



HAL
open science

Synthèse, structure et réactivité de systèmes hétérocycliques à noyau thiophénique et sélénophénique et tellurophénique

Gilbert Kirsch

► **To cite this version:**

Gilbert Kirsch. Synthèse, structure et réactivité de systèmes hétérocycliques à noyau thiophénique et sélénophénique et tellurophénique. Chimie. Université Paul Verlaine - Metz, 1985. Français. NNT : 1985METZ005S . tel-01775681

HAL Id: tel-01775681

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01775681>

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>

THESE
PRÉSENTÉE
A L'UNIVERSITE DE METZ
U.E.R. SCIENCES EXACTES ET NATURELLES
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE
DOCTEUR D'ETAT
ES SCIENCES PHYSIQUES
PAR
GILBERT KIRSCH

Synthèse, structure et réactivité de
systèmes hétérocycliques à noyau
thiophénique, sélénophénique et
tellurophénique



SOUTENUE LE 28 MAI 1985 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN :

M. A. LATTES : PROFESSEUR, UNIVERSITÉ DE TOULOUSE, PRÉSIDENT
MME D. CAGNIANT : PROFESSEUR, UNIVERSITÉ DE METZ
MM. B. GROSS : PROFESSEUR, UNIVERSITÉ DE NANCY
M. RENSON : PROFESSEUR, UNIVERSITÉ DE LIEGE
D. PAQUER : PROFESSEUR, UNIVERSITÉ DE METZ

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE - METZ	
N° inv.	19850105
Cote	S/M3 85/5
Loc	Magasin

Président : M. DAVID Jean

U.E.R. "SCIENCES EXACTES ET NATURELLES "

Directeur : M. BONN Michel

PROFESSEURS :

Mathématiques

M. CHIPOT Michel
 M. DAX Jean-Michel
 M. RHIN Georges
 M. ROGER Claude
 M. ROUX André
 M. SCHMITT Bruno

Informatique

M. COUSOT Patrick
 M. GARDAN Yvon
 M. GOVAERT Gérard (IUT)

Mécanique

M. BERVEILLER Marcel
 M. MOLINARI Alain
 M. PLUVINAGE Guy
 M. POTIER-FERRY Michel
 M. WEBER Jean-Daniel

Physique-Electronique

M. BARO Raymond (IUT)
 M. CARABATOS Constantin (IUT)
 M. CERTIER Michel (IUT)
 M. CHARLIER Alphonse
 M. DURAND Dominique
 M. HEIZMANN Jean-Julien (IUT)
 M. HOCQUART Roger
 M. KLEIM Roland (IUT)
 M. LEPLEY Bernard
 M. LONCHAMP Jean-Pierre

Physique-Electronique (suite)

M. MUTEL Bernard (IUT)
 M. TAVARD Claude
 M. STEBE Bernard
 M. UZAN Edmond

Chimie

Mme CAGNIANT Denise
 M. FALLER Pierre
 M. MULLER Jean-François
 M. PAQUER Daniel
 M. WENDLING Edgar

Ecologie

M. NOURISSON Michel
 M. PIHAN Jean-Claude

AVANT DE REVER, IL FAUT SAVOIR.

J. ROSTAND

A mes parents

A mon épouse

A mes fils

A tous ceux qui me sont chers

Le présent travail a été effectué dans le Laboratoire de Carbochimie et Synthèse Organique de la Faculté des Sciences de METZ sous la direction de Madame Denise CAGNIANT, Professeur. Qu'il me soit permis ici de la remercier pour l'aide et l'appui qu'elle m'a toujours apporté et le temps qu'elle a consacré à la préparation de ce mémoire. Je tiens à associer à ces remerciements Monsieur Paul CAGNIANT, Maître de Recherches au CNRS, qui m'a donné ma première formation de recherche.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance aux Professeurs LATTES, RENSON, PAQUER et GROSS d'avoir bien voulu faire partie de mon jury de thèse. Je voudrais particulièrement remercier Monsieur Daniel PAQUER pour l'aide et l'intérêt qu'il a porté à la partie spectroscopique de ce travail.

Je remercie pour leur aide et leur sympathie tous mes collègues chercheurs et enseignants du laboratoire et plus particulièrement René GRUBER pour le soutien constant qu'il m'a apporté.

Je voudrais également remercier Michel WIERZBICKI, Directeur de Recherches chez SERVIER, pour l'intérêt qu'il a toujours porté à ces recherches.

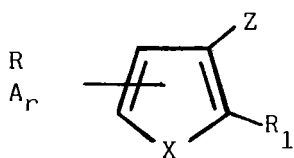
Ce travail a été rendu possible grâce à l'aide de Mmes WANIOWSKI, PODDIG, TERVER et de M. GUARATO, techniciens du laboratoire et de Mme WUNSCH secrétaire ; je tiens à les remercier ici.

Ce travail n'aurait pu être achevé sans le soutien de ma famille et en particulier celui de mes parents. Je suis heureux de pouvoir leur témoigner toute ma reconnaissance.

Enfin je voudrais m'adresser aux personnes les plus proches de moi, celles qui ont le plus subies mes joies mais surtout mes doutes et mes sautes d'humeur, je veux parler de mon épouse France NICOLAS et de mes fils Nicolas, Julien et Antoine. Je leur dédie ce Mémoire en signe de mon Affection.

AVANT - PROPOS

Les études présentées dans ce Mémoire concernent la synthèse de dérivés hétérocycliques. Elles s'intègrent dans un programme général de recherches développé depuis plusieurs années au sein du Laboratoire de Carbochimie et de Synthèse Organique de l'Université de METZ dans le domaine des substances hétérocycliques. Synthèse, Réactivité et Structure sont les objectifs poursuivis au cours de ce travail consacré plus particulièrement aux systèmes à noyau thiophénique, sélénophénique et tellurophénique. Dans une première partie nous présentons les travaux que nous avons réalisés avec pour objectif la mise au point de nouvelles méthodes permettant l'accès aux systèmes fonctionnalisés ci-après :



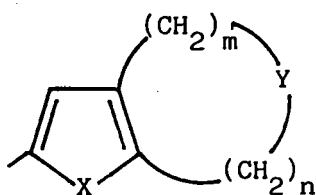
Z = OH, NH₂

X = S, Se, Te

R₁ = COOR etc....

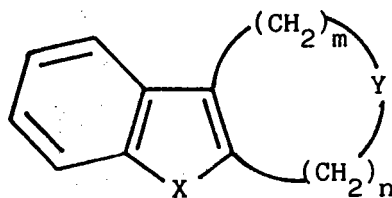
L'intérêt de telles substances comme point de départ vers des systèmes polycycliques plus élaborés n'échappera pas au lecteur sensibilisé aux molécules à action médicamenteuses.

Une deuxième partie est consacrée à la description des méthodes mises au point pour la préparation de dérivés polycycliques hétéroaromatiques de structure générale:



X = O, S ; Y = S

n = 0,1,2,3, m = 3,4



X = O, S, Se ; Y = S, Se

Nous avons en effet complété ces séries qui avaient fait l'objet de notre Mémoire de thèse de 3ème cycle.

SOMMAIRE

PARTIE I : SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYCLES PENTAGONAUX

SYNTHÈSE DE THIOPHÈNES ET DE SÉLÉNOPHÈNES À PARTIR DE β-CHLOROACROLEINES

Introduction.....	p. 3
I - Obtention des β-chloroacroléines par réaction de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD.....	p. 7
Rappel Historique.....	p. 7
I ₁ - Application de la réaction de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD aux cétones α-méthyléniques.....	p. 8
I ₁₋₁ - Formation du réactif de VILSMEIER-HAACK.....	p. 8
I ₁₋₁ - Action du réactif de VILSMEIER-HAACK sur les cétones...	p. 9
II - Préparation des hétérocycles pentagonaux.....	p. 15
II ₁ - Préparation des thiophènes et des sélénophènes.....	p. 15
II ₁₋₁ - Condensation des β-chloroacroléines avec Na ₂ X et HalCHRZ.....	p. 16
II ₁₋₂ - Hydrolyse et décarboxylation des esters hétérocycliques	p. 18
CONCLUSION.....	p. 19
PARTIE EXPERIMENTALE.....	p. 20
BIBLIOGRAPHIE.....	p. 37

ACCÈS AUX THIOPHÈNES ET ANALOGUES SÉLÉNIES ET TELLURES

FONCTIONNALISÉS EN POSITION -3.....	p. 39
AVANT-PROPOS.....	p. 39

PARTIE A : AMINO-3 THIOPHÈNES, SÉLÉNOPHÈNES ET TELLUROPHÈNES À PARTIR DE β-CHLOROACRYLONITRILES

Introduction.....	p. 42
I - Mise au point bibliographique.....	p. 42
I ₁ - Amino-3 thiophènes et sélénophènes par transformations fonctionnelles.....	p. 42
I ₁₋₁ - Réduction des dérivés nitrés correspondants.....	p. 42

I ₁₋₂ - Transformation en groupement aminé des fonctions COCH ₃ , COOH, CONH ₂	p. 44
II - Méthodes impliquant l'introduction de la fonction amine au cours de l'élaboration de l'hétérocycle : cyclisation de THORPE-ZIEGLER.....	p. 44
III - Synthèse d'amino-3 thiophènes, sélénophènes et tellurophènes à partir de i-chloroacrylonitriles.....	p. 46
III ₁ - Synthèse des β-chloroacrylanitriles à partir des β-chloroacroléines.....	p. 47
III ₂ - Condensation des β-chloroacrylanitriles avec les chalcogénures alcalins Na ₂ X et le bromacétate d'éthyle.....	p. 49
III ₂₋₁ - Préparation de Na ₂ Te.....	p. 49
III ₂₋₂ - Condensation des β-chloroacrylonitriles avec Na ₂ X et le bromoacétate d'éthyle.....	p. 50
IV - Réactivité des groupements fonctionnels des hétérocycles préparés.....	p. 53
IV ₁ - Hydrolyse de la fonction ester sur les amino hétérocycles.....	p. 53
IV ₂ - Hydrolyse de la fonction ester sur les acétamido hétérocycles.....	p. 53
IV ₃ - Décarboxylation des acides acétamido hétérocycliques....	p. 56
IV ₄ - Echecs des hydrolyses des acétamido dérivés.....	p. 56
V - Etude de RMN ¹ H des amino et acétamido-3 phényl-5 thiophènes.....	p. 56
CONCLUSION.....	p. 59
PARTIE EXPERIMENTALE.....	p. 60
BIBLIOGRAPHIE.....	p. 70

PARTIE B : LES α -HYDROXYMETHYLENES NITRILES POINT DE DEPART
DE SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYCLES AMINES.

Introduction.....	p. 72
I ₁ - Réaction d'hydroxy méthylation des nitriles.....	p. 75

I ₂ - Les réactions de condensation des α -hydroxyméthylènes nitriles : accès à des systèmes hétérocycliques.....	p. 79
I ₂₋₁ - Mise au point bibliographie.....	p. 79
I ₂₋₂ - Notre contribution à la synthèse dans le domaine d'amino-3 thiophènes à partir des α -hydroxyméthylènes nitriles.....	p. 82
I ₂₋₂₋₁ - Préparation des α -hydroxyméthylène nitriles.....	p. 82
I ₂₋₂₋₂ - Condensation avec le thioglycolate et cyclisation en thiophène.....	p. 84
I ₃ - Réactivité des amino-3 aryl-4 carbéthoxy-2 thiophènes : accès aux amino-3 aryl-4 thiophènes, accès aux aryl-3 thiophènes.....	p. 85
I ₃₋₁ - Amino-3 aryl(hétaryl)-4 thiophènes.....	p. 85
I ₃₋₂ - Accès aux aryl (ou hétaryl)-3 thiophènes.....	p. 89
I ₃₋₃ - Réactivité de fonction amine dans l'amino-3 carbométhoxy-2 phényl-4 thiophène - comparaison avec l'isomère phénylé-5.....	p. 90
I ₃₋₄ - Etude spectroscopique des acétamido et formamido thiophènes.....	p. 94
I ₃₋₄₋₁ - Spectroscopie RMN ¹ H.....	p. 94
I ₃₋₄₋₂ - Etude en RMN ¹³ C.....	p. 97
I ₄ - Extension à la série séléniée.....	p.103
I ₄₋₁ - Accès aux β -chloroacrylonitriles.....	p. 103
I ₄₋₂ - Condensation avec Na ₂ Se et le bromacétate d'éthyle.....	p. 105
II - Synthèse des thiophènes à départ d' α -hydroxyméthylènes esters.....	p. 108
II ₁ - Importance des hydroxy-3 thiophènes et préparations de ceux-ci.....	p. 108
II ₁₋₁ - Préparation des hydroxy-3 thiophènes.....	p. 109
II ₁₋₁₋₁ - Hydroxylation du thiophène.....	p. 109
II ₁₋₁₋₂ - Introduction de l'hydroxyle lors de la cyclisation.....	p. 110

II ₂	- Préparation des α -hydroxyméthylène- esters et leurs utilisations.....	p. 111
II ₂₋₁	- Préparations.....	p. 111
II ₂₋₂	- Utilisation des hydroxyméthylène- esters.....	p. 112
II ₃	- Synthèses des hydroxy-3 thiophènes au départ des α -hydroxyméthylène- esters.....	p. 112
II ₃₋₁	- Préparation des α -hydroxyméthylènes esters.....	p. 113
II ₃₋₂	- Condensation avec le thioglycolate de méthyle et accès aux hydroxy-3 thiophènes.....	p. 113
II ₃₋₃	- Tentatives d'hydrolyse des hydroxyesters.....	p. 113
III	- Synthèses réalisées aux dépens des aldéhydes maloniques substitués.....	p. 115
III ₁	- Accès aux aldéhydes maloniques substitués.....	p. 115
III ₁₋₁	- Formylation d'acétals ou d'éthers vinyliques.....	p. 116
III ₁₋₂	- Formylation des acides arylacétiques et d'acides maloniques.....	p. 117
III ₁₋₃	- Formylation d'un méthyle réactif.....	p. 118
III ₂	- Sur quelques utilisations en synthèse des aldéhydes maloniques substitués.....	p. 119
III ₃	- Etudes spectroscopiques des aldéhydes maloniques.....	p. 120
III ₄	- Sur l'utilisation des aldéhydes maloniques pour l'élaboration du cycle thiophénique et sélénophénique..	p. 121
III ₄₋₁	- Préparation des aldéhydes maloniques substitués.....	p. 122
III ₄₋₂	- Condensation avec le thioglycolate de méthyle et accès aux thiophènes.....	p. 123
III ₄₋₃	- Elaboration du cycle sélénophénique à partir des aldéhydes maloniques substitués.....	p. 124

PARTIE EXPERIMENTALE.....	p. 126
BIBLIOGRAPHIE.....	p. 143
CONCLUSION.....	p. 146

PARTIE C : ETUDE SPECTROSCOPIQUE DES ALDEHYDES MALONIQUES SUBSTITUES
ET DE SES DERIVES

I - Introduction.....	p. 147
II - Etudes en RMN ¹³ C.....	p. 148
III - Etudes en RMN ¹ H.....	p. 153
IV - Etudes en Infra-rouge.....	p. 156
V - Remarque.....	p. 159
VI - Conclusion.....	p. 160
BIBLIOGRAPHIE.....	p. 161

PARTIE II : SYSTEMES POLYHETEROCYCLIQUES SEMI AROMATIQUES

I - Introduction.....	p. 162
II - Présentation chronologique des résultats.....	p. 166
III - Partie expérimentale.....	p. 181

CONCLUSION.....	p. 187
-----------------	--------

PARTIE I

SYNTHESES

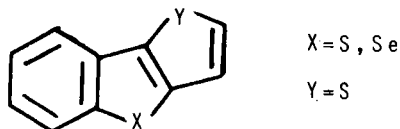
D'HETEROCYCLES

PENTAGONAUX

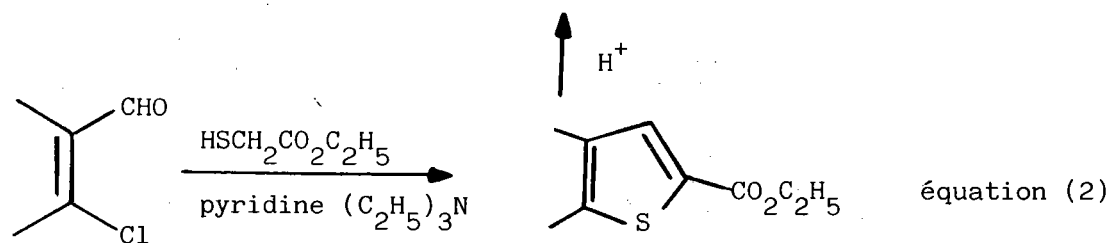
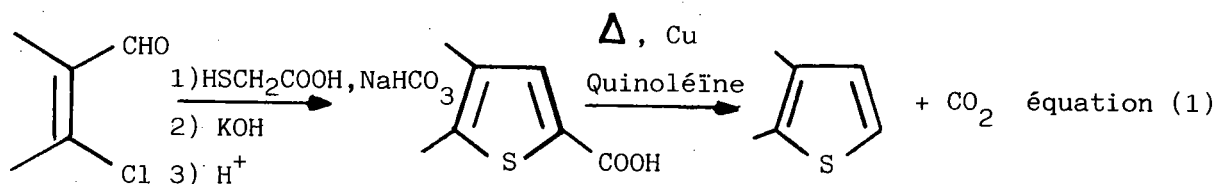
SYNTHESE DE THIOPHENES
ET DE SELENOPHENES A PARTIR
DE B-CHLOROACROLEINES

INTRODUCTION

Nos premiers travaux⁽¹⁾ consacrés à la réactivité de systèmes tricycliques aromatiques à deux hétéroatomes, analogues du phénanthrène nous ont amené à synthétiser les composés de type ci-dessous :

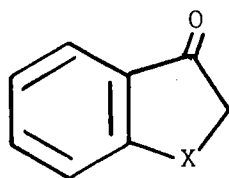


La voie utilisée était basée sur la condensation base catalysée d'un système β chloroacroléinique, soit avec l'acide thioglycolique selon RICCI et coll.⁽²⁾ (équation 1), soit avec son ester éthylique selon HAUPTMANN et coll.⁽³⁾ (équation 2).



La versalité de ces deux méthodes est liée à la grande variété des substrats β -chloroacroléiniques aisément accessibles à partir des cétones α -méthyléniques par application du réactif de VILSMEIER-HAACK / POCl₃ dans le diméthylformamide (DMF)⁷.

C'est ainsi qu'ayant mis au point la synthèse des cétones hétérocycliques



X=S, Se

nous avons réalisé l'annélation du cycle thiophénique et accédé aux composés tricycliques recherchés.

Dans le même ordre d'idée toute une série de composés tricycliques en série benzofurannique (X=O) a pu être obtenue de façon identique⁽⁴⁾.

Signalons également l'extension de la méthode à la condensation du sarcosinate d'éthyle ($H_3C-NH-CH_2-COOEt$)⁽³⁾ exploitée au sein de notre laboratoire⁽⁵⁾ pour l'obtention des composés tricycliques de même type à noyau pyrrolique (X=S, Se Y=N-CH₃).

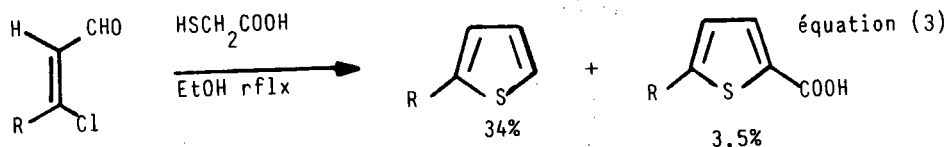
Ayant, sur ces cas particuliers, constaté l'intérêt présenté par les synthons chloroformylés nous avons envisagé la généralisation de cette première étude à

- la synthèse de thiophènes différemment substitués et différemment fonctionnalisés en position -2,

- la synthèse des autres hétérocycles chalcogènes (X=O, Se, Te).

Ceci nous a conduit à la mise au point de protocoles originaux car aucune des deux méthodes citées^(2,3) ne permet l'introduction directe de groupements fonctionnels autres que les groupements carboxy ou carbethoxy.

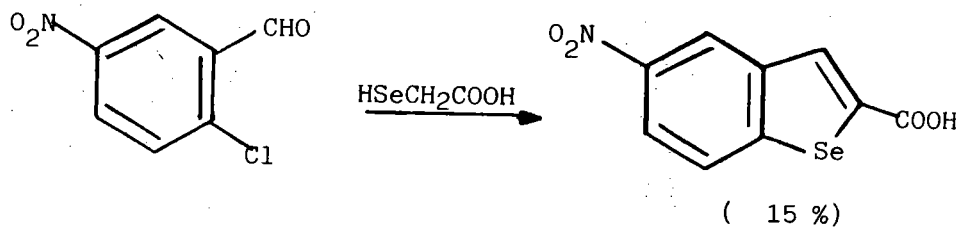
Il en est de même de la version plus récente de la méthode de RICCI décrite par LITVINOV et coll.⁽⁶⁾ qui réalise la décarboxylation "in situ" mais avec un rendement médiocre, selon l'équation (3).



R = adamantyle

En ce qui concerne l'extension des méthodes citées^(2,3) aux séries séléniée et tellurée, l'handicap réside dans la difficulté d'obtention des analogues correspondants du thioglycolate d'éthyle. Si le sélénoglycolate d'éthyle peut être généré in situ par réduction du disélénoglycolate d'éthyle par le borohydrure de sodium ($NaBH_4$), la présence de ce réactif rend difficile la poursuite de la réaction avec l'aldéhyde β -chloré.

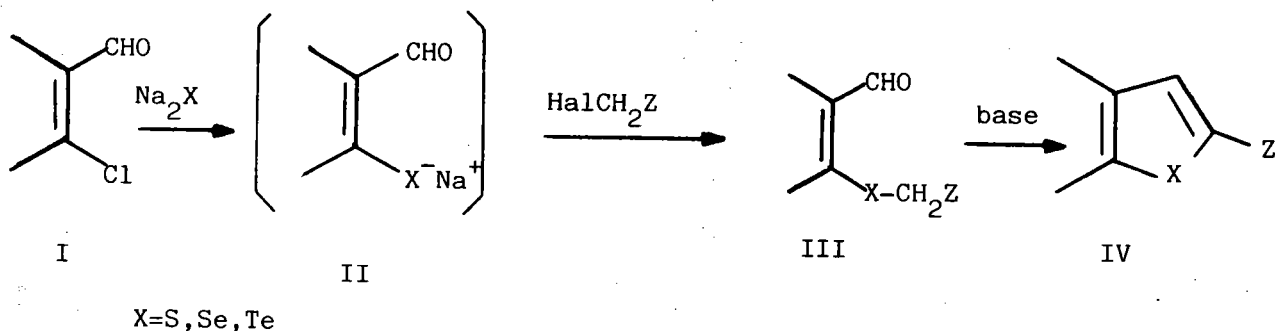
A priori on peut s'attendre au moins aux mêmes difficultés en série tellurée. Signalons toutefois que l'une des premières synthèses réalisées en série benzo(b)sélénophénique comporte l'action de l'acide sélénoglycolique sur le chloro-2 nitro-5 benzaldéhyde, ce substrat permettant une attaque nucléophile du réactif⁽⁷⁾.



Cette partie de notre travail est donc consacrée à la mise au point du protocole général ci-après et à la description des résultats obtenus*. La stratégie adoptée est la suivante :

- condensation dans un solvant approprié du sel de sodium Na_2X , avec l'aldéhyde vinylique β -chloré
- condensation du sel mixte, organo-chalcogénate (non isolé), avec un composé halogéné possédant un méthylène (voir un hydrogène) "acide" et porteur du groupement fonctionnel désiré
- cyclisation du composé ainsi obtenu par une base

L'ensemble de cette méthode pouvant se résumer ainsi :



(*) Nous ne parlerons pas ici des dérivés tellurés qui ont fait l'objet de la thèse de R. CLOSE et de publications^(15a,b,c).

Les halogénures utilisés Hal-CH₂-Z sont des composés où le groupement Z est attracteur (CO₂C₂H₅, NO₂, CN, COCH₃ etc...). Le produit de condensation ainsi obtenu (III) possède un méthylène activé permettant la cyclisation par une base, cyclisation de type DIECKMAN.

Ces travaux ont déjà fait l'objet de plusieurs publications (8,9,10,11,12,13,14).

Les aldéhydes β-chlorés étant les matières premières de base nous avons été amenés à étudier tout particulièrement la réaction de chloroformylation et il nous a paru intéressant de situer nos observations dans le cadre général de la réaction de VILSMEIER-HAACK - ARNOLD. Notre exposé sera donc le suivant :

I - Obtention des β-chloroacroléines par réaction de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD

II - Synthèse d'hétérocycles pentagonaux à partir des β-chloroacroléines

III - Conclusion

IV - Partie Expérimentale

V - Bibliographie

I - OBTENTION DES β -CHLORO-ACROLEINES PAR REACTION DE
VILSMEIER-HAACK-ARNOLD (V.H.A.)

RAPPEL HISTORIQUE

L'utilisation d'un amide en présence de POCl_3 comme réactif permettant l'introduction du groupement formyle sur un carbone activé est décrite dès 1902 par DIMROTH et ZOEPRTZ⁽¹⁶⁾ à propos de la résorcine et du formanilide. Mais ce sont VILSMEIER et HAACK⁽¹⁷⁾ qui par utilisation du méthylformanilide et surtout du N,N-diméthylformamide (DMF) ont pu généraliser cette réaction.

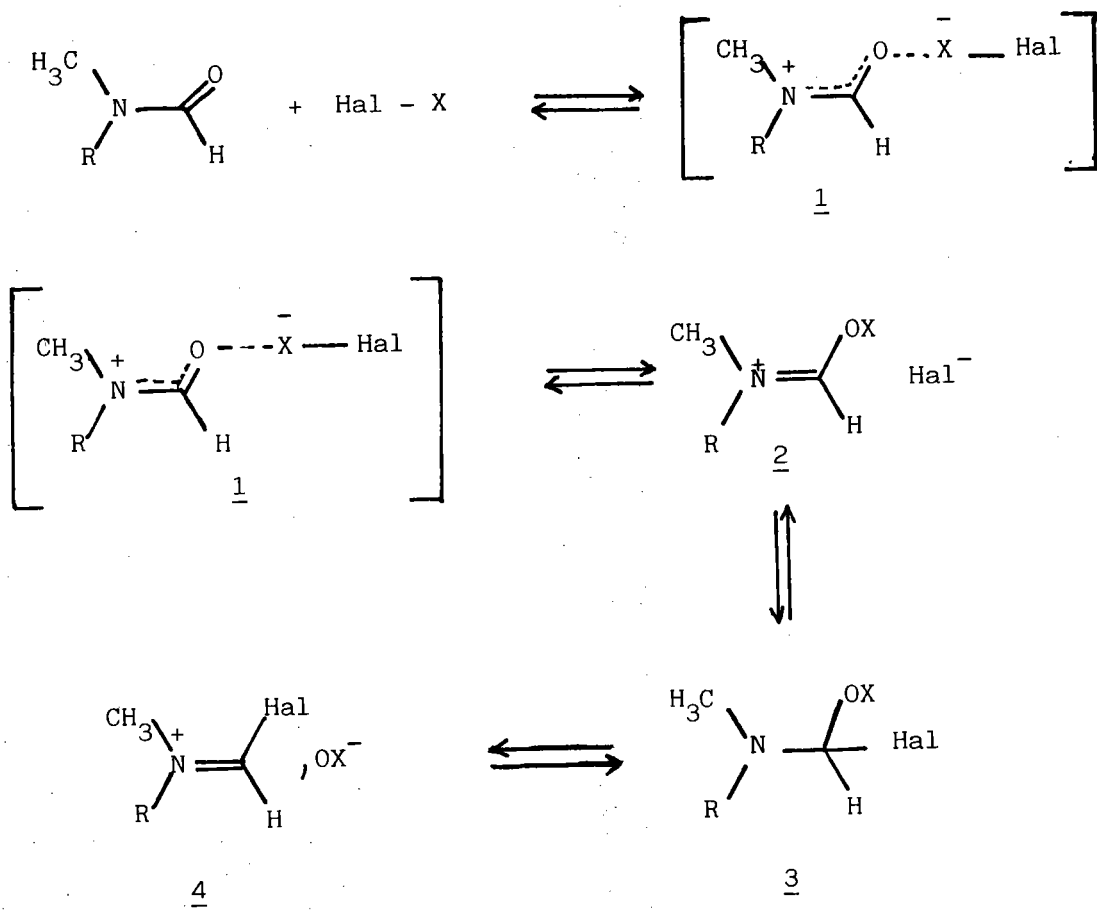
Ils reconnaissaient que le réactif de formylation était en fait un mélange 1 : 1 amide : POCl_3 . WITZINGER⁽¹⁸⁾, considérant le caractère électrophile de ce réactif, assimila la réaction de VILSMEIER-HAACK à une substitution électrophile. Pendant longtemps celle-ci ne servit d'ailleurs qu'à la formylation de cycles aromatiques ou hétéroaromatiques. Ce n'est qu'en 1958 qu'ARNOLD envisagea l'extension de l'utilisation de ce réactif fortement électrophile à de nombreux autres substrats (19)*.

*C. JUTZ⁽²⁰⁾ a fait une excellente mise au point des travaux d'ARNOLD et des possibilités offertes par la réaction de chloroformylation. Nous ne nous intéresserons donc ici qu'à son utilisation à la synthèse des β -halogénoacroléines nécessaires à notre étude.

I₁ - APPLICATION DE LA REACTION VILSMEIER-HAACK-ARNOLD AUX CETONES
-METHYLENIQUES : SYNTHESE DES β-CHLOROACROLEINES

I₁₋₁ a) Formation du réactif de VILSMEIER-HAACK

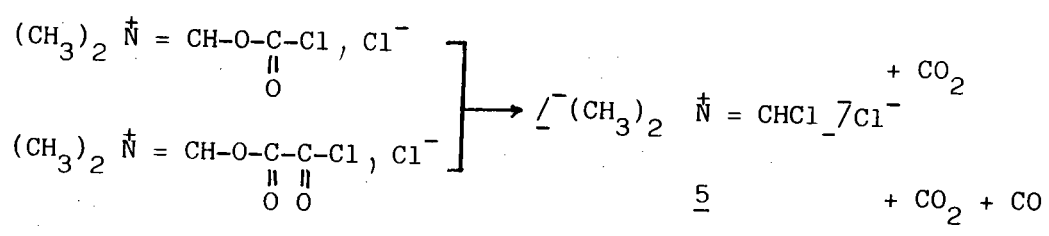
Le réactif préparé de manière générale par action d'un chlorure d'acide sur le formamide peut s'écrire ainsi :



R=CH₃⁻, C₆H₅⁻, X=OPCl₂, OSCl, ArCO - etc...

Des études spectroscopiques ont permis de montrer que suivant la nature de X le réactif existe sous l'une ou l'autre des formes ci-dessus. Ainsi lorsque X = -OPCl₂ (cas de POCl₃) c'est la forme 4 qui existe alors qu'avec X=OSCl (cas de SOCl₂) c'est 3 qui sera la plus stable.

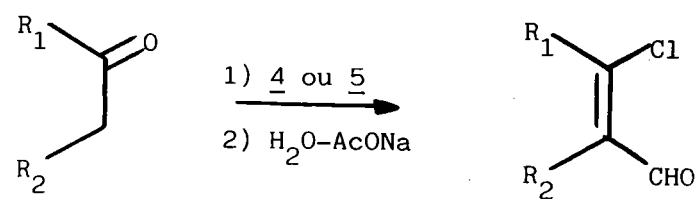
L'utilisation d'autres chlorures d'acides, par exemple le phosgène ou le chlorure d'oxalyle, donne des réactifs de structure 5.



I₁₋₂ b) Action du réactif de VILSMEIER-HAACK sur les cétones

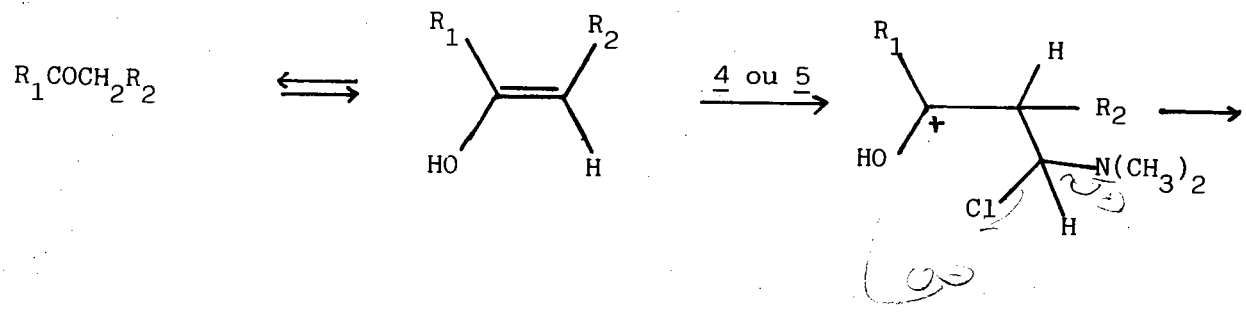
Les premières réactions entre les sels d'iminium et les α-méthylènes cétones, étudiées par ARNOLD dès 1958, ont montré la possibilité d'obtention des chloro-3 acroléines avec les étapes suivantes :

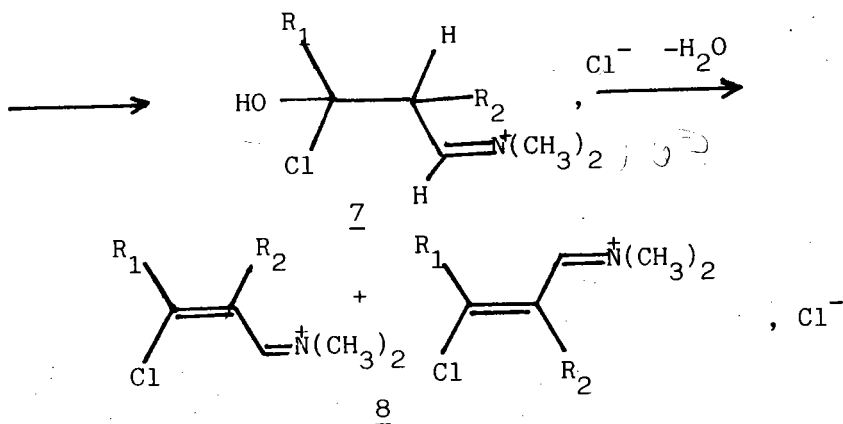
- introduction d'un groupement formyle en α du carbonyle
- substitution de l'oxygène par un chlore



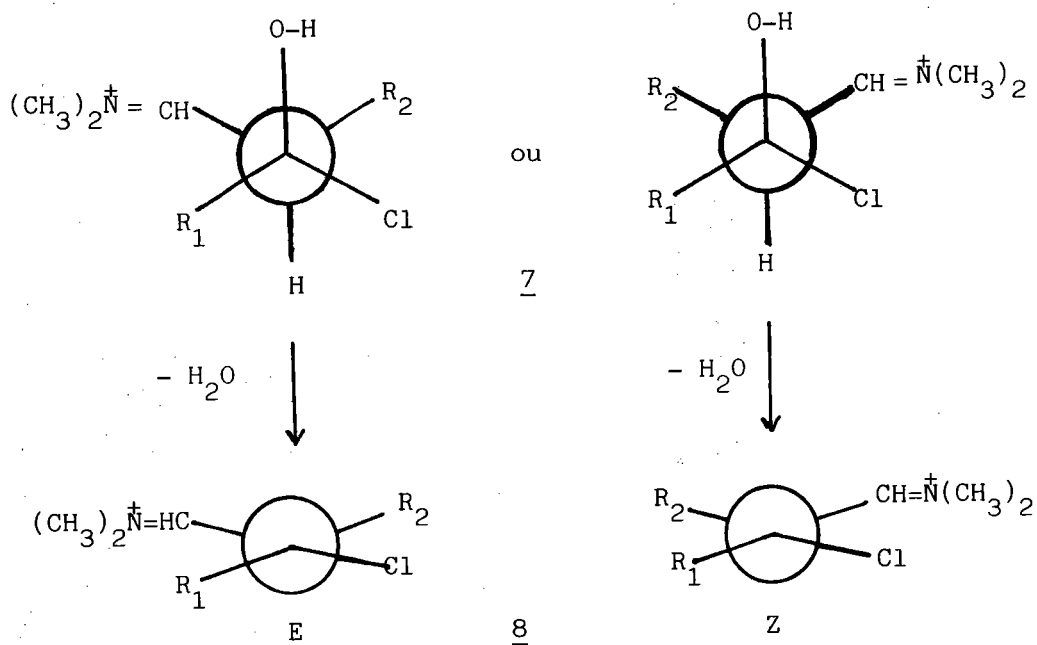
Bien que la "chloroformylation" soit largement utilisée jamais une conception bien claire du mécanisme de cette réaction n'a été élaborée.

Diverses possibilités ont toutefois été proposées^(20,21). En accord avec le mécanisme pressenti par PULST⁽²¹⁾, tout au moins dans les premiers stades (énolisation de la cétone etc...) nous proposons le processus suivant :

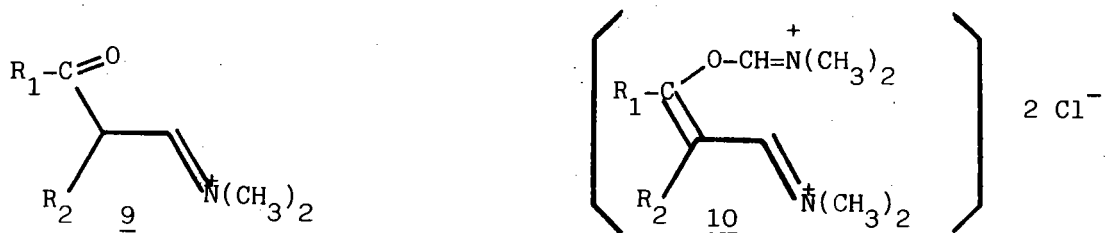




Ce mécanisme permet de rendre compte de la stéréochimie de la réaction. En effet l'intermédiaire 7 écrit en projection de NEWMAN permet d'expliquer l'obtention des formes Z et E pour les dérivés chloroformylés :

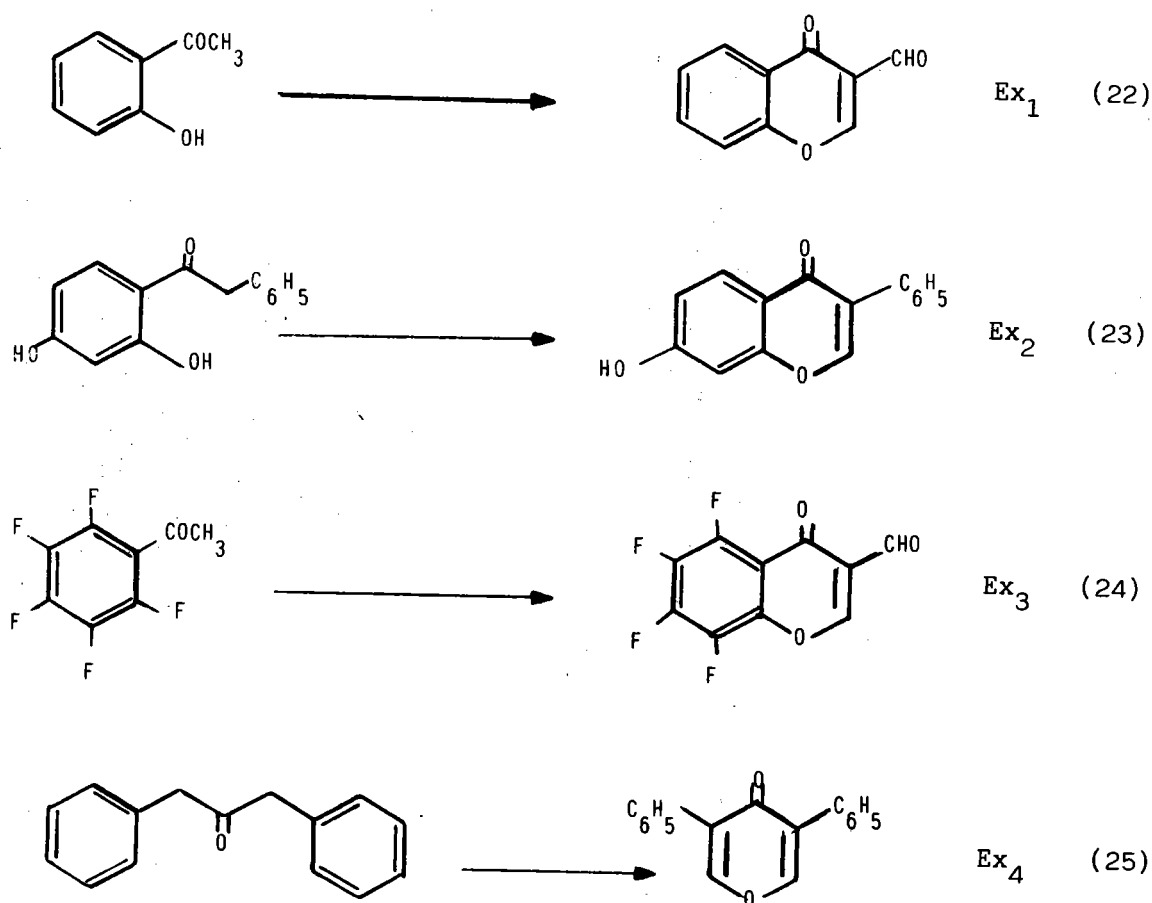


Le mécanisme ci-dessus permet mieux de mettre en évidence le phénomène stéréochimique, que celui proposé par⁽²⁰⁾ que nous rappelons ci-après : le réactif 4, après une première addition sur la forme énolique de la cétone, conduit au composé 9. Celui-ci par nouvelle action du réactif 4 donne l'intermédiaire 10 dont le chauffage conduit au chlorure de chloroiminium 8. L'hydrolyse de ce dernier donne le β -chloroacroléine. La justification de ce mécanisme repose sur l'isolation à basse température du composé 9.

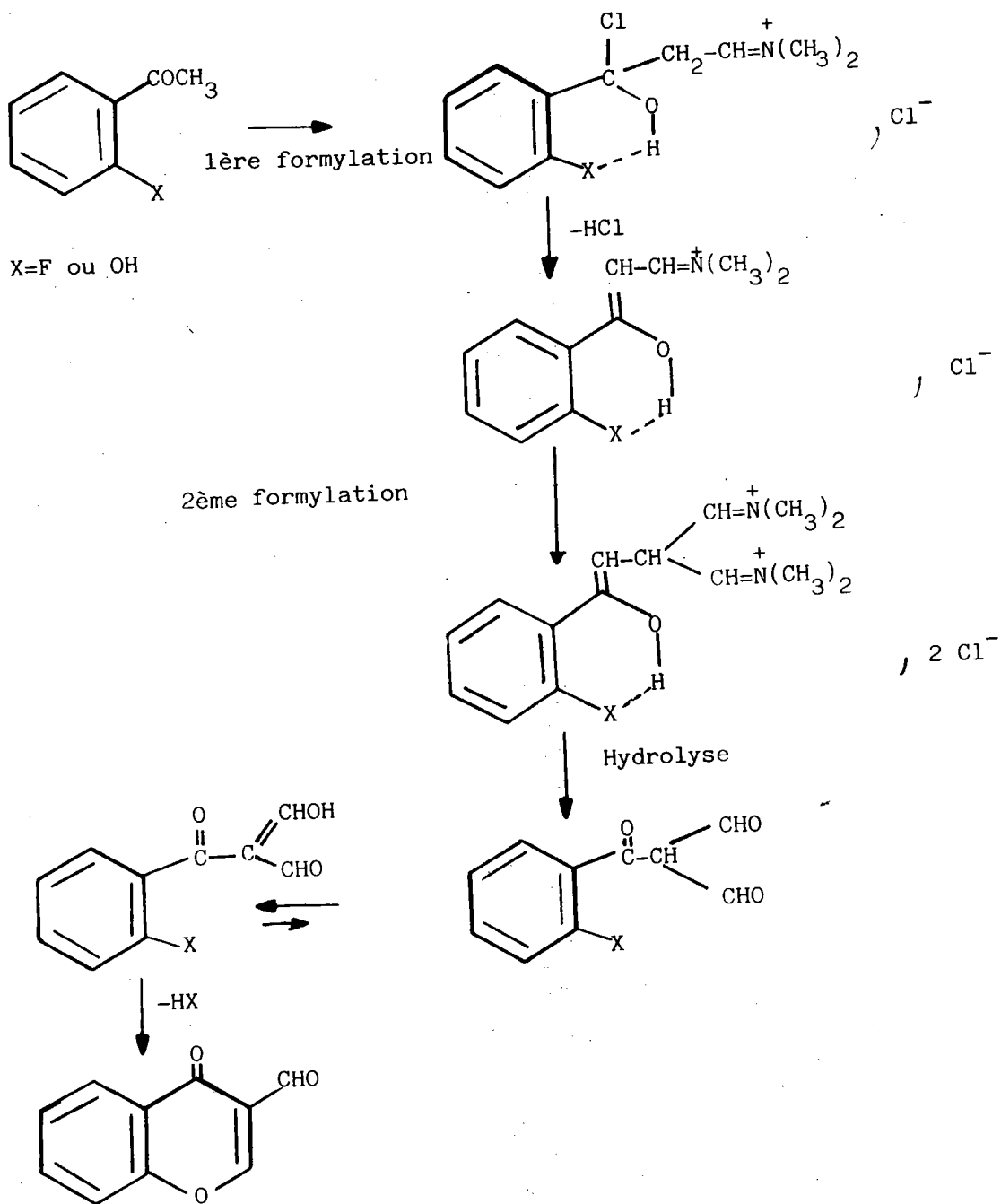


Le mécanisme que nous proposons permet de prévoir ce même composé en admettant, selon les conditions, une réaction de deshydrohalogénéation aux dépens de 7 et non une deshydratation. Nous en voulons pour preuve les nombreux exemples relevés dans la bibliographie où la structure du substrat cétonique de départ permet une chélation du groupement hydroxyle dans l'intermédiaire 7 et favorise la réaction de deshydrohalogénéation (Tableau I).

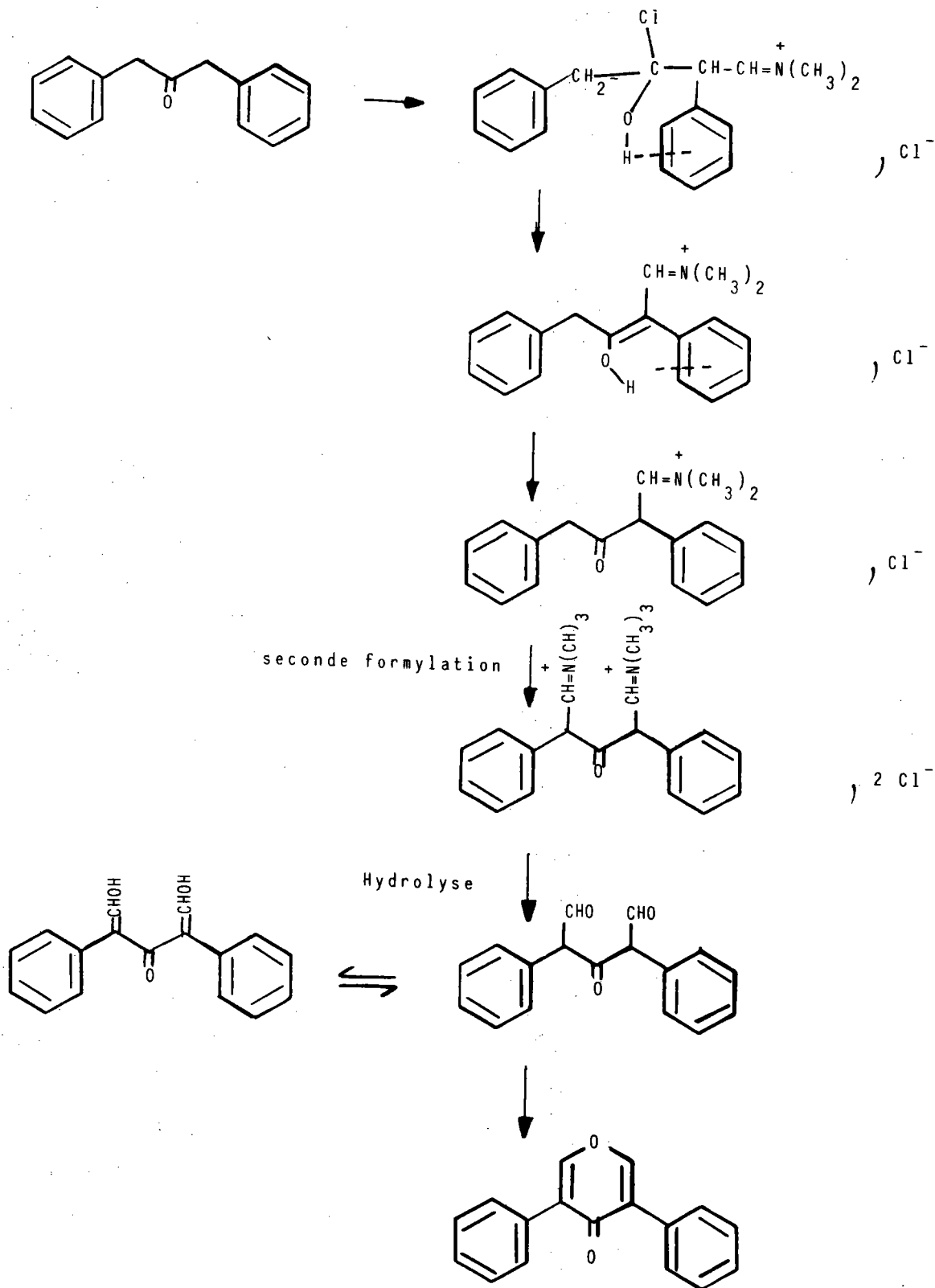
Tableau I : Exemples bibliographiques



Le mécanisme proposé pourra être alors envisagé comme suit (cf Ex₁).

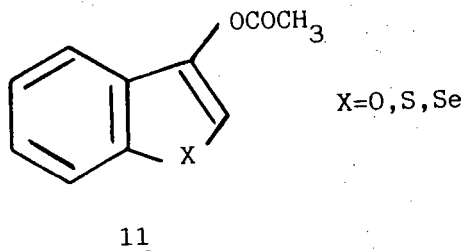


Dans le cas où il y a une stabilisation possible pour le groupement hydroxyle de l'intermédiaire 7 l'évolution se fera vers une double formylation suivie d'une cyclisation le cas échéant. L'exemple 4 (Ex. 4) s'explique par création de liaison hydrogène entre l'hydrogène de l'hydroxyle et un noyau benzénique ; cette possibilité a déjà été montrée dans le cas du phényléthanol⁽²⁶⁾. Le mécanisme envisagé serait le suivant :

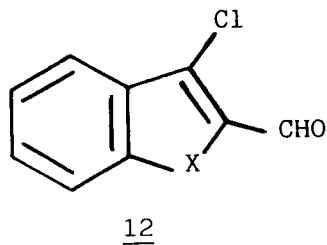


Nous pouvons apporter une preuve expérimentale de l'importance de la forme énolique dans le mécanisme de la réaction de V.H.A.

On pourrait imaginer en effet que l'action du réactif 4 sur les acétoxy-3 benzohétérocycles 11



permettrait également l'accès aux chloro-3 formyl-1 benzohétérocycles 12



La réaction étudiée dans les 3 cas (X=O,S,Se) (action de 4 sur 11, 1 heure à 60°) donne les résultats suivants :

X :	O	S	Se
<u>12</u> :	90%	0%	0%

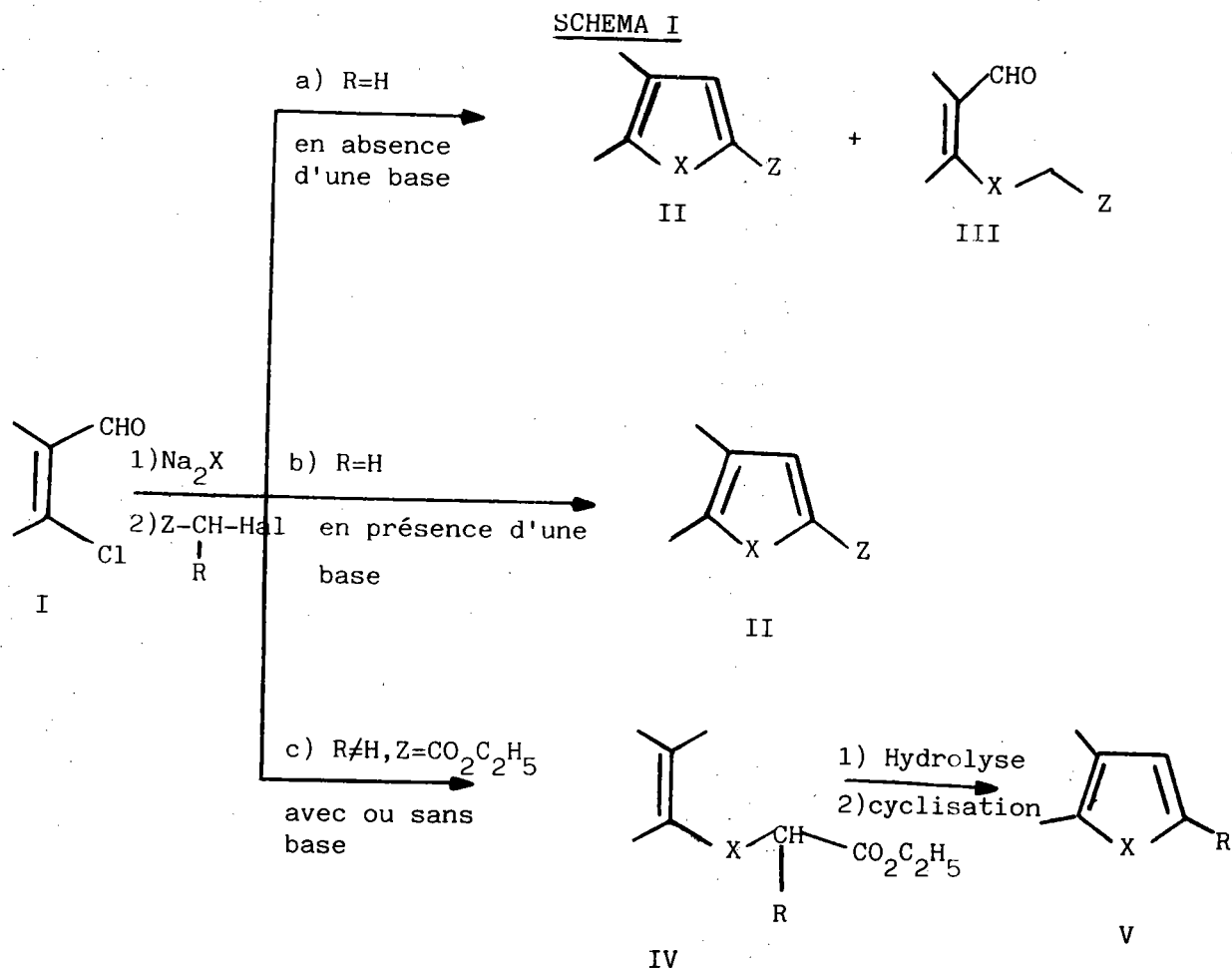
L'obtention du composé 13 dans le seul cas du benzofuranne s'explique par le caractère éthylénique plus marqué de la double liaison C₂-C₃ donnant un caractère réellement énolique à l'acétoxy-3 benzofuranne 11 (X=O).

Dans le même ordre d'idée une étude récente (27) s'est intéressée à la régiosélectivité de la réaction de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD comparée à celle de la formation d'acétate d'énols dans des cycloalcanones substituées.

II - SYNTHESE DES HETEROCYCLES PENTAGONAUX

II₁ - Préparations des thiophènes et des sélénophènes

Le schéma général de synthèse est le suivant :



Le tableau II résume les dérivés Hal-CH(R)Z utilisés :

Tableau II : Hal-CHR -Z utilisés dans les condensations décrites

Hal	R	Z
Br	H	$-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5, -\text{NO}_2, \text{COC}_6\text{H}_5, \text{COCH}_3, \text{O}-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$
Cl	H	$-\text{CHO}, -\text{CN}, -\text{CONH}_2$
Br	CH_3	$-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
Br	C_6H_5	$-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

Les produits obtenus dépendent des conditions de condensation utilisées :

- sans addition de base, la réaction conduit à un mélange du dérivé hétérocyclique et de son prédécesseur.
- avec addition de base, la réaction conduit uniquement au dérivé hétérocyclique voulu.
- dans le cas des condensations d' α -alkyl ou-aryl bromoacétates d'éthyle, la présence ou l'absence d'une base dans le premier stade de la réaction conduira au chalcogénure-aldéhyde précurseur des hétérocycles trialcoylés.

II₁₋₁ - Condensation des β -chloroacroléines avec Na_2X et Hal CH(R)Z

Contrairement aux techniques de RICCI⁽²⁾ et HAUPTMANN⁽³⁾ selon lesquelles l'introduction de l'hétéroatome et du groupement Z se fait à l'aide du même réactif ($\text{HX}-\text{CH}_2\text{Z}^*$), celle que nous avons mise au point permet l'introduction

*les dérivés de ce type sont peu nombreux pour X=S (inexistants pour X=Se) d'autant que certains ne peuvent exister sous forme de thiol, par exemple $\text{HSCH}_2\text{COCH}_3$ qui existe sous forme dimère.

séparément de l'hétéroatome X suivie de la condensation avec les halogénures $\text{Hal} - \underset{\text{R}}{\text{CH}} - \text{Z}$, ceci ne nous liant pas à l'existence de $\text{HX} - \text{CHR} - \text{Z}$.

Les sels de sodium Na_2X étant disponibles commercialement ou aisément préparables [$\text{X}=\text{Se}$ (28)], la méthode mise au point permet donc la synthèse d'un grand nombre de dérivés thiophéniques et sélénophéniques.

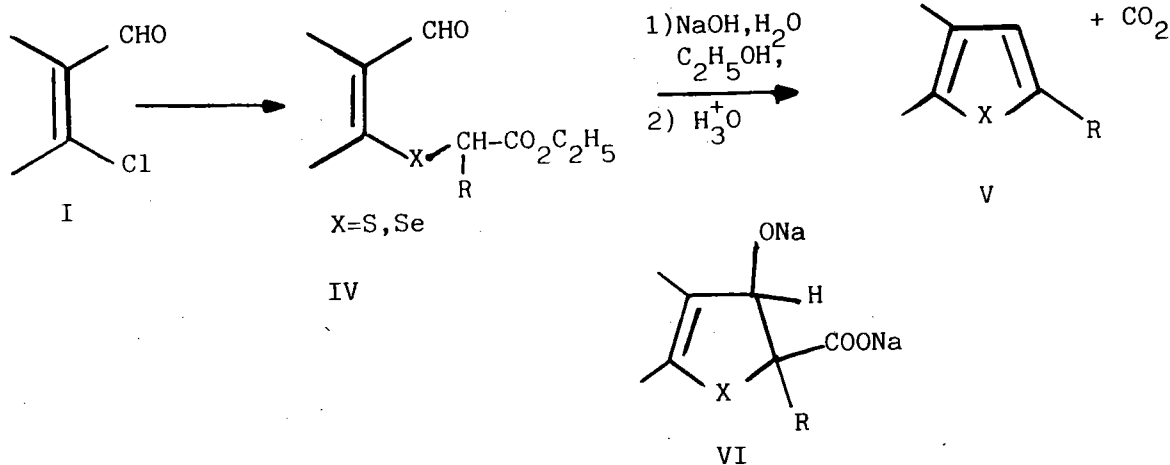
II₁₋₁₋₁ - Condensations et cyclisations avec Na_2X , HalCH_2Z (voies a et b, Schéma I).

Les condensations sont réalisées au sein d'un solvant polaire aprotique ou protique (DMF ou éthanol). Après addition à Na_2X du dérivé β -chloroacroléïnique puis du dérivé halogéné $\text{Hal-CH}_2\text{Z}$, la réaction est achevée par addition au milieu réactionnel d'une base ($\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ dans $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, KOH aqueux), ceci afin d'éviter l'obtention de mélanges (voie a, Schéma I).

La méthode permet donc, en une opération, l'accès à l'hétérocycle fonctionnalisé par le groupement Z.

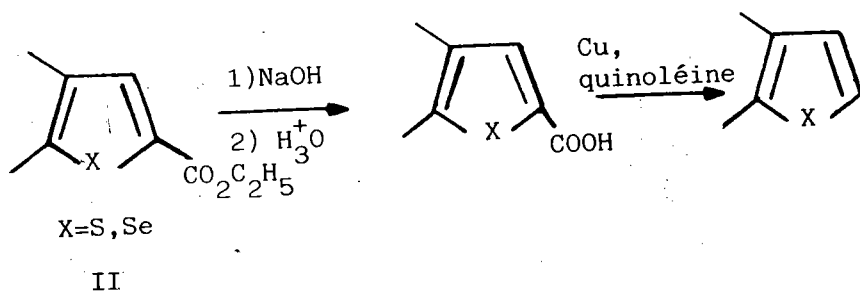
II₁₋₁₋₂ - Condensation avec Na_2X et $\text{Hal} - \underset{\text{R}}{\text{CH}} - \text{Z}$ ($\text{Z} = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$) (voie a schéma I)

Dans ces cas la condensation conduit à l'intermédiaire IV. Celui-ci ne se cyclise pas dans les conditions de la synthèse et confirme le passage par une étape ultérieure. En effet, la cyclisation en l'hétérocycle ne pourra se faire que par décarboxylation, celle-ci permettant alors l'aromatisation du système.



II₁₋₂ - Hydrolyse et décarboxylation des esters II (Z = CO₂C₂H₅)

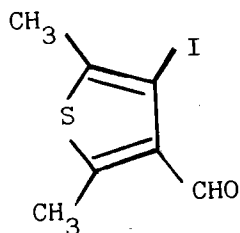
Lorsque les composés II (Z = CO₂C₂H₅) sont obtenus, ces derniers peuvent être hydrolysés en les acides correspondants. Ces acides isolés et purifiés, sont alors décarboxylés par chauffage en présence de bronze de cuivre dans la quinoléine pour accéder aux hétérocycles 2,3-alcoylés.



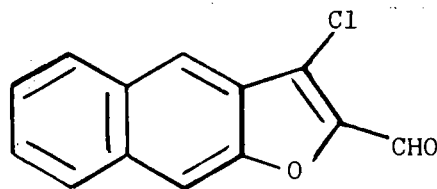
II₁₋₃ - Essais infructueux rencontrés dans la synthèse hétérocyclique

Contrairement à notre attente il nous a été impossible de réaliser des condensations aux dépens des dérivés haloformylés suivants :

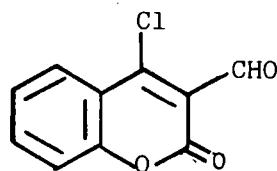
le diméthyl-2,5 formyl-3 iodo-4 thiophène:



le chloro-3 formyl-2 naphtho[2,3-b]furanne:



la chloro-4 formyl-3 coumarine:



Cette dernière condensation nous aurait permis notamment l'accès à la classe importante des sélénolo[3,2-c]coumarines, dont l'étude reste encore à réaliser.

Les techniques opératoires ainsi que les tableaux de produits préparés avec leurs caractéristiques physiques sont donnés dans la partie expérimentale ci-après.

CONCLUSION

La méthode présentée ici nous permet d'accéder par un choix judicieux des réactifs, à la préparation de thiophènes et de sélénophènes fonctionnalisés voir alkylés ou arylés.

Elle est une extension des méthodes de RICCI et HAUPTMANN, non seulement pour la fonction introduite mais aussi pour la nature de l'hétéroatome.

PARTIE EXPERIMENTALE

I-Préparation des β -chloroacroléines I par réaction de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD

Le réactif "chloroformylant" a été généralement préparé à partir d'oxychlorure de phosphore POCl_3 et de diméthylformamide (DMF). A 11 ml de POCl_3 , agités et refroidis ($0-5^\circ$), on ajoute goutte à goutte 11 ml de DMF. Lorsque tout le DMF est ajouté on laisse encore 15 minutes, puis le réactif ainsi formé (celui-ci cristallise parfois) est dissous dans le chloroforme. La cétone (0,1 mole), dissoute dans un minimum de chloroforme, est alors additionnée goutte à goutte à température ambiante. Après l'addition, l'ensemble est porté à reflux pendant 1 heure, le chloroforme chassé sous vide et le résidu est versé sur de l'eau glacée. La solution aqueuse est neutralisée (jusqu'à pH 6-7) par addition d'acétate de sodium. Lorsque la neutralisation est réalisée, le dérivé chloroformylé est extrait à l'éther^(*) plusieurs fois, la phase organique lavée à l'eau, à l'hydrogénocarbonate de sodium à 10 %, à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium.

Après filtration, la solution est concentrée sous vide et sans chauffage excessif, en présence d'acétate de sodium pur et sec.

Ce produit est alors purifié par distillation toujours en présence d'acétate de sodium. Les dérivés obtenus par distillation sont conservés au froid sur acétate de sodium. Les caractéristiques physiques des dérivés préparés sont reportées au Tableau I.

*Dans certains cas les β -chloro-acroléines précipitent et peuvent être séparés par filtration suivie de plusieurs lavages à l'eau. Les produits ainsi obtenus sont généralement stables et peuvent être conservés soit à température ambiante soit au froid (Rendements 40 - 90 %).

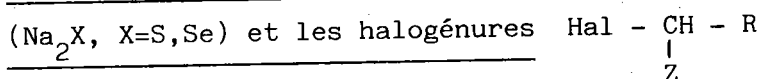
N.B. : Les composés chloroformylés, liquides notamment, sont fortement lacrymogènes et très colorants, coloration orangée tenace sur la peau. De même lors de la distillation des composés, il peut arriver qu'une résinification très violente se fasse avec dégagement d' HCl , lorsque le chauffage a été trop fort.

II - Condensations des β -chloroacroléines

II₁ - Préparation du séléniure de sodium

On dissout 22,5g de soude et 28,5g de rongalite dans 100 ml d'eau. Dès que la dissolution est achevée, on ajoute en une fois 8g de Se noir tout en agitant. Le sélénium disparaît dans la solution et très rapidement un précipité de séléniure de sodium apparaît. On laisse agiter jusqu'au retour à température ambiante, puis on refroidit (glace) pour achever la précipitation. Le sélénium est alors filtré sur fritté et lavé avec un minimum d'eau froide et enfin avec un peu d'alcool. Ces opérations de filtration ont intérêt à être réalisées sous atmosphère inerte. Le séléniure de sodium, essoré au maximum, est alors transféré rapidement dans le solvant pour la réaction suivante.

II₂ - Condensation des β -chloro acroléines I avec les sels de sodium



Le sel de sodium Na₂X (0,1 mole) est mis en suspension dans 100 ml de DMF et l'ensemble est porté à environ 40-50°C. Le dérivé chloroformylé, dissous dans le minimum de DMF, est alors ajouté goutte à goutte (le chauffage n'est pas poursuivi pendant l'addition). Après addition on laisse agiter pendant 1 heure environ. Au bout de ce temps, l'halogénure (Y - $\begin{matrix} \text{CH} - \text{Z} \\ | \\ \text{R} \end{matrix}$) est

additionné rapidement au milieu et l'agitation laissée pendant une heure.

A ce stade, la réaction sera traitée différemment suivant que R=H ou R \neq H

*Si R \neq H (R=CH₃, C₆H₅ etc..., Z=CO₂CH₅)

Le mélange réactionnel est alors versé dans un grand volume d'eau et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate, puis concentrée sous vide. Le produit est purifié par distillation ou peut être utilisé tel quel (Rendements : 60-80 %).

*Si R=H (Z=CO₂C₂H₅, NO₂ etc...)

Afin de compléter la réaction (cyclisation), le mélange réactionnel est traité par :

- soit 0,1 mole de potasse dans le minimum d'eau (dérivés non sensibles à la présence d'eau.

- soit 0,1 mole d'éthylate de sodium préparé dans l'éthanol absolu.

Au bout de 30 minutes, le mélange est versé dans une grande quantité d'eau, acidifié par H_2SO_4 20 % et extrait à l'éther. Après lavage à l'eau, séchage sur sulfate et concentration du solvant, les dérivés obtenus sont purifiés par distillation ou recristallisation Tableau IIa (Rendements : 70-85 %).

Cyclisations des composés III ($Z=CO_2C_2H_5$ $R'=CH_3, C_6H_5$)

La cyclisation de ces composés se fait conjointement à l'hydrolyse de la fonction ester.

0,1 mole d'ester-aldéhyde est portée au reflux pendant 1 heure avec 0,25 mole de soude en milieu hydroalcoolique. L'alcool est alors évaporé sous vide et le résidu repris par l'eau est acidifié par HCl concentré. Le dérivé obtenu est alors extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée et après évaporation du solvant le produit est purifié par distillation (Rendements : 50 - 70 %).

Hydrolyse des esters II ($Z=CO_2C_2H_5$)

Les esters sont hydrolysés de manière classique par chauffage à reflux pendant 1 h en présence de soude (1,2 équivalent) en milieu hydroalcoolique. Après distillation de l'alcool, le mélange est repris dans l'eau et l'acide est précipité par H_2SO_4 20 %, les acides sont purifiés par recristallisation (Rendements : \sim 95 %).

Décarboxylation des dérivés hétérocycliques II ($Z=COOH$)

Les acides obtenus précédemment, bien séchés, sont chauffés à reflux dans la quinoléine en présence de bronze de cuivre, pendant 1 heure.

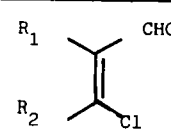
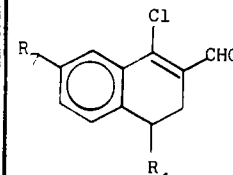
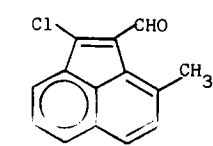
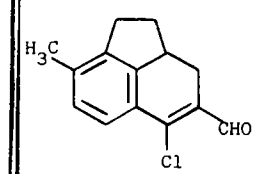
La solution basique est versée, après refroidissement, sur une solution d'HCl 50 % et l'ensemble est agité pendant 30 minutes en présence de chloroforme.

La solution est alors filtrée sous vide, après addition de célite.

L'extraction est effectuée par le chloroforme. La phase organique est lavée à HCl 10 % plusieurs fois puis à l'eau. Après séchage et distillation du solvant le produit est purifié soit par distillation, soit par recristallisation (Rendements 55 - 75 %).

Les tableaux I et III donnent les caractéristiques physiques des dérivés thiophéniques et sélénophéniques préparés.

TABLEAU I : β -CHLOACROLEINES PREPAREES PAR LES REACTIONS DE VILSMEIER-HAACK-ARNOLD

Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N	Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N
 <p>$R_1 = H$ $R_2 = -C(CH_3)_3$</p>	$C_7H_{11}OCl$ (146,6)	75-78/15	th. tr.	57,33 57,70	7,56 7,32		 <p>$R_4 = R_7 = H$</p>	$C_{11}H_9OCl$ (192,63)	135/2 37 (ep)	th. tr.	68,58 68,86	4,71 4,57	
<p>$R_1 = H$ $R_2 = C_6H_5$</p>	C_9H_7OCl (172,6)	128/15 (99-103) ^(30a) (10)	th. tr.	62,61 62,52	7,59 7,93		<p>$R_4 = CH_3, R_7 = H$</p>	$C_{12}H_{11}OCl$ (206,67)	139/3	th. tr.	69,73 69,33	5,37 5,34	
<p>$R_1 = R_2 = -(CH_2)_4$</p>	C_7H_9OCl (144,6)	90-95/15 85-88/10 ^(30c) (88/10) ^(30b)	th. tr.	66,48 66,35	6,27 6,12		<p>$R_4 = H, R_7 = H$</p>	$C_{12}H_{11}OCl$ (206,67)	143/1,8	th. tr.	69,73 69,16	5,37 5,34	
<p>$R_1 = R_2 = (CH_2)_5$</p>	$C_8H_{11}OCl$ (158,6)	105/15 (30b) (95-98/13)	th. tr.	60,57 60,55	6,99 7,06			$C_{14}H_9OCl$ (228,67)	209 (EtOH)	th. tr.	73,53 73,44	3,96 3,83	
<p>$R_1 = R_2 = C_6H_5$</p>	$C_{15}H_{11}OCl$ (242,7)	148 147 ^(30d) (EtOH)	th. tr.	74,22 73,83	4,57 4,59			$C_{14}H_{13}OCl$ (232,70)	98 (EtOH)	th. tr.	72,26 71,94	5,63 5,80	

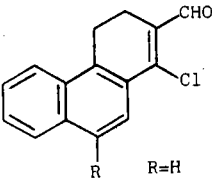
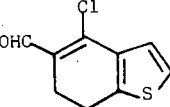
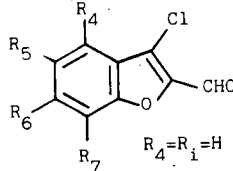
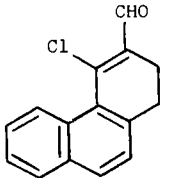
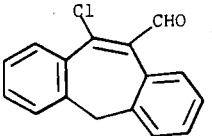
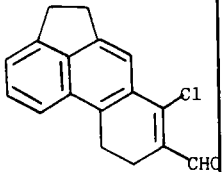
Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N	Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N
 <p>R = CH₃</p>	$C_{15}H_{11}OCl$ (242,70)	86,5 (EtOH)	th. tr.	74,23 74,86	4,56 4,66			C_9H_2OSC1 (198,66)	55,5 (MeOH) (29) 63	th. tr.	54,41 54,82	3,55 3,70	
	$C_{16}H_{13}OCl$ (256,72)	123,5 (EtOH)	th. tr.	74,85 75,34	5,10 5,12		 <p>R₄=R₁=H</p>	$C_9H_5O_2Cl$ (180,59)	76 (MeOH)	th. tr.	59,85 59,89	2,79 2,73	
	$C_{15}H_{11}OCl$ (242,69)	92 (EtOH)	th. tr.	74,23 73,86	4,57 4,39		<p>R₄=R₆=R₇=H, R₅=CH₃</p>	$C_{10}H_7O_2Cl$ (194,61)	89 (MeOH)	th. tr.	61,71 61,13	3,62 3,71	
	$C_{16}H_{11}OCl$ (256,71)	143,5 (EtOH)	th. tr.	75,44 74,87	4,35 4,37		<p>R₄=R₆=R₇=H, R₅=Cl</p>	$C_9H_4O_1Cl_2$ (199,03)	145 (MeOH)	th. tr.	54,31 54,75	2,02 2,34	
	$C_{17}H_{13}OCl$ (268,73)	143 (EtOH)	th. tr.	75,98 75,61	4,88 4,68		<p>R₄=R₅=H, R₆=R₇=CH₃</p>	$C_{11}H_9O_2Cl$ (208,64)	95 (MeOH)	th. tr.	63,32 64,21	4,34 4,61	
								$C_{11}H_9O_2Cl$ (208,64)	100 (MeOH)	th. tr.	63,32 63,90	4,34 4,51	

TABLEAU I : suite

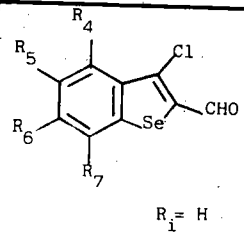
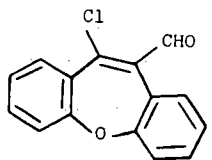
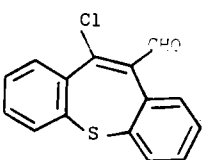
Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N
 <p>R₁ = H</p>	C ₉ H ₅ OC1Se (223,55)	75 (e-ep)	th. tr.	44,38 43,96	2,06 2,10	
R _{4,6,7} = H, R ₅ = CH ₃	C ₁₀ H ₇ OC1Se (257,57)	110 (MeOH)	th. tr.	46,63 46,58	2,74 2,60	
R _{4,6,7} = H, R ₅ = Cl	C ₉ H ₄ OC1 ₂ Se (277,99)	77 (EtOH)	th. tr.	38,88 38,75	1,45 1,32	
	C ₁₅ H ₉ O ₂ Cl (256,68)	94 (EtOH)	th. tr.	70,18 69,85	3,54 3,78	
	C ₁₅ H ₉ OSC1 (272,58)	144,5 (b-ep)	th. tr.	66,05 65,67	3,33 3,51	

TABLEAU IIa : PREPARATION DE THIOPHENES DIVERSEMMENT FONCTIONNALISES

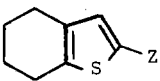
Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N	Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N
 $Z = CO_2C_2H_5$	$C_{11}H_{14}O_2S$ (210,29)	193/16	th. tr.	62,84 62,46	6,71 7,03		CH_3	$C_9H_{12}S$ (152,25)	103/16	th. tr.	70,99 78,77	7,94 8,56	
NO_2	$C_8H_9NO_2S$ (183,23)	140/2 73 (MeOH)	th. tr.	52,46 51,98	4,95 4,78	7,65 7,59	C_6H_5	$C_{14}H_{14}S$ (214,31)	84 (EtOH)	th. tr.	78,48 78,95	6,59 6,71	
$COOC_6H_5$	$C_{15}H_{14}SO$ (242,33)	71 (MeOH)	th. tr.	74,36 74,61	5,83 5,68								
$COCH_3$ (31)	$C_{10}H_{12}OS$ (180,26)	182-183/16 35(ep)	th. tr.	66,65 67,11	6,71 6,63								
CHO (32)	$C_9H_{10}SO$ (166,24)	158/17	th. tr.	65,05 64,46	6,07 6,18								
CN	C_9H_9NS (163,24)	147/2,6	th. tr.	66,24 65,51	5,56 5,54	8,58 8,35							
o.nitrophényl	$C_{14}H_{13}NO_2S$ (259,31)	48 (EtOH)	th. tr.	64,86 65,22	5,05 5,22	5,40 5,34							
p.nitrophényl	$C_{14}H_{13}NO_2S$ (259,31)	143 (EtOH)	th. tr.	64,86 65,31	5,05 5,20	5,40 5,36							
o.carbéthoxyphényl	$C_{17}H_{18}O_2S$ (286,37)	220/2,7	th. tr.	71,31 69,16	6,34 6,12								
$CONH_2$	$C_9H_{11}ONS$ (181,26)	164 (EtOH)	th. tr.	59,66 59,39	6,12 6,14	7,73 7,67							

TABLEAU Iib : DERIVES THIOPHENIQUES PREPARES

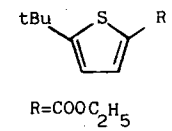
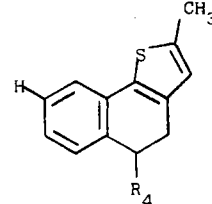
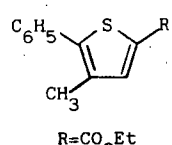
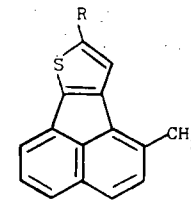
Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N	Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N
 $R = COOC_2H_5$	$C_{11}H_{16}O_2S$ (212,30)	174,5-175/ 17	th. tr.	62,25 62,33	7,60 7,66		 $R_4 = R_7 = H \quad R_2 = CH_3$	$C_{13}H_{12}S$ (200,29)	145/2,5	th. tr.	77,98 77,42	6,04 5,92	
R = H	$C_8H_{12}S$ (140,24)	58,5/16	th. tr.	68,54 68,68	8,63 8,35		$R_4 = CH_3 \quad R_2 = R_7 = H$	$C_{13}H_{12}S$ (200,29)	140/1,7	th. tr.	77,98 77,42	6,04 6,23	
R = NO ₂	$C_8H_{12}SO_2N$ (185,25)	120/118 70(MeOH)	th. tr.	51,88 52,25	5,94 5,91	7,56 7,39	$R_4 = CH_3 = R_2 \quad R_7 = H$	$C_{14}H_{14}S$ (214,31)	163/2,1	th. tr.	78,45 78,02	5,58 6,31	
COC ₆ H ₅	$C_{15}H_{16}SO$ (244,34)	171,5/1,6 63(MeOH)	th. tr.	73,75 73,11	6,60 6,49		R = H	$C_{14}H_{14}S$ (214,31)	148/1,8	th. tr.	78,45 78,80	6,58 6,61	
 $R = CO_2Et$	$C_{14}H_{14}SO_2$ (246,25)	203/1,5	th. tr.	68,28 68,63	5,73 5,76		 $R = H$	$C_{15}H_{10}S$ (222,29)	90° (EtOH)	th. tr.	81,04 82,05	4,53 4,42	
R = COOH	$C_{12}H_{10}O_2S$ (218,26)	151 (b)	th. tr.	66,05 65,91	4,62 4,84		R = CH ₃	$C_{16}H_{12}S$ (236,26)	80° (EtOH) 202/1,5	th. tr.	81,31 80,56	5,11 5,17	
R = H	$C_{11}H_{10}S$ (174,25)	135/16	th. tr.	75,84 76,44	5,79 5,60								
R = CH ₃	$C_{12}H_{12}S$ (188,28)	151/10	th. tr.	76,57 75,81	6,48 6,40								

TABLEAU IIb : suite

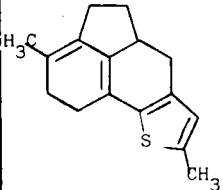
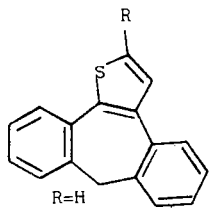
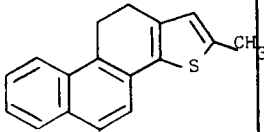
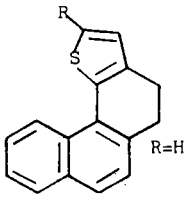
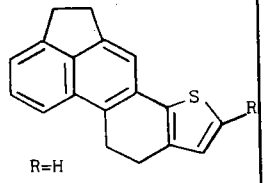
Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N	Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N
	C ₁₅ H ₁₅ S (227,34)	77° (EtOH) 168/0,5	th. tr.	79,24 78,96	6,65 6,55			C ₁₇ H ₁₂ S (248,34)	190/1 151 (EtOH)	th. tr.	82,24 82,93	4,87 4,71	
	C ₁₇ H ₁₆ S (252,37)	220/1,6	th. tr.	80,90 80,50	6,39 6,22		R=CH ₃	C ₁₈ H ₁₄ S (262,36)	175/0,2 30 (MeOH)	th. tr.	82,42 76,86	5,38 5,95	
	C ₁₇ H ₁₆ S (252,37)	175/0,8 58°5(EtOH)	th. tr.	81,34 81,47	5,12 5,07		R=NO ₂	C ₁₇ H ₁₁ NO ₂ (293,33)	112 (EtOH)	th. tr.	69,62 70,15	3,78 3,62	4,78 2,60
							R=COCH ₃	C ₁₉ H ₁₄ OS (290,36)	175 (EtOH)	th. tr.	78,60 78,21	4,85 4,83	
R=CH ₃	C ₁₈ H ₁₄ S (266,38)	186/0,8 67 (EtOH)	th. tr.	81,58 82,09	5,64 5,49			C ₁₈ H ₁₄ S (262,35)	230/0,7 125 (EtOH)	th. tr.	82,42 82,57	5,38 5,37	
							R=H						
							R=CH ₃	C ₁₉ H ₁₆ S (276,38)	250/0,8 149 (EtOH)	th. tr.	82,58 82,92	5,84 5,69	

TABLEAU IIb : suite

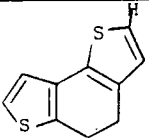
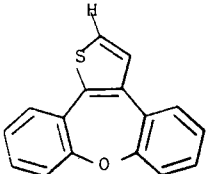
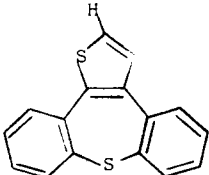
Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N
	$C_{10}H_8S_2$ (192,29)	130/0,2 45 (MeOH)	th. tr.	62,50 61,60	4,20 3,94	
	$C_{16}H_{10}SO$ (250,30)	199/1,5 84,5(EtOH)	th. tr.	76,77 77,01	4,02 4,39	
	$C_{16}H_{10}S_2$ (266,37)	198/1 139(EtOH)	th. tr.	72,18 72,90	3,79 3,91	

TABLEAU III : DERIVES SELENOPHENIQUES PREPARES

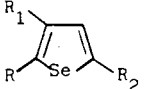
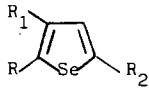
Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N	Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N	
 $R = C(CH_3)_3$							 $R = C_6H_5$							
$R_1 = H \quad R_2 = CO_2C_2H_5$	$C_{11}H_{16}O_2Se$ (259,22)	157,5-158/ 16	th. tr.	50,97 43,18	6,22 4,91		$R_1 = H \quad R_2 = CO_2C_2H_5$	$C_{13}H_{12}O_2Se$ (279,19)	172/2,6 50,5(EtOH)	th. tr.	55,92 55,87	4,33 4,39		
$R_1 = H \quad R_2 = COOH$	$C_9H_{12}O_2Se$ (231,15)	139 (MeOH-aq)	th. tr.	46,76 46,50	5,23 5,35		$R_1 = H \quad R_2 = COOH$	$C_{11}H_8O_2Se$ (251,20)	199,5 (EtOH)	th. tr.	52,59 52,07	3,21 3,34		
$R_1 = R_2 = H$	$C_8H_{11}Se$ (186,12)	70 /16	th.	51,62	5,95		$R_1 = H \quad R_2 = H$	$C_{10}H_8Se$ (207,12)	140/16 43 (EtOH)	th. tr.	57,99 58,27	3,89 3,94		
$R_1 = H \quad R_2 = COCH_3$	$C_{10}H_{14}OSe$ (260,04)	152/24	th. tr.	46,15 52,61	5,43 6,24		$R_1 = H \quad R_2 = NO_2$	$C_{10}H_7O_2SeN$ (252,12)	110(EtOH)	th. tr.	47,63 48,01	2,80 2,76	5,96 5,34	
$R, R_1 = -(CH_2)_4^-$							$R = R_1 = C_6H_5$							
$R_2 = CO_2C_2H_5$	$C_{11}H_{11}O_2Se$ (257,18)	178/15	th.	51,37	5,49		$R_2 = CO_2C_2H_5$	$C_{19}H_{16}O_2Se$ (355,27)	220/3,6	th.	64,22	4,53		
$R_2 = COOH$	$C_9H_{10}O_2Se$ (229,09)	186 (b)	th. tr.	47,13 46,80	4,40 4,38		$R_2 = COOH$	$C_{17}H_{12}O_2Se$ (327,23)	240 (EtOH)	th. tr.	62,39 62,77	3,70 3,93		
$R_2 = H$	$C_8H_{10}Se$ (185,12)	100/15	th. tr.	51,90 46,96	5,44 4,88		$R_2 = H$	$C_{16}H_{12}Se$ (283,22)	190/45 87(EtOH)	th. tr.	67,84 67,56	4,23 4,19		
$R, R_1 = -(CH_2)_5^-$														
$R_2 = CO_2C_2H_5$	$C_{12}H_{16}O_2Se$ (271,21)	148/0,7	th. tr.	53,14 52,68	5,95 5,81									
$R_2 = COOH$	$C_{10}H_{12}O_2Se$ (243,16)	187 (b-ep)	th. tr.	49,39 49,04	4,97 5,15									
$R_2 = H$	$C_9H_{12}Se$ (199,15)	115/15	th. tr.	54,128 54,51	6,07 6,04									

TABLEAU III : suite

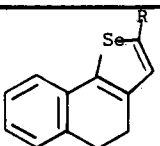
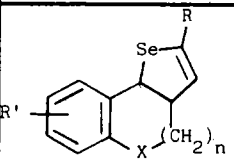
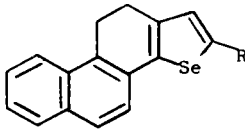
Composé	Formule brute	Eb/ mm F°		%C	%H	%N	Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N
													
R=CO ₂ C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ Se (305,22)	190/13 63,5 (MeOH)	th. tr.	59,02 58,97	4,62 4,80		X=-(CH ₂) _n , R'=H n=2						
R=COOH	C ₁₃ H ₁₀ O ₂ Se (277,77)	198 (b-ep)	th. tr.	56,33 56,04	3,63 3,81		R=CO ₂ C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ Se (319,25)	huile	th. tr.	60,19 59,05	5,05 5,01	
R=H	C ₁₂ H ₁₀ Se (312,12)	140/2,5	th. tr.	46,17 63,07	3,20 4,95		R=COOH	C ₁₄ H ₁₂ O ₂ Se (291,20)	173 (b)	th. tr.	57,74 57,71	4,15 4,47	
							R=H	C ₁₃ H ₁₂ Se (247,19)	87 (MeOH)	th. tr.	63,16 63,15	4,89 4,94	
R=CO ₂ C ₂ H ₅	C ₁₉ H ₁₆ O ₂ Se (355,28)	230/2 134,5 (bz)	th. tr.	64,23 64,72	4,54 4,62		R=CH ₃	C ₁₄ H ₁₄ Se (261,21)	57 (EtOH)	th. tr.	64,12 63,69	5,38 5,42	
R=COOH	C ₁₇ H ₁₂ O ₂ Se (327,23)	300 (EtOH)	th.	62,39	3,69		R'=H Y=O n=2						
R=H	C ₁₆ H ₁₂ Se (283,22)	220/3,2 160 (EtOH)	th. tr.	67,85 68,35	4,27 4,01		R=CO ₂ C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₁₄ O ₃ Se (321,22)	91 (EtOH)	th. tr.	56,08 55,58	4,39 4,31	
							R=COOH	C ₁₃ H ₁₀ O ₃ Se (293,17)	242 (EtOH)	th. tr.	53,26 52,92	3,34 3,59	
							R=H	C ₁₂ H ₁₀ OSe (249,16)	huile peu stable	th. tr.	57,84 58,21	4,04 3,92	
							R=CH ₃	C ₁₃ H ₁₂ OSe (263,19)	huile	th. tr.	59,32 59,67	4,59 4,62	

TABLEAU III : suite

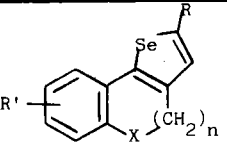
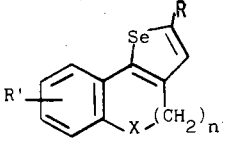
Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N	Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N
 <p>R'=OCH₃-7, X=0, n=1</p>	R=CO ₂ C ₂ H ₅ C ₁₅ H ₁₄ O ₃ Se (321,22)	91 (EtOH)	th. tr.	56,08 55,58	4,39 4,31		 <p>X=S, n=2, R'=H</p>	R=CO ₂ C ₂ H ₅ C ₁₅ H ₁₄ O ₂ SSe (337,29)	77,5 (EtOH)	th. tr.	53,41 53,07	4,18 4,13	
	R=COOH C ₁₃ H ₁₀ O ₃ Se (293,17)	242 (EtOH)	th. tr.	53,26 52,92	3,43 3,59			R=COOH C ₁₃ H ₁₀ O ₂ SSe (309,23)	205,5 (EtOH)	th. tr.	50,49 49,60	3,25 3,48	
	R=H C ₁₂ H ₁₀ OSe	huile peu stable						R=H C ₁₂ H ₁₀ SSe (265,23)	100,5 (EtOH)	th. tr.	54,34 53,94	3,80 3,80	
	X'=S, n=1, R'=H							X=S, n=2, R'=CH ₃ -9					
R=CO ₂ C ₂ H ₅ C ₁₄ H ₁₂ O ₂ SSe (323,26)	83 (EtOH)	th. tr.	52,01 51,24	3,74 3,87		R=CO ₂ C ₂ H ₅ C ₁₆ H ₁₆ O ₂ SSe (351,31)	huile	th. tr.	54,70 59,16	4,59 4,72			
R=COOH C ₁₂ H ₈ OSSe (295,21)	229 (EtOH)	th. tr.	48,82 48,97	2,73 2,90		R=H C ₁₃ H ₁₂ SSe (279,25)	huile n _D ²⁰ 1,6518	th. tr.	55,91 66,12	4,33 5,31			
R=H C ₁₁ H ₈ SSe (251,20)	95,5 (EtOH)	th. tr.	52,59 52,09	3,21 3,19									
X=S, n=1, R'=Cl						X=S, n=2, R'=Cl							
R=CO ₂ C ₂ H ₅ C ₁₄ H ₁₁ ClO ₂ SSe (357,71)	116 (EtOH)	th. tr.	47,00 46,70	3,10 3,88		R=CO ₂ C ₂ H ₅ C ₁₅ H ₁₃ O ₂ SSeCl (371,74)	95,5 (EtOH)	th. tr.	48,46 47,56	3,53 3,74			
R=COOH C ₁₂ H ₇ O ₂ SSeCl (329,66)	284 (EtOH)	th. tr.	43,72 43,71	2,14 2,21		R=H C ₁₂ H ₉ SSeCl (299,68)	huile	th. tr.	48,09 52,43	3,03 3,55			
R=H C ₁₁ H ₇ ClSSe (285,65)	71 (EtOH)	th. tr.	46,25 45,96	2,47 2,33									

TABLEAU III : suite

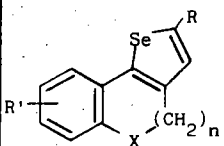
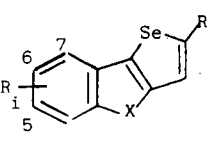
Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N	Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N	
 <p>X=Se, n=1, R'=H</p>							 <p>X=O</p>							
R=CO ₂ C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₁₂ O ₂ Se ₂ (370,16)	98,5 (EtOH)	th. tr.	45,42 44,98	3,27 3,29		R _i =H R=CO ₂ C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₀ O ₃ Se (293,17)	91 (bz-ep)	th. tr.	53,25 52,98	3,43 3,36		
R=COOH	C ₁₂ H ₈ O ₂ Se ₂ (342,10)	139 (EtOH)	th. tr.	42,13 41,75	2,36 2,44		R=COOH	C ₁₁ H ₆ O ₃ Se (265,12)	272 (EtOH)	th. tr.	49,83 47,41	2,28 3,01		
R=H	C ₁₁ H ₈ Se ₂ (298,09)	102 (EtOH)	th. tr.	44,32 43,99	2,71 2,74		R=H	C ₁₀ H ₆ OSe (221,11)	57 (EtOH)	th. tr.	54,31 54,70	2,74 2,75		
X=Se, n=1, R'=(CH ₃) ₆							R _{4,6,7} =H R ₅ =CH ₃							
R=CO ₂ C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ Se ₂ (384,18)	89,5 (EtOH)	th. tr.	46,89 46,38	3,67 3,49		R=CO ₂ C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₂ O ₃ Se (295,18)	89 (b-ep)	th. tr.	52,89 52,50	4,09 3,98		
R=COOH	C ₁₃ H ₁₀ O ₂ Se ₂ (356,13)	276 (EtOH)	th. tr.	43,84 43,41	2,83 2,91		R=COOH	C ₁₂ H ₈ O ₃ Se (279,14)	266 (EtOH)	th. tr.	51,63 50,89	2,88 2,55		
R=H	C ₁₂ H ₁₀ Se ₂ (312,12)	huile jaune	th. tr.	46,17 45,96	3,22 3,35		R=H	C ₁₁ H ₈ OSe (235,13)	124 (EtOH)	th. tr.	56,18 56,05	3,43 3,22		
							R _{4,8,7} =H R ₅ =Cl							
							R=CO ₂ C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₉ ClO ₃ Se (327,62)	166 (EtOH)	th. tr.	47,66 47,36	2,77 2,59		
							R=COOH	C ₁₁ H ₅ ClO ₃ Se (299,57)	270 (EtOH)	th. tr.	44,10 42,27	1,68 1,98		

TABLEAU III : suite

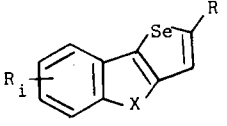
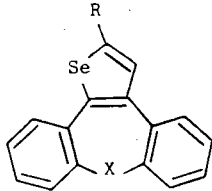
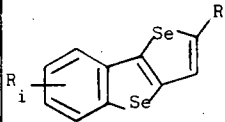
Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N	Composé	Formule brute	Eb/mm F°		%C	%H	%N	
 <p>X=O R₆=Cl, R_{4,5,7}=H R=H</p>	C ₁₀ H ₅ ClOSe (255,56)	77 (EtOH)	th. tr.	46,99 47,19	1,97 1,89		 <p>X=O R=CO₂C₂H₅ R=COOH R=H</p>	C ₁₉ H ₁₄ O ₃ Se (369,26) C ₁₇ H ₁₀ O ₃ Se (341,21) C ₁₆ H ₁₀ OSe (297,2)	240 /1 268 (EtOH) 210/1,5 97 (EtOH)	th. tr. th. tr. th. tr.	61,79 61,45 59,83 59,00 64,65 64,93	3,82 4,18 2,95 3,20 3,39 3,51		
<p>R_{4,7} = CH₃, R_{5,6}=H R=CO₂C₂H₅ R= COOH R= H</p>	C ₁₅ H ₁₄ O ₃ Se (321,22) C ₁₃ H ₁₀ O ₃ Se (293,17) C ₁₂ H ₁₀ OSe (249,16)	73 (EtOH) 265 (EtOH) 36 (EtOH)	th. tr. th. tr. th. tr.	56,08 56,45 53,26 52,98 57,84 57,49	4,39 4,46 3,44 3,48 4,04 4,13									
<p>R_{4,5}=H R_{6,7}=CH₃ R=CO₂C₂H₅ R=H</p>	C ₁₅ H ₁₄ O ₃ Se (321,22) C ₁₂ H ₁₀ OSe (256,16)	huile visqueuse 174,5 (EtOH)	th. tr. th. tr.	56,08 59,93 54,35 54,65	4,39 4,66 3,80 4,02									

TABLEAU III : suite

Composé	Formule brute	Point de fusion F°		%C	%H	%N
 <p>R₁=H R=CO₂C₂H₅</p>	C ₁₃ H ₁₀ O ₂ Se ₂ (356,13)	101 EtOH	th. tr.	43,84 43,44	2,83 2,84	
	C ₁₁ H ₆ O ₂ Se ₂ (328,8)	268 EtOH	th. tr.	40,26 40,06	1,84 1,94	
	C ₁₀ H ₆ Se (284,07)	104(106) ⁽³³⁾ EtOH	th. tr.	42,26 42,46	2,13 2,30	
<p>R_{4,6,7}=H R₅=CH₃ R=CO₂C₂H₅ R=COOH R=H</p>	C ₁₁ H ₈ Se ₂ (298,09)	41 EtOH	th. tr.	44,31 43,94	2,71 2,70	
	C ₁₄ H ₁₃ O ₂ Se ₂ (370,16)	131 EtOH	th. tr.	45,42 45,72	3,27 3,12	
	C ₁₂ H ₈ O ₂ Se ₂ (342,10)	non isolé	th. tr.	42,12	2,35	
	C ₁₁ H ₈ Se ₂ (298,00)	41 EtOH	th. tr.	44,31 43,94	2,71 2,70	
	C ₁₁ H ₈ Se ₂ (298,00)	41 EtOH	th. tr.	44,31 43,94	2,71 2,70	
<p>R_{4,6,7}=H R₅=6 R=CO₂C₂H₅ R=COOH R=H</p>	C ₁₃ H ₉ ClO ₂ Se ₂ (390,58)	149 EtOH	th. tr.	39,97 40,11	2,32 2,25	
	C ₁₁ H ₅ ClO ₂ Se ₂ (362,52)	250 (dec) EtOH	th. tr.	36,44 35,90	1,39 1,70	
	C ₁₀ H ₅ ClSe ₂ (318,52)	97,5 EtOH	th. tr.	37,70 37,53	1,58 1,54	
	C ₁₀ H ₅ ClSe ₂ (318,52)	97,5 EtOH	th. tr.	37,70 37,53	1,58 1,54	

BIBLIOGRAPHIE

1. G. KIRSCH, Thèse de 3ème cycle, METZ (1973).
2. A. RICCI, D. BALUCANI, C. ROSSI, A. CROISY, Bull. Scien. Fac. Chim. Ind. Bologna 27, 279 (1969).
3. a) S. HAUPTMANN, M. WEISSENFELS, M. SCHOLZ, E.M. WERNER, H.J. KOHLER, J. WEISFLOG, Tetrahedron Letters (11), 1317 (1968).
b) S. HAUPTMANN, E.M. WERNER, J. Prakt. Chemie 314, 499 (1972).
c) N.D. TRIEU, S. HAUPTMANN, Z. Chem. 13, 57 (1973).
4. a) L. PERRIN, Thèse 3ème cycle, METZ (1973).
b) D. CAGNIANT, G. KIRSCH, L. PERRIN, C.R. Acad. Sc. Paris, Série C, 276, 1561 (1973).
5. J.M. WEBERT, Thèse Doctorat 3ème cycle, METZ (1982).
6. V.P. LITVINOV, V.I. SHVEDOV, V.S. DERMUGIN, Khim. Geterotsikl Soedin (1982) (8), 1128-9, CA 97, 162739c (1982).
7. G. MARECHAL, A. RUWET, H. RENSON et N.P. BUU-HOI, Bull. Soc. Chim. Belges, 79, 601 (1970).
8. P. CAGNIANT, P. PERIN, G. KIRSCH, D. CAGNIANT, C.R. Acad. Sc. Série C, 277, 37 (1973).
9. P. CAGNIANT, P. PERIN, G. KIRSCH, C.R. Acad. Sc., Série C, 278, 1011 (1974).
10. P. CAGNIANT, P. PERIN, G. KIRSCH, C.R. Acad. Sc., Série C, 278, 1201 (1974).
11. P. CAGNIANT, G. KIRSCH, P. PERIN, C.R. Acad. Sc., Série C, 279, 851 (1974).
12. P. CAGNIANT, G. KIRSCH, C.R. Acad. Sc., Série C, 281, 35 (1975).
13. P. CAGNIANT, G. KIRSCH, C.R. Acad. Sc., Série C, 281, 393 (1975).
14. P. CAGNIANT, G. KIRSCH, C.R. Acad. Sc., Série C, 283, 683 (1979).
15. a) R. CLOSE, Thèse 3ème cycle, METZ (1977).
b) P. CAGNIANT, R. CLOSE, G. KIRSCH, D. CAGNIANT, C.R. Acad. Sc. Série C, 281, 393 (1975).
c) R. CLOSE, D. CAGNIANT, G. LECOSTUMER, C.G. ANDRIEU, Y. MOLLIER, J. Chem. Res. (S) 4, (1978).
16. O. DIMROTH, R. ZOEPFRITZ, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 35, 995 (1902).
17. A. VILSMEIER et A. HAACK, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 60, 119 (1927).
18. R. WITZINGER, J. Prakt. Chem., 154, 25 (1939).
19. Z. ARNOLD, F. SORM, Collect. Czech. Chem. Comm., 23, 452, (1958).
20. C. JUTZ: The VILSMEIER-HAACK-ARNOLD acylations: C-C bond forming of chloromethyleneiminium ions. Iminium salts in Organic Chemistry Part. 1 H. BÖHME et H.G. VIEHE. Advances in Organic Chemistry Vol. 9 John Wiley Interscience (1976).

21. M. PULST et M. WEISSENFELS Z. Chem., 16, 337 (1976).
22. M. HARNISH, Liebigs Ann. Chem., 8, 765 (1972).
A. NOHARA, TUMETANI et Y. SANNO, Tetrahedron Lett., 1995 (1973)
23. S.A. KAGAL, P. MADHAVANNAIR, K. VENKATARAMAN, Tetrahedron Lett., 593, (1962).
24. V.M. VLASOV et G.G. JAKOBSON, Izvest Akad. Nauk SSSR, 4, 893, (1969).
25. M. WEISSENFELS, M. PULST et P. SCHNEIDER, Z. Chem. 13, 15 (1973).
26. D.S. TRIFAN, J.L. WEINMANN et L.P. KUHN, J. Amer. Chem. Soc., 79, 6566, (1957).
R. WEST, J. Amer. Chem. Soc. 81, 1614, (1959).
27. J.O. KARLSSON, T. FREJD, J. Org. Chem., 48, 1921, (1983).
28. D. KLAYMANN, W.H.H. GUNTHER, Organic Selenium Compounds : their Chemistry and Biology-John Wiley, 1973.
29. D.T. DREWRY, R.M. SCROWSTON, J. Chem. Soc. (C) 2750, (1969).
30. a) Z. ARNOLD, J. ZEMLICKA, Collet. Czechoslov. Chem. Comm., 24, 2378 (1959).
b) Z. ARNOLD, J. ZEMLICKA, ibid. 2385.
c) Organic Synthesis Vol. 48, 18 (1966).
d) M. WEISSENFELS, M. PULST, P. SCHNEIDER, Z. Chem. 13, 175 (1973).
31. Produit décrit comme liquide. P. CAGNIANT C. R. Acad. Sc., série C, 230, 100 (1950).
P. CAGNIANT, D. CAGNIANT, Bull. Soc. Chim. Fr., 62, (1963).
32. P. CAGNIANT, D. CAGNIANT, Bull. Soc. Chim. Fr., 1252, (1955).
- ~~33. E. IFEWE, L. CHRISTIAENS, M. RENSON, Bull. Soc. Chim. Fr., 4707, 1972.~~

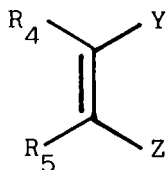
ACCES AUX THIOPHENES ET
ANALOGUES SELENIES ET
TELLURES, FONCTIONNALISES
EN POSITION -3

ACCES AUX THIOPHENES ET ANALOGUES SELENIES ET TELLURES FONCTIONNALISES EN POSITION -3.

AVANT-PROPOS

La première partie de notre étude a été consacrée à l'obtention à partir de β -chloroacroléïnes de thiophènes (ou des analogues séléniés) diversement fonctionnalisés en position -2 et porteurs de radicaux alcoyles ou aryles en positions -5 ou (et) -4.

Nous abordons ici la synthèse de ces mêmes noyaux hétérocycliques mais fonctionnalisés en position -3. Si notre travail concerne principalement les dérivés aminés en -3 et les divers composés auxquels ils pourront donner accès, les méthodes mises au point à cet effet nous ont également conduit à des hydroxy-3 thiophènes et à des alcoyl (ou aryl)-3 thiophènes. D'une façon générale, les synthèses ont été menées à partir de composés acryliques de structure générale :



$R_4, R_5 = H, R, Ar$

$Y = CN, CO_2Et, CHO$

$Z = Cl, OH$

Les différents composés acryliques peuvent exister sous forme E et Z. Il en est de même de certains intermédiaires. Compte tenu de l'importance de la configuration pour les réactions de cyclisation, ceci nous a conduit à développer particulièrement l'identification spectroscopique des formes Z et E de certains intermédiaires. Cette méthode est présentée en partie C. Le plan adopté pour la présentation de nos résultats est le suivant:

PARTIE A : *Synthèses réalisées aux dépens de β -chloroacrylonitriles :
(voie A, tableau I)

Accès aux amino-3 thiophènes (et analogues sélénisés et tellurés) substitués en -5 et (ou) en -4.

PARTIE B : *Synthèses réalisées au dépens d' α -aryl β -hydroxy (ou chloro) acrylonitriles.

Accès aux amino-3 thiophènes substitués en -4 et (ou) en -2 (voie B, tableau I) et analogues sélénisés (voie B').

*Synthèses réalisées aux dépens d'esters α -aryl β -hydroxy acryliques (voie C).

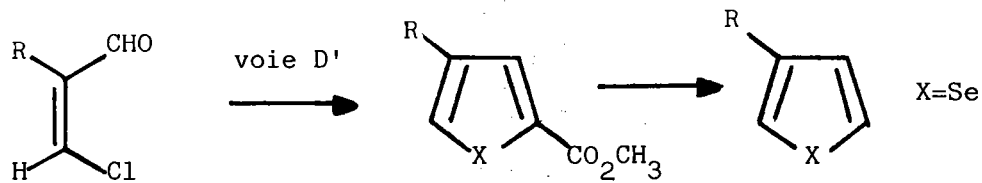
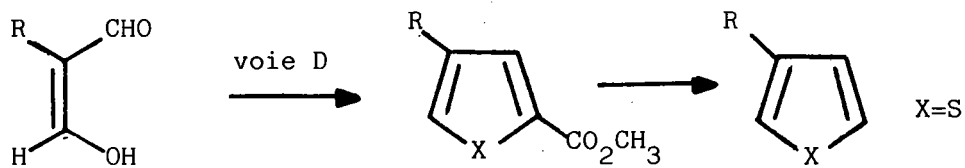
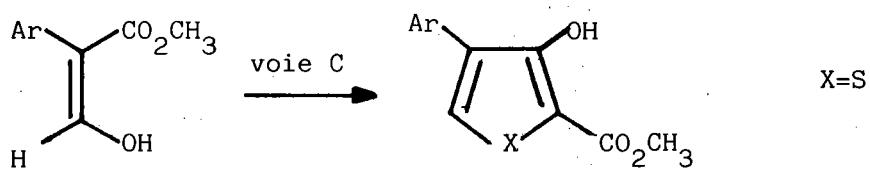
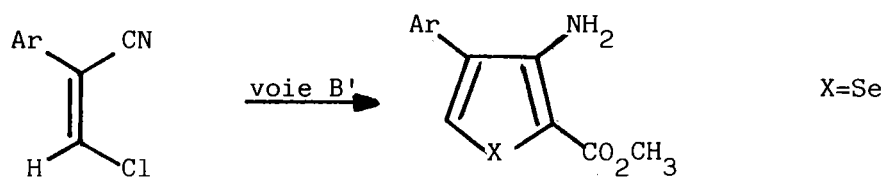
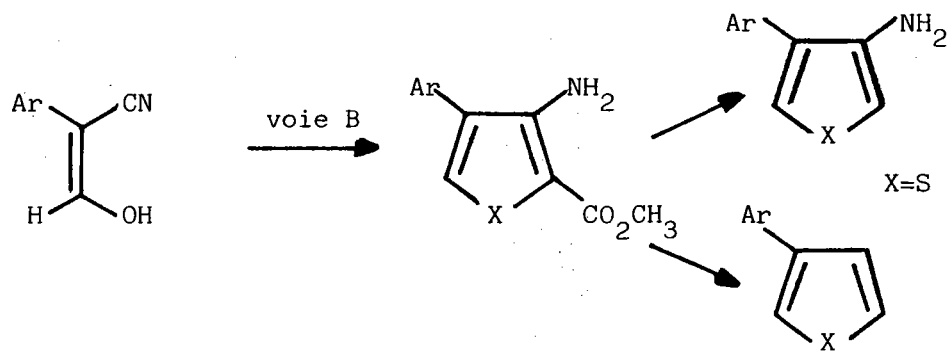
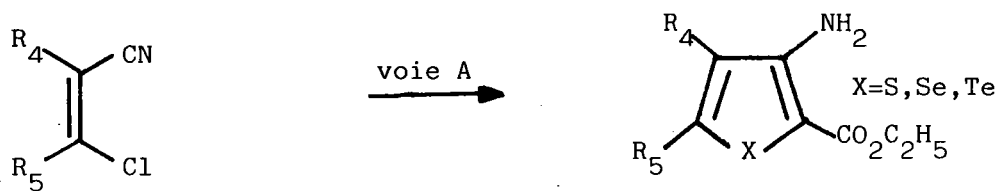
Accès aux hydroxy-3 thiophènes substitués en -4 et (ou) en -2.

*Synthèses réalisées aux dépens d'aldéhydes maloniques substitués ou de β -chloroacroléines α -substitués.

Accès aux thiophènes (voie D) ou sélénophènes (voie D') arylés ou alcoylés en -3.

PARTIE C : Etudes spectroscopiques des aldéhydes maloniques substitués et de leurs dérivés.

Tableau 1



PARTIE A

AMINO -3 THIOPHENES SELENOPHENES

ET TELLUROPHENES A PARTIR DE

β -CHLOROACRYLONITRILES

Amino-3 thiophènes et analogues séléniés et tellurés
à partir de β -chloroacrylonitriles

INTRODUCTION

L'intérêt présenté par les amino-3 thiophènes, point de départ de l'élaboration de différents systèmes polycycliques et polyhétérocycliques à activité pharmacologique potentielle (cf analogues de benzodiazépines⁽⁷⁾), justifie les travaux consacrés à la mise au point de leur synthèse. Celle-ci s'est longtemps heurtée à l'instabilité de la fonction amine libre sur cette position du cycle thiophénique.

Deux modes d'approches sont à considérer :

I - Introduction sur le cycle thiophénique d'une fonction "aminée potentielle", c'est-à-dire transformable en groupement aminé. Il s'agit essentiellement des fonctions NO_2 , COCH_3 ou COOH .

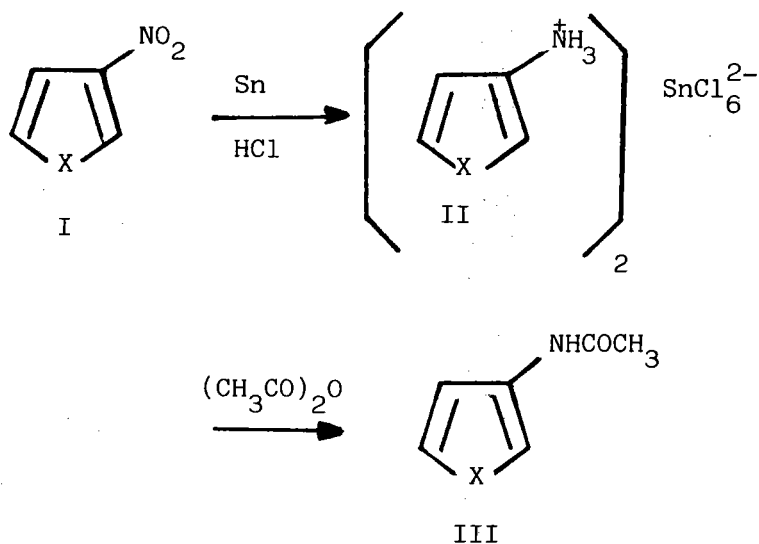
II - Création de la fonction aminée au cours de la synthèse du cycle thiophénique par cyclisation d'un intermédiaire adéquat, porteur d'une fonction nitrile. C'est cette dernière approche que nous avons adoptée.

I- MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE

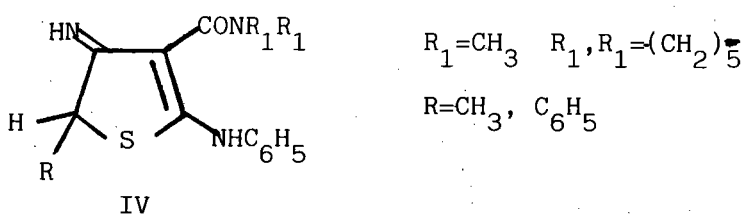
I_1 - Amino-3 thiophènes et Amino-3 sélénophènes par transformation fonctionnelle.

I_{1-1} - Réduction des dérivés nitrés correspondants

Il s'agit là de la méthode décrite dès 1933 par STEINKOPFF⁽¹⁾, par réduction au moyen de l'étain en milieu chlorhydrique : grâce à la stabilité du sel d'étain et à sa réactivité vis-à-vis de l'anhydride acétique, ce fut longtemps la seule voie connue pour l'obtention d'amino-3 thiophènes stabilisés soit sous forme du sel d'étain II, soit sous forme du dérivé N-acétylé III.



La même voie a été développée ultérieurement par PAULMIER⁽²⁾ en série sélénée. L'existence de l'amine libre sous la forme aminée et non sous la forme tautomère imine a été établie par spectroscopie de RMN ¹H par GRONOWITZ⁽³⁾. L'existence de la forme imino IV a été signalée dans les structures plus complexes ci-après :



et mise en évidence par spectroscopie IR et RMN⁽⁴⁾.

L'instabilité de l'amine libre n'est pas la seule difficulté de la méthode, l'accès aux dérivés nitrés en -3 I n'étant pas immédiat.

I₁₋₂ - Transformation en groupement aminé des fonctions COCH₃, COOH, CONH₂ respectivement par transpositions de BECKMAN, de SCHMIDT, de CURTIUS et dégradation d'HOFFMAN.

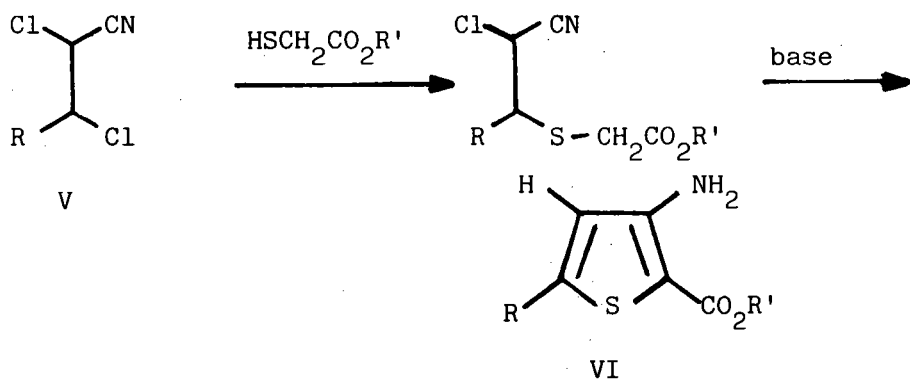
L'une ou l'autre de ces méthodes classiques a été appliquée en série thiophénique. Nous citerons les exemples suivants :

- transposition de l'oxime de l'acétyl-3 diméthyl-2,5 thiophène par HCl gazeux dans l'anhydride acétique⁽⁵⁾ ou par PCl₅ dans l'éther anhydre⁽⁶⁾.
- accès aux acétamido-3 thiophènes par action de N₃H sur les dérivés acétylés correspondants⁽²⁾.
- application de la transposition de CURTIUS d'un acide carboxy-3 thiophénique à la synthèse de 3H thiéno/[2,3-d]imidazole⁽⁷⁾.
- dégradation d'HOFFMAN d'amido-3 thiophènes par l'hypobromite ; l'amine est isolée sous forme d'acétamide par décomposition du mélange réactionnel en présence d'anhydride acétique^(2,7).

*

II - Méthodes impliquant l'introduction de la fonction amine au cours de l'élaboration de l'hétérocycle : Cyclisation de THORPE-ZIEGLER⁽⁹⁾

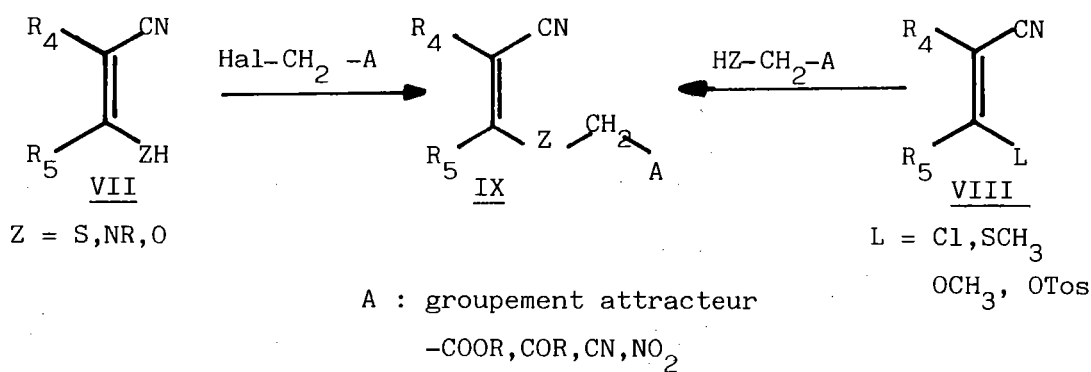
La première utilisation de la cyclisation THORPE-ZIEGLER dans la synthèse d'amino-3 thiophène a été brevetée par FIESSelman⁽¹⁰⁾ dès 1958, selon le schéma réactionnel ci-après, partent d' α , β -dichloronitriles V :



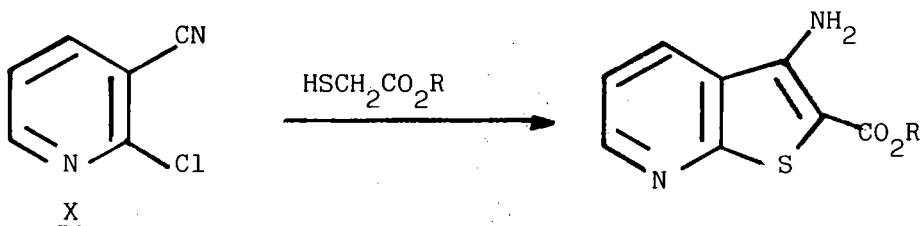
*Une méthode directe d'introduction du groupement NH_2 par action de KNH_2 sur le bromo-3 thiophène a été décrite également⁽⁸⁾.

Plus récemment⁽¹¹⁾ une synthèse analogue a été réalisée à partir de 1' α -chloroacrylonitrile, conduisant aux mêmes composés VI avec R=H. Ces exemples rentrent dans le cadre général des synthèses des dérivés aminés des hétérocycles pentagonaux dont une mise au point a été récemment publiée par GEWALD⁽¹²⁾.

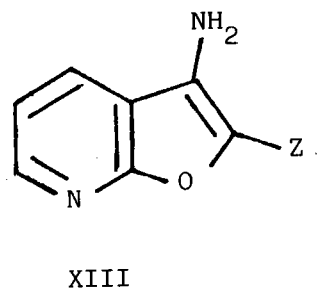
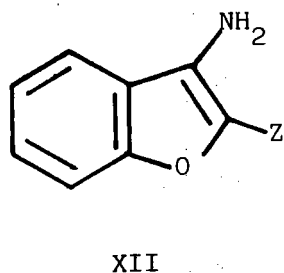
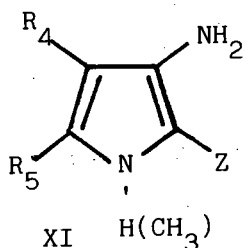
La variété des aspects que peut prendre cette méthode apparaît dans celle des synthons utilisés pour créer l'intermédiaire IX soumis ensuite à la cyclisation de THORPE-ZIEGLER.



De nombreux systèmes hétérocycliques à noyau thiophénique ont été ainsi synthétisés notamment par GEWALD⁽¹²⁾. La méthode s'est révélée particulièrement adaptée à la synthèse d'amino-3 thiénopyridines à partir de la chloro-2 cyano-3 pyridine X aisément accessible⁽¹³⁻¹⁷⁾.

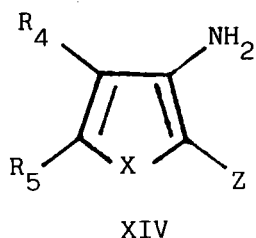


D'autres systèmes sont signalés bien qu'ayant été moins étudiés : séries pyrroliques XI^(18,19), benzofurannique XII^(20a,b) et de la furopyridine XIII⁽²¹⁾.



Par contre les séries isostères, séléniée et tellurée ne semblent pas avoir été envisagées, à notre connaissance.

Pour notre part, nous avons développé la synthèse des hétérocycles aminés de formule générale XIV à partir de β-chloroacrylonitriles.



$R_5, R_4 =$ alcoyle, aryle

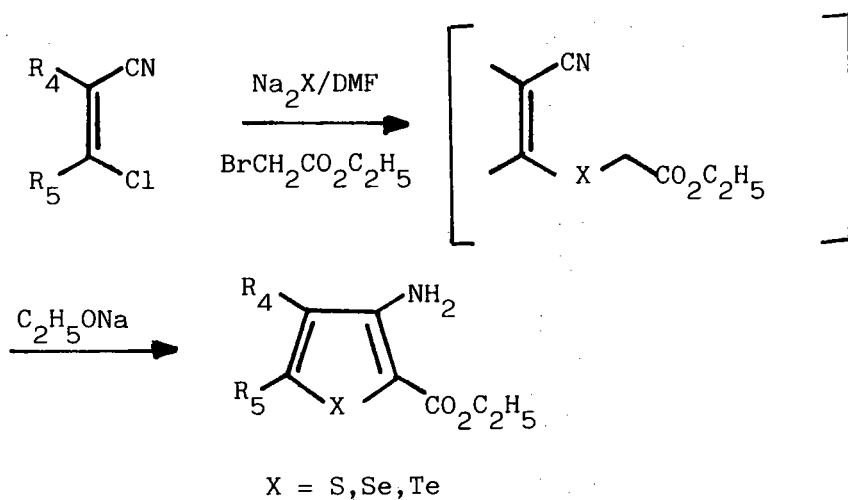
$Z =$ COOEt, COOH, H

$X =$ S, Se, Te

III - Synthèse d'Amino-3 thiophènes, sélénothiophènes et tellurothiophènes à partir de β-chloroacrylonitriles.

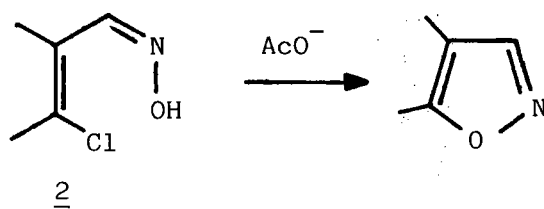
La méthode que nous proposons a pour point de départ les β-chloroacrylonitriles. Pour être applicable dans les trois séries ($X=S, Se, Te$), compte tenu de l'impossibilité de disposer des analogues séléniés et tellurés de l'acide (ou ester) thioglycolique $HS-CH_2-Z$ ($Z = COOR, COOH$), nous avons utilisé le couple $Na_2X, Hal-CH_2-Z$ ($Z=CO_2C_2H_5$) et le schéma général est le suivant :

Schéma 1

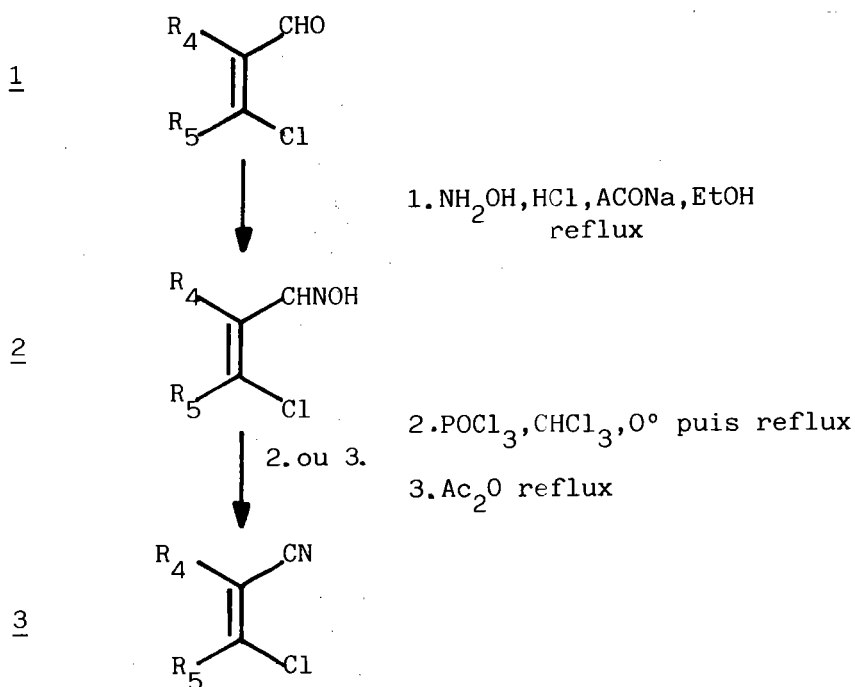


III₁ - Synthèse des β-chloroacrylonitriles à partir des β-chloroacroléines

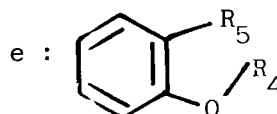
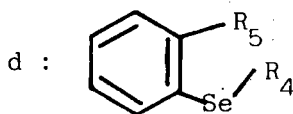
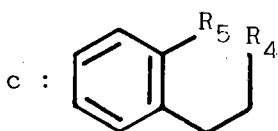
La préparation se fait par la voie classique de deshydratation des oximes correspondantes 2 obtenues à partir des β-chloroacroléines 1 (cf Schéma 2). En ce qui concerne la synthèse des oximes, le schéma 2 ne suscite aucun commentaire si ce n'est que la proportion 1 : 1 base chlorhydrate d'hydroxylamine doit être respectée de façon à éviter la cyclisation en isoxazole sous l'influence d'un excès de base.



- 48 -
Schéma 2



R_5, R_4 : a : $-(\text{CH}_2)_4-$, b : $\text{R}_5 = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}_4 = \text{H}$

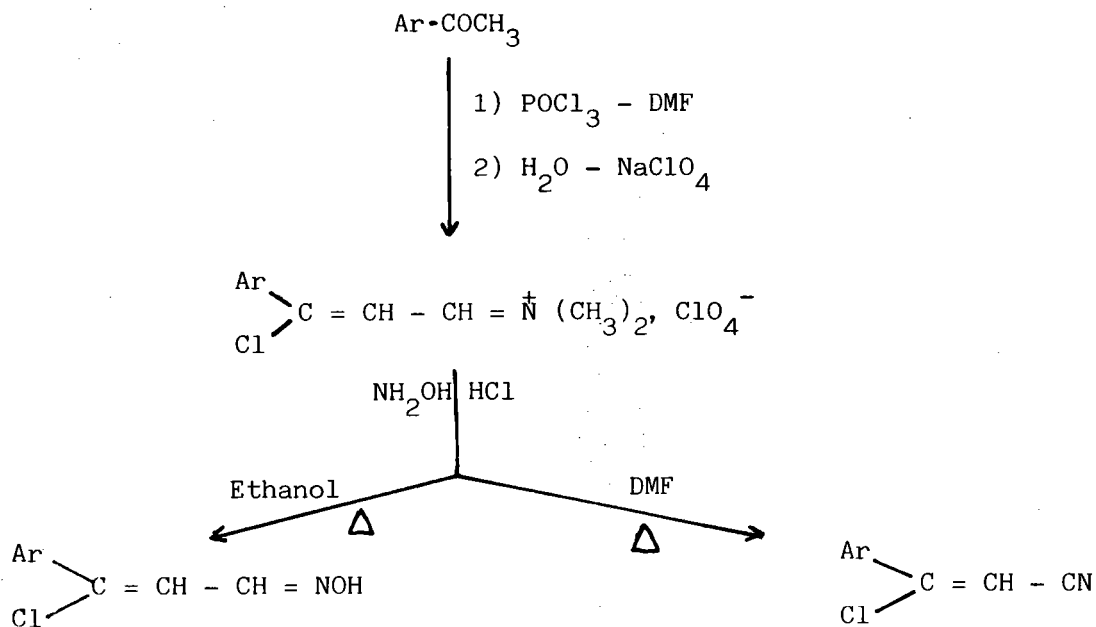


Quant au passage des oximes 2 aux nitriles 3, il peut être réalisé de plusieurs façons :

- par deshydratation par chauffage au reflux (12 à 24 h) dans l'anhydride acétique (rendements 90 - 95 %)

- par deshydrohalogénéation des N-chloro imines ($-\text{CH}=\text{N}-\text{Cl}$) obtenues à partir de l'oxime par action de POCl_3 en milieu chloroformique, soit par action du complexe triphénylphosphine-tétrachlorure de carbone⁽²²⁾. L'une et l'autre de ces méthodes présentent des difficultés expérimentales : dans le premier cas, risques de résinification du milieu $\text{POCl}_3-\text{CHCl}_3$ sous l'action d'une durée de chauffage trop longue ; difficultés d'élimination du triphényl phosphine oxyde formé dans le second cas.

REMARQUE : une autre voie d'accès aux oximes et éventuellement directement aux β -chloroacrylonitriles a été proposée par HARTMANN et coll. (23a,b) à partir des sels d'iminium, intermédiaires de la réaction de VILSMEIER-HAACK isolables sous forme de perchlorate.



Nous avons essayé sans succès l'extension de cette voie à la préparation de β -chloroacrylonitriles avec d'autres substituants qu'un groupement aryle (cyclohexanone par exemple).

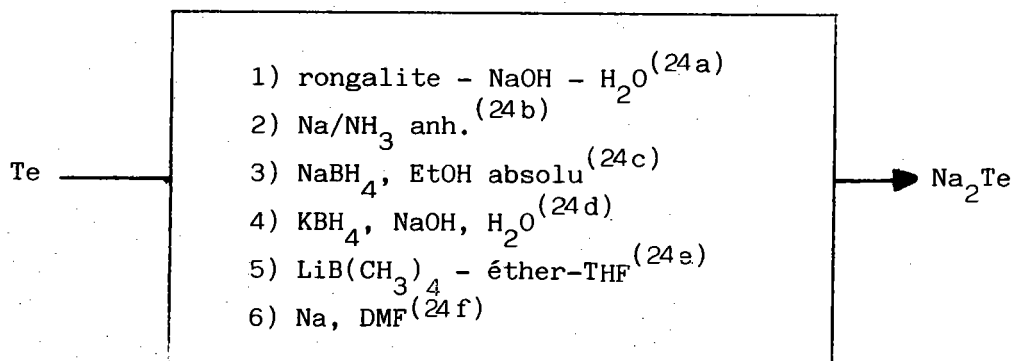
III₂ - Condensation des β -chloroacrylonitriles 3 avec les chalcogénures alcalins Na₂X et le bromacétate d'éthyle.

III₂₋₁ - Préparation de Na₂Te

Si Na₂S, 9H₂O est commercial, nous avons déjà mentionné la préparation de Na₂Se (Partie I p. 21).

En ce qui concerne le tellure de sodium plusieurs méthodes sont décrites dans la bibliographie. Selon les préparations il n'est pas exclu qu'une certaine quantité de Na₂Te₂ vienne souiller le tellure obtenu.

Selon le réducteur on aura le choix entre les différentes possibilités ci-après :



La méthode à la rongalite, très aisée en série séléniée, est inutilisable en série tellurée (cf. Thèse R. CLOSE) (présence de di et polytellures, impossibilité d'isoler le sel par filtration, compte tenu de sa grande sensibilité à l'eau). La seconde méthode nécessite l'utilisation de NH₃ liquide à -40°C et son élimination sous azote. Par contre la troisième méthode est facile à mettre en oeuvre de même que celle préconisée par GYSLING^(24d). La dernière méthode, parue au cours de notre rédaction, permettrait d'obtenir les chalcogénures de sodium (X=Te,Se) par simple réaction de Na avec Te (ou Se) dans un solvant aprotique (DMF, HMPT, NMP)^(24f). Pour notre part nous avons utilisé la seconde méthode. D'une manière générale les solvants utilisés auront intérêt à être dégazés : toute présence d'air ou d'oxygène provoquant immédiatement la formation de Na₂Te₂.

III₂₋₂ - Condensation des 3-chloroacrylonitriles 3 avec Na₂X et le b. d'éthyle et les chalcogénures alcalins Na₂X (Schéma 3)

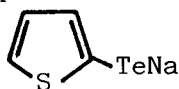
Seuls ont été condensés les nitriles 3a, 3b et 3c.

Au sel de sodium en suspension dans un solvant (généralement DMF) on ajoute goutte à goutte le nitrile dissous dans un minimum du même solvant.

Dans le cas du sulfure et du séléniure, l'addition peut s'effectuer rapidement même avec un mélange réactionnel de départ légèrement chauffé (~ 40° - 50°).

En ce qui concerne le tellurure de sodium une addition lente, à température ambiante voir plus basse (10°) est recommandée sinon on observe une précipitation de tellure noir. Il en sera de même lors de l'addition du bromoacétate d'éthyle sur l'intermédiaire sulfuré ou sélénié (X=S,Se); elle devra également être lente sur l'intermédiaire telluré (X=Te) au risque de voir celui-ci détruit.

On peut se demander si dans tous ces cas les organotellurolates de sodium intermédiaires n'agissent pas comme réducteurs comme cela a été décrit pour NaTeH⁽²⁵⁾ et pour



par CAVA et ENGMAN⁽²⁶⁾.

Tous les essais d'isolement des intermédiaires 4 (Schéma 3) ont montré qu'ils étaient en mélange avec le produit déjà cyclisé 5. Pour parfaire la cyclisation, le mélange réactionnel est traité par un équivalent molaire d'éthylate de sodium dans l'éthanol.

Le tableau 1 donne les rendements comparatifs en hétérocycles 5 ainsi obtenus. Nous avons fait également apparaître les rendements des mêmes synthèses effectuées à partir des β-chloroacroléines (cf Partie I, p.21) et menant aux hétérocycles 5'.

Schéma 3

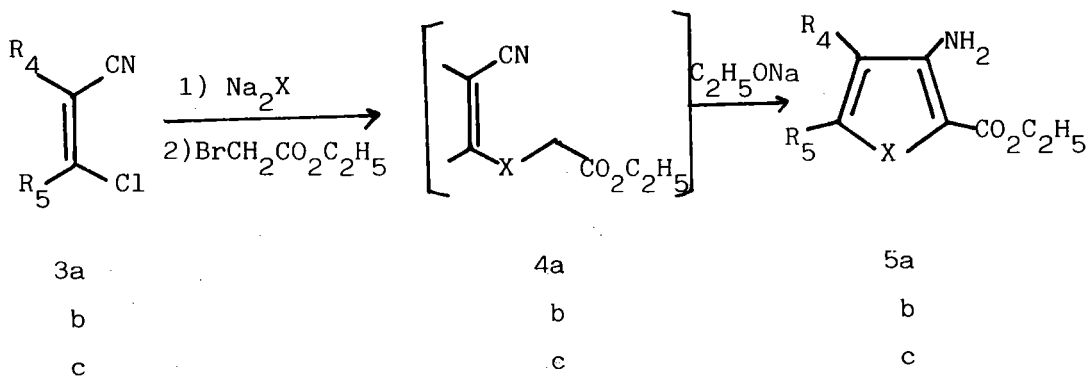
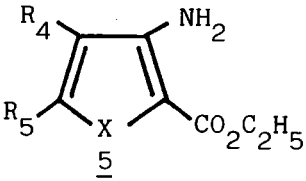
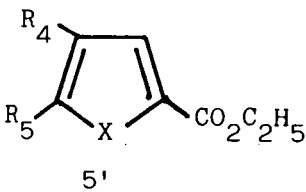
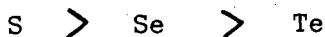


Tableau 1

Rendements (%) des synthèses effectuées aux dépens des β -chloroacrylonitriles et β -chloroacroléines.

						
X =	S	Se	Te	S	Se	Te
R_5, R_4						
a	<u>5a</u> 75	<u>5a</u> 55	<u>5a</u> 10	<u>5'a</u> 80	70	40
b	<u>5b</u> 60	<u>5b</u> 60	<u>5b</u> 25	<u>5'b</u> 70	75	35
c	<u>5c</u> 50	<u>5c</u> 40	<u>5c</u> 5	<u>5'c</u> 60	60	30
(cf. p.48)						

On notera les différences de rendement au sein d'une même série selon la progression S, Se, Te.



et d'une série à l'autre ; les rendements à partir des β -chloroacroléines sont nettement supérieurs à ceux de la série des β -chloroacrylonitriles.

IV - REACTIVITE DES GROUPEMENTS FONCTIONNELS DES HETEROCYCLES 5

Par hydrolyse suivie de décarboxylation les hétérocycles 5 devaient conduire aisément aux hétérocycles aminés 7 (schéma 4).

Si cette démarche apparemment sans problèmes a pu être effectivement réalisée dans la série des amino-3 aryl (hétaryl)-4 carbéthoxy-2 thiophènes décrits ultérieurement (p. 85), elle s'est heurtée ici à des difficultés non surmontées quelles que soient les voies utilisées rassemblées au schéma 4.

IV-1- Hydrolyse de la fonction ester sur les hétérocycles 5

- Dans un premier temps nous avons tenté l'hydrolyse des esters 5, en milieu acide et en milieu basique.

En aucun cas nous n'avons obtenu les acides correspondants 6, et n'avons pu récupérer le produit de départ. Néanmoins FIESSELMAN (10a) a décrit cette réaction pour 5bS sans toutefois préciser ni les conditions expérimentales ni les caractéristiques physiques des produits obtenus. Nous avons donc pensé à la nécessité d'une protection de la fonction amine.

IV-2 - Hydrolyse de la fonction ester sur les hétérocycles N-acétylés 8

- Dans un deuxième temps nous avons préparé les dérivé N-acétylés 8 des amines 5 par chauffage avec un excès de chlorure d'acétyle. On note une différence de réactivité à ce propos entre les deux amines 5a S et 5b S, l'amine 5b S donnant toujours le dérivé monoacétylé alors que l'amine 5a S peut donner lieu à diacétylation sur l'azote en cas de chauffage prolongé avec un excès de chlorure d'acétyle. Le composé 5b S se différencie à ce propos de son isomère phénylé en -4 dont nous verrons que la diacétylation sur l'azote est particulièrement aisée (p. 91).

La même différence de réactivité est constatée entre les deux séries isomères phénylés en -4 ou en -5, lors de l'échange isotopique des dérivés N-acétylés. L'hydrolyse en milieu de potasse hydroalcoolique des dérivés N-acétylés-8 se fait uniquement sur la fonction ester quel que soit le nombre d'équivalent de base. Le comportement est à nouveau différent de celui de son isomère phénylé en -4. Ces différences de comportement sont rapportées dans le tableau 2.

Schéma 4

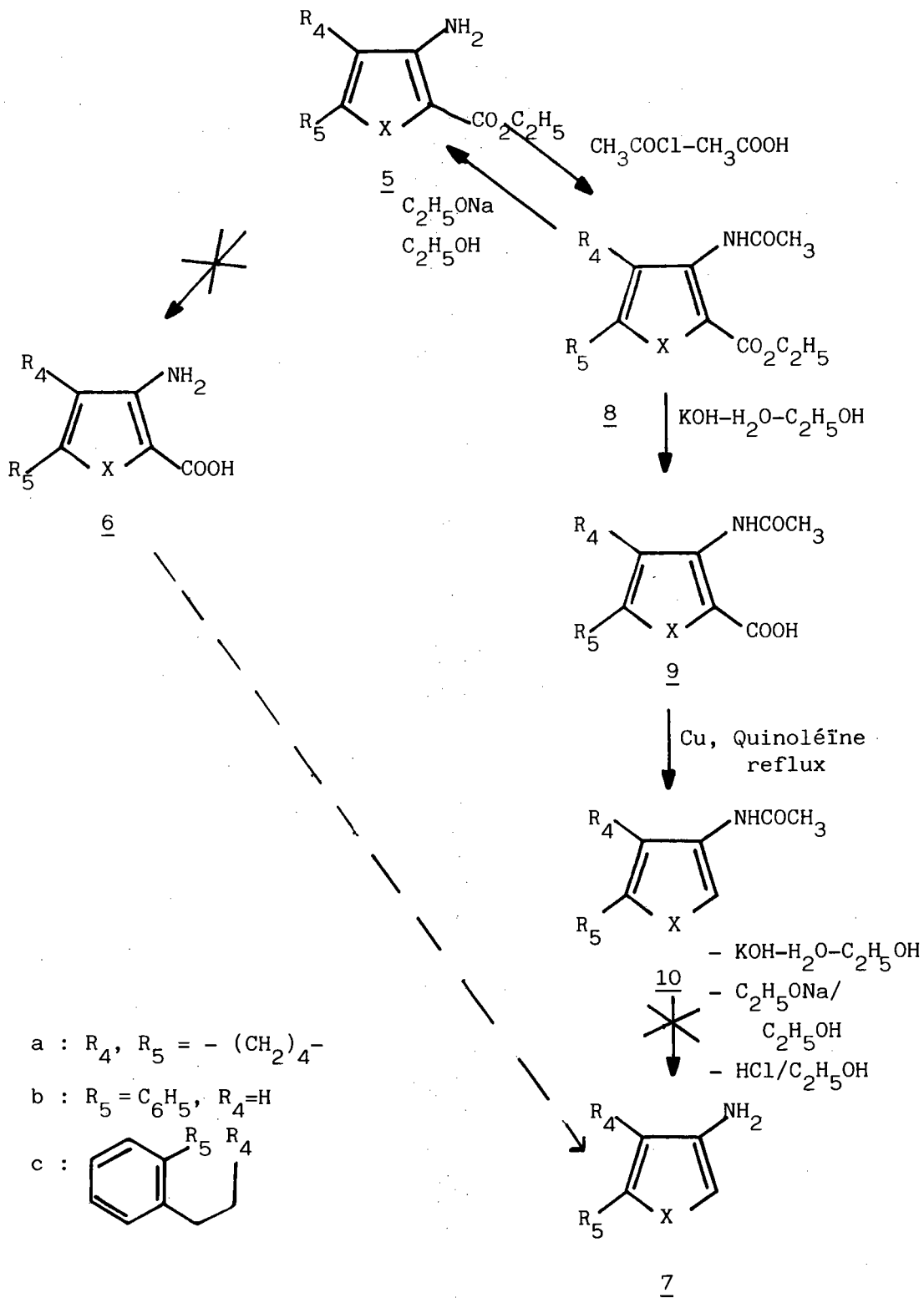
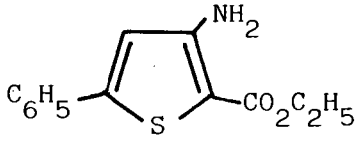
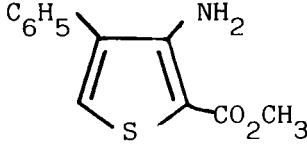
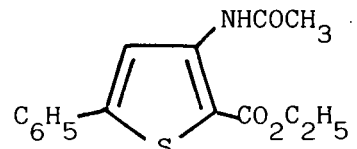
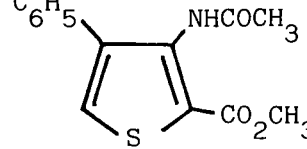
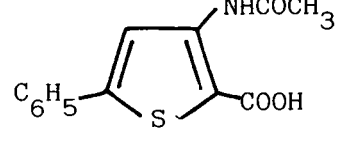
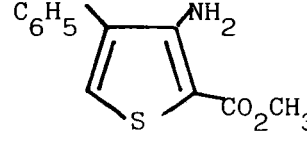
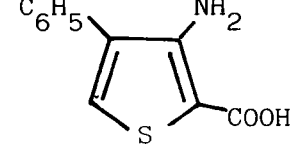


Tableau 2 : Comparaison des comportements des isomères phényl substitués des amino-3 carbéthoxy (carbométhoxy) thiophènes.

		
Action de $\text{CH}_3\text{COCl}/\text{AcOH}$	mono N-acétylé	mono N-acétylé
CH_3COCl excès	mono N-acétylé	di N-acétylé
		
Echange avec D_2O	très lent (24 h)	très rapide (instantané)
Hydrolyse		
avec 1 équivalent de KOH		
avec 2 équivalents de KOH	idem	

IV - 3 - Décarboxylation des acides 9 et accès aux acétamidohétérocycles 10

La décarboxylation des acides 9 pourrait être envisagée selon 2 méthodes.

a) la méthode classique par chauffage dans la quinoléine avec du bronze de Cu comme catalyseur.

b) la méthode utilisée par SHVEDOV et coll. (17) par chauffage à l'aide du bain métallique à 300°.

Nous avons utilisé les 2 méthodes et la méthode a) est prouvée comme étant celle donnant le meilleur rendement. Même si la technique de SHVEDOV peut-être à la rigueur utilisée en série thiophénique, elle est totalement à proscrire en séries séléno - et tellurophénique.

IV - 4 - Echecs des hydrolyses des dérivés acétamido 10

L'ultime étape pour accéder aux amines 7 est l'hydrolyse du groupement acétamido de 10. Nous avons tenté cette hydrolyse par divers moyens :

- l'hydrolyse basique par KOH aqueux ou EtONa alcoolique. Elle n'a pas conduit aux amino-3 thiophènes espérés.

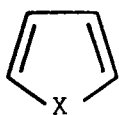
- l'hydrolyse acide H_2SO_4 préconisée par PAULMIER (27). Elle a conduit à une résinification (l'essai n'a été effectué qu'une seule fois).

V - ETUDE RMN 1H DES AMINO ET ACETAMIDO-3 PHENYL-5 THIOPHENES

Compte tenu des intéressantes propriétés spectroscopiques présentées par les acétamido phényl thiophènes isomères, elles sont développées ultérieurement (p. 94).

Nous verrons seulement l'influence des divers substituants sur les déplacements chimiques des protons des hétérocycles de la série des chalcogènes.

Les déplacements chimiques des protons des divers hétérocycles non substitués figurent dans la littérature (28, 29).

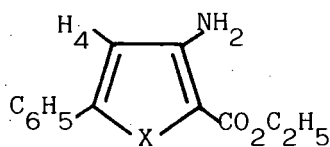


X	S	Se	Te
H ₂ (5)	7,30	8,10	9,05
H ₃ (4)	7,10	7,33	7,94

Dans le tableau suivant nous avons fait figurer pour les hétérocycliques 5b, 8b et 10b les déplacements chimiques des protons de l'hétérocycle ainsi que les variations du paramètre $\Delta\delta_{H_i}$ ($\Delta\delta_{H_i} = \delta_{H_i} \text{ substitué} - \delta_{H_i} \text{ non substitué}$) pour un proton donné H_i en fonction de la nature de l'hétéroatome X.

Tableau 3 : Déplacements chimiques et variations de ceux-ci :

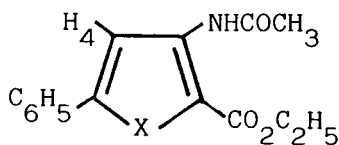
Amino-3 carbéthoxy-2 phényl-5 hétérocycles



5b

X	δ_{H_4}	$\Delta\delta$
S	6,70	-0,40
Se	6,90	-0,43
Te	7,50	-0,44

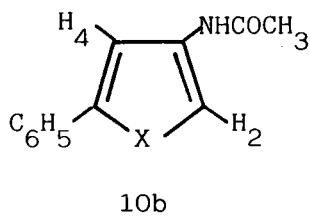
Acétamido-3 carbéthoxy-2 phényl-5 hétérocycles



8b

X	δ_{H_4}	$\Delta\delta$
S	8,40	+1,30
Se	8,70	+1,37
Te	9,30	+1,36

Acétamido-3 phényl-5 hétérocycles



X	δ_{H_2}	$\Delta \delta$	δ_{H_4}	$\Delta \delta$
S	7,42	+0,12	7,30	+0,20
Se	8,00	-0,10	7,55	+0,22
Te	8,75	-0,30	8,10	+0,16

Le tableau 3 on peut tirer les conclusions suivantes :

*Quelle que soit la nature de X les protons H_4 sont blindés ($\Delta \delta \approx -0,40$) dans le cas des dérivés aminés 5b. Ceci traduit principalement l'effet électrodonneur du groupement aminé.

*Les protons H_4 sont fortement déblindés ($\Delta \delta \approx +1,30$) dans le cas des dérivés acétamido 8b. Ce déblindage est certainement dû à une configuration du groupement acétamido soumettant le proton H_4 à l'anisotropie du groupement carbonyle.

*Dans les dérivés acétamido 10b :

- l'effet déblindant sur les protons H_4 est plus faible, l'effet d'anisotropie du groupement carbonyle ayant disparu.

- l'effet du groupement acétamido sur le proton H_2 varie avec l'hétéroatome. L'influence de ce dernier semble prévaloir.

CONCLUSION

Les β -chloroacrylonitriles se sont révélés de bons précurseurs d'amino-3 hétérocycles. Ils semblent toutefois moins réactifs que leurs précurseurs chloroacroléïniques. Les systèmes hétérocycliques auxquels ils donnent accès peuvent être des matières premières intéressantes vers la création d'autres systèmes polyhétérocycliques comportant notamment un atome d'azote. Des études qui permettraient l'accès à des pyrroles et des furannes à partir des β -chloroacrylonitriles sont également envisagées.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les synthèses décrites concernent les composés des schémas 2,3,4.
La synthèse des β -chloroacroléines 1 a été décrite par ailleurs (p. 20).

I - SYNTHESE DES β -CHLOROACRYLONITRILES (Schéma 2)

I₁) Préparation des β -chloroacroléine oximes 2

Un mélange d'aldéhyde (0,1 mole), de chlorhydrate d'hydroxylamine (0,1 mole 6,9g) et d'acétate de sodium pur cristallisé (0,1 mole, 12,8g) dans 100 ml d'éthanol est chauffé au reflux pendant 2 heures. Le solvant est alors éliminé sous vide et le résidu repris à l'eau. L'oxime formée est soit séparée par filtration suivie d'un lavage à l'eau, soit par extraction au chlorure de méthylène suivie d'une distillation.

I₂) Déshydratation des oximes en nitrile 3

a) Par POCl_3 dans le chloroforme

A 0,1 mole d'oxime bien séchée dissoute dans 150 ml de chloroforme, on additionne goutte à goutte 0,1 mole d'oxychlorure de phosphore. Lorsque l'addition est terminée, on porte le mélange doucement au reflux et le maintient généralement pendant 1 h (le contrôle du temps de reflux est important car une résinification a tendance à se faire en fonction de ce temps. On évapore alors sous vide et reprend le résidu par l'eau et du carbonate de sodium.

Lorsque la neutralisation est terminée, on extrait au chlorure de méthylène. Après séchage et distillation du solvant, le nitrile est distillé sous pression réduite ou recristallisé.

b) Par reflux dans l'anhydride acétique

0,1 mole d'oxime est chauffé au reflux pendant 15 heures dans 100 ml d'anhydride acétique. Au bout de ce temps, le mélange refroidi, est versé dans un grand volume d'eau et l'ensemble est agité pendant 1 heure. Le nitrile formé est soit filtré sous vide, soit extrait au chlorure de méthylène.

Les caractéristiques des composés préparés sont données au Tableau I.

II - SYNTHESE DES AMINO CARBETHOXY HETEROCYCLES 5 (Schéma 3)

Pour les condensations conduisant aux dérivés 5 sont nécessaires les sulfure, sélénure et tellure de sodium. La préparation du sélénure de Na ayant été donnée par ailleurs (p. 21), nous ne décrivons ici que celle du tellure de sodium.

1) Préparation de Na₂Te

A environ 200 ml d'ammoniac anhydre (\sim - 50°C) sous azote, on dissout par petites portions 0,2 at. gramme de sodium (4,6g) puis on ajoute 0,1 at.g de tellure (12,7g) par petites quantités. Lorsque l'addition est achevée, l'ammoniac est évaporé sous courant d'azote (12 heures).

Le tellure de sodium (0,1 mole) ainsi obtenu est utilisé directement dans les condensations ultérieures.

2) Condensations et cyclisations en les amino carbéthoxy dérivés 5

a) Thiophènes et sélénophènes

A une suspension de 0,1 mole de sulfure ou de sélénure de sodium dans 100 ml de DMF porte à \sim 40°, on ajoute rapidement 0,1 mole du chloro-nitrile 3. Après 1 heure d'agitation, on ajoute très rapidement le bromoacétate d'éthyle dans un minimum de DMF. On laisse agiter pendant 1 heure puis on ajoute en une fois 0,1 mole d'éthylate de sodium fraîchement préparé dans l'éthanol.

Au bout de 30 minutes on verse dans un grand volume d'eau puis on extrait à l'éther. Après extraction, séchage et distillation du solvant, les dérivés sont distillés ou recristallisés.

b) Tellurophènes

Les condensations avec Na₂Te sont plus délicates. Il faut opérer lentement lors des additions des dérivés halogénés au risque de voir du tellure noir précipiter. Les solvants utilisés auront intérêt à être dégazés.

A la suspension de 0,1 mole de Na_2Te dans 100 ml de DMF, on ajoute, entre $0-10^\circ$, 0,1 mole du dérivé halogéné 3 dissous dans 50 ml de DMF. Le mélange réactionnel est alors agité à t° ambiante pendant 2 h. Le bromacétate d'éthyle (0,1 mole dans 20 ml de DMF) est alors ajouté lentement au mélange refroidi par un bain d'eau glacé. Après 2 h d'agitation à température ambiante, on ajoute goutte à goutte 0,1 mole d'éthylate de sodium dans 100 ml d'éthanol absolu.

Au bout d'une demie-heure, le mélange réactionnel est versé dans une grande quantité d'eau.

La solution est filtrée sous vide avec de la cellite, pour éliminer le tellure précipité. Celui-ci est lavé plusieurs fois à l'éther. Après extraction, séchage et distillation de l'éther, les produits sont purifiés par recristallisation.

Les caractéristiques des dérivés préparés sont données au tableau II.

III - SYNTHÈSE DES ACÉTAMIDO DÉRIVÉS 8 (Schéma 4)

0,1 mole d'amino hétérocycle 5 et 0,1 mole de chlorure d'acétyle (7,9g) sont portées au reflux pendant 15 min. dans 50 ml d'acide acétique glacial. Après retour à la température ambiante, le mélange est versé sur de l'eau glacée et le dérivé précipité séparé par filtration sous vide. Après lavage à l'eau et séchage, les dérivés sont purifiés par recristallisation. Les résultats sont donnés au tableau IV. La recristallisation conduit aux dérivés purs. Le tableau III donne les caractéristiques physiques des composés.

N.B. : Des acétamido dérivés 8, on peut par simple chauffage dans une solution d'éthylate de sodium (mole/mole de dérivé 8) dans l'éthanol, régénérer quantitativement les amines 5.

IV - SYNTHÈSE DES ACÉTAMIDO HÉTÉROCYCLES 9 (Schéma 4)

1) Hydrolyse des esters 8 en acides 9

Les esters 8 (0,1 mole) sont chauffés à reflux pendant 1 h avec de la potasse (0,11 mole) en milieu éthanol - eau (100 ml). Au bout de ce temps, on verse dans l'eau glacée et on acidifie par H_2SO_4 70 %. L'acide précipité est filtré sous vide et purifié par recristallisation.

2) Décarboxylation des acides 9 : accès aux acétamido thiophènes 10

L'acide 9, bien séché, est dissous dans la quinoléine 5 ml/g. On ajoute du bronze de cuivre (0,18/g) et on porte à reflux pendant 1 heure. La solution refroidie, est alors versée dans 200 ml d'HCl 1 : 1 glacé. Le ballon est lavé avec du chloroforme et la solution chloroforme - HCl est agitée vigoureusement pendant 1 heure. On filtre puis décante la phase chloroformique. Cette dernière est lavée avec HCl 50 % puis à l'eau. Après séchage, filtration et évaporation du solvant, les composés sont purifiés par recristallisation.

Les caractéristiques physiques des dérivés 9 et 10 sont donnés aux tableaux IV et V.

Tableau I : Oximes et nitriles à partir de β-chloroacroléines

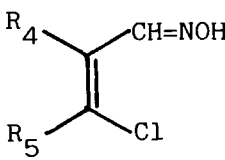
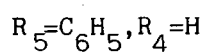
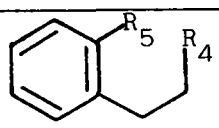
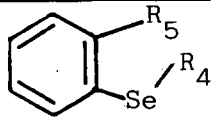
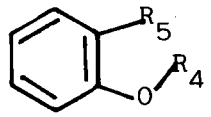
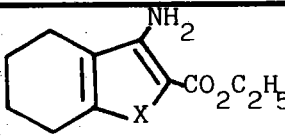
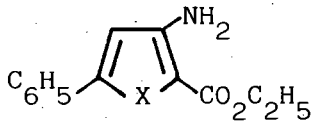
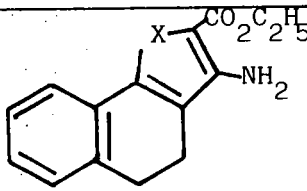
Composé	Formule	PF°/Ebmn	%	C	H	N
	$C_7H_{10}NOCl$ (159,6)	103 (EtOH aq.)	th tr	52,67 52,74	6,31 6,30	8,73 8,30
	$C_7H_{18}NCl$ (141,6)	128/20	th tr	59,37 58,44	5,69 5,71	9,89 9,63
	C_9H_8NOCl (179,5)	140/5	th tr	59,51 59,20	4,44 4,15	7,71 7,46
	C_9H_6NCl (163,5)	130/5	th tr	66,14 60,54	3,67 3,46	8,36 8,30
	$C_{11}H_{10}NOCl$ (207,6)	130 (EtOH aq.)	th tr	63,62 63,57	4,85 4,94	6,74 6,71
	$C_{11}H_8NCl$ (189,6)	52 (e)	th tr	69,66 70,17	4,25 4,38	7,38 7,35
	$C_9H_6NOClSe$ (258,5)	149 (MeOH aq.)	th tr	41,80 41,93	2,33 2,80	5,41 5,07
	C_9H_4NClSe (240,5)	142 (MeOH)	th tr	44,93 44,67	1,67 1,06	5,82 5,68
	$C_9H_6NO_2Cl$ (195,6)	140 (EtOH aq.)	th tr	55,25 54,95	3,09 3,17	7,16 7,07
	C_9H_4NOCl (177,6)	120 (EtOH)	th tr	60,86 61,20	2,27 2,40	7,88 7,95

Tableau II : Amino-Carbethoxyhétérocycles 5

Composé	Formule brute	PF°	%	C	H	N
 <p>X=S</p>	$C_{11}H_{15}NO_2S$ (225,3)	70 (e)	th tr	58,63 59,79	6,71 7,07	6,21 6,46
<p>X=Se</p>	$C_{11}H_{15}NO_2Se$ (272,2)	72 (e)	th tr	48,53 48,72	5,55 5,68	5,14 5,09
<p>X=Te</p>	$C_{11}H_{15}NO_2Te$ (320,8)	86 (e)	th tr	41,17 39,78	4,71 4,03	4,39 4,47
 <p>X=S</p>	$C_{13}H_{13}O_2NS$ (247,3)	104-105 (e)	th tr	63,13 63,36	9,30 9,37	5,66 5,66
<p>X=Se</p>	$C_{13}H_{13}O_2NSe$ (294,2)	95 (e)	th tr	53,07 53,21	4,45 4,38	4,76 4,65
<p>X=Te</p>	$C_{13}H_{13}O_2Te$ (342,8)	110 (e)	th tr	45,54 46,10	3,28 3,41	4,08 4,07
 <p>X=S</p>	$C_{15}H_{15}NO_2S$ (273,3)	120 (e)	th tr	65,90 65,94	5,53 4,72	5,12 5,24
<p>X=Se</p>	$C_{15}H_{15}NO_2Se$ (320)	126 (e)	th tr	56,61 56,80	4,68 4,66	4,40 4,36
<p>X=Te</p>	$C_{15}H_{15}NO_2Te$ (368,8)	130 (e)	th tr	48,83 48,40	4,09 3,98	3,79 3,50

* 104-105^{10a} ; 102-104^{10d} ; 101-104^{10e}

Tableau II (suite)

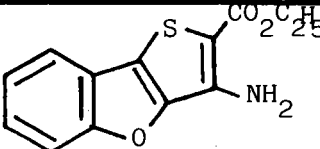
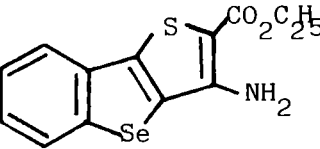
Composé	Formule brute	PF°	%	C	H	N
	$C_{13}H_{11}O_3NS$ (275,3)	90° (EtOH aq.)	th tr	61,07 60,87	4,76 4,38	5,08 5,06
	$C_{13}H_{11}O_2NSe$ (324,2)	153 (EtOH aq.)	th tr	48,15 48,60	3,42 3,30	4,31 4,28

Tableau III Acétamido- carboethoxy hétérocycles 8

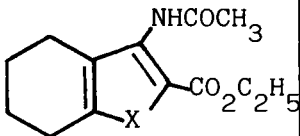
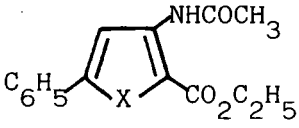
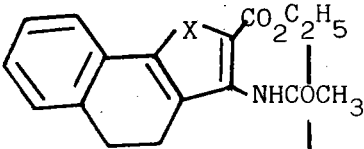
Composé	Formule	PF°	%	C	H	N	
 X=S	$C_{13}H_{17}O_3NS$ (267,3)	132,5 (e)	th tr	58,46 58,60	6,40 6,24	5,24 5,31	
	X=Se	$C_{13}H_{17}O_3NSe$ (314,234)		th tr	49,68 49,88	5,45 5,65	4,45 4,30
	X=Te	$C_{13}H_{17}O_3NTe$ (362,88)	154°C (e)	th tr	43,02 43,31	4,72 4,68	3,86 3,87
 X=S	$C_{15}H_{15}O_3NS$ (289,3)	113 (MeOH)	th tr	62,26 62,20	5,23 5,54	4,84 4,94	
	X=Se	$C_{15}H_{15}O_3NSe$ (336,2)	106 (MeOH)	th tr	53,58 53,78	4,80 4,80	4,17 4,64
	X=Te	$C_{15}H_{15}O_3NTe$ (384,85)	117 (MeOH)	th tr	46,81 47,52	3,93 3,23	3,64 3,82
 X=S	$C_{17}H_{17}O_3NS$ (315,4)	165 (MeOH)	th tr	64,93 64,05	5,43 5,41	4,44 4,37	
	X=Se	$C_{17}H_{17}O_3NSe$ (362,3)	170 (MeOH)	th tr	56,35 56,50	4,73 4,76	3,86 3,77
	X=Te	$C_{17}H_{17}O_3NTe$ (410,95)	175 (MeOH)	th tr	49,66 49,31	4,16 4,02	3,40 3,53

Tableau IV : Acétamido carboxy hétérocycles 9

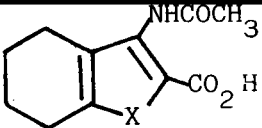
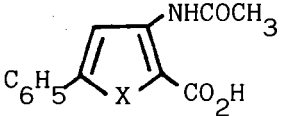
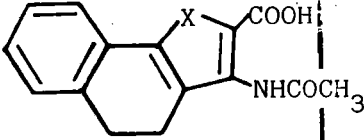
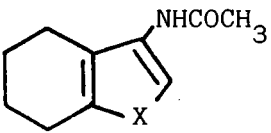
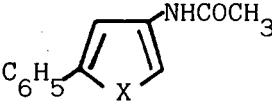
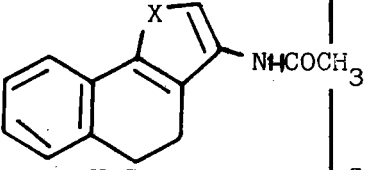
Composé	Formule	PF°	%	C	H	N
 X=S	$C_{11}H_{13}NO_3S$ (239,288)	210 (MeOH)	th tr	55,20 55,20	5,47 5,47	5,85 5,85
X=Se	$C_{11}H_{13}NO_3Se$ (286,2)	198 (MeOH)	th tr	46,16 46,86	4,58 4,02	4,90 5,05
X=Te	$C_{11}H_{13}NO_3Te$ (334,85)	190 (EtOH)	th tr	39,45 39,57	3,91 4,02	4,18 4,30
 X=S	$C_{13}H_{11}NO_3S$ (261,3)	222 (EtOH)	th tr	59,75 59,27	4,24 4,08	5,35 5,30
X=Se	$C_{13}H_{11}NO_3Se$ (308,2)	205 (EtOH)	th tr	50,66 50,71	3,60 3,35	4,54 4,51
X=Te	$C_{13}H_{11}NO_3Te$ (356,85)	214 (EtOH)	th tr	43,75 43,19	3,10 3,07	9,92 3,84
 X=S	$C_{15}H_{13}NO_3S$ (287,328)	240 (AcOEt)	th tr	62,69 63,01	4,56 4,87	4,87 5,02
X=Se	$C_{15}H_{13}NO_3Se$ (334,2)	234 (AcOEt)	th tr	53,90 53,75	3,92 3,89	4,19 4,09
X=Te	$C_{15}H_{13}NO_3Te$ (382,872)	238 (AcOEt)	th tr	47,05 47,45	3,42 3,10	3,65 3,51

Tableau V Acétamido-3 hétérocycles 10

Composé	Formule	PF°	%	C	H	N
 X=S	C ₁₀ H ₁₃ ONS (195,2)	110 (MeOH)	th	61,50	8,72	7,17
X=Se	C ₁₀ H ₁₃ ONSe (247,2)	101 (MeOH)	th tr	49,59 45,44	5,41 4,50	5,78 5,74
X=Te	C ₁₀ H ₁₃ ONTe (290,8)	non obtenu pur	th	41,29	4,50	4,81
 X=S	C ₁₂ H ₁₁ NOS (217,3)	141 (MeOH)	th tr	66,33 66,80	5,10 4,16	6,45 6,39
X=Se	C ₁₂ H ₁₁ NOSe (264,2)	165 (MeOH)	th tr	54,55 54,45	4,19 4,29	5,30 5,26
X=Te	C ₁₂ H ₁₁ NOTe (312,8)	178 (MeOH)	th tr	46,07 46,05	3,54 3,54	4,48 4,45
 X=S	C ₁₅ H ₁₃ NOS (243,3)	187 (MeOH)	th tr	69,10 69,95	5,38 5,47	5,76 5,79
X=Se	C ₁₅ H ₁₃ NOSe (290,2)	182 (MeOH)	th tr	53,90 53,75	3,32 3,87	4,19 4,09
X=Te	C ₁₄ H ₁₃ NOTe	non obtenu pur.				

BIBLIOGRAPHIE

- 1) W. STEINKOPF, T. HOPNER, Ann. Chem., 501, p. 174, 1953.
- 2) G. AH-KOW, C. PAULMIER, P. PASTOUR, Bull. Soc. Chim. Fr., n° 1-2, p. 151, 1976.
- 3) R.A. HOFFMANN, S. GRONOWITZ, Arkiv. Kem., 16, 515, 1961.
- 4) R. LA LIBERTE, G. MEDAWAR, can. J. Chem., 49, 1372, 1971.
- 5) K. GROHE, M. MEITZER, Ann. Chem., 1977, n° 11-12, p. 1947-52, 1977.
- 6) O. METH-COHN, B. NARINE, Synthesis 133, 1980.
- 7) D. BINDER, C.R. NOE, F. HILLEBRAND, Arch. Pharm., 312, 10, 854-52, 1979.
- 8) M.G. REINECKE, M.W. ADICKES, C. PYM, J. Org. Chem., 34, 847, 1971.
- 9) J.F. THORPE, J. Chem. Soc. 91, 1004, 1282, 1687, 1907.
- 10a) H. FIESSELMAN, Angew. Chemie, 71, 377, 1959.
 - b) German Patent 1 055 007, 1957, 1083830, 1958.
 - c) HOECHST, British Patent 837 086, 1958.
 - d) K. SCHOLLBERG, H. SCHAFFER, K. GEWALD, J. of Prakt. Chem. 325, 5, 876, 1984.
 - e) H. HARTMANN, J. LIEBSCHER, Synthesis 275, 1984.
- 11) P.R. HUDDLESTON, J.M. BAKER, Synthetic Communications, 9 (8) 731-34, 1979.
- 12) K. GEWALD, Chimia, 34, 3, 101, 1980.

K. GEWALD, J. Heterocyclic Chem., S-121, 1983.
- 13) S.W. SCHNELLER, F.W. CLOUGH, J. Heterocycl. Chem., 11, 975, 1974.
- 14) R. NIESS, H. EIHIGSFELD, German Patent 2.241.717, Chem. Abstr. 80, 146 133, 1974.
- 15) K. GEWALD, M. HEUTSCHEL, East German Patent 105 805, Chem. Abstr. 82, 16 813, 1975.
- 16) A.L. COSSEY, R.L.N. HARNS, J.L. HUPPETZ, J.N. PHILIPS, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 11, 1099, 1972.
- 17) V.I. SHVEDOV, T.P. SYCHEVA, T.V. SAKOVICH, Khim. Geterotsikl. Soedin 10, 133, 1979.
- 18) K. GEWALD, H. SCHAFFER, E. SCHINDLER, DDR, Pat. 138 976, 1979.
- 19) H. HILLER, thèse Stuttgart, 1966.
- 20a) F.A. TROFIMOV, G.F. LELPAK, L.I. SHEVTSSCHENKO, A.N. GRINEV,, Khim. Geterotsikl Soedin, 1171, 1974.
 - b) K. GEWALD, H.J. JANSCH, D.D.R. Patent 99 369, 1973, J. Prakt. Chem., 315, 779, 1973.

- 21) K. GEWALD, J. JANSCH, D.D.R. Patent 107 287 (1974), J. Prakt. Chem. 318, 313, 1976.
- 22) P.C. TRAAS, H.J. TAKKEN, H. BOELENS, Tetrahedron Lett., 23, 2027, 1977.
- 23a) J. LIEBSCHER, H. HARTMANN, Z. Chem. 15, 302, 1975.
- b) J. LIEBSCHER, H. HARTMANN, D.D.R. Patent 117 872, 1976 ; CA 85, 93176, 1976.
- 24a) L. TSCHUGAEFF, N. CHOPLIN, J. Russ. Phys. Chem. Soc., 47, 364, 1915, Ber. 47, 1269, 1914.
- b) L. BRANDSMA, H.E. WIJERS, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 82, 68, 1963.
- c) C.P. BASMADJIAN, Int. Jour. Applied Rad. Isot. 31, 517, 1980.
- d) H.J. GYSLING, H.R. LUSS, S.A. GARDNER, J. Organomet. Chem. 184, 417, 1980.
- e) M.R. DETTY, M.D. SEIDLER, J. Org. Chem., 47, 1354, 1982.
D.I.J. CLIVE, P.C. ANDERSON, N. MOSS, A. SINGH, J. Org. Chem., 47, 1641, 1982.
- f) D.J. SANDMANN, J.C. STARK, B.M. TOXMAN, Organometallics 1, 739, 1982.
- 25) A. LUXEN, Thèse Liège Juillet 1983.
- 26) L. ENGMAN, M.P. CAVA, J. Org. Chem., 47, 3946, 1982.
- 27) F. OUTURQUIN, G. PAULMIER, Bull. Soc. Chim. Fr. 5-6, 2, 159, 1983.
- 28) M. MARINO, J.C.S. Perkin II, 332, 1974.
- 29) S. GRONOWITZ, Chemica Scripta 7, 111, 1975.

PARTIE B

ACCES AUX HETEROCYCLES PENTAGONAUX

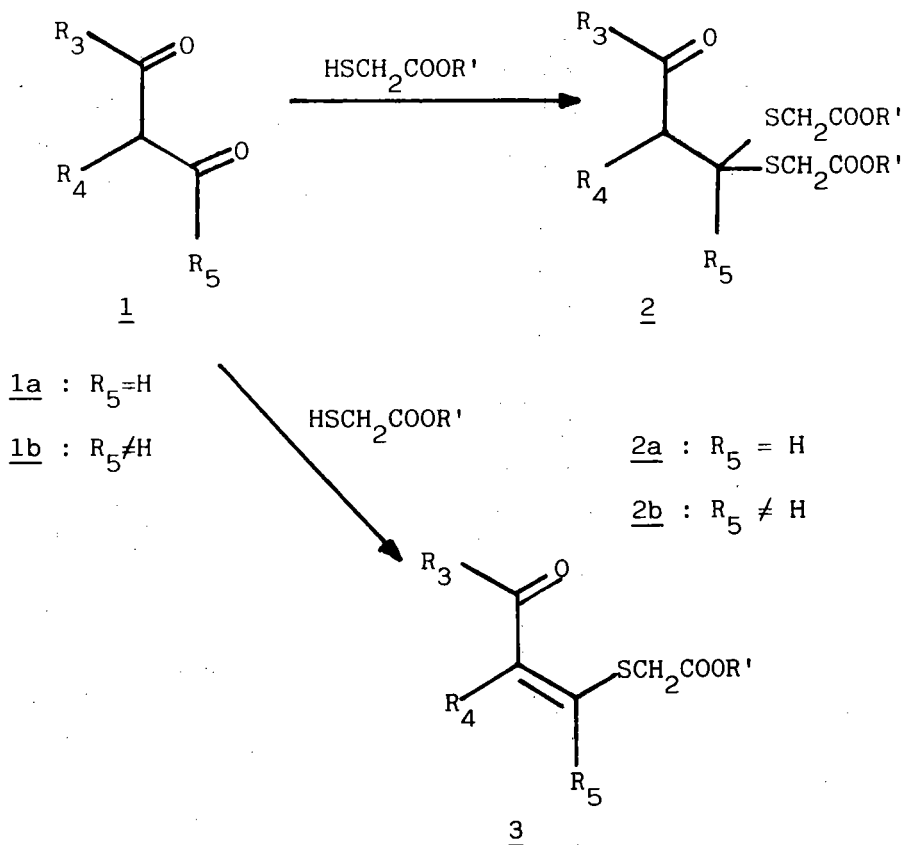
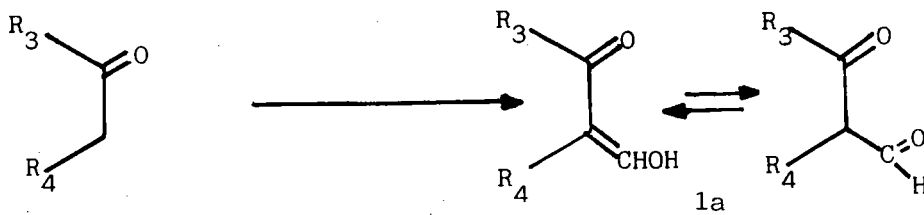
A PARTIR

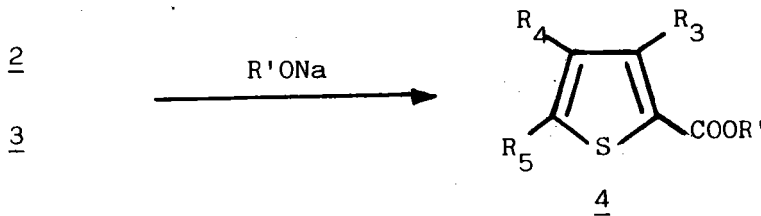
DE DERIVES HYDROXYMETHYLIQUES

INTRODUCTION

Les dérivés hydroxyméthyléniques, de même que les β dicétones, sont souvent utilisés comme point de départ pour la synthèse de systèmes hétérocycliques variés, notamment en série azotée [pyrazoles (1,2) oxazolines et isoxazolines (3)]. En série sulfurée leur application à la synthèse du noyau thiophénique a été développée par FIESSLMANN (4) et au sein de notre laboratoire, notamment dans un travail de Doctorat (5).

La méthode de FIESSLMANN peut se résumer selon le schéma 1 que l'on parte de β -dicétones 1b ($R_5=R$) ou de dérivés hydroxyméthyléniques 1a ($R_5=H$) obtenus quant à eux par condensation de CLAISEN du formiate d'éthyle avec des substrats cétoniques convenablement choisis.





En milieu acide (catalytique) les systèmes β -dioxo 1 réagissent avec les thioglycolates d'alcoyle pour donner les dithioacétals (2a) ou cétals (2b) voire les thioéthers vinyliques 3. La cyclisation en milieu alcalin - généralement sous l'action de l'acolate de sodium correspondant à l'ester thioglycolique- des intermédiaires 2 ou 3 conduit, après traitements usuels, aux esters thiophéniques substitués 4.

Ainsi, suivant le choix des cétones 1, FIESSERMANN (4) a pu accéder à des thiophènes disubstitués en -3,5 [$R_4=H, R_3, R_5 \neq H$]^{*} ou en -3,4 [$R_5=H, R_3, R_4 \neq H$]^{*} ou trisubstitués en -3,4,5 [$R_3, R_4, R_5 \neq H$]^{*}. On notera que dans les travaux cités ci-dessus FIESSERMANN n'a pas envisagé les composés dans lesquels $R_3, R_5=H$ avec $R_4 \neq H$, c'est-à-dire les synthèses élaborées aux dépens des dérivés de l'aldéhyde malonique. Il en est de même pour les synthèses envisageables à partir de dérivés hydroxyméthyléniques dans lesquels le groupement méthylène réactif serait en α d'une fonction autre que la fonction carbonyle ($R_5 \neq H, R_5 \neq$ (radicaux alcoyles)).

L'une ou l'autre de ces voies aurait l'intérêt de conduire à des composés thiophéniques alcoylés en -3 ou fonctionnalisés en position -3 soit par un groupement hydroxyle soit par une fonction aminée (cf Tableau 1 p. 41).

Notre intérêt s'est donc porté sur l'étude des potentialités de dérivés hydroxyméthyléniques en α d'un groupement nitrile ou d'un groupement ester d'une part, d'aldéhydes maloniques substitués d'autre part pour l'accès, non seulement aux thiophènes correspondants mais également dans le but d'étendre la méthode à d'autres systèmes hétérocycles.

*L'indice affecté à un substituant indique sa position sur le thiophène obtenu.

Tableau A : Accès aux esters thiophéniques

à partir de composés hydroxyméthyléniques

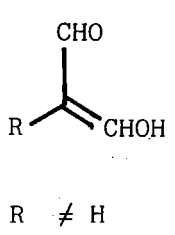
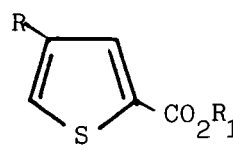
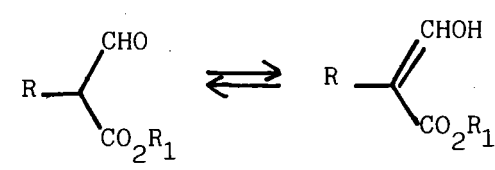
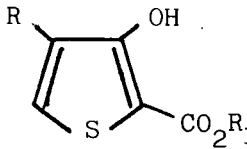

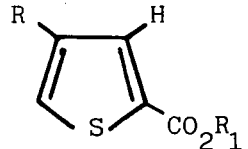
différemment substitués $R - C = \text{CHOH}$

\downarrow
Z

(Z = CHO, COOR₁, CN)

Produits de départ

Esters Thiophéniques

 <p>$R \neq H$</p>	
 <p>$R R_1 \neq H$</p>	
 <p>$R \neq H$</p>	

Notre exposé suivra le plan ci-après :

I - Les α -hydroxyméthylènes nitriles.

Point de départ de synthèse d'hétérocycles aminés.

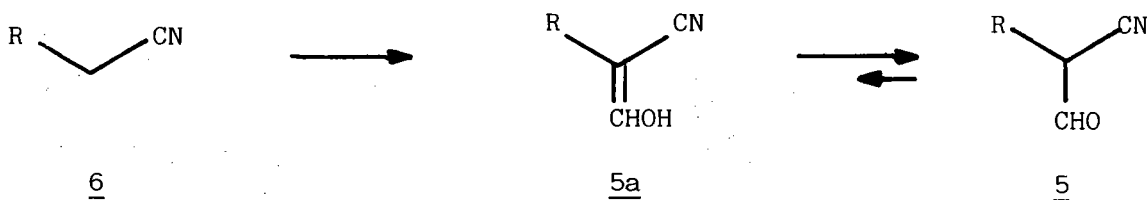
II - Les α -hydroxyméthylènes esters point de départ de synthèses d'hétérocycles hydroxylés en -3.

III - Les aldéhydes maloniques point de départ pour l'accès à des hétérocycles pentagonaux substitués en -3.

Chaque partie sera précédée d'une mise au point bibliographique des principaux travaux existants dans le domaine considéré, suivie de notre propre contribution et des potentialités des synthèses réalisées.

I - Les α -hydroxyméthylènes nitriles point de départ de synthèses d'hétérocycles aminés.

La réaction de base envisagée conduit, à partir de nitriles 6, au α -hydroxyméthylènes nitriles 5a forme tautomère des α -formyl nitriles 5.



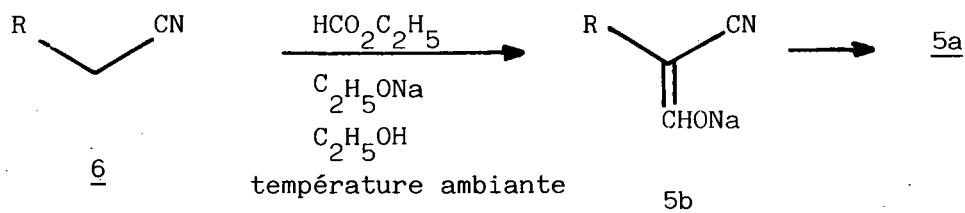
I₁ - Réactions d'hydroxyméthylénation des nitriles

Ces réactions se feront différemment selon l'acidité du groupement α -méthylénique des nitriles 6 et par voie de conséquence selon la nature du groupement R.

Ceci explique la grande facilité d'obtention des α -hydroxyméthylènes 5a issus d'aryl ou d'hétarylacétonitriles (6, R = Ar ou Hétaryl) comparativement à ceux obtenus à partir de nitriles aliphatiques (6, R = alcoylé).

a) Accès classique au moyen du formiate d'éthyle

Dans le premier cas, aryl ou hétéaryl acétonitriles, la condensation du formiate d'éthyle à température ambiante, en présence d'éthylate de sodium dans l'éthanol ou à l'aide de tout autre système base-solvant, se fait très facilement (6a,b,c).



Le sel de sodium 5b est séparé par filtration, débarrassé de l'excès des réactifs par lavage à l'éther, puis le dérivé 5a est obtenu par acidification de la solution aqueuse du sel 5b.

Par contre de grandes difficultés apparaissent lors de l'application de la méthode aux nitriles aliphatiques.

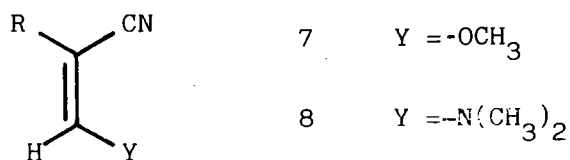
Les premiers essais de condensation sont dus à W. BORSCHÉ et coll. (7) dès 1934, à l'aide du formiate d'éthyle en présence d'éthylate de potassium dans le mélange éther-alcool absolu. Si les sels sont généralement obtenus avec de bons rendements, les aldéhydes sont isolés sous forme de dérivés (ex. réaction avec l'aniline).

Les tentatives d'acidification pour isoler l'aldéhyde 5 ou le composé hydroxyméthylénique 5a avec R =alcoyle ont le plus souvent échoué (dégagement d'HCN).

Plus récemment, par extension de la méthode décrite par ANDERSON et coll. (8) pour la préparation du formyl-2 phénylacétonitrile à partir du cyanure de benzyle, KLEIN et coll. (9) déclarent avoir réussi la formylation du propionitrile mais aucune caractérisation ni physique ni spectrographique n'a été donné pour l' α -cyanopropionaldéhyde obtenu sous forme d'huile. Les tentatives réalisées par nous mêmes sur le butynonitrile n'ont donné aucun résultat.

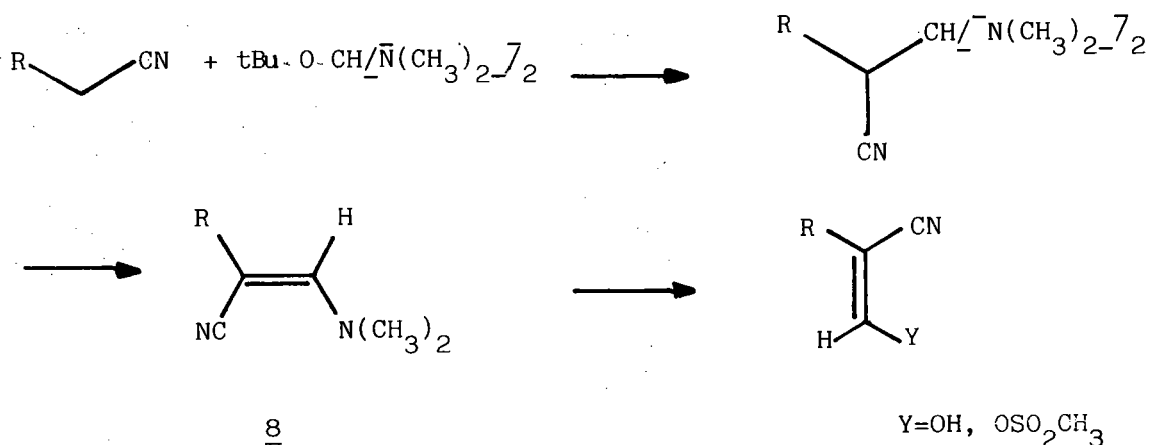
b) Obtention de nitriles α hydroxyméthyléniques potentiels

Si dans les cas précédents le dérivé hydroxyméthylénique libre était directement préparé, d'autres méthodes permettent l'obtention de ces dérivés sous une forme potentielle : éther vinylique 7 (10a,b,c), énamine 8 (11).



Les éthers vinyliques (Y = OCH₃) ont été utilisés pour la synthèse d'hétérocycles (10a,b,c). Citons en particuliers l'accès aux cyano-3 méthoxy-2 chromanes par substitution électrophile du phénol (AlCl₃) par le cation allylique intermédiaire issu de 7 (10c).

Le groupe de R.S. KLEIN (11) a récemment décrit la synthèse d'un α -hydroxyméthylène acétonitrile via l'énamine 8. Cette dernière est obtenue par action sur un nitrile non aromatique, du bis-diméthylamino tertiobutyloxy méthane (12) dans le DMF.

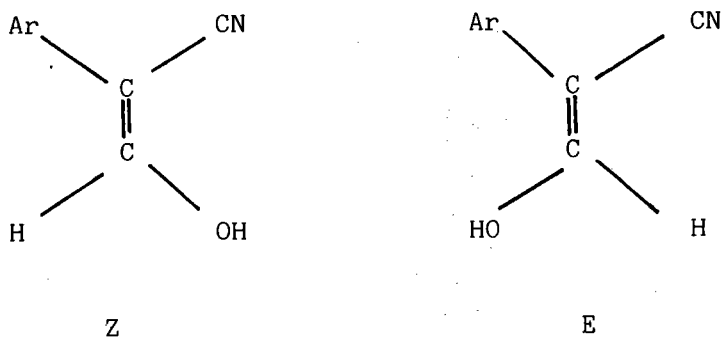


Le dérivé hydroxyméthylénique obtenu par hydrolyse acide (CF₃COOH) a été transformé sans purification en dérivé mésylé.

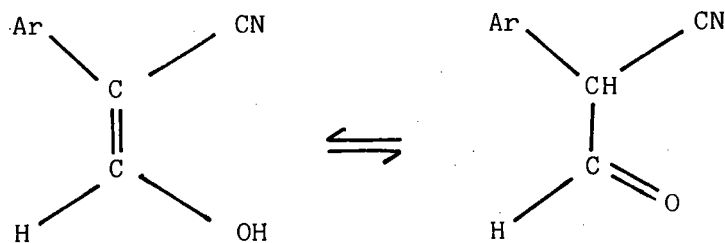
Remarque - Dans le cas des nitriles 6 à méthylène particulièrement réactif, tel le nitrile malonique ($R=CN$) la réaction d'hydroxyméthylénation ne conduit qu'à la condensation du nitrile sur lui-même (13).

Stéréochimie des composés 5a

Les nitriles α -hydroxyméthyléniques 5a peuvent exister sous les deux formes isomères E et Z.



et sous deux formes tautomères céto-énoliques.



Ceci nous a conduit à développer leur étude par RMN ^{13}C , 1H et spectrographie IR. Les résultats sont présentés en partie C de façon comparative avec ceux obtenus dans la série des aldéhydes maloniques.

I₂ - Les réactions de condensation des α-hydroxyméthylène nitriles : accès à des systèmes hétérocycliques.

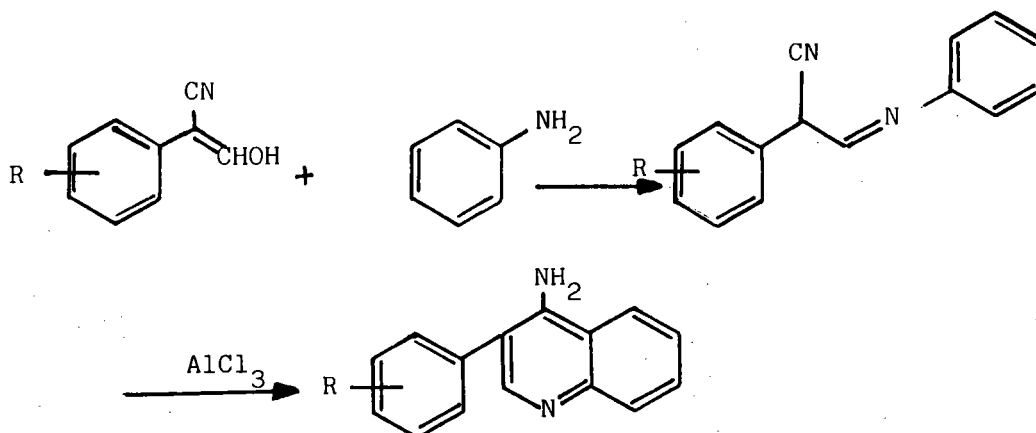
La bifonctionnalité des nitriles α-hydroxyméthyléniques en fait des composés de choix comme bases d'accès à des systèmes hétérocycliques variés.

La mise au point ci-après illustre quelques aspects de cette potentialité.

I₂₋₁ - Mise au point bibliographique

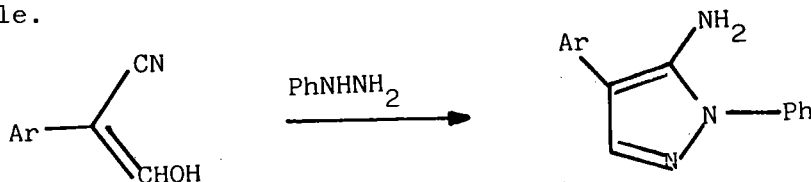
- Condensation avec des anilines - préparation d'amino-quinoléïnes

Les condensations d'anilines avec les α-hydroxyméthylènes nitriles ont été réalisées par LAMANT et coll. (14), la cyclisation des énamines intermédiaires par le chlorure d'aluminium permet d'accéder aux amino quinoléïnes :

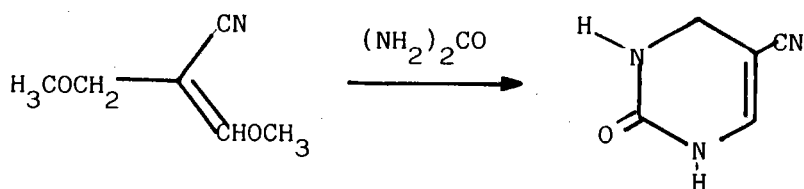


- Condensation avec les hydrazines et les urées : accès aux pyrazoles pyrimidines et thiazines

En 1964, des travaux parus simultanément (8,10a) décrivent l'action de systèmes "doubles nucléophiles" (hydrazines, urée, thiourée) sur les α-hydroxyméthylènes nitriles par condensation sur l'aldéhyde, suivie de la cristallisation. Ainsi ANDERSON et coll. (8) ont préparé des pyrazoles à activité pharmacologique potentielle.



alors que TAKAMIZAWA et coll. (10a) réalisaient la synthèse de pyrimidones

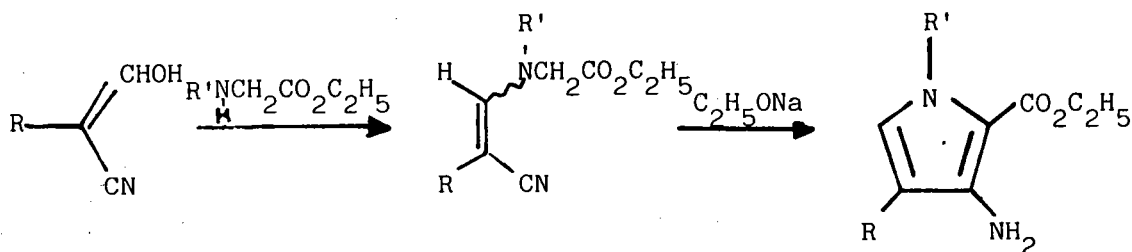


- Condensation avec les glycinate et thioglycolate d'éthyle $\text{HXCH}_2\text{-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$:
accès aux hétérocycles pyrroliques et thiophéniques

Les nucléophiles choisis sont ici du type $\text{HXCH}_2\text{-CO}_2\text{R}$ avec $\text{X}=\text{S}, \text{NH}$
Le second groupement nucléophile, le carbanion potentiellement présent sous forme d'un méthylène réactif devra être créé via l'action d'une base forte (alcoxyde de sodium) et permettra la cyclisation sur le groupement nitrile. Ces dernières années, c'est surtout le groupe de R.S. KLEIN de Sloan Kettering Institute for Cancer Research qui s'est intéressé aux hydroxy-méthylènes nitriles comme intermédiaires pour accéder à des hétérocycles pentagonaux (pyrroles - thiophènes) fonctionnalisés.

- En série pyrrolique :

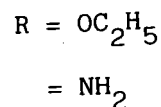
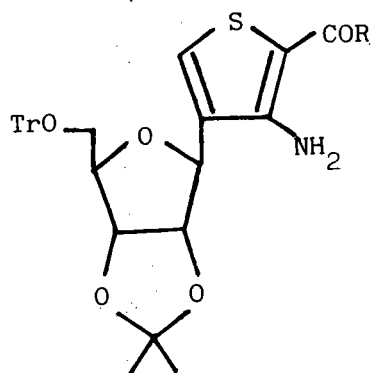
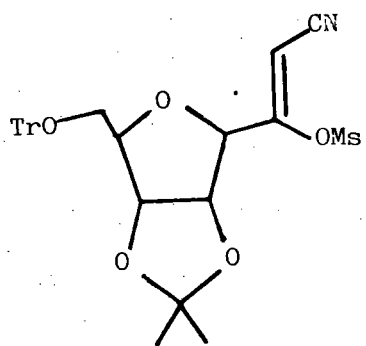
La condensation d'hydroxyméthylène-nitrile avec la glycine a été effectuée puis le composé obtenu cyclisé par l'éthoxyde de sodium dans l'éthanol.



Il faut noter que la condensation - cyclisation avec la glycine (R'=H) n'a réussi que pour R=CH₃ alors que pour obtenir la cyclisation avec R=C₆H₅- il a fallu bloquer l'amine par le groupement benzyle (R'=C₆H₅-CH₂). Les amino-3 carbéthoxy-2 pyrroles ainsi obtenus avec des rendements convenables constituent des bases de départ pour la synthèse en deux étapes de pyrrolo[3,2-d]pyrimidines ou deaza-9 purines.

- En série thiophénique :

Plus récemment (11), l'élaboration du noyau thiophénique à partir d'un α -hydroxyméthylène nitrile, a été réalisée à partir du composé ci-dessous par condensation :



Tr = trityl, Ms = Methanesulfonyl

- soit avec le thioglycolate d'éthyle dans le chloroforme à l'aide du DBN (diazabicyclo[4.3.0]non-5ène (R=OEt)
- soit avec l'amide thioglycolique, en présence de carbonate dans l'éthanol (R=NH₂).

Dans le cas de l'ester (R = OEt), les auteurs ont identifié sans les isoler les esters thioviniliques et les dithioacétals intermédiaires (cf 7 et 7' page 83), les cyclisations étant effectuées sur les mélanges bruts de condensation. A partir de ces composés thiophéniques, les auteurs ont synthétisé les thiénoypyridines correspondantes.

Ces travaux de KLEIN et coll. (11) ont paru simultanément à ceux que nous allons décrire ci-après (15) et que nous avons présentés la première fois dès 1978 au XIIIe Congrès International de Chimie Hétérocyclique à PORTOROZ (Yougoslavie).

I₂₋₂- Notre contribution dans le domaine de la synthèse d'amino-3 thiophènes à partir d' α -hydroxyméthylènes nitriles

L'exploitation de la réactivité des α -hydroxyméthylène nitriles pour l'élaboration d'amino-3 thiophènes nous a conduit à concevoir le plan de synthèse du schéma 1.

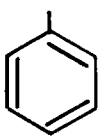

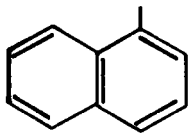
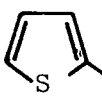
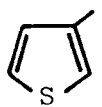
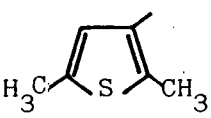
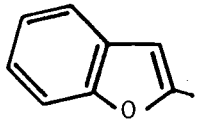
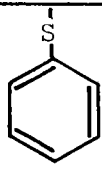
I₂₋₂₋₁ : Préparation des α -hydroxy méthylènes nitriles

Les α -hydroxyméthylènes nitriles ont été préparés à partir des α -aryl ou hétéaryl acétonitriles (cf Tableau I) par action de l'éthylate de sodium en présence de formiate d'éthyle dans l'éthanol absolu ou le benzène.

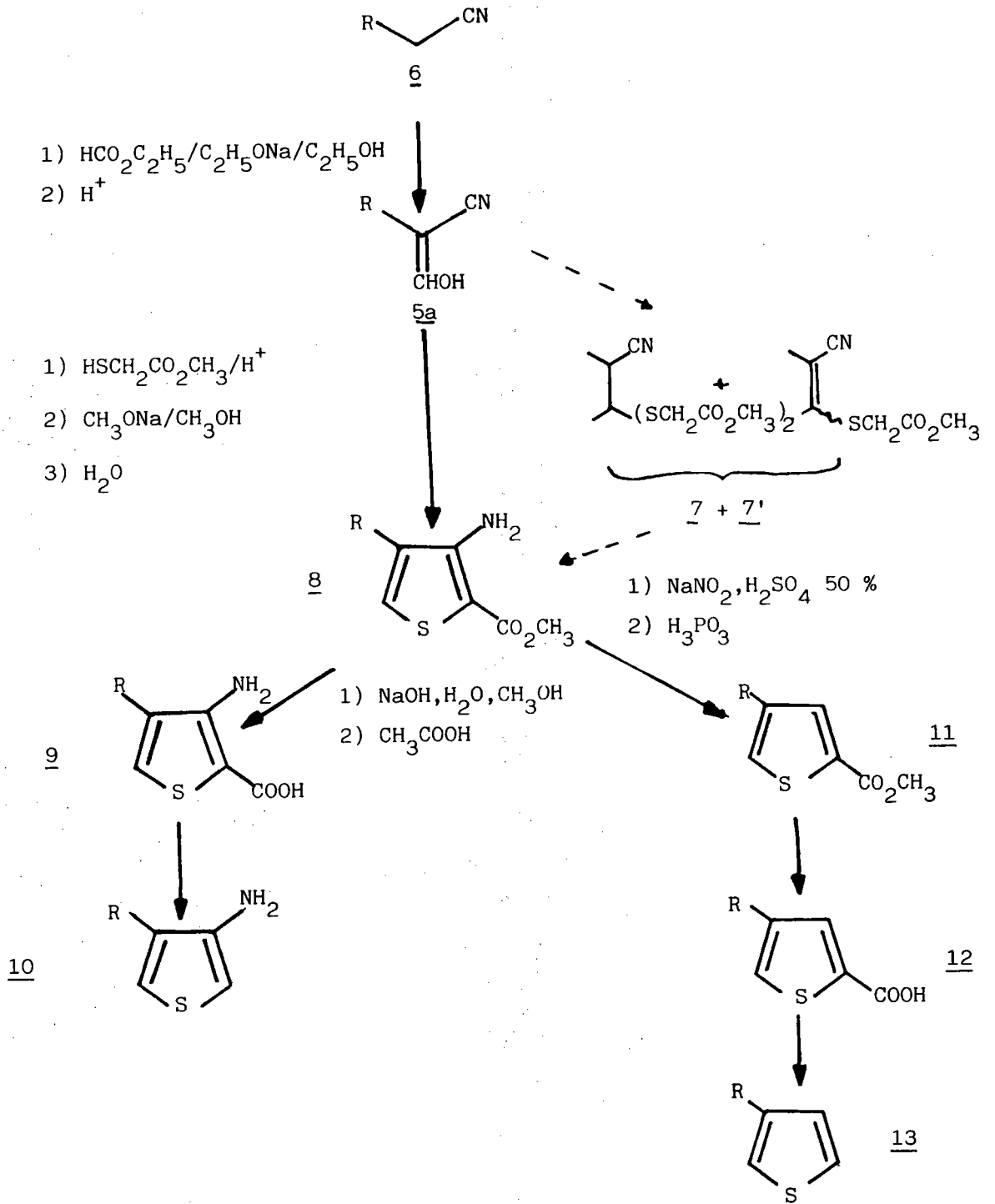
Rappelons que les réactions effectuées en série aliphatique se sont soldées par des échecs.

Tableau I : α -hydroxyméthylènes nitriles de départ 5a



R	Ar	Het. Ar	Autres
	  	   	

SCHEMA 1



I₂₋₂₋₂ : Condensation avec le thioglycolate et cyclisation en thiophènes 8

La condensation des composés (5a) est effectuée, sans solvant, à chaud (80°C-90°C) en présence d'une trace d'acide chlorhydrique concentré, avec le double de la quantité stœchiométrique d'ester thioglycolique.

La réaction s'accompagne normalement d'apparition d'eau qui surnage dans le milieu réactionnel. Le produit brut de la réaction s'il peut être isolé ne peut être purifié par distillation sans décomposition.

Signalons que d'autres chercheurs ayant effectué la condensation sur le mésylate du composé hydroxyméthylénique (11) et sous l'action du DBN ont obtenu le mélange des intermédiaires 7 et 7' soumis directement à la cyclisation.

Nous avons donc effectué la cyclisation sur le mélange brut par addition très rapide de ce dernier à une solution de méthylate de sodium dans le méthanol. Après reflux de 15 minutes et traitements usuels (cf partie expérimentale) les composés thiophéniques 8 sont obtenus avec des rendements de 50 à 50 %. Les caractéristiques RMN des composés synthétisés figurent au tableau II (les analyses sont données en partie expérimentale).

Tableau II : Spectres de RMN ¹H (δ ppm)

Amino-3 carbométhoxy-2 thiophènes substitués
en -4 par un groupement aryle ou hétéryle 8

Ar	C ₆ H ₅	pOCH ₃ -C ₆ H ₄ -	naphtyl-1	phényl-S
RMN * ¹ H	s 5H : 7 s 1H : 6,75	d 2H : 7,3 } d 2H : 6,9 } J=8Hz s 1H : 7,05 s 3H : 3,8	m : 7H 7,3-7,9 s : 1H 7,1	m 3H : 7 s 1H : 7,45
Ar	benzofuryl-1	thiényl-2	diméthyl-2,5 thiényl-3	
RMN ¹ H	m 5H : 7,1-7,6 s 1H : 6,7	m 4H : 6,9-7,3	s 1H : 6,9 s 1H : 6,5	

* Les déplacements chimiques de NH₂ se situent dans tous les cas entre 5,5 et 6ppm, ceux de -CO₂CH₃ vers 3,75 ppm.

I-3 - Réactivité des Amino-3 aryl-4 carbéthoxy-2 thiophènes
Accès aux Amino-3 aryl-4 thiophènes
Accès aux aryl-3 thiophènes

Les amino-3 aryl-4 carbométhoxy-2 thiophènes, composés bifonctionnels peuvent, par réactions aux dépens de l'une ou l'autre de leur fonction, constituer une voie d'accès :

I₃₋₁ - aux amino-3 aryl (ou hétéaryl)-4 thiophènes
I₃₋₂ - aux aryl (ou hétéaryl)-3 thiophènes

Ces synthèses présentent l'intérêt de conduire à des systèmes thiophéniques substitués sur les positions non directement accessibles du cycle thiophénique.

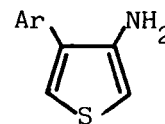
I-3-1- Amino-3 aryl (hétéaryl)-4 thiophènes

L'hydrolyse alcaline (KOH alcoolique) des carbométhoxy-2 thiophènes correspondants 8 (cf Tableau II) suivie de la décarboxylation par simple chauffage à 200°C des acides thiophène-2 carboxyliques 9 ainsi obtenus, constitue une voie d'accès aisée aux amino-3 aryl (hétéaryl)-4 thiophènes 10. Pour classique qu'elle soit cette voie pouvait ne pas être à priori évidente si on se reporte aux difficultés rencontrées lors de l'hydrolyse d'autres amino carbéthoxy thiophènes (cf. p. 56).

Les amino-3 thiophènes ainsi préparés figurent au Tableau III.

Les caractéristiques RMN ¹H des amino-3 thiophènes préparés sont donnés dans le tableau III (les analyses sont données en partie expérimentale).

Tableau III : Amino-3 aryl (ou hétéaryl)-4 thiophènes
Spectres RMN ¹H



Ar	C ₆ H ₅	pOCH ₃ C ₆ H ₄	Benzo(b)furyl
	m 5H : 7,0-7,5 d 1H : 6,95 } J=3,3Hz d 1H ₅ : 6 } d 1H ₂ : 6 } m 2H : 3,35	d 2H : 7,20 } J=8,6Hz d 2H : 6,78 } d 1H : 6,82 } J=3,3Hz d 1H : 6,00 } m 2H : 3,4 s 3H : 3,8	m 5H : 6,9-7,5 d 1H : 6,7 } J=3,3 Hz d 1H : 6,1 } m 2H : 3,7
Ar	Naphtyl-1	Thiényl-2	Diméthyl-2,5 thiényl-3
	m 7H : 7,2-8,8 d 1H : 6,9 } J=3,3Hz d 1H : 6,0 } m 2H : 3,1	m 4H : 6,9-7,3 d 1H : 6,05 J=3,3Hz m 2H : 3,55	d 1H : 6,80 } J=3,3Hz d 1H : 6,0 } s élargi : 1H 6,5 m 2H : 3,5 s 3H : 2,4 s 3H : 2,3

Ces amino-3 thiophènes, non substitués en -2,5, présentent des propriétés particulièrement intéressantes, révélées de façon inattendue lors de la caractérisation par RMN ¹H des protons aminés, par échange isotopique au moyen de D₂O.

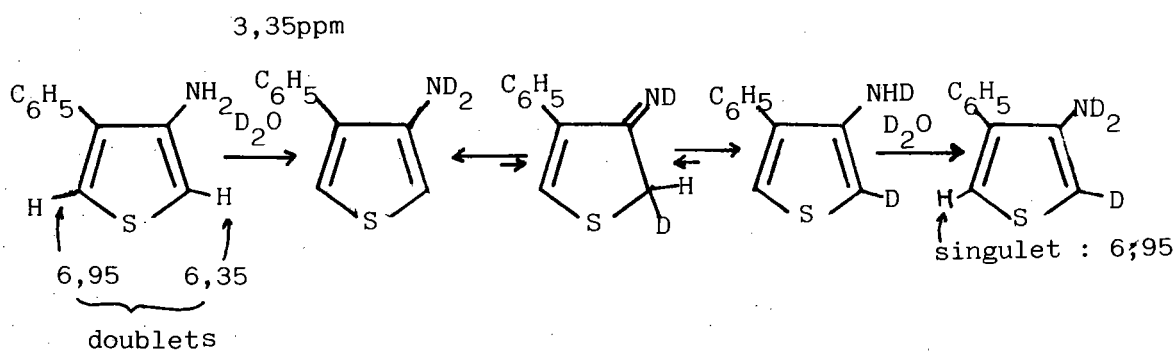
Nous présentons à titre d'exemple, le phénomène étant général pour tous les amino-3 thiophènes ainsi étudiés, l'évolution du spectre de RMN ^1H de l' amino-3 phényl-4 thiophène avant et après ajouts successifs de D_2O (Figure 1)

On constate en fonction du temps :

- 1) la disparition progressive du doublet à 6 ppm ($J_{2,5} = 3,33$ ppm) correspondant au proton H_2^*
- 2) la transformation concomittante du doublet à 6,95 ppm ($J_{2,5} = 3,33$) correspondant au proton H_5 en un singulet centré au milieu du doublet précédent
- 3) la disparition progressive du massif dû aux protons aminés à 3,35 ppm
- 4) l'apparition simultanée du pic de l'eau à 4,65 ppm.

Ces modifications ne peuvent s'interpréter qu'en fonction d'un échange isotopique des protons aminés, impliquant également le proton H_2 du cycle thiophénique ce qui entraîne ipso facto la diminution du doublet δH_2 et la transformation en singulet du doublet δH_5 .

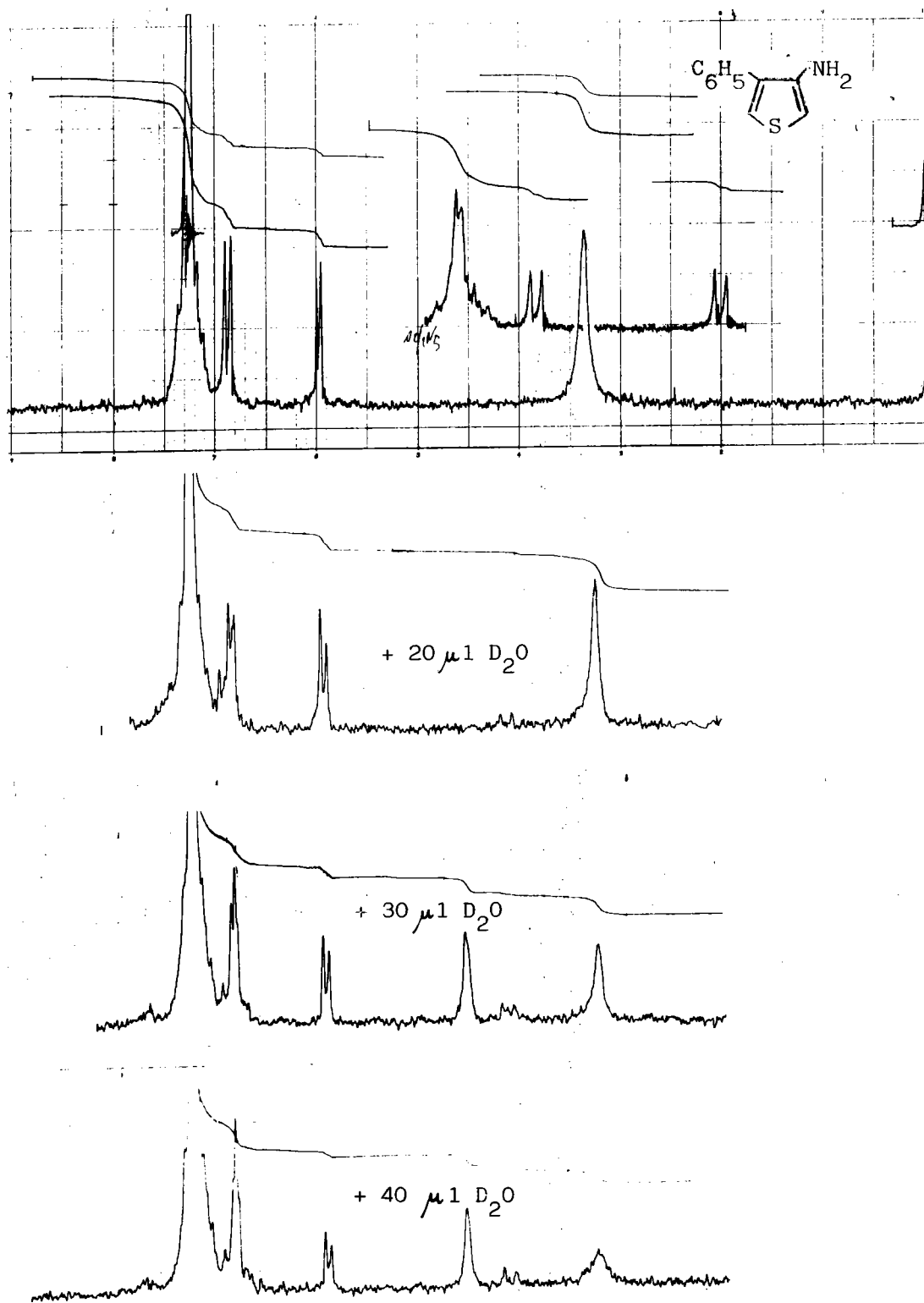
L'hypothèse que nous proposons est la suivante:



L'échange est malencontreusement trop rapide pour permettre la mise en évidence de l'une ou l'autre forme imine.

*L'attribution des protons H_2 et H_5 repose sur l'additivité des effets de blindage et déblindage des substituants sur le cycle thiophénique (S. GRONOWITZ, R.A. HOFFMAN, Arkiv för Kemi, 16, 44, 539), l'effet prépondérant étant dû à l'influence du groupement NH_2 (+ 1,25 sur δH_2 et + 0,25 sur δH_5)

Figure 1. Evolution des signaux RMN de l' amino-3 phényl-4 thiophène lors de l'échange isotopique avec D₂O.



I₃₋₂ - Accès aux aryl (ou hétéaryl)-3 thiophènes

Le passage des amino-3 aryl (hétéaryl)-4 carbéthoxy-2 thiophènes aux aryl (hétéaryl)-3 thiophènes se fait en deux étapes :

a) Réaction de désamination : aryl (hétéaryl-4) carbométhoxy-2 thiophène 11 (Schéma 1).

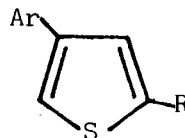
Cette réaction est facilement réalisée via la réduction du sel de diazonium au moyen de l'acide hypophosphoreux (16).

b) Réaction de décarboxylation des acides 12 résultant de la saponification des esters.

Les aryl (hétéaryl-3) thiophènes correspondants sont décrits tableau IV.

A noter que le phényl-3 thiophène avait déjà été préparé par GRONOWITZ (17) par réaction du phényl-3 lithium sur la cyclohexanone, deshydratation de l'alcool correspondant, puis aromatisation du cycle cyclohexanique.

Tableau IV: Spectres de RMN 1H des thiophènes 11, 12, 13



Ar	C ₆ H ₅ -	p-OCH ₃ C ₆ H ₄ -
R=CO ₂ CH ₃ <u>11</u>	d 1H : 7,95 J=1,6Hz m 6H : 7,1-7,55 s 3H : 3,85	d 1H : 8,0 J=1,7Hz m 3H : 7,3-7,5 d 2H : 6,85 J=8,7Hz s 3H : 3,90 s 3H : 3,80 (OCH ₃)
R=COOH <u>12</u>	s 1H : 11,1 d 1H : 8,1 J=1, 7Hz m 6H : 7,2-7,5	d 1H : 8,05 J=1,7 Hz m 3H : 7,3-7,6 d 2H : 6,9 J=8,7 Hz s 3H : 3,85 (OCH ₃)
R=H <u>13</u>	m : 7-7,6	d 2H : 7,35 d 2H : 6,76 J=8,7 Hz m 3H : 7,1-7,3 s 3H : 3,8 (OCH ₃)

I₃₋₃ - Réactivité de la fonction amine dans l'amino-3 carbométhoxy-2 phényl-4 thiophène - comparaison avec l'isomère phényl-5

Le comportement du groupement aminé vis-à-vis des réactions d'acylation et formylation a été illustré à partir du dérivé phénylé.

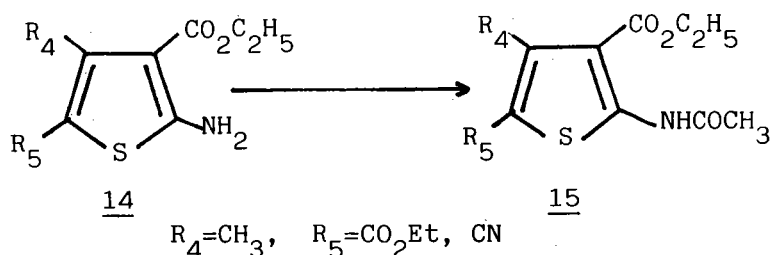
1) N-acétylation de l'amino-3 carbométhoxy-2 phényl-4 thiophène

Une étude, réalisée au laboratoire avait attiré l'attention sur le comportement particulier en RMN ¹H de quelques amino-2 carbéthoxy-3 thiophènes substitués en -4 et -5 (18). Bref rappel de ce comportement :

- En fait les déplacements chimiques des protons aminés sont influencés par l'effet donneur ou attracteur du groupement R₅.

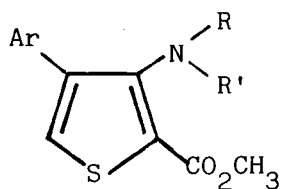
Le déplacement chimique (δ ppm) est d'autant plus important que R₅ passe d'un groupement donneur à un groupement attracteur (corrélacion d'Hammett).

Par ailleurs leur N-acétylation (chauffage avec le chlorure d'acétyle ou l'anhydride acétique) ne présentait aucune difficulté particulière et conduisait aux dérivés mono N-acétylés attendus :



La particularité des dérivés monoacétylés 15 obtenus réside dans l'acidité du proton amidique. Celui-ci aura un caractère plus acide pour les groupements R₅ attracteurs: δ_{NH} = 11-12 ppm pour R₅ attracteur, δ_{NH} = 8,5-9 ppm pour R₅ donneur.

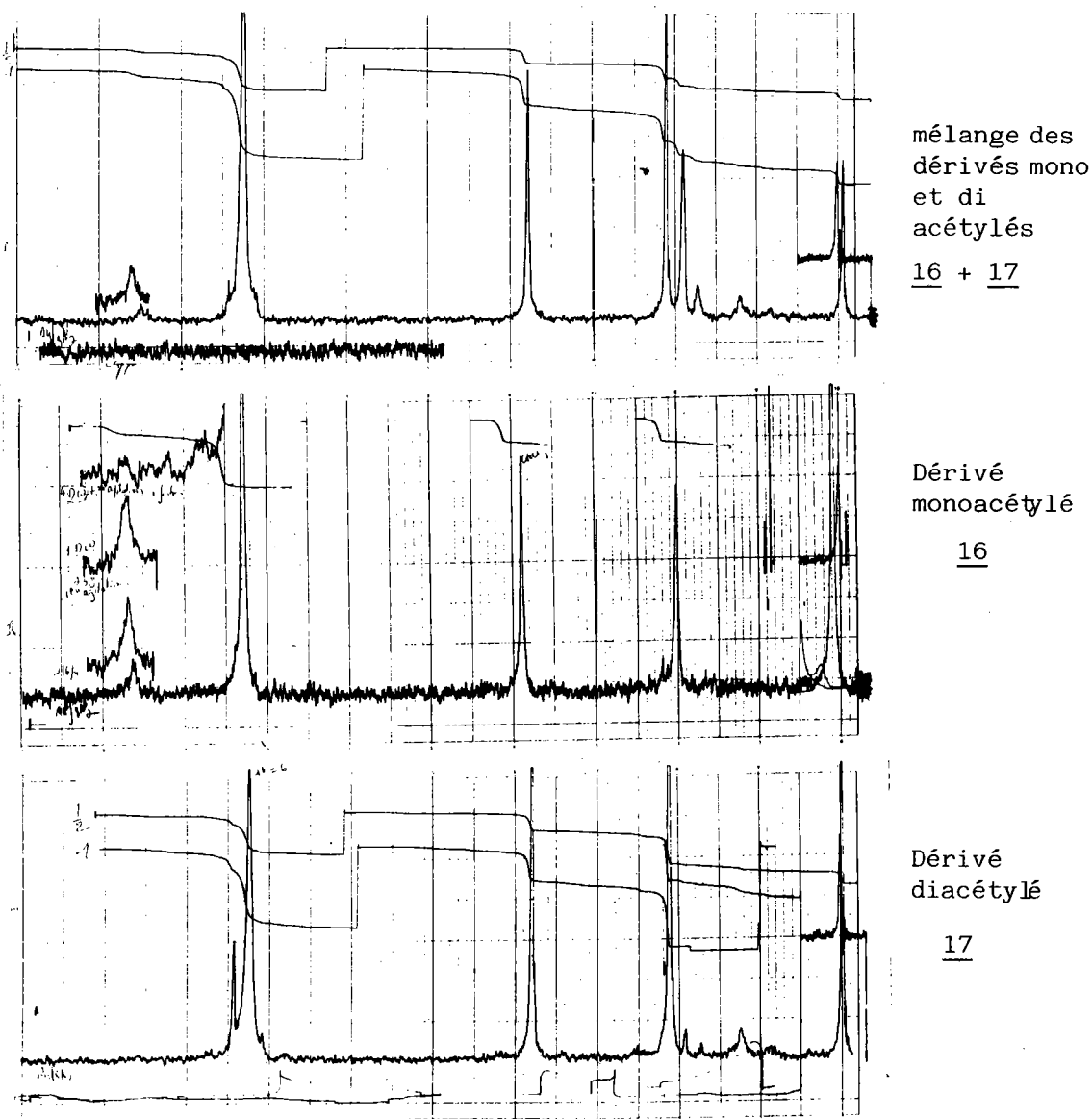
La même réaction appliquée au dérivé aminé en -3 8 conduit au mélange des dérivés monoacétylé et diacétylé 16 et 17.



- 8 R = R' = H
- 16 R = H R' = COCH₃ Ar = C₆H₅
- 17 R = R' = COCH₃

La séparation a pu être réalisée par cristallisation fractionnée (éther de pétrole) et les produits ont été identifiés par leurs spectres RMN ¹H (fig. 2).

Figure 2 : Séparation des mono et diacétyl thiophènes 16 et 17



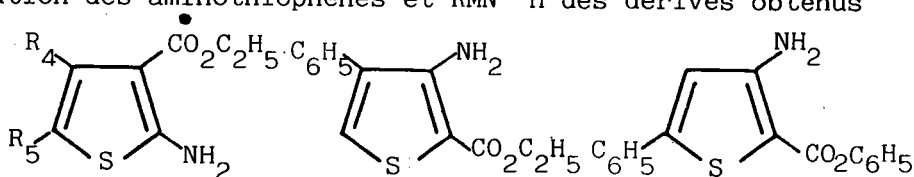
Ces structures sont confirmées par synthèse univoque :

- soit du dérivé monoacétylé, par ajout de la quantité stoechiométrique (pour une monoacétylation) de chlorure d'acétyle au composé aminé 8 ($R = C_6H_5$)
 - soit du dérivé diacétylé, obtenu par chauffage de l'acétamido-3 carbométhoxy-2 phényl-4 thiophène 16 avec un excès de chlorure d'acétyle dans l'acide acétique.
- En outre si la réaction de N-diacétylation apparaît particulièrement aisée, il en est de même pour l'échange isotopique du proton du groupement acétamido, $NH-COCH_3$ étudié par RMN 1H .

Ces observations sont à mettre en relation avec le comportement des acétamido-3 carbométhoxy-2 phényl-5 thiophène (cf p. 53), obtenus par réaction de l'amino-3 thiophène correspondant soit avec le chlorure d'acétyle, soit avec l'anhydride acétique en milieu acétique, sans formation du dérivé N,N diacétylé. Parallèlement l'échange isotopique du proton du groupement $NHCOCH_3$ n'est obtenu qu'au bout de 48 h et à $\sim 30^\circ C$.

Le tableau V résume l'ensemble de ces observations ainsi que les particularités relevées sur les spectres de RMN 1H correspondants :

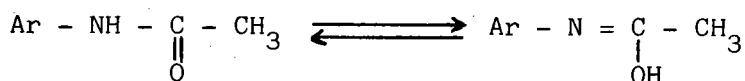
Tableau V - Acétylation des aminothiophènes et RMN 1H des dérivés obtenus



monoacétylation	+	+	+
diacétylation	-	+	-
échange isotopique $NHCOCH_3$	rapide	rapide	très lent
déplacement chimique (ppm)		mono acétylé	di acétylé
NH		8,7	-
H_4		-	-
H_5		7,3	7,45
$H_{ar.}$		7,3	7,25
			monoacétylé
			10,2
			8,4
			-
			7,2 - 7,6

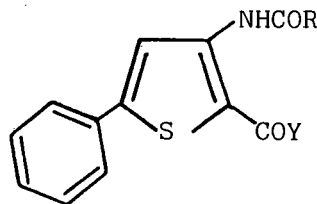
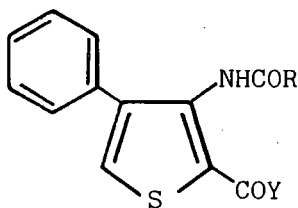
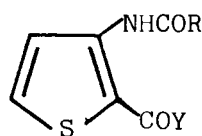
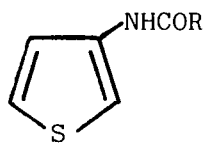
Ce tableau fait ressortir les faits suivants :

l'observation de la réaction de diacétylation est liée à la faculté de l'échange isotopique. On peut considérer que cet échange traduit la délocalisation préférentielle du doublet de l'azote vers le groupement acétylé, conformément à l'équilibre suivant :



Cette délocalisation préférentielle est assurée dans le cas du dérivé porteur d'un groupement phényle en -4 : par suite de l'encombrement stérique il y a nécessairement rotation du groupement N-acétamido autour de la liaison thiophène-azote et aucune délocalisation du doublet de l'azote ne peut s'effectuer vers le cycle thiophénique. Par contre ce facteur stérique n'intervient pas dans l'isomère arylé en position -5.

Il en est de même dans le cas de l'amino-2 carbéthoxy-3 phényl-5 thiophène. Par reflux du composé aminé avec l'acide formique nous avons obtenu le composé N-formylé correspondant que nous avons caractérisé par spectroscopie de RMN ¹H et ¹³C. Ceci nous a conduit à préciser dans un cadre plus général la conformation des groupements NH-COCH₃ et NHCHO dans la série des composés ci-dessous par confrontation de nos résultats avec ceux déjà cités dans la bibliographie:



R=H ; -CH₃ ; Y=OCH₃ ; OC₂H₅ ; -CH₃

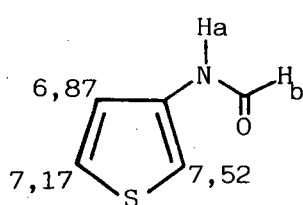
I₃₋₄ ETUDE SPECTROSCOPIQUE DES ACETAMIDO-ET FORMAMIDO-THIOPHENES

I₃₋₄₋₁ - SPECTROSCOPIE RMN ¹H

La conformation du groupement -NH-CO-R apparaît nettement tributaire de la présence de substituants en position -2 ou (et -4).

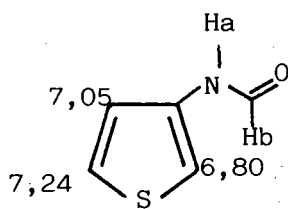
a) Cas où il n'y a aucun substituant en -2 et -4 (configuration A)

La configuration des dérivés N-acétylé et N-formylé en -3 du thiophène a été étudiée par PAULMIER et coll. (19) et les résultats sont schématisés ci-après :



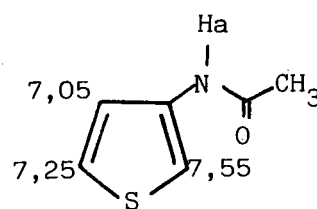
Z

$$J_{\text{Ha-Hb}} = 2\text{Hz}$$

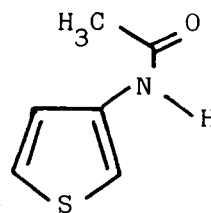
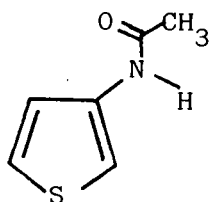


E

$$J_{\text{Ha-Hb}} = 11,5 \text{ Hz}$$



Deux dérivés N-formylés ont été obtenus, à raison de 20 % (E) et 80 % (Z). Les configurations proposées sont argumentées par la valeur du δ_{H_2} dans la forme dite "Z" soumis à l'anisotropie du groupement carbonyle. A remarquer que la valeur de δ_{H_4} exclut les conformations B ci-après :

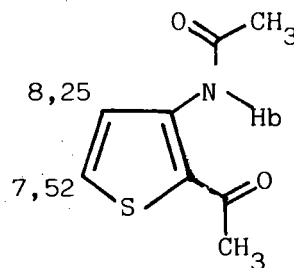
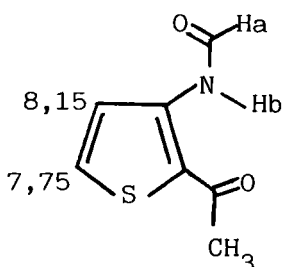


La configuration du groupement N-acétamido est dite "trans" par analogie avec la structure dite Z du groupement N-formylé.

b) Cas d'une substitution en -2 (-COY avec Y=OEt, OCH₃ ou CH₃) (configuration B)

Deux séries de travaux figurent dans la littérature avec des attributions contradictoires.

- d'après PAUMIER



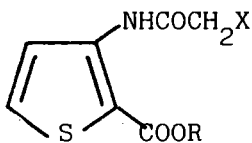
$$J_{\text{Ha-Hb}} = 5,3 \text{ Hz}$$

On notera ici l'effet d'anisotropie du carboxyle de NH-CO-R sur δ_{H_4}

L'introduction du substituant en position -2, ne permet plus la configuration A précédente par suite d'encombrement stérique.

- d'après HUDDLESTON et BAKER (20)

les auteurs ont préparé une série de composé de structure générale



avec X=COOEt, COCH₃, CN

R=Et, Me

Aucune étude de conformation n'a été faite mais il apparaît certain que les attributions proposées par les auteurs pour δ_{H_4} et δ_{H_5} sont erronées : selon la nature de X et R

δ_{H_4} varie de 7,33 à 7,67

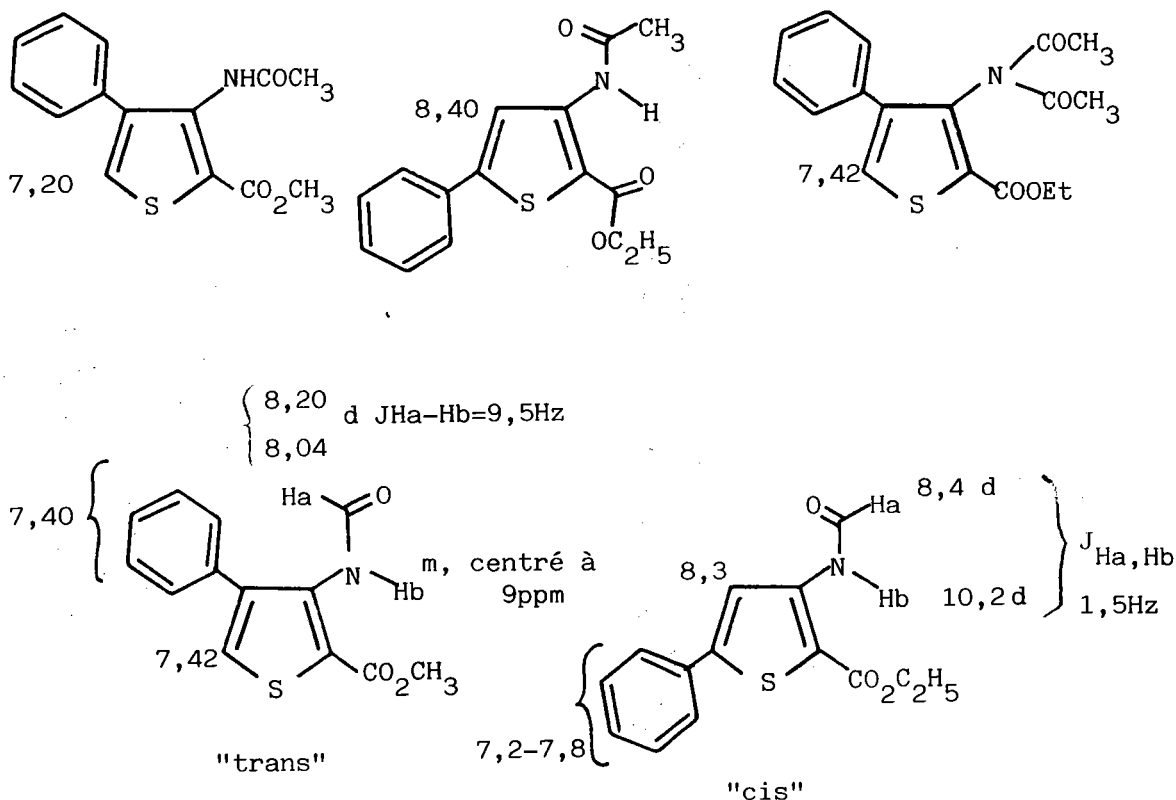
δ_{H_5} varie de 7,92 à 8,32

Ces valeurs sont conformes à celles des auteurs précédents (19) à condition d'inverser les attributions qui ont été données sans justification.

c) Cas d'une substitution en -2 (COOR, R=Et, Me) et en -4 ou en -5 (C₆H₅-)

Nous avons étudié nos N-acétyl et N-formyl carbométhoxy-2 phényl-4 ou -5 thiophènes par RMN ¹H et RMN ¹³C.

En RMN ¹H les résultats sont les suivants :



Il est clair que les composés phénylés en -5 adoptent la conformation B déjà rencontrée dans les dérivés analogues non substitués en -5 (19).

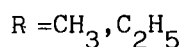
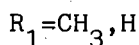
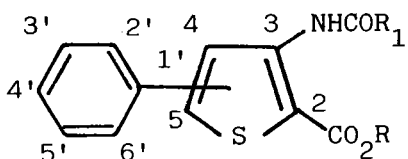
Une seule structure a été isolée pour le dérivé N-formylé avec une constante de couplage $J_{\text{HaHb}} \text{ cis} = 1,5 \text{ Hz}$.

En ce qui concerne le dérivé formylé et phénylé en -4 le signal du proton formyle apparaît sous forme d'un doublet $J_{\text{Ha,Hb}} = 9,5 \text{ Hz}$. Cette valeur est compatible avec la structure de type "trans", seule observée ici.

I₃₋₄₋₂ - ETUDE EN RMN ¹³C

Les spectres ¹³C des acétamido et formamido-3 phényl-5(-4)carbométhoxy (éthoxy)-2 thiophènes ont été enregistrés et les valeurs sont données dans le tableau VI.

Remarque : Nous utiliserons pour cette partie la numérotation suivante des différents carbones :



Les attributions des divers carbones des composés ci-dessus ont été faites de la manière suivante :

* nous avons isolé les signaux les plus intenses du spectre qui correspondent toujours aux carbones C_{2'} et C_{3'},

* nous avons utilisé la technique SEFT (Spin Echo Fourier Transform) pour classer les signaux des carbones aromatiques quaternaires où porteur d'un hydrogène

- ceux qui proviennent d'un carbone quaternaire : + dans nos tableaux.

- ceux qui proviennent d'un carbone substitué par un hydrogène :

- dans nos tableaux.

* nous avons utilisé les règles d'additivité (21) pour les groupements connus afin de distinguer les carbones d'une même série (C₂ et C₃; C_{2'} et C_{3'}, par exemple). Ces règles d'additivité sont peu précises, dans notre cas, car les groupements sont nombreux et les influences des uns sur les autres ne sont pas comptabilisées. Toutes fois la précision est suffisante pour permettre une attribution définitive.

Tableau VI : Déplacements chimiques des carbones des acétamido et formamido-3 phényl -(4 ou 5) thiophènes.

Carbones	Phényl-4		Phényl-5		Phényl-4 c)		Phényl-5 c)	
	$R_1=CH_3$	$R=CH_3$	$R_1=CH_3$	$R=C_2H_5$	$R_1=H$	$R=CH_3$	$R_1=H$	$R=C_2H_5$
C_2	122,9 (126,5)	^a	108,1 + (122,5)		123,8		109,5	
C_3	139,9 + (143,5)	^b	144,3 + (143,8)		140,6		142,8	
C_4	139,2 + (135,9)	^a	117,1 -		140,2		117,8	
C_5	128,1 - (129,1)	^a	148,8 + (152,5)		129,8		149,3	
$C_{1'}$	135,2 + (135,9)		132,4 + (133,5)		135,1		132,5	
$C_{2'}$	126,2 - (126,4)		125,3 - (125,1)		128,2		125,5	
$C_{3'}$	127,7 - (128,7)		128,3 (127,9)		129,2		128,3	
$C_{4'}$	126,7 -		128,3 -		128,7		128,4	
$\overset{O}{\parallel}C - R_1$	167,5 +		166,7 +		163,1		163,3	
$\overset{O}{\parallel}C - OR$	162,4 +		163,6 +		161,3		157,1	

a) Les valeurs des déplacements calculés sont donnés entre parenthèses

b) les signes + ou - correspondent à la SEFT (voir page précédente)

c) les valeurs ont été déterminées par M. BAIWIR, Université de Liège, que je tiens à remercier ici.

A - UTILISATION DES REGLES D'ADDITIVITE

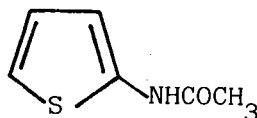
Pour utiliser le plus correctement possible ces règles d'additivité il nous était nécessaire de connaître l'influence des groupements $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{NHCOR}_1$ et C_6H_5- sur le système thiophénique (pour le thiophène δ_2 et $5 = 125,6$; δ_3 et $4 = 127,3$).

L'influence du groupement $-\text{CO}_2\text{R}$ est connue (22), à savoir :

$$\Delta\delta = + 8,8 (\text{C}_2) ; + 6,9 (\text{C}_3) ; + 1,5 (\text{C}_4) ; + 8,0 (\text{C}_5)$$

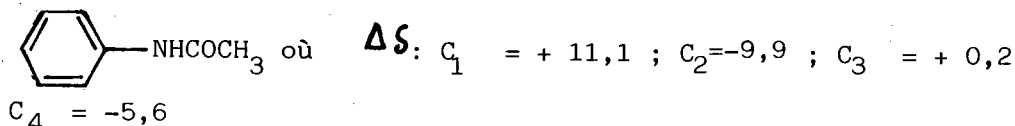
Disposant des phényl-2 et -3 thiophènes* ainsi que de l'acétamido-2 thiophène**, nous avons enregistré les spectres ^{13}C . Les résultats sont donnés dans les tableaux VII et VIII.

Tableau VII : RMN ^{13}C de



Carbone ^{a)}	(ppm)	$\Delta\delta$	SEFT
C=O	166,4	/	+
C ₂	139,1	+ 13,5	+
C ₄	123,0	- 4,3	-
C ₅	116,4	- 9,2	-
C ₃	110,7	- 16,6	-
CH ₃	22,0	/	-

a) l'attribution des carbones est faite par comparaison avec



*la préparation de ces dérivés est décrite par ailleurs dans ce mémoire (p.).

**Je remercie vivement mon ami le Dr. Michel WIERZBICKI de m'avoir fourni un échantillon de ce composé.

Nous avons jugé inutile de préparer le composé isomère, acétamido-3 thiophène, pour connaître ses déplacements chimiques. En effet les récents travaux de Michel SCHNEIDER (23) permettent de prévoir l'influence sur un thiophène du groupement NHCOR en -3 connaissant celle-ci en position -2.

Nous proposons donc pour :

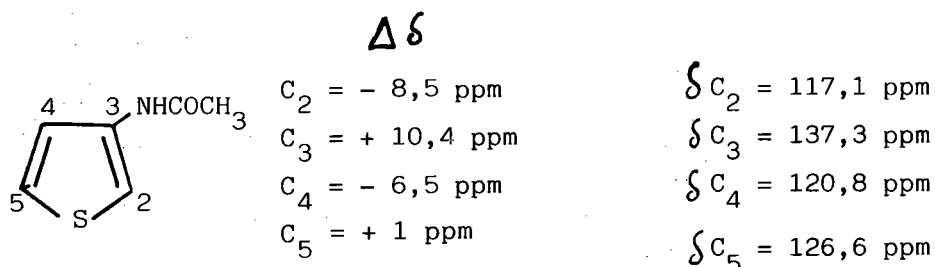
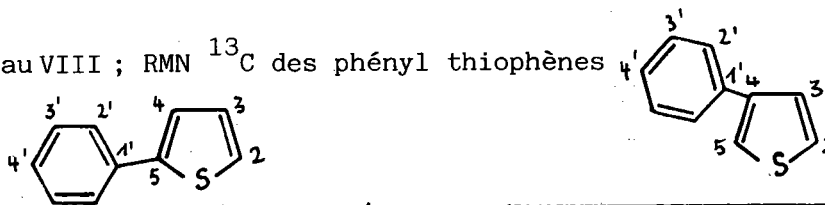
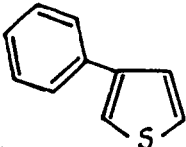


Tableau VIII ; RMN ^{13}C des phényl thiophènes



Carbone (SEFT)	δ	$\Delta \delta$	calc. (21)	Carbone (SEFT)	δ	$\Delta \delta$	calc. (21)
C_5 (+)	143,5	17,9	151,7	C_4 (+)	142,3	+15	148,1
$C_{1'}$ (+)	133,5	+5	/	$C_{1'}$ (+)	135,9	+7,4	/
C_3 int(-)	127,9	-0,6	/	$C_{3'}$ (-)	128,7	+0,2	/
$C_{4'}$ (-)	127,0	-1,5	/	$C_{4'}$ (-)	127,0	-1,5	/
C_3 (-)	126,5	-0,8	127,3	$C_{2'}$ (-)	126,4	-2,1	/
$C_{2, \text{int}}$ (-)	125,1	-3,4	/	C_2 (-)	126,2	+0,6	126,7
C_4 (-)	123,9	-3,4	123,0	C_3 (-)	126,2	-1,1	124,6
C_2 (-)	122,2	-3,4	124,6	C_5 (-)	120,1	-5,5	119,4

Les attributions que nous venons de proposer pour les carbones des phénylthiophènes sont confirmées par le spectre RMN ^{13}C du composé suivant :

	:	$\text{C}_{4'}$	$\text{C}_{3'}$	$\text{C}_{2'}$	$\text{C}_{1'}$
		127	128,7	126,4	135,9

L'influence de OCH_3
sur les carbones
benzéniques est

+	31,4	-14,4	+1,0	-7,7
---	------	-------	------	------

soit la valeur attendue :

158,4	114,3	127,4	128,2
-------	-------	-------	-------

Le spectre ^{13}C du dérivé méthoxylé nous donne :

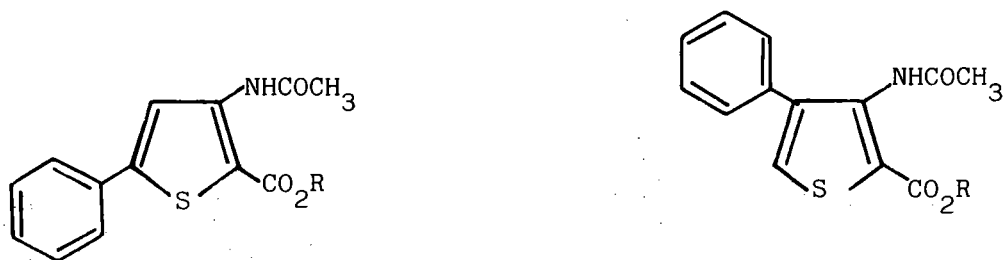
Carbone (SEFT)	$\text{C}_{4'}(+)$	$\text{C}_4(+)$	$\text{C}_{1'}(+)$	$\text{C}_{2'}(-)$	$\text{C}_2(-)$	$\text{C}_3(-)$	$\text{C}_5(-)$	$\text{C}_3(-)$
	158,8	141,9	128,7	127,4	126,4	125,9	118,8	114,1
				(int)				(int)

Cet ensemble de résultats confirme nos attributions précédentes et lève l'ambiguïté qui pouvaient subsister entre les carbones $\text{C}_{4'}$ et $\text{C}_{1'}$.

B - APPLICATIONS DES REGLES D'ADDITIVITE

Connaissant les influences des divers groupements sur les déplacements des carbones des cycles thiophéniques nous pouvons déterminer ceux-ci pour les cas particuliers des acétamido-carbométhoxy (éthoxy) phényl thiophènes. Pour les déplacements chimiques des carbones du groupement phényle, nous avons considéré simplement l'influence d'un noyau thiophénique non substitué (ceci étant certainement une source d'imprécision).

Tableau IX : Déplacements chimiques des carbones thiophéniques de :



δC_2 : 125,6+8,8-8,5-3,4	=	122,5	125,6+8,8-8,5+0,6	=	126,5
δC_3 : 127,3+6,9+10,4-0,8	=	143,8	127,3+6,9+10,4-1,1	=	143,5
δC_4 : 127,3+1,5-6,5-3,4	=	118,9	127,3+1,5-6,5+15	=	137,3
δC_5 : 125,6+8,0+1+17,9	=	152,5	125,6+8,0+1-5,5	=	129,1
$\delta C_{1'}$: 128,5 + 5	=	133,5	128,5+7,4	=	135,9
$\delta C_{2'}$: 128,5-3,4	=	125,1	128,5-2,1	=	126,4
$\delta C_{3'}$: 128,5-0,6	=	127,9	128,5+0,2	=	128,7
$\delta C_{4'}$: 128,5-1,5	=	127,0	128,5-1,5	=	127,0

CONCLUSION

Les résultats des tableaux permettent de constater les faits suivants :
 1) selon la position du groupe phényle, les déplacements des carbones de l'hétérocycle se situent sur une plage de 17 (phényl-4) à 40 ppm (phényl-5).

Ceci indique une plus grande cohérence électronique de la molécule pour les dérivés phénylés en-4 et des répartitions plus localisées pour le dérivé phénylé en -5.

2) que C_3 (phényl-4) \ll C_3 (phényl-5)
 et que C_2 (phényl-4) \gg C_2 (phényl-5)

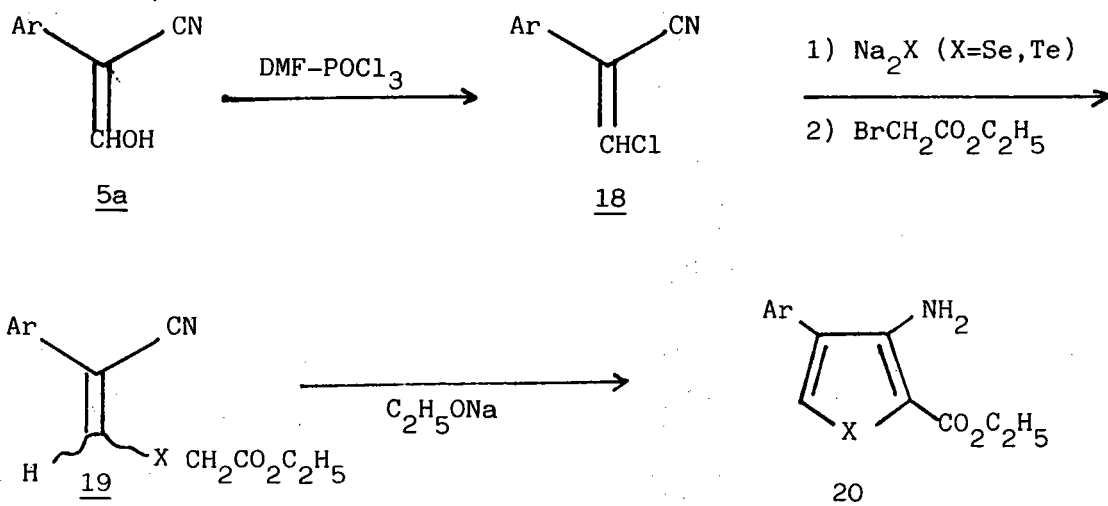
Ainsi la liaison C_2-C_3 dans le composé phényl-5 semble plus fortement polarisée que dans le dérivé phényl-4.

Les électrons de l'atome d'azote dans le dérivé phénylé-5 seront plus attirés dans une résonance avec le cycle et ainsi beaucoup moins disponible pour une seconde substitution. Ceci n'est pas le cas pour le dérivé phényl-4. Ces observations de RMN ^{13}C confirment bien ceux de l'expérimentation et de la RMN 1H .

I-₄ - Extension à la série sélénée

L'extension de la méthode décrite précédemment à la synthèse des analogues sélénés et tellurés se heurte à la difficulté d'isolement des esters séléno et telluroacétiques $HX-CH_2-COOR$ (avec $X=Se$ ou Te), trop aisément oxydables en les diséléniures ou ditellures correspondants. Ceci nous a conduit à envisager la stratégie développée dans le schéma 2 et qui est analogue à celle décrite à propos d'autres hétérocycles aminés

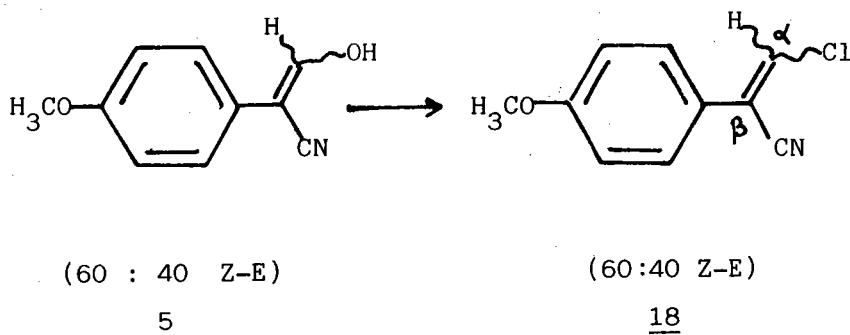
SCHEMA 2



I-₄₋₁ - Accès aux β -chloroacrylonitriles

Pour effectuer le passage de l'hydroxyméthylène nitrile au dérivé chloré 18 correspondant nous avons essayé plusieurs agents de chloration : SOCl_2 (21), PCl_5 et le complexe POCl_3 -DMF (22). Seul ce dernier réactif a permis la préparation des aryl-1 chloro-2 acrylonitriles.

La préparation du chlorure par cette voie conserve la conformation Z-E de l'énol de départ. En effet l'étude faite en RMN ^{13}C du chlorure 18 a donné les résultats suivants :



RMN ^{13}C du chlorure 18^{a)}

OCH ₃		C _d	C ₃	CN	C ₁	C ₄	CB
55,5 ^b	Z	92,3	114,5			131,6	154,6
	E	92,5	115,0	120,3	126,6	131,7	156,4

a) Les déplacements sont attribués en appliquant les règles d'additivité (21)

b) L'étalement du spectre permet de distinguer les signaux des 2 formes Z et E respectivement à 55,54 et 55,49.

I-4-2 - Condensation avec Na₂Se et le bromoacétate d'éthyle

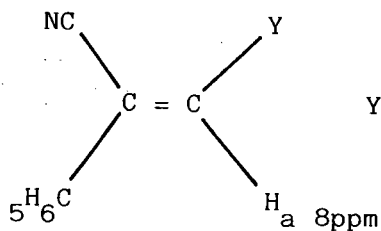
Dans les conditions décrites (cf page 21) à propos de la condensation des β-chloroacroléïnes nous avons réalisé la condensation du chlorure selon le schéma 2, avec isolement de l'intermédiaire 19.

Le spectre de RMN ¹H établi sur le mélange brut (fig. 6a) laisse présager la présence de deux structures isomères dans les proportions respectives de 30 et 70 %.

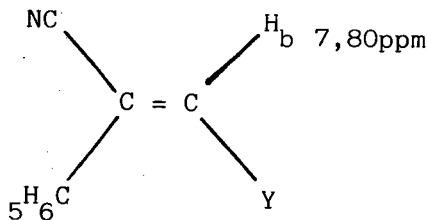
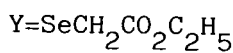
Par chromatographie liquide haute pression (HPLC) analytique sur colonne μ Porasil (WATERS), nous avons effectivement isolé les deux isomères en quantité suffisante pour une détermination de spectre RMN ¹H (fig. 6b et fig. 6c).

Le principal critère d'identification est le déplacement chimique du proton vinylique, respectivement à 7,80 ppm (isomère présent à 70 %) et 8 ppm (isomère présent à 30 %).

Ce déplacement est sous l'influence respective des groupements phényle et nitrile, celle du groupement Se-CH₂COOEt étant la même qu'il s'agisse de la forme E ou de la forme Z. L'application des règles d'activité de JACKMAN et STERNHELL (26) conduit à attribuer la forme Z à la structure minoritaire a (H vinylique à champ le plus faible δH = 8 ppm) et la forme E à la structure prépondérante b (H vinylique à champ le plus fort δH = 7,80 ppm) :



19a Z (30 %)



19b E (70 %)

H_a calculé d'après (26)

$$\text{H}_a = 5,28 + 0,37 + 0,58 + Z_{\text{gem}}^{\text{Y}}$$

$$\underline{\text{H}_a = 6,23 + Z_{\text{gem}}^{\text{Y}}}$$

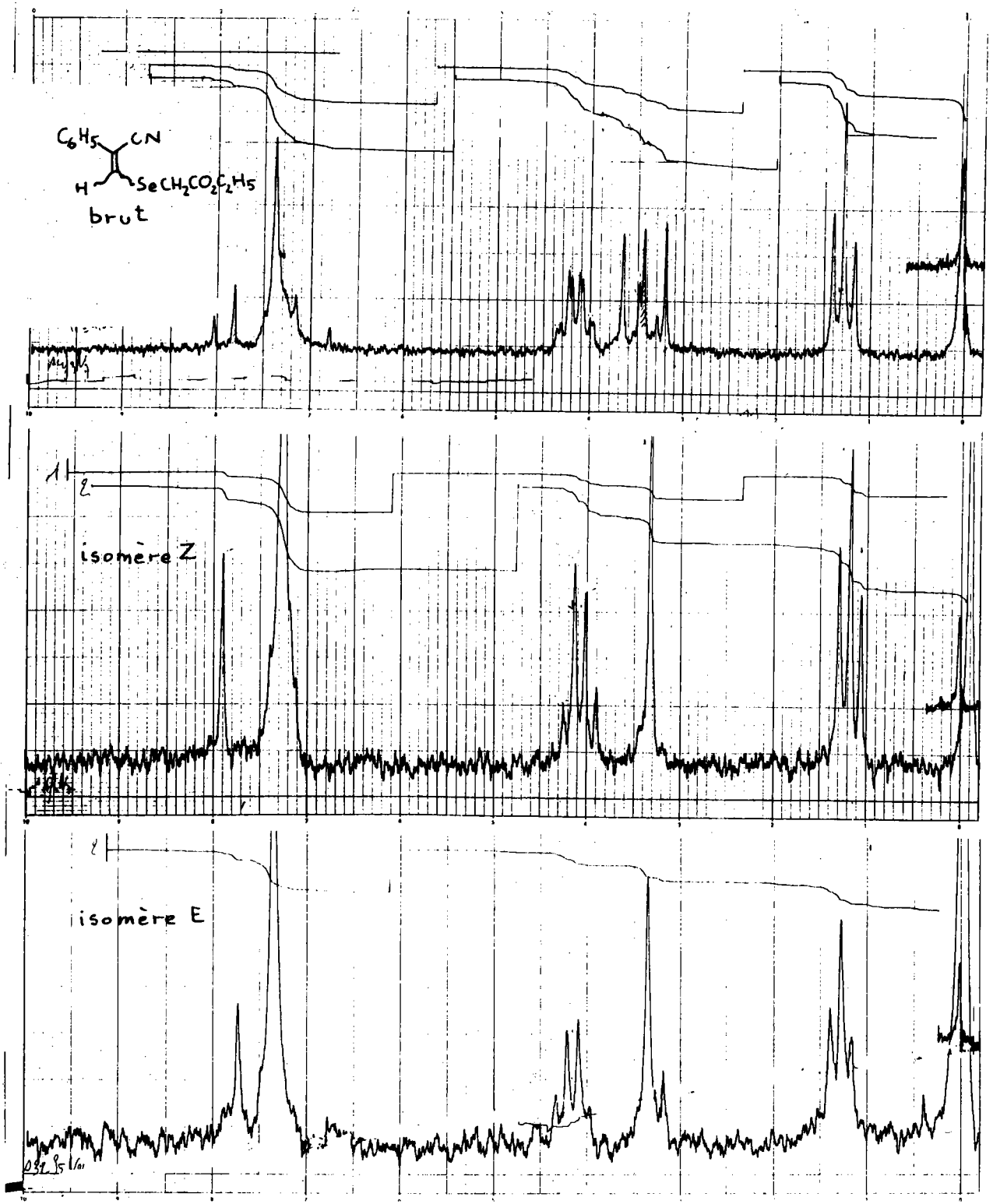
H_b calculé d'après (26)

$$\text{H}_b = 5,28 + 0,78 - 0,10 + Z_{\text{gem}}^{\text{Y}}$$

$$\underline{\text{H}_b = 5,96 + Z_{\text{gem}}^{\text{Y}}}$$

Quelle que soit la valeur de Z_{gem}^Y il est clair que, d'après les valeurs

Figure 3 : RMN ¹H des isomères séparés par HPLC



expérimentales on aura $\delta_{H_a} > \delta_{H_b}$, ce qui conduit à l'attribution proposée ci-dessus. Ceci permet également une estimation de la valeur moyenne de $Y =$

$$\boxed{Z_{\text{gem}}^Y = 1,82 \text{ ppm}}$$

On constate donc la prédominance de la forme E peu favorable à la cyclisation

L'explication mécanistique de la formation des 2 isomères ne nous parait pas évidente pour l'instant. Les proportions de dérivés obtenus après condensation avec le nucléophile sont inversés par rapport aux dérivés de départ : 40 : 60, Z : E pour le produit de condensation (60 : 40, Z : E pour le chlorure).

L'obtention en majorité du produit peu favorisé pour la cyclisation (E) permet d'expliquer l'échec de cette dernière.

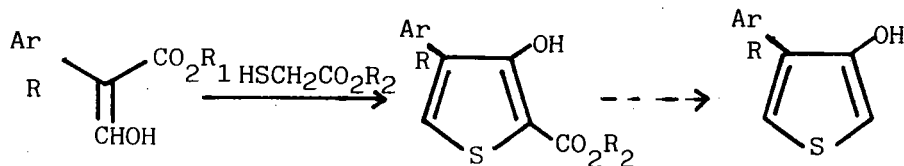
Un étude systématique sera entreprise portant sur les isomères isolés et permettra ainsi une meilleure compréhension du mécanisme de la condensation.

CONCLUSION

L'application de la méthode de FIESELMAN aux α -hydroxyméthylènes nitriles constitue une bonne voie d'accès aux amino-3 thiophènes arylés en position -4. Par contre la synthèse des amino-3 sélénophènes via les β -chloroacrylonitriles n'a pour l'instant pas été réalisable. Nous envisageons de poursuivre cette étude par utilisation des sélénoesters silylés $(\text{CH}_3)_3\text{-Si-Se-CH}_2\text{COOEt}$ pour la condensation en milieu acide avec les α -hydroxyméthylènes nitriles : la génération in situ du sélénoglycolate $\text{HSe-CH}_2\text{-COOEt}$ devrait alors permettre la condensation sur le dérivé α -hydroxyméthylénique.

II - SYNTHÈSE DE THIOPHÈNES AU DÉPART D' α HYDROXYMÉTHYLENE ESTERS

L'accès à des thiophènes hydroxylés en position -3 et substitués en position -4 était possible par la méthode de FIESSSELMAN en choisissant comme substrats de départ des α -hydroxyméthylène esters selon le schéma réactionnel suivant : (la synthèse globale pouvant se résumer ainsi)



La synthèse d'hydroxy thiophènes est intéressante car elle peut donner accès à des dérivés à activité pharmaceutique potentielle.

Le plan de notre exposé sera le suivant :

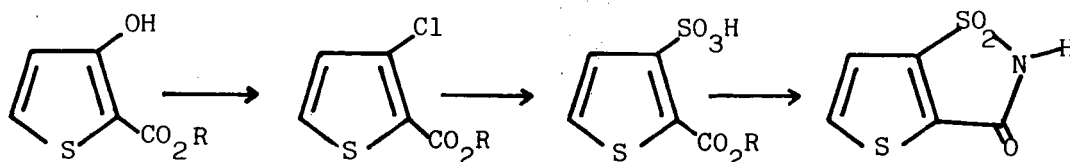
II₁ - Importance des hydroxy-3 thiophènes et préparation de ceux-ci.

II₂ - Préparation d' α hydroxyméthylène esters et leur utilisation

II₃ - Synthèse des hydroxy-3 thiophènes substitués par la méthode de FIESSSELMANN

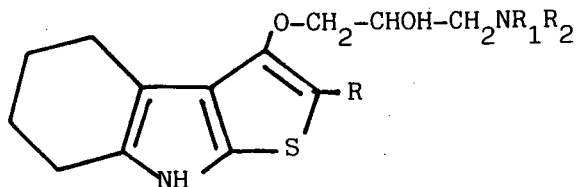
II₁ Importance des hydroxy-3 thiophènes et préparations de ceux-ci.

Ces dernières années divers produits dérivés d'hydroxythiophènes ont trouvé des applications. Ainsi à partir de l'hydroxy-3 carbéthoxy-2 thiophène, l'isologue de la saccharine a été préparé (27).

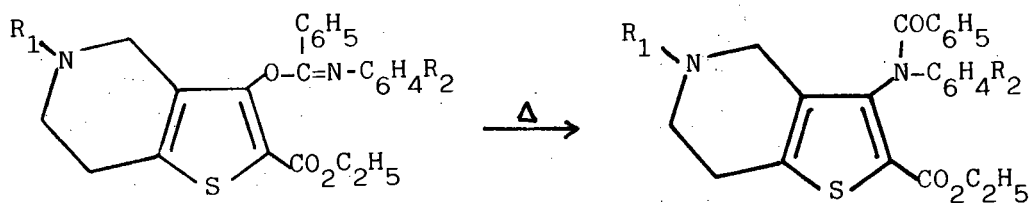


Cette "thiénosaccharine" a un pouvoir sucrant double de la saccharine, correspondant à 1000 fois celui du sucre.

D'autres composés, possédant le motif hydroxy-3 thiophénique, ont été également testés pour leur activité anticonvulsivante (28).



On trouve des hydroxy-3 thiophènes comme intermédiaire dans la préparation de dérivés de la Ticlopidine (29).



II₁₋₁ - Préparations des hydroxy-3 thiophènes

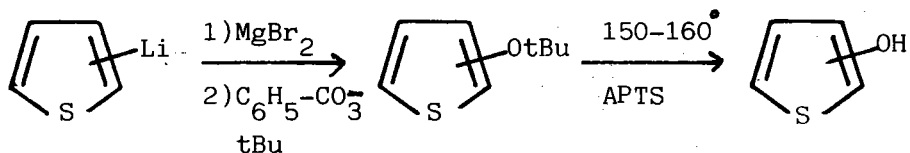
Les préparations d'hydroxy-3 thiophènes peuvent s'envisager de deux façons :

- Hydroxylation du noyau thiophénique
- Introduction du groupement hydroxyle lors de la cyclisation créant le noyau

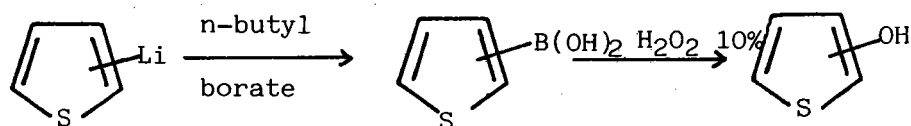
II₁₋₁₋₁ - Hydroxylation du thiophène

Les méthodes d'introduction du groupement OH sur le noyau thiophénique sont surtout réalisées via les dérivés organométalliques :

1ère méthode : L'action du perbenzoate de t.butyle sur le dérivé organométallique suivi de la pyrolyse de l'éther obtenu conduit à l'hydroxy-thiophène (30).

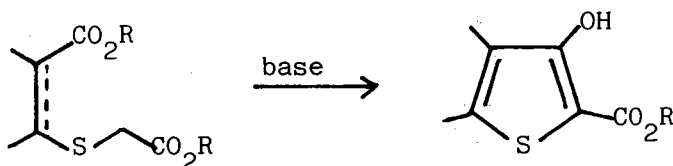


2ème méthode : Les acides boroniques, obtenus à partir des lithio-thiophènes par action du n-butyl borate, sont oxydés par H_2O_2 (31).



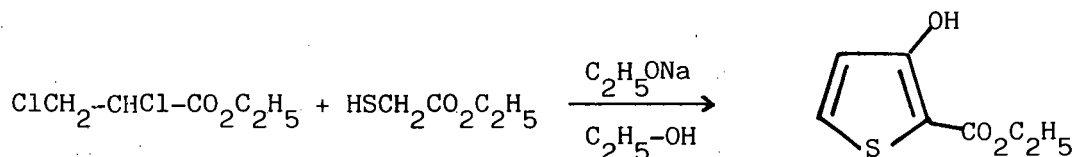
II₁₋₁₋₂ - Introduction de l'hydroxyle lors de la cyclisation

La création du cycle thiophénique hydroxylé se fera généralement par une réaction de type DIECKMANN

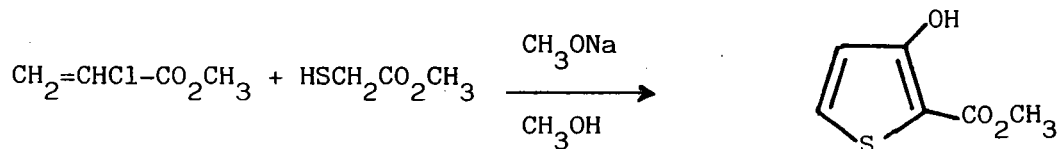


Deux méthodes permettent l'accès à l'hydroxy-3 carbo(m)éthoxy-2 thiophène :

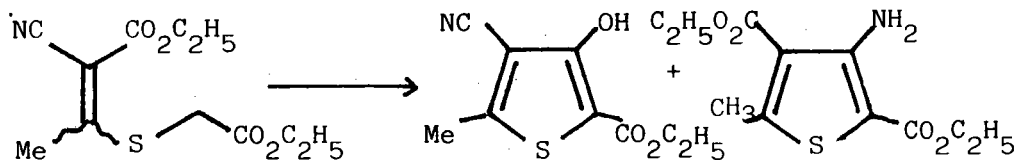
- Celle de FIESSELMANN(32) de condensation d' α, β dichloropropionate d'éthyle sur le thioglycolate d'éthyle suivie de la cyclisation :



- Celle de HUDDLESTON(33) qui utilise la même condensation aux dépens d' α chloroacrylate de méthyle.



D'autres hydroxy-3 thiophènes fonctionnalisés ont été préparés par une voie analogue (34, 35).

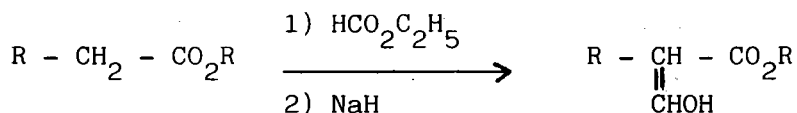


Les proportions relatives d'hydroxy-3 ou d'amino-3 thiophènes dépendent de la base utilisée et de la stéréochimie des dérivés de départ.

II₂ - Préparations des α-hydroxyméthylènes esters et leur utilisation

II₂₋₁ - Préparations

Les α-hydroxyméthylènes esters sont préparés de manière classique par réaction de CLAISEN sur des esters α-méthyléniques

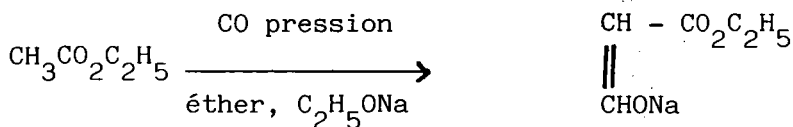


avec R = H, -CH₃ (36)

R = -CH₂-CO₂C₂H₅ (36), -(CH₂)₂-CO₂C₂H₅ (37)

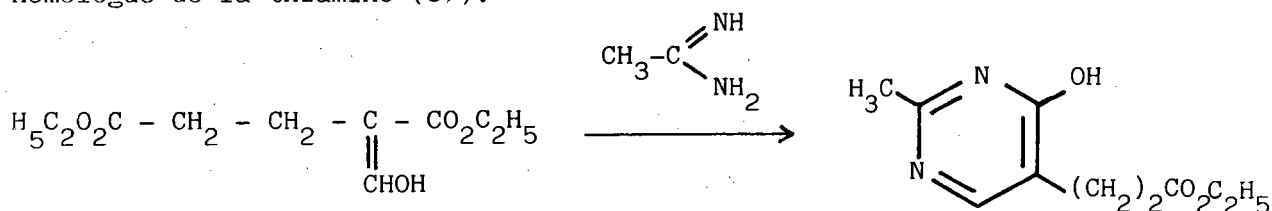
R = C₆H₅-CH₂-S- (38)

D'autres condensations ont été utilisées, par exemple avec CO sous pression en présence d'un alcoolate et de l'ester (36)



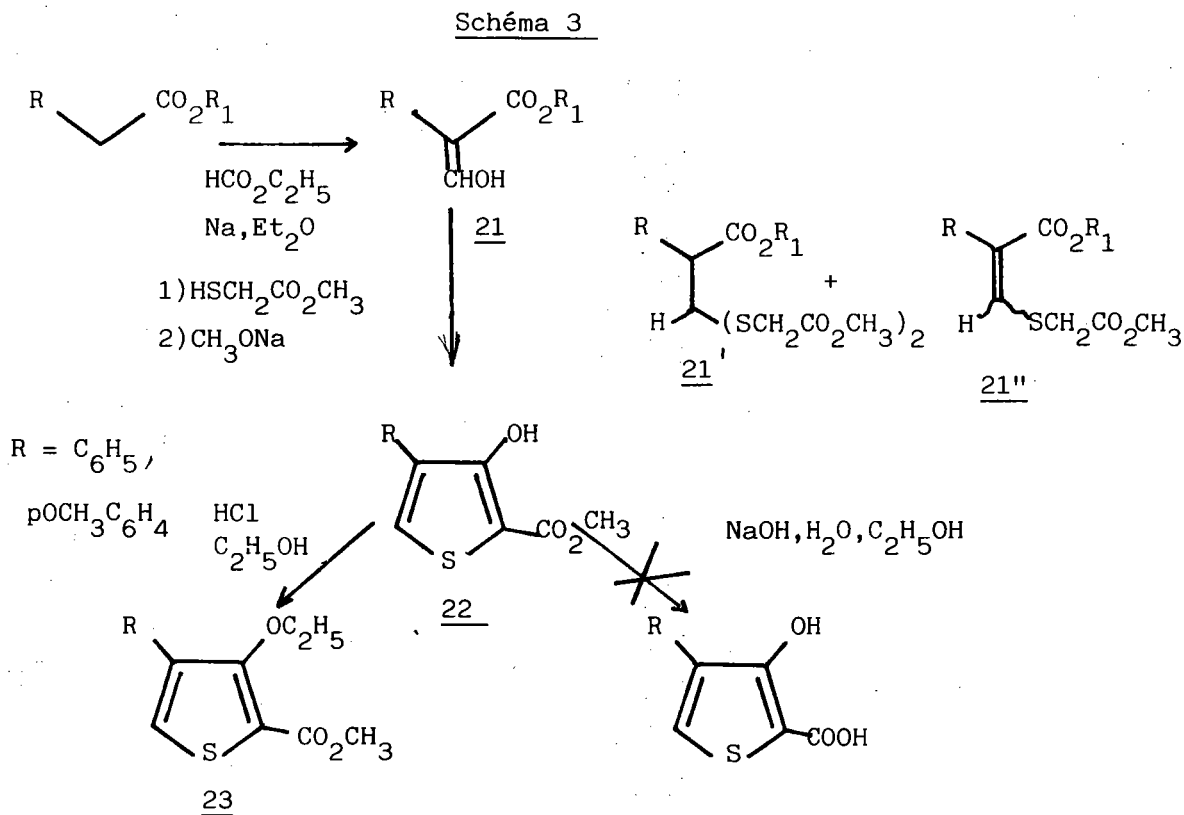
II₂₋₂ - Utilisation des 'hydroxyméthylènes esters

Les dérivés préparés ont été utilisés soit pour l'étude conformationnelle des composés de condensations (par exemple avec le benzylmercaptan (38)) ou pour la préparation de dérivés hétérocycliques azotés précurseur d'homologue de la thiamine (37).



II₃ - SYNTHESES DES HYDROXY-3 THIOPHENES AU DEPART D'HYDROXYMETHYLENES ESTERS

Le schéma 3 illustre les synthèses réalisées au départ des α-hydroxyméthylènes-esters :



II₃₋₁ - Préparation des α hydroxyméthylène-esters 21

La condensation des esters α -méthyléniques avec le formiate d'éthyle est réalisée dans l'éther anhydre en présence de sodium finement pulvérisé. La réaction peut être initiée par une goutte d'éthanol absolu. Les traitements usuels permettent l'isolement de l' α -hydroxyméthylène ester désiré. Seules les synthèses des dérivés phénylé et p.méthoxy phénylé 21 ont été réalisées.

II₃₋₂ - Condensation avec le thioglycolate de méthyle et accès aux hydroxy-3 thiophènes 22

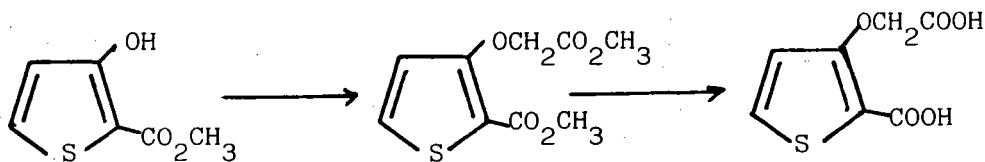
La condensation avec le thioglycolate de méthyle suivie de la cyclisation des intermédiaires 21' et 21'', non isolés, par le méthylate de sodium conduit aux carbométhoxy-2 hydroxy-3 aryl-4 thiophènes 22.

II₃₋₃ - Tentatives d'hydrolyse des hydroxyesters 22

L'hydrolyse basique (NaOH-CH₃OH) des esters 22 ne nous a pas conduit aux hydroxyacides escomptés, même avec un grand excès de base.

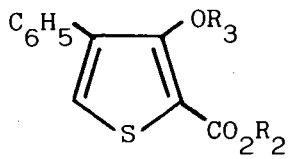
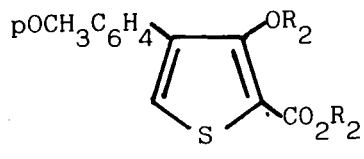
L'essai d'hydrolyse en milieu acide (HCl-C₂H₅ OH) à reflux a conduit non à l'hydrolyse de l'ester mais à l'éthoxylation du groupement hydroxyle avec formation quantitative du dérivé 23.

Des difficultés de même nature ont été rencontrées par d'autres chercheurs (39) lors de la préparation d'acides thiénoxy-3 acétiques.



L'hydrolyse de la fonction ester n'a été possible que lorsque la fonction hydroxylée était bloquée.

Tableau X : RMN ¹H des hydroxythiophènes

		
$R_3 = H$ $R_2 = CH_3$	s 3H 3,8 m 4H 7,2-7,4 m 2H 7,5-7,75 s 1H 10,1	s 3H 3,5 s 3H 3,8 m 3H 6,7-6,9 m 2H 7,0-7,2 s 1H 10,00
$R_3 = C_2H_5$ $R_2 = CH_3$	t 3H 1,2 s 3H 3,8 q 2H 4,0 m 6H 7,2-7,7	t 3H 1,2 s 3H 3,5 s 3H 3,8 q 2H 4,0 m 3H 6,6-6,8 m 2H 6,9-7,1

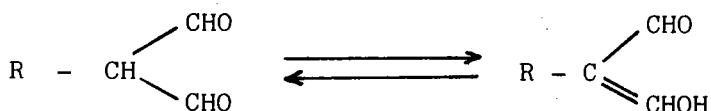
CONCLUSION

L'application de la méthode de FIESSLMANN aux α hydroxyméthylène-esters permet l'accès aux hydroxy-3 carbométhoxy-2 aryl-4 thiophènes. L'étude du comportement particulier des dérivés obtenus lors de l'hydrolyse reste à étudier.

D'autres études faisant intervenir la fonction hydroxyle sont encore envisagées. Dans ce domaine certains auteurs ont déjà étudiés la transposition de CLAISEN sur certains hydroxy-3 thiophènes (40).

III - SYNTHÈSES RÉALISÉES AUX DÉPENS DES ALDÉHYDES MALONIQUES SUBSTITUÉS

Le troisième volet de notre étude consacrée à l'extension de la méthode de FIESSELMAN, concerne les réactions réalisées à partir des " α -hydroxy-méthylènes" aldéhydes c'est à dire des dérivés de l'aldéhyde malonique



III-₁ - Accès aux aldéhydes maloniques substitués

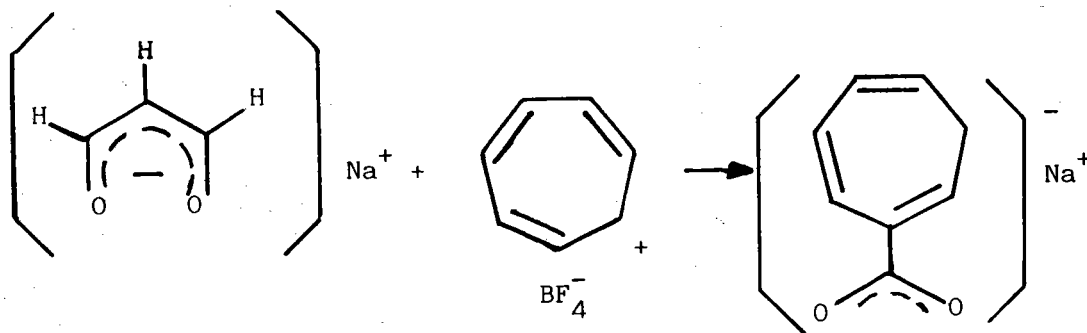
Nous ne considérons ici que les cas où R = alcoyle, R = aryle à l'exclusion des cas R=Cl, Br, NO₂, COCH₃, CN, cas pour lesquelles on trouvera toutes les indications dans diverses mises au point (41,42).

De même nous excluons le cas où R=H, en raison de l'instabilité de l'aldéhyde, non substitué, libre.

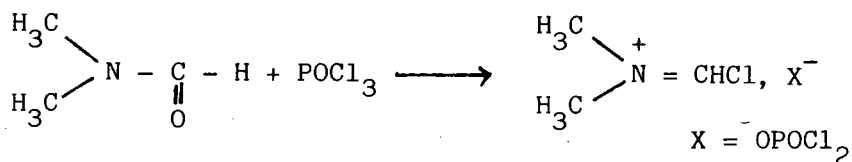
Deux méthodes peuvent à priori conduire aux aldéhydes maloniques substitués.

1ère méthode : à partir de l'aldéhyde malonique elle-même par alcoylation directe.

Nous n'avons relevé qu'un seul exemple de cette approche, dû à REICHARDT (43), mis en oeuvre à partir du diacétal (tétraméthoxy-1,1,3,3 propane). L'aldéhyde malonique est obtenu à partir de ce dernier sous forme de son sel de sodium et condensé avec le tétrafluoroborate de tropylium.



2ème méthode : la quasi totalité des synthèses décrites dans la bibliographie font appel au réactif de VILMEIER-HAACK.



et passent par le stade B N,N-diméthyl acroléine dont l'hydrolyse conduit à l'aldéhyde malonique considéré.



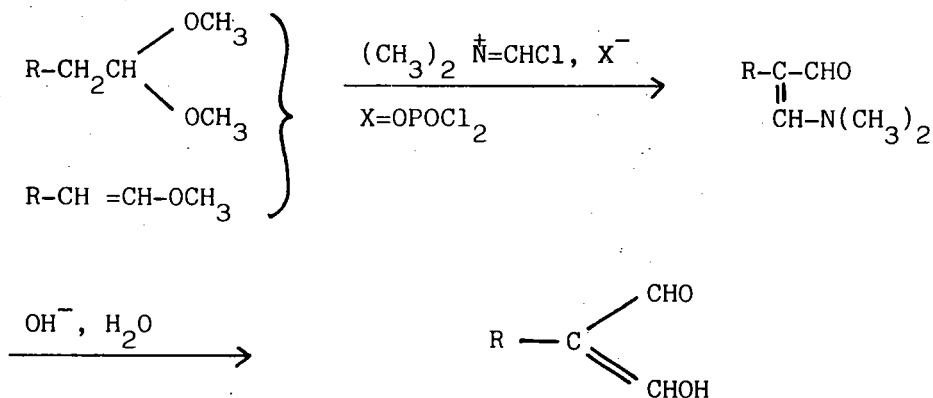
Selon le substrat de départ nous avons à considérer les réactions aux dépens

III-1-1 : d'acétals ou d'éthers vinyliques

III-1-2 : d'acides arylacétiques ou d'acides maloniques

III-1-3 : de composés à méthyles réactifs par double formylation

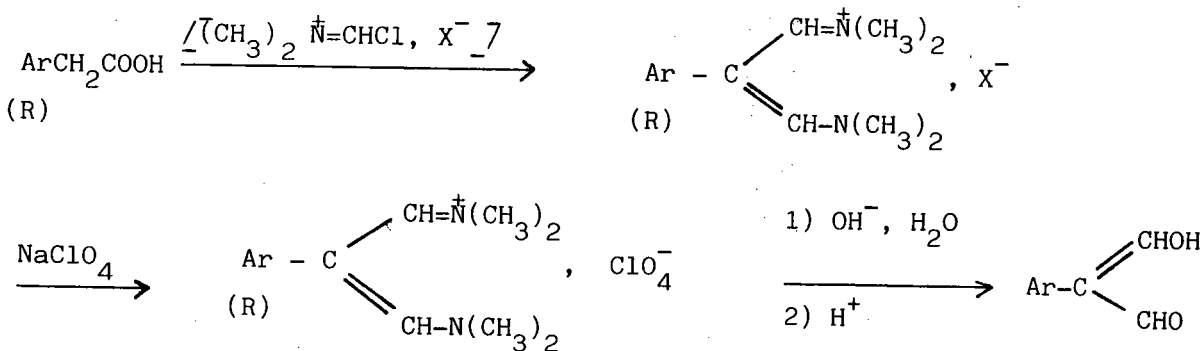
III₁₋₁ - Formylation d'acétals ou d'éthers vinyliques



Mise au point au départ des acétals dès 1958 par ARNOLD et SORM (44) cette voie est la première réalisée à l'aide du réactif de Vilsmeier-Haack. Elle fut reprise par REICHARDT à partir des éthers vinyliques (45.a,b). Il n'est d'ailleurs pas exclu que ces derniers ne soient pas formés aux dépens des acétals dans un premier temps.

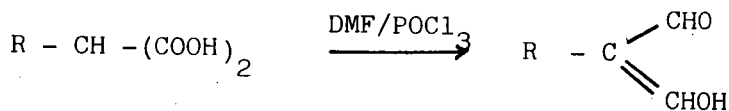
III₁₋₂ - Formylation des acides arylacétiques et d'acides maloniques

La formylation des acides arylacétiques (Ar = phényl, naphtyl, indolyl), réalisée également par ARNOLD (46a) et JUTZ (46b), comporte l'action d'un excès de réactif et passe par l'intermédiaire d'un ammonium quaternaire isolé sous la forme de son perchlorate. L'hydrolyse basique conduit aux aldéhydes maloniques attendus.



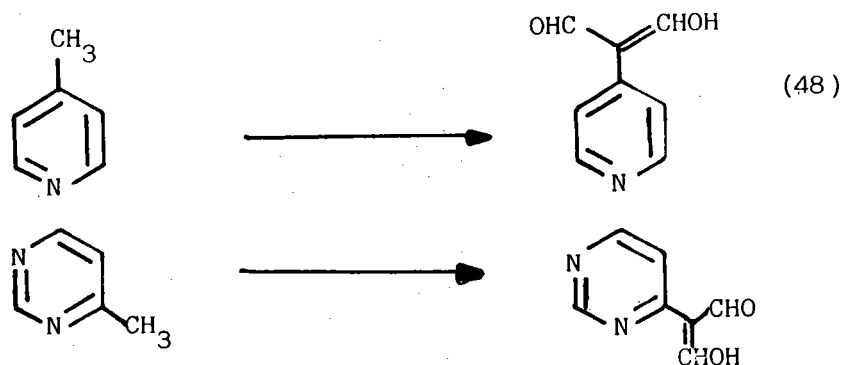
Cette synthèse a été réalisée par les mêmes auteurs aux dépens des acides substitués en α par un groupement attracteur : R-CH₂-COOH avec R=F,Cl,Br. La réaction apparaît impossible avec un groupement alcoyle donneur, fait que nous avons expérimenté par l'échec de la réaction à partir de l'acide cyclohexyl acétique.

Si R=COOH ou COOEt on arrive au cas des acides et esters maloniques, étudié par ARNOLD et surtout par JUTZ et coll. (47).

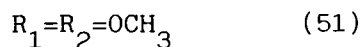
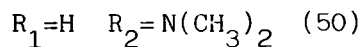
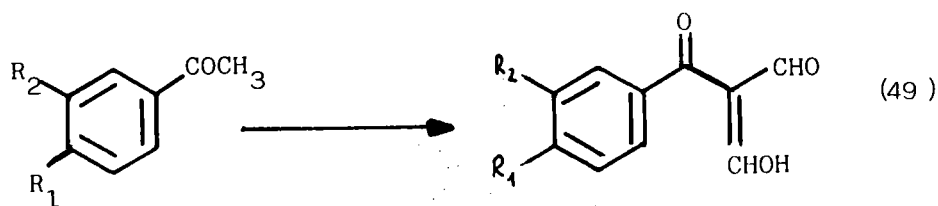


III₁₋₃ - Formylation d'un méthyle réactif

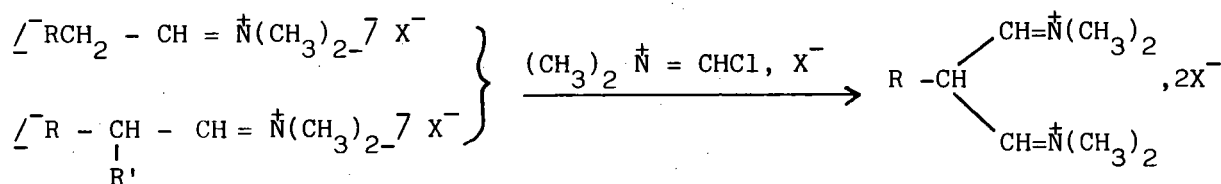
Il s'agira en particulier de la double formylation d'un substituant méthyle porté par un hétérocycle π déficient.



ou par une méthyl aryl cétone :



Ces synthèses s'expliquent par l'action du sel de chlorométhylène-iminium sur le sel d'iminium intermédiaire



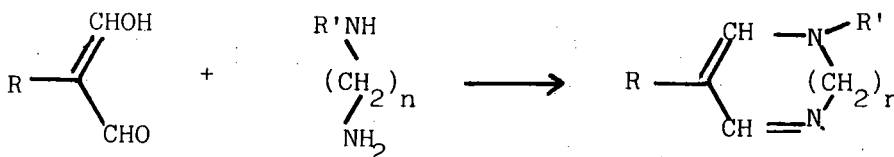
III-₂ - SUR QUELQUES UTILISATIONS EN SYNTHÈSE DES ALDÉHYDES
MALONIQUES SUBSTITUÉS

Leur structure de dérivés dicarboxylés-1,3 fait de ces aldéhydes des réactifs de choix qui ont été utilisés pour la synthèse tant en série hétérocyclique qu'en série carbocyclique.

Seuls quelques exemples sont reportés ci-après à titre d'illustration de cette réactivité.

- Synthèses d'hétérocycles

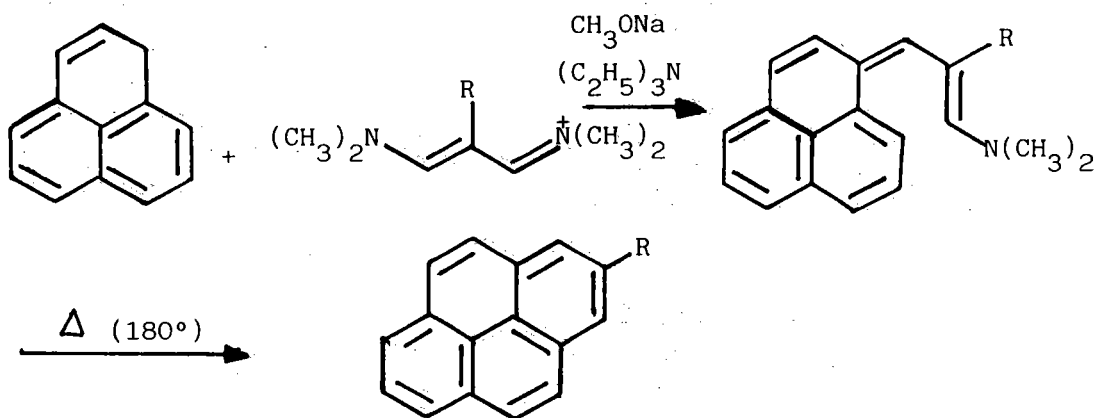
La plupart des hétérocycles préparés sont des dérivés azotés (pyrazoles, (48,49,52), des pyrimidines (49), diazépines (41).



- Synthèse des systèmes carbocycliques

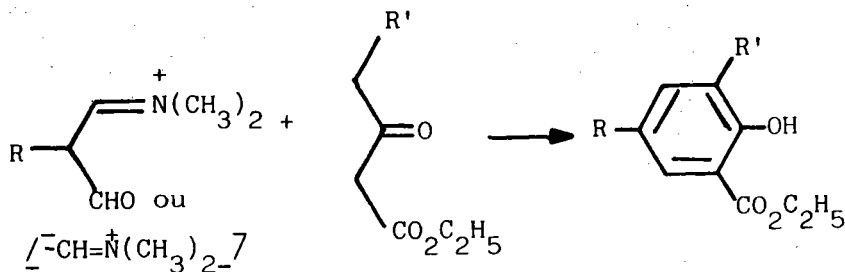
Ces synthèses se font généralement à partir des précurseurs, sels de N,N-diméthyl immonium. Ce réactif électrophile par condensation sur des méthylènes réactifs suivie d'une cyclisation donne l'accès aux systèmes carbocycliques.

Le schéma ci-dessous donne un exemple de ce type de réaction (53)



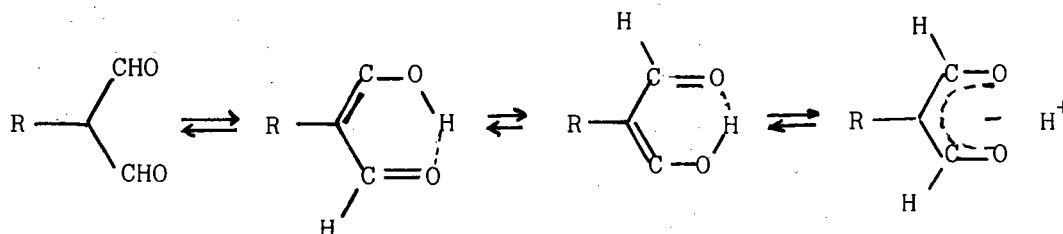
De la même manière des dérivés de l'azulène ont été préparés (47).

Par le choix judicieux du dérivé à méthylène réactif certains auteurs ont préparé des phénols à partir des composés issus de la condensation, (41,54) par exemple :



III-3 ETUDE SPECTROSCOPIQUE DES ALDEHYDES MALONIQUES

Les aldéhydes maloniques par équilibre céto-énolique, peuvent exister sous la forme dicarbonylée ou sous la forme d' α -hydroxyméthylène aldéhyde :

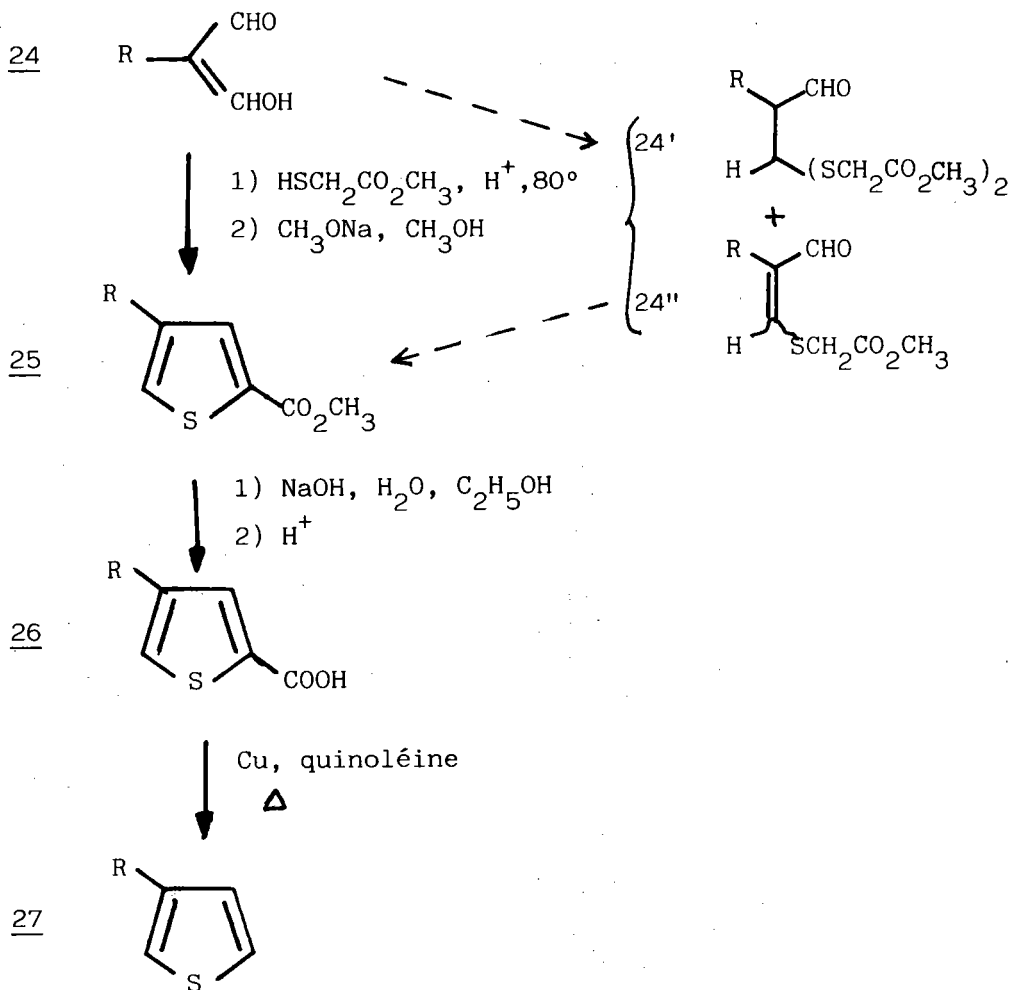


L'existence de ces formes, entraîne pour les aldéhydes maloniques des comportements spectroscopiques tout à fait particuliers. Une étude plus approfondie de ces propriétés est faite au chapitre suivant p.

III_4 - SUR L'UTILISATION DES ALDEHYDES MALONIQUES POUR
I. ELABORATION DU CYCLE THIOPHENIQUE.

Le schéma de synthèse (schéma 4) est analogue à celui développé à partir des α -hydroxyméthylène nitriles.

schéma 4



Ce schéma prévoit donc l'accès aux aryl (hétaryl)-3 carbométhoxy thiophènes puis aux aryl (hétaryl)-3 thiophènes correspondants.

Les rendements sont sous la dépendance de la réaction de condensation par catalyse acide avec le thioglycolate de méthyle sur les composés 24, les réactions d'hydrolyse et de décarboxylation étant quasi quantitatives.

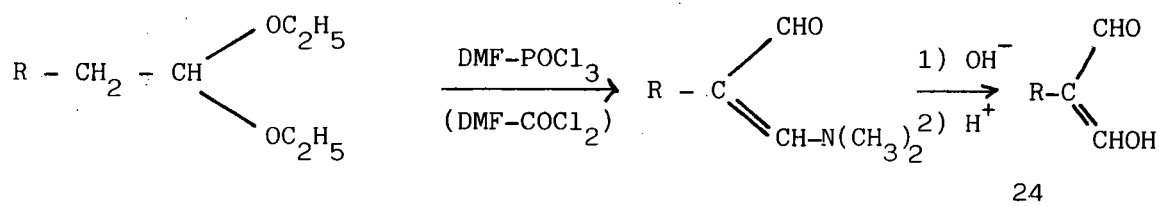
Remarque : Il est à noter que l'application de cette synthèse au tétraméthoxy-1,1,3,3 propane n'a pas permis l'accès au carbométhoxy-2 thiophène.

III-4-1 - Préparation des aldéhydes maloniques 24

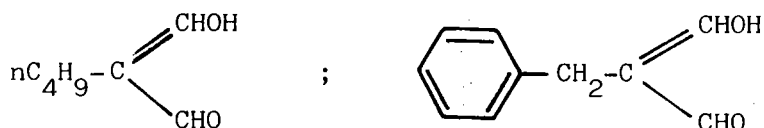
Les aldéhydes maloniques ont été préparés par 2 méthodes suivant la nature du substituant R.

* R est un groupement alkyl ou aryl alkyl

Dans ce cas nous avons fait réagir le complexe DMF-POCl₃ (ou DMF-COCl₂) (44) sur un acétal :



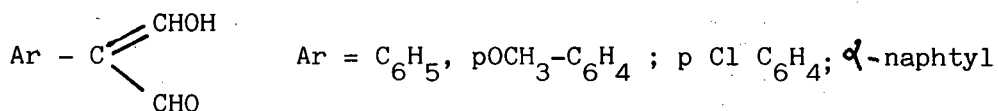
Nous avons préparé ainsi :



*R est un noyau aromatique

Par réaction de VILSMEIER-HAACK ARNOLD, sur les acides arylacétiques correspondants (46) nous accédons aux aldéhydes maloniques selon le schéma indiqué précédemment (p. 117).

Les dérivés suivants ont été ainsi obtenus :

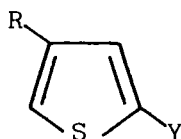


III₄₋₂ - Condensation avec le thioglycolate de méthyle et accès aux thiophènes

La condensation s'effectue toujours de manière acido catalysés aux environs de 100°C. Les esters thiophéniques sont obtenus après cyclisation des thioacétals 24' ou vinylthioéthers 24'' intermédiaires non isolés.

L'hydrolyse avec obtention des acides suivie de décarboxylation de ces derniers conduits aux thiophènes -3 substitués 27.

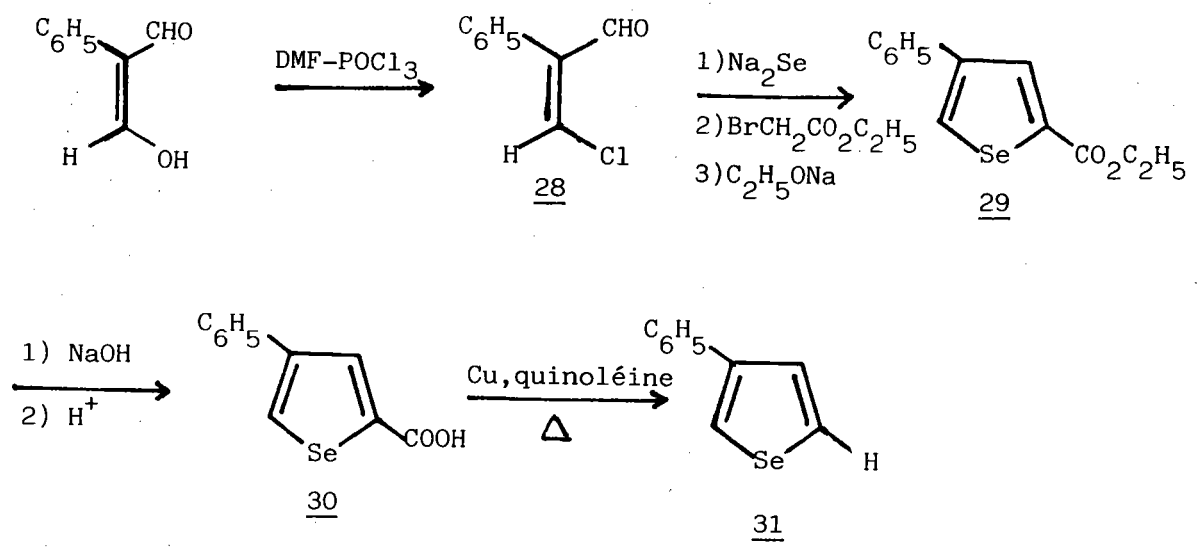
Tableau XI : Dérivés thiophéniques préparés. Déplacements chimiques en RMN ¹H



R	Y = CO ₂ CH ₃	Y = COOH	Y = H
nC ₄ H ₉	0,8(t 3H) 1,35(m 4H) 2,5(t 2H) 3,7(s 3H) 6,9(d 1H) } J=1,5Hz 7,4(d 1H) }	0,9(t 3H) 1,40(m 4H) 2,5(t 2H) 7,1(d 1H) } J=1,5Hz 7,6(d 1H) } 12,8(s 1H)	0,8(t 3H) 1,45(m 4H) 2,60(t 2H) 6,85(m 2H) 7,10(m 1H)
C ₆ H ₅ CH ₂	3,75(s 3H) 3,90(s 2H) 7,1(m 6H) 7,5(d 1H) J=1,5Hz	3,9(s 2H) 7,2(m 6H) 7,7(d 1H)J=1,5Hz 12,4(s 1H)	3,85(s 2H) 6,7(m 2H) 7,1(m 6H)
C ₆ H ₅	3,88(s 3H) 7,2-7,4(m 6H) 7,95(d 1H)J=1,5Hz	7,25-7,50(m 6H) 8,1(d 1H)J=1,5Hz 12,4(s 1H)	7,1-7,6(m 8H)
pOCH ₃ C ₆ H ₅	3,70(s 3H) 3,85(s 3H) 6,90(d 2H)J=8,7Hz 7,3-7,5(m 4H) 8,0(d 1H)J=1,5Hz	3,85(s 3H) 6,90(d 2H)J=8,7Hz 7,3-7,6(m 4H) 8,0(d 1H)J=1,5Hz 11(s 1H)	3,85(s 2H) 6,8(d 2H) J=8,7Hz 7,1-7,4(m 4H) 7,5(d 1H)J=1,5Hz

III 4-3 - Elaboration du cycle sélénophénique à partir des aldéhydes maloniques substitués

Pour des raisons précisées précédemment à plusieurs reprises, les condensations conduisant au thiophène ne peuvent être transposées au cas du sélénophène. L'accès à ce dernier est donc envisagé en passant par la β -chloroacroléine 28 correspondante suivant le schéma 5



L'étude n'a été faite que sur un composé : R = C₆H₅. Le passage à l'intermédiaire 29 se fait aisément à partir de l'aldéhyde malonique correspondant à l'aide du réactif DMF-POCl₃. Certains auteurs (24) préconisent l'emploi du chlorure de thionyle mais cette méthode nous a conduit à des échecs avec isolement d'un produit de structure non déterminée. L'accès au sélénophène se fait alors via la condensation Na₂Se, suivie de celle du bromoacétate d'éthyle. La cyclisation en l'hétérocycle est réalisée par l'éthylate de sodium.

L'accès au sélénophène-3 substitué se fait ensuite par hydrolyse de l'ester 29 en acide 30 qui est décarboxylé par la technique classique (chauffage dans la quinoléine en présence de cuivre).

Nous n'avons obtenu pour l'instant que le phényl-3 sélénophène par cette voie. La synthèse d'autres sélénophènes substitués est prévue de même que l'extension à la synthèse de dérivés -3 du tellurophène.

Tableau XII : RMN ¹H des dérivés 28, 29, 30, 31

Dérivés	δ H (ppm)
<u>28</u>	s (1H) : 7,2 ; m (5 H) 7,3 ; s (1H) 9,5
<u>29</u>	t (3H) : 1,3 ; q (2H) 4,25 ; m (5H) 7,10-7,40; m (2 H) 8,15
<u>30</u>	m (5H) 7,30-7,60 ; m (2H) ; 8,35 (DMSO)
<u>31</u>	m (6H) 7,40-8,0 ; m (2H) 8,10

PARTIE EXPERIMENTALE

I - Synthèses à partir d' α hydroxyméthylène nitriles (schéma 1, page 83).

I₁ - Synthèse des α -hydroxyméthylènes nitriles (Tableau I)

Un mélange de 0,1 mole de nitrile et 0,11 mole de formiate d'éthyle (soit pur, soit dissous dans du benzène anhydre) est additionné goutte à goutte à 0,1 mole d'éthylate de sodium dans 250 ml d'éthanol absolu. On laisse 12 heures à température ambiante, on ajoute 250 ml d'éther anhydre et filtre le solide obtenu. Celui-ci, après lavage à l'éther anhydre, est mis en suspension dans 500 ml d'eau et acidifié avec de l'acide chlorhydrique dilué. Le composé hydroxyméthylénique ainsi précipité est filtré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans le solvant approprié (Rendements 70-90 %).

I₂ - Synthèse des amino-carbométhoxythiophènes (Tableau II)

Un mélange de 0,05 mole du composé hydroxyméthylénique et 0,1 mole de thioglycolate de méthyle est porté à environ 80°. On ajoute alors une à deux gouttes d'acide chlorhydrique concentré. On maintient le mélange 15 minutes à cette température. Au bout de ce temps, on ajoute 0,15 mole de méthylate de sodium dans 20 ml de méthanol absolu. On porte 15 minutes à reflux puis distille le méthanol. Le résidu est dissous dans l'eau glacée et acidifié par de l'acide acétique. Le solide obtenu est filtré et lavé à l'eau.

(Dans le cas d'un liquide, on extrait à l'éther, lave avec une solution de soude à 5 %, sèche, filtre et distille le solvant). On procède ensuite à la recristallisation (Rendements 50-65 %).

I₃ - Synthèse des aminothiophènes (Tableau III)

Les esters sont saponifiés de manière classique par la potasse alcoolique (0,11 mole de potasse dans 100 ml d'éthanol). Les acides obtenus sont décarboxylés par chauffage rapide vers 200°. On laisse refroidir, reprend le résidu à l'éther, filtre, évapore le solvant.

L' amino thiophène obtenu est soit recristallisé, soit transformé en chlorhydrate par l'acide chlorhydrique gazeux dans l'éther anhydre (Rendements 70 à 90 %).

I₄ - Diazotation et déamination : synthèse des carbométhoxy thiophènes
(Tableau IV)

A une solution à 0° de 0,01 mole d'amino esters dans 50 ml d'acide sulfurique à 75 %, on ajoute goutte à goutte 0,02 mole de nitrite de sodium dans 10 ml d'eau. On laisse réagir à 0° pendant 30 minutes. Cette solution est alors additionnée à 80 ml d'acide hypophosphoreux à 50 % préalablement refroidie à 0°. On laisse réagir ainsi pendant 30 minutes. On filtre et lave à l'eau le produit ainsi obtenu et le soumet à recristallisation dans le méthanol aqueux. (Rendements 70-85 %).

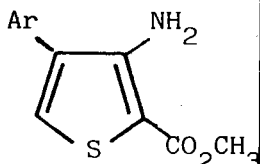
I₄ - Synthèse des aryl-3 ou hétéaryl-3 thiophènes (Tableau V)

Les esters précédents sont saponifiés par la soude (excès de 10 %) en milieu hydroalcoolique au reflux pendant 1 heure. On évapore alors l'alcool, reprend par l'eau et acidifie à l'aide d'acide chlorhydrique dilué. L'acide est filtré puis séché. La décarboxylation s'effectue classiquement par chauffage au reflux pendant 30 minutes de 0,01 mole d'acide dans 10 ml de quinoléine en présence de 0,01 g de bronze de cuivre. Après refroidissement, on décompose dans 100 ml d'acide chlorhydrique à 50 % et agite pendant 30 minutes en présence de chloroforme. On filtre, décante la phase organique, lavé celle-ci à l'eau. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient les thiophènes substitués (Rendements 85-95 %).

Tableau I α-Hydroxymethylene-nitriles

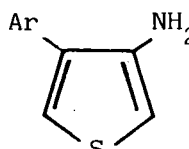
Formule	Formule brute	F° C	%	C	H	N
$\begin{array}{c} \text{Ar} \quad \text{CN} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ // \\ \text{CHOH} \end{array}$ <p>Ar :</p>						
C ₆ H ₅	C ₉ H ₇ NO (145,1)	153 (157,5) ⁽⁶⁾ (EtOH aq.)	th tr	74,47 74,79	4,86 4,95	9,65 9,61
pCH ₃ O-C ₆ H ₄ -	C ₁₀ H ₉ NO ₂ (175,2)	108 b-edp	th tr	68,56 68,25	5,18 4,95	8,00 7,70
pBr-C ₆ H ₄ -	C ₉ H ₆ BrNO (224,0)	178 (EtOH aq.)	th tr	48,24 48,16	2,69 2,42	6,25 5,80
oBr-C ₆ H ₄ -	C ₉ H ₆ BrNO (224,0)	122 (EtOH aq.)	th tr	48,24 48,0	2,69 2,53	6,25 6,15
naphtyl-1	C ₁₂ H ₉ ON (183,2)	140 (EtOH aq.)	th tr	78,67 79,25	4,95 4,40	7,65 7,0
benzofuryl-2	C ₁₁ H ₇ O ₂ N (185,2)	156 (b)	th tr	71,35 71,73	3,81 3,91	7,56 6,65
thienyl-2	C ₇ H ₅ NOS (151,20)	144 (EtOH aq.) (142-143) ⁽¹⁷⁾	th tr	55,63 55,19	3,34 3,60	9,27 9,50
dimethyl-2,5 thienyl-	C ₉ H ₉ NOS (138,3)	127 (EtOH aq.)	th tr	57,40 57,10	4,82 4,70	7,44 7,25

Tableau II : Amino-3 carbomethoxy-2 aryl (hetaryl) -4 thiophènes

Composé	Formule brute	F°C	%	C	H	N
 Ar :						
C ₆ H ₅	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂ S (233,3)	69 (MeOH)	th tr	61,80 61,35	4,75 4,59	6,01 5,86
pCH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃ S (263,3)	111 (b-edp)	th tr	59,31 59,59	4,98 4,81	5,32 5,19
naphtyl-1	liq. ^{a)} (283,3)	liq. ^{a)}	tr tr	67,84 68,40	4,63 4,49	4,95 5,10
naphtyl-2	C ₁₆ H ₁₃ O ₂ SN (283,3)	160° (MeOH)	th tr	67,84 68,13	4,63 4,58	4,95 5,46
benzofuryl-2	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃ S (273,3)	115 (MeOH q)	th tr	61,54 61,94	4,66 3,91	5,13 4,85
thienyl-2	C ₁₀ H ₉ O ₂ S ₂ N (239,3)	90 (MeOH aq)	th tr	50,21 49,81	3,79 3,67	5,86 5,59
(dimethyl-2,5 thienyl) ³	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ S ₂ (267,3)	liq. ^{a)}	th tr	53,93 53,66	4,90 4,85	5,24 5,11
phénylthio-3	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂ S ⁵	80 (MeOH aq)	th tr	54,31 54,45	4,18 3,91	5,27 5,27

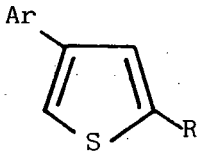
a) Les produits indiqués comme étant liquides sont très difficilement distillables. Nous donnons l'analyse du produit brut obtenu.

Tableau III : Amino-3 aryl (hetaryl) -4 thiophènes

Composé	Formule brute	F° C	%	C	H	N
 Ar:						
C ₆ H ₅	C ₁₀ H ₉ NS (175,3)	46 (MeOH aq)	th tr	68,56 68,30	5,18 4,71	8,00 8,09
pCH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₁₁ H ₁₁ NOS (205,3)	56 (MeOH aq)	th tr	64,38 64,05	5,40 5,48	6,83 6,64
naphtyl-1	C ₁₄ H ₁₁ SN (225,3)	liq.	th tr	74,65 75,66	4,92 5,16	6,22 6,16
naphtyl-2	C ₁₄ H ₁₁ SN (225,3)	66 (MeOH aq)	th tr	74,65 74,42	4,92 4,93	6,22 6,10
benzofuryl-2	C ₁₂ H ₉ NOS (215,3)	94,5 (MeOH aq)	th tr	66,97 67,50	4,22 4,02	6,51 6,57
thienyl-2	C ₈ H ₇ NS ₂ (181,3)	liq. (175° a)	th tr	53,04 33,37	3,90 3,89	7,73 7,51
dimethyl-2,5 thienyl	C ₁₀ H ₁₁ NS ₂ (209,3)	liq. (123,5 a)	th tr	57,41 57,10	5,30 3,15	6,70 6,55

a) point de fusion du chlorhydrate correspondant.

Tableau IV : Carbométhoxy-3 aryl (hétaryl) -4 thiophènes et acides correspondants. Aryl et (hétaryl)-3 thiophènes.

Composés	Formule	F°C	%	C	H	N
 Ar R						
C ₆ H ₅ CO ₂ CH ₃	C ₁₂ H ₁₀ O ₂ S (218,3)	94,5 (MeOH aq)	th tr	66,05 66,04	4,62 4,79	
C ₆ H ₅ COOH	C ₁₁ H ₈ O ₂ S (204,9)	167 (MeOH aq)	th tr	64,70 64,98	3,95 4,03	
C ₆ H ₅ H	C ₁₀ H ₈ S (160,2)	89 (ep)	th tr	74,99 74,49	5,03 5,26	
pCH ₃ O-C ₆ H ₄ CO ₂ CH ₃	C ₁₃ H ₁₂ O ₃ S (248,3)	102 (MeOH aq)	th tr	62,90 62,95	4,87 4,55	
pCH ₃ O-C ₆ H ₄ COOH	C ₁₂ H ₁₀ O ₃ S (234,3)	193 (MeOH aq)	th tr	61,54 61,28	4,30 4,22	
pCH ₃ O-C ₆ H ₄ H	C ₁₁ H ₁₀ SO (190,3)	127 (MeOH aq)	th tr	69,46 68,89	5,30 5,33	

I₆ - Synthèses de β-chloroacrylonitriles α-substitués

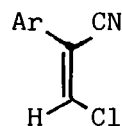
La préparation de ces dérivés se fait au départ des α-hydroxyméthylènes nitriles (I₁).

Le réactif de Vilsmeier est préparé par addition, à froid, 5-10°, de 0,15 mole de DMF à 0,11 mole de POCl₃. Après 10 minutes à température ambiante, on ajoute 0,1 mole de dérivé hydroxyméthylénique (soit sous forme solide soit dissous dans un peu de DMF). L'ensemble est agité à température ambiante pendant 2-3 heures.

Au bout de ce temps, le mélange est versé sur de l'eau glacée. Le dérivé chloré est soit extrait à l'éther, soit filtré.

Le tableau V donne les caractéristiques des chloroacrylonitriles préparés.

Tableau V - β-chloroacrylonitriles α-substitués



Ar	Formule brute	Eb/mm °F	%	C	H	N
C ₆ H ₅ -	C ₉ H ₆ NC1 (164,4)	135/5	th	66,14	3,67	8,56
			tr	66,54	3,64	8,03
pCH ₃ O-C ₆ H ₄ -	C ₁₀ H ₈ NOCl (196,4)	100 (éther)	th	62,02	4,16	7,23
			tr	62,61	4,81	7,11

I₇ - Condensation des chloroacrylonitriles avec Na₂Se et le bromacétate d'éthyle

La condensation a été effectuée de manière analogue à celle décrite p.61.

A une suspension de 0,1 mole de Na₂Se dans 50 ml de DMF et porté à ~40°, on ajoute rapidement 0,1 mole de β-chloro acroléine. On laisse agiter pendant une heure après l'addition. On ajoute alors 0,1 mole de bromoacétate d'éthyle et on laisse agiter pendant une heure.

La cyclisation in situ par l'éthylate de sodium ne permettant pas l'accès où l'amino-sélénophène, le mélange est alors versé dans beaucoup d'eau et extrait à l'éther.

II - SYNTHESES A PARTIR DES α -HYDROXYMETHYLENE-ESTERS (Schéma 3 p.112).

II₁ - Synthèse des α -hydroxyméthylène esters*

A 0,5 at-g (11,5g) de sodium pulvérisé, en suspension dans de l'éther anhydre (500 ml) on ajoute sous agitation et goutte à goutte un mélange de 0,5 mole d'aryl acétate éthylique et 0,6 mole (43,2g) de formiate d'éthyle. Ce mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 12 heures (un reflux d'une heure peut aider à compléter la réaction). Au bout de ce temps on ajoute de l'éthanol absolu pour détruire le sodium n'ayant pas réagi. On verse alors sur de l'eau glacée et on décante la phase organique. La phase aqueuse est acidifiée pour donner après extraction séchage et distillation l' α hydroxyméthylène désiré (rendement \sim 50-60 %) (Tableau VI).

II₂ - Synthèse des carbométhoxy-2 hydroxy-3 aryl-4 thiophènes

0,01 mole d' α hydroxyméthylène ester et 0,02 mole de thioglycolate de méthyle sont portées à 100°. On ajoute alors une goutte d'HCl concentré et on maintient la réaction à cette température pendant 20 minutes. Après refroidissement à température ambiante, le mélange est cyclisé par 0,03 mole de méthylate de sodium dans le méthanol (50 ml) pendant 1 heure. Après ce temps le mélange réactionnel est versé sur une grande quantité d'eau. L'hydroxy-thiophène obtenu est soit extrait à l'éther soit filtré puis purifié (voir Tableau VI).

II₃ - Tentatives d'hydrolyse des esters

L'hydrolyse des esters obtenus précédemment a été tentée par KOH-alcool et par HCl concentré en milieu éthanolique.

Les acides n'ont été obtenus ni dans un cas ni dans l'autre. Dans la seconde expérience il se forme quantitativement l'éthoxy-3 carbométhoxy-2 aryl-4 thiophène.

*Un échantillon d' α hydroxyméthylène phényl acétate de méthyle a été généreusement fourni par DYNAMIT NOBEL Chemikalien - TROISDORF - RFA.

Tableau VI : α -hydroxyméthylène esters et hydroxy thiophènes préparés

Composé	Formule brute	PF/Eb/mn	%	C	H	N
<p>Ar</p> <p>CO₂R₁</p> <p>CHOH</p> <p>Ar</p> <p>R₁</p>						
C ₆ H ₅ , CH ₃	C ₁₀ H ₁₀ O ₃ (178,2)	35°		Echantillon fourni par DYNAMIT-NOBEL		
C ₆ H ₅ , C ₂ H ₅	C ₁₁ H ₁₂ O ₃ (192,2)	127-130/6	th tr	68,73 68,21	6,29 6,15	
pOCH ₃ C ₆ H ₅ , C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₄ O ₄ (222,2)	150-155/6	th tr	64,86 64,45	6,35 6,40	
<p>Ar</p> <p>OR₃</p> <p>CO₂R₂</p> <p>S</p> <p>Ar :</p> <p>R₂</p> <p>R₃</p>						
C ₆ H ₅ CH ₃ H	C ₁₂ H ₁₀ O ₃ S (234,2)	81	th	61,53	4,30	
C ₆ H ₅ CH ₃ C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₁₄ O ₃ S (265,2)	(MeOHaq)	tr	60,96	4,65	
				liquide identifié par RMN ¹ H		
pOCH ₃ C ₆ H ₄ CH ₃ H	C ₁₃ H ₁₂ O ₄ S (264,2)	115	th	59,09	4,57	
pOCH ₃ C ₆ H ₃ CH ₃ C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₁₆ O ₄ S (292,2)	(MeOHaq)	tr	59,63	4,87	
				liquide identifié par RMN ¹ H		

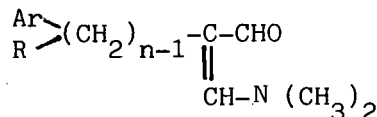
III - Synthèses à partir des aldéhydes maloniques substitués (Schéma 4 p. 121).

III₁ - Synthèse des aldéhydes maloniques

Deux méthodes ont été utilisées pour synthétiser ces composés.

Première méthode (44) : Dans une solution, agitée et refroidie, de 18,25g de diméthylformamide (DMF) dans 40 ml de 1,2-dichloroéthane, on fait passer un courant de phosgène (jusqu'à ce que l'augmentation du poids de la solution soit de 11g). A ce stade, le mélange obtenu se solidifie. En refroidissant toujours on ajoute 0,1 mole du diéthyl acétal des aldéhydes

$$\left. \begin{matrix} \text{Ar} \\ \text{R} \end{matrix} \right\} (\text{CH}_2)_n \text{CHO}$$
 . On agite ensuite en laissant revenir à température ambiante puis on chauffe pendant 15 minutes à 70°. Après refroidissement à température ambiante, le mélange est décomposé par de la glace et rendu alcalin par addition d'une solution saturée de K₂CO₃. Le dichloroéthane est alors évaporé du mélange, celui-ci restant encore pendant 15 minutes à 90-95° après évaporation du solvant. Le composé est extrait à l'éther, séché, puis le solvant est chassé. La distillation donne les diméthylaminoacroléines

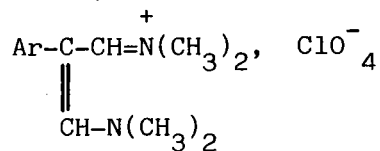


Les diméthylaminoacroléines sont ensuite hydrolysées en les aldéhydes maloniques correspondants par reflux dans la soude à 50 %. Après acidification les dérivés sont séparés par filtration ou par extraction à l'éther suivie d'une distillation.

Seconde méthode (46b) : La seconde méthode s'effectue à partir des acides arylacétiques correspondants ArCH₂COOH.

A un mélange préparé par action de 36,5 g (0,5 mole) de DMF sur 27 ml (0,3 mole) de POCl₃ on ajoute 13,6 g (0,1 mole) d'acide arylacétique. Le mélange ainsi obtenu est porté, sous agitation, à 80-90° puis maintenu pendant 3 heures à cette température. Après retour à la t° ambiante on décompose par ~ 100 g de glace. La solution aqueuse ainsi obtenue peut-être à ce moment traitée par du charbon végétal pour être purifiée.

A la solution obtenue on ajoute 0,25 mole de perchlorate de sodium et il se forme aussitôt un précipité de perchlorate d'iminium



Le sel est filtré, lavé à l'eau froide et séché.

L'hydrolyse de ce sel se fait au reflux d'une solution de soude (3-4 moles NaOH/mole de perchlorate) pendant une demi-heure.* La solution basique est filtrée à chaud avec du charbon végétal, puis refroidie et acidifiée avec de l'acide chlorhydrique. Les aldéhydes maloniques ainsi obtenus sont filtrés, séchés puis recristallisés.

*L'hydrolyse est la partie délicate de la synthèse. Si le chauffage est trop long, il se produit des polymérisations. Cette phase de l'opération devra être particulièrement surveillée et le temps maximal déterminé.

Les caractéristiques physiques des aldéhydes maloniques préparés sont données au tableau VII.

III₂ - Synthèse des alkyl ou aryl-4 carbométhoxy-2 thiophènes

Un mélange d'aldéhyde malonique (0,05 mole) et de thioglycolate de méthyle (0,1 mole, 10,6g) sont porté à $\sim 100^\circ$. On ajoute alors une goutte d'acide chlorhydrique concentré (la température s'élève à $\sim 130^\circ$).

On maintient le chauffage 5 minutes puis on laisse revenir à température ambiante. Le dérivé ainsi obtenu (S,S dithioacétal) est alors cyclisé à l'aide d'une solution de méthylate de sodium (0,2 atg Na dans 100 ml de méthanol anhydre). Au bout d'une demie-heure, l'excès de méthanol est distillé sous vide et le résidu repris par de l'eau. L'ester thiophénique est filtré ou extrait à l'éther, puis purifié (Tableau VIII).

III₃ - Hydrolyse des aryl et alkyl-4 carbométhoxy-2 thiophènes

Une solution de l'ester (0,1 mole) dans du méthanol est portée au reflux pendant 1 heure avec 0,12 mole de soude (dissoute dans le minimum d'eau). Le mélange réactionnel est alors versé dans de l'eau et acidifié par H₂SO₄ 20 %. L'acide est filtré et purifié par recristallisation (Tableau VIII).

III₄ - Décarboxylation des acides aryl et alkyl théniques

Les acides, bien séchés, sont décarboxylés par chauffage au reflux dans la quinoléine (5 ml/g d'acide) en présence du bronze de cuivre (0,1g/g d'acide) pendant 30 minutes. Après refroidissement le mélange est versé dans une solution froide d'HCl 50 %. L'ensemble est agité avec du chloroforme pendant 1 heure. Après séparation du cuivre par filtration, on décante la phase organique. La phase aqueuse est extraite encore une fois au chloroforme. Les phases organiques réunies sont lavées avec HCl 50 % (1x) puis à l'eau (2x). Après séchage et distillation du solvant, les hydrocarbures sont purifiés par recristallisation ou distillation (Tableau VIII).

Tableau VII Aldéhydes aryl et alkyl maloniques.

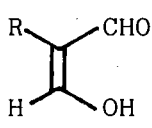
Composé	Formule brute	F°C	%	C	H	N
 <p>R :</p>						
C_7H_9- n 4 9	$C_7H_{12}O_2$ (182,2)	58(54-5) ⁽⁴⁴⁾ (e-edp)	th tr	65,59 65,44	9,44 9,31	
$C_6H_5CH_2-$ 6 5 2	$C_{10}H_{10}O_2$ (162,2)	140(136-7) ⁽⁴⁴⁾ (e-edp)	th tr	74,05 74,10	6,22 6,18	
C_6H_5- 6 5	$C_9H_8O_2$ (148,2)	92(92-93) ⁽⁴⁴⁾ (e-edp)	th tr	72,96 72,56	5,44 5,36	
$pOCH_3-C_6H_4$	$C_{10}H_{10}O_3$ (178,2)	130 (e-edp)	th tr	67,40 67,30	5,66 5,82	
$pCl-C_6H_4$	$C_9H_7O_2Cl$ (182,6)	140 (e-edp)	th tr	59,19 59,55	3,86 4,00	
α -naphtyl	$C_{13}H_{11}O_2$ (199,2)	139 (e-edp)	th tr	78,37 78,10	5,56 5,46	

Tableau VIII Aryl et alkyl-4 carbométhoxy(-carboxy)-2 thiophènes

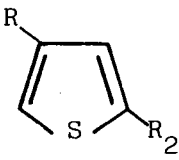
Composé	Formule brute	F°C Eb/mn	%	C	H	N
						
R = C ₄ H ₉ R ₂ = -CO ₂ CH ₃	C ₁₀ H ₁₆ O ₂ S (200,3)	118/2,5	th tr	59,96 60,50	8,05 8,45	
R ₂ = -COOH	C ₉ H ₁₂ O ₂ S (184,2)	90 (ACOEt)	th tr	58,68 58,28	6,56 6,34	
R ₂ = H	C ₈ H ₁₂ S (140,2)	85/15 (55) (176 /739)	th tr	68,53 68,87	8,62 8,93	
R = C ₆ H ₅ CH ₂ - R ₂ = -CO ₂ CH ₃	C ₁₃ H ₁₂ O ₂ S (232,2)	55 (b)	th tr	67,24 66,90	5,21 5,02	
R ₂ = -COOH	C ₁₂ H ₁₀ O ₂ S (218,3)	98 (MeOHaq.) (105) ⁽⁵⁶⁾	th tr	66,02 66,46	4,61 4,83	
R ₂ = H	C ₁₁ H ₁₀ S (174,2)	174/14 ₍₅₆₎ (109/2,3)	th tr	75,83 75,22	5,78 5,50	
R = C ₆ H ₅ R ₂ = CO ₂ CH ₃	C ₁₂ H ₁₀ O ₂ S (218,3)	94,5 (e-edp)	th tr	66,05 66,04	4,62 4,79	
R ₂ = COOH	C ₁₁ H ₈ O ₂ S (204,2)	167 (AcOEt)	th tr	64,70 64,48	3,95 4,03	
R ₂ = H	C ₁₀ H ₈ S (160,2)	89 (edp) (91-92) ⁽⁵⁷⁾	th tr	74,99 74,49	5,03 5,26	

Tableau VIII(suite)

Composé	Formule brute	F°C	%	C	H	N
R = pCH ₃ O-C ₆ H ₄						
R ₂ = -CO ₂ CH ₃	C ₁₃ H ₁₂ O ₃ S (248,3)	102 (e-edp)	th tr	62,90 62,77	4,87 4,55	
R ₂ = COOH	C ₁₂ H ₁₀ O ₃ S (324,3)	193° (AcOEt)	th tr	61,58 61,28	4,30 4,22	
R ₂ = H	C ₁₁ H ₁₀ OS (190,3)	127 (edp) (131) ⁽⁵⁸⁾	th tr	69,46 68,98	5,30 5,33	

III₅ - Synthèse des sélénophènes

III₅₋₁ - Synthèse de β -chloro α -aryl acroléines à partir des arylmalonaldéhydes

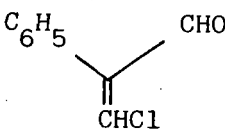
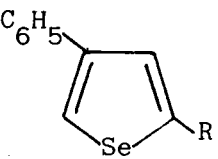
Au réactif préparé par addition entre 0-5°C de 0,1 mole de DMF à 0,1 mole de POCl₃ on ajoute 0,1 mole d'aldéhyde malonique substitué et on laisse sous agitation à température ambiante pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est alors versé dans de l'eau et le dérivé formé extrait à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée et le solvant distillé. Les propriétés physiques des chloroacroléines sont reportées dans le tableau IX.

III₅₋₂ - Condensations avec Na₂Se et accès aux sélénophènes

A une suspension de 0,1 mole de Na₂Se (préparation voir page 21) dans 50 ml de DMF est additionnée rapidement 0,1 mole de la β -chloroacroléine dissoute dans le minimum de DMF. Après addition, on laisse 1 h à température ambiante. Au bout de ce temps on ajoute rapidement 0,1 mole de bromoacétate d'éthyle et on laisse réagir pendant 1 heure à température ambiante.

La réaction est achevée par addition de 0,1 mole d'éthylate de sodium dans l'éthanol. Au bout de 10 minutes le mélange réactionnel est versé sur beaucoup d'eau et extrait à l'éther. Après séchage, évaporation, l'ester sélénophénique est purifié (Tableau IX).

Tableau X : α -phényl β -chloroacroléine et sélénohènes préparés

Composé	Formule brute	PF/Eb/nm	%	C	H	N
	C_9H_7OCl (172,6)	132-135/20	th tr	62,61 62,72	7,59 7,87	
						
R = $CO_2C_2H_5$	$C_{13}H_{12}O_2Se$ (279,2)	185/5	th tr	55,92 55,32	4,33 4,15	
R = COOH	$C_{11}H_8O_2Se$ (251,20)	225 AcOEt	th tr	52,59 52,90	3,21 3,62	
R = H	$C_{10}H_8Se$ (207,1)	97 edp	th tr	57,99 57,89	3,89 3,31	

BIBLIOGRAPHIE

- 1) A.N. KOST, I.I. GRANBERG, Adv. in Heterocyclic Chemistry 6, 347, 1966.
- 2) V.T. KLIMKO, T.V. PROTOPOVA, A.P. SKOLDINOV, Zh. Obsch. Khim. 31, 170, 1961.
- 3) N.K. KOCHETKOV, S.D. SOKOLOV, Adv. in Heterocyclic Chemistry, 2, 365, 1963.
- 4) H. FIESSELMANN, U.S. Patent Office 3 062 834, 1962, C.A. 56, 457b, 1962.
- 5) C. BACKES, Thèse 3e cycle, Université de METZ, 1979.
- 6a) M. LAMANT, M. LEMOIGNE, Bull. Soc. Chim. Fr. 1144, 1961.
- b) M. FLEISCHAUER, J. Prakt. Chem. 39, 238, 1889
- c) M. WALTHER, K. SCHIKLER, J. Prakt. Chem. 163, 305, 9897.
- 7) W. BROSCHE, R. MANTEUFFEL, Justus Liebig Ann. Chem., 512, 97, 1934.
- 8) E.L. ANDERSON, J.E. CASEY Jr, L.C. GREENE, J.J. LAFFERTY, H.E. REIFF, J. Med. Chem. 7, 259, 1964.
- 9) M.I. LIM, R.S. KLEIN, J.J. FOX, J. Org. Chem., 44, 3826, 1979.
- 10a) A. TAKAMIZAWA, K. HIRAI, Y. SATO, K. TORI, J. Org. Chem., 29, 1740, 1964.
- b) M. TANAKA, M. KIMOTO, K. TOKUYAMA, Chem. Pharm. Bull., 26 (1), 38, 1978.
- c) M. TANAKA, Y. ABE, K. TOKUYAMA, Chem. Pharm. Bull. 26 (5) 1558, 1978.
- 11) W.Y. REN, M.I. LIM, B.A. OTTU, R.S. KLEIN, J. Org. Chem., 47, 4633, 1982.
- 12) La préparation de ce composé se fait en 3 étapes, consulter dans l'ordre :
 - a) H. BREDERECK, F. EFFENBERGER, G. SIMCHEN, Chem. Ber., 96, 1350, 1963.
 - b) H. BREDERECK, F. EFFENBERGER, G. SIMCHEN, Chem. Ber., 98, 1078, 1965.
 - c) H. BREDERECK, G. SIMCHEN, S. REBSDAT, W. KANTLEHNER, P. HORN, R. WAHL, H. HOFFMANN, P. GRIESHABER, Chem. Ber., 101, 41, 1968.
- 13) E.C. TAYLOR, K.S. KARTKE, J. Amer. Chem. Soc. 81, 2454, 1969.
- 14) M. LAMANT, M. LEMOINE, Bull. Soc. Fr. 2150, 1962.
- 15) G. KIRSCH, D. CAGNIANT, P. CAGNIANT, J. Heterocyclic Chem. 19, 443, 1982.
- 16) S.W. SCHNELLER, F.W. CLOUGH, L.E. HARDEE, J. Heterocyclic Chem. 13, 272, 1976.
- 17) S. GRONOWITZ, S. LILJEFORS, Chem. Scripta 13, 39, 1978.
- 18) M. WIERZBICKI, Thèse Docteur-Ingénieur, Université de METZ, 1977.
- 19) G. AH KOW, C. PAULMIER, P. PASTOUR, Bull. Soc. Chim. Fr. 151, 1976.
- 20) J.H. BARKER, P.R. HUDDLESTON, J. Chem. Research (M), 0119-0127 (1980).
- 21) E. PRETSCH, T. CLERC, J. SEIBL, W. SIMON, Spectral Data for structure Determination of Organic compounds - Springer Verlag 1983.
- 22) S. GRONOWITZ, I. JOHNSON, A.B. HORNFELDT, Chem. Scripta, 7, 76, 1975.
- 23) M. SCHNEIDER, Thèse 3e cycle, Université de METZ, 1984.

- 24) G.M. COPPOLA, G.E. HARDTMANN, B.S. HUEGI, J. Heterocyclic Chem. 11, 51, 1974.
- 25) D.P. HEPBURN, H.R. HUDSON, Chem. and Ind. 664, 1974.
- 26) L.M. JACKMAN, S. STERNHELL, Applications of N.M.R. Spectroscopy in Organic Chemistry End Edition 1969, Pergamon Press.
- 27) O. HROMATKA, D. BINDER, ger Offen 2534689, 1976, C.A. 86, 5612.
- 28) D. BINDER, C.R. NOE, Arch. Pharm. 312, 169, 1979.
- 29) N.N. ALEXSEEV, S.V. TOLKIMOV, Khim. Geterotsikl. Soedin, 10, 1424, 1979.
- 30) S.O. LAWESSON, F. FRISELL, Ark. Kemi, 17, 393, 1961.
- 31) S.O. LAWESSON, Ark. Kemi, 13, 387, 1957.
- 32) H. FIESSELMANN, German Patent, 1020641, 1957.
- 33) P.R. HUDDLESTON, J.M. BARKER, Synth. Commun., 9 (8), 731, 1978.
- 34) K. HARTKE, F. MESSNER, Tetrahedron, 28, 875, 1972.
- 35) K. HARTKE, G. GOLZ, Liebigs Ann. Chem., 1644, 1973.
- 36) O. BAYER in HOUBEN, WEYL, Band 7/1V, 46-45, 1954.
- 37) J. BIGGS, P. SYKES, J. Chem. Soc. 1849, 1959.
- 38) K.D. GUNDERMANN, G. PAPE, Chem. Ber., 95, 2076, 1962.
- 39) C. CORRAL, D. LISSAVETZKY, Synthesis 847, 1984.
- 40) M.R. BANKS, J.M. BARKER, P.R. HUDDLESTON, J. Chem. Research (S) 27, 1984.
- 41) C. REICHARDT, Angew. Chem. Int. Ed. 14 (2) 86, 1975.
- 42) C. JUTZ, Iminium Salts in Organic Chemistry, Adv. in Organic Chemistry vol. 9, Part. 1, 225-343, H. BOHME, H.G. VIEHE Editors, John Wiley and Sons.
- 43) C. REICHARDT, KYLONG-YOL YUN, Angew. Chem. Ind. Ed. 21 (1) 65, 1982 et Angew. chem. Suppl. 113-120, 1982.
- 44) Z. ARNOLD, F. SORM, Collect. Czckoslov. Chem. Commun. 23, 452, 1958.
- 45a) C. REICHARDT, E.V. WURTHWEIN, Synthesis, 604, 1973.
b) A. FERWAMAN, W. PRESSLER, C. REICHARDT, Tetrahedron Lett. 3979, 1973.
- 46a) Z. ARNOLD, Collect. Czechoslov. Chem. Comm. 26, 2852, 1961.
b) C. JUTZ, R. KIRCHLEHNER, V.J. SEIDEL, Chem. Ber. 102, 2301, 1969.
- 47) C. JUTZ, E. SCHWEIGER, Chem. Ber., 107, 2383, 1974.
- 48) Z. ARNOLD, Collect. Czekoslov. Chem. Comm. 28, 863, 1963.
- 49) H. BREDERECK, G. SIMCHEN, P. SPETH, Liebigs Ann. Chem. 737, 46, 1970.
- 50) Z. ARNOLD, A. HOLY, Collect. Czekoslov. Chem. Comm., 28, 869, 1963.
- 51) V. DRESSLER, K. BODENDORF, Arch. Pharm. 303, 481, 1970.
- 52) C. REICHARDT, E.V. WURTHWEIN, Chem. Ber. 107, 3454, 1974.

- 53) C. JUTZ, R. KIRSCHLEHNER, *Angew. Chem.* 78, (9) 493, 1966.
- 54) D.H.R. BARTON, G. DRESSAIRE, B.J. WILLES, AGM BARETT, M. PFEFFER,
J.C.S. Perkin I, 665, 1982.
- 55) H. WYNBERG, A. LAGOTHETIS, D. VERLOEG, *J. Amer. Chem. Soc.*, 79, 1972,
1957.
- 56) M. DOWELL, T. JEFFRIES, *J. Org. Chem.*, 36 (8) 1053, 1971.
- 57) M.G. VORONKOV, A.N. PEREFERKOWICH, *Khim. Geterotsikl. Soedin* 6, 1133, 1967.
- 58) J. SCHMITT, A. LESPAGNOL, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 458, 1950.

CONCLUSION

Nous avons pu démontrer que l'application de la condensation de FIESELMANN à divers dérivés α -hydroxyméthyléniques permet l'accès à des thiophènes diversement substitués et fonctionnalisés.

L'extension de ces synthèses aux sélénophènes (et aux tellurophènes) ne pourra se faire qu'en prenant certaines précautions et les conditions optimales de synthèses restent encore à être déterminées.

Une extension en série oxygénée, c'est-à-dire à la synthèse de furannes, à partir de ces α -hydroxyméthylènes est également envisagée.

PARTIE C

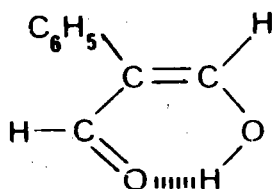
ETUDE SPECTROSCOPIQUE

DES ALDEHYDES MALONIQUES

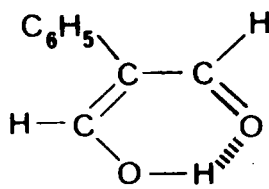
SUBSTITUES ET DE LEURS DERIVES

I - INTRODUCTION

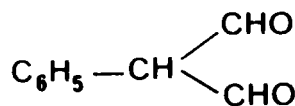
En 1974, COPPOLA et Coll. (1) ont étudié la RMN ^1H du composé 1. Ils ont montré que ce composé existait en solution sous la forme 1b (ou 1b') par opposition à la forme aldéhydique 1a avec un seul signal en RMN ^1H pour le proton "aldéhydique" et pour le proton "oléfinique" :



1b



1b'



1a

Ce phénomène s'explique simplement si l'on considère que le proton qui apparaît à 13 ppm n'est pas lié à un seul des oxygènes de la formule mais se trouve en position équilibrée entre ces deux oxygènes.

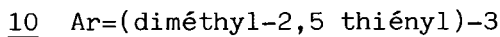
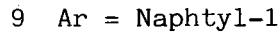
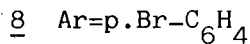
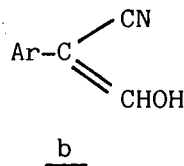
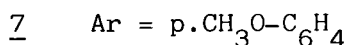
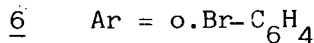
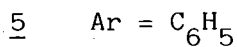
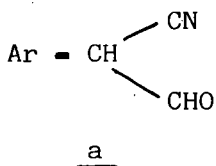
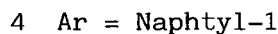
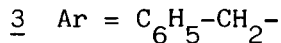
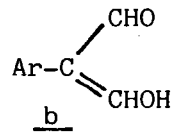
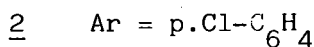
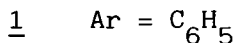
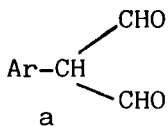
En fait ceci montre que l'on n'a pas un proton aldéhydique et un proton oléfinique mais deux protons qui peuvent avoir à chaque instant des environnements similaires d'où leur déplacement chimique commun.

Le mode d'écriture ci-dessus implique une liaison intramoléculaire forte en solution et donc une stéréoisomérie Z pour ces composés.

Par contre ce même composé 1 a été étudié en 1977 par SEMMINGSEN (2) à l'état solide ; le spectre de rayons X effectué à -162° sur un cristal de ce composé montre une forme énol b avec une stéréoisomérie du type E et des liaisons hydrogènes intermoléculaires (ceci est à comparer au travail publié en 1981 par PIAGGIO et coll. (3) sur l'aldéhyde malonique.

Ces divers résultats ont incité à entreprendre une étude spectroscopique des composés 1 à 4 ainsi que des composés 5 à 10 afin de déterminer en particulier :

- les possibilités d'existence sous les formes aldéhydique a ou énolique b
- l'isomérie Z/E possible pour les formes énoliques
- le problème des liaisons intra ou intermoléculaires



Pour mener à bien cette étude, nous avons utilisé les spectroscopies de RMN ¹H et Infra-rouge mais surtout la spectroscopie de RMN ¹³C.

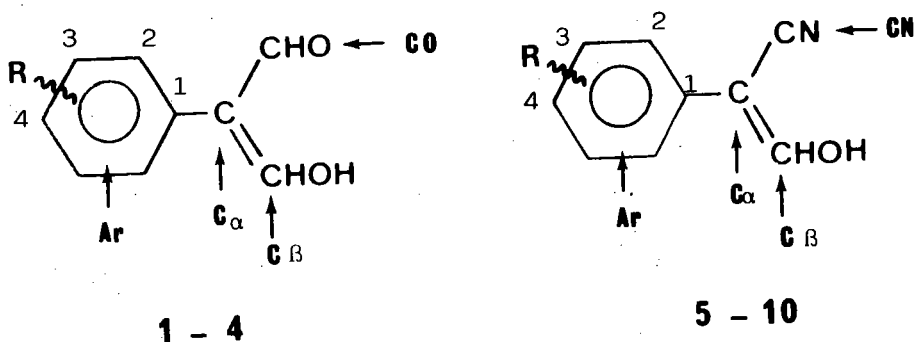
II - ETUDE EN RMN ¹³C DES COMPOSES 1 à 10

A notre connaissance il n'y a aucune donnée dans la littérature concernant la RMN ¹³C des composés étudiés.

Les spectres ont été réalisés sur un appareil BRUCKER fonctionnant à 15,08 MHz. Les déplacements chimiques sont mesurés à partir du TMS à 40°C avec "lock" interne. La faible solubilité de ces produits dans les solvants spectroscopiques usuels nous a obligé à utiliser le DMSO d₆ comme solvant ; malgré ce fait il a été nécessaire de faire en moyenne 10.000 passages pour obtenir un spectre convenable (4).

Les spectres de RMN ¹³C des composés 1 à 10 sont présentés dans les Tableaux I et II ; ces spectres confirment l'existence de façon majoritaire des composés étudiés en solution sous la forme énolique b.

C'est pourquoi nous avons utilisé le code suivant pour nommer les divers carbones (5).



Mode d'attribution des divers carbones et discussion des résultats

L'attribution des divers carbones a été réalisée en comparant des produits identiques dans les deux séries (par exemple 1 et 5) ce qui nous a permis de lever certaines ambiguïtés et en examinant certains résultats de la littérature.

- Dans un premier temps nous avons attribué le carbone du "carbonyle" des composés 1 à 4 ainsi que le carbone du groupe CN des composés 5 à 10.
 pour les composés 1 à 4 on remarque un carbone vers 179 ppm (163 ppm pour le composé 2) correspondant à un carbonyle très fortement chélaté. Cette valeur est à comparer à celles publiées pour l'acétyl acétone(6) (δ CO=201,7 ppm forme cétonique et δ CO=190,9 ppm forme énolique) ainsi que pour d'autres carbonyles (7,8). La présence d'un seul signal vers 179 ppm pour ces composés confirme l'existence, en solution, d'une seule forme énol (Z) et l'absence d'une structure cétonique pure du type a.

- Les groupes CN des composés 5 à 10 ont été facilement attribués par comparaison avec divers composés du type RCN dont les spectres étaient connus^{7,8}. La présence de deux signaux pour chaque composé à environ 117 ppm et 120 ppm confirme l'existence de deux formes isomères. L'absence totale d'un signal carbonyle ainsi que l'examen des autres spectroscopies (voir paragraphe suivant) indiquent que l'on a deux formes énol b de structures Z et E.

Tableau I

RMN ^{13}C dans le DMSO d_6 des composés 1 à 4

Divers carbones	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
$>\text{C}=\text{O}$	179,9	163,0	179,4	179,5
C_α et C_β	120,8	108,6	121,5	121,7
Ar	131,5 C_1 129,5 $\text{C}_{3,5}$ 127,6 $\text{C}_{2,6}$ 126,5 C_4	134,0 $\text{C}_{3,5}$ 133,6 C_4 131,6 C_1 128,3 $\text{C}_{2,6}$	140,5 C_1 128,0 $\text{C}_{2,3}$ $\text{C}_{5,6}$ 125,6 C_4	*133,2 C_1 131,4 C_{10} 129,9 C_9 128,2 C_8 128,0 C_5 127,4 C_4 125,7 C_3 125,6 $\text{C}_{6,7}$ 125,4 C_2
Autres			26,4(CH_2)	

* attributions hypothétiques.

Tableau II

RMN ^{13}C dans le DMSO d_6 des composés 5 à 10

Divers carbones	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
CN E	120,3	120,1	120,7	119,5	122,0	120,1
Z	116,8	116,8	117,4	116,5	119,0	116,9
C_α E	89,8	89,9	89,4	89,0	87,1	84,7
Z	89,6	89,8			86,8	84,1
C_β E	157,9	160,7	156,1	158,8	159,2	157,5
Z	159,5	162,5	158,1	160,3	161,9	160,3
Ar	132,2* C_1 131,6 C_1 129,0 $C_{3,5}$ 128,6 $C_{3,5}$ 126,8 $C_{2,6}$ 126,5 $C_{2,6}$ 124,2 C_4	133,1* C_1 132,8 C_1 132,6 C_3 132,0 C_6 131,4 C_6 130,2 C_4 129,9 C_4 128,3 C_5 127,9 C_5 123,5 C_2	128,0* C_4 125,7 C_1 124,5 $C_{2,6}$ 124,0 $C_{2,6}$ 114,4 $C_{3,5}$ 114,0 $C_{3,5}$	131,7* $C_{3,5}$ 131,5 $C_{3,5}$ 131,0 C_1 128,4 $C_{2,6}$ 126,1 $C_{2,6}$ 119,4 C_4 119,3 C_4	133,4** 131,2 130,5 129,2 128,6 128,2 128,1 127,9 126,7 126,5 126,3 126,2 125,7 124,9 124,3	135,4* C_4 135,0 C_4 et C_1 133,3 C_1 130,9 127,4 C_2 126,5 C_3 126,1 C_3
Autres			55,1 CH_3O (E et Z)			14,6 CH_3 en 2(E et Z) 13,8 CH_3 en 5 (E) 13,4 CH_3 en 5 (Z)

* Il n'est pas possible actuellement d'attribuer les formes E et Z aux carbones du noyau aromatique.

** Pour ce composé nous n'avons attribué ni les carbones ni les formes Z et E.

Par comparaison avec divers résultats de la littérature (7-10) nous avons assigné au carbone du groupe CN en trans du groupe OH le plus fort déplacement chimique. Nous avons ensuite attribué les formes Z et E des autres carbones en comparant leurs intensités à celles relevées pour les carbones du groupe CN.

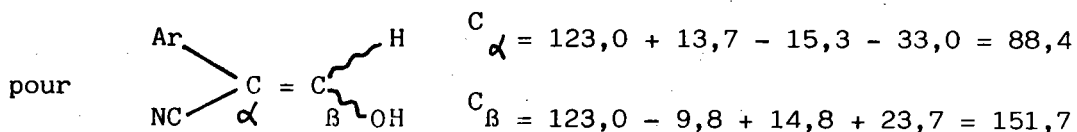
- En ce qui concerne les composés 5 à 10 et afin d'attribuer les carbones C_{α} et C_{β} nous avons fait un calcul empirique très simple concernant l'influence de substituants Ar, CN, OH et CHO sur l'éthylène (Tableau III).

Tableau III

Calcul de l'influence des substituants Ar, CN, OH et CHO sur l'éthylène $CH_2=CH_2$ ($\delta = 123$ ppm).

Composés	δ_{α} en ppm	δ_{β} en ppm
$\begin{array}{c} \diagup C = C \diagdown \\ \alpha \quad \beta \end{array}$		
$\begin{array}{c} H \\ \diagdown \\ C = CH_2 \\ \diagup \\ Ar \end{array}$	136,7 (+ 13,7)	113,2 (- 9,8)
$\begin{array}{c} H \\ \diagdown \\ C = CH_2 \\ \diagup \\ NC \end{array}$	107,7 (- 15,3)	137,8 (+14,8)
$\begin{array}{c} H & & H \\ \diagdown & & / \\ C = & C & \\ \diagup & & \diagdown \\ H & & OH \end{array}$	90,0 (-33,0)	146,7 (+ 23,7)
$\begin{array}{c} H \\ \diagdown \\ C = CH_2 \\ \diagup \\ OHC \end{array}$	136,4 (+ 13,4)	136,0 (+ 13)

Nous avons ensuite fait une addition de l'influence des divers substituants sans tenir compte des structures particulières de nos produits. Ce système très primitif donne toutefois un résultat largement suffisant pour l'attribution. On trouve en effet



Nous avons donc assigné au signal situé vers 89 ppm le carbone α et au signal vers 158 ppm le carbone β . Il faut de nouveau noter que pour ces composés 5 à 10 on a généralement deux signaux pour les carbones α et β ce qui confirme bien l'existence des formes énol Z et E.

- Les carbones des cycles aromatiques ont également été attribués par un calcul de l'influence des substituants (7,8) qu'il nous semble inutile de détailler. Il faut toutefois remarquer que nous n'avons pas pu attribuer les formes Z et E pour les carbones des cycles aromatiques des composés 5 à 10 du fait de la trop grande complexité du problème.

III - ETUDES EN RMN ¹H

Les spectres de RMN ¹H ont été enregistrés à 60 MHz avec le TMS comme référence interne.

Afin de mieux distinguer les divers types de protons et les différentes formes isomères, nous avons utilisé cinq solvants :

- CCl₄, CDCl₃ et (CD₃)₂CO qui permettent de voir tous les protons mais donnent peu de résultats concernant les formes Z et E des composés 5 à 10.
- DMSO d₆ qui ne permet pas de bien distinguer l'hydrogène du OH chélaté mais qui permet de voir les formes isomères Z et E
- CD₃CN qui permet de voir parfois les formes Z et E et qui ne masque pas l'hydrogène du OH chélaté.

Ces spectres de RMN ¹H sont présentés dans les tableaux IV et V.

Tableau IV

RMN ^1H des composés 1 à 4

Composés	Solvants	(en ppm)
<u>1</u>	CDCl_3	7,35 s.large (5H, Ar) 8,63 s (2H, CH) 13 m (1H, OH)*
	$\text{DMSO } d_6$	7,4 m (5H, Ar) 8,53 s (2H, CH)
<u>2</u>	CDCl_3	7,28 et 7,45 d (4H, Ar, J \sim 10Hz) 7,83 s (2H, CH) 13 m (1H, OH)*
<u>3</u>	CDCl_3	3,53 s (2H, CH_2) 7,20 s large (5H, Ar) 8,23 s (2H, CH) 13m (1H, OH)*
<u>4</u>	CDCl_3	7-8m (7H, Ar) 8,53 s (2H, CH) 13m (1H, OH)*

* L'hydrogène du OH apparaît sous forme d'un massif large vers 13 ppm (le déplacement est fonction de la dilution) ; dans le $\text{DMSO } d_6$ cet hydrogène est difficilement discernable.

Tableau V

RMN ^1H des composés 5 à 10

Composés	Solvants	(en ppm)
<u>5</u>	CCl_4 $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	7,37s large (5H, Ar) 7,63s (1H, CH) 8,02 m (1H, OH)* 6,7-7,4 m (6H, Ar et CH) 9,3 m (1H, OH)*
<u>6</u>	$\text{DMSO } d_6$	7,2-8m (4H, Ar) 7,7 s (1H, CH)
<u>7</u>	CDCl_3 $\text{DMSO } d_6$	3,8 s (3H, OCH_3) 6,7-7,8m (5H, Ar et CH) 10,2 m (1H, OH)* 3,77 s (3H, OCH_3) 6,90 d et 6,95d (2H, Ar, $\text{H}_{3,5}$ Z et E) 7,33 d et 7,73 d (2H, Ar, $\text{H}_{2,6}$ Z et E) Pour cet ensemble $J \sim 8\text{Hz}$ 7,53 s (1H, CH Z et E)
<u>8</u>	$\text{DMSO } d_6$	7,3-8,2 m (4H, Ar) 7,73 s (1H, CH)
<u>9</u>	$\text{DMSO } d_6$	7,3-8,3(8H, Ar et CH)
<u>10</u>	$\text{DMSO } d_6$ CD_3CN $\text{DMSO } d_6$	2,35s (CH_3) ; 2,4 s (CH_3) 6,5 s (1H, Ar) ; 7,1s (1H, CH) 10,0 m (1H, OH)* 2,3s (CH_3) ; 2,33s (CH_3) 6,53s et 6,02s (1H, Ar, Z et E) 7,30 s (1H, CH) 8,27 m (1H, OH)* 2,27s (CH_3) ; 2,33s (CH_3) 6,62 et 6,67s (1H, Ar, Z et E) 7,47 s et 7,48 s (1H, CH, Z et E)

*Le déplacement chimique du OH est fonction du solvant et de la dilution; dans le $\text{DMSO } d_6$ cet hydrogène n'apparaît pas distinctement.

Discussion des résultats de la RMN ^1H

- Pour les composés 1 à 4 la RMN ^1H confirme les résultats de la RMN ^{13}C . On constate, pour les composés en solution, la présence de la seule forme énol Z avec un hydrogène (13 ppm) en position équilibrée entre les 2 oxygènes (1).

- Pour les composés 5 à 10 l'utilisation de divers solvants nous a permis de mettre en évidence les protons des deux formes Z et E en particulier pour les produits 7 et 10.

Toutefois la très faible différence de déplacement chimique entre un hydrogène d'une forme Z et celui d'une forme E ne permet pas de faire une attribution¹¹

- La différence de déplacement chimique pour le OH entre les composés 1 - 4 (vers 13 ppm) et les composés 5 - 10 (vers 8 - 10 ppm) confirme la différence d'environnement du OH de ces deux types de composés.

. Enfin pour l'ensemble des produits la RMN ^1H confirme l'existence des formes énol b et l'absence en solution des formes aldéhydiques a.

IV - ETUDES EN INFRA-ROUGE *

Les spectres IR des composés étudiés ont été enregistrés sur un appareil PERKIN-ELMER GP4 en utilisant les produits soit à l'état solide soit en solution.

Composés 1 à 4 (Tableau VI)

PAGGIO et coll.(3) ont montré que le malonaldéhyde est en réalité un aldéhyde énol qui présente des liaisons O...H intermoléculaires à l'état solide et intramoléculaires en solution.

Nous avons observé un phénomène analogue avec les composés 1, 3 et 4 (le composé 2 n'est pas étudié) et le tableau VI montre ces analogies.

En effet les spectres des solides présentent tous deux bandes fortes souvent larges vers 1570 cm^{-1} et 2560 cm^{-1} provenant respectivement des vibrations

$\nabla\text{C=O}$ et ∇OH fortement liées ; il a été montré que ces interactions très fortes provenaient bien d'un phénomène intermoléculaire (3,12,13).

* Cette étude a été faite par G. ANDRIEU, Université de CAEN. Qu'il me soit permis de le remercier vivement ici.

Tableau V

RMN ^1H des composés 5 à 10

Composés	Solvants	(en ppm)
<u>5</u>	CCl_4 $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	7,37s large (5H, Ar) 7,63s (1H, CH) 8,02 m (1H, OH)* 6,7-7,4 m (6H, Ar et CH) 9,3 m (1H, OH)*
<u>6</u>	$\text{DMSO } d_6$	7,2-8m (4H, Ar) 7,7 s (1H, CH)
<u>7</u>	CDCl_3 $\text{DMSO } d_6$	3,8 s (3H, OCH_3) 6,7-7,8m (5H, Ar et CH) 10,2 m (1H, OH)* 3,77 s (3H, OCH_3) 6,90 d et 6,95d (2H, Ar, $\text{H}_{3,5}$ Z et E) 7,33 d et 7,73 d (2H, Ar, $\text{H}_{2,6}$ Z et E) Pour cet ensemble $J \sim 8\text{Hz}$ 7,53 s (1H, CH Z et E)
<u>8</u>	$\text{DMSO } d_6$	7,3-8,2 m (4H, Ar) 7,73 s (1H, CH)
<u>9</u>	$\text{DMSO } d_6$	7,3-8,3(8H, Ar et CH)
<u>10</u>	$\text{DMSO } d_6$ CD_3CN $\text{DMSO } d_6$	2,35s (CH_3) ; 2,4 s (CH_3) 6,5 s (1H, Ar) ; 7,1s (1H, CH) 10,0 m (1H, OH)* 2,3s (CH_3) ; 2,33s (CH_3) 6,53s et 6,02s (1H, Ar, Z et E) 7,30 s (1H, CH) 8,27 m (1H, OH)* 2,27s (CH_3) ; 2,33s (CH_3) 6,62 et 6,67s (1H, Ar, Z et E) 7,47 s et 7,48 s (1H, CH, Z et E)

*Le déplacement chimique du OH est fonction du solvant et de la dilution; dans le $\text{DMSO } d_6$ cet hydrogène n'apparaît pas distinctement.

Discussion des résultats de la RMN ^1H

- Pour les composés 1 à 4 la RMN ^1H confirme les résultats de la RMN ^{13}C . On constate, pour les composés en solution, la présence de la seule forme énol Z avec un hydrogène (13 ppm) en position équilibrée entre les 2 oxygènes (1).

- Pour les composés 5 à 10 l'utilisation de divers solvants nous a permis de mettre en évidence les protons des deux formes Z et E en particulier pour les produits 7 et 10.

Toutefois la très faible différence de déplacement chimique entre un hydrogène d'une forme Z et celui d'une forme E ne permet pas de faire une attribution¹¹

- La différence de déplacement chimique pour le OH entre les composés 1 - 4 (vers 13 ppm) et les composés 5 - 10 (vers 8 - 10 ppm) confirme la différence d'environnement du OH de ces deux types de composés.

. Enfin pour l'ensemble des produits la RMN ^1H confirme l'existence des formes énol b et l'absence en solution des formes aldéhydiques a.

IV - ETUDES EN INFRA-ROUGE *

Les spectres IR des composés étudiés ont été enregistrés sur un appareil PERKIN-ELMER GP4 en utilisant les produits soit à l'état solide soit en solution.

Composés 1 à 4 (Tableau VI)

PAGGIO et coll.(3) ont montré que le malonaldéhyde est en réalité un aldéhyde énol qui présente des liaisons O....H intermoléculaires à l'état solide et intramoléculaires en solution.

Nous avons observé un phénomène analogue avec les composés 1, 3 et 4 (le composé 2 n'est pas étudié) et le tableau VI montre ces analogies.

En effet les spectres des solides présentent tous deux bandes fortes souvent larges vers 1570 cm^{-1} et 2560 cm^{-1} provenant respectivement des vibrations $\nu\text{C=O}$ et νOH fortement liées ; il a été montré que ces interactions très fortes provenaient bien d'un phénomène intermoléculaire (3,12,13).

*Cette étude a été faite par G. ANDRIEU, Université de CAEN. Qu'il me soit permis de le remercier vivement ici.

Tableau VI

Spectres IR dans la région 1500-4000 cm^{-1} des composés 1, 3, 4

$\begin{array}{c} \text{CHO} \\ \\ \text{H}-\text{C} \\ \\ \text{CHOH} \end{array}$ solide selon (3)	<u>1</u>		<u>3</u>		<u>4</u>		Attributions
	solide	solution (a)	solide	solution (b)	solide	solution (b)	
	2960m 2840m	3080f 3060tf 3023f	3100 à 2900m	3200 à 3000m 2920m	3060m 2970m 2880m	3060 à 3000m	✓ C-H aromatique
		2855f		2855m		2860m	✓ O-H lié (intra)
2420 F.L. 2360 F.L.	2560F		2520F.L		2640L		✓ O-H lié (inter)
1695 f 1600 e	1645f 1605m	1650tF 1600e	1660f 1625f 1600f	1645tF 1597e 1580f	 1624F 1590m 1582m	1652e 1648F 1632e 1574L	✓ C=O lié (intra) et ✓ C=C
1575 F	1575L		1550F.L		1564L		✓ C=O lié (inter)

(a) dans CCl_4

(b) dans CHCl_3

F : forte ; f : faible ; L : large ; m : moyenne ; e : épaulement.

Tableau VII (a)

Spectres IR dans la région 1500-4000 cm^{-1} des composés 5 à 10

<u>5</u>		<u>6</u>		<u>7</u>		<u>8</u>		<u>9</u>		<u>10</u>		Attributi
Solide	Solution	Solide	Solution	Solide	Solution	Solide	Solution	Solide	Solution	Solide	Solution	
3120F.L 3045m 3000e 2734m 2643f		3100F.L 3050F 3014F 2762m 2744m		3148F.L 2838f 2700f		3100F.L 3050m 3026m 2724m		3120F.L 2744f 2730f		3158F 3062f 2920f 2855f		✓OH et ✓CH
2235m 2225e	2205m	2226F 2208	2203	2228eF 2216F	2218 2210F	2250e 2222F	2220eF 2210F	2213F	2208F	2231F 2200	2118F	✓CN
1645F 1582m	1651m 1647m 1615f 1600m	1652F 1640F	1650F* 1620m	1641F 1610m 1570m	1650F 1610F 1576m	1643F 1490F	1648F 1613f	1650F 1638F	1650F	1654F 1644F	1650F 1619m 1564	✓C=C et ✓C=C Ar

(a) solution dans le THF (voir les sigles Tableau VI)

* plusieurs bandes

En solution ces bandes sont remplacées par deux raies situées respectivement à 1650 cm^{-1} et 2855 cm^{-1} , ceci correspond bien à une géométrie imposée par une liaison intramoléculaire (2,12,13).

Pour les produits 1 à 4 l'infrarouge montre donc une forme énol E à l'état solide et une forme chélatée Z en solution.

Composés 5 à 10 (Tableau VII)

Ces composés se présentent essentiellement sous la forme énol(14,15) et on observe en infrarouge une analogie entre les spectres à l'état solide et en solution.

Vers 3100 cm^{-1} la bande forte et élargie provient du ν OH et le fort abaissement dans cette région est probablement lié à la conjugaison C=C-OH. Vers 2220 cm^{-1} on observe la bande ν CN attendue et vers 1650 cm^{-1} une raie intense attribuée au vibreur ν C=C.

Pour ces composés l'I.R. ne peut pas donner de renseignements très précis concernant l'isomérie Z/E à laquelle vient s'ajouter l'isomérie de conformation du cycle aromatique lorsque celui-ci est asymétrique (on peut toutefois dans certains cas supposer la présence de deux isomères.

V - REMARQUE

Nous avons enregistré le spectre de RMN ^{13}C du composé 1 à l'état solide (16). Ce spectre présente les cinq signaux suivants :

$$\delta \text{ (ppm)} = 124,7 - 128,2 - 130,6 - 171,2 - 195,3.$$

Nous pensons que le signal à 195,3 correspond au "carbonyle" de la forme énol E² avec des liaisons hydrogène intermoléculaires.

Pour le signal à 171,2 ppm deux hypothèses peuvent être avancées :

- ce signal peut correspondre au "carbonyle" de la forme énol Z ; dans ce cas les signaux entre 124,7 ppm et 130,6 ppm correspondraient non seulement aux carbones du cycle aromatique mais également aux carbones éthyléniques. Par rapport au spectre de rayons X la présence de ces deux formes E et Z s'expliquerait par la différence de température (-162° dans un cas et $+40^\circ$ dans l'autre).

- ce signal peut correspondre aux carbones C α et C β de la forme énol E avec encore une fois deux possibilités b et b' mais dans ce cas les liaisons "hydrogène" seraient intermoléculaires.

Nous pensons que la première hypothèse est la plus vraisemblable compte tenu du déplacement chimique observé.

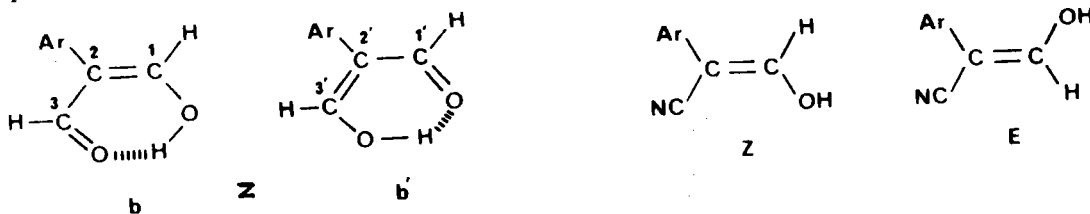
VI - CONCLUSION

Pour les composés étudiés et lorsqu'ils sont en solution, on peut tirer les enseignements suivants.

La forme énol Z est la seule identifiable avec les diverses spectroscopies pour les composés 1 à 4. Cette forme énol Z se caractérise par un équilibre permanent entre les deux structures figées b et b' ce qui permet de comprendre la présence dans le spectre de RMN ¹³C :

- d'un carbone type carbonyle fortement chelaté (C₃ et C₁),
- d'un seul signal pour les carbones éthyléniques (C₁, C₂ et C₂', C₃').

Ce phénomène propre aux composés 1 à 4 disparaît si l'on introduit un groupe CN dans la molécule. Ainsi pour les composés 5 à 10 on peut distinguer deux formes énol isomères Z et E. La proportion de composé Z est généralement supérieure à celle de E.



Afin de compléter notre étude générale sur l'influence d'un système XR (OR, SR, NR²) sur un composé éthylénique(17) en RMN ¹³C nous préparons actuellement les éthers méthyliques (CHOH → CHOCH₃) des composés 1 à 4 et nous publierons ultérieurement les résultats de ces travaux.

D'une façon générale les formes énols tautomères sont souvent stabilisées par une liaison hydrogène intramoléculaire forte (18).

Les mesures réalisées par RMN ¹³C sur ces types d'équilibres "céto-énolique" posent également le problème du mode de réponse de chaque type de carbone.

En effet l'intensité d'un signal est directement liée au N.O.E. et donc à l'intervalle entre deux impulsions (3 à 5 s dans notre cas). Pour l'ensemble des composés 1 à 10 les structures théoriques possibles du type a n'ont jamais été identifiées par RMN ¹³C. Cette forme a pouvait donc éventuellement ne pas être observée à cause du mode de fonctionnement de la RMN ¹³C. Nous rejetons en fait cette hypothèse car les autres spectroscopies mettent également en évidence l'absence de cette forme a.

Tous ces résultats ont donné lieu à une publication (18).

BIBLIOGRAPHIE

1. G.M. COPPOLA, G.E. HARDTMANN et B.S. HEGI, J. Heterocyclic Chem., 11, 51 (1974).
2. D. SEMMINGSEN Acta Chem. Scand. B31, 114 (1977).
3. P. PIAGGIO, M. RUI et G. DELLEPIANE, J. Molecular Structure 75, 171 (1981).
4. Ces indications montrent qu'il était difficile d'obtenir les constantes de couplage pour ces produits. Des mesures de ce type auraient nécessité des crédits disproportionnés par rapport au but à atteindre.
5. Pour les composés 1 à 4 les appellations C α et C β ne servent à rien ; nous les avons toutefois conservées par analogie avec les composés 5 à 10.
- 6a. J.B. STOTHERS et P.C. LAUTERBUR, Can. J. Chem. 42, 1563 (1964).
- 6b. T. MAIER et F. CAVAGNA, Angew. Chem. Suppl. p. 1246 (1982).
7. J.B. STOTHERS, Carbon -13 NMR Spectroscopy - Academic press (1972).
8. G.C. LEVY et G.I. NELSON Carbon-13 NMR for organic chemists, Wiley Interscience (1972).
9. J.L. RIPPOL Nouveau Journal de chimie 3, 195 (1979).
10. M.P. STROBEL, C.G. ANDRIEU, D. PAQUER, M. VALEUX et C.C. PHAM, Nouveau Journal de chimie 4, 101 (1980).
11. U.E. WATTER, C. PASCUAL, F. PRETSCH, A. PROSS, W. SIMON et S. STERNHELL, Tetrahedron 25, 691 (1969).
Ces règles empiriques de calcul doivent être manipulées avec les plus grandes précautions car elles donnent parfois des résultats inversés en particulier lorsque le carbone sp² porte un oxygène (voir référence 10).
12. J. CATALAN, M. YANEZ et J.I. FERNANDEZ-ALONSO, J. Am. Chem. Soc., 100, 6917 (1978).
13. W.O. GOERGE et V.G. MANSELL, Spectro Chimica Acta 24A, 145 (1968).
14. M. CARIOU, Bull. Soc. Chim. Fr., 198 (1969).
15. L. ASPART-PASCOT et J. LEMATRE, Bull. Soc. chim. Fr., 483 (1971).
16. Nous tenons à remercier vivement la Société BRUCKER qui a réalisé dans son laboratoire ce spectre à l'état solide.
17. D. BARILLIER, M.P. STROBEL, L. MORIN et D. PAQUER, Tetrahedron 39, 767 (1983).
18. G. KIRSCH, J.L. MIELOSZYNSKI, D. PAQUER, C.G. ANDRIEU, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 102, 489, 1983.

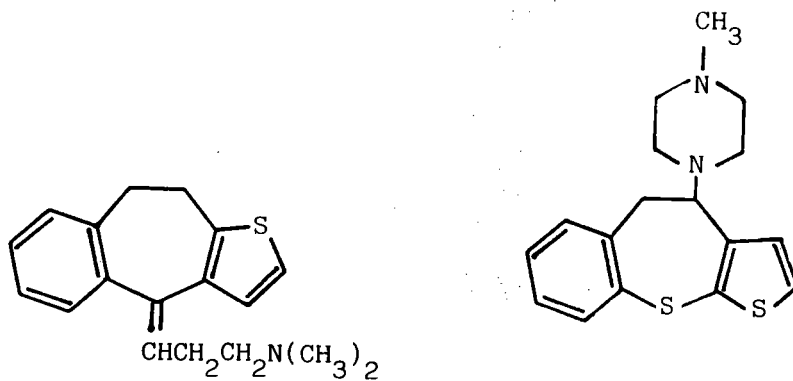
PARTIE II
SYSTEMES POLYHETEROCYCLIQUES
SEMI AROMATIQUES

Systèmes polyhétérocycliques semiaromatiques : Thiinnes, thiépinnes, thiocinnes, séléniines, sélénépinnes.

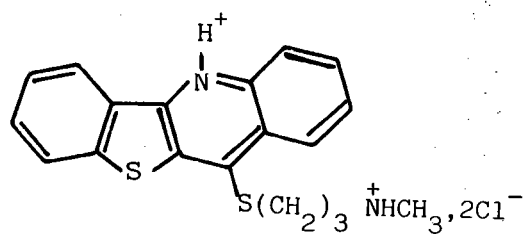
INTRODUCTION

L'un des domaines de la Chimie Hétérocyclique particulièrement développé au cours des quinze dernières années concerne l'élaboration de systèmes polyhétérocycliques aromatiques ou semi aromatiques. Si la recherche de nouvelles méthodes de synthèse liée aux études structurales (spectroscopie - chimie quantique) et de réactivité chimique a été l'une des motivations qui ont conduit aux très nombreux travaux publiés dans ce domaine, l'objectif principal demeure l'élaboration de molécules actives en chimie médicamenteuse. Il est hors de notre propos de présenter ici une étude bibliographique exhaustive dans ce domaine. Seuls quelques exemples de molécules actives sont présentés dans le tableau I.

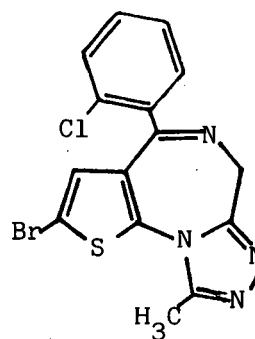
Tableau I - Quelques exemples de systèmes polyhétérocycliques à activité médicamenteuse reconnue.



Série tricyclique



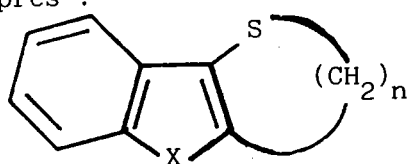
Série tétracyclique



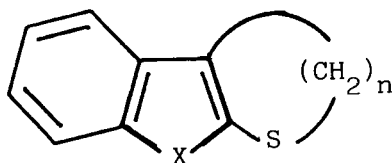
Thiénodiazépinne

On constate l'intérêt suscité par les molécules contenant un noyau thiophénique ce qui a entraîné le développement des recherches sur la mise au point de nouvelles méthodes de synthèses (lithiation directe, ou par interconversion halogène-métal, formylation et chloroformylation selon VILSMEIER-HAACK, amination via la méthode de GEWALD, hydroxylation par la voie des acides boroniques ou du perbenzoate de tertiobutyle etc....).

La deuxième partie de notre Mémoire de Thèse est consacré aux travaux que nous avons réalisés dans le domaine des systèmes bi ou tricycliques condensés, polyhétérocycliques dans la série des chalcogènes : oxygène, soufre et sélénium. Ces travaux font suite à notre thèse de IIIème cycle au cours de laquelle nous avons étudié la synthèse des composés tricycliques de structure ci-après :

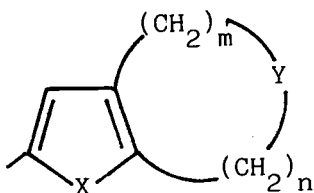


$n = 3, 4$



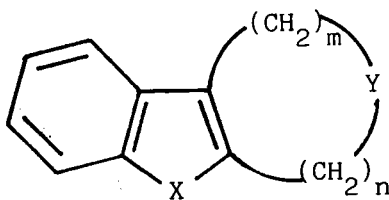
$X = O, S, Se$

Nous avons étendu cette première étude aux composés de formules générales :

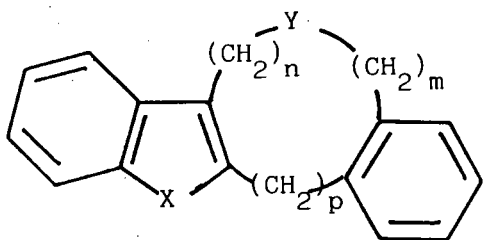


$X = O, S ; Y = S$

$n = 0, 1, 2, 3, m = 3, 4$

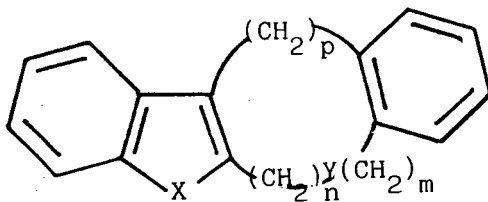


$X = O, S, Se ; Y = S, Se$



$X = S \quad Y = S$

$n = 0 ; m = 1 ; p = 1$

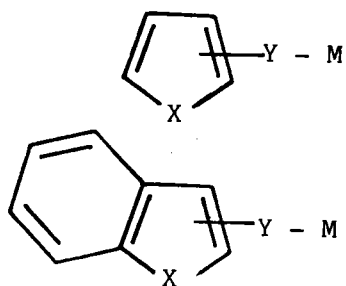


$X = O, S, ; Y = S$

$n = 0, 1 ; m = 0, 1 \quad p = 1$

Ceci nous a conduit à mettre en oeuvre deux voies générales de synthèse :

I) Lorsque l'hétéroatome Y est conjugué au système hétérocyclique aromatique (n=0 ou m=0), le point de départ est un composé organométallique (le plus souvent un organo-lithié) de formule générale :

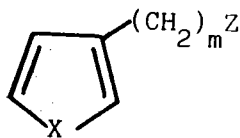
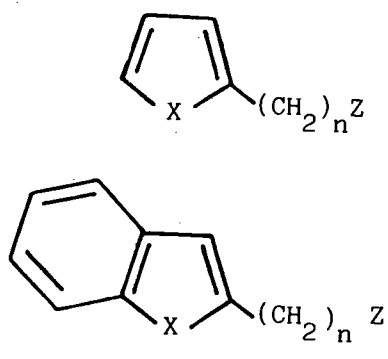


M = Li, Na

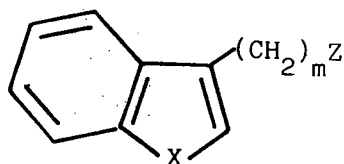
X = O, S, Se

Y = S, Se

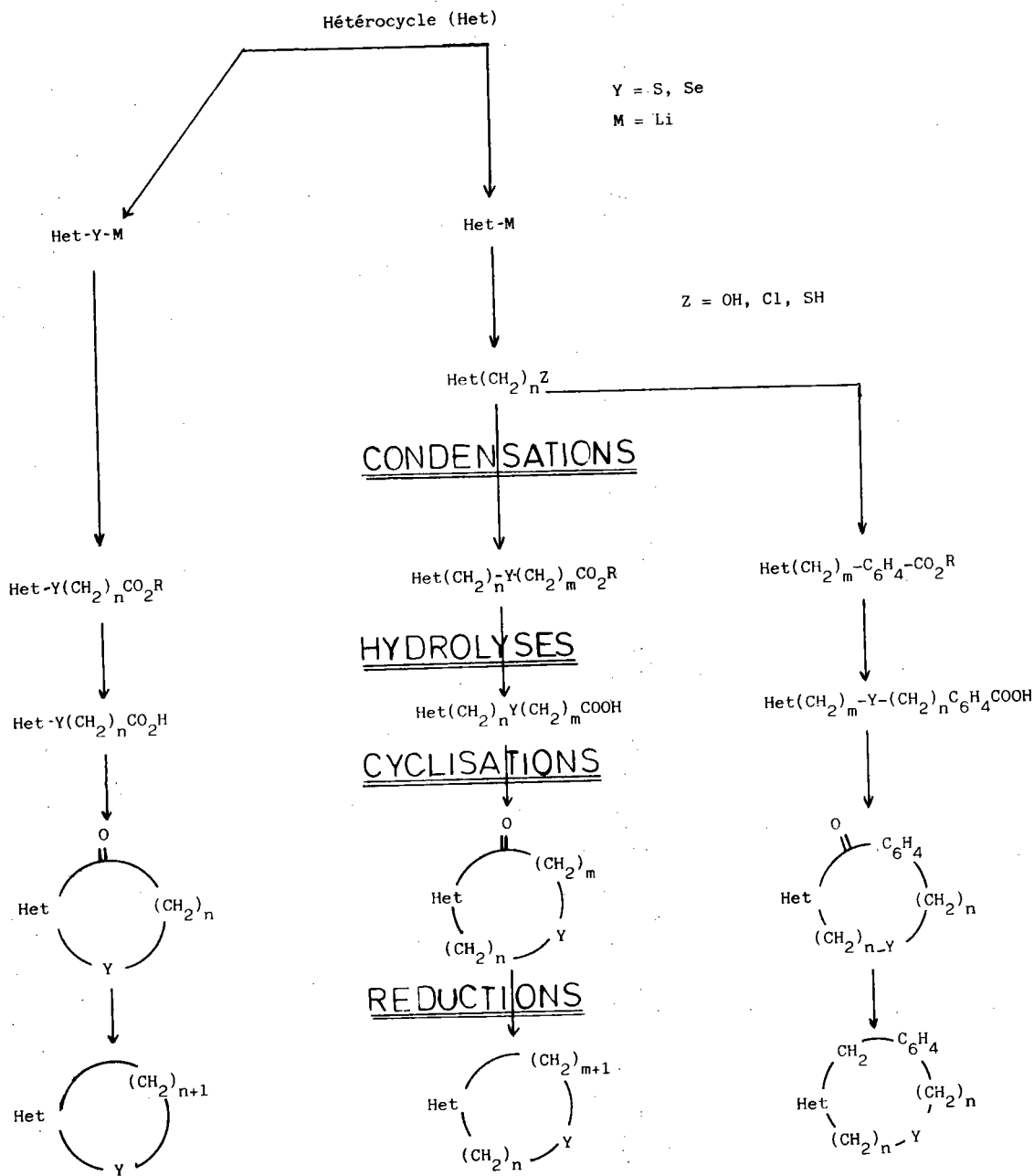
II) Dans tous les cas où l'hétéroatome Y n'est pas conjugué au système hétérocyclique aromatique (n ≠ 0 ou m ≠ 0), le point de départ est un dérivé - halo alcoylé de ce dernier, de formule générale :



Z = Br, Cl



Le schéma réactionnel des deux voies de synthèse peuvent se résumer ainsi :



Tous ces travaux ayant été publiés nous ne redevelopperons pas chaque partie mais nous présentons les mémoires tels qu'ils ont été publiés par ordre chronologique.

Nous complétons ces mémoires par une partie expérimentale donnant le détail des réactions mises en jeu.

CHIMIE ORGANIQUE. — *Synthèses à partir du chlorométhyl-2 benzo [b] furanne* : dihydro-3.4 1 H thiino [3.4-b] [1] benzofuranne, 1 H-thiino [3.4-b] [1] benzofuranne et leurs dérivés ; dihydro-6.12 oxo-12 benzothiépino [3.4-b] [1] benzofuranne. Note (*) de MM. Paul Cagniant et Gilbert Kirsch, transmise par M. Georges Champetier.

Les auteurs étudient la préparation et la cyclisation des acides [benzo [b] furyl-2 méthyl mercapto] acétique, α -[benzo [b] furyl-2 méthyl mercapto] propionique, β -[benzo [b] furyl-2 méthyl mercapto] propionique, réalisant après réduction des composés oxo obtenus la synthèse du dihydro-3.4 1 H thiino [3.4-b] [1] benzofuranne et de son dérivé méthylé en 3 ; les thiinnes correspondantes sont obtenues par déshydratation de l'alcool en 4 ; par contre la synthèse du tétrahydro-1.2.3.5 thiépino [3.4-b] [1] benzofuranne n'a pu être effectuée. A partir du chlorométhyl-2 benzo [b] furanne la synthèse du dihydro-6.12 benzothiépino [3.4-b] [1] benzofuranne n'a pu être menée à son terme ultime.

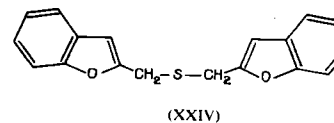
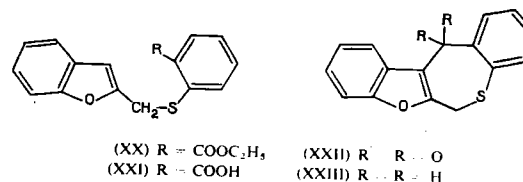
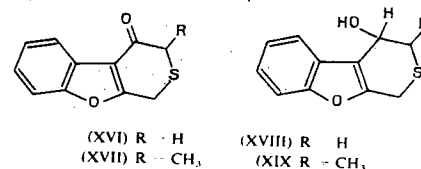
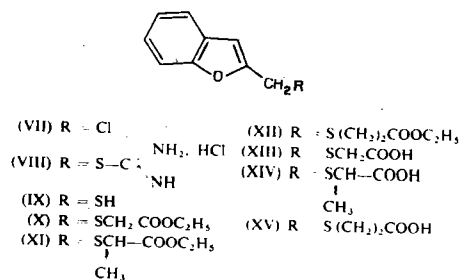
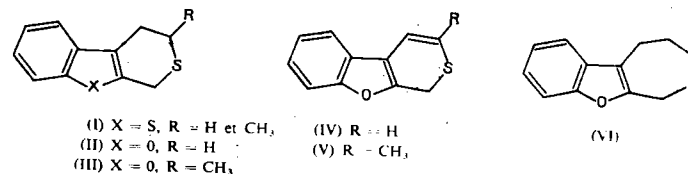
Dans la série benzo [b] thiophénique la dihydro-3.4 1 H [1] benzo thiéno [2.3-c] thiinne (I) et certains dérivés ont été récemment préparés ^{(1), (2)}, par contre en série benzo [b] furannique aucune étude analogue n'a encore été effectuée. Dans la présente Note nous décrivons nos recherches dans la série 1 H-thiino [3.4-b] [1] benzofurannique : en partant du chlorométhyl-2 benzo [b] furanne (II) ^{(3), (4)} par réaction avec la thiourée et par l'intermédiaire de (VIII) ⁽⁴⁾ nous accédons avec un bon rendement au [benzo [b] furyl-2 méthyl] thiol (IX) qui, sodé dans l'éthanol et condensé avec le bromacétate d'éthyle, l' α -bromopropionate d'éthyle et le β -bromopropionate d'éthyle, donne respectivement le [benzo [b] furyl-2 méthyl mercapto] acétate d'éthyle (X), le α -[benzo [b] furyl-2 méthyl mercapto] propionate d'éthyle (XI) et le β -[benzo [b] furyl-2 méthyl mercapto] propionate d'éthyle (XII). Les acides correspondants (XIII), (XIV) et (XV) sont facilement obtenus par hydrolyse alcaline et convertis en les chlorures d'acides correspondants, au moyen de SOCl_2 .

La cyclisation de ces chlorures a été conduite dans les conditions usuelles (CS_2 - SnCl_4 à 0°) et donne les cétones attendues (XVI) et (XVII) : dihydro-3.4-oxo-4 1 H thiino [3.4-b] [1] benzofuranne et son dérivé méthylé en 3, par contre le chlorure de l'acide (XV) est entièrement résinifié ; la synthèse du tétrahydro-1.2.3.5 thiépino [3.4-b] [1] benzofuranne (VI) n'est pas réalisable par cette voie. Le passage aux hétérocycles (II) et (III) se fait seulement au moyen du mélange LiAlH_4 - AlCl_3 ⁽⁵⁾, la technique de Minlon conduisant à la destruction de la molécule [dégradation alcaline des aryl-3 benzo [b] furannes de W. B. Whalley ⁽⁶⁾].

La réduction des cétones (XVI) et (XVII) au moyen de NaBH_4 conduit aux alcools (XVIII), (XIX) attendus, déshydratés facilement (1 goutte d'APP sous grand vide) avec 80 % de rendement respectivement en 1 H-thiino [3.4-b] [1] benzofuranne (V) et son dérivé méthylé en 3 (V).

Pour accéder aux dérivés [1] benzothiépino [3.4-b] benzofuranniques nous avons condensé le chlorométhyl-2 benzo [b] furanne (VII) avec le thiosalicylate d'éthyle sodé au sein de l'éthanol absolu : le [benzo [b] furyl-2 méthyl mercapto]-2 benzoate d'éthyle (XX) est saponifié en l'acide (XXI) correspondant dont le chlorure est cyclisé avec 90 % de rendement (CS_2 - SnCl_4) en dihydro-6.12 oxo-12 benzothiépino [3.4-b] [1] benzofuranne (XXII). Ce composé n'a pu être réduit par LiAlH_4 - AlCl_3 en dihydro-6.12 benzo [3.4-b] [1] benzofuranne.

La structure des composés décrits a été vérifiée par analyse centésimale et spectrographie ultraviolette, infrarouge et de RMN ⁽⁷⁾.



DESCRIPTION DES COMPOSÉS NOUVEAUX OBTENUS :

(VII) préparé selon ⁽¹⁾ à partir du carbéthoxy-2 benzo [b] furanne, paillettes incolores, vésicantes et lacrymogènes (éther de pétrole). F 36° [F 35-36° ⁽³⁾].

(VIII) C₁₆H₁₁ClOSN₂, paillettes incolores (alcool). F 205°, [F 194-196°] ⁽⁴⁾.

(IX) C₉H₈OS. huile incolore d'odeur désagréable. d_4^{20} 1,191, n_D^{20} 1,6228, nous avons isolé comme sous-produit de la synthèse de (IX) le composé (XXIV) C₁₁H₁₁O₂S, paillettes incolores (alcool). F 73° (obtenu avec 20% de rendement).

(X) C₁₃H₁₄O₃, huile incolore. d_4^{20} 1,193, n_D^{20} 1,5746; acide correspondant (XIII), C₁₁H₁₀O₃S; huile visqueuse. n_D^{20} 1,6063. amide de cet acide C₁₈H₁₄O₂SN, paillettes incolores (benzène-éther de pétrole), F 132°.

(XI) C₁₄H₁₆O₃S, huile incolore. d_4^{20} 1,165, n_D^{20} 1,5651. acide correspondant C₁₂H₁₂O₃S, huile incolore visqueuse, n_D^{20} 1,5995. amide correspondant C₁₂H₁₁O₂SN, paillettes incolores (benzène-éther de pétrole). F 106°.

(XII) C₁₄H₁₆O₃S, huile visqueuse; acide correspondant (XV) C₁₂H₁₂O₃S paillettes incolores (benzène-éther de pétrole). F 63°; amide de cet acide C₁₂H₁₃O₂SN, paillettes incolores (benzène-éther de pétrole). F 93°.

(XVI) C₁₁H₈O₂S, aiguilles incolores (alcool). F 105,5°.

(XVII) C₁₂H₁₀O₂S, aiguilles incolores (alcool). F 102°; dinitro-2.4 phénylhydrazone C₁₈H₁₄O₂SN₄, paillettes rouges (alcool-benzène). F_{inst} 274°.

(XVIII) C₁₁H₁₀O₂S, aiguilles incolores (benzène-éther de pétrole), F 113°; phényluréthane de cet alcool C₁₈H₁₂O₂SN, paillettes incolores (benzène-éther de pétrole), F 203°.

(XIX) C₁₂H₁₂O₂S, paillettes incolores (alcool). F 125°.

(II) C₁₁H₁₀OS, paillettes incolores (alcool). F 95° [F 94,4-95 ⁽⁸⁾ obtenu par la méthode de Shéradsky ⁽⁹⁾ et dénommé par erreur 1,2-dihydro-1 H-thiopyranno [3,4-b] benzofuranne ⁽⁹⁾], complexe avec la trinitro-2.4.7 fluorénone C₂₄H₁₄O₈SN₃ aiguilles orangées (alcool absolu). F 80°.

(III) C₁₂H₁₂OS, paillettes incolores (alcool) F 65°; picrate C₁₈H₁₅OS₈N₃, paillettes brunes (alcool absolu). F 72°; complexe avec la trinitro-2.4.7 fluorénone C₂₅H₁₅O₈SN₃, paillettes brun foncé (alcool absolu). F_{inst} 126°.

(IV) C₁₁H₈OS, paillettes incolores (MeOH), F 79°, s'oxydant avec résinification à l'air et à la lumière; picrate C₁₇H₁₁O₈SN₃, paillettes grenat (alcool absolu) F 98,5°; complexe avec la trinitro-2.4.7 fluorénone C₂₄H₁₄O₂SN₃ aiguilles brun foncé (alcool absolu), F 131°.

(V) C₁₂H₁₀OS, paillettes incolores instables (alcool). F 60°; picrate C₁₈H₁₃O₈SN₃, paillettes brun rouge (alcool absolu), F 86,5°; complexe avec la trinitro-2.4.7 fluorénone C₂₅H₁₅O₈SN₃ paillettes brun foncé (alcool absolu), F 126°.

(XX) C₁₆H₁₆O₃S, E₂₅ 235° huile jaune cristallisant, paillettes incolores (alcool), F 69°; acide correspondant C₁₆H₁₂O₃S, paillettes incolores (alcool), F 210,5°; amide correspondant C₁₆H₁₃O₂SN, paillettes incolores (benzène), F 169°.

(XXII) C₁₆H₁₀O₂S, paillettes incolores (benzène-alcool), F 117°.

(*) Séance du 5 août 1974.

⁽¹⁾ P. CAGNIANT. *Comptes rendus*, 271, série C, 1970, 1086.

⁽²⁾ Th. E. YOUNG et C. R. HAMEL. *J. Org. Chem.*, 35, 1970, p. 817.

⁽³⁾ R. GAERTNER. *J. Amer. Chem. Soc.*, 73, 1951, p. 4400.

⁽⁴⁾ A. L. MNDZHOYAN et A. A. AROYAN. *Izv. Akad. Nauk. Arm. SSR. Khim. Nauki*, 14, 1961, p. 591; *Chem. Abstr.*, 58, 5606, 1963.

⁽⁵⁾ J. M. BREWSTER et H. O. BAYER. *J. Org. Chem.*, 29, 1964, p. 105.

⁽⁶⁾ W. B. WHALLEY et G. LLOYD. *J. Chem. Soc.*, 1956, p. 3213.

⁽⁷⁾ D. CAGNIANT, P. CAGNIANT et G. KIRSCH (à paraître au *Bull. Soc. Chim. Fr.*).

⁽⁸⁾ L. A. ARSANOVA, N. F. KUCHEROVA et V. A. ZAGOREVSKII. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* (3), 1973, p. 315.

⁽⁹⁾ T. SHERADSKY. *Tetrah. Lett.*, 1966, p. 5225.

Université de Metz.
Laboratoire de Chimie organique.
Synthèse et réactivité des Hétérocycles.
Ile du Sauley, 57000 Metz.

CHIMIE ORGANIQUE. — Synthèses à partir du benzo [b] furyl-2 lithium et de ses dérivés : dihydro-4.5 et tétrahydro-1.2.4.5 thiépinno [4.5-b] [1] benzofurannes, dihydro-5.6 et tétrahydro-1.2.5.6 3 H-thiocinno [4.5-b] [1] benzofurannes. Note (*) de MM. Paul Cagniant et Gilbert Kirsch, présentée par M. Georges Champetier.

A partir de l'oxiranne et du benzo [b] furyl-2 lithium, les méthodes usuelles conduisent aux (benzo [b] furyl-2) éthanols, aux thiols et aux acides β -(benzo [b] furyl-2) éthyl thioalcanoïques attendus.

La cyclisation des chlorures de ces acides se fait dans les conditions habituelles, sans contraction de cycle et avec des rendements variables. La réduction des cétones avec NaBH_4 et $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ conduit respectivement aux composés indiqués dihydrés et tétrahydrés.

Nous avons indiqué précédemment (1) qu'à partir du benzo [b] furyl-2 lithium on accédait, en deux étapes, aux thiéno [2.3-b] [1] benzofurannes.

Dans la présente Note nous préparons les β -(benzo [b] furyl-2) éthanols (I) par action de l'oxyde d'éthylène sur le benzo [b] furyl-2 lithium et ses dérivés méthylé, méthoxylé et chloré en-5 (rendements de 45 à 62 %). Les chlorures correspondants sont facilement obtenus (70 à 75 % de rendement) $[\text{SOCl}_2, (\text{CH}_3)_2\text{NPh}$ en $\text{CHCl}_3]$ et transformés en les thiols attendus (II), au moyen de la méthode à la thiourée (2). Ces thiols, après sodation et condensation avec les esters éthyliques bromacétique, α -bromo ou β -bromo propioniques constituent une voie d'accès, *via* les esters correspondants, aux acides β -(benzo [b] furyl-2) éthyl thioalcanoïques (III), (IV) et (V).

Les chlorures des acides (III) et (IV), cyclisés dans les conditions usuelles ($\text{SnCl}_4\text{-CS}_2$ à 0°, 5 h) conduisent aux oxo-1 tétrahydro-1.2.4.5 thiépinno [4.5-b] [1] benzofurannes (VI) et (VII) avec des rendements de l'ordre de 60-70 % (sauf pour le dérivé chloré qui se refuse à toute cyclisation); aucune réaction de changement de cycle n'est observée.

De même les chlorures des acides (V) donnent les oxo-1 tétrahydro-1.2.5.6 3 H-thiocinno [4.5-b] [1] benzofurannes (VIII) (rendement 25 %). Notons qu'en série benzo [b] thiophénique le chlorure de l'acide β -(benzo [b] thiényl-2) éthyl thioacétique a pu être cyclisé (3), alors que son homologue supérieur thio-3 propionique est résinifié (4).

La réduction des cétones (VI) à (VIII a), au moyen de NaBH_4 conduit aux composés hydroxylés correspondants, déshydratés (APP sous vide) en les composés bihétérocycliques (IX) à (XI) (rendement 75 %).

La réduction des cétones (VI a) et (VI b) au moyen de $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ conduit aux composés tétrahydro correspondants avec 65 % de rendement.

La structure des composés décrits a été vérifiée par analyse centésimale et par spectrographie ultraviolette, infrarouge, ou de RMN).

DESCRIPTION DES COMPOSÉS OBTENUS (5). — Les méthyl-5, chloro-5 et méthoxy-5 benzo [b] furannes sont préparés au moyen de la méthode générale qui sera décrite ultérieurement (4).

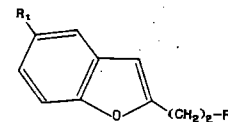
(I a) $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$, $\bar{E}_{1,6}$ 164°, n_D^{20} 1,578 1, liquide incolore; phényluréthane $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$, paillettes incolores (b-ep); F 88°; chlorure correspondant $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{OCl}$, $\bar{E}_{1,7}$ 145°, n_D^{20} 1,573 3, liquide incolore.

C. R., 1975, 2^e Semestre. (T. 281, N° 2-3)

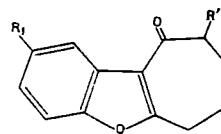
Série C — 9

(I b) $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$, $\bar{E}_{1,7}$ 172°, n_D^{20} 1,568 1, liquide incolore; phényluréthane $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$, paillettes incolores (b-ep), F 93°; chlorure correspondant $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{OCl}$, \bar{E}_{2} 120°, n_D^{20} 1,564 9, huile incolore.

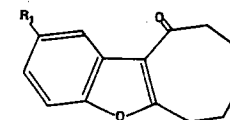
- a $R_1 = \text{H}$
b $R_1 = \text{CH}_3$
c $R_1 = \text{OCH}_3$
d $R_1 = \text{Cl}$



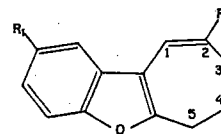
- (I) $R = \text{OH}$ (IV) $R = \text{S}-\text{CH}-\text{COOH}$
(II) $R = \text{SH}$ (V) CH_3
(III) $R = \text{SCH}_2\text{COOH}$ (V) $R = \text{S}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$



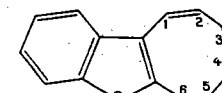
- (VIa) $R' = R_1 = \text{H}$
(VIb) $R' = \text{H}, R_1 = \text{CH}_3$
(VIc) $R' = \text{H}, R_1 = \text{OCH}_3$



- (VIIa) $R' = \text{CH}_3, R_1 = \text{H}$ (VIII a) $R_1 = \text{H}$
(VIIb) $R' = R_1 = \text{CH}_3$ (VIII b) $R_1 = \text{CH}_3$



- (IXa) $R' = R_1 = \text{H}$ (Xa) $R' = \text{CH}_3, R_1 = \text{H}$
(IXb) $R' = \text{H}, R_1 = \text{CH}_3$ (Xb) $R' = R_1 = \text{CH}_3$



(XI)

(I c) $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$, $\bar{E}_{4,7}$ 184°, paillettes incolores (b-ep), F 60°, 5; phényluréthane $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$, paillettes incolores (b-ep), F 81°; chlorure correspondant $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$, $\bar{E}_{3,5}$ 165°, n_D^{20} 1,574 0, huile incolore.

(I d) $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{Cl}$, $\bar{E}_{1,2}$ 144°, paillettes incolores (b-ep), F 43°; chlorure correspondant $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{OCl}_2$, $\bar{E}_{2,2}$ 160°, n_D^{20} 1,581 2.

(II a) $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{OS}$, $\bar{E}_{1,6}$ 158°, n_D^{20} 1,598 0, huile incolore.

(II b) $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{OS}$, $\bar{E}_{2,5}$ 128,5°, n_D^{20} 1,581 0, huile incolore.

(II c) $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$, \bar{E}_4 166°, paillettes incolores (MeOH), F 48°.

(II d) $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{OSCl}$, $\bar{E}_{3,2}$ 159,5°, n_D^{20} 1,598 2, huile incolore.

(III a) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$, $\bar{E}_{4,1}$ 220°, paillettes incolores (b-ep), F 40°; ester éthylique $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$, $\bar{E}_{4,3}$ 199°, n_D^{20} 1,561 1, huile visqueuse.

(III b) $C_{13}H_{14}O_3S$, $\bar{E}_{2,5}$ 218°, paillettes incolores (b-ep), F 63°; ester éthylique $C_{15}H_{18}O_3S$, $\bar{E}_{2,3}$ 185°, n_D^{20} 1,555 8, huile incolore; amide correspondant $C_{13}H_{15}O_2SN$, paillettes incolores (b-ep), F 102°.

(III c) $C_{13}H_{14}O_4S$, \bar{E}_3 237°, paillettes incolores (b-ep), F 53,5°; ester éthylique $C_{15}H_{18}O_4S$, $\bar{E}_{3,2}$ 219°, n_D^{20} 1,564 4, huile jaune; amide $C_{13}H_{15}O_3SN$, paillettes incolores (b-ep), F 95°.

(III d) $C_{12}H_{11}O_3SCL$, \bar{E}_3 245°, n_D^{20} 1,600 2, huile jaune; ester éthylique $C_{14}H_{15}O_3SCL$, $\bar{E}_{3,7}$ 207°, n_D^{20} 1,566 0, huile jaune.

(IV a) $C_{13}H_{14}O_3S$, $\bar{E}_{3,8}$ 224°, n_D^{20} 1,581 3, huile visqueuse; ester éthylique $C_{15}H_{18}O_3S$, $\bar{E}_{3,3}$ 187°, n_D^{20} 1,553 6, huile incolore; amide de l'acide (IV a) $C_{13}H_{15}O_2SN$, paillettes incolores (b-ep), F 106,5°.

(IV b) $C_{14}H_{16}O_3S$, $\bar{E}_{2,7}$ 225°, paillettes incolores (b-ep), F 67,5°; ester éthylique $C_{16}H_{20}O_3S$, $\bar{E}_{2,4}$ 199°, n_D^{20} 1,549 7, huile visqueuse; amide $C_{14}H_{17}O_2SN$, paillettes incolores (b-ep), F 97°.

(V a) $C_{13}H_{14}O_3S$, \bar{E}_4 232°, paillettes incolores (b-ep). F 76.5; ester éthylique $C_{15}H_{18}O_3S$, $\bar{E}_{2,1}$ 192°, n_D^{20} 1,557 2, huile jaune pâle.

(V b) $C_{14}H_{16}O_3S$, $\bar{E}_{1,7}$ 235°, paillettes incolores (b-ep), F 85°; ester éthylique $C_{16}H_{20}O_3S$, $\bar{E}_{2,3}$ 196°, n_D^{20} 1,555 9, huile incolore; amide $C_{14}H_{17}O_2SN$, paillettes incolores (b-ep), F 117°.

(VI a) $C_{12}H_{10}O_2S$, $\bar{E}_{3,3}$ 205°, aiguilles incolores (MeOH), F 89°; oxime $C_{12}H_{11}O_2SN$, aiguilles incolores (b-ep), F 159°; DNPh $C_{18}H_{14}O_2SN_4$, paillettes orangées (a-b), F_{inst} 236,5°. Alcool correspondant $C_{12}H_{12}O_2S$, aiguilles incolores (b-ep), F 94°.

(VI b) $C_{13}H_{12}O_2S$, $\bar{E}_{2,2}$ 200°, paillettes incolores (MeOH), F 121°; oxime $C_{13}H_{13}O_2SN$, paillettes incolores (b-ep), F 135°; DNPh $C_{19}H_{16}O_2SN_4$, paillettes rouge orangé (a-b), F_{inst} 247°. Alcool correspondant $C_{13}H_{14}O_2S$, paillettes incolores (b-ep), F 110°.

(VI c) $C_{13}H_{12}O_3S$, $\bar{E}_{2,6}$ 200°, paillettes incolores (MeOH), F 131,5°.

(VII a) $C_{13}H_{12}O_2S$, $\bar{E}_{3,4}$ 195°, aiguilles incolores (MeOH), F 81°; oxime $C_{13}H_{13}O_2SN$, paillettes incolores (b-ep), F 181°. Alcool correspondant $C_{13}H_{14}O_2S$, paillettes incolores (b-ep), F 91,5°.

(VII b) $C_{14}H_{14}O_2S$, $\bar{E}_{1,8}$ 195°, paillettes incolores (MeOH), F 93,5°; DNPh $C_{20}H_{18}O_2SN_4$, paillettes rouge grenat (a), F_{inst} 198°.

(VIII a) $C_{13}H_{12}O_2S$, $\bar{E}_{6,5}$ 220°, paillettes incolores (MeOH), F 139,5°; oxime $C_{13}H_{13}O_2SN$, paillettes incolores (b-ep), F 123°. Alcool correspondant $C_{13}H_{14}O_2S$, paillettes incolores (b-ep), F 92,5°.

(VIII b) $C_{14}H_{14}O_2S$, \bar{E}_6 225°, aiguilles incolores (a), F 197°, DNPh $C_{20}H_{18}O_2SN_4$, paillettes rouge orangé (a), F 125,5°.

(IX a) $C_{12}H_{10}OS$, $\bar{E}_{2,4}$ 150°, paillettes incolores (a), F 82,5°; TNF $C_{25}H_{15}O_8SN_3$, paillettes rouge grenat (a-a), F 155°. Dérivé tétrahydro-1.2.4.5 correspondant $C_{12}H_{12}OS$, $\bar{E}_{2,6}$ 158°; paillettes incolores (MeOH), F 75,5°; picrate $C_{18}H_{15}O_8SN_3$, paillettes orangées (a-a), F 71,5°; TNF $C_{25}H_{17}O_8SN_3$, paillettes rouge brique (a-a) F 117°.

(X a) $C_{13}H_{12}OS$, $\bar{E}_{3,6}$ 156°; aiguilles incolores (a), F 80°; TNF $C_{26}H_{17}O_8SN_3$, aiguilles rouges (a-a), F 128,5°. Dérivé tétrahydro-1.2.4.5 correspondant $C_{13}H_{14}OS$, $\bar{E}_{4,5}$ 185°, n_D^{20} 1,606 3, huile jaune pâle.

(IX b) $C_{13}H_{12}OS$, $\bar{E}_{1,9}$ 180°, paillettes incolores (MeOH), F 62°; picrate $C_{19}H_{15}O_8SN_3$, aiguilles grenat (a-a), F 117°; TNF $C_{26}H_{17}O_8SN_3$, paillettes brun rouge (a-a), F 148°.

(X b) $C_{14}H_{14}OS$, $\bar{E}_{1,5}$ 165°, paillettes incolores (MeOH), F 69°; picrate $C_{20}H_{17}O_8SN_3$, aiguilles grenat (a-a), F 113°; TNF $C_{27}H_{19}O_8SN_3$, paillettes grenat (a-a), F 118°.

(XI) $C_{13}H_{12}OS$, \bar{E}_3 162°, paillettes incolores (MeOH), F 80°,5. Dérivés tétrahydro-1.2.5.6 3 H correspondant $C_{13}H_{14}OS$, $\bar{E}_{2,5}$ 164°, paillettes incolores (MeOH), F 53°,5.

(*) Séance du 28 avril 1975.

(¹) P. CAGNIANT et L. PERRIN, *Comptes rendus*, 274, série C, 1972, p. 1196.

(²) G. G. URQUART, J. W. GATES, JR et R. CONNOR, *Organic Syntheses*, 21, 1941, p. 36.

(³) P. CAGNIANT et G. KIRSCH, *Comptes rendus*, 272, série C, 1971, p. 406.

(⁴) P. CAGNIANT et G. KIRSCH (à paraître au *Bull. Soc. chim. Fr.*).

(*) Abréviations utilisées : benzène-éther de pétrole : b-ep; alcool : a; alcool absolu : a-a; alcool-benzène : a-b; dinitro-2.4 phénylhydrazone : DNPh; complexe avec la trinitro-2.4.7 fluorène : TNF.

Université de Metz,
Laboratoire de Synthèse
et d'Étude de la Réactivité des Hétérocycles,
Ile du Sauley,
57000 Metz.

CHIMIE ORGANIQUE. — Benzo [b] séléno-phènes disubstitués en 2.3 : 1 H-[1] benzo-séléno-phéno [2.3-c] thiinne, tétrahydro-1.2.4.5-[1] benzo-séléno-phéno [2.3-d] thiépinne et leurs dérivés. Note (*) de MM. Gilbert Kirsch et Paul Cagniant, présentée par M. Georges Champetier.

A partir des chlorométhyl-2 et β -(chloréthyl)-2 benzo [b] séléno-phènes les auteurs ont effectué la synthèse des acides [benzo [b] séléniényl-2 méthyl mercapto] acétique, et α et β -[benzo [b] séléniényl-2 mercapto] propioniques. Les deux premiers acides ont seuls pu être cyclisés et les oxo composés obtenus réduits en les dihydro-1.2.4 H [1] benzo-séléno-phéno thiinnes attendus. Les thiinnes correspondants sont obtenus par déshydratation des alcools en 4. A partir du β -[benzo [b] séléniényl-2] éthan thiol la synthèse de la tétrahydro-1.2.4.5-[1] benzo-séléno-phéno [4.5-b] thiépinne a été réalisée.

Dans la série benzo [b] furannique nous avons pu réaliser récemment à partir du chlorométhyl-2 benzo [b] furanne et au moyen de la méthode à la thiourée le [benzo [b] furyl-2 méthyl] thiol (¹), de même à partir du chlorure de β -[benzo [b] furyl-2] éthyle nous avons obtenu le β -[benzo [b] furyl-2 éthyl] thiol (²). Dans la série benzo [b] séléno-phénique le chlorométhyl-2 benzo [b] séléno-phène (I) (³) se comporte différemment avec la thiourée (production de résines) et avec les réactifs nucléophiles tels que le cyanure de potassium et l'hexaméthylène tétramine (⁴).

Pour accéder aux acides [benzo [b] séléniényl-2 méthyl mercapto] acétique (III), et α et β -[benzo [b] séléniényl-2 méthyl mercapto] propioniques (V) et (VII) nous avons condensé I respectivement avec les esters mercapto acétique, α et β -mercapto propioniques préalablement sodés (au sein de l'éthanol) conduisant aux esters attendus II, IV et VI.

Les chlorures des acides (III) et (V) conduisent avec 90 % de rendement ($\text{SnCl}_4\text{-CS}_2$) aux cétones tricycliques (XVII a et b); par contre le chlorure de l'acide (VII) est totalement résinifié dans ces conditions. La réduction de ces cétones au moyen de NaBH_4 conduit aux composés hydroxylés en 1 XVIII a et b, déshydratés par une trace de $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ sous haut vide en les 4 H-thiinnes attendues XX a et b. La réduction de ces mêmes cétones XVII a et b au moyen de $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ conduit avec 92 % de rendement aux dihydro-1.2.4 H-thiinnes correspondants XIX a et b.

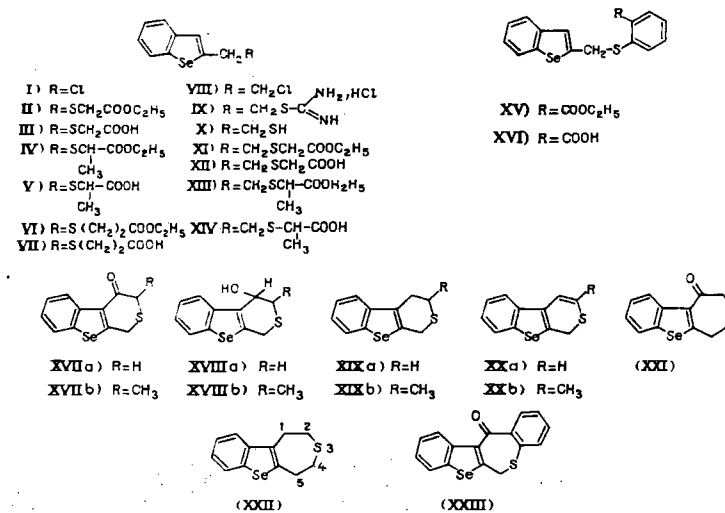
Le chlorure de β -[benzo [b] séléniényl-2] éthyle (¹) (VIII) se condense par contre avec 98 % de rendement avec la thiourée pour donner le sel d'isothiouronium (IX) hydrolysé avec 95 % de rendement en thiol (X). Ce dernier sodé a été condensé avec le bromacétate et l' α -bromopropionate d'éthyle pour donner respectivement les esters (XI) et (XIII) et par suite les acides correspondants (XII) et (XIV). Seul le chlorure de (XII) a pu être cyclisé ($\text{SnCl}_4\text{-CS}_2$) en la cétone (XXI) réduite ($\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$) en l'hétérocycle tétrahydro thiépinnique (XXII).

Le chlorométhyl dérivé I a été également condensé avec le thiosalicylate d'éthyle sodé pour donner l'ester XV hydrolysé en l'acide XVI dont le chlorure se cyclise avec seulement 4 % de rendement en la cétone tétracyclique (XXIII).

La structure des composés décrits a été vérifiée par analyse centésimale et spectrographie ultraviolette, infrarouge et de RMN (*).

Description des composés nouveaux obtenus (⁵) : la plupart des substances cristallisées sont incolores et les liquides les huiles plus ou moins visqueuses jaune pâle.

(II) $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{SSe}$, $\bar{E}_{2,8}$ 203,5°, huile ambrée, n_D^{20} 1,630 6; acide (III) $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{SSe}$, $\bar{E}_{0,5}$ 230°, paillettes (be), F 105,5°; amide correspondant $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{OSSeN}$ paillettes (be), F 139°. (IV) $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{SSe}$, $\bar{E}_{2,5}$ 193,5°, huile ambrée, d_4^{20} 1,391, n_D^{20} 1,609 8; acide (V) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{SSe}$, $\bar{E}_{0,-}$ 223°, paillettes (be), F 103°; amide $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{OSSeN}$, paillettes (be), F 143°.



(VI) $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{SSe}$, $\bar{E}_{0,6}$ 193°, huile ambrée, n_D^{20} 1,598 1; acide (VII) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{SSe}$ paillettes (be), F 129°; amide $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{OSSeN}$, paillettes (be), F 151°.

(IX) $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClSSeN}_2$, paillettes onctueuses (a), F 200°; thiol (X) $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{SSe}$, \bar{E}_1 158°, huile ambrée, paillettes incolores (e), F 25°.

(XI) $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{SSe}$, $\bar{E}_{1,2}$ 214°, huile ambrée, d_4^{20} 1,391, n_D^{20} 1,621 1; acide (XII) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{SSe}$, $\bar{E}_{0,9}$ 240°, paillettes (be), F 81°; amide $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{OSSeN}$, paillettes (be), F 150°.

(XIII) $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{SSe}$, \bar{E}_1 210°, huile d_4^{20} 1,337, d_4^{20} 1,602 2; acide (XIV) $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{SSe}$, $\bar{E}_{1,1}$ 243°, paillettes (be), F 69,5°; amide $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{OSSeN}$, paillettes (be), F 138°.

(XV) $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{SSe}$, $\bar{E}_{0,5}$ 235°, paillettes (be), F 107°; acide (XVI), $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{SSe}$, paillettes (be), F 235°.

(XVII a) $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{OSSe}$, $\bar{E}_{0,8}$ 190°, paillettes (a), F 146°; oxime $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{OSSeN}$, aiguilles (b) F 176°; $\text{DNPhC}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{SSeN}_4$, paillettes brun rouge (ba), F_{inst} 269°.

(XVII b) $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{OSSe}$, $\bar{E}_{0,9}$ 193°, paillettes (a), F 82°, ne donne pas d'oxime, $\text{DNPhC}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{SSeN}_4$, paillettes rouges (be), F_{inst} 259°.

(XVIII a) $C_{11}H_{10}OSse$, paillettes (be), F 103°. (XVIII b) $C_{12}H_{12}OSse$, paillettes (b) F 104,5°.

(XIX a) $C_{11}H_{10}Sse$, $\dot{E}_{0,7}$ 160°, paillettes (a) F 131°; $TNFC_{24}H_{15}O_7SSeN_3$, paillettes rouge brique (aa), F 143,5°.

(XIX b) $C_{12}H_{12}Sse$, $\dot{E}_{0,7}$ 160°, paillettes (a), F 89°; picrate $C_{18}H_{15}O_7SSeN_3$, paillettes brunes (aa), F 81°.

(XX a) $C_{11}H_8Sse$, \dot{E}_1 175°, paillettes beiges peu stables (a), F 65°; picrate $C_{17}H_{11}O_7SSeN_3$, paillettes grenat (aa), F 97°; $TNF C_{24}H_{13}O_7SSeN_3$, paillettes brun foncé (aa), F 147,5°. (XX b) $C_{12}H_{10}Sse$, $\dot{E}_{1,1}$ 180°, paillettes beiges (a), F 117°; $TNF C_{25}H_{13}O_7SSeN_3$, paillettes grenat foncé (aa), F 100°.

(XXI) $C_{12}H_{10}OSse$, $\dot{E}_{1,1}$ 225°, paillettes (MeOH), F 120,5°; oxime $C_{12}H_{11}OSSeN$, paillettes (be) F 163°; $DNPH C_{18}H_{14}O_4SSeN_4$, paillettes orangées (b), F_{inst} 272,5°.

(XXII) $C_{12}H_{12}Sse$, $\dot{E}_{0,75}$ 165°, huile instable, d_4^{20} 1,365°, n_D^{20} 1,648 8; picrate $C_{18}H_{15}O_7SSN_3$, paillettes rouge brique (aa), F 97°; $TNF C_{25}H_{17}O_7SSeN_3$, paillettes grenat (aa), F 167°.

(XXIII) $C_{16}H_{12}Sse$, poudre beige clair (a), F 150°.

(*) Séance du 31 mai 1976.

(¹) P. CAGNIANT et G. KIRSCH, *Comptes rendus*, 279, série C, 1974, p. 824.

(²) P. CAGNIANT et G. KIRSCH, *Comptes rendus*, 281, série C, 1975, p. 111.

(³) P. CAGNIANT et G. KIRSCH, *Comptes rendus*, 272, série C, 1971, p. 1978.

(⁴) G. KIRSCH, *Thèse de Doctorat d'État* (en cours d'élaboration).

(⁵) Abréviations utilisées : b, benzô; e, éther de pétrole; a, alcool; aa, alcool absolu; DNPh, dinitro-2.4 phényl hydrazone; TNF, complexe avec le trinitro-2.4.7 fluorénone.

Université de Metz,
U.E.R. des Sciences exactes et naturelles,
Laboratoire de Chimie organique,
Ile du Saulcy,
57000 Metz.

CHIMIE ORGANIQUE. — *Dihydrothiépines hétéropolycycliques tri et tétra-cycliques*. Notes (*) de MM. Paul Cagniant et Gilbert Kirsch, transmise par M. Georges Champetier.

De nouvelles dihydrothiépines à squelette hétéropolycyclique ont été synthétisées à partir de thiols (ou de thiolithiens) hétérocycliques et de l'*o*-bromométhyl benzoate d'éthyle; ont été ainsi obtenus les dihydro-4.9 [2] benzothiépino [3.4-*b*] furanne, dihydro-4.9 thiéno [2.3-*c*] [2] benzothiépino. dihydro-7.12 [2] benzothiépino [3.4-*b*] benzofuranne, [1] benzothiéno et [1] benzoséléniophéno [2.3-*c*] [2] benzothiépines. A partir de composés chlorométhyle ou bromométhyle hétérocycliques et du thiosalicylate d'éthyle, 2 autres dihydrothiépines complexes ont pu être préparées. Au cours de ces synthèses une réaction de déshydrogénation désulfurante a été mise en évidence.

Depuis la première synthèse par l'un de nous en 1946 de la tétrahydro-2.3.4.5 [1] benzothiépino (1) (Homothiochromane) de très nombreuses recherches ont été effectuées dans le domaine des thiépines polycycliques et hétéro polycycliques (2) surtout du fait des propriétés pharmacologiques de certains de leurs dérivés : ainsi le Prothiaden (3) (I c) est un antidépresseur puissant de la famille de la dihydro-6.11 dibenzo [*b*, *e*] thiépino (I b) (4^{a, b}). Parmi les analogues sulfurés de (I c) les dérivés thiéno [2.3-*c*] [2] benzothiépines tels que (II) ou « dithiaden » présentent des activités pharmacodynamiques importantes (5). Tout récemment ont été découvertes les propriétés antihistaminiques des dérivés de la dihydro-5.10 thiéno [3.2-*c*] [2] benzothiépino tel que (III c).

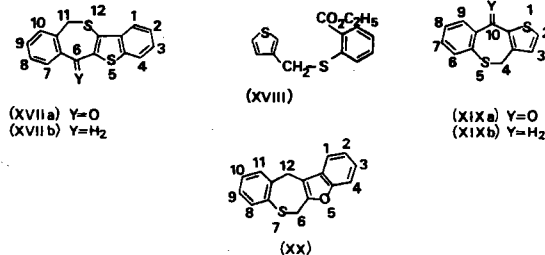
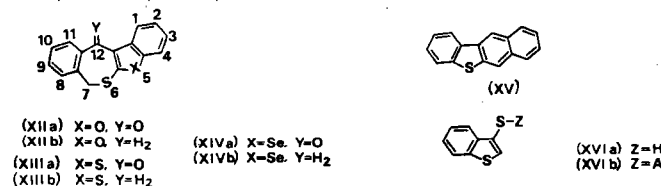
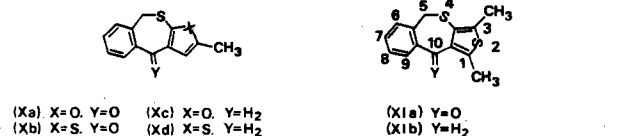
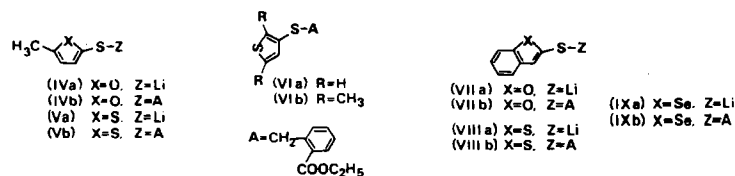
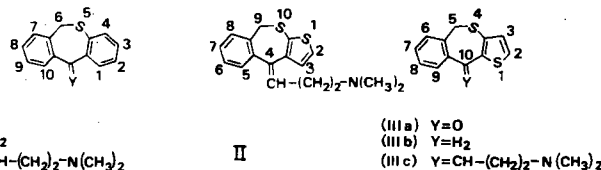
Par contre à l'exclusion de (I b) aucun hétérocycle fondamental dihydrothiépino n'a été décrit à ce jour et nous présentons ici une méthode générale pour leur obtention par utilisation de la méthode de réduction au moyen de $\text{LiAlH}_4 \cdot \text{AlCl}_3$ des oxo composés correspondants. Leur synthèse est réalisée en 3 étapes par condensation d'un thiol sodé (ou d'un thio lithien hétérocyclique) avec l'*o*-bromométhyl benzoate d'éthyle (7) [cette technique nous semble plus générale (8) que celle au phtalide employée habituellement (9^{a, b})].

Nous avons ainsi obtenu à partir des thiolithiens (IV a) et (V a) les esters éthyliques (méthyl-5 furyl et thiényl thiométhyl-2)-2 benzoïques (IV b) et (V b) (rendement 80 %). Les acides correspondants sont cyclisés (75 % de rendement) au moyen de l'APP-xylyène (ébullition 3 h) respectivement en les cétones (X a) et (X b). Les dihydro-4.9 thiépines attendues ont été obtenues par réduction au moyen de $\text{LiAlH}_4 \cdot \text{AlCl}_3$ (rendement 95 %).

De même à partir du thiophène-3 thiol et du diméthyl-2.5 thiophène-3 thiol nous accédons aux esters (VI a) et (VI b) dont les acides correspondants sont cyclisés dans les mêmes conditions en les cétones tricycliques (III a) et (XI a) réduites en les dihydrothiépines (III b) et (XI b).

A partir des sels de lithium des benzo [*b*] furyl, thiényl et séléniényl-2 thiols (VII a), (VIII a) et (IX a) nous accédons successivement (85 %) de rendement aux esters (VII b), (VIII b) et (IX b), aux acides, aux cétones tétracycliques (70 % de rendement, APP-xylyène) (XII a), (XIII a), (XIV a) et enfin après réduction (90 % de rendement) aux dihydro-7.12 thiépines correspondantes (XII b), (XIII b) et (XIV b). La réduction de la cétone (XIII a) au moyen du mélange de $\text{LiAlH}_4 \cdot \text{AlCl}_3$ dans des conditions plus drastiques (E : 15 h) conduit à une réaction de déshydrogénation désulfurante avec production

unique du composé bien connu (10) (XV). Cette réduction non constatée dans les autres séries oxygénée et séléniée étudiées ici, a déjà été mise en évidence dans d'autres conditions expérimentales dans le domaine des dihydro-6.11 dibenzo [*b*, *e*] thiépino-11-ones (11).



A partir du benzo [b] thiophène-3 thiol (XVI a), l'ester (XVI b) l'acide correspondant, la cétone tétracyclique (XVII a) et la dihydro-6.11 [1] benzothiéno [3.2-c] [2] benzothiépino (XVII b) sont obtenus avec de bons rendements.

Enfin à partir du bromométhyl-3 thiophène et du thiosalicylate d'éthyle, l'ester (XVIII) (96 % de rendement) conduit à l'acide correspondant, à la cétone (XIX a) et à la dihydro-4.10 thiépino attendue (XIX b). Dans les mêmes conditions le dihydro-6.12 [1] benzothiépino [3.4-b] [1] benzofuranne a pu être obtenu (12).

La structure des composés décrits a été vérifiée par analyse centésimale et spectrographie ultraviolette, infrarouge et de RMN (8).

L'o-bromométhylbenzoate d'éthyle a été préparé avec 92-95 % de rendement par action de la NBS, en présence de catalyseur, sur l'o-toluate d'éthyle et utilisé sans autre purification (par distillation sous 15 mm ce composé est intégralement transformé en phthalide). Les esters obtenus se présentent pour la plupart sous la forme d'huiles visqueuses ambrées et les acides, amides et cétones sous forme de paillettes incolores.

Description des composés nouveaux obtenus. — (I a) $C_{14}H_{10}OS$, $\bar{E}_{1,1}$ 189,5°, F 83° (a. aq) [F 86 (10)]; (I b) $C_{14}H_{12}S$, $\bar{E}_{0,75}$ 163°, F 101° (a) [F 103-104° (4*) et 103-105 (4*)] par réduction de l'oxime de (I a). (IV b) $C_{15}H_{16}O_3S$, $\bar{E}_{0,7}$ 178°, 5, n_D^{20} 1,565 0; acide corr. $C_{13}H_{12}O_3S$, $\bar{E}_{0,5}$ 203°, F 123° (b. ep); amide $C_{13}H_{13}O_2SN$, F 133°, 5 (b. ep). (V b) $C_{15}H_{16}O_2S_2$, $\bar{E}_{0,8}$ 103°, n_D^{20} 1,597 3; acide corr. $C_{13}H_{12}O_2S_2$, F 110° (b. ep). (VI a) $C_{14}H_{14}O_2S_2$, $\bar{E}_{3,8}$ 186°, 5, n_D^{20} 1,604 5; acide corr. $C_{12}H_{10}O_2S_2$, $\bar{E}_{0,75}$ 196°, F 107° (b. ep) (F 108-109° (6)); amide $C_{12}H_{11}OS_2N$, F 123° (b). (VI b) $C_{16}H_{18}O_2S_2$, $\bar{E}_{1,7}$ 223°, n_D^{20} 1,588 7; acide $C_{14}H_{14}O_2S_2$, \bar{E}_3 232°, F 133° (b. ep). (III a) $C_{12}H_8OS_2$, $\bar{E}_{0,9}$ 190°, F 114° (MeOH aq), [F 116-118° (6)]. Dihydro-5.10 thiéno [3.2-c] [2] benzothiépino (III b) $C_{12}H_{10}S_2$, \bar{E}_1 165°, F 99° (a). (X a) $C_{13}H_{10}O_2S$ $\bar{E}_{0,5}$ 179°, F 109°, 5 (b. pe). Dihydro-4.9 méthyl-2 [2] benzothiépino [3.4-b] furanne (X c), $C_{13}H_{12}OS$, $\bar{E}_{0,8}$ 173°, F 131° (a). (X b) $C_{13}H_{10}OS_2$, $\bar{E}_{1,1}$ 201°, F 81° (b. ep). Dihydro-4.9 méthyl-2 thiéno [2.3-c] [2] benzothiépino. (X d) $C_{13}H_{12}S_2$, $\bar{E}_{1,4}$ 170°, F 102°, 5 (a). (XI a) $C_{14}H_{12}OS_2$, $\bar{E}_{1,2}$ 190°, F 139° (a). Dihydro-5.10 diméthyl-1.3 thiéno [3.4-c] [2] benzothiépino (XI b) $C_{14}H_{14}S_2$, $\bar{E}_{2,5}$ 180°, F 115° (a). (VII b) $C_{18}H_{16}O_3S$, $\bar{E}_{1,5}$ 235°, n_D^{20} 1,614 2; acide corr. $C_{16}H_{12}O_3S$, F 124° (b. ep); amide $C_{16}H_{13}O_2SN$, F 107° (b. ep). (VIII b) $C_{18}H_{16}O_2S_2$, $\bar{E}_{0,6}$ 238°, n_D^{20} 1,647 9; acide corr. $C_{16}H_{12}O_2S_2$, F 130° (b. pe), amide $C_{16}H_{13}OS_2N$, F 132° (b. ep). (IX b) $C_{18}H_{16}O_2S_2$, $\bar{E}_{0,4}$ 239°, n_D^{20} 1,658 6; acide corr. $C_{16}H_{12}O_2S_2$, F 129° (b. ep), amide $C_{16}H_{13}OSSeN$, F 127° (b. ep). (XII a) $C_{16}H_{10}O_2S$, $\bar{E}_{0,9}$ 215°, F 125° (b. ep). Dihydro-7.12 [2] benzothiépino [3.4-b] [1] benzofuranne (VII b) $C_{16}H_{12}OS$, $\bar{E}_{1,1}$ 210°, F 145° (a); picrate $C_{22}H_{15}O_8SN_3$, F 159° (aa), paillettes rouge grenat. (XIII a) $C_{16}H_{10}OS_2$ \bar{E}_2 240°, F 176° (b. pe). Dihydro-7.12 [1] benzothiéno [2.3-c] [2] benzothiépino, (XIII b) $C_{16}H_{12}S_2$, \bar{E}_1 228°, F 129° (a); picrate $C_{22}H_{15}O_7S_2N_3$, F 191° (aa), rouges; TNF $C_{29}H_{17}O_7S_2N_3$, F 174° (aa) grenat. (XIV a) $C_{16}H_{10}OSSe$, $\bar{E}_{1,6}$ 240°, F 173°, 5° (a). Dihydro-7.12 [1] benzoséléno-phéno [2.3-c] [2] benzothiépino (XIV b) $C_{16}H_{12}S_2Se$, F 127°; picrate $C_{22}H_{15}O_7S_2SeN_3$, F 180° (aa), rouge foncé; TNF $C_{29}H_{17}O_7S_2SeN_3$, F 160°, 5° (aa) grenat foncé. (XV) $C_{16}H_{10}S$ F 162, 5° [F 160, 5°-168° (10 a) et 164° (10 b)]. (XVI b) $C_{18}H_{16}O_2S_2$, $\bar{E}_{0,8}$ 223°, n_D^{20} 1,646 0; acide corr. $C_{16}H_{12}O_2S_2$, F 141° (b. ep), amide $C_{16}H_{13}OS_2N$, F 121, 5° (b. ep). (XVII a) $C_{16}H_{10}OS_2$, \bar{E}_1 240°, F 137° (a) jaune. Dihydro-6.11 [1] benzothiéno [3.2-c] [2] benzothiépino (XVII b) $C_{16}H_{12}S_2$, F 133° (a. aq); picrate $C_{22}H_{15}O_7S_2N_3$, F 149° (aa) rouge;

TNF $C_{29}H_{15}O_7S_2N_3$, F 139° (aa) grenat. (XVIII) $C_{14}H_{14}O_2S_2$, $\bar{E}_{3,2}$ 195°; acide corr. $C_{12}H_{10}O_2S_2$ $\bar{E}_{0,8}$ 220°; F 185° (b). (XIX a) $C_{12}H_8OS_2$, \bar{E}_2 188°, F 130° (MeOH) jaune. Dihydro-4.10 thiéno [3.2-c] [1] benzothiépino (XIX b) $C_{12}H_{10}S_2$, \bar{E}_2 160°, F 80° (a). Dihydro-6.12 [1] benzothiépino [3.4-b] [1] benzofuranne (XX) $C_{16}H_{12}OS$, $\bar{E}_{0,8}$ 190°, F 99° (a); picrate $C_{22}H_{15}O_8SN_3$, F 132° (a) jaune.

Abréviations : APP, acide polyphosphorique; b, benzène; a, alcool; aa, alcool absolu; ep, éther de pétrole; TNF, trinitro-2.4.7 fluorénone; corr., correspondant; aq. aqueux.

(*) Séance du 12 juillet 1976.

(1) P. CAGNIANT et A. DELUZARCHE, *Comptes rendus*, 223, 1946, p. 677.

(2) A. ROSOWSKY, *Seven Membered Heterocyclic Compounds*, (*Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 26, Ed. A. WEISSBERGER, Wiley-Interscience, New York, 1972, p. 730 et suivantes).

(3) M. PROTIVA, M. RAJSNER, Z. VOTAVA et J. METYSOVA, *Czech. pat.*, 105-590, 15 novembre 1962; *Chem. Abstr.*, 59, 1963, 10.010; fabriqué par les laboratoires Crookes, Nottingham 5611, Angleterre.

(4) (a) V. HENEYSOVA-SEIDLOVA, M. RAJSNER, E. ADLEROVA et M. PROTIVA, *Monatsh. Chem.*, 96, 1965, p. 650; (b) V. HENEYSOVA-SEIDLOVA et M. PROTIVA, *Czech. pat.*, 122, 942, 15, 5, 1967; *Chem. Abstr.*, 69, 1968, 43 818.

(5) Entre autres, voir M. PROTIVA, M. RAJSNER, E. ADLEROVA, V. SEIDLOVA et Z. J. VEJDOLEK, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 29, 1964, p. 2161.

(6) M. RAJSNER, J. METYS, B. KAKAC et M. PROTIVA, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 40, 1975, p. 2905.

(7) Méthode décrite pour la synthèse des dihydro-6.11 dibenzo [b, e] oxépino-11-ones à partir des phénates alcalins : B. M. BLOOM et J. R. TRETTER, *Belgian pat.*, 641.498, 18 juin 1964; *Chem. Abstr.*, 64, 1966, 719.

(8) P. CAGNIANT et G. KIRSCH, recherches en cours sur la généralisation de cette méthode, et la série des dihydro-séléno-pyridines polycycliques.

(9) (a) M. RAJSNER et M. PROTIVA, *Czech. pat.*, 147.108, 15 janvier 1973; *Chem. Abstr.*, 79, 1973, 42333; (b) P. M. VANHOOF, *Ger Offen* 2, 249.917, 15 mars 1973; *Chem. Abstr.*, 78, 1973, 147 832.

(10) (a) E. CAMPAIGNE et S. W. OSBORN, *J. Heterocycl. Chem.*, 5, 1968, p. 655; (b) P. CAGNIANT, F. BESSE et D. CAGNIANT *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1971, p. 4435.

(11) E. VOLANSCHI, C. VLADESCU et C. VOLANSCHI, *Rev. Roum. Chim.*, 19, 1974, p. 755.

(12) P. CAGNIANT et G. KIRSCH, *Comptes rendus*, 279, série C, 1974, p. 829.

Université de Metz,
Laboratoire de Chimie organique,
U.E.R. Sciences exactes et naturelles,
Ile du Saulcy,
57000 Metz.

CHIMIE ORGANIQUE. — *Recherches dans le domaine des 4 H-thiino [2.3-b] furannes et thiépinno [2.3-b] furannes* (1). Note (*) de Paul Cagniant, Gilbert Kirsch et Denise Cagniant, présentée par M. Georges Champetier.

Les auteurs ont effectué à partir des thiolithiens du furanne et du méthyl-2 furanne, la synthèse de quelques acides ω -(furyl-2 thio) alcanoniques α -substitués ou non, dont ils étudient la cyclisation au moyen de divers réactifs. Seule la méthode au dichloroformiate de *n*-butyle suivie de la cyclisation des chlorures obtenus, a conduit aux dérivés oxo dihydro 4H et tétrahydro des hétérocycles du titre et seulement dans le cas des dérivés méthylés en -2. Par contre la cyclisation de l'acide méthyl-5 β -(furyl-2 éthyl) thioacétique n'a pu dans ces conditions être réalisée pour accéder aux dérivés thiépinno [3.4-b] furanniques. Dans le domaine des analogues sélénés furanniques aucune réaction de cyclisation n'a pu conduire aux composés sélépinno [2.3-b] furanniques.

*Starting from the thiolithio derivatives of furan and 2-methyl furan, some α -substituted (or not) ω -(2-furyl thio) alcanoic acids were prepared and their cyclisation attempted by various means. Only cyclisation of acid chlorides, obtained by *n*-butyl dichloroformiate method, was successful and gave the oxo dihydro and tetrahydro derivatives of the title compounds corresponding to 2-methyl furan (in the case of furan itself the cyclisation gave only resinous products).*

In the same conditions, 5-methyl- β -(furyl-2 éthyl) thioacetic acid gave thiépinno [3.4-b] furan derivatives in poor yields. The same appears with the selenious analogs and sélépinno [2.3-b] furans are inaccessible by this process.

Dans la série thiophénique les dérivés thiéno thiépinniques sont bien connus et d'accès facile (2).

Dans la série furannique la synthèse des dérivés dihydro-3.4 1 H furo [2.3-c] thiopyranniques (3) et tout récemment des dérivés dihydro-3.4 1 H furo [3.2-c] thiopyranniques (4), (5) a pu être entreprise avec succès respectivement à partir du furfuryl-2 mercaptan et du chlorométhyl-3 furanne.

Par contre vu l'instabilité des thiols et sélénoles en position 2 du furanne (6) la synthèse d'hétérocycles 4 H-thiino et thiépinno [2.3-b] furanniques n'a pas été effectuée à ce jour.

Pour accéder à ces composés nous avons réalisé, à partir du thiolithien furannique (I) et de l'ester bromo-4 butyrique la synthèse de l'ester (III) (70 % de rendement) hydrolysé en acide γ -(furyl-2 thio) butyrique. Ce dernier, de même que son chlorure, n'a pu être cyclisé par aucune des méthodes usuelles sans résinification totale.

L'action des esters bromo-3 propionique et bromo-4 butyrique sur le thio lithien (II) conduit avec respectivement 32 % (en raison d'une réaction de déhydrohalogénéation) et 72 % de rendement aux esters (IV) et (VI) puis aux acides correspondants (V) et (VII). Ces acides n'ont pu être cyclisés par aucune des méthodes usuelles, leurs chlorures préparés par la méthode au dichloroformiate de *n*-butyle ont pu par contre être cyclisés (au moyen de SnCl_4 en CS_2 à -10°), avec respectivement 45 et 65 % de rendement pour donner le dihydro-5.6 méthyl-2-oxo-4 4 H-thiino [2.3-b] furanne (XXI) et le méthyl-2 oxo-4 tétrahydro-4.5.6.7 thiépinno [2.3-b] furanne (XXIII).

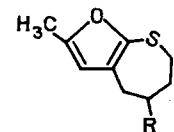
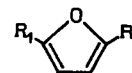
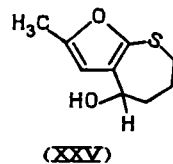
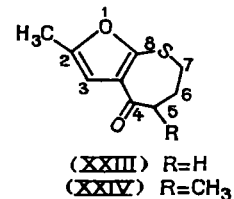
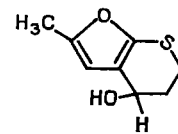
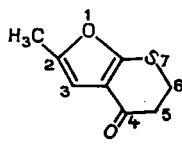
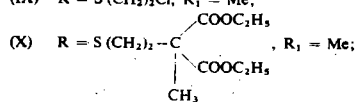
La synthèse de la cétone (XXIV) a été réalisée à partir de (II) et de l'oxiranne via le méthyl-5 β -(furyl-2 thio) éthanol (VIII) (obtenu avec 59 % de rendement), son chlorure (IX), puis par synthèse malonique avec le méthyl malonate d'éthyle successivement l'ester (X), et l'acide γ -(méthyl-5 furyl-2 thio) butyrique α -méthylé (XI).

De même que précédemment le chlorure en est préparé par la méthode au dichloroformiate puis cyclisé (SnCl_4 en CS_2) avec 77 % de rendement en diméthyl-2.5 oxo-4 tétrahydro-4.5.6.7 thiépinno [2.3-b] furanne (XXIV). Les cétones (XXI) et (XXIII)

sont réduites facilement (95 % de rendement) en les composés hydroxylés (XXII) et (XXV) dont la déshydratation ne nous a conduit qu'à des résines. De même l'alcool (XXII) n'a pu être transformé en perchlorate de furothiopyrylium selon (*) sans résinification totale.

La synthèse de l'acide (XVII) a été effectuée par action de l'oxiranne sur le méthyl-5 furyl-2 lithium (7) (45 % de rendement), transformé (SOCl_2 et *N*-diméthyl aniline) en chlorure (XIV) et ce dernier en thiol (XV) par la méthode à la thiourée. La condensation du thiol (XV) sodé et du bromacétate d'éthyle conduit à l'ester (XVI) hydrolysé en l'acide (XVII) β -(furyl-2 éthyl) thioacétique impossible à cycliser sans résinification (traces de la cétone attendue). Rappelons que nous avons récemment pu cycliser avec un bon rendement l'acide β -(benzo (*b*) furyl-2 éthyl) thioacétique et ses dérivés (8). L'action de l'oxyde de triméthylène sur le méthyl-5 furyl-2 lithium, conduit à l'alcool γ -(méthyl-5 furyl-2) propylique (XIII) avec un rendement de 59 %. La synthèse de l'acide (XX) γ -(méthyl-5 furyl-2 séléno) butyrique (62 % de rendement global) a pu être effectuée à partir du (XVIII) et de l'ester bromo-4 butyrique aboutissant à l'ester (XIX) et à l'acide correspondant qui s'est refusé à toute cyclisation sans résinification.

- | | |
|---|--|
| (I) R = SLi, R ₁ = H; | (XI) R = S(CH ₂) ₂ CH-COOH, R ₁ = Me; |
| (II) R = SLi, R ₁ = Me; | |
| (III) R = S(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅ , R ₁ = H; | |
| (IV) R = S(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅ , R ₁ = Me; | (XII) R = (CH ₂) ₂ OH, R ₁ = Me; |
| (V) R = S(CH ₂) ₂ COOH, R ₁ = Me; | (XIII) R = (CH ₂) ₂ OH, R ₁ = Me; |
| (VI) R = S(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅ , R ₁ = Me; | (XIV) R = (CH ₂) ₂ Cl, R ₁ = Me; |
| (VII) R = S(CH ₂) ₂ COOH, R ₁ = Me; | (XV) R = (CH ₂) ₂ SH, R ₁ = Me; |
| (VIII) R = S(CH ₂) ₂ OH, R ₁ = Me; | (XVI) R = (CH ₂) ₂ SCH ₂ COOC ₂ H ₅ , R ₁ = Me; |
| (IX) R = S(CH ₂) ₂ Cl, R ₁ = Me; | (XVII) R = (CH ₂) ₂ SCH ₂ COOH, R ₁ = Me; |
| | (XVIII) R = SeLi, R ₁ = Me; |
| | (XIX) R = Se(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅ , R ₁ = Me; |
| | (XX) R = Se(CH ₂) ₂ COOH, R ₁ = Me. |



La structure des composés obtenus a été vérifiée par analyse centésimale et spectrographie ultraviolette, infrarouge et de RMN.

Description des substances nouvelles obtenues (abréviations : a, alcool; b, benzène; aq, aqueux; ep éther de pétrole) : les composés décrits se présentent soit sous la forme d'huiles jaune pâle soit sous la forme de pailettes ou aiguilles incolores.

(III) $C_{10}H_{14}O_3S$, \hat{E}_{11} 183°, n_D^{20} 1,505 4; acide correspondant $C_8H_{10}O_3S$, \hat{E}_{13} 180,5°, n_D^{20} 1,532 9.

(IV) $C_{10}H_{14}O_3S$, \hat{E}_{15} 149°, obtenu seulement à 95 % de pureté; (V) $C_9H_{10}O_3S$, \hat{E}_{16} 179°, n_D^{20} 1,522 8.

(VI) $C_{11}H_{16}O_3S$, \hat{E}_{12} 183,5°, \hat{E}_{16} 189°, n_D^{20} 1,500 7; (VII) $C_9H_{12}O_3S$, $\hat{E}_{3,6}$ 176°, \hat{E}_{16} 197°, n_D^{20} 1,525 8; amide correspondant $C_9H_{13}O_2S_2N$, F 73° (b-ep).

(VIII) $C_7H_{10}O_2S$, \hat{E}_{15} 134°, n_D^{20} 1,537 2; phényluréthane $C_{14}H_{15}O_3SN$, F 56° (b-pe); α -naphtyluréthane $C_{18}H_{17}O_3SN$, F 70° (b-ep); (IX) C_7H_9OSCl , \hat{E}_{17} 126°, n_D^{20} 1,534 4; (X) $C_{15}H_{22}O_5S$, \hat{E}_{17} 207,5-208°, n_D^{20} 1,491 7 (rendement 90 %); acide malonique substitué correspondant $C_{11}H_{14}O_5S$, F 130° (b-ep), se décarboxylant vers 150°; (XI) $C_{10}H_{14}O_3S$, \hat{E}_{17} 200°, n_D^{20} 1,498 5; amide correspondant $C_{10}H_{15}O_2SN$, F 59° (b-ep); (XII) $C_7H_{10}O_2$, \hat{E}_{15} 102°, n_D^{20} 1,489 7; phényluréthane $C_{14}H_{15}O_3S$, F 50° (b-ep); (XIII) $C_8H_{12}O_2$, \hat{E}_{16} 115°, n_D^{20} 1,485 1; phényluréthane $C_{15}H_{17}O_3N$, F 38° (b-ep); α -naphtyluréthane $C_{19}H_{19}O_3N$, F 92,5° (b-ep).

(XIV) C_7H_9OCl , \hat{E}_{15} 98°, \hat{E}_{16} 102,5° (non obtenu pur); (XV) $C_7H_{10}OS$, \hat{E}_{13} 86°, n_D^{20} 1,538 2, d'odeur alliécée et repoussante; (XVI) $C_{11}H_{16}O_3S$, \hat{E}_{15} 187°, n_D^{20} 1,503 3; (XVII) $C_9H_{12}O_3S$, \hat{E}_{15} 205°, n_D^{20} 1,525 6.

(XIX) $C_{11}H_{16}O_3Se$, \hat{E}_{17} 192° [(rendement 79 %) à partir de (XVIII)]; (XX) $C_9H_{12}O_3Se$, $\hat{E}_{9,2}$ 192°, n_D^{20} 1,543 7.

(XXI) $C_8H_9O_2S$, \hat{E}_{16} 175°, F 71° (MeOH-aq); dinitro-2.4 phénylhydrazone $C_{14}H_{12}O_5SN_4$, F_{inst} 263°, rouge grenat (b-a); oxime $C_8H_9O_2SN$, F 121° (b-ep).

(XXII) $C_8H_9O_2S$, F 117° (b-ep).

XXIII) $C_9H_{10}O_2S$, $\hat{E}_{3,4}$ 154°, F 62° (MeOH); oxime $C_9H_{11}O_2SN$, F 173° (b-ep).

(XXIV) $C_{10}H_{12}O_2S$, \hat{E}_{13} 175,5°, n_D^{20} 1,565 1; oxime $C_{10}H_{13}O_2SN$, F 168° (b-ep).

(XXV) $C_9H_{12}O_2S$, F 111° (b-ep); (XXVI) $C_9H_{12}OS$, \hat{E}_{16} 126°, n_D^{20} 1,555 6.

(XXVII) $C_{10}H_{14}OS$, \hat{E}_{16} 132°, n_D^{20} 1,542 4.

Signalons que dans la série benzo (b) furannique nous avons pu obtenir à partir du benzo (b) furyl-2 sélénoolithien et par la même suite de réactions le tétrahydro-2.3.4.5 sélépinno (2.3-b) (2) benzofuranne avec un assez bon rendement global (3).

(*) Séance du 20 décembre 1976.

(1) Une communication orale et un résumé succinct de ce travail ont été présentés au VI^e Symposium international sur la Chimie des composés organiques sulfurés (juillet 1974 à Bangor, Angleterre), par M^{me} D. Cagniant.

(2) A. ROSOWSKY, *Seven Membered heterocyclic Compounds*, dans *Chemistry of Heterocyclic compounds*, XXVI, A. WEISSBERGER, éd., Wiley-Interscience, New York, 1972.

(3) Y. L. GOL'DFARB et L. D. TARASOVA, *Dokl. Akad. Nauk S.S.S.R.*, 142, 1962, p. 358; *Chem. Abstr.*, 57, 1962, p. 789.

(*) M. DOLCI et R. FOCCHI, *J. Heterocycl. Chem.*, 13, 1976, p. 365.

(2) selon la nomenclature des auteurs (*).

(3) E. NIWA, H. AOKI, H. TANAKA, K. MUNAKATA et M. NAMIKI, *Chem. Ber.*, 99, 1966, p. 3215.

(4) Première publication sur les dérivés lithiés du furanne préparés au moyen du phényl lithium : E. NIWA, H. AOKI, H. TANAKA, K. MUNAKATA, *Chem. Ber.*, 99, 1966, p. 712. Dans la présente Note tous les lithiens furanniques sont préparés au moyen du *n*-butyl lithium. L'alcool (XII) a été obtenu (Rdt 60 %) par V. V. An, G. G. Skvertsova et L. M. An, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 7, 1971, p. 1593.

(5) P. CAGNIANT et G. KIRSCH, *Comptes rendus*, 281, série C, 1975, p. 111.

(6) P. CAGNIANT et G. KIRSCH, recherches à paraître dans *J. Heterocycl. Chem.*

Université de Metz,
Laboratoire de Chimie organique,
Synthèse des Hétérocycles,
Ile-du-Saulcy,
5700 Metz.

CHIMIE ORGANIQUE. — *Synthèse de nouveaux hétérocycles bisulfurés dans la série des tétrahydrothiéthiociennes.* Note (*) de Paul Cagniant, Gilbert Kirsch et Denise Cagniant, présentée par M. Georges Champetier.

L'obtention de tétrahydrothiéthiociennes a été tentée par cyclisation de divers chlorures d'acides α -(β -hétéaryl-éthyl) thiopropanoïques, méthylés ou non en β de la chaîne propanoïque avec hétéaryl : thiényl-2 ou -3 et diméthyl-2.5 thiényl-3. Par emploi de la méthode des grandes dilutions, avec SnCl_4 comme catalyseur, la réaction s'effectue avec des rendements variables, selon le chlorure d'acide considéré et peut conduire à transposition et coupure. Les cétones obtenues n'ont pu être réduites en les tétrahydrothiéthiociennes attendues qu'au moyen du mélange $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$. L'accès à ces mêmes dérivés ou aux composés nonacycliques homologues supérieurs, au moyen d'autres chlorures d'acides n'a pu être réalisé.

The synthesis of tetrahydrothiethiociens was attempted by cyclisation of various chlorides of α -(β -heteraryl-ethyl) thio propanoic acids, methylated or not in β on the propanoic chain, with heteraryl = 2, or 3-thienyl and 2,5-dimethyl 3-thienyl. By use of the great dilution method, with SnCl_4 as catalyst, the reaction gives various yields according to the acid chloride with, in some cases, transposition and cleavage. The isolated ketones can be reduced to the expected tetrahydrothiethiociens only with $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ mixture. Starting from other acid chlorides, the syntheses of these same compounds or of the homologous nonacyclique derivatives were unsuccessful.

La cyclisation des chlorures des acides (β -thiényl-2 (et -3) éthyl) thioacétiques permet l'accès, après réduction des cétones correspondantes (obtenues avec 60-70 % de rendement et sans réaction de transposition ou de coupure), à la tétrahydro-4.5.7.8 H thiéno [2.3-d] thiépine (1). Il en est de même pour les homologues diméthylés en 2.5 sur le noyau thiophénique (2).

Cette étude est étendue ici, à la synthèse de tétrahydrothiéthiociennes par cyclisation des chlorures des acides propanoïques du tableau I.

TABLEAU I

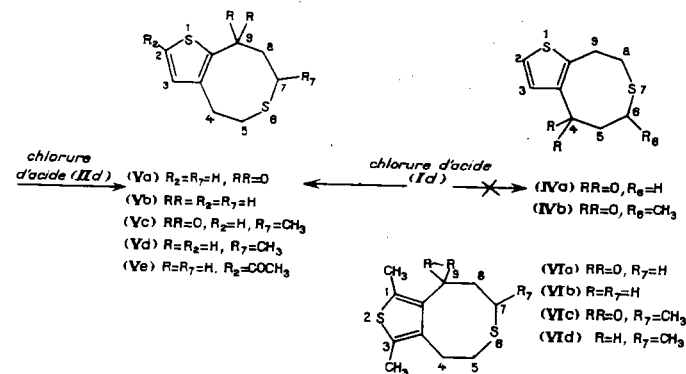
R	H	$(\text{CH}_2)_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	$(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	$\text{CH}-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	$\text{CH}-\text{CH}_2\text{COOH}$
	(Ia)	(Ic)	(Id)	(Ie)	(If)
	(IIa)	(IIc)	(IId)	(IIe)	(IIIf)
	(IIIa)	(IIIc)	(IIId)	(IIIe)	(IIIIf)

Les acides (I d), (I f); (II d), (II f); (III d), (III f) sont obtenus par condensation des dérivés sodés des thiols (I a), (II a), (III a) avec les esters bromo-3 propanoïque et bromo-3 butanoïque (3) et hydrolyse des esters (I c), (I e); (II c), (II e); (III c), (III e).

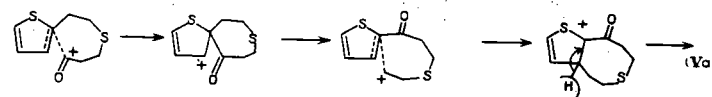
Les chlorures des acides (SOCl_2 , CHCl_3) sont cyclisés (20 g en 1 l de CS_2), à -10° , au moyen de la quantité calculée de SnCl_4 ajoutée en 6 h. Lorsque la cyclisation affecte la position -2 du thiophène [acides (II d) et (II f)], les rendements en cétones (V a) et (V c) sont de 60 % environ.

Lorsque la cyclisation affecte la position -3 du thiophène dans le cas de l'acide (I d) le rendement en composé cétonique n'est que de 5 % et la cétone obtenue, par suite

d'une réaction de transposition est identique, à la cétone (V a) et non (IV a) normalement attendue (mêmes caractéristiques spectroscopiques, pas de dépression du F mélangé, dérivés de F identiques). Quant à l'acide (I f) aucun produit pur n'a pu être isolé dans la cyclisation de son chlorure et aucune trace de (IV b) n'a pu être décelée.



La transposition observée est analogue à celles qui ont lieu lors de la cyclisation des acides (thiényl-2 thio) acétique (APP) (4) et (thiényl-2 thio) propanoïque-2 (H_2SO_4) (5). Favorisée par la plus grande réactivité de la position -2 du noyau thiophénique, elle se ferait selon le mécanisme réactionnel suivant :






Dans le cas des chlorures d'acides (III d) et (III f) la cyclisation se fait avec 6 % de rendement et sans transposition en les cétones (VI a) et (VI c). La méthode de Wolff-Kishner-Minlon n'aboutissant qu'à une résinification quasi totale [cas de (VI c)], nous avons utilisé la méthode de Brewster ($\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$) pour la réduction des cétones (V a), (V c) et (VI a). Elle nous conduit (85 % de rendement) aux hétérocycles tétrahydrothiéthiociennes bisulfurés (V b), (V d) et (VI b) encore inconnus à ce jour (6).

La cyclisation des chlorures des acides du tableau II, obtenus comme précédemment, ne conduit qu'à des résines.

L'acétylation de (V b), suivant Friedel-Crafts, conduit au composé acétylé en -2 (V e). La détermination de la structure des composés décrits a été effectuée par analyse centésimale et spectrographies ultraviolette, infrarouge et de RMN (7).

TABLEAU II

R	H	$-\text{CH}-\text{COOC}_2\text{H}_5$ CH_3	$-\text{CH}-\text{COOH}$ CH_3	$-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$	CH_2COOH
 (Ib)	(Ig)	(Ih)			
 (IIb)			(IIg)	(IIh)	
 (IIIa)			(CH ₂) ₃ COOC ₂ H ₅ (IIIi)	(CH ₂) ₃ COOH (IIIj)	

DESCRIPTION DES COMPOSÉS OBTENUS (*). — (I a) C₆H₈S₂, É₁₅, 110°. n_D²⁰ 1,581 6; (I b) C₈H₁₀S₂, É₁₄, 117°. n_D²⁰ 1,571 0; (II a) C₈H₈S₂, É₁₁, 105°. n_D²⁰ 1,580 4; (II b) C₈H₁₀S₂, É₁₃, 113,5°. n_D²⁰ 1,571 5; (III a) (I) C₈H₁₂S₂, É₁₆, 119,5°. n_D²⁰ 1,566 1. Ces mercaptans, obtenus par la méthode à la thiourée, possèdent une odeur désagréable et sont toxiques (nausées, vomissements).

(I c) C₁₁H₁₆O₂S₂, É₁₂, 186°. d₄²⁰ 1,160. n_D²⁰ 1,543 4. Acide (I d) C₈H₁₂O₂S₂, É₁₄, 213°. p. inc. (b. ep.) F 37°; amide C₉H₁₃OS₂N. p. inc. (b. ep.) F 90°. (I e) C₁₂H₁₈O₂S₂, É₁₄, 188°. d₄²⁰ 1,121. n_D²⁰ 1,529 0. Acide (I f) C₁₀H₁₄O₂S₂, É₁₄, 217°. d₄²⁰ 1,210. n_D²⁰ 1,557 0; amide C₁₀H₁₄OS₂N. p. inc. (b. ep.) F 68°. (I g) C₁₂H₁₈O₂S₂, É₁₄, 195°. d₄²⁰ 1,142. n_D²⁰ 1,527 5. Acide (I h) C₁₀H₁₄O₂S₂, p. inc. (b. ep.) F 49°; amide C₁₀H₁₃OS₂N p. inc. (b. ep.) F 82°. 5. (II c) C₁₁H₁₆O₂S₂, É₁₁, 186°. d₄²⁰ 1,151. n_D²⁰ 1,537 4. Acide (II d) C₉H₁₂O₂S₂, É₁₂, 214°. p. inc. (b. ep.) F 43°; amide C₉H₁₁OS₂N. p. inc. (b. ep.) F 89,5°. (II e) C₁₂H₁₈O₂S₂, É₁₅, 192°. d₄²⁰ 1,125. n_D²⁰ 1,529 0. Acide (II f) C₁₀H₁₄O₂S₂, É₁₁, 215°. p. inc. (b. ep.) F 54°; amide, C₁₀H₁₃OS₂N. p. inc. (b. ep.) F 57°. (II g) C₁₁H₁₆O₂S₂, É₁₂, 155°. n_D²⁰ 1,536 4. Acide (II h) C₈H₁₂O₂S₂, É₁₄, 213,5°. n_D²⁰ 1,567 7; amide C₉H₁₃OS₂N. p. inc. (b. ep.) F 56°. (II i) C₁₂H₁₈O₂S₂, É₂, 168°. n_D²⁰ 1,535 2. Acide (II j) C₁₀H₁₄O₂S₂, É₁₃, 200°. d₄²⁰ 1,109. n_D²⁰ 1,530 1. Acide (III d) C₁₁H₁₆O₂S₂, É₂, 196°. d₄²⁰ 1,146. n_D²⁰ 1,555 0; amide C₁₁H₁₅OS₂N. p. inc. (b. ep.) F 50°. (III e) C₁₂H₂₀O₂S₂, É₁₄, 207°. d₄²⁰ 1,078. n_D²⁰ 1,525 0. Acide (III f) C₁₂H₁₈O₂S₂, É₂, 201°. d₄²⁰ 1,155. n_D²⁰ 1,549 5; amide C₁₂H₁₇OS₂N. p. inc. (b. ep.) F 70°.

(V a) C₉H₁₀OS₂, É₁₈, 182°. p. inc. (MeOHaq) F 109,5°; oxime C₉H₁₁OS₂N. p. inc. (b. ep.) F 167°; DNPh C₁₅H₁₄O₄S₂N₄, p. rouge foncé (ab) F_{ms}, 238°. (V c) C₁₀H₁₂OS₂, É₁₅, 185°. p. inc. (a) F 133°; oxime C₁₀H₁₁OS₂N. p. inc. (b. ep.) F 182°. DNPh C₁₆H₁₆O₄S₂N₄, p. grenat (a) F_{ms}, 195°. Tétrahydro-4.5.8.9.7 H thiéno [3.2-d] thiocinne (V b) C₉H₁₂S₂, É₁, 112°. huile inc. réfringente. n_D²⁰ 1,554 6. Dérivé méthylé en - 7 (V d) C₁₀H₁₄S₂, É₂, 124°. huile inc.. n_D²⁰ 1,581 3. (V e) C₁₁H₁₄OS₂, p. inc. (MeOHaq) F 57° [contenant une trace du dérivé acétylé en 3 (*)].

(VI c) C₁₁H₁₄OS₂, É₁₈, 178-180°. p. inc. (MeOHaq) F 96°; DNPh C₁₇H₁₆O₄S₂N₄, p. grenat (a) F_{ms}, 160°. Diméthyl-1.3 tétrahydro-4.5.8.9.7 H thiéno [3.4-d] thiocinne (VI b) C₁₁H₁₆S₂, É₃, 157°. huile inc. réfringente. n_D²⁰ 1,582 8. (VI c) C₁₂H₁₆OS₂, É₂, 187°. p. inc. (MeOH) F 124°. (VI d) C₁₂H₁₄S₂, É₂, 152°. huile inc. réfringente. d₄²⁰ 1,104. n_D²⁰ 1,572 7. La spectrographie et l'analyse indiquent que ce produit obtenu par réduction de W.K.M. ménagée de (VI c) n'est pas pur.

(*) Séance du 27 juin 1977.

(1) P. CAGNIANT, *Comptes rendus*, 271, série C, 1970, p. 375.

(2) P. CAGNIANT et G. KIRSCH, *Comptes rendus*, 272, série C, 1971, p. 92.

(3) M. LESPIEAU, *Comptes rendus*, 139, 1904, p. 78.

(4) S. GRONOWITZ et P. MOSES, *Acta Chem. Scand.*, 16, 1962, p. 155.

(5) S. GRONOWITZ, V. RUDEN et B. GESTBLUM, *Ark. Kem.*, 20, 1963, p. 297.

(6) A. ROSOWSKY, *Seven Membered Heterocyclic Compounds or Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 26, A. WEISSBERGER, ed., Wiley-Interscience, New York, 1972.

(7) P. CAGNIANT, D. CAGNIANT et G. KIRSCH, recherches inédites (à paraître).

(*) a. alcool; aq. aqueux; b. benzene; DNPh, dinitro-2,4 phenyl-hydrazone; ep., éther de pétrole; inc., incolore; p. paillettes.

Université de Metz.

U.E.R. des Sciences exactes et naturelles.

Chimie organique.

île du Sauley.

57000 Metz.

CHIMIE ORGANIQUE. — Nouveaux composés tri et tétracycliques bihétérocycliques sélénés. Note (*) de Paul Cagniant et Gilbert Kirsch, présentée par M. Marc Julia.

Les auteurs étudient la synthèse et la cyclisation des chlorures des acides [benzo (b) furyl-2 sélénio]-3 propionique et 4-butyrique (ainsi que celle de son dérivé méthyle en 5) et du chlorure de l'acide [benzo (b) sélénophényl-2 sélénio]-4 butyrique.

Les cétones obtenues sont réduites ($\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$) en les nouveaux hétérocycles attendus : dihydro-2,3,1 H séléniino [2,3-b] [1] benzofuranne, tétrahydro-1,2,3,4 sélépinno [2,3-b] [1] benzofuranne et tétrahydro-1,2,3,4 [1] benzosélénophéno [2,3-b] sélépinne.

De même, la cyclisation du chlorure de l'acide [benzo (b) furyl-2 sélénio] benzyl-*o*-carboxylique conduit au dihydro-7,12 [2] benzosélénépino [3,4-b] [1] benzofuranne.

The synthesis and cyclisation of the following acid chlorides are described: 3-[2-benzo (b) furyl seleno] propionic, 4-[2-benzo (b) furylseleno] butyric (and its 5-methyl derivative), 4-[2-benzo (b) selenophényl seleno] butyric acid chlorides and [2-benzo (b) furyl seleno] benzyl-*o*-carboxylic acid chloride.

The expected tri and tetracyclic ketones are reduced by means of $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ mixture in the new heterocycles: 2,3-dihydro-1 H séléniino [2,3-b] [1] benzofuran, 1,2,3,4-tétrahydro sélépino [2,3-b] [1] benzofuran, 1,2,3,4-tétrahydro [1] benzosélénophéno [2,3-b] sélépinne and 7,12-dihydro [2] benzosélépinno [3,4-b] [1] benzofuran.

La sulfuration du furyl-2 lithium (1), du benzo (b) furyl-2 lithium (2) et du benzo (b) sélénophényl-2 lithium (3) suivie de la condensation avec les esters ω -bromoalcanoniques appropriés nous a permis d'accéder aux séries correspondantes thioalcanoniques, points de départ pour la synthèse de nouveaux hétérocycles. Nous avons envisagé la « sélénsation » de ces mêmes dérivés lithiés et avons déjà signalé l'échec de la cyclisation des acides ω -(furyl-2 sélénio) alcanoniques et de leurs chlorures (4). Nous décrivons ici les résultats positifs obtenus dans la série du benzo (b) furanne et du benzo (b) sélénophène.

Avec le benzo (b) furyl-2 lithium la « sélénsation » s'effectue avec un rendement d'environ 70 %, pour donner (I a) qui, après condensation avec le bromo-3 propionate de lithium, conduit à l'acide (II). Avec le bromo-4 butyrate d'éthyle, la condensation du dérivé lithié (I a) et celle de son dérivé méthyle en -5 (I b) conduit aux esters (III) et (VI) avec un rendement moyen de 60 %. L'hydrolyse alcaline de ces esters donne quantitativement les acides correspondants (IV) et (VII). La « sélénsation » du benzo (b) sélénophényl-2 lithium s'effectue avec un rendement de 75 %, et conduit, par condensation avec le bromo-4 butyrate d'éthyle, à l'ester (VIII) (rendement 70 %), hydrolysé quantitativement en l'acide (IX).

La condensation de (I a) avec le bromométhyl-2 benzoate d'éthyle selon la méthode déjà décrite (4) donne l'ester (X) (rendement 50 %), hydrolysé en l'acide (XI).

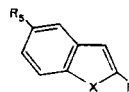
La préparation des chlorures des acides (II), (IV), (VII), (IX) et (XI) au moyen de SOCl_2 ne donne que des produits de coupure et des résines. Seule la méthode au dichloroformiate de butyle (en CHCl_3) est satisfaisante (sauf pour (II) qui est en partie détruit ou résinifié).

La cyclisation de ces chlorures (CS_2 , SnCl_4 à -10°) conduit aux cétones attendues (XII), (XIII), (XIV), (XV) avec un rendement d'environ 70 %, (XXII) avec un rendement de 20 %. Dans ces séries les rendements en dérivés oxo tétrahydrosélépinniques sont bien supérieurs à ceux obtenus en série benzénique (5) et naphtalénique (6).

La réduction des cétones précédentes, par la méthode de Minlon, provoque principalement la destruction du système hétérocyclique sélénié. Seule la technique au moyen de $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ est satisfaisante (80 % de rendement) et conduit aux hétérocycles (XVI), (XVII), (XVIII),

(XIX) et (XXIII). La réduction des cétones (XIII) et (XVI) par NaBH_4 donne les alcools (XX) et (XXI), dont la déshydratation (avec une trace d'acide p. toluène sulfonique) n'aboutit qu'à des produits de polymérisation.

La structure des différents composés préparés a été vérifiée par analyse centésimale et spectrographies ultraviolette, infrarouge et de RMN.



(I a) $\text{R} = \text{SeLi}$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$;

(I b) $\text{R} = \text{SeLi}$, $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{O}$;

(II) $\text{R} = \text{Se}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$;

(III) $\text{R} = \text{Se}(\text{CH}_2)_n\text{COOC}_2\text{H}_5$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$;

(IV) $\text{R} = \text{Se}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$;

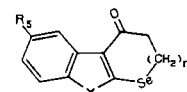
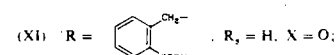
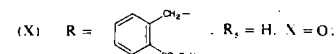
(V) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{O}$;

(VI) $\text{R} = \text{Se}(\text{CH}_2)_n\text{COOC}_2\text{H}_5$, $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{O}$;

(VII) $\text{R} = \text{Se}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{O}$;

(VIII) $\text{R} = \text{Se}(\text{CH}_2)_n\text{COOC}_2\text{H}_5$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{X} = \text{Se}$;

(IX) $\text{R} = \text{Se}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{X} = \text{Se}$.

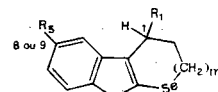


(XII) $n = 1$, $\text{X} = \text{O}$, $\text{R}_1 = \text{H}$;

(XIII) $n = 2$, $\text{X} = \text{O}$, $\text{R}_1 = \text{H}$;

(XIV) $n = 2$, $\text{X} = \text{O}$, $\text{R}_1 = \text{CH}_3$;

(XV) $n = 2$, $\text{X} = \text{Se}$, $\text{R}_1 = \text{H}$;



(XVI) $\text{R}_1 = \text{R}$, $n = 1$, $\text{X} = \text{O}$;

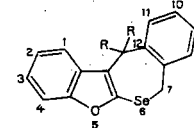
(XVII) $\text{R}_1 = \text{R}$, $n = 2$, $\text{X} = \text{O}$;

(XVIII) $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$, $n = 2$, $\text{X} = \text{O}$;

(XIX) $\text{R}_1 = \text{R}$, $n = 2$, $\text{X} = \text{Se}$;

(XX) $\text{R}_1 = \text{OH}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $n = 2$, $\text{X} = \text{O}$;

(XXI) $\text{R}_1 = \text{OH}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $n = 2$, $\text{X} = \text{Se}$;



(XXII) $\text{RR} = \text{O}$;

(XXIII) $\text{RR} = \text{H}$;

DESCRIPTION DES COMPOSÉS NOUVEAUX OBTENUS (7). — (II) $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{Se}$, p incolores (b-ep) F 91° ; amide $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{SeN}$, p incolores (b-ep) F $104,5^\circ$.

(III) $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Se}$, E_s $193,5^\circ$, huile jaune pâle, d_4^{20} 1,324, n_D^{20} 1,581 1; acide (IV) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Se}$, aiguilles incolores (b-ep) F 55° .

(V) Préparé à partir de l'acide méthyl-5 salicyclique selon la méthode générale indiquée par nous récemment (8) avec un rendement global de 40 %, $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$, E_s 80° , d_4^{20} 1,056, n_D^{20} 1,559 1.

(VI) $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Se}$, E_s 206° , huile jaune, acide (VII) $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Se}$, E_s 224° , p onctueuses (b-ep) F $56,5^\circ$, amide corr. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{SeN}$, aiguilles incolores (b-ep) F $104,5^\circ$.

(VIII) $C_{14}H_{16}O_2Se_2$, E_2 206°, huile jaune pâle. n_D^{20} 1.632 5; acide (IX) $C_{12}H_{12}O_2Se_2$, $\hat{E}_{1,8}$ 250°, p incolores (b-ep) F 75°, amide corr. $C_{12}H_{13}OSe_2N$ p incolores (b-ep) F 123°.

(X) $C_{14}H_{16}O_2Se$, $\hat{E}_{1,8}$ 220°, huile visqueuse. acide (XI) $C_{16}H_{12}O_3Se$, p jaunes (b-ep) fondant à 88,5° en se solidifiant puis refondant à 112°.

(XII) $C_{11}H_8O_2Se$, $\hat{E}_{1,8}$ 195°, $\hat{E}_{1,8}$ 190°, aiguilles incolores (a) F 124,5°; DNPh $C_{17}H_{12}O_2SeN_4$, p grenat (ab) F_{inst} 281°.

(XIII) $C_{12}H_{10}O_2Se$, $\hat{E}_{1,8}$ 195°, aiguilles incolores (a) F 139,5°; DNPh $C_{18}H_{14}O_2SeN_4$, aiguilles rouge vil (a) F_{inst} 271°.

(XIV) $C_{11}H_{12}O_2Se$, $\hat{E}_{1,6}$ 203°, p incolores (ep) F 59,5°; oxime $C_{11}H_{13}O_2SeN$, p incolores (b-ep) F 181°.

(XV) $C_{12}H_{10}OSe_2$, \hat{E}_2 228°, p incolores (MeOH) F 100,5°; oxime $C_{12}H_{11}OSe_2N$, p incolores (b-ep) F 130°.

Dihydro-2,3,1 H sélénnino [1] benzofuranne (XVI) $C_{11}H_{10}OSe$, \hat{E}_2 158°, n_D^{20} 1.644 6 (la spectrographie de RMN indique que ce composé contient une faible proportion de 1 H sélénnino [1] benzofuranne). Pi de (XVI) $C_{11}H_{13}O_2SeN_3$, aiguilles rouge violacé (a, b) F_{inst} 112°; TNF $C_{22}H_{15}O_2SeN_3$, aiguilles violacées (a, b) F_{inst} 128°.

Tétrahydro-1,2,3,4 sélépinno [2,3-b] [1] benzofuranne (XVII) $C_{12}H_{12}OSe$, $\hat{E}_{1,8160}$, huile réfringente, n_D^{20} 1.413, n_D^{20} 1.650 0. Dérivé méthylé en 9 (XVIII) $C_{13}H_{14}OSe$, $\hat{E}_{1,8170}$, huile réfringente, n_D^{20} 1.634 2; Pi $C_{18}H_{15}O_2SeN_4$, p grenat (a, b) F inst. 54°. TNF $C_{26}H_{17}O_2SeN_4$, p rouge (a, b) F_{inst} 131°.

Tétrahydro-1,2,3,4 [1] benzoséléno-phéno [2,3-b] sélénépinne (XIX) $C_{12}H_{12}Se_2$, $E_{2,8190}$, huile jaune, n_D^{20} 1.710; Pi $C_{18}H_{10}O_2Se_2N_3$, p grenat (a, b) F 101°. TNF $C_{27}H_{11}O_2Se_2N_3$, p rouge brique (a, b) F_{inst} 125°.

(XX) $C_{12}H_{12}Se$, p incolores (b-ep) F 91,5°; phényluréthane $C_{19}H_{17}O_2SeN$, p incolores (b-ep) F 161°.

(XXI) $C_{12}H_{12}OSe_2$, p incolores (b-ep) F 123,5°.

(XXII) $C_{18}H_{16}O_2Se$, \hat{E}_2 225°, p jaunes (a) F 131°; Dihydro-7,12 [2] benzo sélénépinno [3,4-b] [1] benzofuranne. (XXIII) $C_{18}H_{12}OSe$, \hat{E}_1 200°, p jaune pâle (MeOH aqueux) F 98°.

(*) Séance du 19 septembre 1977.

(1) P. CAGNIANT, G. KIRSCH et D. CAGNIANT, *Comptes rendus*, 284, série C, 1977, p. 339.

(2) P. CAGNIANT et L. PERRIN, *Comptes rendus*, 274, série C, 1972, p. 1196.

(3) P. CAGNIANT, G. KIRSCH et M. RENSON, *Comptes rendus*, 272, série C, 1971, p. 1363.

(4) P. CAGNIANT et G. KIRSCH, *Comptes rendus*, 283, série C, 1976, p. 755.

(5) M. RENSON, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 73, 1964, p. 483.

(6) N. BELLINGER, P. CAGNIANT et M. RENSON, *Comptes rendus*, 269, série C, 1969, p. 532.

(7) Abréviations : a = alcool; b = benzène; ab = alcool absolu; ep = éther de pétrole; p = paillettes; Pi = picrate; TNF = complexe avec la trinitro-2,4,6-fluorénone; DNPh = dinitro-2,4-phénylhydrazone.

(8) P. CAGNIANT et G. KIRSCH, *Comptes rendus*, 282, série C, 1976, p. 993.

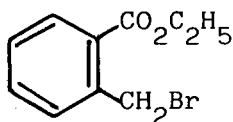
Université de Metz,
U.E.R. des Sciences exactes et naturelles,
Chimie organique,
Île du Saulcy,
57000 Metz.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les préparations des composés ne seront pas détaillées pour chaque cas. Nous donnons ici les méthodes générales de synthèse et nous détaillons les synthèses faisant appel à une technique bien particulière.

De nombreux composés utilisés sont commerciaux et d'autres sont préparés habituellement au laboratoire, tel le benzo(b)sélénophène et les divers benzo(b)furannes. Nous ne donnerons pas ici le détail de ces synthèses. La préparation d'une matière première est décrite, celle de l' α -bromométhyl benzoate d'éthyle.

Préparation de



Une solution d'o-toluate d'éthyle (1 mole) dans 1000 ml de CCl_4 et 1g d'AIBN est irradiée à l'aide d'une lampe (500 w).

On ajoute alors par petites portions 1,05 mole de NBS. A moitié de l'addition du NBS, on ajoute à nouveau 1g d'AIBN. Lorsque l'addition de NBS est achevée, on laisse le mélange sous irradiation pendant 1 h (ou le temps nécessaire pour que le succimide formé surnage sur la solution de CCl_4)

On refroidit alors la solution ($\sim -5^\circ$), filtre le succinimide, lave avec CCl_4 froid. La solution ainsi obtenue est concentrée sous vide jusqu'à poids constant. Ce produit bromométhylé obtenu n'étant pas distillable (formation du phtalide quantitativement), sa pureté est déterminée par RMN. Elle est généralement de 97-98%.

I₁ - Méthode générale de lithiation des hétérocycles thiophène, Me-furanne, benzo(b)-furanne, -thiophène, -sélénophène

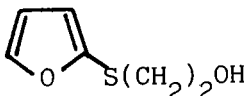
A 50 ml d'une solution de BuLi ($\sim 15\%$ dans l'hexane) dans 200 ml d'éther anhydre et sous azote, on ajoute goutte à goutte à 0° , 0,1 mole de l'hétérocycle dans 150 ml d'éther anhydre.

Lorsque l'addition est achevée on laisse agiter pendant une heure. A ce moment, on peut considérer que le dérivé lithié est prêt.

I₂ - Sulfuration du dérivé lithié et action des esters bromés

Lorsque le dérivé lithié est prêt, on lui ajoute par petites portions (toujours sous azote) 0,1 at-g de soufre préalablement séché sous vide. La réaction est exothermique. Lorsque tout le soufre est additionné, on poursuit l'agitation jusqu'à disparition (le milieu se colore en jaune-orangé) de celui-ci. On ajoute alors goutte à goutte 0,1 mole du dérivé bromé dissous dans 100 ml d'éther anhydre. L'addition terminée, on porte au reflux pendant 4 heures. Au bout de ce temps, on laisse revenir à t° ambiante et on verse sur de l'eau glacée légèrement acidifiée par HCl. Les traitements usuels conduisent alors à des huiles qui sont purifiées par distillation.

I₂₋₁ - Cas particulier du dérivé

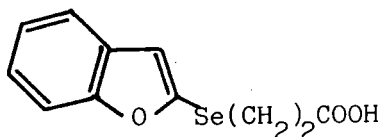


Au dérivé lithié formé, on ajoute à 0°, 0,2 mole d'oxyde d'éthylène dissous dans du benzène et refroidis (~ 5°). On laisse le mélange réactionnel revenir à t° ambiante puis on le porte à reflux pendant 2 heures. Après décomposition sur l'eau acidulée et traitements usuels l'alcool obtenu est purifié par distillation.

I₃ - Sélénisation des dérivés lithiés action des esters bromés

La procédure est la même que pour I₁₋₁ le soufre étant remplacé par le sélénium.

I₃₋₁ - Cas particulier du dérivé



Dans ce cas particulier nous avons condensé le dérivé séléno lithié avec 0,1mole acide β-bromopropionique préalablement neutralisé par LiH au sein de l'éther anhydre. Dans ces conditions, nous accédons alors directement à l'acide après réaction.

I₄ - Préparation des hétéaryl-, éthanol et méthanol à partir des dérivés lithiés

I₄₋₁ - Préparation des hétéaryl-2 éthanol

A 0,1 mole de dérivé lithié préparé (I₁) on ajoute à 0°, 0,2 mole d'oxyde d'éthylène dissous dans du benzène froid (~ 5°). Lorsque l'addition est terminée, on laisse revenir à température ambiante puis on chauffe à reflux pendant 2 heures. Après retour à t° ambiante, le mélange est versé sur de l'eau acidifiée par HCl. Après traitements usuels, les alcools obtenus sont purifiés par distillation.

I₄₋₂ - Préparation des hétéaryl-2 méthanol

A 0,1 mole lithien (I₁) on ajoute par petites portions 0,2 mole d'aldéhyde formique (sous forme de trioxanne). L'addition terminée, on porte le mélange réactionnel au reflux pendant 6 heures. Ce dernier, après retour à température ambiante, est versé dans de l'eau glacée et acidifié par HCl 10%. Les traitements usuels donnent les hétéaryl-2 méthanol, purifié par distillation, avec 60 % de rendement.

II - Préparation et synthèse à l'aide des chlorures obtenus à partir des alcools

II₁ - Préparation des chlorures

II₁₋₁ - Préparation du chlorométhyl-2 benzofuranne

Ce dérivé a été préparé suivant la méthode de GAERTNER (J. Amer. Chem. Soc. 73, 4400, 1951).

II₁₋₂ - Préparation des chlorures

A une solution de l'alcool (0,1 mole) et de N,N-diméthylaniline (0,1 mole) dans le chloroforme (100 ml) on ajoute à froid SOCl_2 (0,11 mole). Après addition, on laisse revenir à t° ambiante puis on chauffe 20 mn à reflux. Le traitement usuel conduit aux chlorures, purifiés par distillation.

II₂ - Condensation avec la thiourée et accès aux thiols

Le chlorure (0,1 mole) et 0,11 mole de thiourée sont chauffés à reflux dans l'alcool à 95° (200 ml) pendant 12 h pour les composés chlorométhylés (48 h pour les composés chloroéthylés). Au bout de ce temps l'alcool est évaporé sous pression réduite. Le sel d'isothiuronium formé est alors hydrolysé par 150 ml de soude 0,1 N à reflux. Après refroidissement, la solution est acidifiée par H_2SO_4 20 % et le thiol formé extrait à l'aide d'éther. Les thiols obtenus sont purifiés par distillation. De manière générale ces thiols se sont avérés mal odorants.

II₃ - Condensations des chlorures avec les sels de sodium des esters ω thioalcanoïques

A une solution de 0,1 mole d'éthylate de sodium dans l'éthanol anhydre, on ajoute rapidement 0,1 mole d'ester ω thioalcanoïque. Après une demi-heure on ajoute le chlorure rapidement, puis on porte l'ensemble à reflux pendant 24 heures. L'alcool est alors éliminé sous pression réduite et le mélange repris à l'eau. Après traitements usuels, les esters obtenus sont purifiés par distillation.

III - SYNTHESE A PARTIR DES THIOLS PREPARES (II₂)

III₁ - Préparation des esters Hétaryl-(CH₂)_n S(CH₂)_n CO₂R

Une solution du thiol dans l'éthanol absolu est additionnée à une solution d'éthylate de sodium (0,1 mole) dans l'éthanol absolu.

Après un bref reflux (5 mn env.), l'ester bromé est additionnée goutte à goutte au sel formé. Après addition, le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 12 h. Au bout de ce temps, l'éthanol est distillé sous pression réduite et le résidu repris par de l'eau est extrait à l'éther.

Les esters obtenus sont purifiés par distillation sous vide. Dans certains cas l'hydrolyse est effectuée directement sur le produit brut.

IV - PREPARATION DES ACIDES ET DES CETONES

Les acides sont obtenus (sauf cas I₃₋₁), par hydrolyse alcaline des esters précédents (III₁).

Ces acides sont cyclisés par 2 méthodes :

- par addition de SnCl₄ sur le chlorure d'acide
- par action de l'acide polyphosphorique (APP) dans le xylène

IV₁ - Cyclisation des acides par l'intermédiaire des chlorures

IV₁₋₁ - Préparation des chlorures d'acides

Méthode A : 0,1 mole d'acide et 0,11 mole de SOCl₂ sont portés au reflux dans l'éther anhydre pendant 1 heure. L'évaporation de l'éther donne le chlorure d'acide utilisé tel quel.

Méthode B : 0,1 mole d'acide et 0,15 mole d'oxyde de butyle et de dichloro méthyle* sont chauffés pendant 2 h à 60°. L'excès du réactif est éliminé sous pression réduite et le chlorure d'acide utilisé tel quel.

*Rieche et coll., Ber. 93, 88, 1960.

IV₁₋₃ - Cyclisation des chlorures d'acides

Le chlorure d'acide obtenu (0,1 mole) est mis en solution dans le CS₂ et refroidi à l'aide d'un bain glacé et sel (-5 à -10°C), 0,2 mole de SnCl₄ en solution dans le CS₂ est alors ajoutée goutte à goutte sous bonne agitation. Lorsque l'addition est terminée l'agitation est poursuivie jusqu'à retour à t° ambiante (~ 3 h). Le mélange est alors versé sur de l'eau glacée et fortement acidifié (HCl). Le traitement usuel permet l'obtention des cétones désirées, purifiées par distillation ou recristallisation.

IV₂ - Cyclisation des acides au moyen de l'APP dans le xylène

A une solution de l'acide dans le xylène on ajoute 10 fois le poids de l'acide en acide polyphosphorique. La cyclisation est alors effectuée pendant 3 heures sous forte agitation au reflux du xylène. Après ce temps, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau glacée et le mélange est alcalinisé par de l'ammoniaque concentré. Le traitement usuel conduit alors aux cétones purifiées par recristallisation (d'une manière générale dans le cas des produits cyclisés).

V - REDUCTION DES CETONES EN LES HYDROCARBURES

La méthode utilisée est celle de BREWSTER et al. (J. Org. Chem. 29, 105, 1964). La cétone (0,1 mole) est chauffée 10 h à reflux dans un mélange préparé à partir de 0,15 mole de LiAlH₄ dans 90 ml d'éther anhydre et 0,3 mole d'AlCl₃ dans 200 ml d'éther anhydre.

Après hydrolyse en milieu chlorhydrique (10 %) et traitements usuels, les hydrocarbures sont purifiés par distillation ou recristallisation.

CONCLUSION

Les recherches que nous venons d'exposer sont essentiellement orientées vers la mise au point de méthodes générales de synthèse de systèmes hétérocycliques plus ou moins condensés.

Leur intérêt est de conduire à des composés fonctionnalisés qui peuvent être à leur tour le point de départ vers des systèmes plus complexes susceptibles d'applications intéressantes dans le domaine de la chimie thérapeutique.

Dans la première partie de notre travail nous avons pu montrer l'intérêt des β -chloroacroléines et des β -chloro acrylonitriles qui en dérivent, pour l'élaboration de systèmes hétérocycliques. Les nombreuses possibilités de transformation de ces synthons sont actuellement exploitées dans ce sens. Quant aux travaux effectués dans le domaine des dérivés hydroxyméthyléniques, ils ont montré leur intérêt en tant que matières premières pour la synthèse de composés thiophéniques. Moyennant quelques modifications expérimentales, l'extension aux autres systèmes hétérocycliques peut être raisonnablement envisagée.

L'étude spectroscopique, notamment par RMN ^1H et ^{13}C a été systématiquement réalisée en complément des synthèses comme vérification des structures proposées.

Ceci nous a permis de mettre en évidence certaines propriétés particulières des aldéhydes maloniques substitués et des α -hydroxyméthylènes nitriles. De même la réactivité de certains aminothiophènes a pu être corrélée avec leurs propriétés spectroscopiques et tout particulièrement avec la RMN ^{13}C . Nous avons, entre autre, mis en évidence un phénomène d'échange proton-deutérium entre les protons du groupement aminé en -3 et l'hydrogène en α du cycle thiophénique.

La seconde partie de notre travail relate les recherches auxquelles nous avons participé pendant plusieurs années dans le domaine de systèmes polycycliques hétéroatomiques semiaromatiques. L'extension aux séries isologues sélénophénique et furannique des protocoles établis en série thiophénique, a nécessité de délicates mises au point. Au terme de ces recherches, nous disposons de méthodes éprouvées permettant d'accéder à des systèmes polycycliques hétéroatomiques aromatiques et semiaromatiques très divers et intéressants à divers titres.

Ainsi dans le cadre des recherches actuellement développées au sein d'actions concertées dans le domaine de l'analyse des produits lourds pétroliers et charbonniers, il est nécessaire de disposer de substances pures de référence, composés polycycliques aromatiques à noyau thiophénique, plus ou moins hydrogénés. Dans le domaine de l'analyse de ces produits lourds par chromatographie sur colonne capillaire ou en HPLC sur phase de silice greffée par complexe de transfert de charge, voire par spectrographie FT/IR la disposition de banque d'étalons de ce type, non commerciaux et d'accès difficile est particulièrement recherchée.

Sur le plan de la recherche fondamentale, l'étude de la réactivité comparée de ces hétérocycles complexes, en fonction de la nature de l'élément chalcogène, présente un intérêt certain à mener en relation avec une étude spectroscopique notamment par RMN ^{13}C .

Enfin, il est bien connu que les composés séléniés (et tellurés) ont une très mauvaise réputation, solidement établie, sur le plan de leur toxicité présumée. Ce tabou élimine à priori toute velléité d'envisager une éventuelle utilisation de systèmes séléniés à activité pharmacologique potentielle. Mais il faut bien constater que rares, si tant est qu'elles existent sont les études systématiques de toxicité comparée dans une série homologue donnée. Il nous semble qu'il y aurait dans ce domaine, au moins sur un plan académique, des études intéressantes à mener au sein d'une collaboration entre chimistes et toxicologues.

En conclusion nous tenons à souligner que les travaux présentés dans ce Mémoire ne constituent pas une fin en soi mais au contraire sont le point de départ pour de nombreux développements dans des axes divers.