



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

S/M₂ 74/2

2^{ex}

THESE

présentée

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

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE SPÉCIALITÉ (III^e Cycle)

Mention Chimie Organique

par

Francis LEPAGE

Maître ès-Sciences

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE - METZ	
N° inv.	19740145
Cote	S/M ₃ 74/2
Loc	Magasin

" METHYL CETONES MONO ET BIHETEROCYCLIQUES "
A SQUELETTE BENZO (b) FURANNIQUE ET LEURS
ANALOGUES SULFURE S ET SELENIE S
SYNTHESE ET PROPRIETES SPECTROGRAPHIQUES

Soutenue le 30 janvier 1974 devant la commission d'examen

Président : Monsieur R. ROYER, Directeur de Recherches au C.N.R.S.

Examineurs : Madame D. CAGNIANT Professeur

Monsieur P. FALLER Maître de conférences

Membre invité : Monsieur M. HANACK Professeur

Président : Mr. LONCHAMP J.P.

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

Directeur : Mr. BLOCH J.M.

PROFESSEURS :

M. LONCHAMP J.P.	T.T.P. Physique
M. BARO R.	T. Physique
Mme CAGNIANT D.	P.S.C. Chimie
M. LERAY J.	P.S.C. Physique
M. BLOCH J.M.	T. Chimie
M. KLEIM R.	P.S.C. Physique
M. CHARLIER A.	P.S.C. Physique
M. TAVARD C.	P.S.C. Physique
M. PELT J.M.	T. Biologie végétale

MAITRES DE CONFERENCES :

M. CERTIER	Physique
M. WEBER J.D.	Mécanique
M. WENDLING E.	Chimie
M. BAUDELET B.	Physique
M. CARABATOS C.	Physique
M. FALLER P.	Chimie
M. JOUANY J.M.	Toxicologie
M. RHIN G.	Mathématiques
Mme SEC A.	Mathématiques
M. MORIN B.	Mathématiques
M. DAX J.P.	Mathématiques

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE :

M. YUEN P.	Mathématiques
------------	---------------

CHARGE D'ENSEIGNEMENT :

Mme SCHWARTZBROD J.	Microbiologie
---------------------	---------------

A la mémoire de mon fils

A ma femme

A mes parents

A tous ceux qui me sont chers

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

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

A Monsieur R. ROYER, Directeur de Recherches au C.N.R.S., j'exprime ma reconnaissance pour l'honneur qu'il me fait de bien vouloir accepter la présidence de ce jury.

Je remercie vivement Monsieur M. HANACK Directeur de l'Institut de chimie de l'Université de Sarrebrück et Monsieur P. FALLER, Maître de Conférences à l'Université de Metz qui ont accepté de juger ce travail.

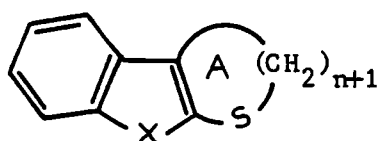
Je remercie le personnel administratif et technique pour son aide.

Enfin que mes camarades de laboratoire dont la sympathie et l'aide m'ont été très précieuses, trouvent ici l'expression de ma sincère amitié.

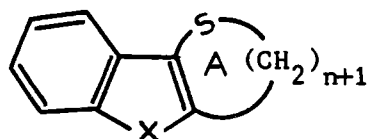
Je tiens à remercier tout particulièrement Monsieur le Docteur
N. SPERBER, Directeur du Centre de Recherches Chimiques de SCHERING Co (Bloomfield,
N.J. USA) et la Société SORBA pour l'aide financière dont j'ai bénéficié au cours
de mes années de recherches.

I - INTRODUCTION

Les analogues hétérocycliques des dihydro indénothiïnes ($n=2$, structures I et II) et tétrahydro indénothiépines ($n=3$, structures I et II) ont fait l'objet d'études récentes dans notre laboratoire.



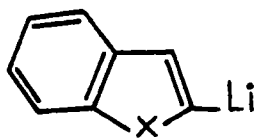
X = O, S, Se
n = 2,3
structure I



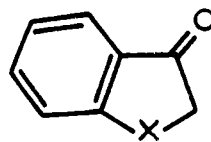
X = O, S, Se
n = 2,3
structure II

C'est ainsi qu'après des recherches préliminaires concernant les seuls représentants à squelette benzothiophénique de structure II (1, 2, 3), les séries benzofurannique (4) et benzosélénophénique (5) ont fait l'objet d'une étude comparative, de même qu'a été complétée la série benzothiophénique par la synthèse des dérivés de structure I (X=S) (5).

Deux méthodes générales de synthèse ont été ainsi mises au point permettant, l'une, l'accès aux hétérocycles de structure I à partir des dérivés lithiés en -2 des benzofuranne, benzothiophène et benzosélénophène, l'autre, aux hétérocycles de structure II, à partir des isologues oxygéné, sulfuré et sélénié de l'indoxyle.



X = O, S, Se



X = O, S, Se

La réactivité des hétérocycles I et II a été envisagée vis à vis de l'acétylation selon la réaction de Friedel-Crafts (3,4,5). Il s'agissait de déterminer dans quelle mesure la réactivité du squelette de base était influencée par la position de l'hétéroatome de soufre et la conformation du cycle semiaromatique (cycle A).

Cette étude de réactivité s'est rapidement heurtée à la difficulté d'identifier avec certitude le site de l'acétylation.

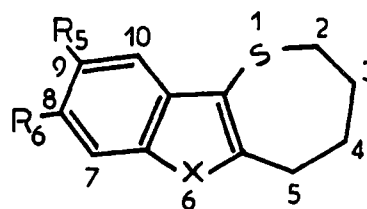
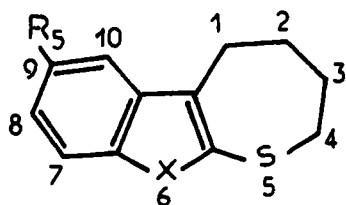
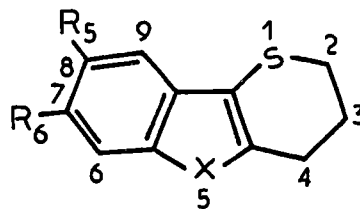
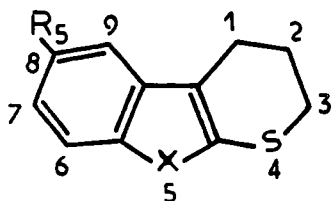
La méthode utilisée, basée sur la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire, a montré que, dans les limites de précision de cette technique, l'acétylation affectait une seule position de l'homocycle, et ceci quelle que soit la nature de X.

Mais si cette analyse spectroscopique par RMN a permis d'exclure les positions -4 et -7*, le choix entre les positions -5 et -6* n'a pu être réalisé par cette voie. C'est ainsi que certaines des structures primitivement proposées (3) à l'appui de ce seul critère ont dû être révisées (6).

Nous avons apporté notre contribution à cette étude en réalisant par une voie non ambiguë, la synthèse des dérivés acétylés en -8 (et dans certains cas en -7) des analogues des dihydro indénothiines et en -9 (et dans certains cas en -8) des analogues des tétrahydro indénothiépines.

A cet effet nous avons été amenés à effectuer la synthèse totale des dérivés chlorés de structure III et IV (R_5 ou $R_6 = Cl$)*, et à substituer à l'halogène le groupement acétyle, via les dérivés cyanés correspondants.

* Cette numérotation se rapporte aux positions du benzofuranne ou de ses analogues (X=S, Se), de même que la désignation R_5 et R_6 des substituants.



X=O, Se

X=O, S, Se

R₅=Cl, CN, COCH₃

R₆=H

R₅=Cl, CN, COCH₃

X=S

R₅=H

R₆=Cl, CN, COCH₃

La comparaison de nos échantillons acétylés avec ceux résultant des réactions d'acétylation directe a permis de définir sans ambiguïté le site de réactivité des hétérocycles I et II.

L'influence de l'hétéroatome X, de la position relative des deux hétéroatomes (X et S), de la conformation du cycle A sur la réactivité de l'homocycle a pu ainsi être précisée.

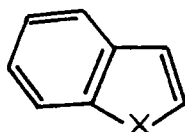
L'ensemble des dérivés de structure III et IV préparés au cours de cette étude, complété par ceux des structures I et II et leurs dérivés acétylés, obtenus par acétylation directe, constitue une série homogène d'environ soixante représentants.

Il est assez rare de disposer d'une gamme aussi étendue de dérivés dont les relations structurales permettent de suivre sur une propriété particulière, l'influence précisément de ces facteurs structuraux.

L'exploitation de cette opportunité dans le domaine de la résonance magnétique nucléaire nous a permis de définir les raisons de l'échec de l'identification des sites d'acétylation par spectroscopie de RMN.

Nous avons essayé également de déterminer dans quelle mesure la spectroscopie ultraviolette permettait de pallier l'insuffisance de la RMN dans ce domaine.

Cette étude spectrographique ultraviolette, menée comparativement avec celle d'un certain nombre de dérivés substitués des benzodérivés (V) (déjà connus ou préparés au cours de cette étude soit à cet effet soit comme intermédiaires réactionnels), a porté sur une centaine de composés.



(V)

X = O, S, Se.

Indépendamment de son intérêt analytique cette étude nous a permis, bien qu'étant basée sur un simple examen analogique des résultats expérimentaux, d'établir une corrélation entre spectres UV et effets électroniques des substituants en fonction de leur position.

La première partie de notre exposé est consacrée à la synthèse non ambiguë des dérivés acétylés qui font l'objet de cette étude. La confrontation de leurs caractéristiques analytiques avec celles des produits d'acétylation directe antérieurement décrits (3, 4 , 5) nous permettra de conclure quant à la réactivité des hétérocycles I et II dans ce cas précis.

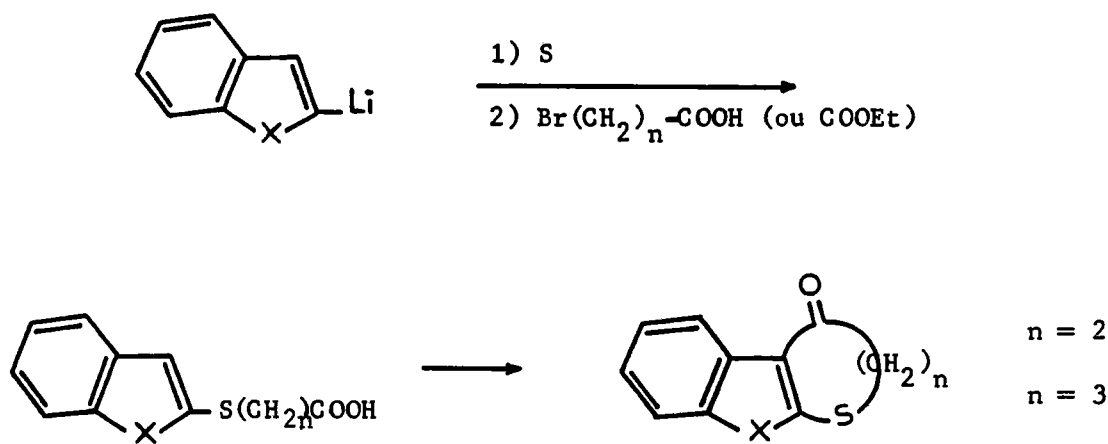
Les deuxième et troisième parties sont consacrées respectivement aux études spectrographiques de résonance magnétique nucléaire et ultraviolette.

La dernière partie, partie expérimentale, rassemble la description des techniques opératoires et les caractéristiques des différents produits synthétisés.

II - SYNTHESE TOTALE DES ANALOGUES HETEROCYCLIQUES ACETYLES
DES DIHYDRO INDENOTHIINNES ET TETRAHYDRO INDENOTHIEPINNES

Les méthodes de synthèse permettant l'accès aux composés bihétérocycliques I et II ont été mises au point au cours d'études récentes réalisées dans ce laboratoire (4, 5).

Il s'est ainsi avéré que l'action du soufre, sur les dérivés -2 lithiés des benzodérivés (V), suivie "in situ" de l'addition d'acides ω -bromoalcanoliques (ou de leurs esters) était un excellent procédé d'introduction en position -2 des benzodérivés (V) d'une chaîne thiocarboxyalcoylée, applicable quelle que soit la nature de X.



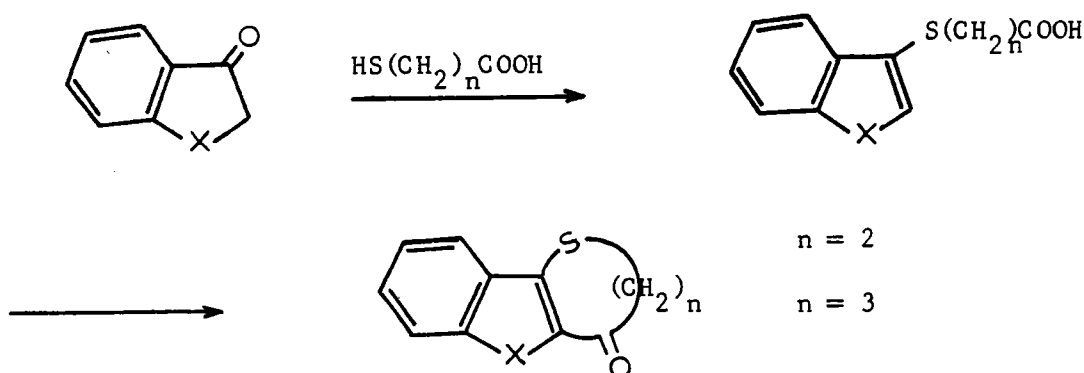
Ce processus avait déjà été utilisé par Young et Hamel (7) lors de leur étude sur les perchlorates de thianaphténothiapyrylium.

La cyclisation des acides ainsi obtenus, (ou celle de leurs chlorures), est très sensible aux conditions expérimentales. Ainsi l'utilisation de l'acide polyphosphorique (APP) s'est révélée inapplicable en série benzofurannique (4, 8), peu rentable en série benzosélénophénique et susceptible de donner lieu à des réactions de transposition en série sulfurée (5). La cyclisation des chlorures d'acide réalisée au moyen de SnCl₄, dans le CS₂ ou CH₂Cl₂, a conduit à des résultats variables selon la nature de X, et le mode d'obtention de ces chlorures. On a souligné à ce propos les améliorations de rendement résultant de l'utilisation du dichloroformiate de butyle (9).

La réduction des cétones tricycliques (X=S) n'a pu être réalisée par la voie classique de Wolff-Kishner-Minlon : cette réduction s'accompagne d'une réaction secondaire de régression de cycle (5) déjà constatée dans d'autres séries (10, 11, 12).

Par contre la réduction au moyen du mélange $\text{AlCl}_3 : \text{LiAlH}_4$ (13) a été appliquée avec succès aux trois séries, oxygénée, sulfurée et sélénée.

La généralité de la réaction d'addition nucléophile, acidocatalysée, d'acides ω -mercapto alcoaniques aux analogues de l'indoxyle (primitivement décrite par Holmberg pour la synthèse de l'acide benzofuryl-3 thioacétique (14)) a permis aisément l'accès aux composés de structure II :



Le choix de cette méthode s'est révélé particulièrement judicieux en série oxygénée et sélénée compte tenu de la difficulté d'obtention des benzofuryl et benzosélénienyl-3 thiols (14,15,16,17) obstacle à la généralisation de la synthèse précédemment utilisée en série sulfurée à partir du benzothiényl-3 thiol (1 , 7).

Contrairement à la série précédente, la cyclisation des acides ainsi obtenus a pu être réalisée aussi bien avec l'APP que par la méthode aux chlorures d'acide, les rendements étant néanmoins inférieurs en série benzofurannique par suite d'une plus grande tendance à la résinification.

De même la réduction des composés cétoniques a pu être effectuée normalement dans ce cas par la technique usuelle de Wolff-Kishner-Minlon.

Nous avons tout naturellement adopté l'ensemble de ces mises au point à la synthèse des mêmes composés hétérocycliques, acétylés de façon univoque.

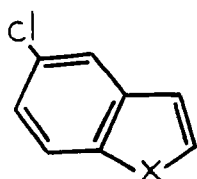
L'introduction du groupement acétyle ne pouvait être envisagée par aucun procédé d'acylation directe, intervenant à l'un ou l'autre des stades des synthèses précédentes.

Aussi avons nous fait appel au processus classique, utilisé notamment en série benzothiophénique (18, 19) qui consiste à partir d'une matière première, halogénée en position convenable.

Le traitement de cet halogénure, par chauffage avec le cyanure cuivreux dans la quinoléïne, suivi de l'action du nitrile résultant sur le bromure de méthyl magnésium permet l'introduction du groupement acétyle de façon univoque.

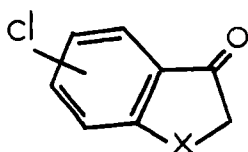
Nous avons donc envisagé l'application des méthodes précédemment évoquées :

1°- aux dérivés chlorés en -5 des benzodérivés (V).



X = O, Se

2°- aux dérivés chlorés en -5 (ou en -6) des analogues de l'indoxyle.



X = O, S, Se

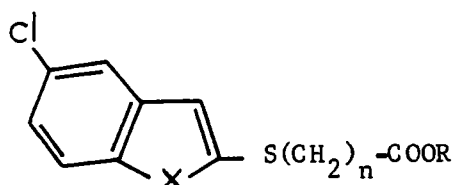
Nous avons utilisé les dérivés chlorés de préférence aux dérivés bromés pour les raisons suivantes :

- Dans une étude récente (20) Chapman et Coll., on montré que lors de la lithiation des chloro-5 ou chloro-7 benzothiophènes la réaction d'échange halogène-métal n'intervenait que de façon secondaire, entraînant tout au plus une chute de rendement dans l'obtention des thiols chlorés (50 % de rendement) par rapport à la réaction en absence d'halogène (80 % de rendement). Par contre cette réaction devient prépondérante lors de la lithiation du bromo-5 benzothiophène avec formation principalement de benzothiophène.

- Des exemples de clivage de l'atome de brome intervenant au cours de réactions réalisées au moyen de l'acide polyphosphorique (21) nous ont conduit également à envisager de préférence la synthèse des analogues chlorés de l'indoxyle.

II₁ Synthèse des composés halogénés de structure III (R₅=Cl)
(Schéma général : planche 1)

1) Acides ω-[chloro-5 arylhétéro-2 thio]-alcanoïques (et leurs esters)



$$n = 2, 3$$

$$X = O, Se$$

$$R = H, C_2H_5$$

A₂ : acide [chloro-5 benzo(b)furyl-2 thio]-3 propionique

A₃ : acide [chloro-5 benzo(b)furyl-2 thio]-4 butyrique et son ester A₄

B₂ : acide [chloro-5 benzo(b)sélénienyl-2 thio]-3 propionique

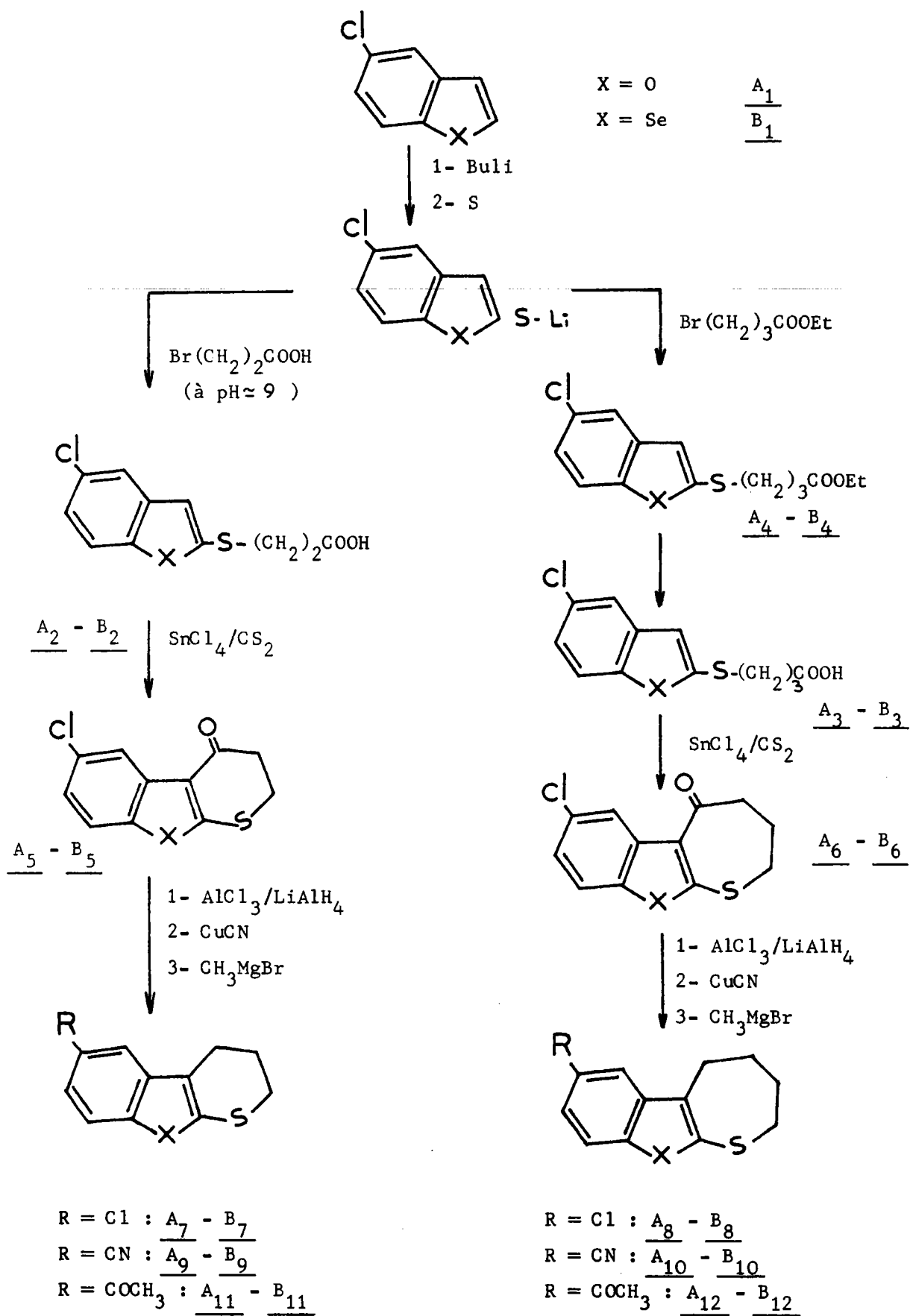
B₃ : acide [chloro-5 benzo(b)sélénienyl-2 thio]-4 butyrique et son ester B₄

Nous avons appliqué aux chloro-5 benzofuranne A₁ et chloro-5 benzosélénophène B₁ la méthode décrite à propos des benzodérivés (V) (4, X=O) (7, X=S) (5, X=Se).

Le composé chloré A₁ a déjà été préparé (22, 23)

Pour notre part nous avons utilisé pour la préparation des composés A₁ et B₁ la méthode décrite par Kirsch et Cagniant (24).

Planche 1



En raison de l'instabilité des benzofuryl-2 et benzosélénienyl-2 thiols, le mode opératoire adopté (cf. 4,5,7) comporte l'addition "in situ" des acides ω -bromés ou de leurs esters, au produit de sulfuration de l'organolithien.

De façon à éviter les difficultés signalées en série non substituée (4,5), lors de l'hydrolyse des esters des acides de type A_2 et B_2 , ces derniers ont été obtenus directement à partir de l'acide bromo-3 propionique, en phase aqueuse carbonatée (à pH 9). Les acides homologues supérieurs, A_3 et B_3 , ont été préparés, via les esters A_4 et B_4 , par condensation en solution étherée avec le bromo-4 butyrate d'éthyle.

Les rendements en acides ω -[chloro-5 arylhétéro-2 thio] alcanofiques sont de l'ordre de 80-90 %. La réaction d'échange halogène-métal si elle a eu lieu, ne s'est donc produite qu'à un plus faible degré qu'en série sulfurée (20).

2) Cyclisation des chlorures d'acide ω -[chloro-5 arylhétéro-2 thio] alcanofiques.

chloro-8 dihydro-2,3 oxo-1 [1H] thiinno[2,3-b][1]benzofuranne A_5
 chloro-8 dihydro-2,3 oxo-1 [1H] [1]benzosélénophéno[2,3-b] thiinne B_5
 chloro-9 oxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 thiépinno[2,3-b][1]
 benzofuranne A_6
 chloro-9 oxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 [1]benzosélénophéno[2,3-b]
 thiépinne B_6

Les chlorures d'acide, préparés par la méthode au dichloroformiate de butyle (9), ont été cyclisés au moyen de $SnCl_4$ dans le sulfure de carbone. Les rendements sont de même ordre (50 à 60 %) que ceux obtenus dans les séries non chlorées (4,5).

3) Chloro-8 dihydro-2,3 [1H] thiinno [2,3-b][1]benzofuranne A_7 et son analogue sélénié B_7 chloro-8 tétrahydro-1,2,3,4 thiépinno [2,3-b][1]benzofuranne A_8 et son analogue sélénié B_8

La réduction des cétones précédentes a été réalisée, sans réaction secondaire, par le mélange $AlCl_3$ - $LiAlH_4$ [3 : 1] préparé selon Brewster et Coll. (13).

II₂ - Synthèses des composés halogénés de structure (IV) (R₅(ou R₆=Cl)
(Schéma général, planche 3)

1) Dérivés chlorés des analogues oxygéné, sulfuré et sélénié
de l'indoxyle.

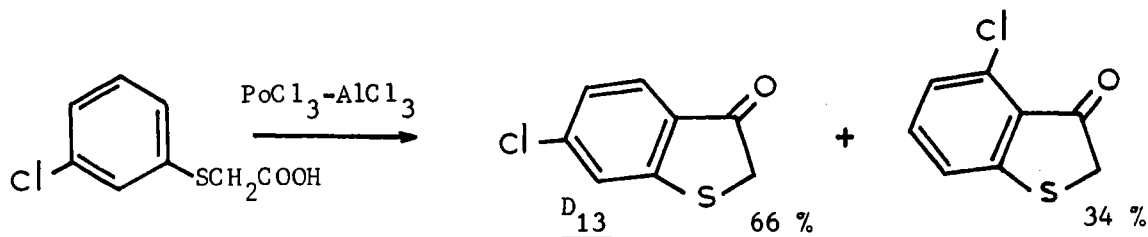
Les matières premières commerciales* utilisées ont été :

- les para et méta chloro thiophénols
- l'acide amino-2 chloro-5 benzoïque
- l'acide chloro-5 hydroxy-2 benzoïque

Deux méthodes ont été envisagées :

Méthode a : Cyclisation des acides m et p.chlorophényl thioacétiques
selon la méthode de Werner.

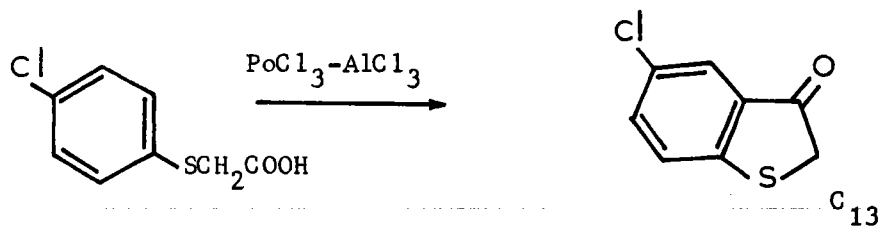
Le chloro-6 dihydro-2,3 oxo-3 benzothiophène D₁₃ a déjà été préparé
par Werner (25) par réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire :



La cyclisation de l'acide m.chlorophényl thioacétique n'est pas univoque et la séparation du composé chloré D₁₃ de son isomère chloré en -4 nécessite un minimum de trois recristallisations dans le cyclohexane. Les pourcentages indiqués ont été déterminés à partir du spectre de RMN établi sur le produit brut.

* Fluka AG Buchs (Suisse).

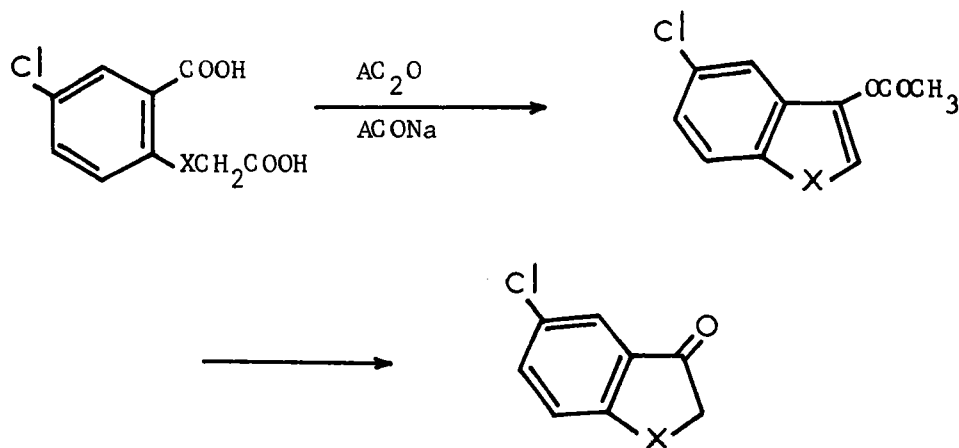
Nous avons appliqué la même méthode à la synthèse du chloro-5 dihydro-2,3 oxo-3 benzothiophène C₁₃, à partir de l'acide p.chlorophényl thioacétique.



Ce composé C₁₃ a été également préparé dans les mêmes conditions par El Shanta et Coll. (26) et était déjà signalé dès 1920 (27).

Les acides chlorophényl thioacétiques résultent de façon usuelle, de la condensation en milieu alcalin des chlorothiophénols correspondants avec le sel de sodium de l'acide bromacétique selon (28).

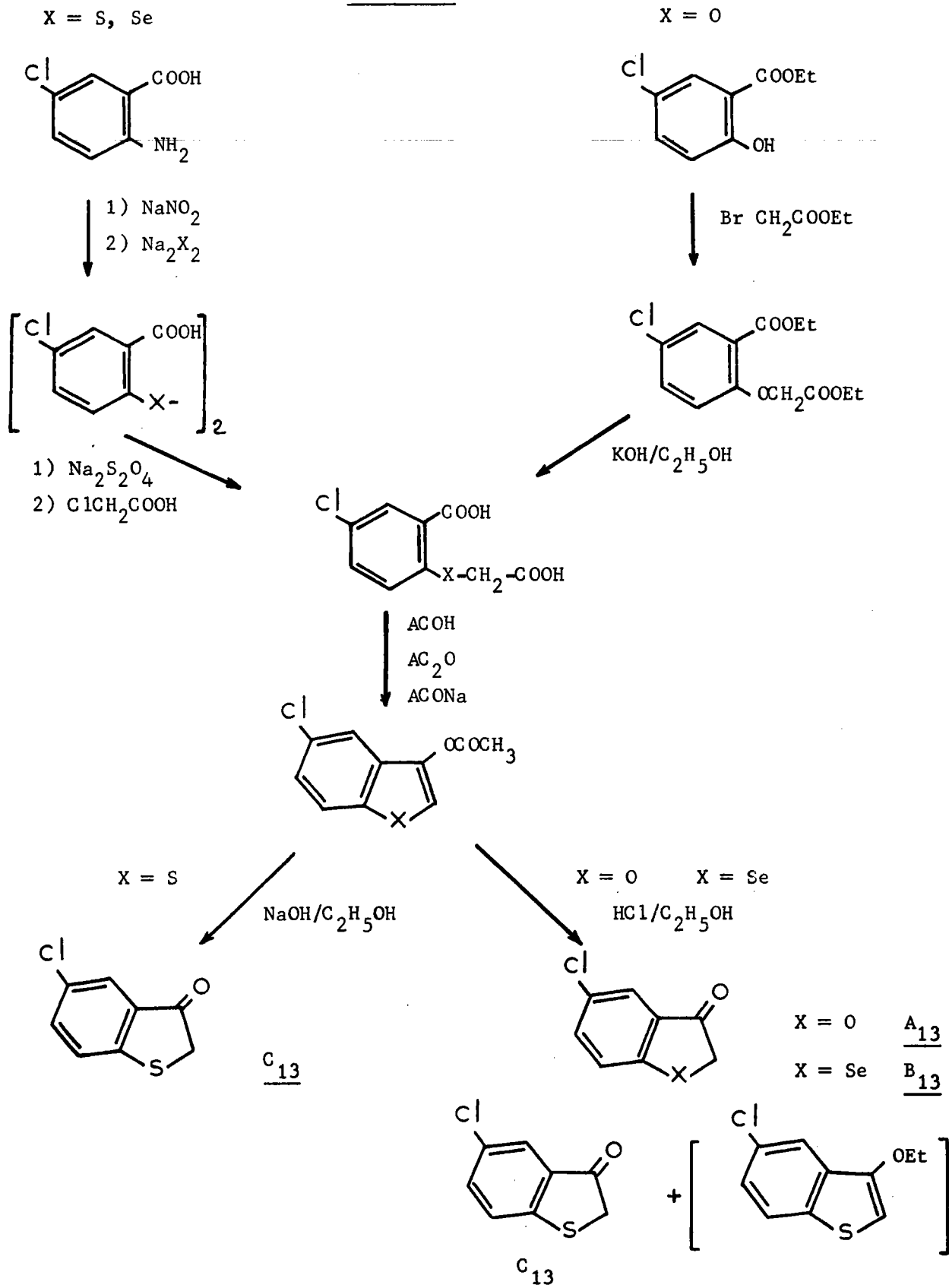
Méthode b : Cyclisation des acides o.carboxy arylhétéroacétiques chlorés (schéma général : planche 2)



Cette voie, plus générale que la précédente puisqu'elle permet l'accès aux trois séries (X=O, S, Se) repose sur la cyclisation à l'aide d'acide acétique, acétate de sodium dans l'anhydride acétique des acides o.carboxy arylhétéroacétiques chlorés, selon le processus décrit par Hansch et Coll. (29), pour la préparation de l'"hydroxy-3 benzothiophène" et amélioré par P. Cagniant et Coll. (30) par l'isolement de l'acétate d'énol.

Les acides o.carboxy arylhétéroacétiques chlorés ont été obtenus à partir des acides benzoïques substitués correspondants selon les voies classiques indiquées (planche 2).

Planche 2



L'hydrolyse des acétates d'énol appelle quelques commentaires.

Deux procédés ont été utilisés selon la nature de X :

- hydrolyse acide (HCl, C₂H₅OH) dans le cas des séries oxygénée et sélénée,
- hydrolyse alcaline (NaOH, C₂H₅OH) dans le cas de la série sulfurée.

En série sélénée, l'isolement de l'acétate d'énol suivie d'une hydrolyse acide (5, 30) a permis d'améliorer la méthode de Lesser et Coll. (31) d'hydrolyse alcaline, sans isolement de l'acétate d'énol. Le même processus a été également appliqué avec succès en série oxygénée (4).

Poursuivant cette étude en série sulfurée, nous avons soumis aux mêmes conditions acides, l'acétoxy-3 benzothiophène et avons obtenu un mélange du dihydro-2,3 oxo-3 benzothiophène attendu (50 %) et d'un produit secondaire (50 %), (pourcentages déterminées d'après le spectre de RMN établi sur le produit brut).

Les signaux relevés pour ce composé (solvant : CCl₄)

2H (q)	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	: 4 ppm
3H (t)	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	: 1,45 ppm
4H Ar (m)		: entre 6,8 et 7,6 ppm
1H Ar (s)		: 6 ppm

nous conduisent à émettre l'hypothèse de la formation d'éthoxy-3 benzothiophène, ce dernier pourrait éventuellement résulter d'une hémiacétalisation par l'éthanol de la fonction carbonyle, intermédiairement formée, suivie de déshydratation.

Cette réaction secondaire est évitée par hydrolyse alcaline dans les conditions utilisées par Badger et Coll. (32) au cours de la préparation du bromo-5 thioindoxyle ; après acidification nous avons obtenu le composé C₁₃ avec 90 % de rendement.

2) Condensation des cétones 13 avec les acides ω -mercaptoalcanoliques

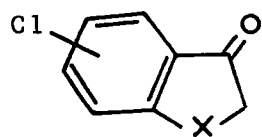
(planche 3)

acides [7-chloro-5 benzo(b)furyl-3 thio-7-3 propionique A₁₄ et ses analogues sulfuré C₁₄ et sélénié B₁₄

acide [7-chloro-6 benzo(b)thiényl-3 thio-7-3 propionique D₁₄

5 - Cl

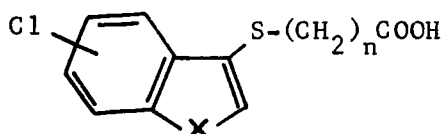
6 - Cl



X = O A₁₃
X = Se B₁₃
X = S C₁₃

D₁₃

HS(CH₂)_nCOOH

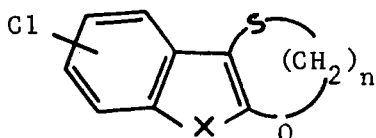


n = 2 A₁₄ B₁₄ C₁₄
n = 3 A₁₅ B₁₅ C₁₅

D₁₄

D₁₅

APP
ou
SOCl₂/SnCl₄



n = 2 A₁₆ B₁₆ C₁₆
n = 3 A₁₇ B₁₇ C₁₇

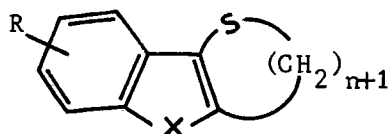
D₁₆

D₁₇

1- W.K.M.
2- CuCN
3- CH₃MgBr

R = 5 - Cl

R = 6 - Cl



n = 2 A₁₈ B₁₈ C₁₈
n = 3 A₁₉ B₁₉ C₁₉

D₁₈

D₁₉

R = 5 - CN

R = 6 - CN

n = 2 A₂₀ B₂₀ C₂₀
n = 3 A₂₁ B₂₁ C₂₁

D₂₀

D₂₁

R = 5-COCH₃

R = 6 - COCH₃

n = 2 A₂₂ B₂₂ C₂₂
n = 3 A₂₃ B₂₃ C₂₃

D₂₂

D₂₃

acides ω -chloro-5 benzo(b)furyl-3 thio-4 butyrique A₁₅ et ses analogues sulfuré C₁₅ et sélénié B₁₅

acide ω -chloro-6 benzo(b)thiényl-3 thio-4 butyrique D₁₅

Ces acides ont été obtenus avec des rendements de l'ordre de 50-60 % dans les conditions indiquées (4,5), déjà utilisées par Holmberg (14) pour la synthèse de l'acide benzo(b)furyl-3 thioacétique, par condensation acido-catalysée des oxo dérivés précédents avec les acides mercapto-3 propionique et mercapto-4 butyrique.

3) Cyclisation des acides ω -chloro-5 (ou -6) arylhétéro-3 thio-4 alcanoïques (ou de leurs chlorures)

chloro-8 dihydro-3,4 oxo-4 2H thiinno ω -3,2-b-1-benzofuranne A₁₆

chloro-9 oxo-5 tétrahydro-2,3,4,5 thiépinno ω -3,2-b-1-benzofuranne A₁₇

chloro-8 dihydro-3,4 oxo-4 2H ω -1-benzosélénophéno ω -3,2-b-1-thiinne B₁₆

chloro-9 oxo-5 tétrahydro-2,3,4,5 ω -1-benzosélénophéno ω -3,2-b-1-thiépinne B₁₇

chloro-7 (et -8) dihydro-3,4 oxo-4 2H ω -1-benzothiéno ω -3,2-b-1-thiinne C₁₆ et D₁₆

chloro-8 (et -9) oxo-5 tétrahydro-2,3,4,5 ω -1-benzothiéno ω -3,2-b-1-thiépinne C₁₇ et D₁₇

La cyclisation des acides 14 et 15 a été réalisée soit directement au moyen de l'APP, soit par l'intermédiaire des chlorures d'acide (préparés par la méthode classique au chlorure de thionyle) au moyen de SnCl₄ dans le CS₂.

Les rendements sont équivalents (60-70 %) d'une méthode à l'autre, bien que généralement plus faibles en série benzofurannique.

4) Réduction des cétones

chloro-8 dihydro-3,4 2H [3,2-b] [1]benzofuranne A₁₈

chloro-9 tétrahydro-2,3,4,5 thiépinno [3,2-b] [1]benzofuranne A₁₉

chloro-8 dihydro-3,4 2H [1]benzosélénophéno [3,2-b] thienne B₁₈

chloro-9 tétrahydro-2,3,4,5 [1]benzosélénophéno [3,2-b]thiépinne B₁₉

chloro-7 (et -8) dihydro-3,3 2H [1] benzothiéno [3,2-b]
thienne C₁₈ et D₁₈

chloro-8 (et -9) oxo-5 tétrahydro-2,3,4,5 [1] benzothiéno [3,2-b]
thiépinne C₁₉ et D₁₉

La réduction réalisée dans les conditions usuelles de Wolff-Kishner-Minlon, conduit aux composés hétérocycliques de structure IV ($R_i=Cl$) avec des rendements moyens de 78 %.

II₃ - Passage des dérivés chlorés de structure III et IV aux nitriles et dérivés acétylés correspondants

a) Nitriles

Si la substitution d'un groupement nitrile à un atome de brome aromatique par chauffage avec le cyanure cuivreux dans la quinoléine est une réaction aisée (18, 19), nous avons rencontré beaucoup plus de difficultés dans le cas de nos dérivés chlorés.

La réaction nécessite un chauffage de 40 h sous reflux dans un minimum de quinoléine. Même dans ces conditions, la réaction, rarement totale, conduit aux nitriles attendus en mélange avec une quantité non négligeable des dérivés chlorés de départ dont ils sont séparés par recristallisation dans l'éther de pétrole : la fraction chlorée est plus soluble dans le solvant que le nitrile.

La durée prolongée du chauffage nécessitée par cette réaction se traduit en série benzofurannique par une tendance à la résinification. Les rendements ne sont que de l'ordre de 55 % alors qu'en série sulfurée et sélénée, les nitriles sont obtenus avec un rendement moyen de 72 %.

b) Dérivés acétylés

L'action du bromure de méthyle magnésium sur les nitriles conduit, après hydrolyse, aux dérivés acétylés (planches 1 et 3).

Cette réaction a nécessité des conditions expérimentales plus marquées (48 h de chauffage sous reflux en milieu benzénique) que celles décrites dans la bibliographie (18, 19).

II₄ - Identification par voie chimique de la réactivité des composés I et II vis à vis de l'acétylation selon Friedel-Crafts

La comparaison des points de fusion (voir partie expérimentale p. 104) des dérivés acétylés préparés au cours de cette étude, avec ceux des dérivés résultant de l'acétylation directe des hétérocycles I et II (3,4,5) nous a permis, de conclure à leur identité dans le seul cas des composés D₂₂, D₂₃, acétylés en -6.

Par contre, tous nos autres échantillons, acétylés en -5, se sont révélés différents de ceux de l'acétylation directe.

La position -5 semble donc exclue comme site réactionnel. Ce dernier ne pourra être établi qu'en fonction de l'étude spectrographique.

III - ETUDE SPECTROGRAPHIQUE

III₁ - Résonance Magnétique Nucléaire

1°) Présentation des résultats

Nous présentons, planches n° 5 à 9, les spectres de RMN relatifs aux dérivés chlorés, cyanés et acétylés de structure III et IV et planche n° 10 ceux des cétones 5, 6 et 16, 17.

Les déterminations ont été faites, sans extrapolation à dilution infinie, mais en opérant toujours à des concentrations voisines et dans la mesure du possible dans le même solvant (CCl_4). En cas de produits peu solubles (nitrile) on utilise le mélange $\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$.

Dans le cas des hétérocycles I et II ($n = 2$ et 3), les protons aromatiques constituent un système A B C D et nous reportons planche n° 4 les attributions antérieurement proposées*.

a) série benzofurannique : l'ensemble des protons aromatiques constitue un massif au sein duquel aucune différenciation n'a pu être faite en absence de réactions de deutération.

b) séries benzothiophénique et benzosélénophénique : ces deux séries sont fort semblables. Les protons** H_7 et H_4 constituent dans la majorité des cas des massifs plus ou moins distincts alors que les protons H_5 et H_6 demeurent indifférentiables. Un seul des protons H_7 (ou H_4) est toutefois distinct de l'ensemble H_5 , H_6 , H_4 (ou H_7) dans les hétérocycles I ($n=2$, $X = \text{S}$ et Se).

En absence d'autres critères, l'attribution la plus probable des protons H_4 et H_7 a été proposée (3,4,5) par analogie avec les spectres des benzo-dérivés (V) et de leurs dérivés diméthylés en -2,3.

Nous verrons plus loin que notre étude portant sur un ensemble beaucoup plus étendu de dérivés dans lesquels l'identification des protons aromatiques est sans équivoque, nous a permis d'apporter quelques précisions à ces interprétations et en particulier de modifier celles proposées pour les hétérocycles II ($n=3$).

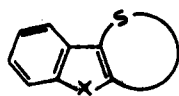
* Nous avons simplement repéré ici le centre des massifs correspondants aux protons concernés.

** Dans toute l'étude en RMN, la numérotation adoptée pour les protons aromatiques est celle de l'hétérocycle de base (V).

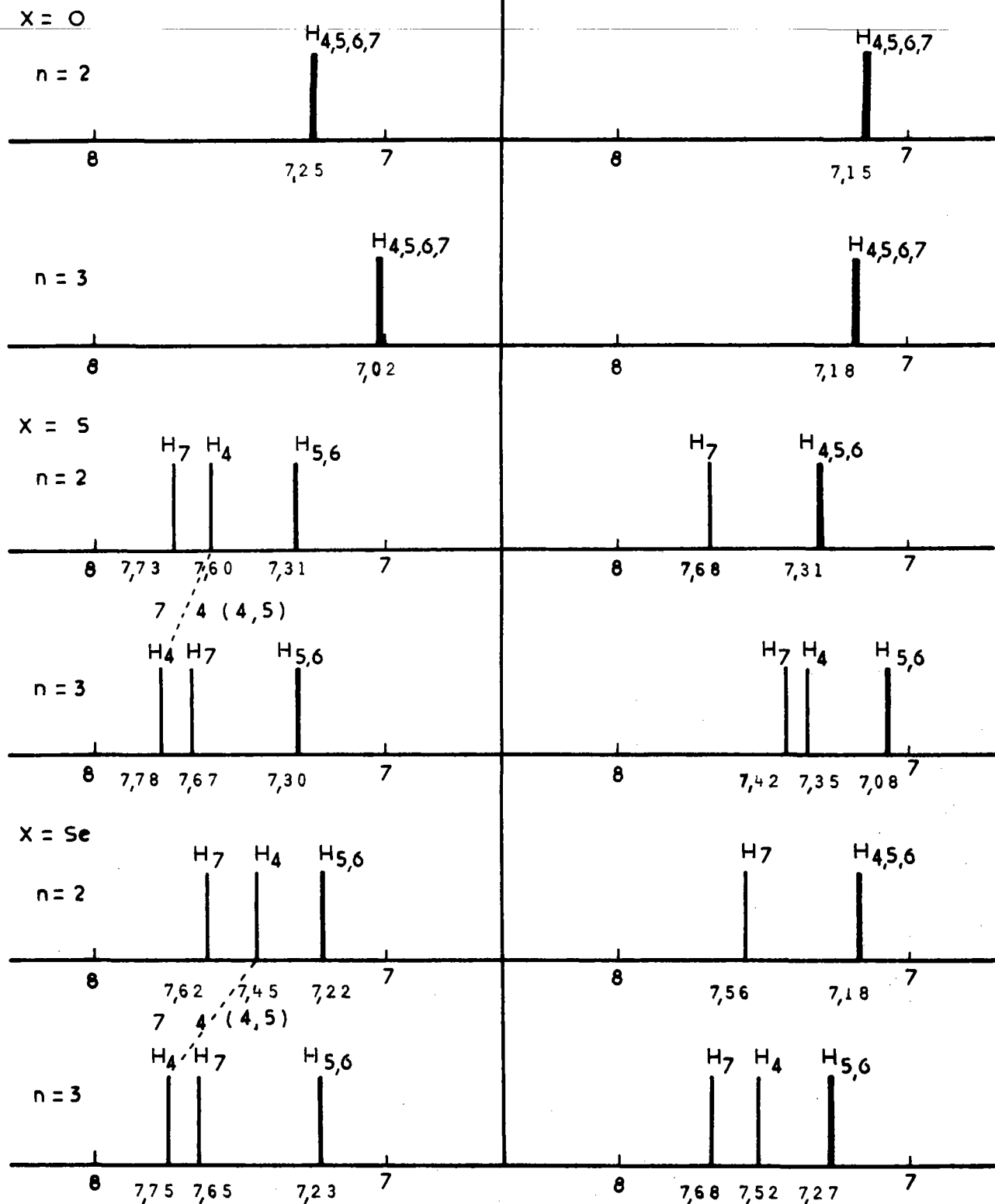
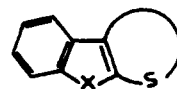
Planche n° 4

Déplacement chimique
des protons aromatiques des composés de structure I et II

(II)



(I)



En effet, dans le cas des hétérocycles III et IV la substitution en -5 (ou en -6) permet d'attribuer sans aucune ambiguïté les différents signaux observés aux protons aromatiques.

Ceux-ci constituent généralement un système ABX interprétable dans une approximation du 1er ordre. L'identification des différents multiplets est réalisée à l'aide des constantes de couplage $J_o^{app.}$, $J_m^{app.}$, $J_p^{app.}$.

Toutefois dans certains cas, par le jeu des effets électroniques, d'anisotropie et du facteur conformationnel, les conditions nécessaires à la transformation d'un système ABX en système "de simplicité décevante" sont remplies*.

Ces conditions, définies par Abraham et Bernstein (33) interviennent lorsque δ et L deviennent petits devant J_{AB} , avec

$$\delta = \sigma_B - \sigma_A$$

$$L = 1/2 (J_{AX} - J_{BX})$$

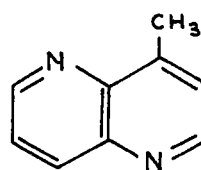
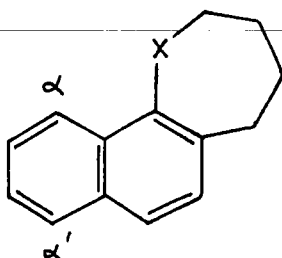
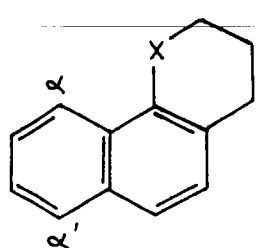
Les spectres ABX ont été schématisés de la façon suivante : chaque raie correspond au déplacement chimique du proton concerné (en δ ppm par rapport au TMS), qui apparaît en fait dans le spectre réel sous forme d'un quartet [$J_o = 8$, $J_m = 2$] ou d'un doublet [$J_o = 8$, $J_p = 0$ ou $J_m = 2$ et $J_p = 0$]. Dans le cas des spectres de simplicité décevante *, δ_A et δ_B sont très voisins et aucune constante de couplage ne peut être relevées sur le spectre.

2°) Interprétation des résultats

Les spectres des composés substitués III et IV seront décrits en fonction des effets électroniques et d'anisotropie des substituants. On peut penser que ces effets seront les mêmes pour un substituant et une position données dans les séries thiinnique et thiépinnique. Par contre dans les séries I, II, III, IV, le facteur conformationnel du cycle A doit se manifester différemment sur les déplacements chimiques du proton "péri", H_4 selon que $n = 2$ ou $n = 3$.

* Les spectres correspondants sont marqués d'un astérisque sur les planches 4-10.

De nombreux exemples d'effets "péri" à caractère déblindant ont été souvent cités dans la bibliographie (2, 34, 35, 36, 37, 38). Les interactions de Van der Waals impliquées dans ces effets (36) sont sous la dépendance de la distance entre les groupements (méthylène ou méthyle) et le proton concerné et également de la valeur des angles valenciels. Les mêmes effets se manifestent aussi sous l'influence de paires électroniques non liantes :



X	$\delta\alpha - \delta\alpha'$	$\delta\alpha - \delta\alpha'$	(39)
O(38)	-0,45 à -0,50	-0,45 à -0,50	
S(37)	-0,45 à -0,50	-0,86 à -1,00	

Par contre dans la série des hétérocycles (V) l'introduction d'un méthyle en -3 provoque le blindage du proton H_4 (et inversement, le proton H_3 est blindé par un méthyle en -4) (36). Cette différence de comportement avec la série naphthalénique est en relation avec les paramètres géométriques des hétérocycles (V) qui tendent à diminuer les interactions de Van der Waals. On peut caractériser cet effet blindant par le paramètre $\Delta = \delta H_7 - \delta H_4$, ce qui revient à prendre H_7 comme référence interne : Tableau 1.

Le même critère avait été retenu dans la série des hétérocycles I et II (X=S, Se) pour caractériser l'influence du cycle A sur les déplacements chimiques du proton H_4 : Tableau 2.

Tableau 1

Effets blindants en série benzo(b)thiophénique

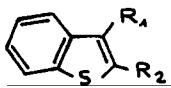
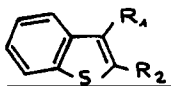
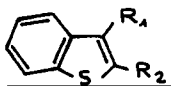
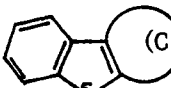
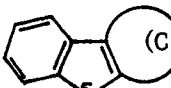
	H ₄	H ₇	$\Delta = \delta_{H_7} - \delta_{H_4}$	
 R ₁ = R ₂ = H	7,70	7,78	0,08	(36)
 R ₁ = CH ₃	7,61	7,75	0,14	(36)
 R ₁ = R ₂ = CH ₃	7,35	7,61	+ 0,26	(40)
 n = 4	7,51	7,70	+ 0,19	(2)
 n = 5	7,53	7,66	+ 0,13	(2)

Tableau 2

Déplacements chimiques du proton péri H₄

dans le cas des hétérocycles I et II (cf 4,5)

Structure	$\Delta = (\delta_{H_7} - \delta_{H_4})$		$\Delta\delta = \Delta_7 - \Delta_6$	
	X=S	X=Se	S=S	X=Se
I n = 2	0,27 < Δ < 0,37*	0,28 < Δ < 0,38*	-0,28 < $\Delta\delta$ < -0,30	-0,12 < $\Delta\delta$ < -0,22
I n = 3	0,07	0,16		
II n = 2	0,13	0,17		
II n = 3	0,11 (4,5)	0,10 (4,5)	- 0,02	- 0,07
II n = 3	-0,11 (cette étude)	-0,10 (cette étude)	- 0,24	- 0,27

* l'intervalle indiqué pour $\Delta\delta$ traduit le fait que le proton H₄ est indiscernable des protons 5 et 6 dans les conditions expérimentales utilisées.

Lorsque l'on introduit en position -5 ou -6 un substituant (Cl, CN, COCH₃) les protons de l'homocycle vont en subir les effets électroniques et d'anisotropie et le critère Δ défini ci-dessus perd toute signification. Par contre si on admet que l'influence d'un tel substituant est indépendante de la nature du cycle A, nous estimons pouvoir caractériser l'effet de ce dernier par le paramètre $\Delta\delta$ défini comme suit :

$$\Delta\delta = \Delta_7 - \Delta_6$$

$$\Delta_7 = \delta_{H_7} - \delta_{H_4} \text{ dans la série thiépinique}$$

$$\Delta_6 = \delta_{H_7} - \delta_{H_4} \text{ dans la série thiinnique}$$

Appliqué aux hétérocycles I et II, compte tenu des attributions proposées (4,5) pour H₇ et H₄, ceci, conduit à mettre en évidence une intervention du facteur conformationnel du cycle A, dans le cas des hétérocycles I et à son absence dans le cas des hétérocycles II.

Dérivés chlorés Planche 5

Tous les spectres des dérivés chlorés sont de type ABX

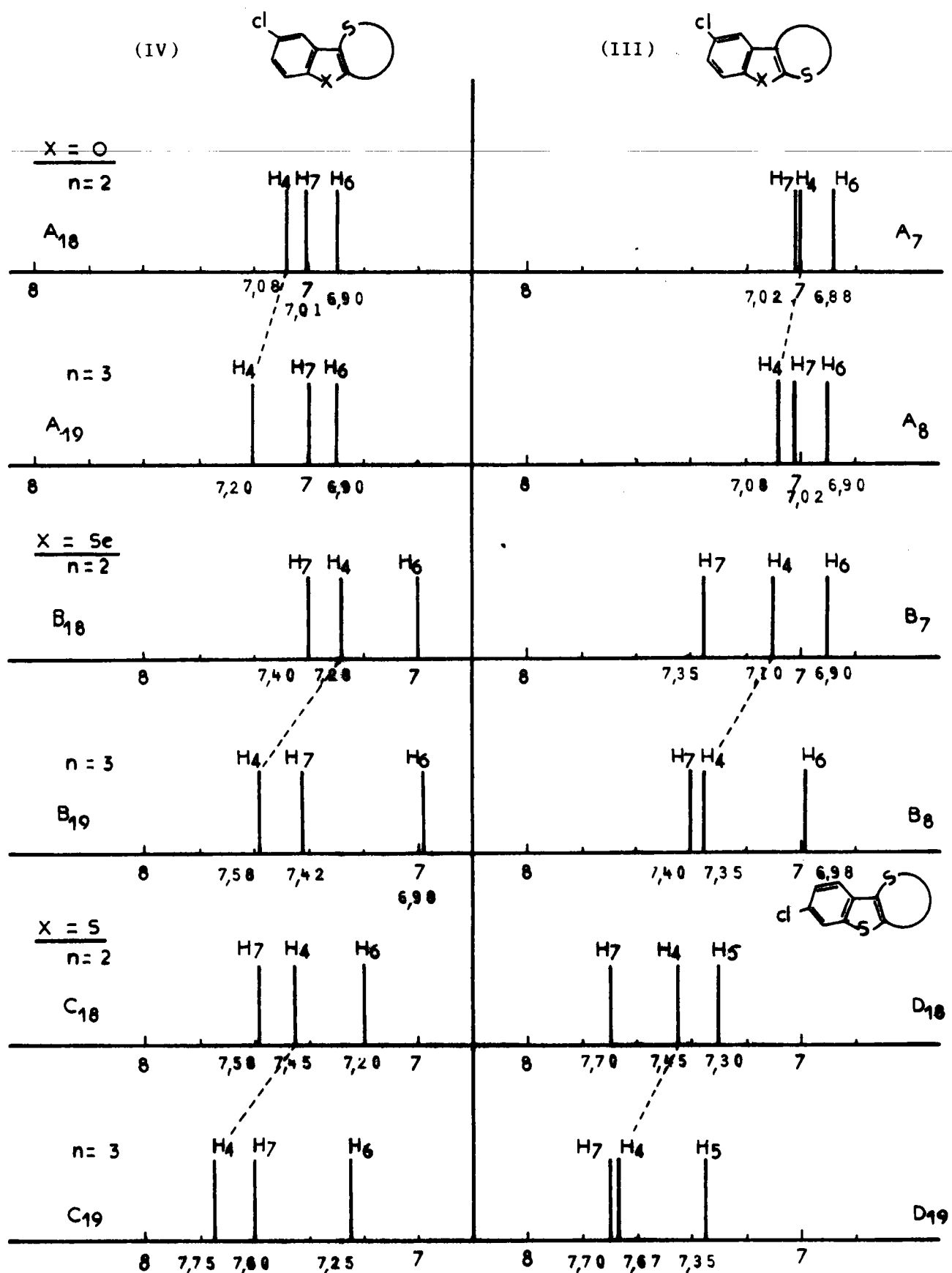
On rappelle tout d'abord l'influence sur les déplacements chimiques des protons benzéniques des groupements Cl, CN et CO-R (le signe - indique un déplacement vers les champs faibles).

Effets des substituants sur les déplacements chimiques des protons benzéniques.

	So	Sm	
Cl	- 0,02	+ 0,06	(41)
	- 0,1	+ 0,1	(42)
CN	- 0,27	- 0,11	(41)
COCH ₃	- 0,64	- 0,09	(41)

Planche n° 5

Déplacement chimique
des protons aromatiques des composés chlorés



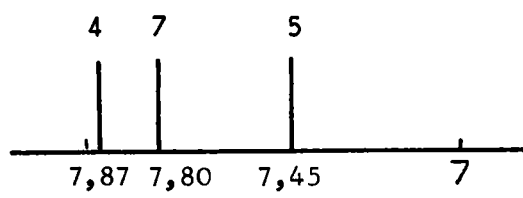
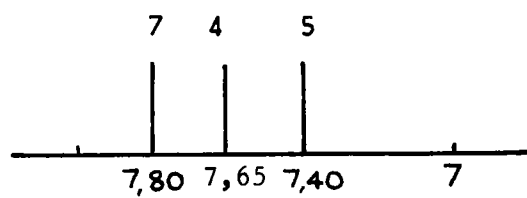
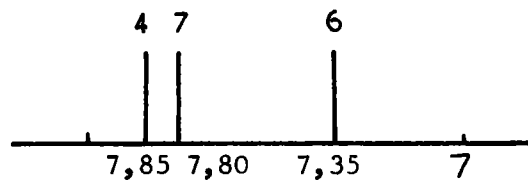
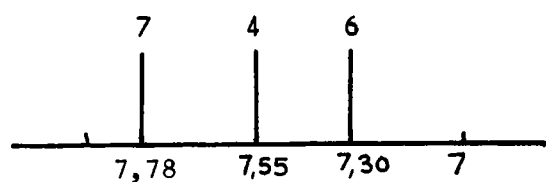
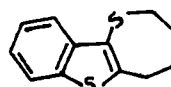
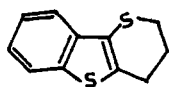
De plus, Chapman et Coll. (36) ont montré, à propos des dérivés -5 substitués du benzothiophène, la non équivalence des deux positions "ortho", c'est-à-dire des positions -4 et -6.

Effets des substituants sur les déplacements chimiques des protons benzo(b)thiophéniques.

R_5	$\Delta \nu_4$ (So)	$\Delta \nu_6$ (So)	$\Delta \nu_7$ (Sm)
Cl (chloro-5 méthyl-3)	+ 0,11	+ 0,10	+ 0,26 (36)
(chloro-5 diméthyl-2,3)	- 0,03	+ 0,06	+ 0,13
CN	- 0,48	- 0,28	- 0,08 (36)
COCH ₃	- 0,57	- 0,57	- 0,03 (3)

Sans attacher à ces valeurs une signification quantitative précise, on notera qu'en série chlorée les effets sont faibles, blindants et affectant d'une façon à peu près similaire les protons de l'homocycle : à partir des spectres des dérivés chlorés on peut donc définir l'ordre respectif des déplacements chimiques de ces protons dans les composés non substitués.

Nous donnons à titre d'exemple les valeurs calculées pour les δ_{H_i} des hétérocycles II (X=S) à partir des dérivés chlorés correspondants (avec So = 0,10 ppm et Sm = 0,20 ppm).

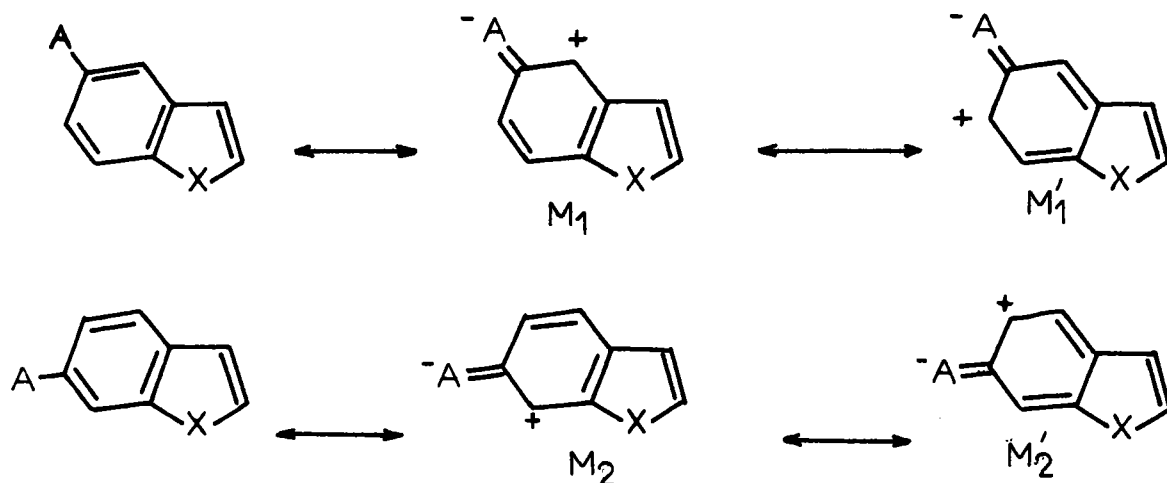


C'est ainsi que nous avons pu confirmer les attributions précédemment proposées (2,4,5) sauf dans le cas des hétérocycles II ($X=S, Se, n=3$) où nous trouvons une intervention pour les protons H_7 et H_4 . Dans ces conditions, l'intervention du facteur conformationnel dû au cycle A apparaît alors dans les deux séries I et II (tableau 2) et se retrouve de façon comparable dans les séries chlorées III et IV (tableau 3 et 4).

Dérivés cyanés (planche 6)

Le groupement nitrile ($-I -M$) affecte principalement, par effet déblindant, les protons ortho et peu le proton méta. De plus, en série hétérocyclique, l'effet $-M$ se répercute de façon inégale sur les deux positions ortho.

L'interprétation de ce fait, dans le cas de dérivés benzothiophéniques -5 substitués par des groupements à effet $+M$, fait intervenir la contribution prépondérante des formes mésomères M_1 et M_2 dans lesquelles la structure du cycle thiophénique est conservée. Les formes M'_1 et M'_2 , à structure éthylénique conjuguée étant considérées comme moins stables.



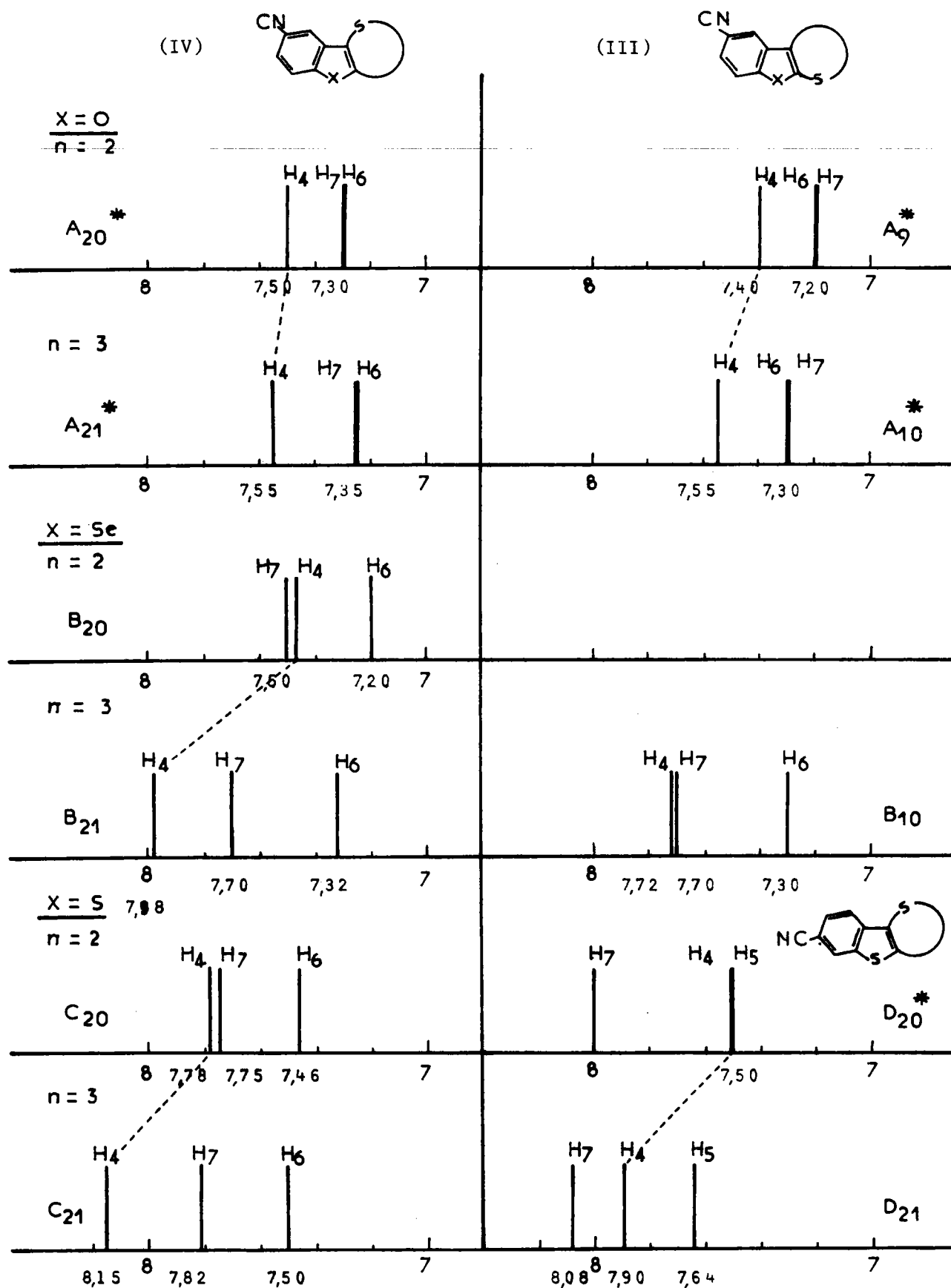
L'extension de ce raisonnement aux composés substitués en -5 ou -6 permet ainsi de prévoir un effet déblindant plus prononcé sur les protons H_4 (cas de $R_5 = CN$) ou H_7 (cas de $R_6 = CN$). L'examen des spectres de la planche 6 est en parfait accord avec ces prévisions.

Pour les hétérocycles sulfurés et sélénisés le facteur conformationnel, traduit par le paramètre Δ (tableau 3 et 4), intervient de la même façon qu'en série chlorée.

En série benzofurannique, le groupement nitrile introduit en position -5 conduit dans tous les cas à des spectres de "simplicité décevante". Il en est de même pour le cyano-5 benzofuranne ($\delta H_6, \delta H_7 = 7,35 \text{ ppm}, \delta H_4 = 7,70$).

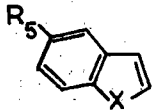
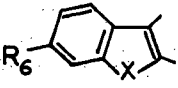
Planche n°6

Déplacement chimique
des protons aromatiques des composés cyanés



Dérivés acétylés (planches 7, 8 et 9)

Le groupement acétylé (-I -M) intervient de façon sensiblement équivalente sur les positions ortho à la fois par effet mésomère et par effet d'anisotropie paramagnétique*. L'ensemble de ces interactions conduit à des spectres de simplicité décevante pour les acétyl-5 benzo(b)thiophène et benzo(b)sélénophène et de type ABX pour l'acétyl-5 benzofuranne.

	H ₄	<u>So</u>	H ₅	H ₆	<u>So</u>	H ₇	<u>Sm</u>	
X=O R ₅ =H	7,49		7,14	7,20		7,42		(43)
R ₅ =COCH ₃	7,95	-0,46	-	7,70	-0,50	7,25	+0,17	(cette étude)
X=S R ₅ =H	7,70		7,25	7,22		7,77		(36)
R ₅ =COCH ₃	8,27	-0,53	-	7,81	-0,53	7,81	+0,14	(3)
X=Se R ₅ =H	7,76		7,24	7,24		7,86		(44)
R ₅ =COCH ₃	8,40	-0,64	-	7,95	-0,71	7,95	-0,09	(45)
		<u>Sm</u>			<u>So</u>		<u>So</u>	
X=S R ₆ =H	7,35		7,16	7,16		7,62		(40)
R ₆ =COCH ₃	7,43	-0,08	7,73	-	-0,54	8,16	-0,54	(3)

* Nous avons réuni ci-dessous quelques exemples destinés à préciser l'ordre de grandeur de ces effets.

Par contre le spectre de l'acétyl-6 diméthyl-2,3 benzo(b)thiophène est de type ABX.

L'analogie entre les spectres de ce dernier et du dérivé acétylé (de substitution directe) D_{22} avait conduit à attribuer la position -6 comme position de substitution de l'hétérocycle II ($X=S$, $n=2$) lors des premières études consacrées uniquement à cette série (3).

De même, l'analogie du spectre (de simplicité décevante) du dérivé acétylé D_{23} avec celui de l'acétyl-5 benzo(b)thiophène avait conduit à proposer la position -5 comme position de substitution de l'hétérocycle II ($X=S$, $n=3$).

Le facteur conformationnel dû au cycle A n'ayant pu être mis en évidence pour les raisons citées précédemment, seuls les effets électroniques et d'anisotropie avaient été envisagés.

Grâce aux échantillons des dérivés acétylés en -5 préparés au cours de ce travail dans les trois séries ($X=O$, S , Se) et avec les deux conformations (hétérocycles III et IV avec $n=2$ et 3) et à ceux de leurs isomères acétylés en -6, préparés antérieurement (3,4,5) nous pouvons aisément mettre en évidence à la fois l'influence des effets électroniques (et d'anisotropie) et celle du facteur conformationnel.

Ainsi (planche 9), le dérivé C_{22} acétylé en -5 est bien de simplicité décevante comme le prévoyait l'analogie avec l'acétyl-5 benzo(b)thiophène. Le passage à la structure thiépinnique C_{23} ne peut que conserver le caractère de simplicité décevante.

La substitution en -5 est donc bien caractérisée dans tous les cas par un spectre de RMN de type de simplicité décevante

Par contre si le dérivé D_{22} , substitué en -6 est de type ABX, (cf l'acétyl-6 diméthyl-2,3 benzo(b)thiophène) on constate que le spectre de D_{23} , par suite du déblindage de H_4 sous l'influence du cycle thiépinnique devient aussi de simplicité décevante.

Les deux dérivés C_{23} et D_{23} sont donc à priori absolument indifférentiables et la résonance magnétique nucléaire est dans ce cas particulier incapable de permettre l'attribution de la substitution.

Ces résultats sont applicables à la série séléninée (planche 8) : composés B_{22} , B_{23} et leurs isomères acétylés en -6.

Planche n° 7

Déplacement chimique
des protons aromatiques des composés acétylés
en série benzofurannique

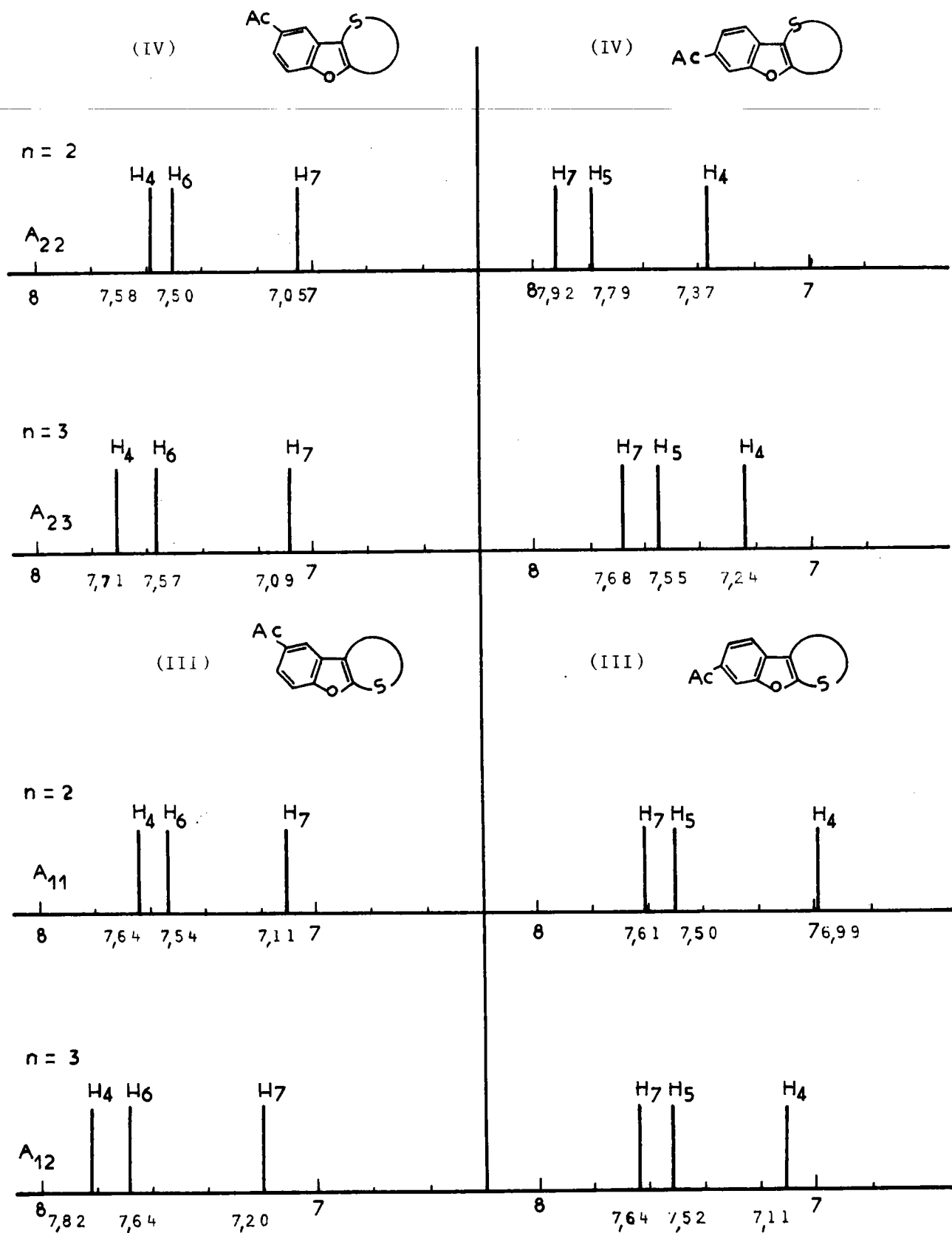


Planche n° 8

Déplacement chimique
des protons aromatiques des composés acétylés
en série benzo[b]sélénophénique

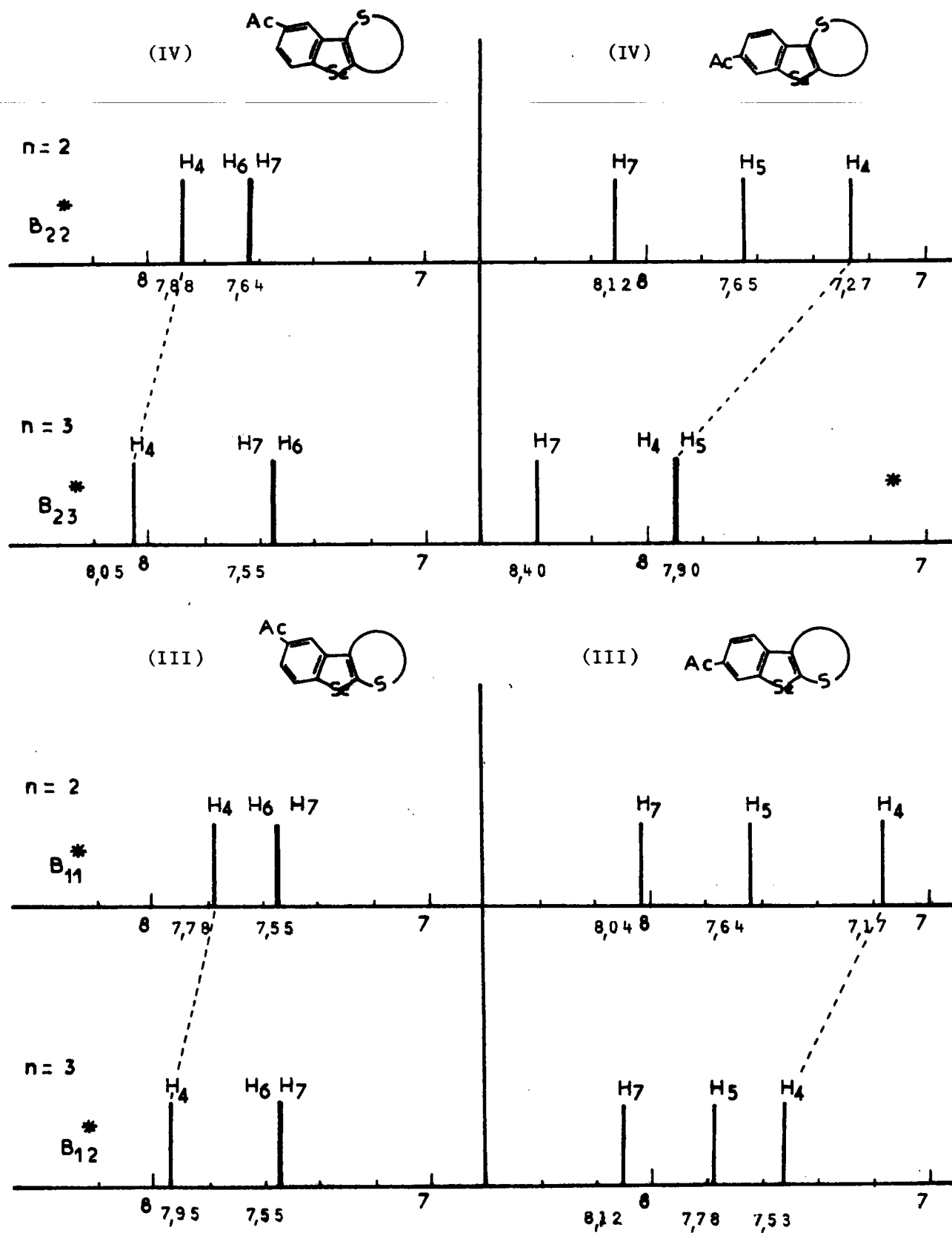
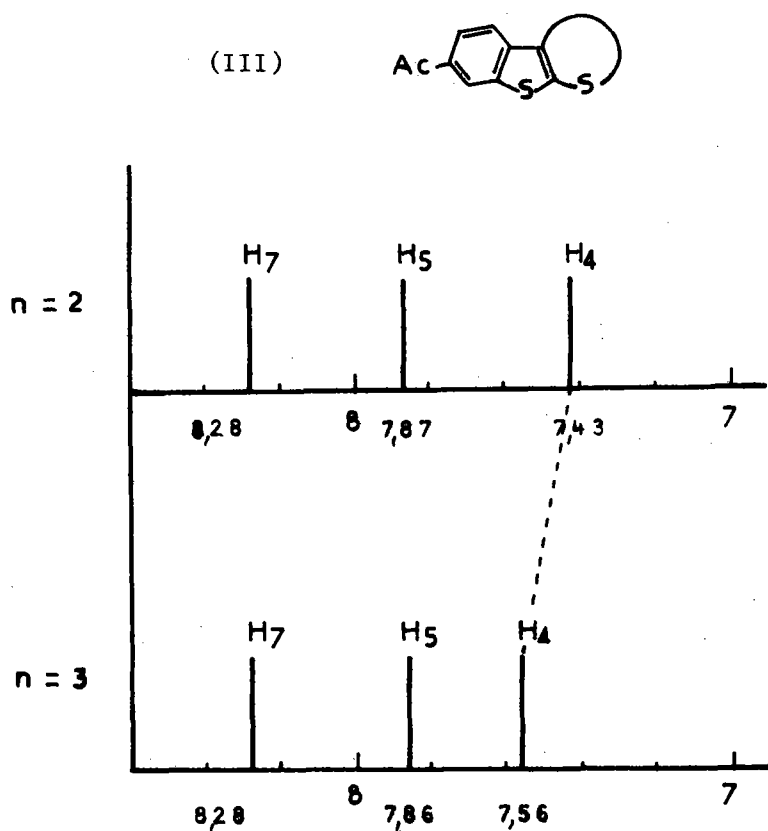
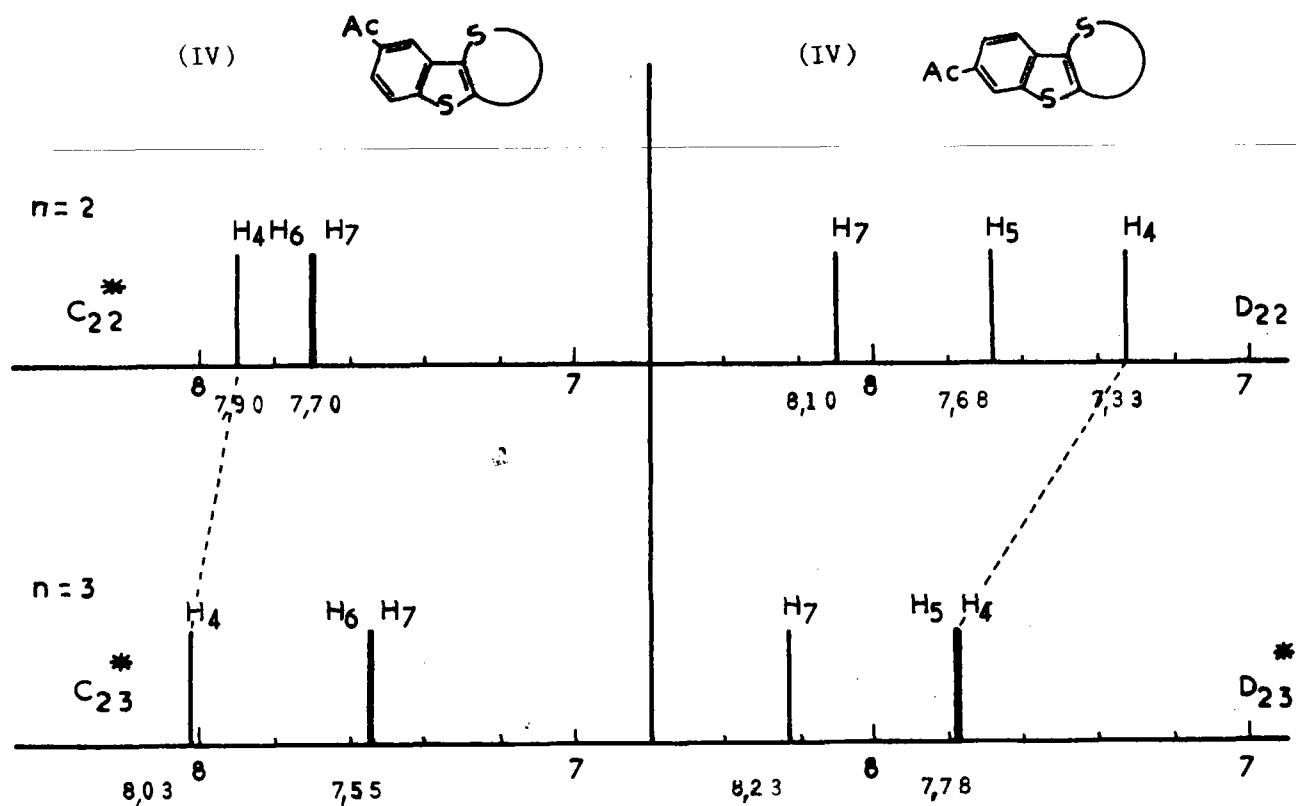


Planche n°9

Déplacement chimique
des protons aromatiques des composés acétylés
en série benzo[b]thiophénique



Par contre le critère est valable dans le cas des hétérocycles de la série III : les exemples des composés sélénisés B_{11} , B_{12} et de leurs isomères acétylés en -6, montrent qu'ici le déblindage de H_4 dans le dérivé thiépinique acétylé en -6 n'est pas suffisant pour permettre la transformation de l'ABX en ABX désespéré.

Enfin en série benzofurannique (planche 7) l'introduction du groupement acétyle en -5 ou en -6 se traduit bien par le déblindage respectivement de H_4 et H_6 et de H_5 et H_7 . Mais les déplacements chimiques des protons aromatiques dans les composés I et II ($X=O$) étant très voisins, les conditions nécessaires à l'obtention d'un spectre de simplicité décevante ne peuvent être remplies dans aucun cas : tous les spectres sont de type ABX et ici encore la résonance magnétique nucléaire ne permet pas de choisir entre les positions 5 et 6 de substitution.

Nous avons reporté dans les tableaux 3 et 4 les valeurs du paramètre $\Delta\delta$ déterminé pour tous les dérivés acétylés.

La constance des valeurs ainsi obtenues pour une structure donnée quelle que soit la nature du substituant, nous semble une bonne justification du choix de ce paramètre pour distinguer, dans les effets globaux reflétés par les déplacements chimiques dans les dérivés substitués, la part qui revient au seul facteur conformationnel.

On notera en particulier l'analogie de ce facteur dans les séries sulfurée et sélénisée. On remarquera également sa faible intervention en série benzofurannique. Ces faits s'expliquent aisément en considérant les paramètres géométriques des hétérocycles de base (V) (4,5).

Dérivés chlorés en série cétonique (planche 10)

A titre indicatif nous avons reporté les spectres des cétones chlorées. La présence dans le cycle A de la fonction carbonylée introduit un paramètre supplémentaire qui n'intervient de façon réellement significative que dans la série III : déblindage attendu du proton H_4 en péri de la fonction carbonylée.

L'examen comparatif des planches 5 et 10 montre le peu d'influence de la fonction cétonique en série IV ($X=S$ et Se). Toutefois cet effet est suffisant pour conduire en série benzofurannique à des systèmes de simplicité décevante.

Tableau 3

Valeur du paramètre $\Delta \delta$ pour les composés
de structure I et III.

Composés	$\Delta \delta$ *
X=O structure I	~ 0
X=O Structure III $R_5^{**} = \text{Ac}$ $R_6 = \text{Ac}$ $R_5 = \text{Cl}$ $R_5 = \text{CN}$	- 0,09 - 0,09 - 0,04 - 0,05
X=S Structure I	$-0,20 < \Delta \delta < -0,30$
X=S Structure III $R_6 = \text{Ac}$	- 0,13
X=Se Structure I	$-0,12 < \Delta \delta < -0,22$
X=Se Structure III $R_5 = \text{Ac}$ $R_6 = \text{Ac}$ $R_5 = \text{Cl}$	- 0,17 - 0,28 - 0,20

* nous rappellerons que $\Delta \delta = \Delta_7 - \Delta_6$.

** R_i : i indique la position de la substitution sur les benzodérivés (V).

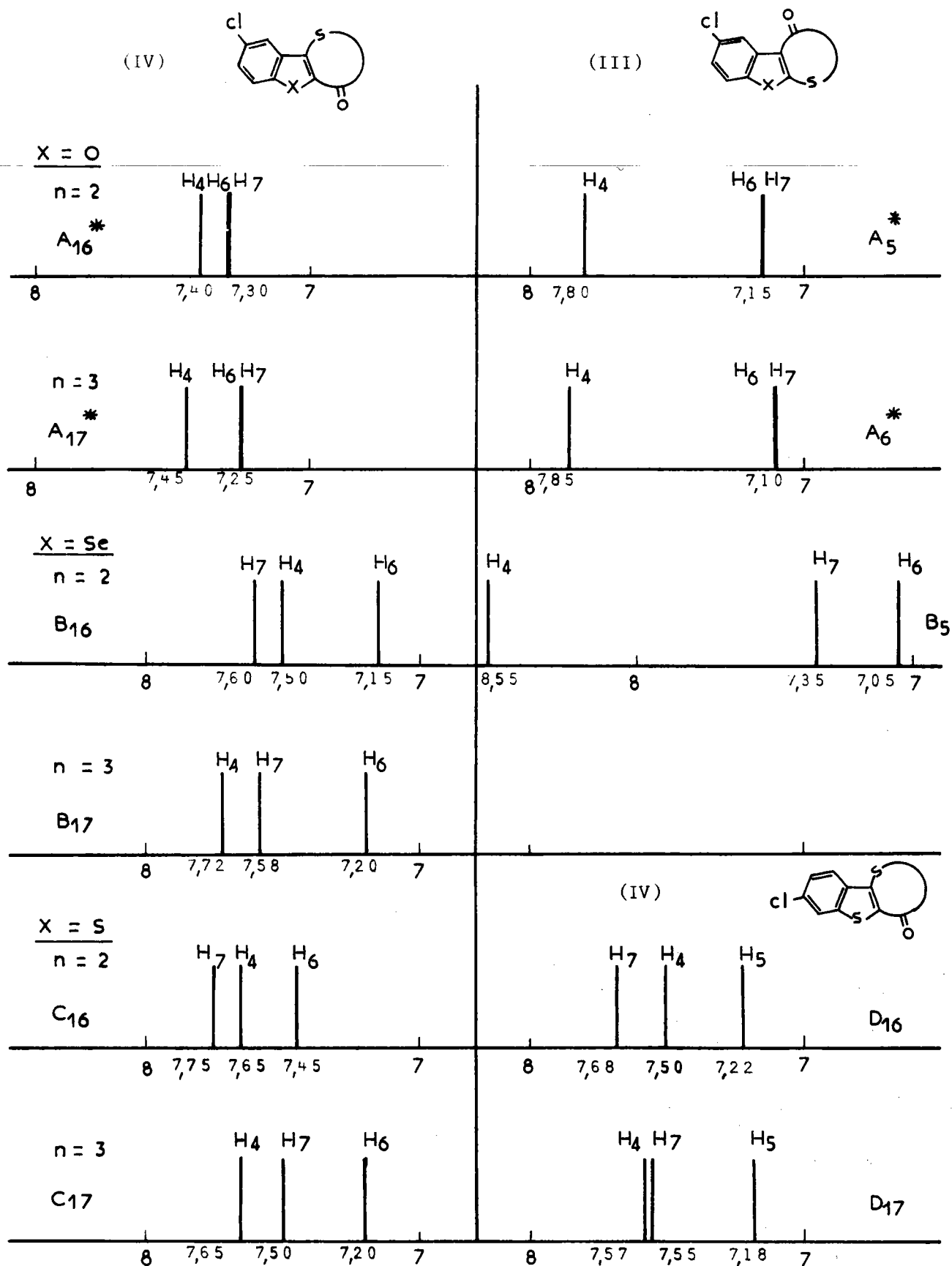
Tableau 4

Valeur du paramètre $\Delta\delta$ pour les composés
de structure II et IV

Composés	$\Delta\delta$
X=O structure II	0
X=O structure IV	
R ₅ = Ac	- 0,09
R ₆ = Ac	- 0,11
R ₅ = Cl	- 0,13
R ₅ = CN	- 0,12
X=S structure II	- 0,24
X=S structure IV	
R ₅ = Ac	- 0,28
R ₆ = Ac	- 0,32
R ₅ = Cl	- 0,28
R ₆ = Cl	- 0,28
R ₅ = CN	- 0,30
R ₆ = CN	- 0,32
X=Se structure II	- 0,27
X=Se structure IV	
R ₅ = Ac	- 0,26
R ₆ = Ac	- 0,35
R ₅ = Cl	- 0,28
R ₅ = CN	- 0,28

Planche n° 10

Déplacement chimique
des protons aromatiques des composés cétoniques



III₂ - Spectroscopie ultraviolette

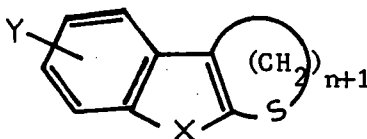
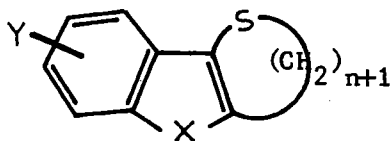
Les différentes synthèses réalisées au cours de cette étude mettent à notre disposition une série homogène de composés à squelette benzofurannique, benzothiophénique et benzosélénophénique différemment substitués.

Il nous a paru intéressant d'en déterminer les spectres ultraviolets pour les raisons suivantes.

Nous venons de montrer que la détermination de la position d'un substituant par spectroscopie de RMN, était dans certains cas délicate sinon impossible. Examiner dans quelle mesure la spectroscopie ultraviolette peut contribuer à résoudre ce problème analytique a donc été la motivation première de notre étude.

Disposant par ailleurs de séries homologues, il était intéressant, d'un point de vue plus général, de voir si un simple examen analogique et comparatif permettrait de dégager le rôle des effets électroniques des substituants et celui du facteur conformationnel. Ces observations pourraient éventuellement servir de base à une étude théorique, certes plus approfondie, mais en dehors du cadre de ce Mémoire de thèse de III^e cycle.

Nous présentons donc l'étude spectrographique ultraviolette des composés de structure générale :

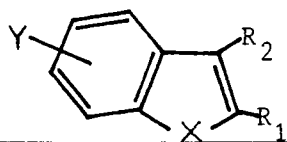


X = O, S, Se

Y = H, Cl, CN, COCH₃

n = 2, 3

Ces spectres sont confrontés dans la mesure du possible avec ceux de composés de référence figurant dans la bibliographie ou que nous avons synthétisés à cet effet :

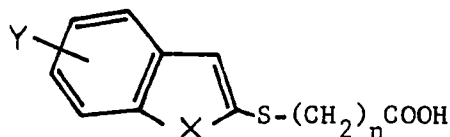
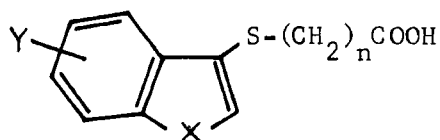


X = O, S, Se

Y = H, Cl, CN, COCH₃

R₁ = H ou CH₃

et avec ceux de "modèles ouverts" décrits dans cette étude



X = O, S, Se

Y = H, Cl

n = 2,3

L'étude de cette gamme étendue de composés (plus d'une centaine) devrait permettre de déterminer l'influence, sur les spectres U.V. :

- du caractère électronique du substituant Y (Cl, COCH₃, CN)
- de la nature de l'hétéroatome X
- de la position de l'hétéroatome de soufre, en -2 ou en -3 de l'hétérocycle de base
- de la conformation de cycle thiannique ou thiépinnique.

1 - Présentation des résultats

Les spectres sont présentés sous forme de planches (11 à 17).

Les courbes en trait plein concernent les dérivés à cycle thiannique, celles en pointillés se rapportent aux dérivés à cycle thiépinnique.

La disposition adoptée permet de suivre sur une même planche, pour une position donnée de l'atome de soufre et pour un substituant donné [$\bar{\text{H}}$, Cl, CN ou COCH_3], l'influence du cycle semiaromatique (thiinnique ou thiépinnique), celle de la position du chromophore et celle de la nature de l'hétéroatome X.

La planche 13 a trait aux spectres des composés de référence.

Les valeurs des $\overset{\text{solvant}}{\lambda}_{\text{max}}$ et $(\log \epsilon)$ figurent dans les tableaux 5 à 11).

L'influence du solvant, éthanol à 95 % ou cyclohexane, se traduit généralement dans le cas de ce dernier par l'exaltation des structures fines (cf planche 13).

- 2 - Données bibliographiques

L'exploitation des spectres UV des benzodérivés (V), à des fins théoriques, a retenu l'attention de plusieurs auteurs. Nous citerons principalement Platt (46) qui suggéra une corrélation basée sur les positions et les intensités des bandes électroniques des hétérocycles (V) ($\text{X} = \text{O}$ et S) par comparaison avec l'indène et le naphthalène. C'est ainsi que l'analogie entre indène (ou le styrène) et benzofuranne d'une part, naphthalène et benzothiophène d'autre part fut relevée dès 1951.

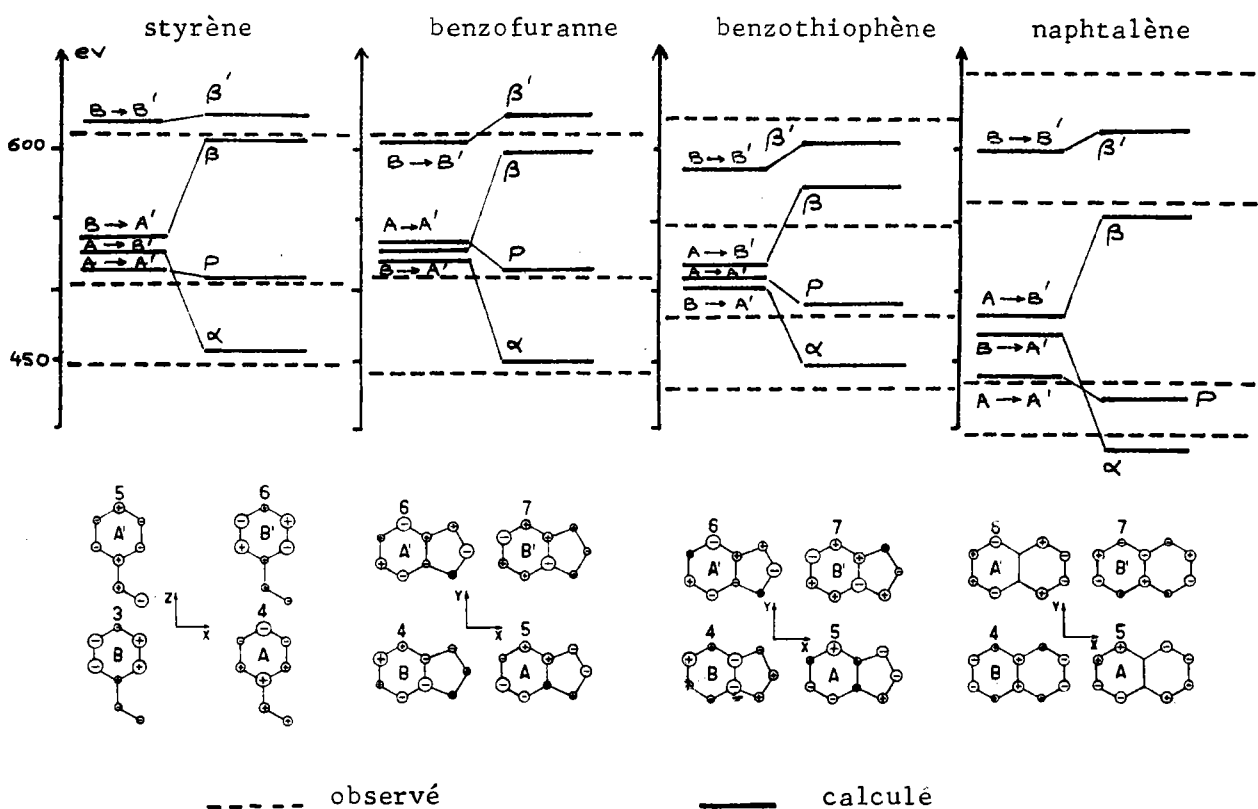
L'utilisation des diverses méthodes de la chimie quantique (SCF-MO, PPP avec interaction de configuration, CNDO) ont permis plus récemment (47 , 48) de préciser ces résultats et de souligner l'analogie du système π du benzofuranne avec celui du styrène ; cette analogie résulterait de la localisation d'un doublet électronique sur l'hétéroatome. La délocalisation de ce doublet dans le cas où $\text{X} = \text{S}$ donnerait au benzothiophène un certain caractère naphthalénique.

L'analogie entre benzothiophène et benzosélénophène a été signalée par Hollas (49) par l'examen des structures vibrationnelles des spectres électroniques établis en phase vapeur. Enfin dans une étude consacrée aux hétérocycles π isoélectroniques oxygénés, azotés, sulfurés et sélénisés, Fabian et Coll. (50) ont comparé spectres expérimental et calculé du benzosélénophène.

Nous retiendrons de ces études l'attribution des trois groupes de bandes relevées de façon caractéristique dans les dérivés (V) ($X = O, S$) (47) (et par analogie dans le dérivé sélénié (V) ($X = Se$)).

Nous reportons ci-après les diagrammes d'interactions de configurations selon (47) pour les transitions du styrène, du benzofuranne, du benzothiophène et du naphthalène.

La nomenclature des bandes : β, β', P, α est celle définie par Clar (51) à propos des hydrocarbures polycycliques aromatiques et a été étendue par les auteurs cités (47) aux composés hétérocycliques.



L'étude de l'influence des substituants a fait l'objet de très nombreux travaux le plus souvent inspirés par des impératifs analytiques : selon la nature du chromophore les perturbations apportées aux spectres des benzodérivés (V) peuvent être suffisamment significatives pour permettre l'identification de la position du substituant.

Beaucoup plus délicat par contre est l'aspect théorique du problème de l'influence d'un substituant, selon sa nature électronique et sa position, sur le système π des composés (V) et sur leurs spectres UV.

En série benzofurannique les principaux travaux sont dus à l'école italienne et traitent de l'influence du substituant R ($R = \text{CH}_3$ (52), Cl (22), OCH_3 (53), NO_2 (54), COOH (55), 2-aryl (56)) sur les spectres du benzofuranne et de ses dérivés carboxylé en -2 et carbométhoxylé en -2.

De nombreux composés benzothiophéniques, mono, di et polysubstitués par des groupements divers ont été étudiés (voir références citées dans (57)) mais la difficulté d'établir une corrélation entre la position de ces substituants et les spectres UV correspondants a été soulignée (57).

La chimie du benzosélénophène étant de développement beaucoup plus récent, peu de travaux d'ensemble ont été publiés dans le domaine de la spectroscopie UV. Nous disposons toutefois d'une étude réalisée dans ce laboratoire sur les spectres UV de quelques dérivés acétylés et aroylés du benzosélénophène (58) en 2 et 3.

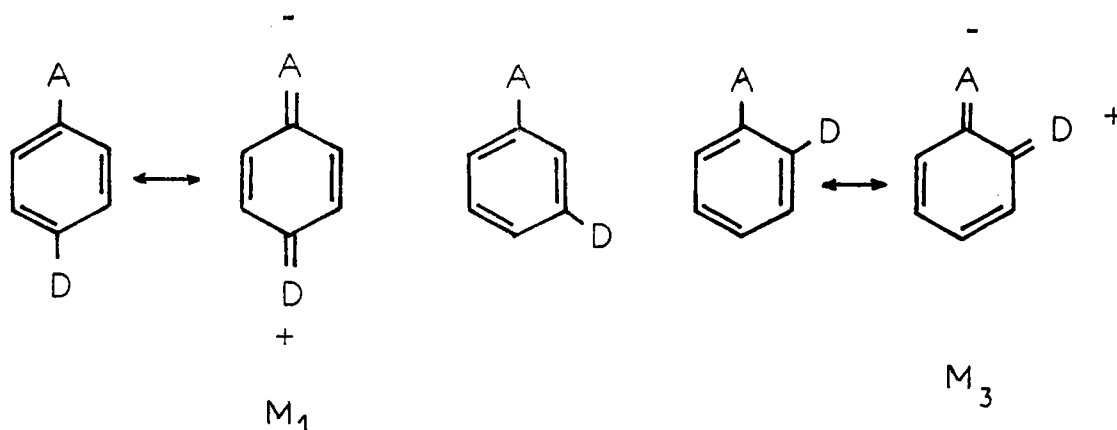
Il est à remarquer que la plupart des auteurs et c'est le cas notamment des chimistes organiciens, ont abordé ces études spectroscopiques en utilisant les concepts de la méthode de la résonance. On a cherché à interpréter l'effet d'un substituant sur la position d'une bande donnée et sur son intensité en fonction de la contribution d'une forme mésomère prépondérante. La plupart des conclusions résultent donc d'un simple examen analogique de composés substitués par des groupements à effet électronique varié et la comparaison avec la série naphthalénique est courante. Selon qu'un substituant R affecte la position 1 ou 2 du naphthalène ($R = \text{OH}, \text{OCH}_3, \text{COCH}_3 \dots$) on observe en effet une influence caractéristique sur la bande " ρ " à polarisation transversale ou sur la bande " α " à polarisation longitudinale et des effets analogues ont été recherchés dans le cas des hétérocycles π isoélectroniques du naphthalène.

Toutefois la transposition pure et simple d'un tel raisonnement à la série hétérocyclique présente un certain nombre de difficultés inhérentes aux perturbations introduites par l'hétéroatome. Les spectres sont souvent complexes, la reconnaissance et l'attribution des bandes deviennent difficiles et conserver la classification des bandes β' , β , ρ et α classique des hydrocarbures benzenoïdes nous semble sujet à caution.

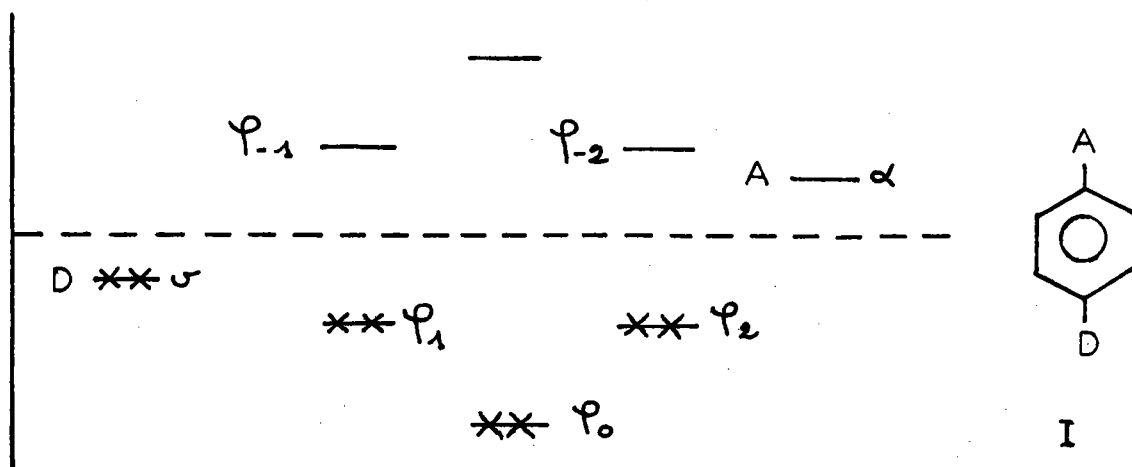
Grunter et Heilbronner (57, 60) ont de plus attiré l'attention sur les erreurs d'interprétation auxquelles la théorie de la résonance peut conduire, déjà dans le cas très simple de composés benzéniques disubstitués par un groupement donneur D et accepteur A :

une excellente analogie spectrale existe entre les composés ortho et méta disubstitués qui diffèrent du composé para (par exemple $A = \text{NO}_2$, $D = \text{OH}$ ou $\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$) alors que

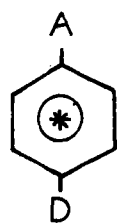
la théorie de la résonance conduirait à prédire au contraire une analogie entre les formes mésomères M_1 et M_3 , aucune structure limite de ce type ne pouvant être envisagée dans le cas du composé méta.



Heilbronner et Coll. (60) par application de la théorie des orbitales moléculaires arrivent à une interprétation satisfaisante des résultats. Leurs calculs (selon Hückel) sont établis à partir d'un modèle fictif dans lequel le potentiel d'ionisation du donneur D est arbitrairement estimé à 10 eV et l'affinité électronique de l'accepteur A à - 1 eV. L'état fondamental I peut être symbolisé de la façon suivante : $\varphi_0^2 \varphi_1^2 \varphi_2^2 \sigma^2$



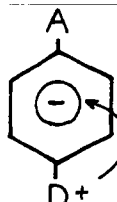
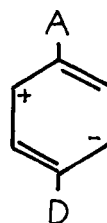
Les différentes possibilités d'état excité caractérisées chacune par une fonction d'onde, correspondent aux structures II- V.



II

excitation du chromophore benzénique

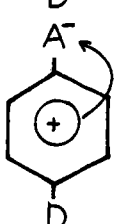
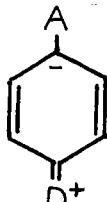
ex. : $\varphi_0^2 \varphi_1^2 \varphi_2^1 \varphi_{-1}^1 \sigma^2$



III

transfert d'un électron de σ à φ_{-1}

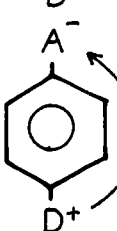
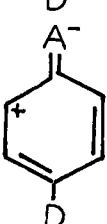
ex.: $\varphi_0^2 \varphi_1^2 \varphi_2^2 \sigma^1 \varphi_{-1}^1$



IV

transfert d'un électron de φ_1 ou φ_2 à α

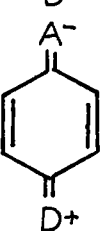
ex.: $\varphi_0^2 \varphi_1^2 \varphi_2^1 \sigma^2 \alpha^1$



V

transfert d'un électron de σ à α

ex.: $\varphi_0^2 \varphi_1^2 \varphi_2^2 \sigma^1 \alpha^1$



M₁

La fonction d'onde de l'état excité est une combinaison linéaire des fonctions d'onde correspondant à chacune des possibilités I, II, III, IV et V (qu'il est facile d'ailleurs de mettre en relation avec le symbolisme classique de la résonance).

Nous retiendrons du traitement de Heilbronner les résultats concernant la répartition des densités électroniques de l'état excité Ψ_1 , et de l'état fondamental Ψ_0 .

On constate que dans l'isomère para il y a 32 % d'excès électronique sur A dont 26 % viennent de l'excitation du noyau et 6 % seulement du donneur D, ce qui est contraire à l'idée suggérée par le symbolisme de la résonance (forme mésomère (M 1)).

initial
excité

Ψ_0	76 %	2 %	9 %	13 %	1 %
Ψ_1	—	62 %	6 %	32 %	—

	A - 14	A - 32	
VI	Ψ_0^2	Ψ_1^2	VII
	+4 %	+26 %	
	D +10	D +6	

initial
excité

Ψ_0	73 %	1 %	8 %	12 %	—
Ψ_1	3 %	31 %	13 %	32 %	21 %

	A -12	A -53	
VIII	Ψ_0^2	Ψ_1^2	IX
	+4 %	+19 %	
	D +8	D +34	

initial
excité

Ψ_0	80 %	—	8 %	12 %	—
Ψ_1	—	32 %	19 %	39 %	9 %

	A - 12	A - 48	
X	Ψ_0^2	Ψ_1^2	XI
	+4 %	+20 %	
	D +8	D +28	

De plus l'augmentation des charges sur A est plus grande dans les structures ortho IX et méta XI que pour l'isomère para VII bien qu'aucune structure limite ne puisse faire intervenir une conjugaison entre A et D dans le cas de l'isomère méta. On notera l'analogie des contributions du noyau et du donneur D dans les structures IX et XI ce qui donne une interprétation de l'analogie des spectres électroniques des composés ortho et méta et de l'allure différente des spectres des composés para.

A notre connaissance, l'extension de cette méthode à d'autres composés aromatiques plus complexes et, à fortiori, à des composés hétérocycliques n'a pas été signalée.

L'analyse que nous présentons étant toute qualitative fera nécessairement appel dans une large mesure aux concepts de la résonance mais il était bon de rappeler les limites et les imperfections d'un tel traitement.

Nous désignerons par I, II et III les massifs de bandes qui caractérisent les spectres des hétérocycles (V) et ceux de leurs dérivés substitués.

Le massif I est généralement constitué par un ensemble plus ou moins complexe de bandes de forte intensité. Dans le cas des benzodérivés (V) il correspond aux "bandes β , β' " (47) ($\lambda < 210$ nm ($\log \epsilon = ?$) pour X=O, $\lambda = 226$ nm ($\log \epsilon = 4,40$) pour X=S et $\lambda = 235$ nm ($\log \epsilon = 4,34$) pour X=Se).

L'introduction de substituants se traduit par l'apparition de bandes nouvelles. Le problème de leur attribution relève d'un traitement théorique et ne peut être envisagé au cours de cette étude.

Par contre nous porterons principalement notre attention sur les massifs II et III (respectivement bandes " ρ " et " α " des hétérocycles (V) (47)).

Les diagrammes 1 à 8 rassemblent les interprétations que nous proposons et permettent de dégager les conclusions essentielles de notre étude.

- 3 - Influence de la position du soufre et de la conformation du cycle semiaromatique.

Les spectres des composés I et II ont été décrits récemment (4, 5). Nous en rappelons les caractéristiques principales :

- l'introduction du soufre en position -2 des benzodérivés (V) entraîne un relèvement d'intensité du massif III (entre 270 et 300 nm). En série benzofurannique un effet bathochrome sur le massif II avait été de plus signalé alors que dans les séries sulfurée et sélénée ces mêmes massifs (attribués aux bandes situées dans la région 250-265 nm) subissaient peu de modifications par rapport aux hétérocycles (V). Enfin, la taille du cycle A n'apporte que peu de perturbation.

- l'introduction du soufre en position -3 des benzodérivés (V) se traduit par un net effet bathochrome sur le massif II qui se superpose plus ou moins au massif III. Cet effet, influencé par la taille du cycle A est plus prononcé dans le cas des cycles à 6 chaînons.

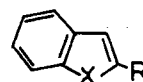
L'examen de quelques "modèles ouverts" nous a conduit, après modification de certaines des attributions précédentes, aux interprétations des diagrammes n° 1 et n° 2.

Par rapport aux benzodérivés (V), l'introduction en -2 d'une chaîne thioalcoylée (SCH_3^* pour $\text{X}=\text{O}$) ou thiocarboxyalcoylée ($\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ pour $\text{X} = \text{S}, \text{Se}$) se traduit par un effet bathochrome affectant principalement le massif II et un relèvement de l'intensité du massif III qui devient du même ordre que celle du massif II.

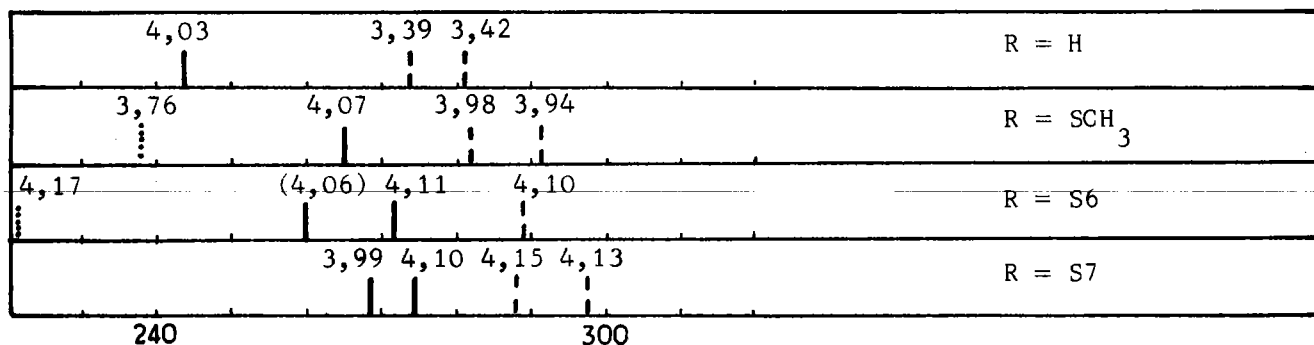
Cette analogie de comportement des trois séries ($\text{X} = \text{O}, \text{S}, \text{Se}$) relevée dans les "modèles ouverts" se retrouve dans les composés cyclisés à condition de modifier de la façon suivante les attributions précédemment envisagées (4 , 5) pour les massifs II des séries sulfurée et sélénée : bandes à 291 nm pour $\text{X} = \text{S}$ et à 295 nm pour $\text{X} = \text{Se}$; les massifs II et III sont alors superposés (Diagramme n° 1).

* Le spectre du composé -2 thioalcoylé est identique à celui du composé -2 thiocarboxyalcoylé (SCH_2COOH).

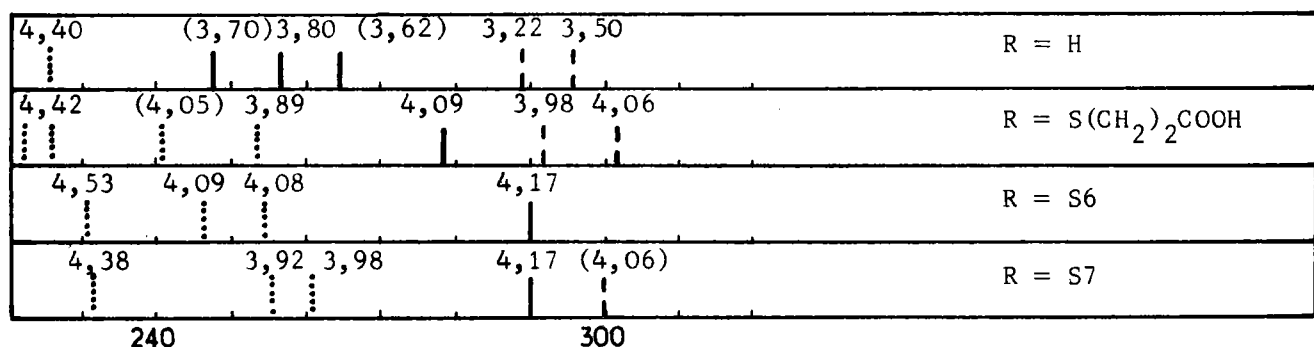
Diagramme n° 1



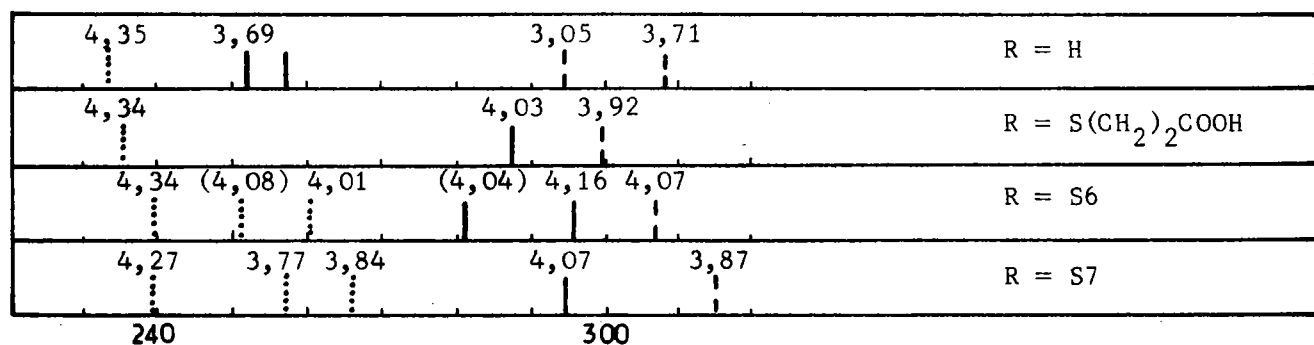
X = O



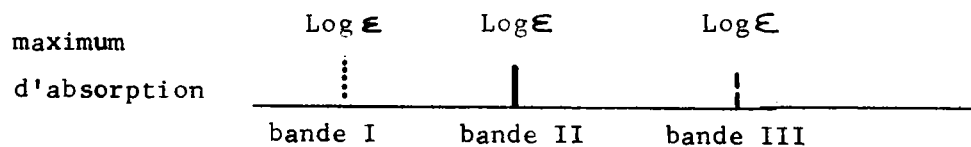
X = S



X = Se



Légende des diagrammes

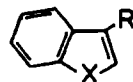


S₆ : symbolise le cycle semi-aromatique à 6 chaînons

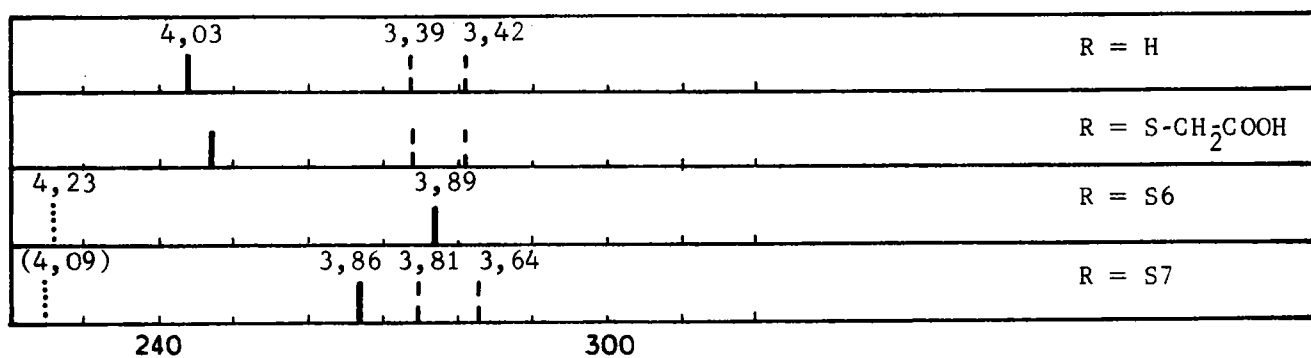
S₇ : celui à 7 chaînons

(Log ϵ) : représente les points d'inflexion

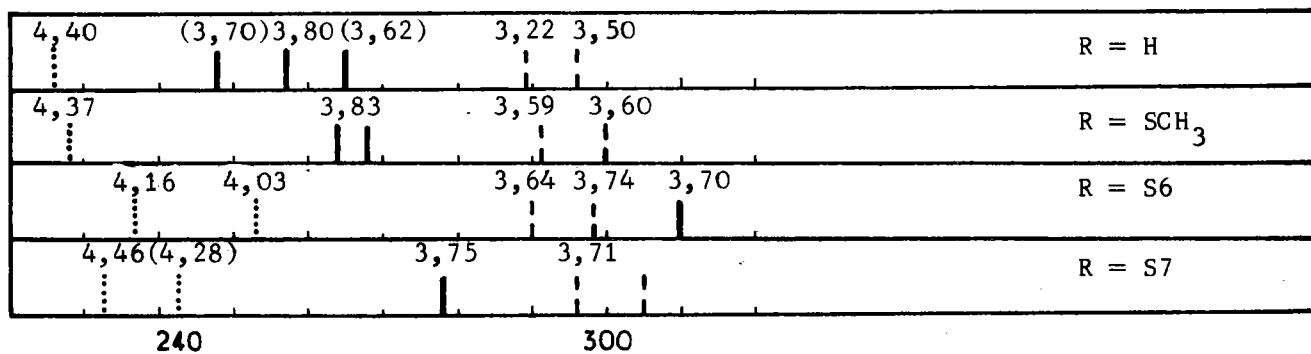
Diagramme n° 2



X = O



X = S



X = Se

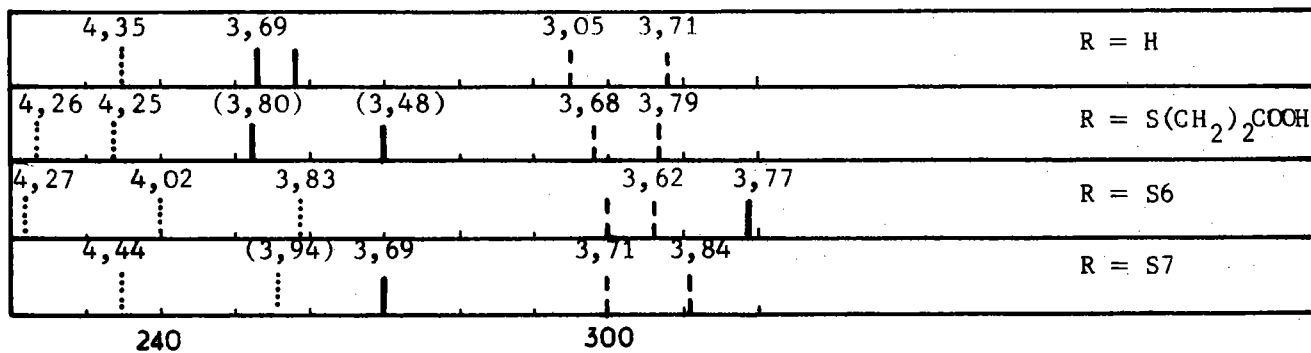
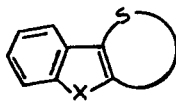
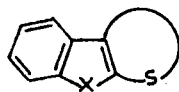


Tableau n° 5



X	n	I	II	II + III	III
O	2	226 (4,23)		277 (3,89)	
O	3	217 (225) (4,13) (4,09)	267 (3,86)		275 283 (3,81) (3,64)
S	2	215 237 253 (4,41) (4,16) (4,03)	310 (3,79)		(290) 299 (3,64) (3,74)
S	3	233 (243) (4,46) (4,28)	278 (3,75)		296 305 (3,68) (3,71)
Se	2	211 222 240 259 (4,34) (4,27) (4,02) (3,83)	319 (3,77)		300 306 (3,62)
Se	3	209 235 (256) (4,41) (4,44) (3,94)	270 (3,69)		300 311 (3,71) (3,84)



O	2	207 222 (4,17) (4,17)	(260) 272 (4,06) (4,11)		289 (4,10)
O	3	203 218 (4,22) (4,19)	(263) 272 (3,99) (4,10)		288 298 (4,15) (4,13)
S	2	231 247 255 (4,53) (4,09) (4,08)		290 (4,17)	
S	3	209 232 256 261 (4,38) (4,38) (3,92) (3,98)		290 (4,17)	300 (4,06)
Se	2	218 240 (252) 261 (4,07) (4,34) (4,08) (4,01)		(282) 296 (4,04) (4,16)	307 (4,07)
Se	3	213 240 258 267 (4,22) (4,27) (3,77) (3,84)		295 (4,07)	315 (3,87)

Si la cyclisation a pour effet d'augmenter l'effet bathochrome sur le massif II, la taille du cycle n'a aucune influence comme il a été déjà signalé (4, 5).

Ce facteur conformationnel a par contre une influence déterminante lorsque l'atome de soufre occupe la position -3 des benzodérivés (V) et la confrontation des spectres des composés de type II avec ceux des "modèles ouverts correspondants" permet les constatations suivantes :

- l'introduction en position -3 d'une chaîne thioalcoylée (X=S) ou thiocarboxyalcoylée (X=O, Se) ne perturbe que de façon négligeable le spectre du benzodérivé (V) correspondant. La cyclisation par contre provoque un déplacement bathochrome du massif II nettement fonction de la taille du cycle A. On notera selon l'interprétation que nous proposons dans le diagramme n° 2 :

- la constance de la position du massif III dans une même série
- l'influence fondamentale de la géométrie de la molécule sur les possibilités de conjugaison de l'atome de soufre. Cette conjugaison, réalisée au mieux dans le cas du cycle à 6 chaînons, est pratiquement nulle dans le cas de la chaîne ouverte.

La nature de l'hétéroatome X intervient également de façon remarquable et peut être illustrée par les différences $\Delta \lambda$ entre les λ_{Max} attribuées aux massifs II dans les cycles à 6 et à 7 chaînons :

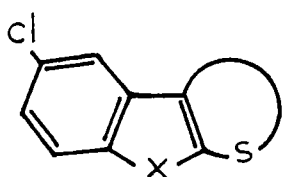
X	$\Delta \lambda$ (nm)
O	10
S	32
Se	49

Nous reviendrons ultérieurement (cas des dérivés substitués) sur l'utilisation de ce critère $\Delta \lambda$, caractéristique du massif II dans les hétérocycles de structure II, pour l'identification de ce massif dans les spectres complexes.

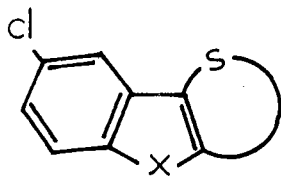
Remarque : la confrontation de ces résultats met en relief l'interaction (vraisemblablement due aux paires d'électrons non liantes) entre les hétéroatomes X et S dans le cas où l'atome de soufre occupe la position -2 de l'hétérocycle de base (V). La conformation imposée par cette interaction rend possible la conjugaison de l'atome de soufre déjà dans le "modèle ouvert" et la cyclisation ne fait que l'accentuer sans que la taille du cycle A joue un rôle prépondérant.

En absence de cette interaction (cas de l'atome de soufre en -3) seule la cyclisation conduit à une conformation favorable à la conjugaison et cette conformation est alors fonction de la taille du cycle A.

- 4 - Influence des substituants à effet -I + M (chlore)
introduits sur l'homocycle en position -5 (ou -6)*
 (planches 11 et 12)

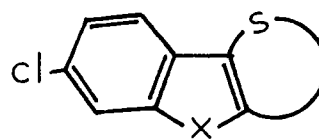


X = O, Se



X = O, S, Se

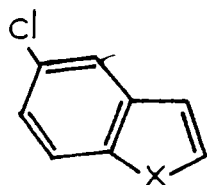
n = 2,3



X = S

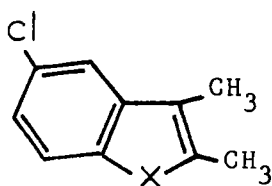
Les spectres des composés chlorés ci-dessus sont confrontés avec ceux des hétérocycles de bases et des modèles ouverts correspondants, chlorés dans les mêmes positions.

* numérotation correspondant à l'hétérocycle de base (V).

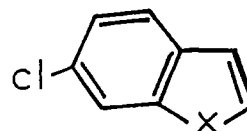


X = O (22, cette étude)

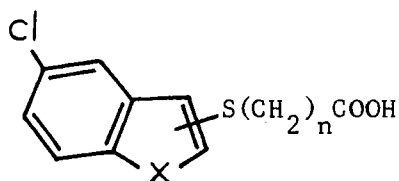
X = S (57)



X = Se (45)

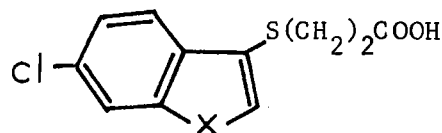


X = S (57)



X = O, S, Se

n = 2, 3



X = S

L'examen des diagrammes n° 3 et n°4 suggère les commentaires suivants :

- il y a une grande analogie entre les composés de structure I et II et leurs dérivés 5-halogénés : les facteurs qui rendent compte des caractéristiques des spectres électroniques de ces composés chlorés, par comparaison avec ceux des hétérocycles (V), halogénés en -5, demeurent comme précédemment la position de l'atome de soufre et éventuellement la conformation du cycle A. On retrouve notamment, dans le cas du soufre en position -3 la même progression du paramètre $\Delta \lambda$ déjà défini :

X	$\Delta \lambda$ (nm)
O	12
S	37
Se	44

Planche n° 11

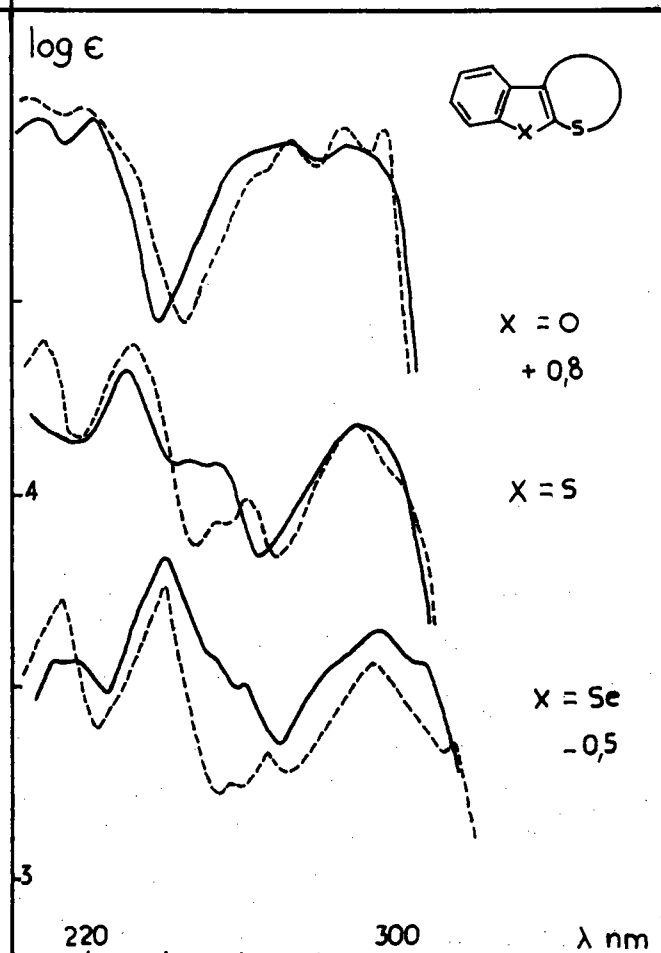
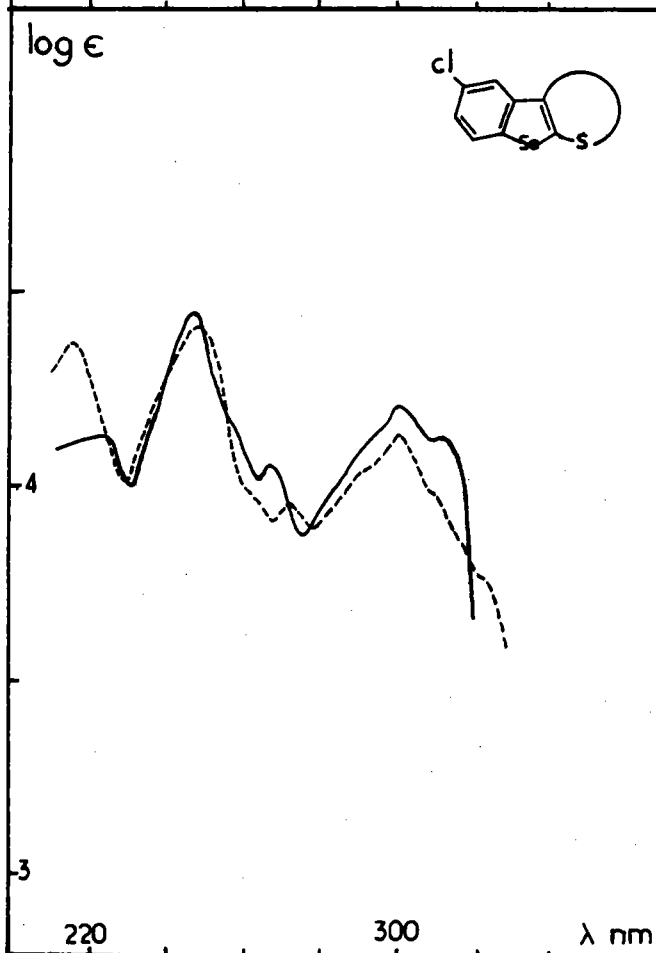
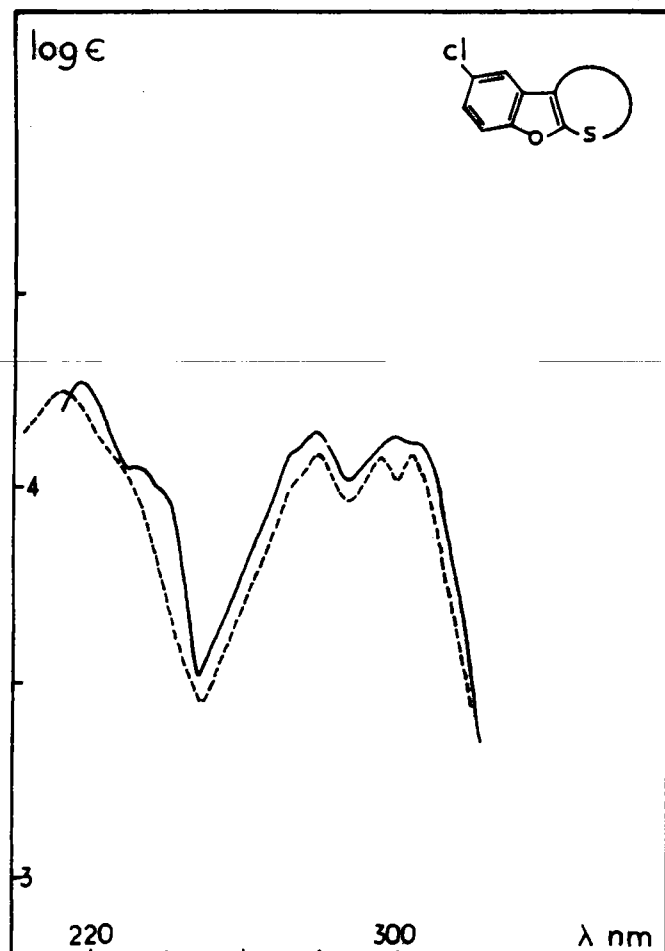
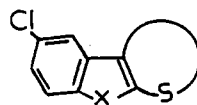
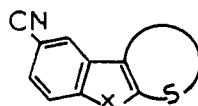


Tableau n° 6

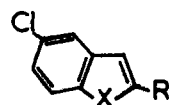


X	n	I	II	II + III	III
O	2	216 230 (236) (4,27)(4,05)(3,99)	(271) 277 (4,09)(4,14)		298 304 (4,13)(4,12)
O	3	212 (222) (4,25)(4,12)	(273) 278 (4,03)(4,08)		295 303 (4,07)(4,08)
Se	2	223 247 (256) 267 (4,13)(4,44)(4,17)(4,05)		294 300 312 (4,13)(4,21)(4,13)	
Se	3	216 248 (261) 272 (4,36)(4,41)(3,99)(3,95)		292 301 310 (4,05)(4,13)(3,99)	

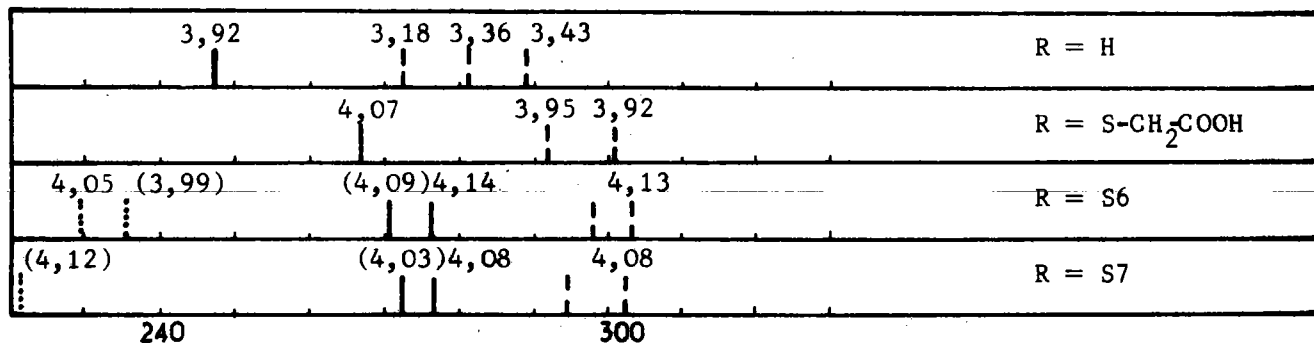


O	2	232 (4,49)		283 (4,17)	306 (3,75)
O	3	222 (236) (4,34)(4,17)	279 (4,12)		292 303 (4,01)(3,96)
Se	3	211 261 (268) 279 (4,52)(4,55)(4,41)(4,27)	304 (4,04)		316 327 (3,92)(3,56)

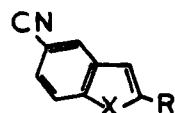
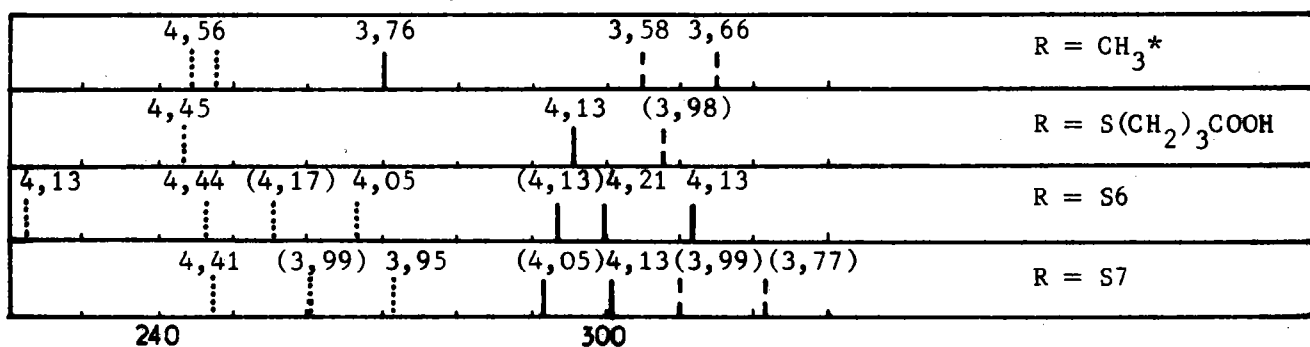
Diagramme n° 3



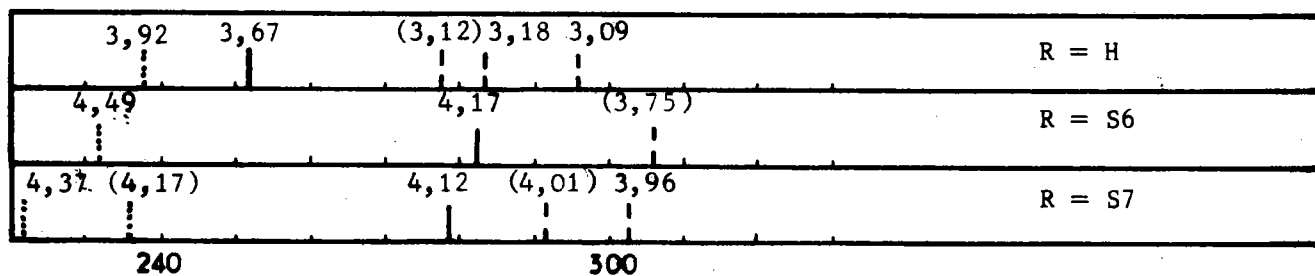
X = O



X = Se



X = O



X = Se

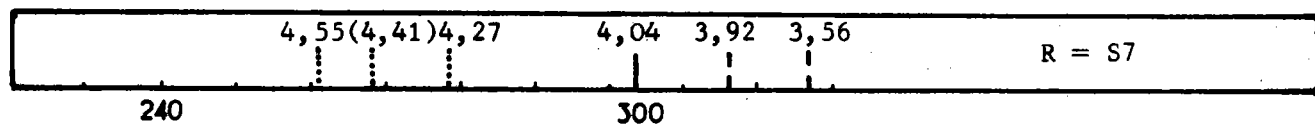


Planche n° 12

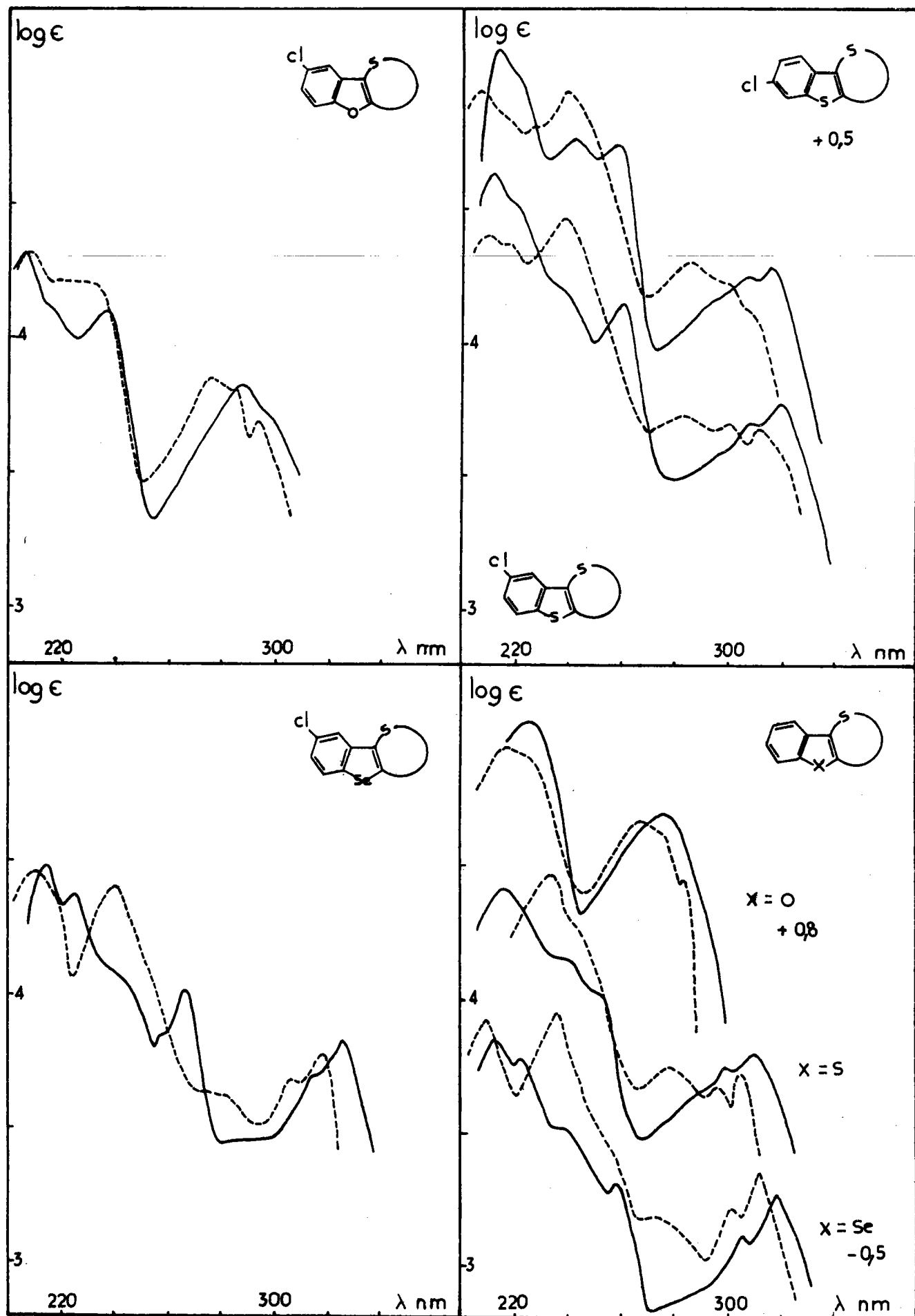
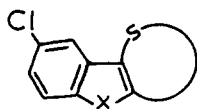
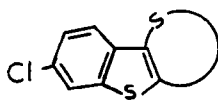


Tableau n° 7

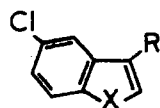


X	n	I	II	II + III	III
O	2	206 (213) 236 (4,33) (4,14) (4,09)		287 (3,81)	(294) (3,74)
O	3	206 216 232 (4,33) (4,22) (4,21)	275 (3,85)		284 293 (3,81) (3,69)
S	2	212 (220) (234) 260 (4,63) (4,52) (4,30) (4,15)	320 (3,87)		298 309 (3,59) (3,70)
S	3	208 (217) 238 (4,40) (4,37) (4,46)	283 (3,73)		300 311 (3,69) (3,67)
Se	2	210 225 (237) 266 (4,46) (4,37) (4,10) (4,01)	326 (3,83)		(300) 316 (3,46) (3,69)
Se	3	214 240 (4,48) (4,40)	282 (3,62)		307 318 (3,68) (3,78)

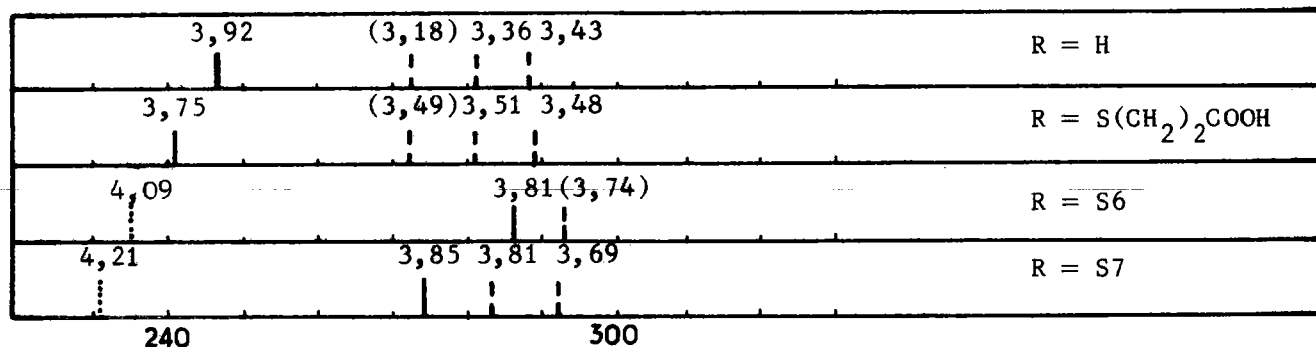


2	213 (220) 240 257 (4,59) (4,49) (4,26) (4,23)	315 (3,77)	294 306 (3,68) (3,74)
3	207 239 (4,44) (4,43)	286 (3,80)	298 308 (3,73) (3,62)

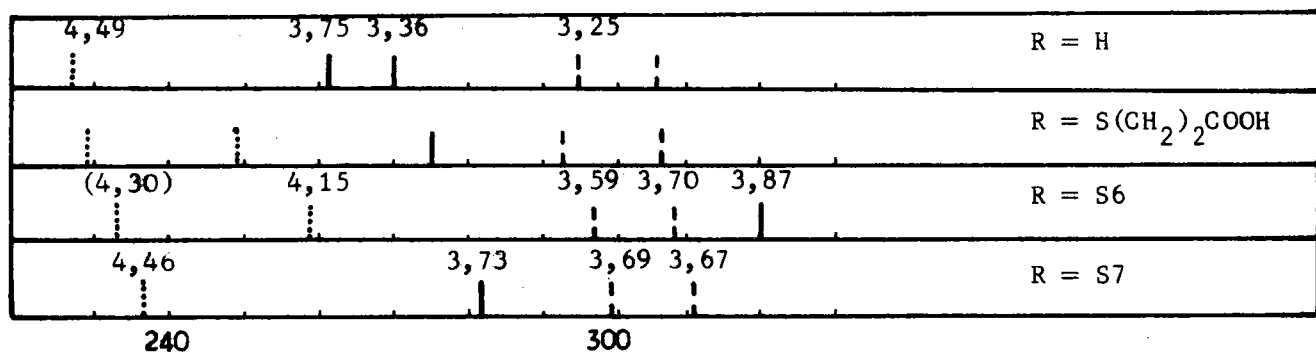
Diagramme n°4



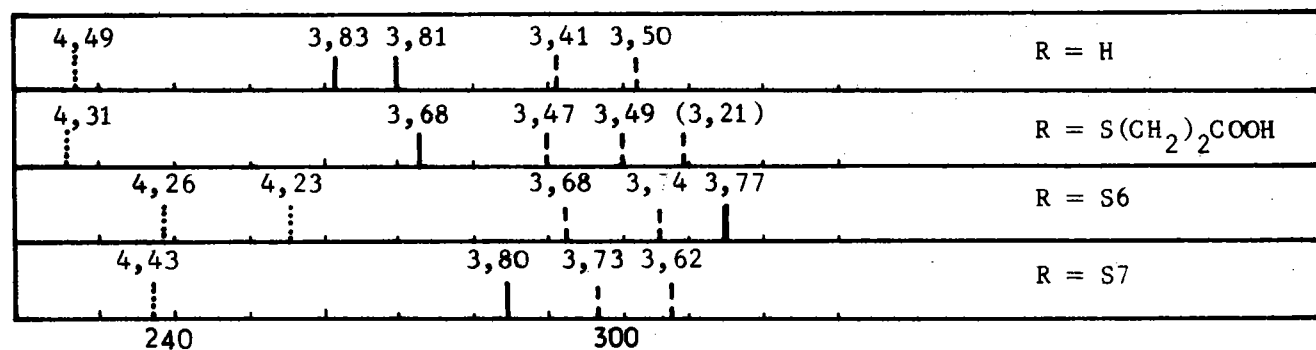
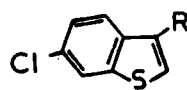
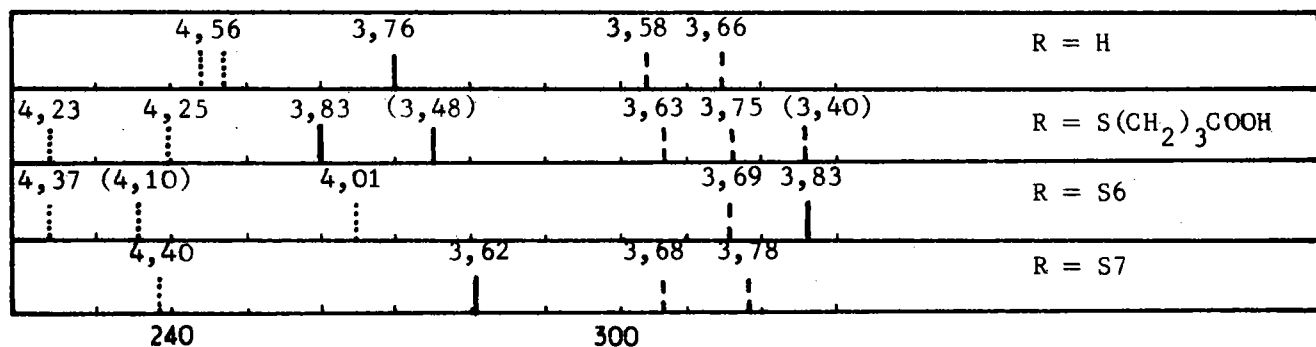
X = O



X = S



X = Se



- la substitution des hétérocycles de base (V) par des groupements tels que des radicaux alcoylés [$\text{X}=\text{O}$ (52), $\text{X}=\text{S}$ (57 p. 196-197) ou des halogènes [$\text{X}=\text{O}$ (22), $\text{X}=\text{S}$ (57 p. 196-197)], ne modifie pas de façon suffisamment significative les spectres électroniques des dérivés substitués pour permettre, "à priori", l'identification de la position de la substitution.

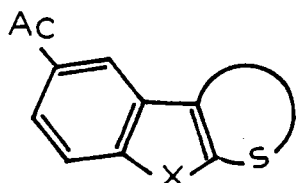
Il en est de même pour les composés halogénés de la série sulfurée, chlorés en -5 ($\text{C}_{18}, \text{C}_{19}$) et en -6 ($\text{D}_{18}, \text{D}_{19}$).

- 5 - Influence des substituants à effet -I -M introduits sur l'homocycle, en position -5 ou -6

- 5 - 1 - Composés acétylés

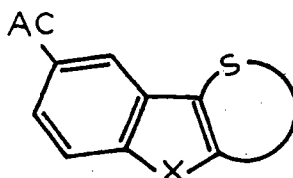
Nous avons préparé au cours de cette étude par une voie non ambiguë la série quasi complète des dérivés acétylés en -5 des hétérocycles I et II et les dérivés acétylés en -6 de la série sulfurée II. Ces derniers avaient déjà été préparés dans ce laboratoire, ainsi que l'ensemble des dérivés acétylés en -6, des hétérocycles I et II par acétylation selon Friedel-Crafts ($\text{X}=\text{O}$, Se (4, 5), $\text{X}=\text{S}$ (3)).

Contrairement à la série chlorée précédente nous ne disposons pas des "modèles ouverts" à chaîne thiocarboxyalcoylée.



$\text{X} = \text{O}, \text{Se}$

$n = 2, 3$



$n = 2 \quad \text{X} = \text{O}, \text{Se}$

$n = 3 \quad \text{X} = \text{O}, \text{S}, \text{Se}$

Planche n° 13

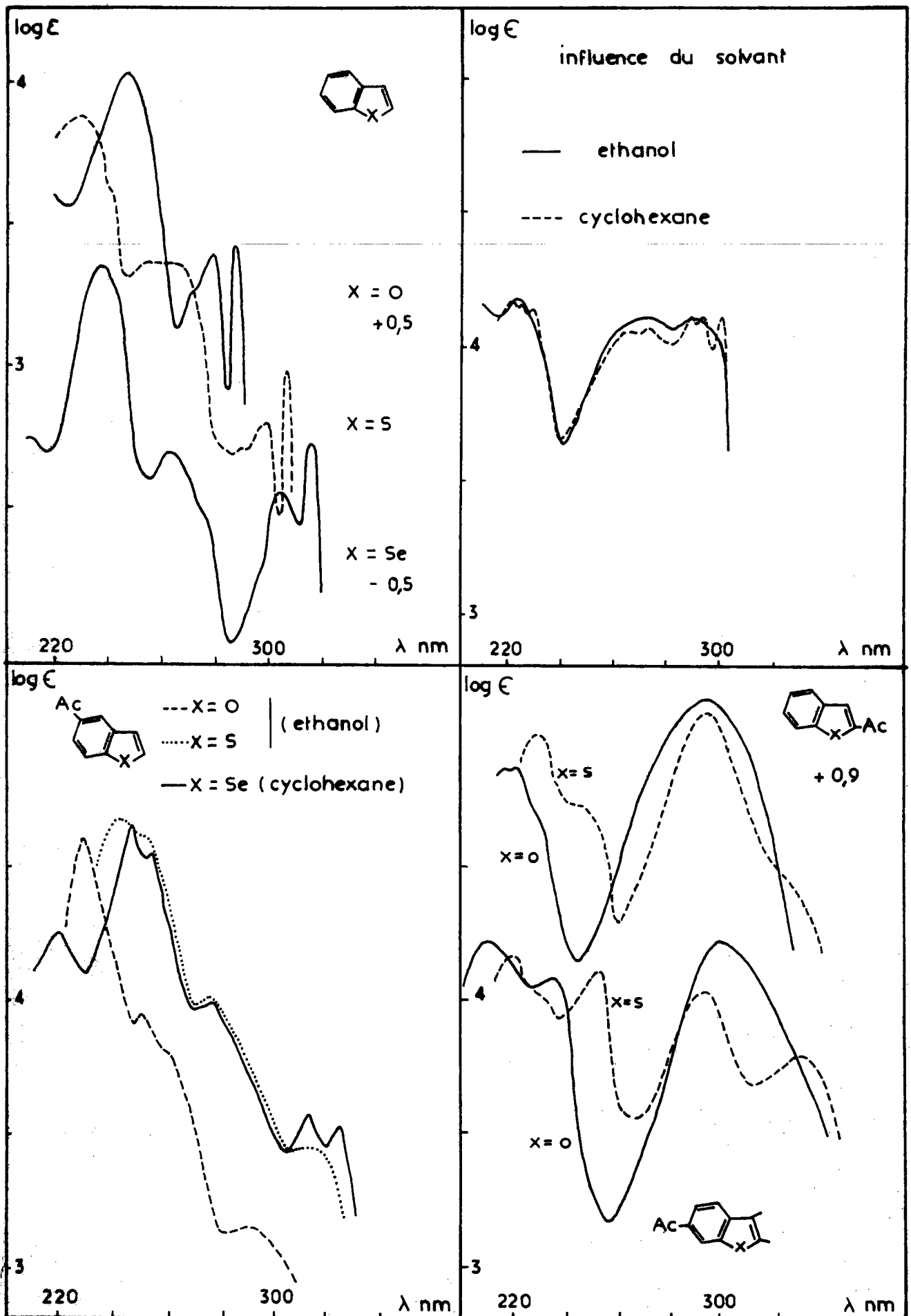
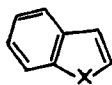
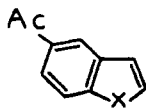


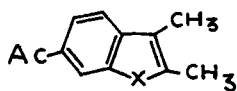
Tableau n° 8



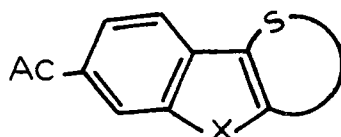
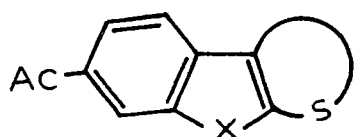
X	I	II	II + III	III
O	< 210	244 (4,03)		274 (281) (3,39)(3,42)
S	226 (4,40)	248 257 (265) (3,70)(3,80)(3,62)		289 296 (3,22)(3,50)
Se	235 (4,35)	253-258 (3,69)		295 308 (3,05)(3,71)



O	229 250 (4,60) (3,95)	260 (3,78)	292 (3,12)
S	244 253 (4,67) (4,61)	277 (3,98)	314 (3,40)
Se	247 255 (4,63) (4,54)	277 (3,98)	313 325 (3,57) (3,52)



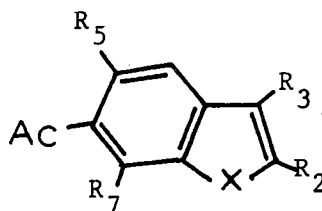
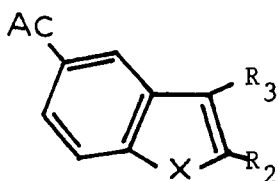
O	235 (4,07)	298 (4,21)
S	225 258 (4,19) (4,14)	295 332 (4,05) (3,81)



X = O, S, Se

n = 2, 3

L'influence du groupement acétyle, en fonction de sa position sur les spectres UV des benzodérivés (V) n'a été discutée qu'en série benzothiophénique (61), au cours d'une étude où nous trouverons notamment les spectres de référence d'acétyl-5 et -6 benzothiophènes (planche 13).



X=O $R_2=R_3=H$ (cette étude)
 $R_2=R_3=CH_3$ *

X=O* $R_2=R_3=CH_3$ $R_5=R_7=H$
 $R_2=R_3=R_7=CH_3$ $R_5=H$
 $R_1=CH_3$
 $R_2=R_3=CH_3$ $R_5=H$ $R_7=X$
 (Cl, F)

X=S $R_2=R_3=H$ (61)

X=S $R_2=R_3=CH_3$ (61)

X=Se $R_2=R_3=H$ (45)

En série séléniée, seuls les spectres UV d'un certain nombre de dérivés acylés et aroylés en -2 et -3 du benzosélénophène sont décrits (58) à notre connaissance.

Nous disposons toutefois d'un échantillon d'acétyl-5 benzosélénophène récemment synthétisé au laboratoire (45).

* Nous remercions MM. Royer et Demerseman pour les spectres UV de ces composés qu'ils ont eu la gentillesse de nous envoyer.

En dehors du dérivé acétylé en -5, que nous avons synthétisé à titre de comparaison, les spectres des différents acétyl-5 ou-6 benzofurannes (62) mentionnés ci-dessus nous ont été aimablement communiqués par MM. R. Royer et P. Demerseman.

Le groupement acétyle (-I -M) apporte des modifications profondes aux spectres électroniques des hétérocycles I et II et il est clair que -contrairement à la série chlorée- la position du soufre et la conformation du cycle A ne sont plus les seuls facteurs dominants.

L'examen des planches 14 et 15 nous a conduit à répartir l'ensemble des dérivés acétylés (X=O, S, Se) en trois groupes.

1er groupe : Dérivés acétylés en position -5
(diagramme n° 5)

Ce groupe comprend l'ensemble des dérivés -5 acétylés, quelles que soient la position de l'atome de soufre et la conformation du cycle A.

Les caractéristiques fondamentales des spectres des benzodérivés acétylés en -5 sont conservées, on notera un déplacement bathochrome de l'ensemble des spectres d'environ 20 nm, le massif II apparaissant souvent comme simple épaulement du massif I. Il peut en être de même du massif III dont l'intensité est de plus nettement abaissée.

Il est manifeste que ni la présence de l'atome de soufre (quelle que soit sa position) ni la conformation de la partie cyclénique A ne sont des facteurs essentiels.

Ceci nous conduit à considérer la participation prépondérante des formes mésomères impliquant le seul chromophore benzénique :

Planche n° 14

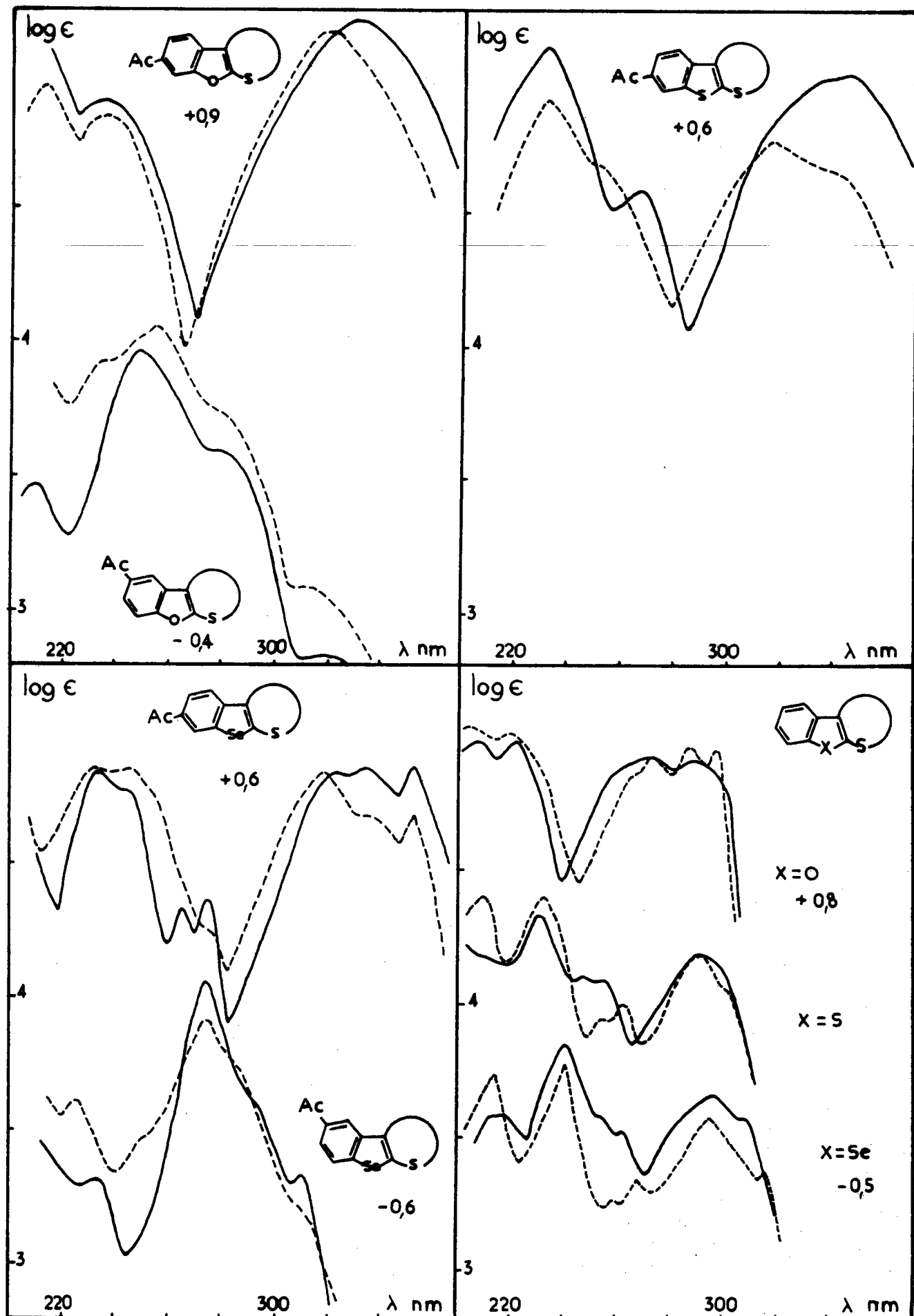
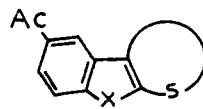
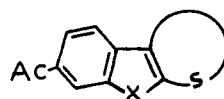


Tableau n° 9



X	n	I	II	II + III	III
O	2	248 (4,45)	280 (4,08)		320 (3,30)
O	3	235 (250) 256 (4,14) (4,51) (4,54)	280 (4,23)		310 (3,57)
Se	2	232 273 (3,94) (4,67)	290 (4,24)		308 (3,94)
Se	3	224 273 (4,24) (4,54)	282 (4,41)		308 (3,82)



O	2	209 238 (4,39) (4,08)	336 (4,44)
O	3	214 237 (4,14) (4,03)	322 (4,34)
S	2	230 266 (4,49) (3,94)	332 344 (4,37) (4,40)
S	3	230 (250) (4,29) (4,05)	315 340 (4,14) (4,03)
Se	2	231 243 263 273 (4,25) (4,19) (3,75) (3,79)	323 335 351 (4,26) (4,27) (4,27)
Se	3	232 245 (274) (4,27) (4,26) (3,67)	318 336 351 (4,24) (4,09) (4,08)

Planche n° 15

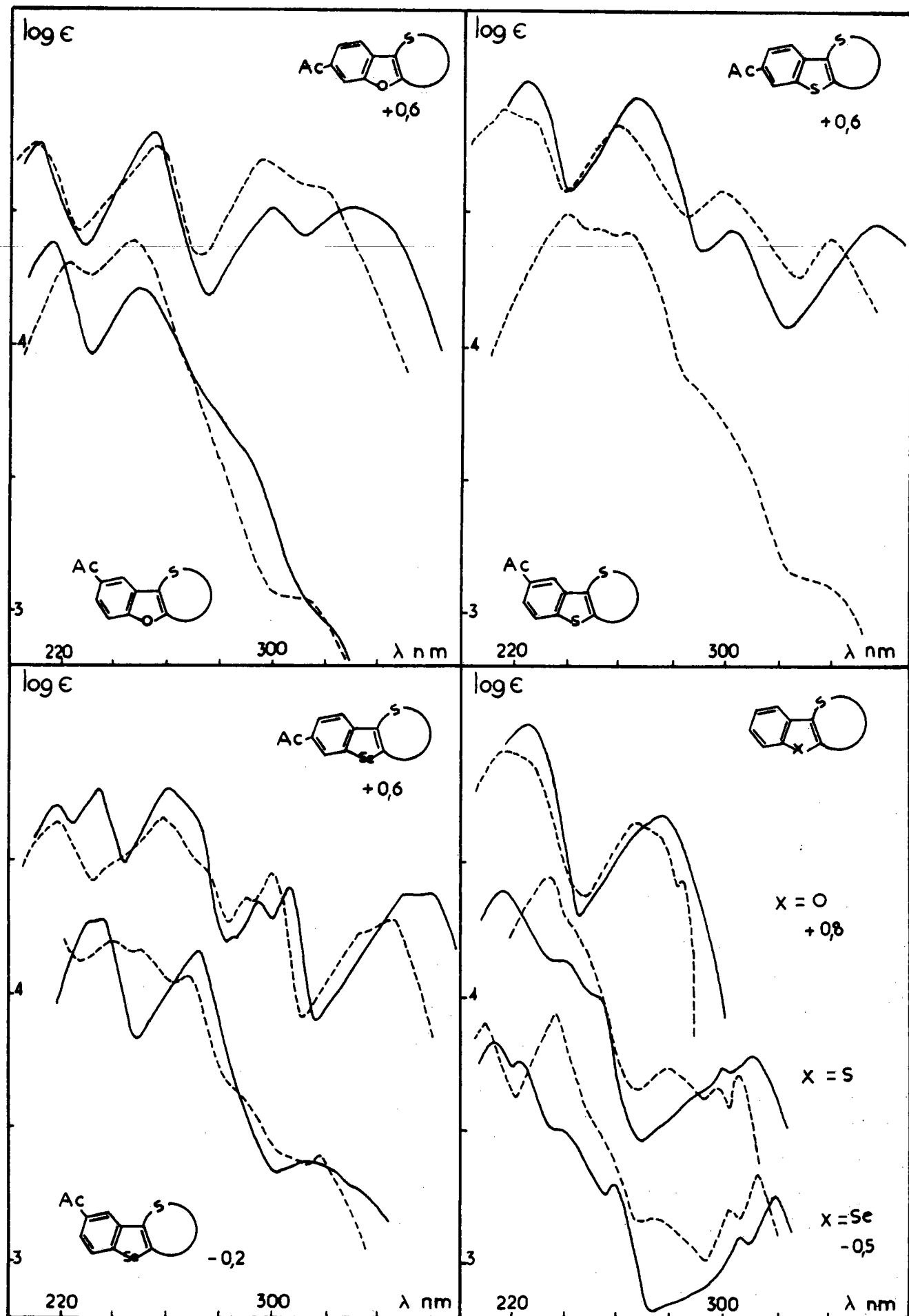
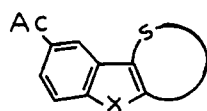
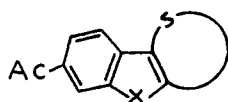


Tableau n° 10

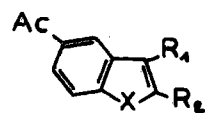


X	n	I	II	II + III	III
O	2	217 251 (4,39) (4,21)	280 (3,59)		315 (3,04)
O	3	223 247 (4,31) (4,39)	272 (3,90)		310 (3,06)
S	2	-		-	
S	3	239 248 264 (4,50) (4,46) (4,43)	284 (3,92)		330 (3,20)
Se	2	230 235 271 (4,50) (4,51) (4,39)		313 (3,60)	
Se	3	239 249 267 (4,42) (4,40) (4,29)	284 (3,87)		313 (3,60)

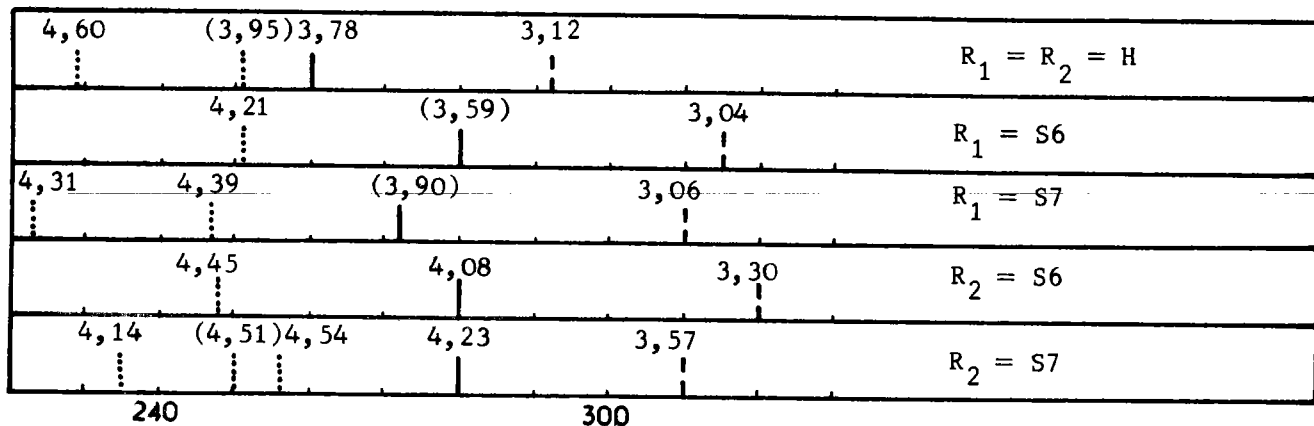


O	2	212 255 (4,16) (4,20)	330 (3,92)		300 (3,93)
O	3	210 256 (4,16) (4,15)	313 (4,00)		296 (4,10)
S	2	225 267 (4,39) (4,33)	355 (3,84)		302 (3,84)
S	3	216 225 259 (4,29) (4,27) (4,24)	339 (3,82)		298 (3,99)
Se	2	217 233 259 (272) (4,13) (4,19) (4,20) (4,05)	350 360 (3,81)		294 305 (3,78) (3,84)
Se	3	218 257 273 (4,06) (4,09) (3,90)	332 345 (3,66) (3,72)		289 299 (3,78) (3,89)

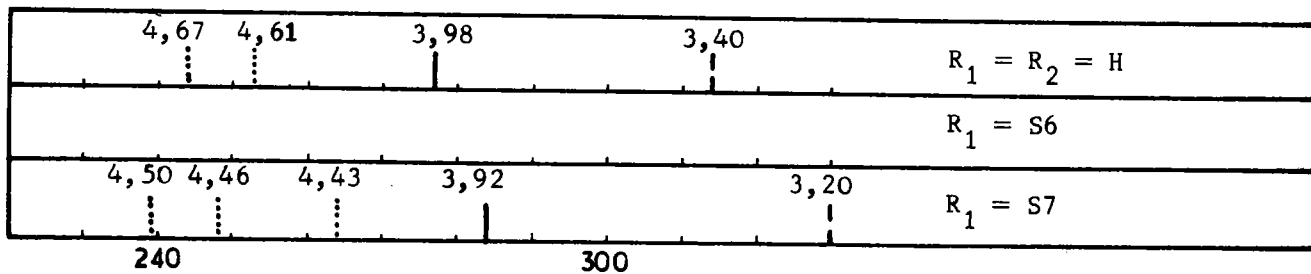
Diagramme n° 5



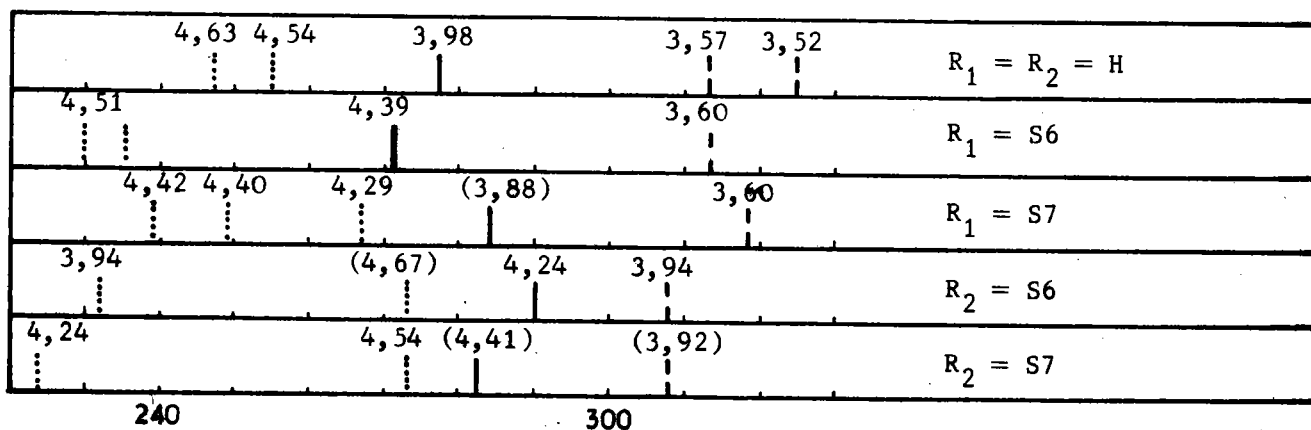
X = O

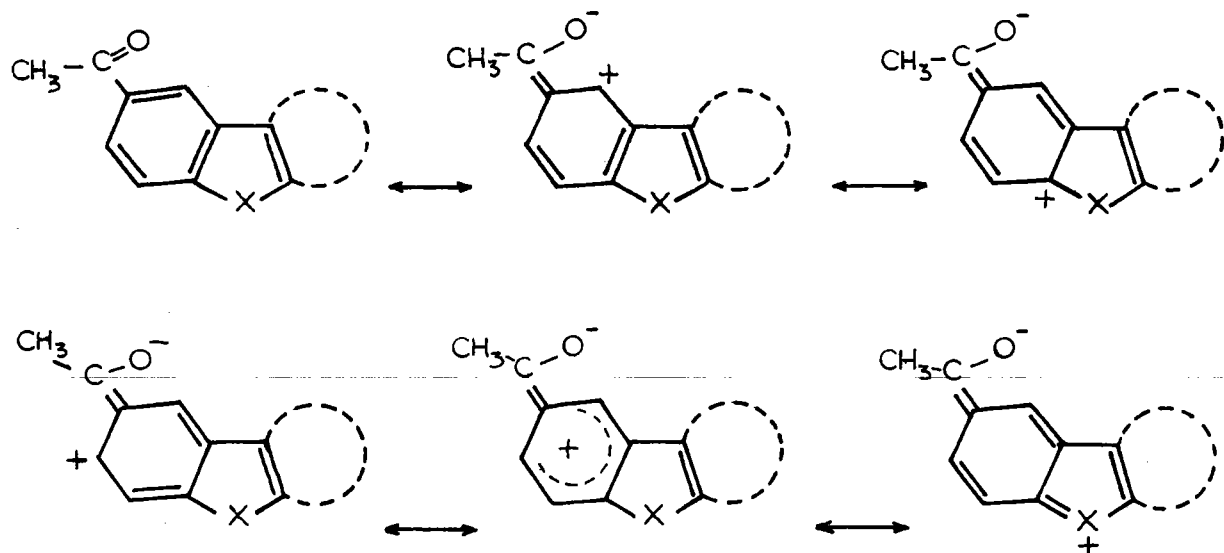


X = S



X = Se





Cette hypothèse est en accord avec les conclusions d'Andrisano et Coll. (54) et de Duro et Coll. (55) à propos des spectres des nitro-5 (54) et carboxy-5 (55) benzofurannes qu'ils interprètent comme résultant de l'excitation du chromophore benzénique*, substitué par NO_2 ou COOH (il en serait de même pour les dérivés -7 substitués de la même série).

En transposant à cette étude le modèle d'Heilbronner on se trouverait ramené au cas d'un benzène disubstitué en para par les groupements D et A avec contribution prépondérante des états excités ci-dessous :

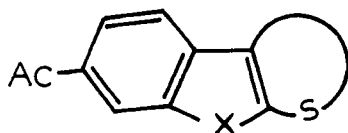


La majeure partie de la charge sur A viendrait de l'excitation du noyau benzénique (ce qui revient à considérer les formes mésomères précédentes).

* On remarquera d'ailleurs que les spectres de ces composés présentent les mêmes caractéristiques que nos dérivés -5 acétylés et appartiennent à ce même groupe I.

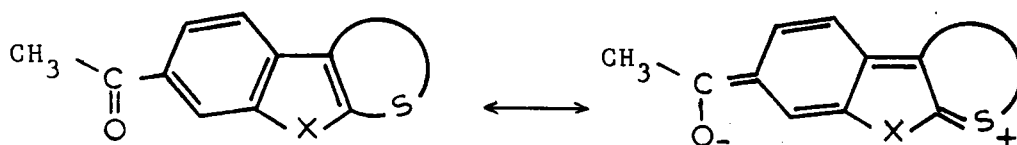
2ème groupe : Hétérocycles I acétylés en -6

(diagramme n° 6 - planche n° 14)



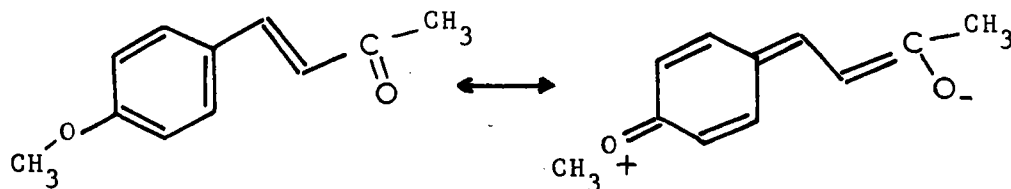
Les spectres de ce groupe se caractérisent par une large et intense bande (ou massif de bandes) située aux grandes longueurs d'onde ($\lambda > 320$ nm).

Ici encore la taille du cycle A et la nature de l'hétéroatome X n'interviennent que dans une faible mesure [on notera cependant pour le cycle thiannique, un effet bathochrome plus marqué et, dans certain cas, une plus grande intensité]. Ces spectres s'expliquent aisément en fonction d'une extension de conjugaison entre l'atome de soufre et le groupement acétyle :



Deux arguments plaident en faveur de cette interprétation :

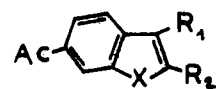
- analogie avec le spectre de la p-méthoxystyryl méthylcétone (63 p. 107) pour laquelle on retrouve le même système conjugué :



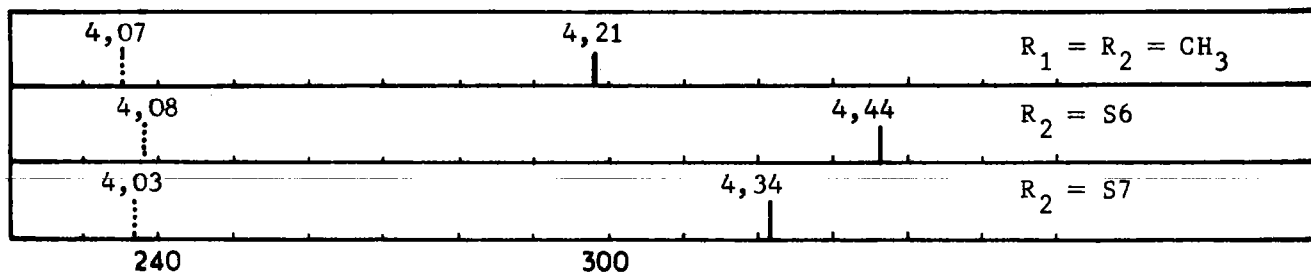
λ_{max} alcool

232 (4,00), 317 (4,75)

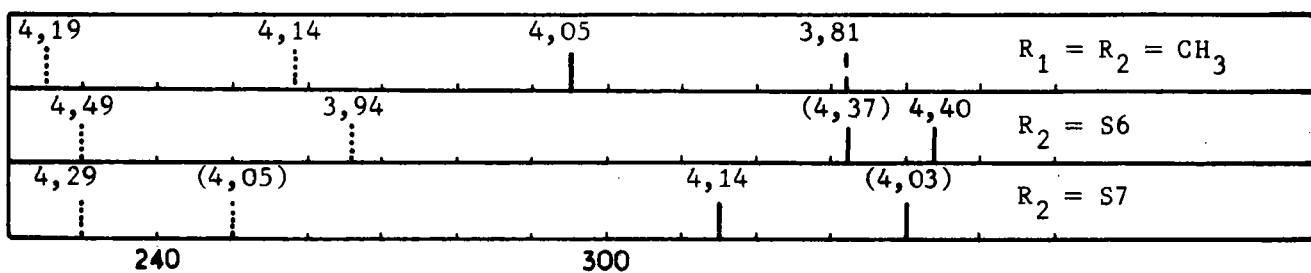
Diagramme n° 6



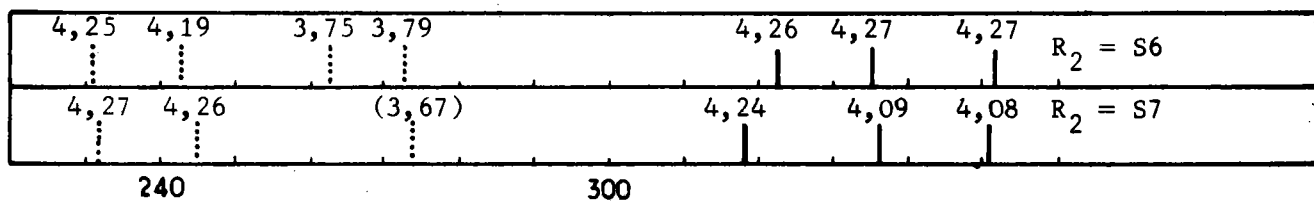
X = O



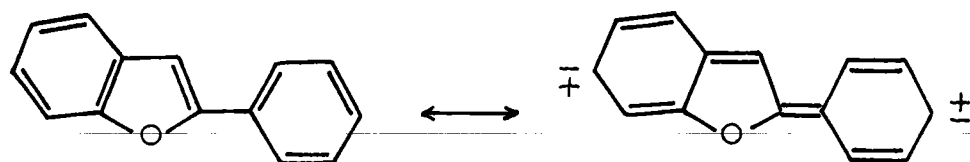
X = S



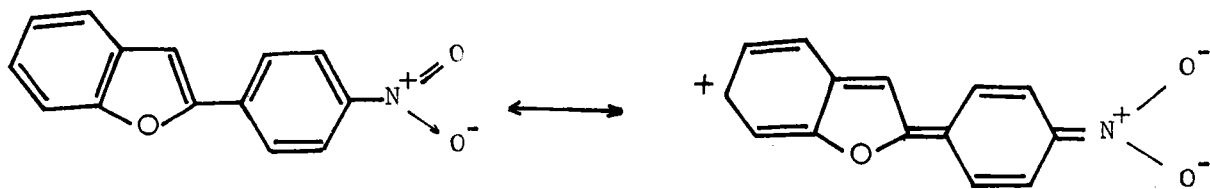
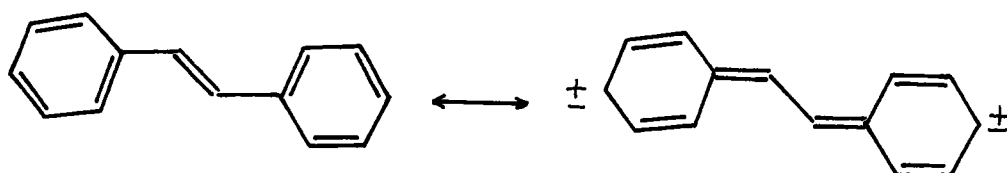
X = Se



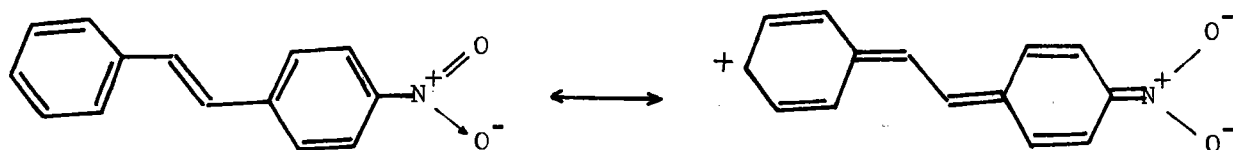
- Angeloni et Coll. (56) ont obtenu des spectres de même type à partir du phényl-2 benzofuranne et de son dérivé para nitré, spectres dont ils ont souligné l'analogie avec ceux du trans stilbène et de son dérivé p.nitré :



alcool
λ_{max} 228 (3,99), 303 (4,52)

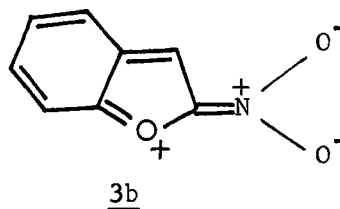
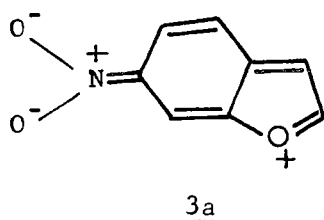


alcool
λ_{max} 247 (4,09), 358 (4,38)

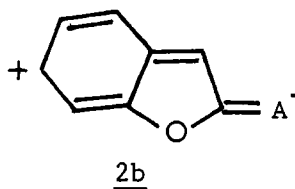
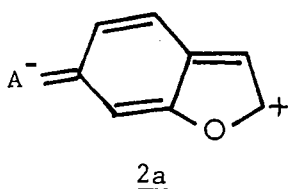


Remarque : on notera l'analogie des spectres du groupe 2 avec ceux des acétyl-6 benzofurannes polyméthylés (planche n°13) (λ_{alc.} 298 (4,19 à 4,21)) max
et avec celui de l'acétyl-2 benzofuranne (planche n°13) (λ_{alc.} 292 (4,23)) max.

La même observation concernant la similitude des spectres électroniques des dérivés -2 et -6 substitués du benzofuranne a été faite par les auteurs italiens à propos des dérivés nitrés (54) et carboxylés (55). Ceci les a conduit à admettre les formes mésomères ci-dessous, avec participation de l'hétéroatome à la conjugaison :



L'analogie avec les spectres précédents, où l'extension de la conjugaison est totalement indépendante de la présence de l'hétéroatome X, nous conduit à prendre également en considération pour l'ensemble de ces dérivés les formes 2a et 2b pouvant donner lieu à extension de conjugaison avec un groupement donneur D, en -2 ou en -6 selon le cas.

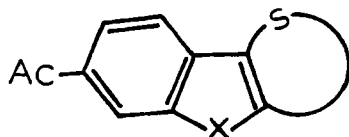


En série benzothiophénique, le spectre de l'acétyl-2 benzothiophène présente de bonnes analogies avec celui de l'acétyl-2 benzofuranne. On pourrait donc envisager dans ce cas la contribution prépondérante d'une structure 2b (X=S) bien que la forme 3b (X=S) ait été retenue de façon préférentielle (61).

Contrairement à la série benzofurannique, il n'y a pas d'analogie entre les spectres des dérivés benzothiophéniques acétylés en -2 et -6, l'acétyl-6 diméthyl-2,3 benzothiophène s'apparentant davantage au 3ème groupe.

Le spectre de l'acétyl-2 benzosélénophène est comparable (58) à celui de son analogue sulfuré.

3ème groupe : Hétérocycles II acétylés en -6
(diagramme n° 7 - planche n° 15)



Les spectres de ce groupe comprennent un premier massif complexe (massif I) de plus forte intensité ($\log \epsilon \sim 4,10$ à $4,20$) . Les massifs II et III sont sensiblement de même intensité ($\log \epsilon \simeq 3,90$ à $4,00$) et nous retrouvons ici l'intervention du facteur conformationnel du cycle A.

Systématiquement dans toutes les séries, on constate en effet que le massif situé aux plus grandes longueurs d'onde présente un effet bathochrome plus prononcé dans le cas du cycle thiannique, avec un paramètre $\Delta \lambda$ pratiquement constant dans les trois séries :

X	$\Delta \lambda$
O	17
S	16
Se	15

Ceci nous a conduit à admettre la participation des formes mésomères

4 :

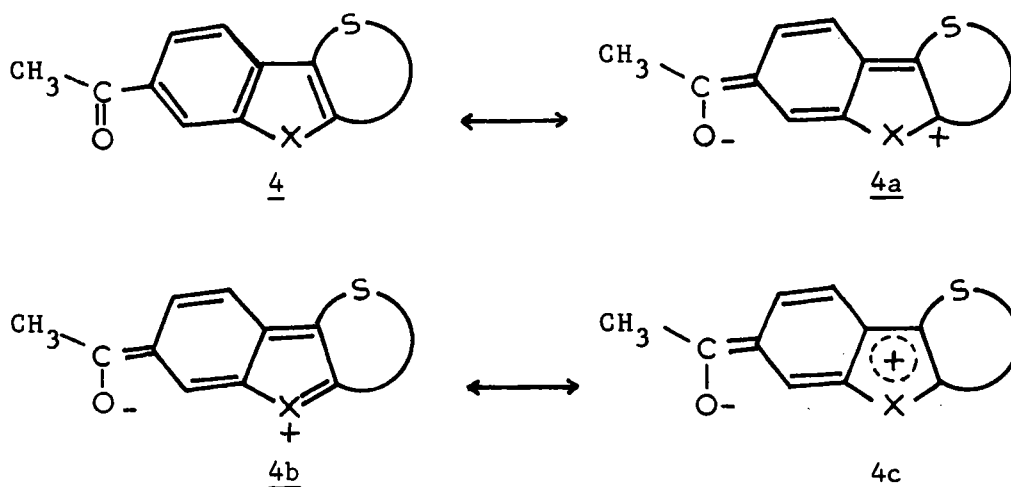
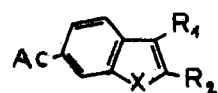
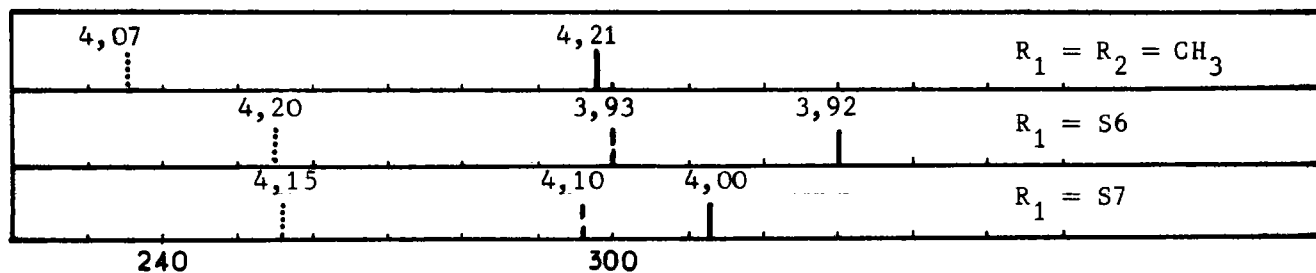


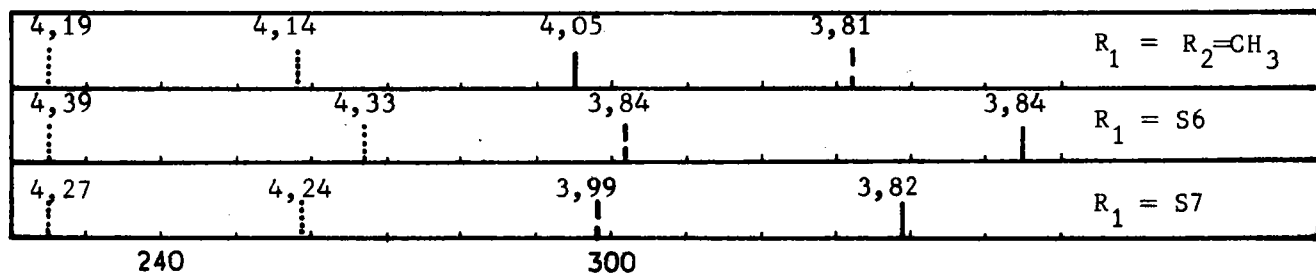
Diagramme n° 7



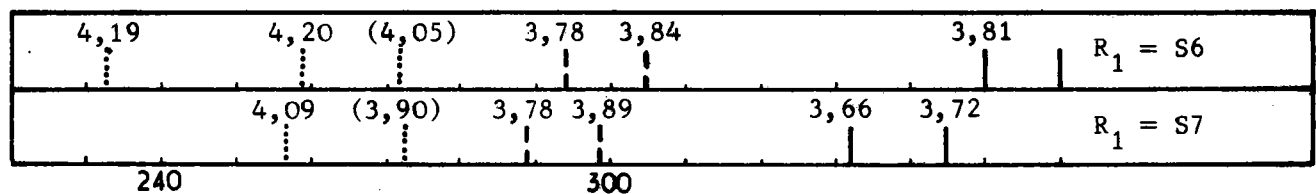
X = O



X = S



X = Se



5 - 2 - Dérivés cyanés

Diagramme n°8 - planches n°S 14,15

- dérivés cyanés en -5

Le spectre du cyano-5 benzofuranne présente les caractéristiques décrites à propos de l'acétyl-5 benzofuranne.

Il est surprenant de constater que dans le cas des hétérocycles IV cyanés en 5 nous retrouvons l'intervention du facteur conformationnel caractérisé par le paramètre $\Delta\lambda$ et il est manifeste que les spectres de cette série s'apparentent davantage à ceux des dérivés chlorés correspondants qu'à leurs analogues acétylés.

X	$\Delta\lambda$
O	13
S	16
Se	$6 < \Delta\lambda < 30$

Par contre, les hétérocycles III cyanés en -5 ne présentent pas le relèvement d'intensité du massif III qui caractérisait les spectres de leurs analogues chlorés et ils s'apparentent davantage aux dérivés acétylés de même structure.

- dérivés cyanés en -6

Le seul exemple dont nous disposons concerne la série sulfurée de structure IV. Les spectres obtenus sont en parfait accord avec ceux de la série acétylée correspondante.

Dans l'état actuel de ces recherches il nous est impossible de préciser davantage le comportement du chromophore CN dans ces séries, chromophore qui semble d'ailleurs d'une façon générale avoir fort peu été étudié en spectrographie UV.

Planche n° 14

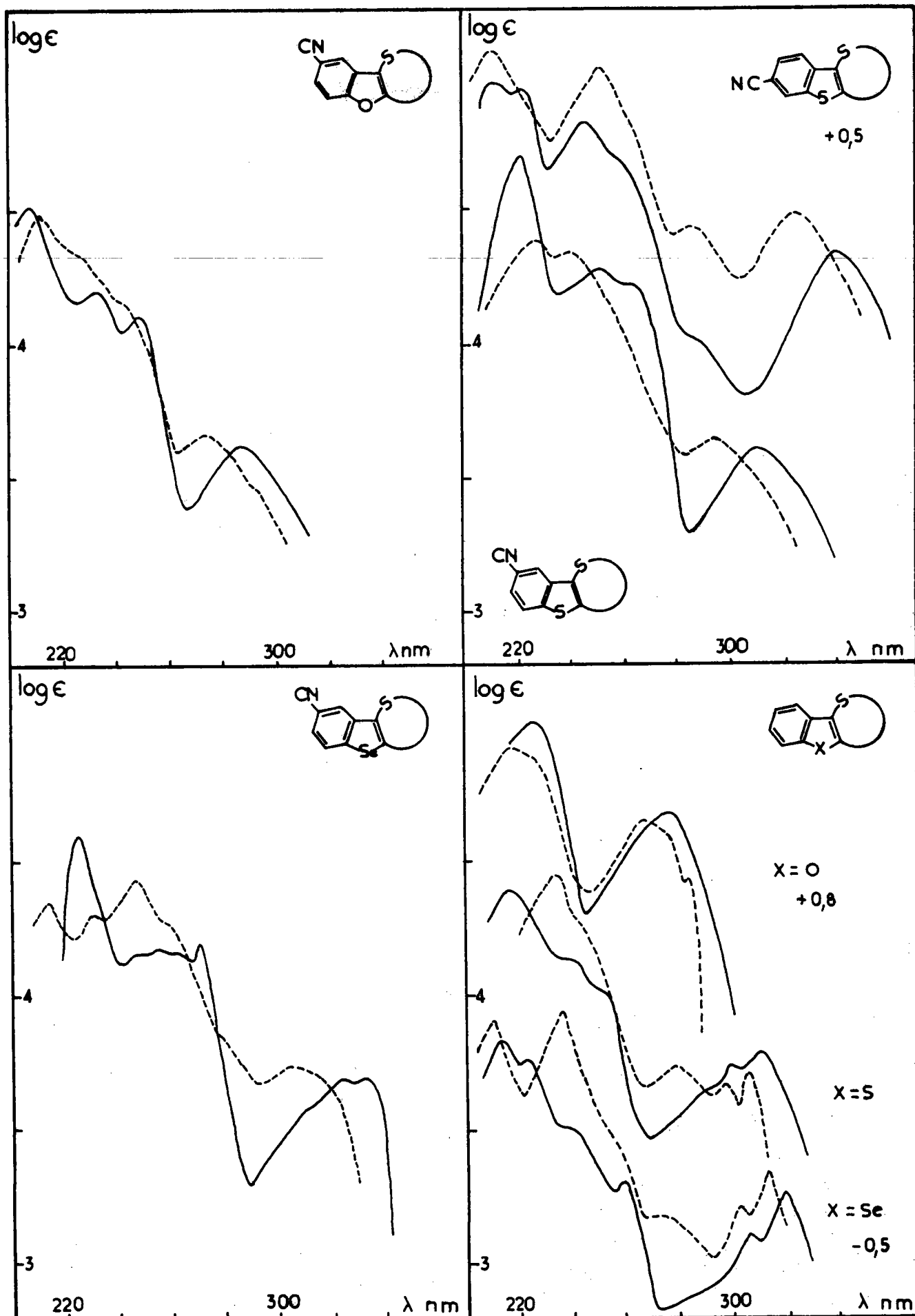
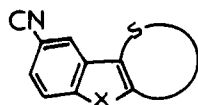
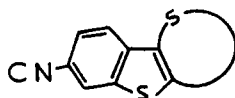


Tableau n° 11

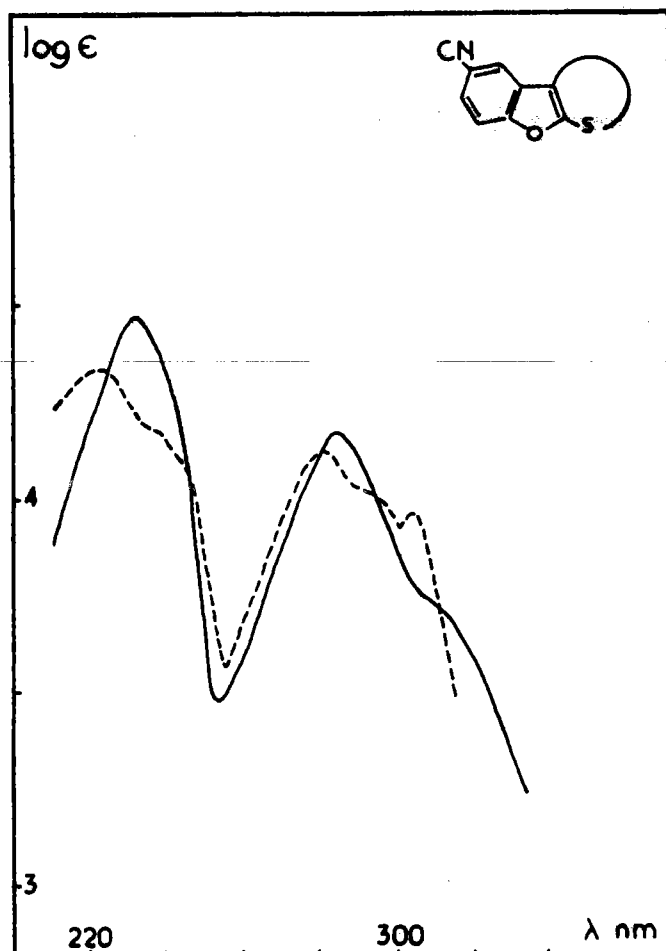


X	n	I	II	II + III	III
O	2	208 233 249 (4,52)(4,20)(4,10)		287 (3,62)	
O	3	211 (226) 242 (4,48)(4,34)(4,16)		274 (3,63)	291 (3,48)
S	2	221 252 264 (4,70)(4,28)(4,23)		312 (3,59)	
S	3	228 242 (4,40)(4,33)		296 (3,61)	
Se	2	225 246 255 271 (4,59)(4,15)(4,17)(4,19)		310 324 334 (3,56)(3,68)(3,68)	
Se	3	215 235 247 (258) (4,35)(4,28)(4,43)(4,28)		304 (3,73)	



2	212 222 246 (256) (4,47)(4,44)(4,31)(4,20)	286 (3,53)	340 (3,83)
3	212 252 (4,60)(4,53)	288 (3,85)	327 (3,97)

Planche n° 15



Les valeurs des $\lambda_{\max}$
et Log ϵ sont indiquées :

- diagramme n° 3 p. 59
- tableau n° 6 p. 58

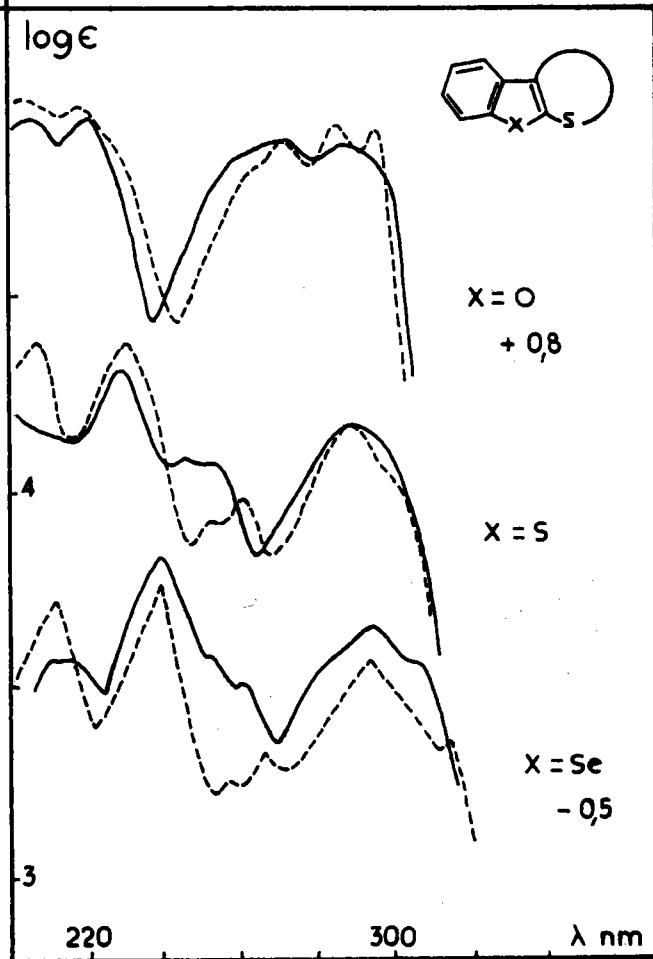
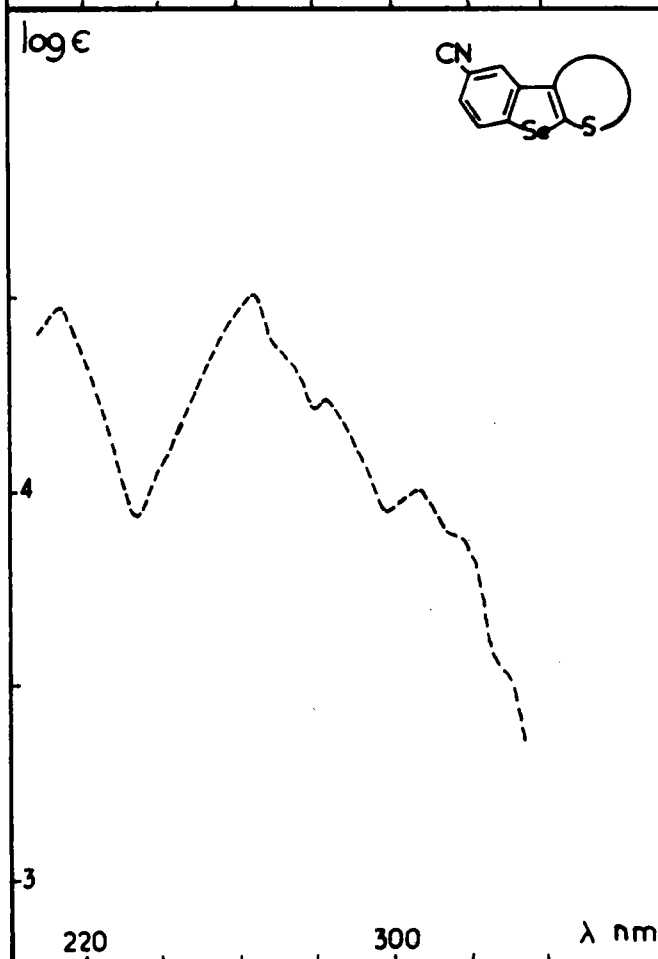
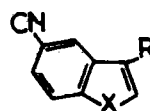
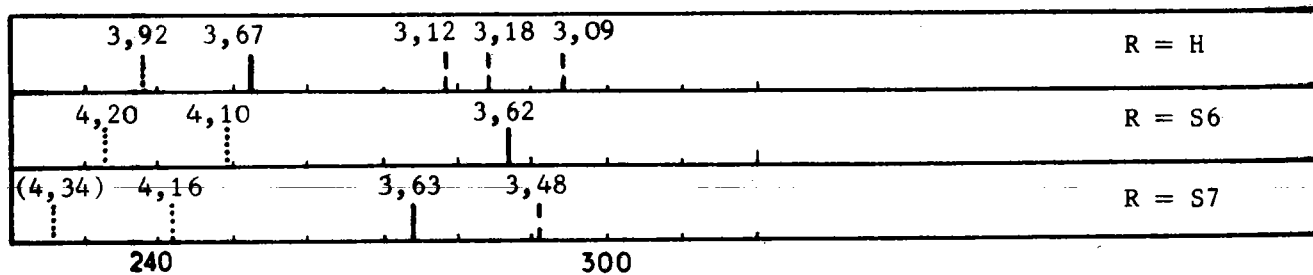


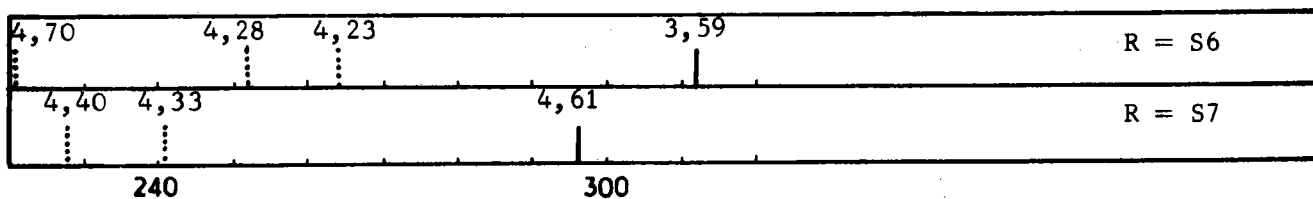
Diagramme n° 8



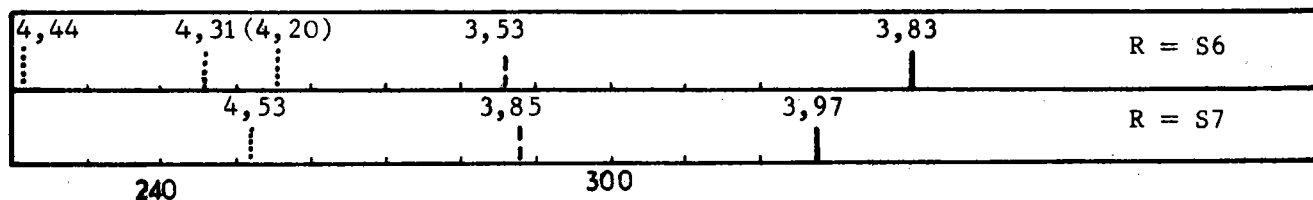
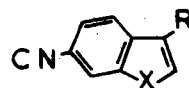
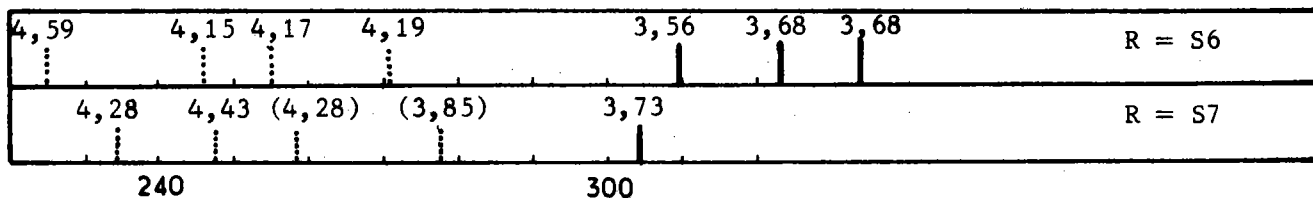
X = O



X = S



X = Se



IV - PARTIE EXPERIMENTALE

IV₁ - Techniques générales utilisées

1) Méthode de synthèse

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

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

2) Températures d'ébullition et de fusion

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

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

3) Les analyses centésimales ont été effectuées au laboratoire sur l'appareil C.H.N. d'Hewlett-Packard.

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

4) Abréviations utilisées

a) Solvants :

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

b) Synthèse :

Rdt : rendement
APP : acide polyphosphorique

c) Dérivés caractéristiques

D.N.P.H. : dinitro-2,4 phénylhydrazone
T.N.F. : complexe avec la trinitro-2,4,7 fluorénone

5) Déterminations spectrographiques

Spectres infrarouges

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

Spectres U.V.

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

Spectres R.M.N.

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

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

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

IV₂ - Préparation des composés de base

- 1) Dihydro-2,3 chloro-5 (ou -6) oxo-3 benzo(b)furanne, thiophène, sélénophène A₁₃, B₁₃, C₁₃, D₁₃.

Méthode a (X=S) méthode de Werner et Coll. (25).

Chauffer pendant 3 h à 90°, sous agitation, 0,1 mole d'acide m ou p chlorophényl thioacétique (obtenu par condensation en milieu sodé du m ou du p chlorothiophénol et du sel de sodium de l'acide bromacétique) avec 0,11 mole de POCl₃ dans 60 ml de tétrachloroéthane. Après un repos de 12 h, on ajoute par petites quantités 0,11 mole d'AlCl₃ et chauffe 20 mn à 60° après la fin de l'addition, on décompose dans de l'eau glacée additionnée d'HCl et traite de la façon usuelle. Après chasse du solvant, le résidu est recristallisé.

Dans le cas du composé D₁₃ une série de trois recristallisations est nécessaire afin d'éliminer l'isomère chloré en -4, plus soluble dans le cyclohexane.

C₁₃ F 102° /⁻F = 98-100° (26) - F = 100° (27)]

D₁₃ F 144-145° /⁻140-145 (25)]

Méthode b (X=O, S, Se). A partir des acides carboxy-2, chloro-5, aryloxy, arylthio ou arylséléno acétiques (cf planche 2 p. 15). Ces diacides ont été préparés selon (4, 5, 64).

Chauffer sous reflux pendant 12 h : 10 g de diacide, 10 g d'acétate de sodium, 30 ml d'anhydride acétique et 50 ml d'acide acétique glacial. Après avoir chassé l'acide et l'anhydride sous vide, décomposer dans l'eau, extraire à l'éther, laver au carbonate à 10°, puis à l'eau.

Les acétoxy-3 chloro-5 benzofuranne (*), benzothiophène, benzosélénophène (24) sont distillés puis saponifiés.

(*) brevet en cours.

Pour $X=O$, Se : La saponification s'effectue en milieu acide, on chauffe sous reflux pendant 1 h 30 0,1 mole de l'acétate d'énol correspondant, dissous dans 200 ml d'éthanol, avec 50 ml d'HCl à 10 %. On décompose dans 500 ml d'eau glacée, laisse reposer environ 12 h afin de permettre la précipitation complète des composés A₁₃ et B₁₃ puis filtré et essoré. Rendement total : 70 % environ.

A₁₃ : cristaux incolores (Me) $F = 115^{\circ}$ / $\bar{F} = 114,5-116^{\circ}$ (65) 7

B₁₃ : aiguilles jaune pâle (Me) $F = 110^{\circ}$ / $\bar{F} = 110^{\circ}$ (24) 7

Pour $X=S$: La saponification a lieu en milieu basique, pour 0,1 mole d'acétate d'énol dissous dans 200 ml d'éthanol, ajouter 50 ml de NaOH à 10 % et chauffer sous reflux pendant 30 à 45 mn. On décompose dans 500 ml d'eau glacée puis acidifie par HCl 10 %. La cétone C₁₃ précipitée est filtrée et essorée.

2) Chloro-5 benzo(b)furanne et sélénophène A₁, B₁

Nous avons adopté, pour les cétones 13 la méthode décrite par Kucharczyk et Coll. (66) à propos de la réduction des dihydro-2,3 oxo-3 benzothiophènes et de leurs dérivés arylidéniques en -2 et déjà appliquée en série séléniée par Kirsch et Coll. (24) à la synthèse du dérivé B₁.

Les chloro-5 benzofuranne A₁ et chloro-5 benzosélénophène B₁ sont ainsi obtenus respectivement avec 50 et 80 % de rendement.

A₁ : liq $n_D^{26} = 1,5797$

$d_4^{20} = 1,265$

Analyse : calculé : C % = 62,97 H % 3,30
 trouvé 62,24 3,27

B₁ : paillettes incolores (Et) $F = 49^{\circ}$ / $\bar{F} = 49$ (24) 7

IV₃ - Synthèse des composés chlorés de structure III

Chloro-8 dihydro-2,3 1H thienno [2,3-b] [1] benzofuranne A₇

Chloro-9 tétrahydro-1,2,3,4 thiépinno [2,3-b] [1] benzofuranne

A₈ et de leurs analogues sélénisés B₇, B₈.

1) Acides ω -[chloro-5 benzo(b)furyl ou sélénienyl-2 thio]

alcanoïques : A₂, B₂ (n=2), A₃, B₃ (n=3 et leurs esters A₄, B₄

(Tableau descriptif n° 1)

A₂ : acide [chloro-5 benzo(b)furyl-2 thiol]-3 propionique

A₃ : acide [chloro-5 benzo(b)furyl-2 thiol]-4 butyrique

B₂ : acide [chloro-5 benzo(b)sélénienyl-2 thiol]-3 propionique

B₃ : acide [chloro-5 benzo(b)sélénienyl-2 thiol]-4 butyrique

- Métalation et sulfuration des chloro-5 benzo(b)furanne et benzo(b)sélénophène.

Toutes les opérations suivantes sont effectuées sous atmosphère d'azote. On prépare une solution de 50 ml de butyllithium à 20 % (0,11 mole) dans 100 ml d'éther anhydre puis refroidit et conserve pendant toute la réaction une température voisine de 0°. On ajoute goutte à goutte sous agitation 0,1 mole des dérivés chlorés A₁ ou B₁, dissous dans 50 ml d'éther anhydre, on laisse réagir 1 h et ajoute par portions 0,11 atome de soufre et poursuit l'agitation encore 2 h.

- Condensation avec l'acido bromo-3 propionique : acides A₂ et B₂.

La solution étherée du sel de lithium correspondant est extraite par de l'eau légèrement alcaline (pH ~ 9). La solution aqueuse, additionnée de 0,11 mole d'acide bromo-3 propionique préalablement neutralisé par du carbonate de sodium, est chauffée sous reflux pendant 12 h. Après traitements (acidification de la solution refroidie par HCl dilué, filtration et essorage) les acides A₂ et B₂ sont obtenus avec des rendements respectifs de 70 % et 90 %.

- Condensation avec le bromo-4 butyrate d'éthyle : A_4 , B_4 , et acides correspondants A_3 , B_3 .

A la solution étherée du sel de lithium correspondant, on ajoute 0,11 mole (10 % d'excès) de bromo-4 butyrate d'éthyle. On laisse revenir à température ambiante puis chauffe sous reflux pendant 3 h. Après décomposition dans l'eau chlorhydrique, traitements usuels et distillation, les esters A_4 et B_4 sont obtenus avec 60 et 80 % de rendement.

Leur saponification a été réalisée au moyen de la soude hydroalcoolique avec un rendement quantitatif en acides A_3 et B_3 .

Données spectrographiques.

Les spectres de RMN sont déterminés dans le mélange CCl_4 , $CDCl_3$ additionné de quelques gouttes de DMSO. Les protons aromatiques $H_{4,6,7}$ constituent dans tous les cas un système ABX classique.

A_2 RMN : H_3 6,50(s), H_6 7,05, H_4 7,22, H_7 7,25,
 COOH 11,00(s), 2H 2,79(t), 2H 3,18(t),

IR : $\nu_{CO} = 1700 \text{ cm}^{-1}$

A_3 RMN : H_3 6,58(s), H_7 7,10, H_4 7,30, H_6 7,10
 COOH 10,15(s), 2H 2,00(q), 2H 2,45(t), 2H 3,00(t),

IR : $\nu_{CO} = 1711 \text{ cm}^{-1}$

A_4 RMN : H_3 6,50(s), H_7 7,10, H_4 7,22, H_6 7,00,
 CH₂CH₃ 1,25(t), CH₂CH₃ 4,02(q), 2H 2,00(q), 2H 2,40(t),
 2H 2,97(t),

B₂ RMN : H₃ 7,10(s), H₇ 7,38, H₄ 7,35, H₆ 6,95
 COOH 9,85, 2H 2,80(t), 2H 3,20(t)

IR : ν CO = 1700 cm⁻¹

B₃ RMN : H₃ 7,20(s), H₇ 7,50, H₄ 7,45, H₆ 7,05
 COOH 8,85(s), 2H 2,15(q), 2H 2,50(t), 2H 3,05(t)

IR : ν CO = 1700 cm⁻¹

B₄ RMN : H₃ 7,10(s), H₇ 7,38, H₄ 7,35, H₆ 6,90
 CH₂CH₃ 1,20(t), CH₂CH₃ 4,00(q), 2H 1,95(q), 2H 2,30(t),
 2H 2,85(t).

2) Cyclisation des acides ω -/ -chloro-5 arylhétéro-2 thio_7 alcanoïques.

Cétones A₅, A₆ et B₅, B₆

(Tableau descriptif n° 2)

- Préparation des chlorures d'acides à l'aide du dichloroformiate de butyle selon Rieche (9).

On chauffe 0,1 mole d'acide avec 0,11 mole de dichloroformiate de butyle à 60° pendant 2 h puis chasse sous vide pour éliminer l'excès du réactif.

- Cyclisation

On dissout 0,1 mole de chlorure d'acide dans 500 ml de CS₂ et refroidit à 0°. On ajoute goutte à goutte 0,11 mole (10 % d'excès) de SnCl₄, et laisse sous agitation pendant 2 h à 0°, puis décompose dans l'eau additionnée de HCl. La suite des traitements habituels nous donne les cétones attendues avec rendement de 50 à 60 %.

Les spectres de RMN figurent, pour la partie aromatique, planche n° 10

Spectres IR :

	ν CO cm^{-1}	γ CH cm^{-1} (substitution-1,2,4 du noyau benzénique)
<u>A₅</u>	1670	800-858
<u>A₆</u>	1660	804-882
<u>B₅</u>	1670	800-845

3) Réduction des cétones 5 et 6

Composés chlorés A₇, A₈ et B₇, B₈

(Tableau descriptif n°2)

La réduction des cétones est effectuée par la méthode de Brewster et Coll. (13) au moyen du mélange AlCl_3 , LiAlH_4 (3 : 1) dans l'éther anhydre. On chauffe sous reflux pendant 6 h, 0,01 mole de composé cétonique avec 50 ml de ce mélange. Après décomposition dans l'eau glacée, traitements usuels et distillation, les composés A₇, A₈, B₇, B₈ sont obtenus avec un rendement moyen de 85 %.

Les spectres de RMN figurent pour la partie aromatique, planche n° 5

En infrarouge, la substitution-1,2,4 du noyau benzénique se traduit par les bandes usuelles, γ C-H relevées ici entre $798 - 800 \text{ cm}^{-1}$ et $858 - 865 \text{ cm}^{-1}$.

Tableau descriptif n° 1

Composé	Formule	Eb°/mm	F°	Aspect		%C	%H	%N
B ₁	C ₈ H ₅ ClSe 215,54		49°	paillettes incolores (et)	cal tr	44,57 44,69	2,34 2,26	
B ₄	C ₁₄ H ₁₅ O ₂ SSeCl 361,74			liq n _D ²⁰ = 1,6219	cal tr	46,48 46,11	4,18 4,25	
A ₂	C ₁₁ H ₉ O ₃ ClS 256,71		75°	cristaux incolores (et)	cal tr	51,46 51,15	3,53 3,71	
Amide	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ SClN 255,72		111,5°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	51,66 51,77	3,94 4,03	5,48 5,30
A ₃	C ₁₂ H ₁₁ O ₃ SCl 270,73		101°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	53,23 53,66	4,10 4,07	
Amide	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ SClN 269,75		118°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	53,43 53,59	4,48 4,47	5,19 5,30
B ₂	C ₁₁ H ₉ O ₂ SSeCl 319,66		136°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	41,33 41,49	2,84 2,74	
Amide	C ₁₁ H ₁₀ OSSeClN 318,68		155°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	41,46 41,83	3,16 3,01	4,40 4,38
B ₃	C ₁₂ H ₁₁ O ₂ SSeCl 333,69		117,5°	paillettes incolores (b-a)	cal tr	43,18 42,75	3,32 3,23	
Amide	C ₁₂ H ₁₂ OSSeClN 332,71		155°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	43,31 43,65	3,65 3,60	4,21 4,16

Tableau descriptif n°2

Composé	Formule	Eb°/mm	F°	Aspect		%C	%H	%N
A ₅	C ₁₁ H ₇ O ₂ SCl 238,69		175°	aiguilles blanches (et)	cal tr	55,35 55,54	2,96 2,88	
Oxime	C ₁₁ H ₈ O ₂ SClN 253,71		192°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	52,07 51,74	3,18 3,37	5,54 5,40
A ₆	C ₁₂ H ₉ O ₂ SCl 252,72		116°	cristaux incolores (Me)	cal tr	57,03 57,49	3,59 3,54	
DNPH	C ₁₈ H ₁₃ O ₅ SClN ₄ 432,84				cal tr	49,94 50,28	3,02 3,32	12,95 12,72
Picrate	C ₁₈ H ₁₄ O ₈ SClN ₃ 467,84		81°	cristaux rouges (et)	cal tr	46,21 45,06	3,02 2,85	8,98 8,97
B ₅	C ₁₁ H ₇ OSSeCl 301,65		119,5°	cristaux incolores (et)	cal tr	43,80 43,73	2,34 2,45	
A ₇	C ₁₁ H ₉ OSC1 224,71		71,5°	paillettes incolores (et)	cal tr	58,79 58,39	4,04 3,90	
TNF	C ₂₄ H ₁₄ O ₈ SClN ₃ 539,90		178°	cristaux grenats	cal tr	53,39 53,01	2,61 2,56	7,78 7,63
A ₈	C ₁₂ H ₁₁ OSC1 238,73		78,5°	paillettes incolores (et)	cal tr	60,36 60,20	4,64 4,76	
TNF	C ₂₅ H ₁₆ O ₈ SClN ₃ 553,93		129,5°	cristaux grenats (et)	cal tr	54,20 54,21	2,91 2,91	7,59 7,56
B ₇	C ₁₁ H ₉ SSeCl 287,66		84°	cristaux jaunes (et)	cal tr	45,92 45,75	3,15 2,93	
TNF	C ₂₄ H ₁₄ O ₈ SSeClN ₃ 602,86		141°	cristaux grenats (et)	cal tr	47,81 47,56	2,34 2,10	6,94 6,83
B ₈	C ₁₂ H ₁₁ SSeCl 301,69		107°	paillettes incolores (et)	cal tr	47,77 48,16	3,68 3,58	
TNF	C ₂₅ H ₁₆ O ₈ SSeClN ₃ 616,89		101°	cristaux rouges (et)	cal tr	48,67 48,46	2,61 2,52	6,81 6,65

IV₄ - Synthèse des composés chlorés de structure IV

chloro-8 dihydro-3,4 2H thienno/3,2-b/1/benzofuranne A₁₈
 chloro-9 tétrahydro-2,3,4,5 thiépinno/3,2-b/1/benzofuranne A₁₉
 et leurs analogues sélénisés B₁₈, B₁₉ et sulfurés C₁₈, C₁₉
 chloro-7 dihydro-3,4 2H benzothiéno/3,2-b/thiinne D₁₈
 chloro-8 tétrahydro-2,3,4,5 benzothiéno/3,2-b/thiépinne D₁₉

1) Acides ω -/chloro-5 (ou -6) benzo(b)furyl, thiényl ou séléniényl-3
 thio7 alcanoniques 14 et 15

(Tableau descriptif n°3)

A₁₄ acide /chloro-5 benzo(b)furyl-3 thio7-3 propionique
A₁₅ acide /chloro-5 benzo(b)furyl-3 thio7-4 butyrique
B₁₄ acide /chloro-5 benzo(b)séléniényl-3 thio7-3 propionique
B₁₅ acide /chloro-5 benzo(b)séléniényl-3 thio7-4 butyrique
C₁₄ - D₁₄ acides /chloro-5 (ou -6) benzo(b)thiényl-3 thio7-3
 propioniques
C₁₅ - D₁₅ acides /chloro-5 (ou -6) benzo(b)thiényl-3 thio7-4
 butyriques

La condensation acido-catalysée des composés cétoniques 13 et des acides ω -thioalcanoniques* est effectuée selon la méthode de Holmberg (14), sans modification pour $X=O$, Se, mais en présence de xylène et avec augmentation de la durée de chauffage (20 h au lieu de 8 h) pour $X=S$.

Après purification par chauffage en solution carbonatée avec du noir animal, acidification et essorage, les acides sont obtenus avec un rendement de 50 à 60 %.

Données spectrographiques : les protons aromatiques H_4 , H_6 , H_7 constituent dans tous les cas un système ABX classique.

A₁₄ RMN : H_2 7,52(s), H_7 7,25, H_4 7,45, H_6 7,10
COOH 10,1(s), 2H 2,5(t), 2H 2,95(t)

IR : $\vee$ CO = 1730 cm⁻¹

A₁₅ RMN : H_2 7,52(s), H_7 7,23, H_4 7,48, H_6 7,10
COOH 11,55(s), 2H 1,90(q), 2H 2,45(t), 2H 2,75(t)

IR : $\vee$ CO = 1700 cm⁻¹

B₁₄** RMN : H_2 7,95(s), H_7 7,65, H_4 7,70, H_6 7,10
2H 2,50(t), 2H 3,05(t)

IR : $\vee$ CO = 1692 cm⁻¹

B₁₅ RMN : H_2 7,80(s), H_7 7,55, H_4 7,70, H_6 7,10
COOH 11,55(s), 2H 1,90(q), 2H 2,45(t), 2H 2,85(t)

IR : $\vee$ CO = 1700 cm⁻¹

C₁₄** RMN : H_2 7,85(s), H_7 8,02, H_4 7,78, H_6 7,43
2H 2,50(t), 2H 3,05(t)

IR : $\vee$ CO = 1695 cm⁻¹

* L'acide mercapto-3 propionique est un produit commercial, l'acide mercapto-4 butyrique est préparé selon (67).

** Absence de proton carboxylique par suite d'échange isotropique avec le DMSO.

C₁₅ RMN : H₂ 7,26(s), H₇ 7,52, H₄ 7,65, H₆ 7,15
 COOH 9,90(s), 2H 1,90(q), 2H 2,45(t), 2H 2,80(t)

IR : ν CO = 1702 cm⁻¹

D₁₄ RMN : H₂ 7,65, H₇ 7,80, H₄ 7,72, H₅ 7,25,
 COOH 10,20, 2H 2,45(t), 2H 3,05(t)

IR : ν CO = 1715 cm⁻¹

D₁₅** RMN : H₂ 7,50, H₇ 7,60, H₄ 7,55, H₆ 7,20
 2H 1,90(q), 2H 2,50(t), 2H 2,80(t)

IR : ν CO = 1710 cm⁻¹

2) Cyclisation des acides ω -[chloro-5 (ou -6) arylhétéro-3 thio-7 alcanoïques.

Cétones 16 et 17 (Tableau descriptif n° 4)

Méthode a : Cyclisations au moyen de l'A.P.P.

- Cas où X=S, Se : On chauffe à 120° et sous agitation pendant 30 mn
 x g d'acide avec 10 x g d'A.P.P. et traite dans les conditions habituelles.

- Cas où X=O : On dissout 0,1 mole (x g) d'acide dans 100 ml de
 toluène, chauffe sans agitation à 120° pendant 1 h 30 avec 10 x g d'A.P.P. et
 traite suivant les conditions usuelles. Les cétones 16 et 17 sont purifiées par
 cristallisation (le rendement moyen est de 72 % pour X=S, Se et de 60 % pour X=O).

Méthode b : Cyclisation des chlorures d'acide

On dissout 0,1 mole de chlorure d'acide (préparé par l'action de 0,11
 mole de SOCl₂ dans le chloroforme) dans 500 ml de CS₂. On refroidit à 0° et ajoute
 peu à peu à 0° 0,11 mole de SnCl₄ en solution dans le CS₂.

Le rendement de la méthode b sont voisins de ceux obtenus par la méthode a pour une même série.

Les spectres de RMN figurent planche n° 10

Spectres IR : (CS₂)

	ν CO cm ⁻¹	ν CH cm ⁻¹ (substitution-1,7,4 du noyau benzénique)
<u>A₁₆</u>	1675	810-860
<u>A₁₇</u>	1675	810-869
<u>B₁₆</u>	1660	805-865
<u>B₁₇</u>	1650	805-872
<u>C₁₆</u>	1670	807-868
<u>C₁₇</u>	1665	803-870
<u>D₁₆</u>	1670	810-862
<u>D₁₇</u>	1660	808-880

3) Réduction des cétones 16 et 17

Composés chlorés 18 et 19
(Tableau descriptif n°5)

La réduction des cétones précédentes selon la méthode de Wolff-Kishner-Minlon fournit les hétérocycles chlorés 18 et 19 avec un rendement moyen de 78 %

Les spectres de RMN figurent, pour la partir aromatique planche n° 5

La trisubstitution 1,2,4 du noyau benzénique est caractérisée par les bandes ν CH à 800-810 cm⁻¹ et 858-878 cm⁻¹.

Tableau descriptif n° 3

Composé	Formule	Eb°/mm	F°	Aspect		%C	%H	%N
A ₁₄	C ₁₁ H ₉ O ₃ SCl 256,71		123,5°	cristaux jaune pâle (b-e)	cal tr	51,46 51,71	3,53 3,57	
Amide	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ SNCl 255,72		129°	cristaux beige (b-e)	cal tr	51,66 51,72	3,94 4,02	5,48 5,31
A ₁₅	C ₁₂ H ₁₁ O ₃ SCl 270,74		69,5°	cristaux beige (b-e)	cal tr	53,23 52,88	4,10 4,18	
B ₁₄	C ₁₁ H ₉ O ₂ SSeCl 319,67		166,5°	paillettes beige (b-e)	cal tr	41,32 41,35	2,84 2,79	
B ₁₅	C ₁₂ H ₁₁ O ₂ SSeCl 333,69		69,5°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	43,19 42,93	3,32 3,36	
C ₁₄	C ₁₁ H ₉ O ₂ S ₂ Cl 272,77		103,5°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	48,43 48,05	3,33 3,45	
Amide	C ₁₁ H ₁₀ OS ₂ ClN 271,78		121°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	48,61 48,97	3,70 3,59	5,15 5,18
C ₁₅	C ₁₂ H ₁₁ O ₂ S ₂ Cl 286,79		87°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	50,25 50,53	3,86 3,75	
Amide	C ₁₂ H ₁₂ OS ₂ ClN 285,81		100°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	50,43 50,27	4,23 4,15	4,90 4,86
D ₁₄	C ₁₁ H ₉ O ₂ S ₂ Cl 272,77		110°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	48,48 48,36	3,33 3,15	
Amide	C ₁₁ H ₁₀ S ₂ OCln 271,78		94°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	48,61 48,67	3,70 3,59	5,15 5,12
D ₁₅	C ₁₂ H ₁₁ O ₂ S ₂ Cl 286,79		72°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	50,25 49,81	3,86 4,01	

Tableau descriptif n° 4

Composé	Formule	Eb°/mm	F°	Aspect		%C	%H	%N
A ₁₆	C ₁₁ H ₇ O ₂ SCl 238,69		166,5°	aiguilles beiges (et)	cal tr	55,35 54,87	2,96 2,96	
DNPH	C ₁₇ H ₁₁ O ₅ SClN ₄ 418,87		286°	cristaux grenats (b-e)	cal tr	48,75 49,06	2,64 2,60	13,38 13,30
Oxime	C ₁₁ H ₈ O ₂ SClN 253,71		226°	cristaux incolores	cal tr	52,07 52,42	3,18 3,10	5,52 5,31
A ₁₇	C ₁₂ H ₉ O ₂ SCl 252,72		153°	aiguilles jaunes (et)	cal tr	57,02 56,94	3,59 3,38	
DNPH	C ₁₈ H ₁₃ O ₅ SClN ₄ 432,84		284°	cristaux rouges (b - et)	cal tr	49,94 50,24	3,03 3,26	12,95 12,81
B ₁₆	C ₁₁ H ₇ OSSeCl 301,65		151°	cristaux jaunes (et)	cal tr	43,79 43,54	2,34 2,44	
DNPH	C ₁₇ H ₁₁ O ₄ SSeClN ₄ 481,77		294°	cristaux grenats (b-et)	cal tr	42,38 42,54	2,30 2,48	11,63 11,45
B ₁₇	C ₁₂ H ₉ SSeClO 315,68		160°	aiguilles jaunes (et)	cal tr	45,65 45,51	2,85 2,99	
C ₁₆	C ₁₁ H ₇ OS ₂ Cl 254,76		135°	paillettes incolores (et)	cal tr	51,85 51,47	2,77 2,85	
C ₁₇	C ₁₂ H ₉ OS ₂ Cl 268,76		186,5°	paillettes incolores (et)	cal tr	53,62 53,63	3,38 3,39	
D ₁₆	C ₁₁ H ₇ OS ₂ Cl 254,76		116,5°	paillettes incolores (et)	cal tr	51,85 51,77	2,77 2,73	
D ₁₇	C ₁₂ H ₉ OS ₂ Cl 268,76		136°	paillettes incolores (et)	cal tr	53,62 53,04	3,38 3,48	
DNPH	C ₁₈ H ₁₃ O ₄ S ₂ ClN ₄ 448,91		267°	cristaux rouges (b-e)	cal tr	48,15 48,36	2,92 3,03	12,48 12,26

Tableau descriptif n° 5

Composé	Formule	Eb°/mm	F°	Aspect		%C	%H	%N
A ₁₈	C ₁₁ H ₉ OSCl 224,71	170/2,7	65°	cristaux blancs (et)	cal tr	58,79 58,48	4,04 3,82	
TNF	C ₂₄ H ₁₄ O ₈ SClN ₃ 539,90		120°	cristaux grenats (et)	cal tr	53,39 52,98	2,61 2,75	7,78 7,65
A ₁₉	C ₁₂ H ₁₁ OSCl 238,73		104°	aiguilles incolores (et)	cal tr	60,37 60,23	4,64 4,59	
B ₁₈	C ₁₁ H ₉ SSeCl 287,67		99°	cristaux beiges (et)	cal tr	45,92 45,52	3,15 3,20	
Picrate	C ₁₇ H ₁₂ O ₇ SSeClN ₃ 516,77		99,5°	cristaux grenats (et)	cal tr	39,51 39,22	2,34 2,34	8,13 7,90
B ₁₉	C ₁₂ H ₁₁ SSeCl 301,69	200/1	134,5°	aiguilles incolores (et)	cal tr	47,77 48,12	3,68 3,69	
C ₁₈	C ₁₁ H ₉ S ₂ Cl 240,77	164/0,5	96°	cristaux incolores (et)	cal tr	54,87 54,43	3,77 3,71	
TNF	C ₂₄ H ₁₄ S ₂ O ₇ ClN ₃ 557,97		120°	cristaux grenats (et)	cal tr	51,84 51,79	2,54 2,35	7,56 7,55
C ₁₉	C ₁₂ H ₁₁ S ₂ Cl 252,80	185/1,2	144°	paillettes incolores (et)	cal tr	56,56 56,36	4,35 4,31	
D ₁₈	C ₁₁ H ₉ S ₂ Cl 240,77	189/2	59°	paillettes incolores (et)	cal tr	54,84 54,50	3,77 3,86	
TNF	C ₂₄ H ₁₄ ClO ₇ S ₂ N ₃ 557,97		160°	cristaux rouge foncé (et)	cal tr	51,84 51,90	2,54 2,48	7,56 7,42
D ₁₉	C ₁₂ H ₁₁ S ₂ Cl 252,80	181/9	65,5°	cristaux incolores (et)	cal tr	56,56 56,38	4,35 4,41	
TNF	C ₂₅ H ₁₆ O ₇ S ₂ ClN ₃ 569,99		118°	cristaux rouge orangé (et)	cal tr	52,68 52,48	2,83 2,84	7,37 7,20

IV₅ - Synthèse des hétérocycles cyanés de structures III et IV

9, 10, 20 et 21

(Tableau descriptif n° 6)

Mode opératoire général

La technique de substitution de l'atome de chlore par le groupement cyané est identique pour les composés de structure III et de structure IV.

On chauffe à reflux pendant 40 h 0,01 mole de dérivé chloré et 0,012 mole de cyanure cuivreux dans le minimum de quinoléine. Après refroidissement, on verse dans une solution de HCl à 20 % et agite pendant 1 h afin d'éliminer la quinoléine, puis extrait au chloroforme. Après les traitements usuels, distillation et recristallisation dans l'éther de pétrole (pour éliminer la fraction chlorée n'ayant pas réagi plus soluble que le dérivé cyané) les nitriles sont obtenus avec un rendement pour X=S, Se de 72 % et pour X=O de 55 %.

Les spectres de RMN figurent planche n° 6

La vitration ν CN est relevée dans tous nos dérivés cyanés dans l'intervalle 2220-2225 cm⁻¹.

De même la trisubstitution -1,2,4 du noyau benzénique est caractérisée par les bandes ν C-H à 810-830 cm⁻¹ et 860 - 898 cm⁻¹.

IV₆ - Synthèse des dérivés acétylés de structures III et IV

11, 12, 22 et 23

(Tableaux descriptifs n° 7)

Mode opératoire général

On prépare dans l'éther anhydre le bromure de méthylmagnésium (en excès de 50 %), ajoute du benzène anhydre et chasse l'éther. On additionne ensuite le composé cyané en solution benzénique et chauffe 50 h, au reflux, on décompose dans l'eau glacée additionnée d'HCl, évapore sous pression réduite le solvant et hydrolyse le résidu par chauffage sous reflux pendant 1 h 30 avec une solution de HCl à 10 %. La suite des traitements habituels donne le dérivé cétonique attendu avec un rendement moyen ou médiocre suivant le cas.

Les spectres de RMN figurent planches n°S 7, 8, 9)

La vibration ν CO apparait entre 1670 et 1680 cm^{-1} , la vibration ν CH (trisubstitution-1,2,4) entre $800-822\text{ cm}^{-1}$ et $865-895\text{ cm}^{-1}$.

Comparaison des points de fusion
des composés acétylés 11, 12, 22, 23 avec
ceux des composés acétylés résultant de l'acétylation
directe(AD)

Composés	T°F	F° mélange	Composés	T°F	F° mélange
A ₁₁ A _D	132 113	98	B ₂₂ A _D	104 126,5	85
A ₁₂ A _D	106 109	92	B ₂₃ A _D	66 122	55
B ₁₁ A _D	151 165	133	C ₂₂ A _D	95 83	71
B ₁₂ A _D	121 115	97	C ₂₃ A _D	89 102	77
A ₂₂ A _D	73 109	61	D ₂₂ A _D	83 83	83
A ₂₃ A _D	84,5 96	74	D ₂₃ A _D	102 102	101,5

Tableau descriptif n° 6

Composé	Formule	Eb°/mm	F°	Aspect		%C	%H	%N
A ₉	C ₁₂ H ₉ OSN 215,25		102,5°	cristaux beiges (et)	cal tr	66,97 66,52	4,22 4,36	6,51 6,28
A ₁₀	C ₁₃ H ₁₁ OSN 229,30		134,5°	cristaux incolores (et)	cal tr	68,11 68,58	4,84 4,79	6,11 6,12
B ₉	C ₁₂ H ₉ SSeN 278,23		-	-	-	-	-	-
B ₁₀	C ₁₃ H ₁₁ SeSN 292,25		173°	cristaux beiges (et)	cal tr	53,42 53,61	3,79 3,94	4,79 4,59
A ₂₀	C ₁₂ H ₉ OSN 215,27		167°	aiguilles jaunes (et)	cal tr	66,97 66,38	4,22 4,35	6,51 6,30
A ₂₁	C ₁₃ H ₁₁ OSN 229,30		97°	cristaux beiges (et)	cal tr	68,11 68,45	4,84 4,90	6,11 5,83
B ₂₀	C ₁₂ H ₉ SSeN 278,23		132° puis 139,5°	aiguilles incolores (b-e)	cal tr	51,80 52,05	3,26 3,26	5,03 5,29
B ₂₁	C ₁₃ H ₁₁ SSeN 292,25	205/1,2	152°	cristaux beiges (b-e)	cal tr	53,42 52,98	3,79 3,76	4,79 4,51
C ₂₀	C ₁₂ H ₉ S ₂ N 231,23	175/2	149°	cristaux incolores (et)	cal tr	62,34 62,22	3,92 4,12	6,06 5,94
C ₂₁	C ₁₃ H ₁₁ S ₂ N 245,36		164°	cristaux incolores (et)	cal tr	63,67 63,42	4,52 4,62	5,71 5,54
D ₂₀	C ₁₂ H ₉ S ₂ N 231,23	200/3	181°	cristaux incolores (et)	cal tr	62,34 62,67	3,92 3,98	6,06 5,94
D ₂₁	C ₁₃ H ₁₁ S ₂ N 245,36		153°	cristaux incolores (et)	cal tr	63,67 63,65	4,52 4,52	5,71 5,66

Tableau descriptif n° 7

Composé	Formule	Eb°/mm	F°	Aspect		%C	%H	%N
A ₁₁	C ₁₃ H ₁₂ O ₂ S 232,30		132°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	67,23 66,94	5,21 5,35	
A ₁₂	C ₁₄ H ₁₄ O ₂ S 246,32		106°	paillettes incolores (et)	cal tr	68,28 68,59	5,73 5,85	
B ₁₁	C ₁₃ H ₁₂ SOSe 295,26		151°	cristaux incolores (Me)	cal tr	52,88 55,02	4,07 4,18	
B ₁₂	C ₁₄ H ₁₄ OSes 309,28		121°	paillettes beiges (Me)	cal tr	54,36 54,72	4,56 4,62	
A ₂₂	C ₁₃ H ₁₂ O ₂ S 232,30		73°	cristaux beiges (Me)	cal tr	67,23 67,39	5,21 5,08	
A ₂₃	C ₁₄ H ₁₄ O ₂ S 246,32	205/3,6	84,5°	cristaux incolores (Me)	cal tr	68,28 68,46	5,73 5,81	
B ₂₂	C ₁₃ H ₁₂ OSes 295,25		104°	cristaux incolores (Me)	cal tr	52,88 52,92	4,10 3,93	
B ₂₃	C ₁₄ H ₁₄ SeSO 309,30		66°	cristaux incolores (et)	cal tr	54,36 54,15	4,56 4,42	
C ₂₂	C ₁₃ H ₁₂ S ₂ O 248,36	206/3,5	95°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	62,90 63,23	4,87 4,91	
C ₂₃	C ₁₄ H ₁₄ S ₂ O 262,38		89°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	64,11 64,50	5,38 5,38	
D ₂₂	C ₁₃ H ₁₂ S ₂ O 248,36	207/1,2	83°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	62,90 62,67	4,87 4,76	
D ₂₃	C ₁₄ H ₁₄ S ₂ O 262,38		102°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	64,11 63,95	5,38 5,44	

Tableau descriptif n° 8

Composé	Formule	Eb°/mm	F°	Aspect		%C	%H	%N
A ₂₄	C ₉ H ₅ ON 143,14		85°	aiguilles incolores	cal tr	75,51 76,16	3,52 3,43	9,79 9,97
A ₂₅	C ₁₀ H ₈ O ₂ 160,16		67°	paillettes incolores (MeOH)	cal tr	74,99 75,62	5,03 5,11	
Oxime	C ₁₀ H ₉ O ₂ N 175,18		136°	cristaux incolores (b-e)	cal tr	68,56 68,43	5,18 5,10	8,00 7,70
DNPH	C ₁₆ H ₁₂ O ₅ N 340,29		235°	cristaux rouge rouge (b-e)	cal tr	56,47 56,60	3,55 3,66	16,47 16,41

C O N C L U S I O N

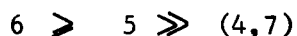
Cette étude nous a permis d'atteindre le but fixé à l'origine à savoir la détermination de ~~la~~ position préférentielle d'acétylation, selon Friedel-Crafts, des hétérocycles I et II. La spectroscopie de RMN, dans ses limites de précision n'avait en effet révélé la présence que d'un seul dérivé monoacétylé, en position -5 ou -6 de l'hétérocycle de base (V) (les seuls exemples de mélanges, mis en évidence par RMN, concerne la série benzo(b)furannique de structure II ($n=2$ et 3) où des réactions d'ouverture des cycles thiinique et thiépinnique ont accompagné la réaction normale d'acétylation (5)). Nous avons pu déterminer, sans ambiguïté, la structure des dérivés d'acétylation directe des hétérocycles I et II précédemment décrits (3, 4, 5) et prouver ainsi la réactivité préférentielle sinon exclusive de la position -6 des hétérocycles (V) dans les conditions utilisées, réactivité non perturbée par la présence du cycle semiaromatique.

En série benzofurannique, ce résultat est conforme aux données de la bibliographie. Le diagramme de réactivité de cet hétérocycle, tant expérimental que théorique (48) prévoit en effet pour l'homocycle la progression suivante :



Si la position -5 est effectivement la moins favorisée, on notera que les études précédentes (3,4,5) n'ont jamais mis en évidence- tout au moins par voie spectrographique- d'isomère -4 substitué. Ce résultat est également conforme aux études récentes en série benzo(b)furannique (62) qui ont montré que la nécessité de supprimer la réactivité de la partie hétérocyclique par une substitution en -2 et -3, entraîne une inhibition de la réactivité en -4 au bénéfice de la position -6. Cette inhibition disparaît par substitution en -6 et dans les cas où cette dernière position est également défavorisée : nous citerons comme exemple le cas du tétraméthyl-2,3,5,7 benzo(b)furanne dont l'acétylation se fait en -4 et en -6 dans les proportions 60 : 40.

En série benzo(b)thiophénique, le diagramme de réactivité suivant a été proposé (48)



En fait les réactions de Friedel-Crafts effectuées aux dépens de benzo(b)thiophènes -2,3 disubstitués et polyalcoylés affectent principalement la position -6. Néanmoins la nitration de benzo(b)thiophènes différemment substitués sur l'hétérocycle conduit à des mélanges d'isomères -4 et -6 substitués (68, 69).

On relèvera que la position -5 est rarement intéressée.

Nos résultats sont conformes à ces données et illustrent l'analogie de comportement entre les séries benzo (b) thiophénique et sélénophénique.

Du point de vue synthétique, nous avons adopté les méthodes de synthèse mises au point lors de la préparation des composés de structure I et II (4,5). Notre étude illustre la généralité de ces méthodes et en particulier le peu d'influence exercée par l'atome de chlore.

Nous avons été amenés à préparer un nombre considérable de composés présentant l'avantage de constituer des séries homologues se différenciant soit par la nature de l'hétéroatome X, soit par la structure du cycle A (position du soufre et taille du cycle), soit par la nature et la position du substituant de l'homocycle.

Ceci nous a permis de mettre en évidence, l'influence de la conformation des cycles thiinnique et thiépinnique sur les spectres de RMN : cette influence se manifeste par un déblindage systématique plus ou plus moins important du proton en position péri (position -4 des hétérocycles de base (V)), ce déblindage que nous avons pu caractérisé par le paramètre $\Delta \delta$ (page 54) se retrouve remarquablement constant pour une série donnée (III) ou (IV) et X = O, S ou Se) quelque soit le substituant sur l'homocycle.

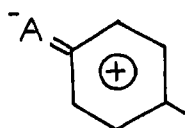
Il est manifeste que cet effet déblindant est sous la dépendance de la géométrie de l'hétérocycle de base (V), donc de la nature de X et de la conformation du cycle A : pratiquement nul en série oxygénée, l'effet est maximum pour les séries sulfurée et sélénée de type IV.

L'intervention de cet effet perturbe de façon caractéristique le système des protons aromatiques de l'homocycle qui, pour une même position de substitution, peut être du type ABX normal ou de simplicité décevante. Nous avons pu ainsi montrer que dans de nombreux exemples la spectroscopie de RMN ne permettait pas de définir à priori les positions de substitution.

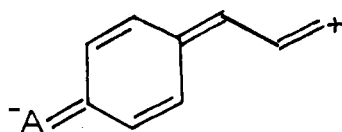
Par contre, nous avons pu montrer que la spectroscopie ultraviolette est l'un des meilleurs critères analytiques permettant de résoudre ce problème. L'examen analogique des séries homogènes dont nous disposons, hétérocycles III et IV et " modèles ouverts " correspondants, nous a permis de dégager l'influence de l'hétéroatome X, de la conformation du cycle A, de la position et des effets électroniques du substituant de l'homocycle.

Ces effets électroniques apparaissent le facteur essentiel comme l'illustre la différence de comportement entre les séries chlorée et acétylée. Ainsi le chlore (-I+M), quelle que soit sa position, modifie peu les spectres des hétérocycles I et II qui demeurent sous la dépendance de la conformation du cycle A. Par contre, dans les dérivés acétylés (-I-M) ce facteur conformationnel s'efface parfois totalement devant l'influence primordiale de la position du substituant sur l'homocycle et des possibilités d'extension de la conjugaison. C'est ainsi que nous avons pu mettre en évidence la participation de trois types de chromophores :

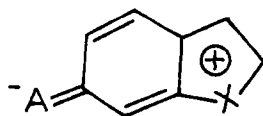
- composés acétylés en -5, pour lesquels la position du soufre et le facteur conformationnel du cycle A n'interviennent pas :



- composés acétylés en -6 de structure III, dans lesquels se manifeste l'extension de la conjugaison, extension non perturbée par le facteur conformationnel du cycle A :



- composés acétylés en -6 de structure IV, sensibles au facteur conformationnel du cycle A.

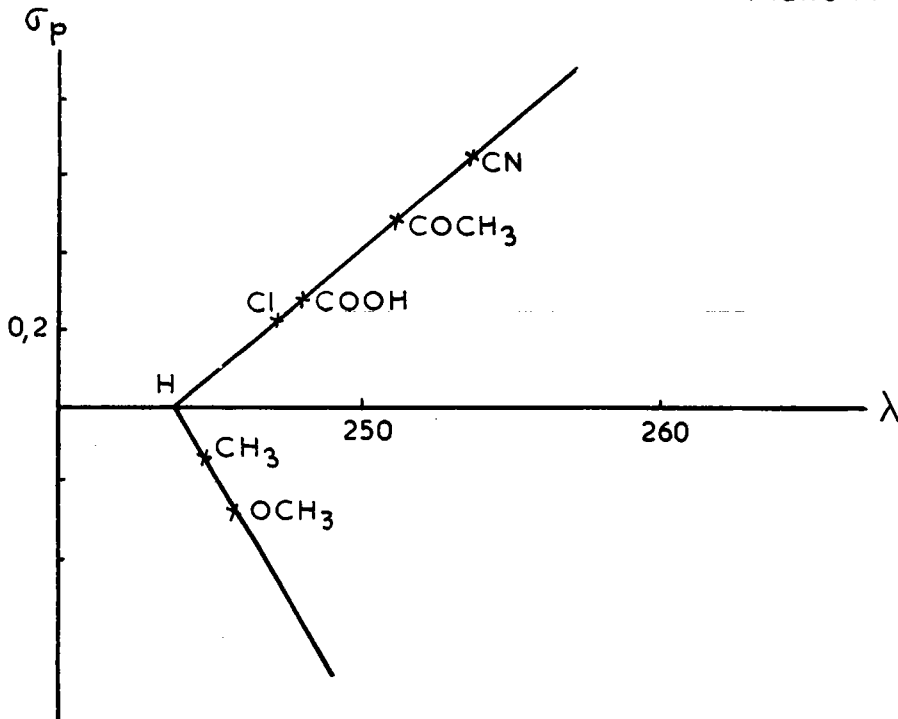


On relèvera, simplement à titre indicatif, que nous avons pu, établir une bonne corrélation entre les valeurs λ_{max} des bandes " p " et les constantes σ_p d'Hammett pour toute une série de dérivés -5 substitués du benzo (b) furanne * (planche n° 16). Ceci pourrait être une confirmation de la participation du chromophore

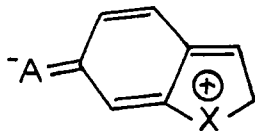


* ce n'est qu'en série benzo (b) furannique que nous avons pu réunir suffisamment de données expérimentales.

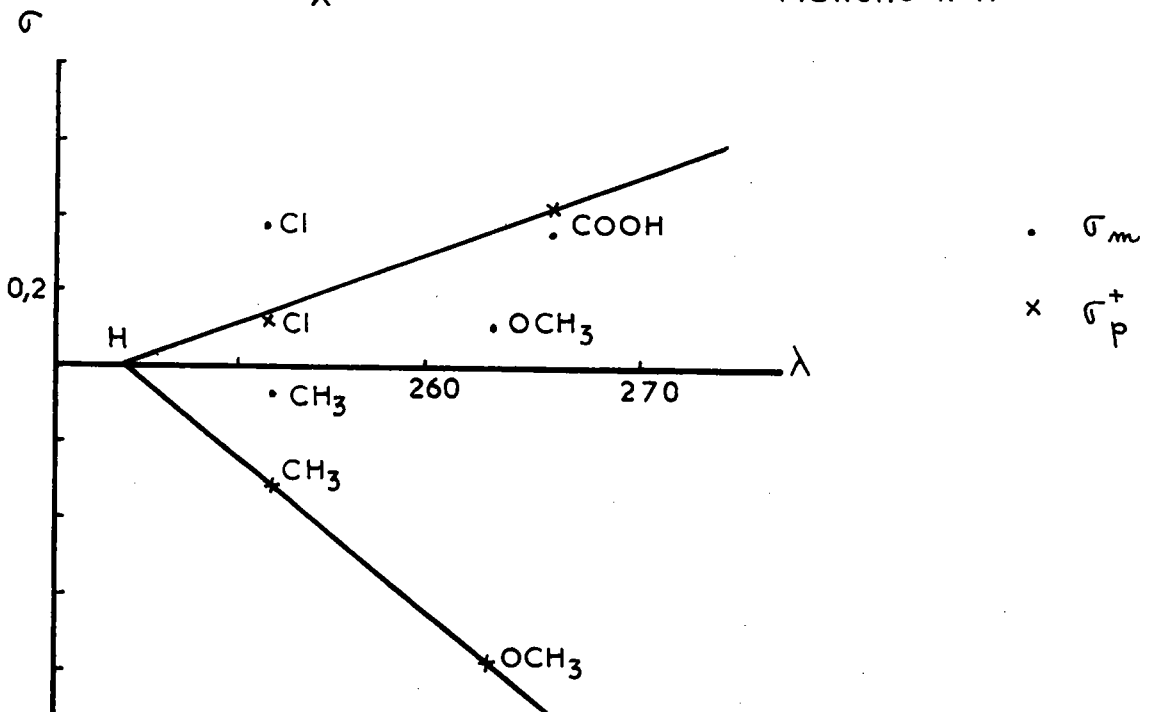
- Planche n°16 -



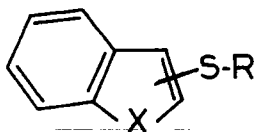
De même, pour les dérivés -6 substitués nous avons établi une corrélation identique avec les constantes σ_p^+ alors qu'il n'y a aucune corrélation avec les constantes σ_m . (Planche n° 17). Ici encore ceci plaiderait en faveur du chromophore



- Planche n°17 -



Enfin on relèvera l'importance de l'interaction entre les hétéroatomes X et S qui intervient de façon significative sur les possibilités de conjugaison de l'atome de soufre dans les "modèles ouverts" de type



En effet le fait que la conjugaison du soufre, lorsqu'il est en position -3, n'est rendue possible que dans les composés cycliques (structure IV) alors qu'en position -2, elle est déjà convenablement assurée dans les modèles ouverts, dénote l'existence d'une interaction dans ce dernier cas entre les hétéroatomes X et S.

Il nous semble que ce point mérite d'être approfondi par des voies plus théoriques.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) P. CAGNIANT et J. TRIERWEILLER
Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, p. 596
- 2) D. CAGNIANT, P. CAGNIANT et J. TRIERWEILLER
Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, p. 601
- 3) P. CAGNIANT, D. CAGNIANT et J. TRIERWEILLER
Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, p. 607
- 4) L. PERRIN
Thèse IIIème cycle - METZ 1973
- 5) G. KIRSCH
Thèse IIIème cycle - METZ 1973
- 6) F. LEPAGE, D. CAGNIANT et P. CAGNIANT
Bull. Soc. Chim. Fr. 1973, sous presse
- 7) Th. E. YOUNG et C.R. HAMEL
J. Org. Chem. 1970, 35, 816
- 8) P. CAGNIANT et L. PERRIN
C.R. Acad. Sc. (Série C) 1972, 274, 1196
- 9) A. RIECHE, H. GROSS et E. HOFT
Ber. 1960, 93, 88
- 10) N. BELLINGER, P. CAGNIANT, D. CAGNIANT et M. RENSON
Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, p. 2689
- 11) P. CAGNIANT, N. BELLINGER et D. CAGNIANT
Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, p. 2699
- 12) N. BELLINGER, D. CAGNIANT et P. CAGNIANT
Tetrahedron Letters 1971, p. 49

- 13) J.H. BREWSTER et H.O. BAYER
J. Org. Chem. 1964, 29, p. 105, 110 et 115

- 14) B. HOLMBERG
Chem. Ber. 1956, 89, 278

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

- 16) N.N. MAGDESIEVA et V.A. VDOVIN
Khim. Geterotsikl. Soedin 1972, p. 15 ; C.A. 1972, 76, 153 552a

- 17) O. REICHSTEIN et G. BAND
Helv. Chem. Acta 1937, 20, 892

- 18) P. FALLER
Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, p. 934

- 19) N.B. CHAPMAN, C.G. HUGHES et R.M. SCROWSTON
J. Chem. Soc. (C) 1971, p. 1308

- 20) N.B. CHAPMAN, C.G. HUGHES et R.M. SCROWSTON
J. Chem. Soc. (C) 1970, p. 2431

- 21) P. CAGNIANT et D. CAGNIANT
Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, p. 3674

- 22) R. ANDRISANO et F. DURO
Gaz. Chim. Italiana 1955, 85, 381

- 23) R. STOERMER
Ann. 1900, 312, 325

- 24) P. CAGNIANT et G. KIRSCH
C.R. Acad. Sci. 1972, 275, 1029

- 25) L.H. WERNER, D.C. SCHROEDER et S. RIGGA
J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 1675

- 26) M.S. El SHANTA, R.M. SCROWSTON et M.V. TURGG
J. Chem. Soc. (C) 1967, p. 2364
- 27) K.V. ANVERS et W. THIES
Ber. 1920, 53, 2285
- 28) F. KROLLPFEIFFER et H.S. SCHULTZE
Ber. Chem. Ges. 1923, 56, 1819
- 29) C. HANSCH et H.G. LINDWALL
J. Org. Chem. 1945, 10, 381
- 30) P. CAGNIANT, G. KIRSCH et D. CAGNIANT
C.R. Acad. Sc. (Série C) 1972, 274, 711
- 31) R. LESSER et R. WEISS
Ber. 1912, 45, 1835
- 32) G.M. BADGER, D.L. CLARK, W. DAVIES, K.T.H. FARRER et N.P. KEFFORD
J. Chem. Soc. (C) 1957, p. 2626
- 33) R.J. ABRAHAM et H.J. BERNSTEIN
Can. J. Chem. 1961, 39, 216
- 34) R.H. MARTIN, N. DEFAY et F. GEERTS-EVRARD
Tetrahedron 1964, 20, 1505
- 35) A. ZWEIG, J.E. LANCASTER et M.T. NEGLIE
Tetrahedron 1967, 23, 2577
- 36) N.B. CHAPPMAN, D.F. EWING, R.M. SCROWSTON et R. WESTWOOD
J. Chem. Soc. (C) 1968, p. 764
- 37) D. CAGNIANT et P. CAGNIANT
Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, p. 228
- 38) D. CAGNIANT, C. CHARAUX et P. CAGNIANT
Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, p. 3644

- 39) W. PAUDLER et T.J. KRESS
Topics in heterocyclic chemistry, éditeur N. Castle.
Wiley - Interscience - N.Y.
- 40) P. CAGNIANT, P. FALLER et D. CAGNIANT
Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, p. 3055
- 41) L.M. JACKMAN et S. STERNHELL
Applications of Nuclear Magnetic Resonance
Spectroscopy in organic chemistry. Pergamon Press 1969
- 42) G.W. SMITH
J. Mol. Spectroscopy 1964, 121, 146.
- 43) P.J. BLACK et M.L. HEFFERNAN
Aust. J. Chem. 1965, 18, 353
- 44) P. FALLER et J. WEBER
Bull. Soc. Chim. Fr. 1972, p. 3193
- 45) P. CAGNIANT et G. KIRSCH
Inédit
- 46) J.R. PLATT
J. Chem. Phys. 1951, 19, 101
- 47) F. MOMICCHIOLI et A. RASTELLI
J. Mol. Spect. 1967, 22, 310
- 48) O. CHALVET, R. ROYER et P. DEMERSEMAN
Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, p. 1483
- 49) J.M. HOLLAS
Spectrochimica Acta 1963, 19, 753
- 50) J. FABBIAN, A. MEHLHORN et R. ZAHRADNIK
Theor. Chim. Act., 1968, 12, 247
- 51) E. CLAR
Plycyclic Hydrocarbons, Academic Press 1964, 1, 50

- 52) R. ANDRISANO et G. PAPPARLARDO
Gazz. Chim. Ital. 1953, 83, 108
- 53) R. ANDRISANO, F. DURO et G. PAPPARLARDO
Gazz. Chim. Ital. 1956, 14, 96
- 54) R. ANDRISANO, F. DURO et G. PAPPARLARDO
Gazz. Chim. Ital. 1956, 86, 1257
- 55) F. DURO, P. CORDORELLI
Ann. Chimia de Rome 1963, 53, 1582
- 56) A. ANGELONI, F. DELMORO et TRAMONTONI
Ann. Chimia de Rome 1963, 53, 1751
- 57) B. IDDON et R.M. SCROWSTON
"The Chemistry of benzo(b)thiophenes" Adv. Heter. Chem. 1970, 11, p. 194
Ed. A.R. Katritzsky Academic Press N.Y.
- 58) F. MANTOVANI
Thèse IIIème cycle - Metz 1972
- 59) R. GRUNTER, E. HEILBRONNER, H. GODFREY et J.N. MURREL
Tetrahedron Letters 1961, 21, 771
- 60) R. GRUNTER et E. HEILBRONNER
Helv. Chim. Acta, 1962, XLV, 2497
- 61) P. FALLER
Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, p. 941
- 62) P. DERMERSEMAN, L. RENE, N. PLATZER et R. ROYER
Bull. Soc. Chim. Fr. 1973 p. 2340
- 63) A.I. SCOTT
Interpretation of the Ultraviolet spectra of natural products
Pergamon Press - N.Y. 1964

64) A. RUWET et M. RENSON

Bull. Soc. Chim. Belges 1966, 75, p. 157

65) D.C. SCHROEDER, P.O. CORRORAN, C.A. HOLDEN et M.C. MULLIGAN

J. Org. Chem. 1962, 27, 586

66) N. KUCHARCZYK, et V. HORAK

Collect. Czech. Chem. Comm. 1968, 33 p. 92

67) L. SCHOTTE

Arkiv Kemii 1955 p. 457

68) J. COOPER et R.M. SCROWSTON

J. Chem. Soc. (c) 1971, p. 3052

69) G.C. BROPHY, S. STERNHELL, N.M.D. BROWN

I. BROWN, K.J. ARMSTRONG et M. MARTIN-SMITH

J. Chem. Soc. (c) 1970, P. 933

Table des matières

	<u>Page</u>
I - Introduction	1
II - Synthèse totale des analogues hétérocycliques acétylés des dihydro indénothiines et tétrahydro indénothiépines	6
1 - Synthèse des composés halogénés de structure III	10
2 - Synthèse des composés halogénés de structure IV	13
3 - Passage des dérivés chlorés de structure III et IV aux nitriles et dérivés acétylés correspondants	19
III - Etudes spectrographiques	21
III-1 - Résonance magnétique nucléaire	22
1 - Présentation des résultats	22
2 - Interprétation des résultats	24
III-2 - Spectrographie ultraviolette	41
1 - Présentation des résultats	42
2 - Données bibliographiques	43
3 - Influence de la position du soufre et de la conformation du cycle semiaromatique	50
4 - Influence des substituants à effet -I +M (chlore)	55
5 - Influence des substituants à effet -I -M	63
- Dérivés acétylés	63
- Dérivés cyanés	80
IV - Partie expérimentale	85
1 - Techniques générales utilisées	86
2 - Préparation des composés de base	88
3 - Synthèse des composés chlorés de structure III	90
4 - Synthèse des composés chlorés de structure IV	96
5 - Synthèse des hétérocycles cyanés de structures III et IV	103
6 - Synthèse des hétérocycles acétylés de structures III et IV	103
Conclusion	108
Bibliographie	113