement particulier.

Une approche théorique, réalisée à partir de calculs CNDO, n'a pas permis d'expliquer cette réactivité partagée.

Les agents de lithiation *n'ont pas touché nos composés pyrroliques* à l'exception encore une fois de l'hétérocycle à noyau benzo[b]furannique qui est affecté très partiellement sur sa position -2. Cette relative inertie est à mettre en rapport avec la *faible réactivité du pyrrole lui-même ou de son dérivé N-méthylé vis-à-vis des agents de métallation.*

Cette étude nous a permis toutefois de mettre à nouveau en évidence la *réaction d'ouverture connue*, particulière aux composés tricycliques (ou bicycliques) renfermant le *cycle sélénophénique dans l'annélation [2,3-b]*.

Rappelons enfin que sur le plan de *l'activité pharmacologique*, aucune étude n'a été réalisée sur nos composés ; notons simplement que les *isomères à noyau indolique* de nos hétérocycles 30 et 36 présentent une *activité biologique.*

BIBLIOGRAPHIE

- (1) I. LANGMUIR
J. Am. Chem. Soc., 41, 1543 (1919).
- (2) F. FRINGUELLI ; G. MARINO ; A. TATICCHI ; G. GRANDOLINI
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 332 (1974).
- (3) D.S. MATTESON ; H.R. SNYDER
J. Am. Chem. Soc., 79, 3610 (1957).
- (4) A. BIEDERMANN ; P. JACOBSON
Ber. 19, 2444 (1886).
- (5) V.V. GHASIAS ; B.D. TILAK
Current Sci., 22, 184, (1953).
- (6) V.V. GHASIAS ; B.D. TILAK
Proc. Indian Acad. Sci., 39A, 14, (1954).
- (7) G. KOBAYASHI ; Y. MATSUDA
Japan 72 36757 C.A. 77 140005v.
- (8) S. YOSHINA ; A. TANAKA ; K. YAKUSHIJIN
Japan Kokai 74 125396 ; C.A. 82 170867y.
- (9) V.P. LITVINOV ; Y.L. GOL'DFARB
Adv. hétéroocycl. Chem., 19, 123-214 (1976).
- (10) D.S. MATTESON ; H.R. SNYDER
J. Org. Chem., 22, 1500 (1957).
- (11) H.R. SNYDER ; L.A. CARPINO ; J.F. ZACK ; J.F. MILLS
J. Am. Chem. Soc., 79, 2566 (1957).
- (12) M. FARNIER ; S. SOTH ; P. FOURNARI
C.R. Acad. Sc. Ser. C, 277, 1149 (1973).

- (13) K. NAIN JAVA ; S. SOTH ; M. FARNIER ; C. PAULMIER
C.R. Acad. Sc. Ser. C, 281, 793 (1975).
- (14) G. CAPELLE
Bull. Soc. Chim. Fr. [4] 3, 154, (1908).
- (15) H.V.A. BRISOE ; J.B. PELL
J. Chem. Soc., 1741 (1928).
- (16) J.B. PELL ; P.L. ROBINSON
J. Chem. Soc., 2068 (1928).
- (17) F. CHALLENGER ; J.B. HARRISON
J. Inst. Petrol. Technol., 21, 135, (1935).
- (18) F. CHALLENGER ; P.H. CLAPHAM ; R. EMMOT
J. Inst. Petrol. London, 34, 922, (1948).
- (19) F. CHALLENGER ; R. EMMOT
J. Inst. Petrol. London, 37, 396, (1951).
- (20) F. CHALLENGER
Sci. Progr., 41, 593, (1953).
- (21) V.A. BRISCOE ; J.B. PELL ; P.L. ROBINSON
J. Chem. Soc., 2628 (1928).
- (22) S. UMEZAWA
Bull. Chem. Soc. Jap., 14, 363 (1939).
- (23) B. TAMAMUSHI ; H. AKIYAMA ; S. UMEZAWA
Bull. Chem. Soc. Jap., 14, 318, (1939).
- (24) S. GRONOWITZ ; A. KONAR ; A.B. HORNFIELDT
Chemica Scripta 10(4) 159, (1976).
- (25) F. CHALLENGER ; B. FISHWICK ; J.L. HOLMES
Chem. Ind. (London), 519 (1952).

- (26) F. CHALLENGER ; J.L. HOLMES
J. Chem. Soc., 1837 (1953).
- (27) B.D. TILAK
Tetrahedron, 9, 76, (1960).
- (28) S. GRONOWITZ ; U. RUDEN ; B. GESTBLOM
Ark. Kemi, 20, 297 (1963).
- (29) S. GRONOWITZ ; A.B. HORNFELDT ; B. GESTBLOM ; R.A. HOFFMAN
Ark. Kemi, 18, 151 (1961).
- (30) S.W. SCHNELLER ; J.D. PETRU
Synth. Commun., 4, 29 (1974).
- (31) B. CAPRON ; C. PAULMIER
C.R. Acad. Sci., Ser. C, 279, 947 (1974).
- (32) H. HEMETSBERGER ; D. KNITTEL
Monatsh. Chem., 103, 194 (1972).
- (33) S. GRONOWITZ ; B. PERSSON
Acta. Chem. Scand., 21, 812, (1967).
- (34) Y.L. GOL'DFARB ; S. OZOLIN ; V.P. LITVINOV
Khim. Geterotsikl. Soedin, 5, 935, (1967) ; *C.A.* 69 2883p.
- (35) V.P. LITVINOV ; Y.L. GOL'DFARB ; V.S. BOGDANOV ; I.P. KONYAEVA ;
A.N. SUKIASYAN
J. Prakt. Chem., 315, 850, (1973).
- (36) A. BUGGE
Acta Chem. Scand. 23, 1823, (1969).
- (37) Y.L. GOL'DFARB ; V.P. LITVINOV ; S. OZOLIN
Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim., 1419 (1968) ; *C.A.* 69 96522v.

- (38) Y.L. GOL'DFARB ; V.P. LITVINOV ; S.A. OZOLIN
Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim., 510, (1965) C.A. 63 592f.
- (39) N.N. MAGDESIEVA
Adv. Heterocycl. Chem., 12, 1 (1970).
- (40) N.N. MAGDESIEVA ; N.S. ZEFIROV
Organic Selenium Compounds : Their Chemistry and Biology (Ed. D.L. KLAYMAN and W.H.H. GUNTHER) p. 427, Wiley Interscience, New-York (1973).
- (41) C. PAULMIER ; J. MOREL ; D. SEMARD ; P. PASTOUR
Bull. Soc. Chim. Fr., 2434 (1973).
- (42) V.P. LITVINOV ; G. FRAENKEL
Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim, 1828 (1968) C.A. 70, 19958k.
- (43) V.P. LITVINOV ; A.N. SUKIASYAN ; Y.L. GOL'DFARB ; L.V. BOGACHEVA
Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim 1592, (1971), C.A. 75 140598z.
- (44) A. KONAR ; S. GRONOWITZ
Tetrahedron (sous presse).
- (45) M.P. CAVA ; N.M. POLLACK
J. Am. Chem. Soc., 88, 4112 (1966).
- (46) H. WYNBERG ; D.J. ZWANENBURG
Tetrahedron Lett., 9, 761 (1967).
- (47) A. KONAR
Doctoral Dissertation (1980).
- (48) M.P. CAVA ; M.V. LAKSHMIKANTHAM
Acc. Chem. Res., 8, 139 (1975).
- (49) M.P. CAVA ; G.E.M. HUSBANDS
J. Am. Chem. Soc., 91, 3952, (1969).
- (50) M.P. CAVA ; M.A. SPRECKER
J. Am. Chem. Soc., 94, 6214 (1972).
- (51) S. GRONOWITZ ; A. KONAR
J. Chem. Soc. Chem. Commun., 163 (1977).

- (52) L.E. SARIS ; M.P. CAVA
Heterocycles 6, 1349 (1977).
- (53) D.R. BRITELLI
Dis. Abst., 31, 578 (1970)
- (54) G. MARINO
Advan. Heterocycl. Chem., 13, 235, (1971).
- (55) A. HILL ; M.L. GROSS ; M. STASIEWICZ ; M. MANION
J. Am. Chem. Soc., 91, 7381 (1969).
- (56) D.S. NOYCE ; D.A. FORSYTH
J. Org. Chem., 39, 2828 (1974).
- (57) F. CHALLENGER ; B. FISHWICK
J. Inst. Petrol. London 39, 220, (1953).
- (58) A. BUGGE
Acta Chem. Scand., 25, 27, (1971).
- (59) A. BUGGE
Acta Chem. Scand., 23, 2704, (1969).
- (60) A. BUGGE
Chem. Scripta 2, 137 (1972).
- (61) V.P. LITVINOV ; Y.L. GOL'DFARB ; I.P. KONJAEVA
Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 372 (1979).
- (62) S. GRONOWITZ ; A. KONAR ; V. LITVINOV
Chem. Scripta (sous presse).
- (63) H. WYNBERG ; J. FEIJEN
Rec. Trav. Chim., Pays-Bas 89, 77 (1970).
- (64) S. GRONOWITZ ; A. KONAR ; V.P. LITVINOV
Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. (sous presse).

- (65) Y.L. GOL'DFARB ; V.P. LITVINOV ; G.M. ZHIDOMIROV ; I.A. ABRONIN ;
R.Z. ZAKHARYAN
Chem. Scripta, 5, 49 (1974).
- (66) I.A. ABRONIN ; V.P. LITVINOV ; G.M. ZHIDOMIROV ; G.M. DJUMANAZAROVA ;
Y.L. GOL'DFARB
Khim. Geterots. Soedin, 2, 199 (1980).
- (67) S. SOTH ; M. FARNIER ; P. FOURNARI
Bull. Soc. Chim. Fr., 2511 (1975).
- (68) ROBERTS ; CURTIS
J. Am. Chem. Soc., 68, 1658 (1946).
- (69) S. GRONOWITZ
Arkiv Kemi, 11, 361 (1954).
- (70) Y.L. GOL'DFARB ; S.A. OZOLIN ; V.P. LITVINOV
Zh. Obshch. Khim. 37, 2220, (1967) CA 68 87218c.
- (71) A. BUGGE
Acta Chem. Scand. 22, 63 (1968).
- (72) V.P. LITVINOV ; I.P. KONYAEVA ; Y.L. GOL'DFARB
Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim 1575 (1974) ; C.A. 81 120512n.
- (73) S. GRONOWITZ ; T. FREJD
Khim. Geterotsikl. Soedin 435, (1978).
- (74) V.P. LITVINOV ; I.P. KONJAEVA ; Y.L. GOL'DFARB
Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim, 477 (1976) ; CA 84 180105d.
- (75) D.J. CHADWICK
Chem. Commun., 19, 790 (1974).
- (76) R.B. MITRA ; L.J. PANDYA ; B.D. TILAK
J. Sci. Ind. Res. India, 16B, 348, (1957)

- (77) L.J. PANDYA ; B.D. TILAK
J. Sci. Ind. Res. India, 18B, 371 (1959).
- (78) A. RICCI ; D. BALUCANI ; M. BETTELLI
Gazz. Chim. Ital. 101(10), 774, (1971).
- (79) N.B. CHAPMANN ; C.G. HUGHES ; R.M. SCROWSTON
J. Chem. Soc. (C), 2431, (1970).
- (80) P.A.S. SMITH ; J.H. BOYER
J. Am. Chem. Soc., 73, 2626 (1951).
- (81) K.E. CHIPPENDALE ; B. IDDON ; H. SUSCHITZKY
J. Chem. Soc. Perkin trans. 1., 2023 (1972).
- (82) S. YOSHINA ; A. TANAKA ; K. YAKUSHIJIN
Japan Kokai 74, 125397 ; C.A. 82 170871v.
- (83) A. TANAKA ; K. YAKUSHIJIN ; S. YOSHINA
J. Heterocycl. Chem., 14(6), 975, (1977).
- (84) L. PERRIN
Thèse de 3ème cycle 28 sept. 1973 METZ.
- (85) G. KIRSCH
Thèse de 3ème cycle 28 sept. 1973 METZ
- (86) E. CAMPAIGNE ; R.E. CLINE
J. Org. Chem., 21, 32 (1956).
- (87) A. KRUTOZIKOWA
Communication personnelle.
- (88) A. ROSSING
Ber. 17, 2988, (1884).
- (89) P. CAGNIANT ; P. PERIN ; G. KIRSCH
C.R. Acad. Sci. Ser. C, 278, 1011 (1974).

- (90) R. CLOSE
Thèse de 3ème cycle 24 mars 1977 METZ.
- (91) E. ITEKE ; L. CHRISTIAENS ; M. RENSON
Bull. Soc. Chim. Fr., 12, 4767 (1972).
- (92) A. SHAFIEE ; E. BEHNAM
J. Heterocycl. Chem., 15, 589, (1978).
- (93) O.P. SHKURKO ; V.P. MAMAEV
Khim. Geterotsikl Soedin, 4, 634 (1966) ; C.A. 66 65410r.
- (94) O.P. SHKURKO ; V.P. MAMAEV
Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. Nauk 2, 112, (1967) ; C.A. 69 27290f.
- (95) F. FRINGUELLI ; G. MARINO ; A. TATICCHI
Adv. Hétérocycl. Chem., 21, 119 (1977).
- (96) N.B. CHAPMANN ; C.G. HUGUES ; R.M. SCROWSTON
J. Chem. Soc. (C) 463, (1971).
- (97) F.B. ITEKE ; L. CHRISTIAENS ; M. RENSON
Bull. Soc. R. Sci. Liège, 44, 640 (1975).
- (98) O.P. SHKURKO
Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim., 184, (1968) ; C.A. 69 26664u.
- (99) H. CAMSTEYN ; L. DUPONT ; J. LAMOTTE ; M. VERMEIRE
Cryst. Struct. Commun., 6, 639, (1977).
- (100) M. RENSON
Chem. Scripta, 8, 29, (1975).
- (101) F.B. ITEKE ; L. CHRISTIAENS ; M. RENSON
Tetrahedron, 32, 689 (1976).
- (102) M. BAIWIR ; G. LLABRES ; J.L. PIETTE ; L. CHRISTIAENS
Org. Magn. Reson., 14, 293 (1980).

- (103) H. FIESSELMANN
Angew. Chem., 72, 573 (1960).
- (104) S. HAUPTMANN ; M. WEISSENFELS ; M. SCHOLZ ; E.M. WERNER ; H.J. KOHLER ;
J. WEISFLOG
Tetrahedron Lett., 11, 1317 (1968).
- (105) S. HAUPTMANN ; J. WEISFLOG
J. Prakt. Chem., 314, 353 (1972).
- (106) P. CAGNIANT ; P. PERIN ; G. KIRSCH ; D. CAGNIANT
C.R. Acad. Sci. Ser. C, 277, 37, 1973.
- (107) P. CAGNIANT ; G. KIRSCH
C.R. Acad. Sci. Ser. C, 281, 111 (1975).
- (108) P. CAGNIANT ; R. CLOSE ; G. KIRSCH ; D. CAGNIANT
C.R. Acad. Sci. Ser. C, 281, 187 (1975).
- (109) P. CAGNIANT ; G. KIRSCH
C.R. Acad. Sci., Ser. C, 283, 683 (1976).
- (110) FISHER
Ber., 34, 452 (1901)
- (111) M. CARTER ; O. CARLSON
U.S. 3366607 ; CA 69 36602m.
- (112) A. RICCI ; D. BALUCANI ; C. ROSSI ; A. CROISY
Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna, 27, 279, (1969).
- (113) R. NEIDLEIN ; H. HEID
Synthesis 65 (1977).
- (114) L. CHRISTIAENS ; R. DUFOUR ; M. RENSON
Bull. Soc. Chim. Belges, 79, 143, (1970).
- (115) E. CAMPAIGNE
J. Heterocycl. Chem., 2, 231 (1965).

- (116) J. WEBER
Thèse de 3ème cycle 21 nov. 1975 METZ
- (117) P. CAGNIANT ; G. KIRSCH
Résultats non publiés.
- (118) R. SCHIFF
Ber., 10, 1500 (1877).
- (119) G.L. CIAMICIAN ; M. DENNSTEDT
Gazz. Chim. Ital., 13, 455, (1883).
- (120) G.L. CIAMICIAN ; M. DENNSTEDT
Gazz. Chim. Ital., 15, 9 (1885).
- (121) G.L. CIAMICIAN ; P. SILBER
Ber., 18, 881, (1885).
- (122) K. HESS
Ber., 48, 1969 (1915).
- (123) H. FISCHER ; W. ZERWECK
Ber., 56, 523 (1923).
- (124) E. ROBERTS ; E.E. TURNER
J. Chem. Soc., 1846 (1927).
- (125) J.E. SAXTON
J. Chem. Soc. 3592 (1952).
- (126) J. SMUSZKOWICS
J. Am. Chem. Soc., 82, 1180 (1960)
- (127) G. HART ; D.R. LILJEGREN ; K.T. POTTS
J. Chem. Soc., 4267, (1961).
- (128) G. MAGNANINI
Ber., 21, 1936 (1888).

- (129) R.J. TUIITE ; A.D. JOSEY ; H.R. SNYDER
J. Am. Chem. Soc., 82, 4360, (1960).
- (130) M.J.S. DEWAR ; C. DE LLANO
J. Am. Chem. Soc., 91, 789 (1969).
- (131) M.J.S. DEWAR ; T. MORITA
J. Am. Chem. Soc., 91, 796 (1969).
- (132) M.J.S. DEWAR ; N. TRINAJSTIC
J. Am. Chem. Soc., 92, 1453 (1970).
- (133) D.A. SHIRLEY ; B.H. GROSS ; P.A. ROUSSEL
J. Org. Chem., 20, 225 (1955).
- (134) D.A. SHIRLEY ; P.A. ROUSSEL
J. Am. Chem. Soc., 75, 375 (1953).
- (135) R.J. SUNDBERG ; R.L. PARTON
J. Org. Chem., 41, 163 (1976).
- (136) M. BAIWIR ; G. LLABRES ; J.L. PIETTE ; L. CHRISTIAENS
Spectrochim. Acta, 36, 819 (1980).
- (137) R. ALAN JONES
Adv. Heterocycl. Chem., 11, 383 (1970).
- (138) J.A. POPLE ; G.A. SEGAL
J. Chem. Phys., 44, 3289 (1966).
- (139) D.P. SANTRY ; G.A. SEGAL
J. Chem. Phys., 47, 158 (1967).
- (140) H.L. HASE ; A. SCHWEIG
Theoret. Chim. Acta 21, 315 (1973).
- (141) H.L. HASE ; A. SCHWEIG
QCPE 11, 261 (1974).

- (142) P. CAGNIANT ; G. KIRSCH ; D. CAGNIANT
C.R. Acad. Sc (Ser. C) 274, 711 (1972).
- (143) O. DANN ; M. KOKORUDZ
Chem. Ber. 86, 1449 (1953).
- (144) J.A. ELVIDGE ; R.G. FOSTER
J. Chem. Soc., 981 (1964).
- (145) L. CHRISTIAENS ; M. RENSON
Bull. Soc. Chim. Belges, 77, 153 (1968).
- (146) M. CUGNON DE SEVRICOURT ; M. ROBBA
Bull. Soc. Chim. Fr., 139 (1977).
- (147) E. CAMPAIGNE ; E.S. NEISS
J. Heterocycl. Chem., 3, 46 (1966).
- (148) M. ROBBA ; M. CUGNON DE SEVRICOURT
C.R. Acad. Sc. Ser. C, 274, 2081 (1972).
- (149) W. RIED ; H. BENDER
Chem. Ber., 88, 34 (1955).
- (150) T.Q. MINH ; P. THIBAUT ; L. CHRISTIAENS ; M. RENSON
Tetrahedron 28, 5393 (1972).

TABLE DES MATIERES

<u>AVANT-PROPOS</u>	1
<u>INTRODUCTION</u>	3
<u>I - ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE</u>	11
I ₁ - Analogues bihétérocycliques du naphthalène comportant deux hétérocycles pentagonaux accolés	13
I _{1-A} - Méthodes de synthèse	16
I _{1-Aa} - Utilisation de l'acétylène	17
I _{1-Ab} - Cyclisation d'un hétérocycle pentagonal monofonctionnel	19
I _{1-Ac} - Cyclisation d'un hétérocycle pentagonal orthobifonctionnel	26
I _{1-B} - Réactivité	37
I _{1-Ba} - La substitution électrophile	37
I _{1-Bb} - La réaction de lithiation	44
I ₂ - Analogues bihétérocycliques du phénanthrène comportant deux hétérocycles pentagonaux	49
I _{2-A} - Méthodes de synthèse	52
I _{2-Aa} - Annélation du cycle central	52
I _{2-Ab} - Annélation du cycle terminal	54
I _{2-B} - Réactivité	65
I _{2-Ba} - La substitution électrophile	66
I _{2-Bb} - La réaction de lithiation	70
 <u>II - SYNTHESE D'ANALOGUES BIHETEROCYCLIQUES PYRROLIQUES DU PHENANTHRENE</u>	 75
II ₁ - Introduction	77
II ₂ - Premier schéma de synthèse	81
II _{2-A} - Accès aux matières premières	81
II _{2-Aa} - Synthèse du sarcosinate d'éthyle	81
II _{2-Ab} - Synthèse de dérivés chloro(bromo)formylés de benzo/ b /hétérocycles	82

II _{2-B} - Synthèse d'analogues bihétérocycliques pyrroliques du phénanthrène d'annélation $\overline{[2,3-b]}$ et du noyau $\overline{[1]}$ benzofuro $\overline{[3,2-b]}$ pyrrolique	89
II _{2-Ba} - Mise au point du mode opératoire	89
II _{2-Bb} - Synthèses	90
II ₃ - Deuxième schéma de synthèse	93
II _{3-A} - Synthèse du N(benzo $\overline{[b]}$ furyl-3) sarcosinate d'éthyle <u>15</u> et de ses analogues sulfuré <u>16</u> et sélénié <u>17</u>	94
II _{3-B} - Synthèse d'analogues bihétérocycliques pyrroliques du phénanthrène d'annélation $\overline{[3,2-b]}$	96
III - <u>REACTIVITE DES ANALOGUES BIHETEROCYCLIQUES PYRROLIQUES DU PHENANTHRENE</u>	101
III ₁ - La réaction d'acétylation	103
III ₂ - La réaction de lithiation	111
IV - <u>RESULTATS SPECTROSCOPIQUES</u>	115
IV ₁ - Spectrographie de RMN	117
IV ₂ - Spectrographie UV	127
IV ₃ - Spectrographie IR	140
V - <u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	147
V ₁ - Techniques générales utilisées	149
V ₂ - Synthèse des matières premières	152
V ₃ - Condensation du sarcosinate d'éthyle sur les aldéhydes vinyliques β halogénés	155
V ₄ - Condensation du sarcosinate d'éthyle sur les <u>2H</u> benzo $\overline{[b]}$ hétérocyclanones-3	156
V ₅ - Formylation du N(benzo $\overline{[b]}$ furyl-3) sarcosinate d'éthyle <u>15</u> et de ses analogues sulfuré <u>16</u> et sélénié <u>17</u>	156
V ₆ - Cyclisation des composés en résultant : accès aux esters tricycliques <u>28</u> , <u>34</u> et <u>37</u>	157

V ₇ - Saponification des esters	157
V ₈ - Décarboxylation des acides	157
V ₉ - Acétylation des composés pyrroliques <u>23</u> , <u>27</u> , <u>30</u> , <u>33</u> , <u>36</u> et <u>39</u>	158
V ₁₀ - Lithiation des composés pyrroliques <u>23</u> , <u>27</u> , <u>30</u> , <u>33</u> , <u>36</u> et <u>39</u>	159

<u>CONCLUSION</u>	173
-------------------	-----

<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	177
----------------------	-----