



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>



Thèse

présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE METZ

Mention : Chimie Organique

par

Cyril Herbivo

*Synthèse et caractérisation des propriétés optiques de
structures donneur-accepteur conjuguées par un système
hétérocyclique central*

soutenue le 12 Novembre 2009 devant la commission d'examen

Rapporteurs

Mme M. Blanchard-Desce Directrice de recherches CNRS à l'Université de Rennes 1

Mr J. Roncali Directeur de recherches CNRS à l'Université d'Angers

Membres du Jury

Mme M. M. M. Raposo Professeur associé à l'Universidade Do Minho à Braga

Mr Y. Fort Professeur à l'Université Henry-Poincaré Nancy

Mr G. Kirsch Professeur à l'Université Paul-Verlaine Metz

Mr A. Comel Maître de Conférences à l'Université Paul-Verlaine Metz
(Directeur de Thèse)

Remerciements

Ce travail de thèse a été effectué au Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique de l'Université Paul-Verlaine de Metz sous la direction du Docteur Alain Comel. Par ailleurs, ce travail a fait l'objet d'une collaboration avec le Docteur Manuela Raposo de l'Universidade Do Minho, de Braga au Portugal.

Je tiens à exprimer ma gratitude au Docteur Alain Comel pour m'avoir guidé tout au long de mes recherches ainsi qu'au Docteur Manuela Raposo pour sa précieuse collaboration et pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je tiens à exprimer ma gratitude au Docteur Mike Belsley pour son dévouement et son aide précieuse pour l'analyse des propriétés en Optique Non Linéaire de mes composés.

Je tiens également à exprimer ma gratitude au Professeur Gilbert Kirsch pour m'avoir accueilli au sein de son équipe.

Je remercie Madame Mireille Blanchard-Desce, directrice de recherches CNRS à l'Université de Rennes 1 et Monsieur Jean Roncalli, directeur de recherches CNRS à l'Université d'Angers, pour avoir accepté de juger ce travail et m'honorer de leur présence.

Je remercie Monsieur Yves Fort, Professeur à l'Université de Nancy, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Merci à Elise et Véronique, deux spécialistes des analyses, sans qui ce travail n'aurait pu se faire.

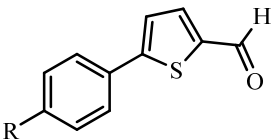
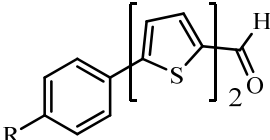
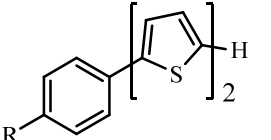
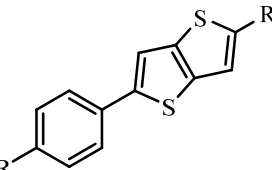
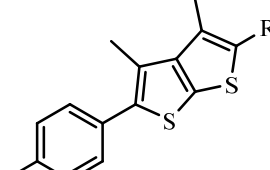
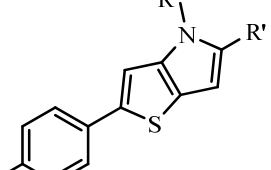
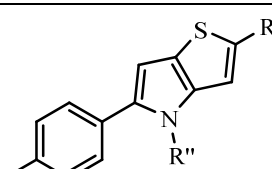
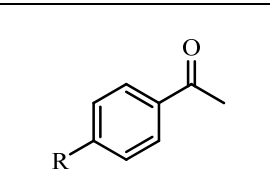
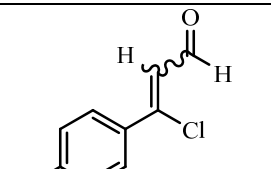
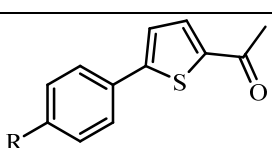
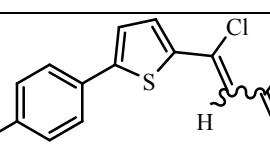
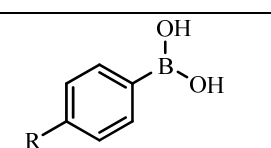
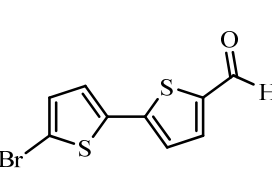
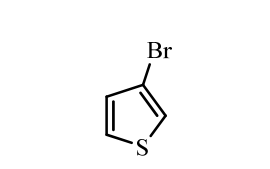
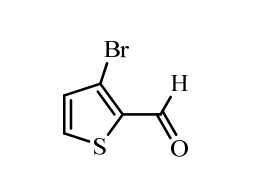
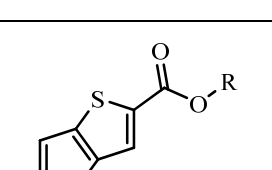
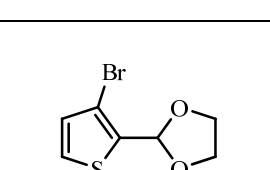
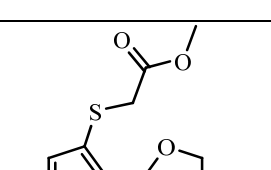
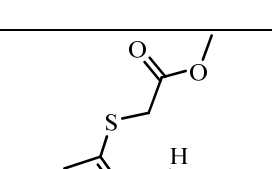
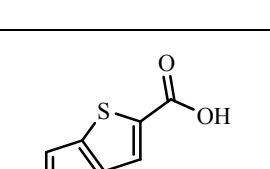
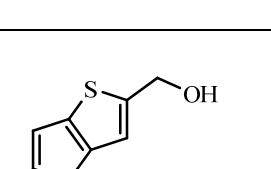
Un merci tout particulier à mes camarades de route, Stéphanie H., Pergaud, Tom, Agathe, Fabien, Juan, David, Ismail, Eric mais aussi à Rosa, Sofia G., Sofia V.C., Ricardo, Andreia.

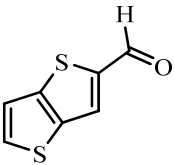
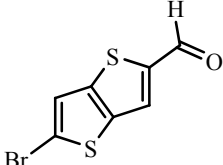
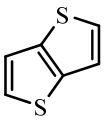
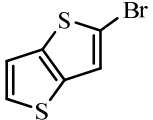
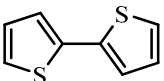
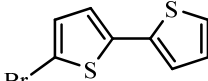
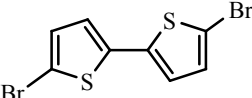
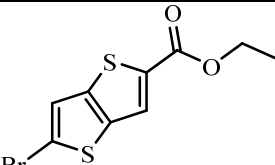
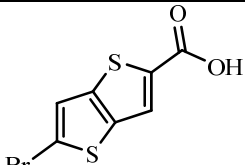
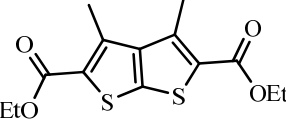
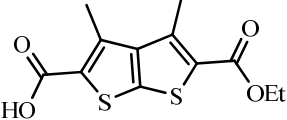
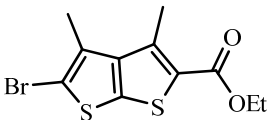
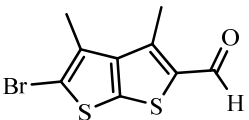
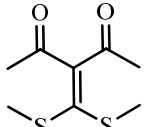
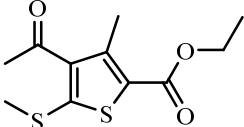
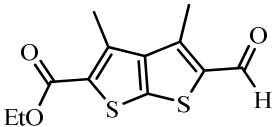
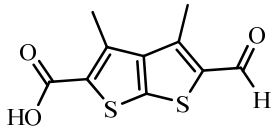
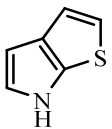
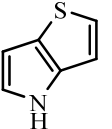
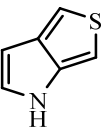
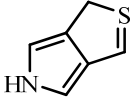
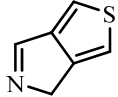
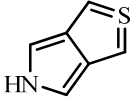
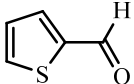
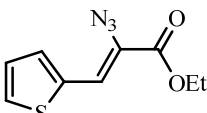
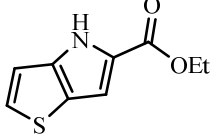
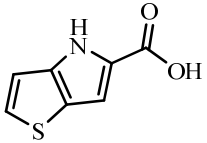
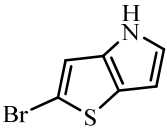
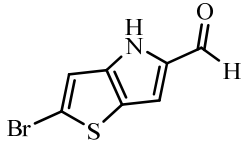
Un immense merci à toute ma famille : mon père Claude, ma mère Margaret, ma grande sœur Gaëlle et son mari Benoit, mon petit frère Kevin, ma belle-sœur Claudia, mes amis pour avoir toujours cru en moi et avoir été à mes côtés dans mes déceptions et mes joies. A travers ce manuscrit, je tiens également à les remercier de m'avoir supporté tout au long de cette thèse. Et je continue d'apprécier leur chaleureuse présence à mes côtés.

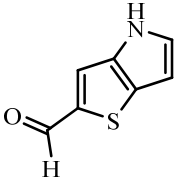
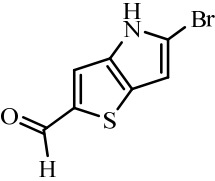
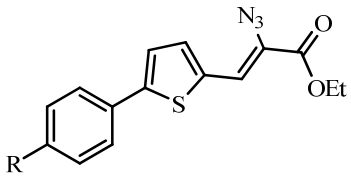
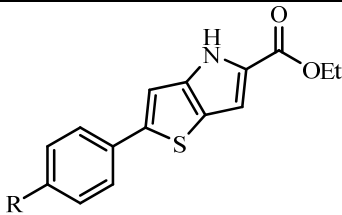
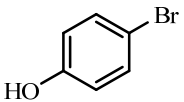
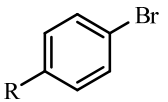
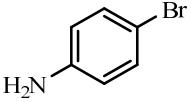
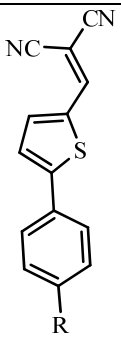
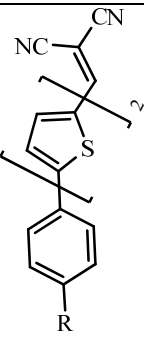
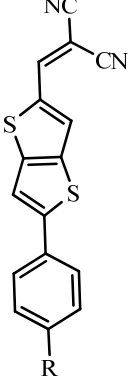
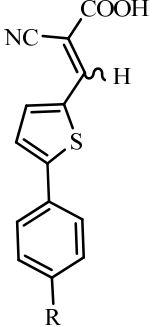
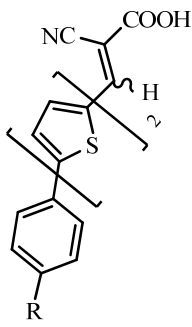
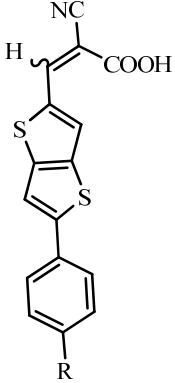
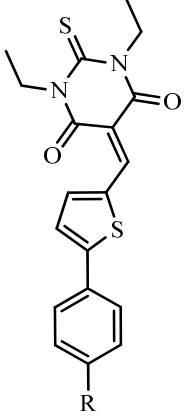
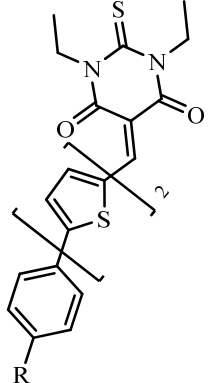
Abréviations

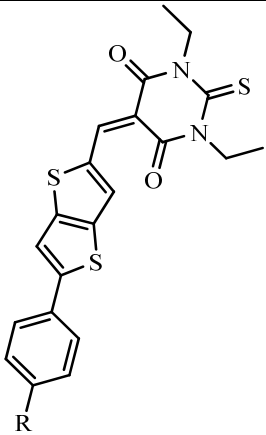
Abs.	Absolu	NBS	N-bromosuccinimide
Aq.	Aqueux	NEt ₂	N,N-Diéthylamino
Ar	Cycle aromatique	NMe ₂	N,N-Diméthylamino
CCM	Chromatographie sur couche mince	PCC	Chlorochromate de pyridinium
DIBAL	Hydruure de diisobutylaluminium	Pf	Point de fusion
DMF	N,N-diméthylformamide	ppm	Partie par million
EI	Impact électronique	Rdt	Rendement
Eq.	Equivalent	RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
EtO	Ethoxy	T.a.	Température ambiante
H	Proton	THF	Tétrahydrofurane
Het	Hétérocycle	TMS	Tétraméthylsilane
HRMS	Spectroscopie de Masse Haute Résolution	UV	Ultra-violet
IR	Infrarouge		
LDA	Diisopropylamidure de lithium		
MeO	Méthoxy		

Liste des molécules

Structures	Numéro	Structures	Numéro	Structures	Numéro
	<u>1</u>		<u>2</u>		<u>3</u>
	<u>4</u>		<u>5</u>		<u>6</u>
	<u>7</u>		<u>8</u>		<u>9</u>
	<u>10</u>		<u>11</u>		<u>12</u>
	<u>13</u>		<u>14</u>		<u>15</u>
	<u>16</u>		<u>17</u>		<u>18</u>
	<u>19</u>		<u>20</u>		<u>21</u>

Structures	Numéro	Structures	Numéro	Structures	Numéro
	<u>22</u>		<u>23</u>		<u>24</u>
	<u>25</u>		<u>26</u>		<u>27</u>
	<u>28</u>		<u>29</u>		<u>30</u>
	<u>31</u>		<u>32</u>		<u>33</u>
	<u>34</u>		<u>35</u>		<u>36</u>
	<u>37</u>		<u>38</u>		<u>39</u>
	<u>40</u>		<u>41</u>		<u>42</u>
	<u>43</u>		<u>44</u>		<u>45</u>
	<u>46</u>		<u>47</u>		<u>48</u>
	<u>49</u>		<u>50</u>		<u>51</u>

Structures	Numéro	Structures	Numéro	Structures	Numéro
	<u>52</u>		<u>53</u>		<u>54</u>
	<u>55</u>		<u>56</u>		<u>57</u>
	<u>58</u>		<u>59</u>		<u>60</u>
	<u>61</u>		<u>62</u>		<u>63</u>
	<u>64</u>		<u>65</u>		<u>66</u>

Structures	Numéro
	<u>67</u>

Remerciements.....	I
Abréviations	III
Liste des molécules	V
Introduction	1
Point de Départ.....	3
Stratégies de synthèse	5
Résumé.....	8
Chapitre 1 : Synthèse.....	9
Partie 1 : Synthèse des 5-aryl-thiophène-2-carbaldéhydes	11
1. Synthèse par construction de cycle.....	12
1.1. Schéma de synthèse	12
1.2. Préparation des acétophénonnes	12
1.3. Réaction de chloroformylation	14
1.4. Cyclisation	16
1.5. Conclusion	17
2. Synthèse par couplage pallado-catalysé	18
2.1. Réaction	18
2.2. Conclusion	19
Partie 2 : Synthèse de 5-aryl-2,2'-bithiophène-5'-carbaldéhydes....	20
1. Synthèse par construction de cycle.....	23
1.1. Réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold sur les acétophénonnes.....	23
1.2. Condensation-cyclisation pour l'obtention du premier cycle thiophénique	24
1.3. Réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold sur les 2-acétyl-5-aryl-thiophènes.....	25
1.4. Condensation-cyclisation pour l'obtention du deuxième cycle thiophénique	26
2. Synthèse par couplage de Suzuki	28
2.1. Réaction de couplage	29
2.2. Comparaison et conclusion	30
Partie 3 : Préparation des Thiénothiophènes	32
1. Préparation du système thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophénique.....	36
1.1. 5-bromo-thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène-2-carbaldéhyde.....	36
1.1.1. Etude des différentes voies de synthèse	36
1.1.2. Formylation du 3-bromothiophène	38
1.1.3. Préparation du thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène-2-carboxylate de méthyle	38
1.1.4. Préparation du thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène-carbaldéhyde	40

1.1.4.1.	Réduction directe	40
1.1.4.2.	Préparation en deux étapes.....	41
1.1.4.3.	Conclusion	42
1.1.5.	Réaction de bromation.....	42
1.2.	2-bromo-thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène.....	43
1.2.1.	Voie de synthèse.....	43
1.2.2.	Saponification du thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène-2-carboxylate d'éthyle.....	43
1.2.3.	Changement d'orientation	44
1.2.4.	Réaction de bromation.....	45
1.2.5.	Réaction de saponification.....	46
1.3.	Conclusion	46
2.	Préparation du 2-bromo-thiéno[2,3- <i>b</i>]thiophène-2-carbaldéhyde.....	47
2.1.	Etude des différentes voies de synthèses envisageables	47
2.2.	Voie A.....	48
2.2.1.	Préparation du thiénothiophène	48
2.2.2.	Réaction de monosaponification	49
2.2.3.	Bromation décarboxylative.....	50
2.3.	Voie B.....	51
2.3.1.	Préparation du cétène dithioacétal 36	51
2.3.2.	Synthèse du système thiénothiophénique	51
2.3.3.	Saponification et bromation décarboxylative	52
2.4.	Conclusion	53
Partie 4 : Préparation des Thiénopyrroles.....		54
1.	Schéma de synthèse	57
2.	Voies de synthèse	58
3.	Réaction de Hemmetsberger.....	59
3.1.	Condensation.....	59
3.2.	Cyclisation	60
3.2.1.	Optimisation	61
3.2.2.	Validation sur une autre série	61
4.	Saponification	63
Partie 5 : Réactions de couplage.....		65
1.	Préparation des différents acides boroniques	68
2.	Couplage de Suzuki	69
2.1.	5-Aryl-thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène-2-carbaldéhyde.....	70
2.2.	Aryl-bithiophènes	72
3.	Conclusion	73

Partie expérimentale..... 74

1. Généralités	74
1.1. Température de fusion	74
1.2. Spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN)	74
1.3. Infrarouge.....	74
1.4. UV-Visible.....	74
1.5. Spectres de masse	74
1.6. Analyses élémentaires.....	75
2. Synthèse des acétophénones.....	75
2.1. 4-éthoxy-acétophénone 8c	75
2.2. 4-N,N-diméthylamino-acétophénone 8d	76
2.3. 4-N,N-diéthylamino-acétophénone 8e	76
2.4. 4-pyrrolidino-acétophénone 8f	77
3. Réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold	78
3.1. β -chloro- β -phényl-propénal 9a	78
3.2. β -chloro- β -(4-méthoxy)-phényl-propénal 9b	79
3.3. β -chloro- β -(4-éthoxy)-phényl-propénal 9c	79
3.4. β -chloro- β -(4-N,N-diméthylamino)-phényl-propénal 9d	80
3.5. β -chloro- β -(4-N,N-diéthylamino)-phényl-propénal 9e	80
3.6. β -chloro- β -(4-pyrrolidino)-phényl-propénal 9f	81
4. Méthode générale de préparation des 5-aryl-thiophène-2-carbaldéhydes	81
4.1. 5-phényl-thiophène-2-carbaldéhyde 1a	82
4.2. 5-(4'-méthoxy)-phénylthiophène-2-carbaldéhyde 1b	82
4.3. 5-(4'-éthoxy)-phénylthiophène-2-carbaldéhyde 1c	83
4.4. 5-(4'-N,N-diméthylamino)-phénylthiophène-2-carbaldéhyde 1d	83
4.5. 5-(4'-pyrrolidino)-phénylthiophène-2-carbaldéhyde 1f	84
5. Méthode générale de préparation des 5-aryl-2-acétyl-thiophènes 10	84
5.1. 5-phénylthiophène-2-yl-éthanone 10a	85
5.2. 5-(4-méthoxy-phényl)-thiophène-2-yl-éthanone 10b	85
5.3. 5-(4-éthoxy-phényl)-thiophène-2-yl-éthanone 10c	86
5.4. 5-(4-N,N-Diméthylamino-phényl)-thiophène-2-yl-éthanone 10d	87
5.5. 5-(4-N,N-diéthylamino-phényl)-thiophène-2-yl-éthanone 10e	87
5.6. 5-(4-pyrrolidino-phényl)-thiophène-2-yl-éthanone 10f	88
6. Formation de 11 par réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold.....	89
6.1. β -chloro- β -(5-phénylthiophène-2-yl)-propénal 11a	89
6.2. β -chloro- β -(5-(4-méthoxy)-phénylthiophène-2-yl)-propénal 11b	89
6.3. β -chloro- β -(5-(4-éthoxy)-phénylthiophène-2-yl)-propénal 11c	90
6.4. β -chloro- β -(5-(4-N,N-diméthylamino)-phénylthiophène-2-yl)-propénal 11d	90
6.5. β -chloro- β -(5-(4-N,N-diéthylamino)-phénylthiophène-2-yl)-propénal 11e	91

6.6.	β -chloro- β -(5-(4-pyrrolidino)-phénylthiophène-2-yl)-propenal 11f	91
7.	Méthode générale d'obtention des 5-formyl-5'-aryl-2,2'-bithiophènes 2	92
7.1.	bithiophène 2a	93
7.2.	bithiophène 2b	94
7.3.	bithiophène 2c	95
7.4.	bithiophène 2d	96
7.5.	bithiophène 2e	97
7.6.	bithiophène 2f	97
8.	Synthèse du 3-bromo-thiophène-2-carbaldéhyde 15	98
9.	thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène-2-carboxylates 16	99
9.1.	thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène-2-carboxylate d'éthyle 16a	99
9.2.	thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène-2-carboxylate de méthyle 16b	100
10.	thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophényl-méthanol 21	100
11.	Thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène-2-carbaldéhyde 22	101
12.	5-bromo-thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène-2-carbaldéhyde 23	101
13.	3,4-diméthylthiéno[2,3- <i>b</i>]thiophène-2,5-dicarboxylate d'éthyle 32	102
14.	acide 5-(éthoxycarbonyl)-3,4-diméthylthiéno[2,3- <i>b</i>]thiophène-2-carboxylique 33	103
15.	5-bromo-3,4-diméthylthiéno[2,3- <i>b</i>]thiophène-2-carboxylate d'éthyle 34	104
16.	3-(bis(méthylthio)-méthylène)-pentane-2,4-dione 36	105
17.	4-acétyl-3-méthyl-5-(méthylthio)-thiophène-2-carboxylate d'éthyle 37	105
18.	5-formyl-3,4-diméthylthiéno[2,3- <i>b</i>]thiophène-2-carboxylate d'éthyle 38	106
19.	acide 5-formyl -3,4- diméthylthiéno[2,3- <i>b</i>]thiophène-2-carboxylique 39	107
20.	5-bromo-3,4-diméthyl-thiéno[2,3- <i>b</i>]thiophène-2-carbaldéhyde 35	108
21.	Réaction de condensation	108
21.1.	2-azido-3-(thiophène-2-yl)-acrylate d'éthyle 47	109
21.2.	2-azido-3-(5-phényl-thiophène-2-yl)-acrylate d'éthyle 54a	109
21.3.	2-azido-3-(5-(4-méthoxy)-phényl-thiophène-2-yl)-acrylate d'éthyle 54b	109
21.4.	2-azido-3-(5-(4-éthoxy)-phényl-thiophène-2-yl)-acrylate d'éthyle 54c	110

22.	Procédure générale de cyclisation	111
22.1.	thiéno[3,2- <i>b</i>]pyrrole-5-carboxylate d'éthyle 48	111
22.2.	thiéno[3,2- <i>b</i>]pyrrole 55a	111
22.3.	thiéno[3,2- <i>b</i>]pyrrole 55b	112
22.4.	thiéno[3,2- <i>b</i>]pyrrole 55c	113
23.	Mode opératoire pour l'obtention des acides boroniques 12	113
23.1.	acide 4-méthoxy-phénylboronique 12b	114
23.2.	acide 4-éthoxy-phénylboronique 12c	114
23.3.	acide 4-N,N-diéthylamino-phénylboronique 12d	115
23.4.	acide 4-pyrrolidino-phénylboronique 12e	115
24.	Conditions de réaction du couplage de type Suzuki	116
24.1.	5-phényl-thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène-2-carbaldéhyde 4a	117
24.2.	5-(4'-méthoxy)-phényl-thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène-2-carbaldéhyde 4b	117
24.3.	5-(4'-éthoxy)-phényl-thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène-2-carbaldéhyde 4c	118
24.4.	5-(4'-N,N-diéthylamino)-phényl-thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène-2-carbaldéhyde 4d	119
24.5.	5-(4-pyrrolidino)-phényl-thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène-2-carbaldéhyde 4e	120
24.6.	5-phényl-2,2'-bithiophène 3a	120
24.7.	5-(4''-méthoxy)-phényl-2,2'-bithiophène 3b	121
24.8.	5-(4''-éthoxy)-phényl-2,2'-bithiophène 3c	122
24.9.	5-(4''-N,N-diéthylamino)-phényl-2,2'-bithiophène 3d	122
24.10.	5-(4''-pyrrolidino)-phényl-2,2'-bithiophène 3e	123
Chapitre 2 : Composé finaux		125
Introduction générale à l'optique non linéaire		127
Principe et origine des effets ONL dans une structure organique		130
Composés cibles		133
Partie 1: Préparations des produits finaux.....		134
1.	Introduction.....	134
2.	Série des dicyanovinyles.....	138
3.	Série des acides cyano-acryliques	139
4.	Série des acides thiobarbituriques	141
Partie 2: Etudes optiques		143
1.	Etude UV-Visible	143
2.	Etude du solvatochromisme.....	154
2.1.	Aryl-bithiophènes 60 et 66	155
2.2.	aryl-thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophènes 61 et 67	160

3.	Propriétés ONL	163
3.1.	Aryl-thiophènes 59 et Aryl-bithiophènes 60	164
3.2.	Aryl-thiophènes 62 et Aryl-bithiophènes 63	166
3.3.	Aryl-thiophènes 65 et Aryl-bithiophènes 66	168
3.4.	Aryl-thiénothiophènes 61	170
3.5.	Aryl-thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophènes 64	171
3.6.	Aryl-thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophènes 67	172
3.7.	Conclusion	173
4.	Stabilité thermique	174
Protocoles expérimentaux		175
1.	Procédure générale d'obtention des dicyanovinyles	175
1.1.	dicyanovinyle de thiophène 59a	175
1.2.	dicyanovinyle de thiophène 59b	176
1.3.	dicyanovinyle de thiophène 59c	176
1.4.	dicyanovinyle de thiophène 59d	177
1.5.	dicyanovinyle de thiophène 59f	178
1.6.	dicyanovinyle de bithiophène 60a	178
1.7.	dicyanovinyle de bithiophène 60b	179
1.8.	dicyanovinyle de bithiophène 60d	180
1.9.	dicyanovinyle de bithiophène 60e	181
1.10.	dicyanovinyle de bithiophène 60f	181
1.11.	dicyanovinyle de thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène 61a	182
1.12.	dicyanovinyle de thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène 61b	183
1.13.	dicyanovinyle de thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène 61c	184
1.14.	dicyanovinyle de thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène 61e	184
1.15.	dicyanovinyle de thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène 61f	185
2.	Procédure générale d'obtention des acides cyano-acryliques	186
2.1.	acide cyano-acrylique de thiophène 62a	186
2.2.	acide cyano-acrylique de thiophène 62b	186
2.3.	acide cyano-acrylique de thiophène 62c	187
2.4.	acide cyano-acrylique de thiophène 62d	188
2.5.	acide cyano-acrylique de thiophène 62f	188
2.6.	acide cyano-acrylique de bithiophène 63a	189
2.7.	acide cyano-acrylique de bithiophène 63b	190
2.8.	acide cyano-acrylique de bithiophène 63d	190
2.9.	acide cyano-acrylique de bithiophène 63e	191
2.10.	acide cyano-acrylique de bithiophène 63f	192
2.11.	acide cyano-acrylique de thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène 64a	192
2.12.	acide cyano-acrylique de thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène 64b	193
2.13.	acide cyano-acrylique de thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène 64c	193
2.14.	acide cyano-acrylique de thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène 64e	194

3.	Procédure générale d'obtention des acides thiobarbituriques	195
3.1.	acide thiobarbiturique de thiophène 65a	195
3.2.	acide thiobarbiturique de thiophène 65b	196
3.3.	acide thiobarbiturique de thiophène 65c	196
3.4.	acide thiobarbiturique de thiophène 65d	197
3.5.	acide thiobarbiturique de thiophène 65f	198
3.6.	acide thiobarbiturique de bithiophène 66a	199
3.7.	acide thiobarbiturique de bithiophène 66b	200
3.8.	acide thiobarbiturique de bithiophène 66d	200
3.9.	acide thiobarbiturique de bithiophène 66e	201
3.10.	acide thiobarbiturique de thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène 67a	202
3.11.	acide thiobarbiturique de thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène 67b	203
3.12.	acide thiobarbiturique de thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène 67c	204
3.13.	acide thiobarbiturique de thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène 67e	205
3.14.	acide thiobarbiturique de thiéno[3,2- <i>b</i>]thiophène 67f	206
Conclusion Générale et perspectives.....		207
1.	Conclusion	209
2.	Perspectives	213
Références.....		215
Annexes :.....		225

Introduction

Point de Départ

Depuis de nombreuses années, l'équipe de synthèse du Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biologie Pharmacologique (LIMBP) s'intéresse aux hétérocycles en série azotée et soufrée tant du point de vue de leurs synthèses que du point de vue de leurs propriétés. Plus particulièrement, le laboratoire a développé plusieurs synthèses de thiophènes polysubstitués ainsi que l'accès à des systèmes condensés tels les thienothiophènes, thiénopyrroles...^{1,2}

Le début des années 1990 voit naître un projet entre le laboratoire et le centre de recherche RHONE-POULENC. Il a pour but la préparation de composés hétérocycliques en vue d'une application en optique non-linéaire³.

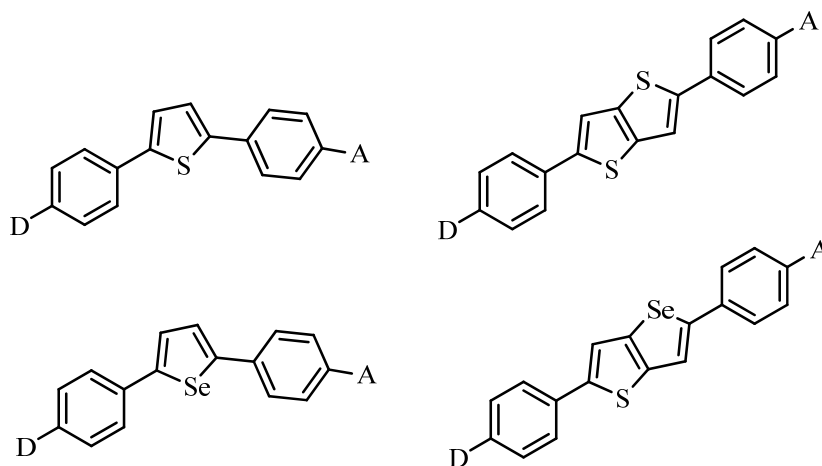


Schéma 1

Ce projet se termine en 1994 avec la soutenance de Damien Prim. Il n'y a eu aucune poursuite des travaux.

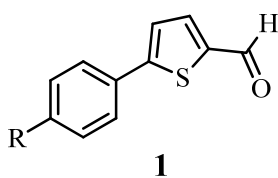
¹ (a) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 257 (b) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synthesis* **2003**, 5, 735.

² Prim D. *Thèse de Doctorat*, Université de Metz, 1994

³ (a) Prim, D.; Kirsch, G.; Leising, F.; Mignani, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, 31, 1005 (b) Prim, D.; Joseph, D.; Kirsch, G. *Phosphorus Sulfur* **1994**, 91, 137

Il faut attendre le début des années 2000 pour reparler de composés possédant des propriétés optiques au sein du laboratoire. La principale raison vient de la collaboration nouvelle entre le LIMBP et l'équipe du Dr. Manuela Raposo de l'Universidade Do Minho (Braga, Portugal). Cette collaboration ne débute pas immédiatement par ce projet. Des idées sont échangées entre les deux équipes et permettront la rédaction de plusieurs publications⁴.

En 2005, il est décidé de comparer deux différentes méthodes de synthèse pour la préparation d'aryl-thiophènes. Par la suite, la meilleure des deux est privilégiée afin de préparer d'autres séries de composés et de déterminer leurs propriétés optiques. La première série choisie est constituée de 5-aryl-thiophène-2-carbaldéhydes **1** substitués en para du cycle aromatique.



R= H, MeO, EtO, Me₂N, Et₂N, Pyrrolidino

Schéma 2

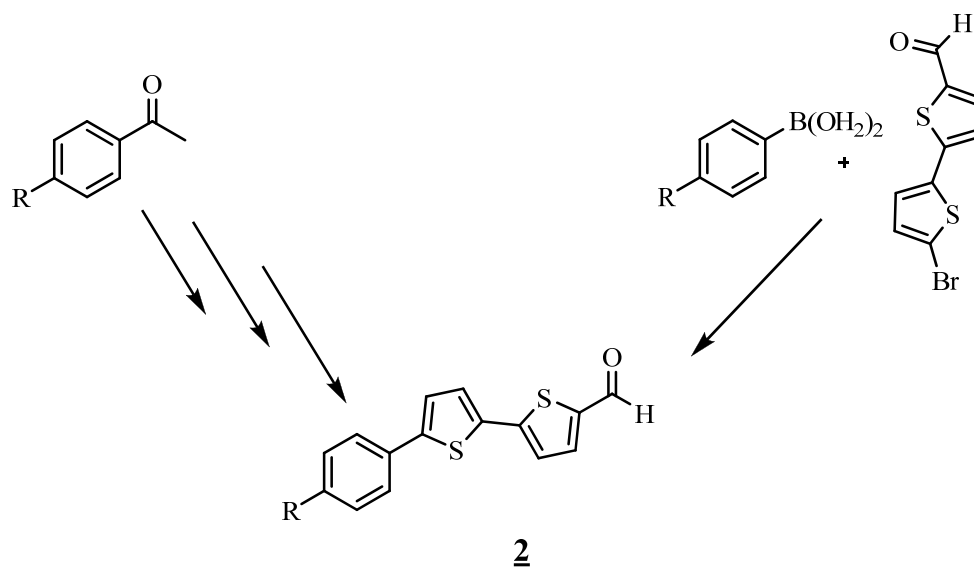
La série de composés **1** est déjà décrite dans la littérature par l'équipe du Dr. Raposo. Ils ont préparé cette famille par couplage pallado-catalysé. Notre objectif premier est de préparer les mêmes produits à l'aide de la réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold, méthode classiquement utilisée par notre laboratoire pour construire un cycle thiophénique.

En parallèle, il a semblé intéressant de voir l'incidence que pouvait avoir l'insertion d'un second cycle thiophénique dans la structure de ces composés **1**, ce qui a débouché sur la synthèse des composés **2** dont un seul exemple était décrit dans la littérature⁵.

⁴ (a) Raposo, M.M.M.; Fonseca, A.M.C; Kirsch, G. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4071 (b) Raposo M.M.M.; Sousa, A.M.R.C.; Ferreira, F.; Kirsch, G.; Belsley, M.; Gomes, E.M.; Fonseca, A.M.C. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11991 (c) Raposo, M.M.M.; Sousa, A.M.R.C.; Fonseca, A.M.C.; Kirsch, G. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 8249

⁵ Quist, F.; Van de Velve, C.M.L.; Didier, D.; Teshome, A.; Clays, K.; Sergeyev, S. *Dyes Pigments* **2009**, *81*, 203

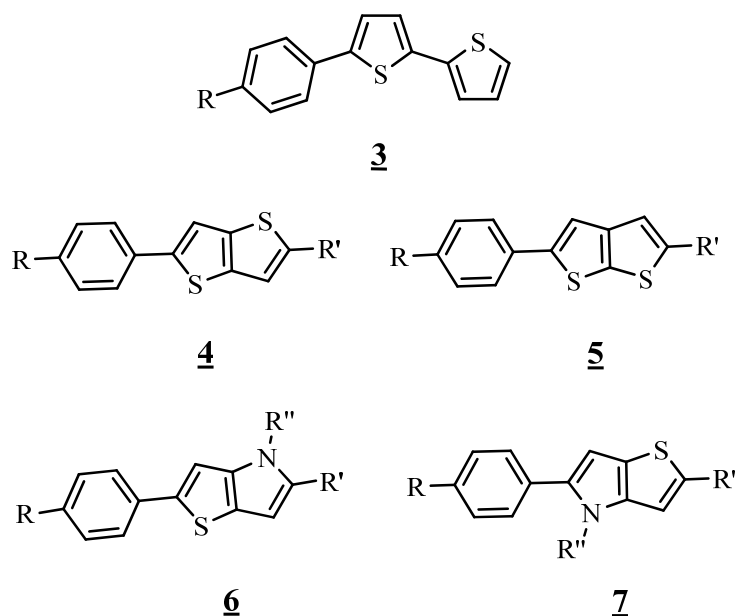
Stratégies de synthèse



R= H, MeO, EtO, Me₂N, Et₂N, Pyrrolidino

Schéma 3

Cette étude préliminaire faite, il est envisagé de préparer deux séries supplémentaires (schéma 4) en utilisant l'une des deux méthodes précédentes. Notre choix s'est porté sur des aryl-thiénothiophènes (**4**, **5**) et aryl-thiénopyrroles (**6**, **7**) possédant ou non un groupement aldéhyde. Là encore, le but est de pouvoir déterminer l'influence de la modification structurale du noyau hétérocyclique central sur les propriétés optiques des composés obtenus.



R= H, MeO, EtO, Me₂N, Et₂N, Pyrrolidino
 R'=H, CHO
 R''=H, Me

Schéma 4

La synthèse des deux thiénopyrroles isomères est envisagée car il est vraisemblable que l'ordre de l'enchaînement des hétérocycles ait lui aussi son importance pour les propriétés optiques.

Une fois le motif hétérocyclique central choisi, il nous reste à décider des groupements donneurs et attracteurs à insérer. Bien que le groupement aldéhyde soit un attracteur, il n'est pas couramment utilisé dans le domaine de l'optique, ce qui est vraisemblablement dû à son manque de stabilité en général. Les plus rencontrés sont les groupements dicyanovinyles et tricyanovinyles, les acides cyano-acryliques ainsi que les acides thiobarbituriques. Le choix des groupements donneurs est issu de résultats préliminaires obtenus par l'équipe du Dr. Raposo.

La préparation de certains groupements est relativement accessible. Une simple réaction de type Knoevenagel sur un carbonyle suffit. En revanche, pour obtenir les composés tricyanovinyles, nous devons partir des produits non-substitués.

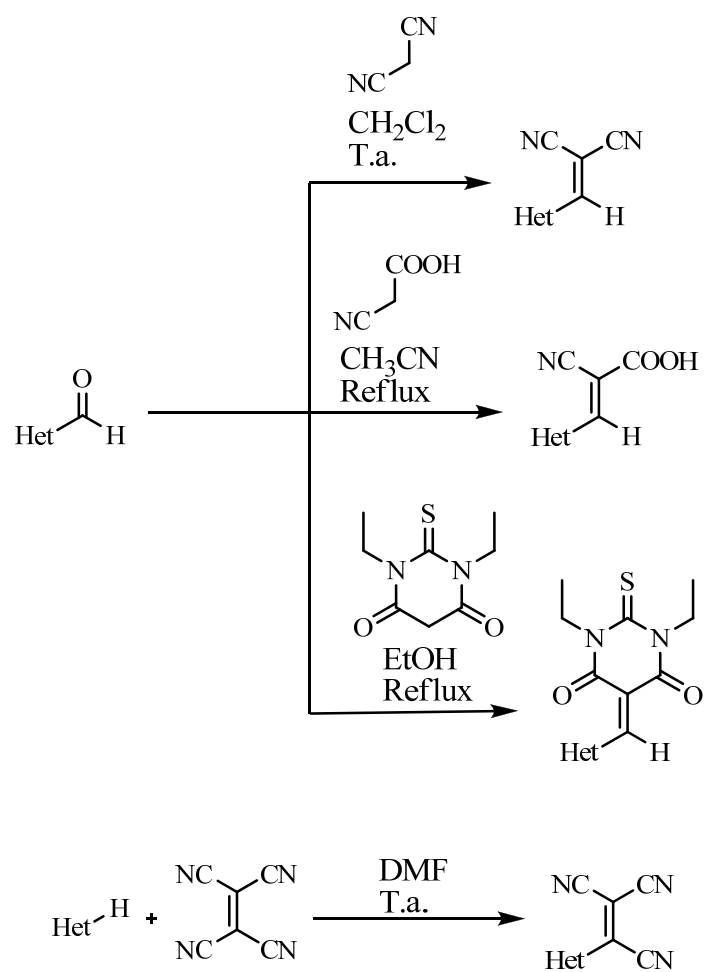


Schéma 5

Résumé

Nous détaillerons au cours de ce mémoire :

- La synthèse des 5-aryl-thiophène-2-carbaldéhydes par construction du cycle thiophénique
- La préparation des 5-aryl-2,2'-bithiophène-2-carbaldéhydes par synthèse totale et par couplage suivie de la comparaison des deux méthodes
- La synthèse du système thiénothiophénique
- La préparation de thiénopyrroles
- L'accès aux produits finaux et l'étude de leurs propriétés optiques

Remarque : Les travaux mentionnés dans ce mémoire ont été réalisés sur deux sites distincts. Une partie a été effectuée au sein du LIMBP à Metz. La seconde a été réalisée à l'Universidade Do Minho à Braga (Portugal) au sein de l'équipe du Dr Manuela Raposo, lors de deux séjours qui se sont déroulés respectivement du 14 Mars au 13 Juillet 2008 et du 2 Mars au 10 Juillet 2009.

Chapitre 1

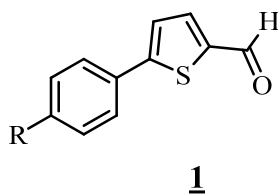
Synthèse

Partie 1 : Synthèse des 5-aryl-thiophène-2-carbaldéhydes

Comme précisé dans l'introduction générale, ce travail fait partie intégrante d'une collaboration entre l'équipe du Dr. Manuela Raposo de l'université de Braga (Portugal) et l'équipe du Pr. Gilbert Kirsch de l'université Paul-Verlaine de Metz (France). Notre premier objectif est de comparer deux méthodes pour préparer une molécule cible. L'équipe du Dr. Raposo s'est orientée vers une synthèse partielle faisant intervenir des réactions de couplage tandis que l'équipe messine se tourne vers la synthèse totale.

La synthèse par construction de cycle consiste à préparer une molécule cible par construction successive sans intervention de réaction de couplage.

Pour ce faire, nous avons choisi de synthétiser une série de produits déjà connus et décrits dans la littérature. Plusieurs 5-arylthiophène-2-carbaldéhydes substitués ont été préparés en utilisant le « savoir-faire » du laboratoire. Nos résultats ont été ensuite comparés à ceux obtenus par l'équipe du Dr. Raposo.



R= H, MeO, EtO, Me₂N, Et₂N, Pyrrolidino

Schéma 6

Il est nécessaire de préciser à ce stade que cette structure est choisie pour sa simplicité et son accès rapide afin d'avoir une référence pour les propriétés optiques.

1. Synthèse par construction de cycle

1.1. Schéma de synthèse

Le laboratoire possède une longue expérience dans la synthèse de thiophènes diversement substitués, condensés ou non¹⁻³. En nous basant sur ce « savoir-faire », nous avons établi une stratégie de synthèse rapide et efficace en deux étapes (schéma 7).

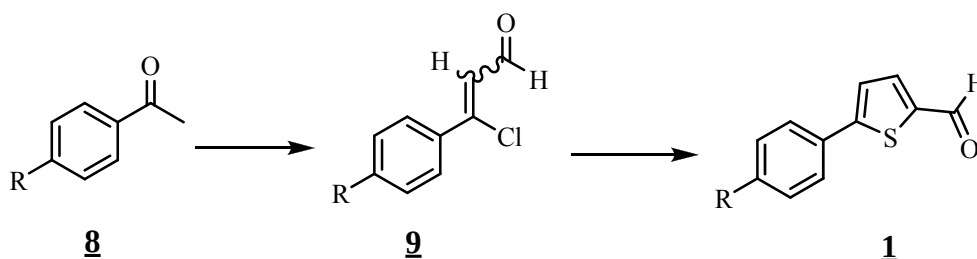


Schéma 7

La première consiste à faire réagir un mélange POCl₃-DMF (réactif de Vilsmeier-Haack) sur une acétophénone pour obtenir une β-aryl-β-chloroacroléine **9**. L'utilisation dans un deuxième temps de sulfure de sodium anhydre puis de chloroacétaldéhyde en milieu basique permet d'obtenir les 5-aryl-thiophène-2-carbaldéhydes voulus.

Cette stratégie de synthèse a été appliquée à différentes acétophénone, commerciales ou non. Les acétophénone non commerciales ont été alors préparées au préalable par nos soins.

1.2. Préparation des acétophénone

Cinq acétophénone ont été envisagées pour l'élaboration de composés dont les propriétés en optique non linéaire ont été caractérisées ultérieurement dans ce mémoire. Ces dernières sont toutes substituées en para par les groupements fonctionnels suivants : méthoxy, éthoxy, N,N-diméthylamino, N,N-diéthylamino et pyrrolidino. L'acétophénone et la 4-méthoxy-

acétophénone étant commerciales, la préparation des autres a été réalisée à partir des 4-hydroxy et 4-amino-acétophénones qui, elles, sont commerciales.

Nous avons utilisé des conditions classiques d'alkylation aussi bien pour obtenir les éthers que pour les amines tertiaires. Dans le DMF, nous avons ajouté un halogénure d'alkyle tel que l'iodure de méthyle, le bromure d'éthyle et le 1,4-dichlorobutane en présence de carbonate de potassium. Le mélange est ensuite chauffé à 60°C. Les rendements obtenus pour obtenir les 4-éthoxy et 4-(N,N-diméthyl)amino sont excellents, ce qui n'a pas été le cas pour les autres. Quel que soit le temps de réaction, l'alkylation ne se fait pas. Nous avons donc décidé d'ajouter de l'iodure de potassium afin de catalyser la réaction. Les différentes expériences sont résumées dans le tableau 1.

Remarque : Nous n'avons pas augmenté la température du milieu réactionnel afin d'éviter la formation d'ammoniums quaternaires.

Tableau 1

R	Quantité KI	Temps de réaction	Concentration mol.L ⁻¹	Rendements
Et ₂ N-	1 %	24h	2	<1 %
		48h	2	<1 %
	5 %	24h	2	4 %
		48h	2	6 %
	20 %	24h	2	7 %
		48h	2	10 %
	100 %	24h	1	99 %

Sur l'ensemble de ces expériences, les produits attendus ont été isolés avec de très faibles rendements avoisinant les 10% dans le meilleur des cas. L'utilisation en quantité stœchiométrique d'iodure de potassium a permis d'augmenter les rendements de manière significative, cependant nous avons dû augmenter la quantité de solvant pour des raisons de solubilité.

Suite à cette étape de développement, cette modification a été appliquée pour les autres cas. Lors de l'utilisation du 1,4-dichloro-butane, nous avons dû aussi tenir compte de la concentration du milieu réactionnel. En effet, une concentration trop élevée peut conduire à la formation de dimères ou polymères par des réactions intermoléculaires.

A l'inverse, une concentration trop faible peut induire un allongement du temps de réaction considérable. En nous basant sur l'étude précédente, nous avons mis en évidence que la con-

concentration maximale avant précipitation était environ de 1 mol.L^{-1} . Un premier test avec une concentration de $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$ a permis d'obtenir, au bout de 24 heures, le produit attendu avec un rendement de 84 % sans qu'aucune trace de dimère n'ait été observée. Nous avons alors décidé de garder ces conditions sans chercher à les optimiser davantage.

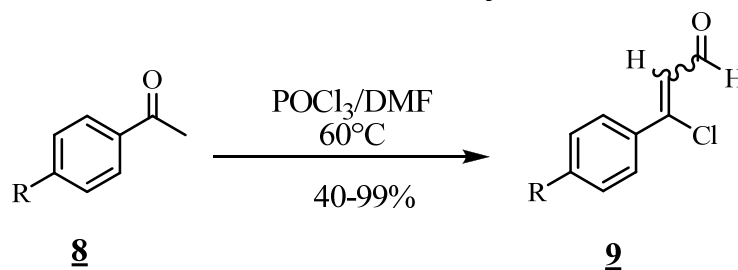
Dans le tableau 2, nous avons fait un récapitulatif des conditions opératoires utilisées pour la synthèse des acétophénones non commerciales.

Tableau 2

R	Halogénure	Qté KI	Concentration	Temps de réaction	Rendement
EtO-	EtBr	-	2 mol.L^{-1}	24h	94 %
Me ₂ N	MeI	-	2.2 mol.L^{-1}	16h	95 %
Et ₂ N	EtBr	1 équiv.	1 mol.L^{-1}	24h	99 %
N-Pyrrolidino	1,4- dichlorobutane	1 équiv.	0.5 mol.L^{-1}	24h	84 %

Une fois toutes les acétophénones disponibles, une chloroformylation systématique à l'aide du réactif de Vilsmeier-Haack a été envisagée.

1.3. Réaction de chloroformylation



R= H, MeO, EtO, Me₂N, Et₂N, Pyrrolidino

Schéma 8

A partir des différentes acétophénones disponibles, nous avons testé une chloroformylation à l'aide du réactif de Vilsmeier-Haack dans des conditions classiques. Le réactif est préparé à 0°C (le mécanisme de la formation du réactif est détaillé sur le schéma 9) puis l'acétophénone est ajoutée lentement afin d'éviter toute élévation brusque de la température.

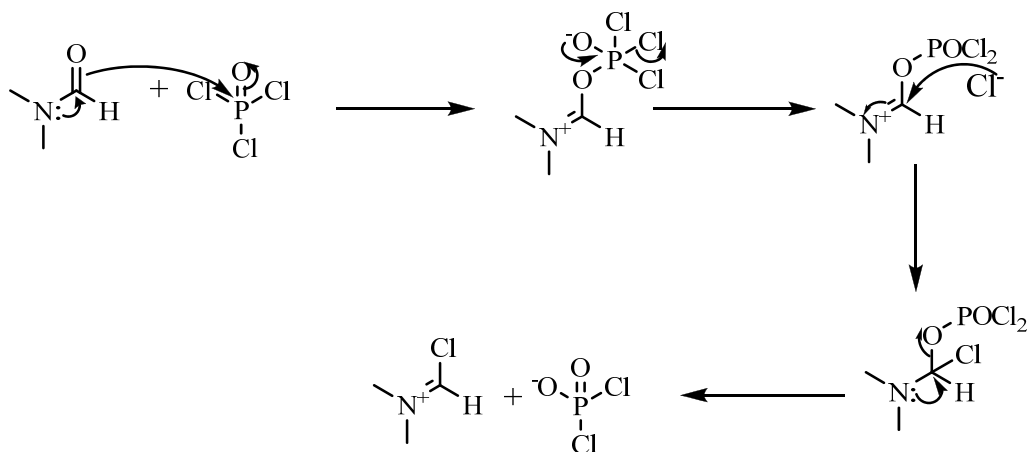


Schéma 9

Une fois l'ajout terminé, la température est ramenée doucement à l'ambiante puis le mélange réactionnel est porté à 60°C. Le mécanisme de la réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold est détaillé sur le schéma 10.

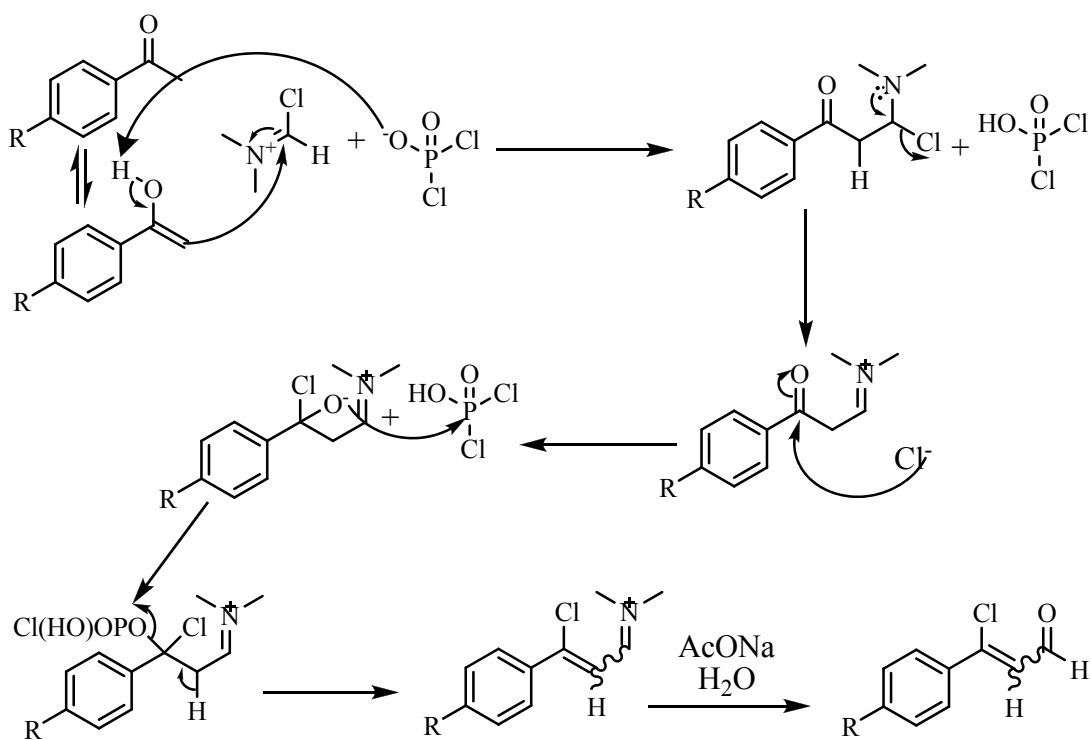


Schéma 10

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 3.

Tableau 3

R	Produit	Rendement (%)
H	9a	40
MeO	9b	82
EtO	9c	85
Me ₂ N	9d	95
Et ₂ N	9e	52
N-pyrrolidino	9f	99

Les rendements obtenus sont variables, satisfaisants dans l'ensemble. Il est par contre difficile d'avancer une quelconque explication à ces variations. De nouvelles tentatives ont donné des rendements similaires confirmant le côté reproductible de ces résultats. Hormis le cas du composé **9e**, les résultats obtenus tendent à indiquer que la réaction se fait mieux quand le groupement R est électrodonneur.

Une fois ces chloroacroléines obtenues, il ne reste plus qu'à réaliser l'étape de cyclisation pour former le cycle thiophénique.

1.4. Cyclisation

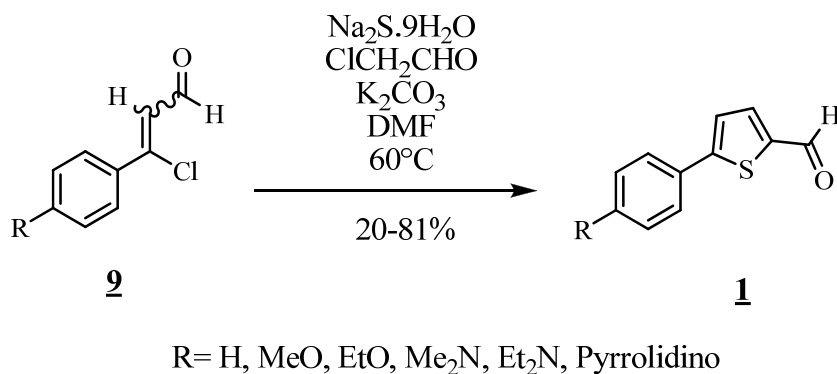


Schéma 11

En additionnant successivement du sulfure de sodium nonahydraté, du chloracétaldéhyde et du carbonate de potassium aux chloroacroléines **9**, nous avons obtenu les 5-aryl-thiophène-2-carbaldéhydes **1** ciblés. Cette méthode est très couramment utilisée au laboratoire pour syn-

thétiser des thiophènes substitués en position 2 et un des mécanismes proposés pour cette réaction est décrit ci-dessous (schéma 12).

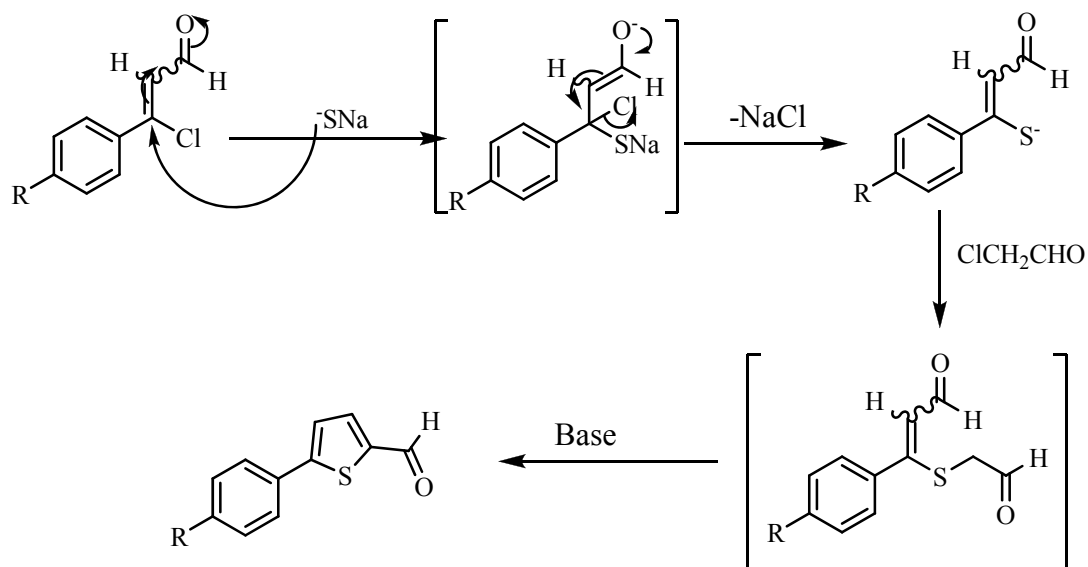


Schéma 12

Les résultats que nous avons observés sont assez proches et sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4

R	Produit	Rendement (%)	Rendement global (%)
H	1a	30	12
MeO	1b	73	60
EtO	1c	80	68
Me ₂ N	1d	82	78
N-pyrrolidino	1f	81	80

Nous pouvons observer que les rendements de cyclisation sont tous compris entre 70 et 90 % à l'exception du produit **1a** où R=H. Dans ce cas-ci, le rendement ne dépasse pas de façon surprenante les 30 %.

1.5. Conclusion

Nous venons de voir une méthode de préparation de 5-arylthiophènes substitués en position 2. Les rendements sont pour la plupart très bons, voire excellents. Le faible rendement pour la chloroformylation de la 4-N,N-diéthylamino-acétophénone demeure pour l'instant inexpliqué.

L'un des points de notre étude a été la comparaison entre la méthode développée par l'équipe du Dr. Manuela Raposo et celle du laboratoire. Après une rapide présentation de la méthode utilisée au Portugal, les inconvénients et avantages de chacune des deux méthodes sont discutés.

2. Synthèse par couplage pallado-catalysé

2.1. Réaction

La méthode que nous avons décrite précédemment repose sur la construction du cycle thiophénique des molécules cibles. Celle que nous allons voir à présent est basée sur le couplage pallado-catalysé entre un cycle aromatique et un thiophène judicieusement substitué. L'équipe du Dr. Raposo a une solide expérience dans le domaine des couplages pallado-catalysés, en utilisant généralement la méthode de Suzuki.

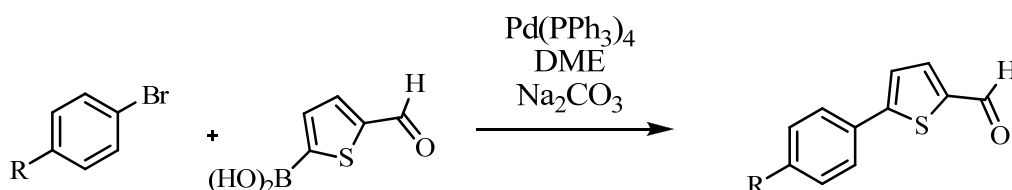


Schéma 13

Tableau 5

R	Numéro produit	Rendement
H	1a	31 % ^a
MeO	1b	15 % ^a /38 % ^b
Me ₂ N	1d	26 % ^a

^a : acide boronique sur le thiophène

^b : acide boronique sur le phényle⁶

⁶ Costa, S.P.G.; Batista, R.M.F.; Cardoso, P.; Belsley, M.; Raposo, M.M.M.. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 17, 3938

2.2. Conclusion

Bien que les rendements soient très proches, les deux méthodes diffèrent dans leur utilisation. Dans le cas de la synthèse par couplage, les rendements ne sont pas très élevés même si des améliorations sont possibles mais elle offre l'énorme avantage d'obtenir rapidement les composés voulus. En revanche, la synthèse totale est beaucoup plus longue mais permet de moduler à notre convenance les substituants sur les cycles aromatique et thiophénique.

En conclusion, nous ne pouvons pas affirmer que telle méthode est meilleure que l'autre à ce stade de notre étude, tout dépend du type de composé ciblé, notamment la nature et la position des substituants. Il est cependant clair que si les acides boroniques et halogénures nécessaires sont commercialement disponibles, le couplage pallado-catalysé apporte un gain de temps indiscutable. Si ce n'est par contre pas le cas, la synthèse totale est attractive, surtout si l'acétophénone de départ est facilement accessible.

Dans cette même optique, une étude similaire concernant la synthèse totale et par couplage des 5-aryl-bithiophène-2-carbaldéhydes **2** est présentée au chapitre 2. Il est évident que ces derniers nous intéressaient aussi pour la préparation et la caractérisation de nouveaux composés pour l'optique non linéaire, aussi bien pour leurs caractéristiques que pour évaluer l'apport d'un thiophène supplémentaire.

Partie 2 : Synthèse de 5-aryl-2,2'-bithiophène-5'-carbaldéhydes

Les oligothiophènes fonctionnalisés ont attiré l'intérêt de nombreux chercheurs à travers le monde et actuellement, ils sont le plus fréquemment utilisés dans les matériaux organiques pour l'électronique⁷. Une grande variété de nouvelles structures ont été préparées et caractérisées.

Il existe deux grandes raisons à ce développement. La première vient des récents développements de la chimie du thiophène. De nombreuses méthodes pour préparer ou pour modifier un cycle thiophénique sont décrites, ce qui le rend accessible à de plus en plus de non-spécialistes de la synthèse organique. Plus important encore, les thiophènes sont d'excellents « blocs » de construction dans les réactions de couplage catalysées par un métal de transition, le palladium étant l'un des plus usuels avec le cuivre. Mais le nickel est aussi utilisé (schéma 14⁸).

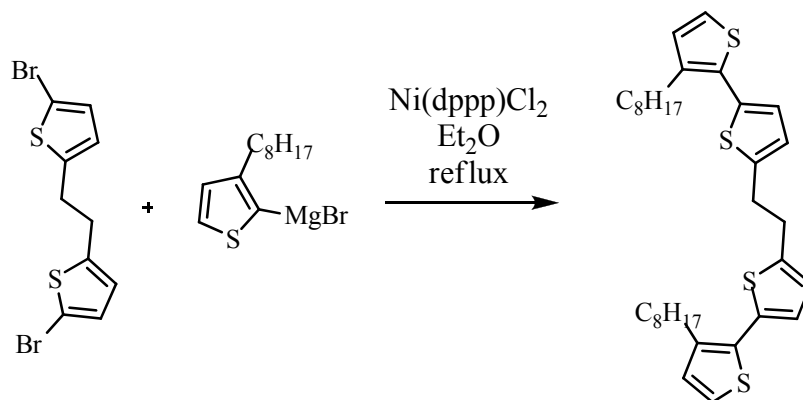


Schéma 14

La seconde raison, en dehors du grand potentiel de variation fonctionnelle des thiophènes, réside dans leurs propriétés électroniques. En effet, les thiophènes sont stables dans plusieurs

⁷ Fichou, D. *Handbook of Oligo- and Polythiophenes*; Wiley-VCH: Weinheim, 1999. ; Wegner, G. ; *Electronic Materials: The Oligomer Approach*; Müllen, K. ; Wiley-VCH: Weinheim, 1998

⁸ Kaikawa, T.; Takimiya, K.; Aso, Y.; Otsubo, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4197

états d'oxydation et peuvent être rapidement identifiés par des méthodes analytiques classiques. Les thiophènes sont aussi stables sous irradiation laser. Ces propriétés particulières sont dues à l'atome de soufre, élément possédant une grande polarisabilité et une excellente capacité de transfert de charge⁹. Pour toutes ces raisons, le thiophène devient un excellent choix pour des applications en électronique moléculaire.

En 1989, Garnier et Fichou ont préparé de "petits" oligomères comme l' α -sexithiophène (schéma 15) en vue de tester leurs propriétés électroniques pour être utilisés comme semi-conducteur dans des transistors organiques¹⁰.

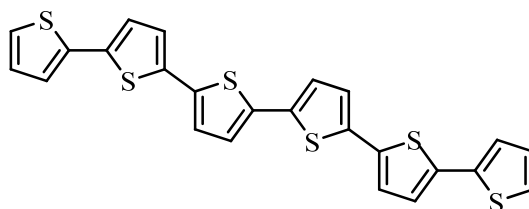


Schéma 15

En 1993, des oligothiophènes plus complexes (schéma 16) ont été utilisés pour la première fois dans des diodes électroluminescentes organiques (OLED)¹¹. Les résultats obtenus sont loin d'être concluants. Ces composés ne sont pas stables et émettent une faible luminescence. En 1995, c'est au tour de l' α -quinquethiophène et de l' α -octothiophène d'être utilisés dans des cellules solaires¹². Combinées à un pigment de type semi-conducteur, les cellules convertissent 0,6% de l'irradiation de la lumière blanche. Ces résultats sont comparables aux composés à base de cuivre et de titanyl-phthalocyanine.

⁹ Mishra A.; Ma, C.-Q.; Bäuerle, P. *Chemical Rev.* **2009**, 109, 1141

¹⁰ (a) Horowitz, G.; Fichou, D.; Peng, X.; Xu, Z.; Garnier, F. *Solid State Commun.* **1989**, 72, 381 (b) Garnier, F.; Horowitz, G.; Peng, X.; Fichou, D. *Adv. Mater.* **1990**, 2, 592

¹¹ Geiger, F.; Stoldt, M.; Schweizer, H.; Bäuerle, P.; Umbach, E. *Adv. Mater.* **1993**, 5, 922

¹² Noma, N.; Tsuzuki, T.; Shirota, Y. *Adv. Mater.* **1995**, 7, 647

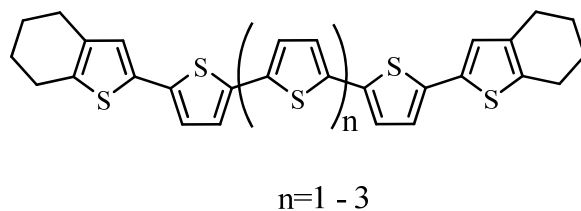


Schéma 16

En 10 ans, le nombre de publications sur les oligothiophènes a considérablement augmenté. Il a été clairement établi qu'en ajoutant un groupement fonctionnel approprié, de nouvelles propriétés pouvaient conduire à de nombreuses applications. De nouvelles architectures plus complexes et sophistiquées, de topologie non linéaire, ont émergé. Cela a eu pour conséquence d'augmenter le champ d'application de ces oligothiophènes avec, en parallèle, le besoin d'étudier la relation structure-activité.

Nous venons de voir succinctement quelques-unes des principales utilisations des oligothiophènes. Elles regroupent le domaine de l'électronique et de l'optique. Notre objectif va être la préparation d'aryl-bithiophènes substitués par différents groupements électro-donneurs.

Deux différentes voies de synthèses sont envisagées, l'une par construction de cycle, l'autre par couplage pallado-catalysé.

1. Synthèse par construction de cycle

En nous inspirant des résultats précédemment obtenus, nous avons développé une stratégie de synthèse en quatre étapes à partir d'acétophénone. Celle-ci est décrite dans le schéma suivant :

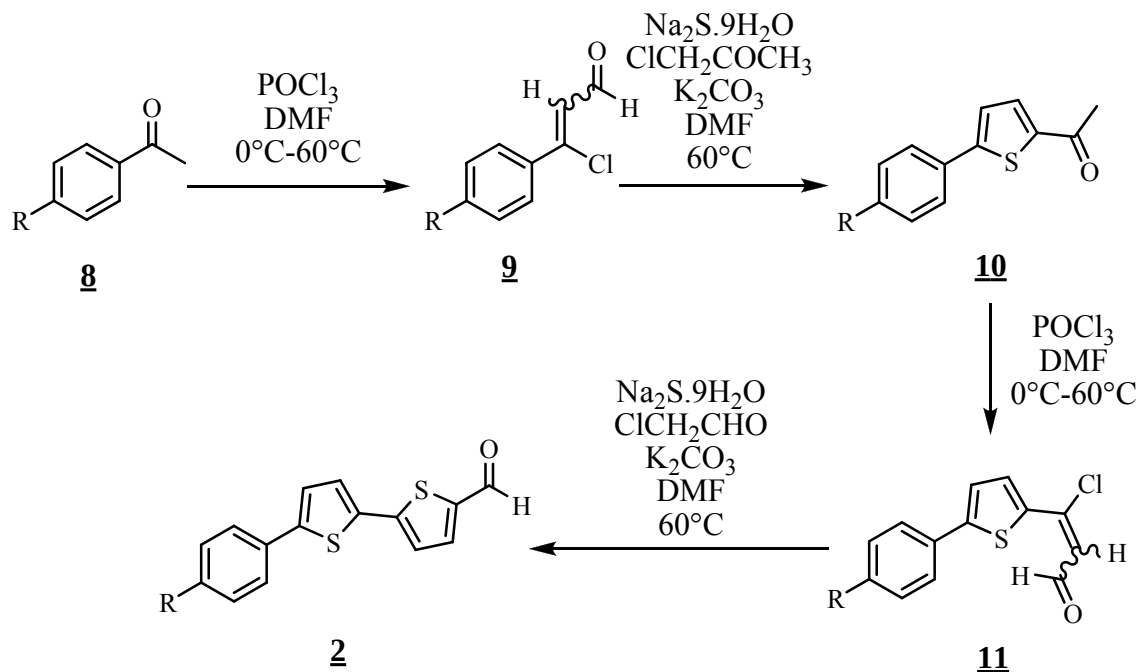


Schéma 17

Comme nous l'avons vu au chapitre précédent, une réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold permet d'obtenir l'acroléine **9** à partir de l'acétophénone **8**. L'action de sulfure de sodium en présence d'un halogénure activé et d'une base sur le composé **9** permet d'obtenir le 5-arylthiophène **10** (schéma 18). La particularité ici va être d'introduire une fonction cétone sur le cycle thiophénique afin de pouvoir utiliser à nouveau cette combinaison réactionnelle pour former le second thiophène.

1.1. Réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold sur les acétophénone

Cette réaction a déjà été détaillée dans le chapitre précédent à partir des mêmes acétophénone. Nous allons donc juste présenter les résultats obtenus dans le tableau 6.

Tableau 6

R	Produit	Rendement (%)
H	9a	40
MeO	9b	82
EtO	9c	85
Me ₂ N	9d	95
Et ₂ N	9e	52
N-pyrrolidino	9f	99

1.2. Condensation-cyclisation pour l'obtention du premier cycle thiophénique

Pour obtenir le premier cycle thiophénique, nous nous sommes placés dans les mêmes conditions que précédemment. La seule différence est l'utilisation de chloracétone à la place du chloracétaldéhyde.

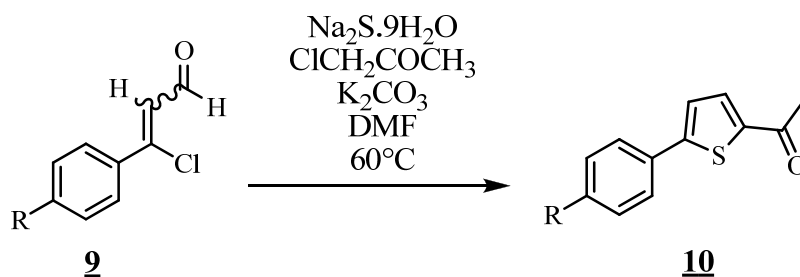


Schéma 18

Pour la poursuite de notre schéma réactionnel, nous devons avoir une fonction cétone sur le cycle thiophénique. Cette fonction servira dans une nouvelle réaction avec le réactif de Vilsmeier-Haack. Dans le tableau suivant, nous avons regroupé les résultats des différentes réactions.

Tableau 7

R	Thiophène acétylé	Rendement (%)	Thiophène formylé	Rendement (%)
H	10a	23	1a	30
MeO	10b	77	1b	73
EtO	10c	95	1c	80
Me ₂ N	10d	59	1d	79
Et ₂ N	10e	64	-	-
N-pyrrolidino	10f	50	1f	81

Les rendements obtenus sont variables. Nous pouvons observer qu'il n'y a que peu de différence de rendement quand le substituant est un alkoxy ou un hydrogène. En revanche, une nette différence est observée quand il s'agit des dérivés amino. Nous ignorons à l'heure actuelle les causes de cette différence.

1.3. Réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold sur les 2-acétyl-5-aryl-thiophènes

A présent que nous avons préparé les aryl-thiophènes **10**, nous pouvons réaliser une seconde fois la suite réactionnelle décrite précédemment. Dans un premier temps, nous faisons réagir le réactif de Vilsmeier-Haack sur les différents aryl-thiophènes **10**.

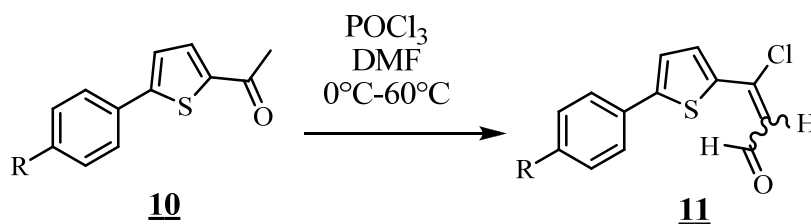


Schéma 19

Les conditions restent exactement les mêmes. Le réactif de Vilsmeier-Haack est préparé à 0°C, puis l'acétyl-thiophène **10** est ajouté lentement à la même température. Ensuite, le milieu réactionnel est chauffé à 60°C durant 3 heures. Après que la température soit redescendue à l'ambiante, le milieu réactionnel est versé sur 500 mL d'eau. Les acroléines précipitent et sont

ensuite filtrées sur Büchner. Les rendements des différentes réactions sont regroupés dans le tableau suivant.

Tableau 8

R	Produit 11	Rendement (%)	Produit 9	Rendement (%)
H	11a	10	9a	40
MeO	11b	25	9b	82
EtO	11c	50	9c	85
Me ₂ N	11d	99	9d	95
Et ₂ N	11e	70	9e	52
N-pyrrolidino	11f	99	9f	99

Les résultats obtenus sont de nouveau très variables (10 à 99%). Nous pouvons remarquer que les dérivés **11a** et **11b** sont ceux dont le rendement est le plus bas avec 10 et 25%. Les autres sont plus satisfaisants avec 99% pour les composés **11d** et **11f**. Il est intéressant de comparer les rendements obtenus avec les aryl-thiophènes et les acétophénones de départ. En effet, ceux-ci diffèrent grandement quand le cycle aromatique en 5 porte en *para* un substituant alkoxy (R=H, OMe et OEt). En revanche, les rendements sont quasiment identiques pour les substituants amino. Une légère différence est quand même à noter pour le composé **11e** dont le rendement augmente tout en restant nettement inférieur aux autres groupements amino, tout comme pour l'acroléine **9e**. Une tendance générale se dégage tout de même, à savoir que plus le substituant R est donneur, plus le rendement est élevé.

1.4. Condensation-cyclisation pour l'obtention du deuxième cycle thiophénique

Cette dernière étape est tout à fait similaire à celle utilisée pour la formation du premier thiophène et permet d'obtenir les produits finaux : les aryl-thiényl-thiophènes ou aryl-bithiophènes.

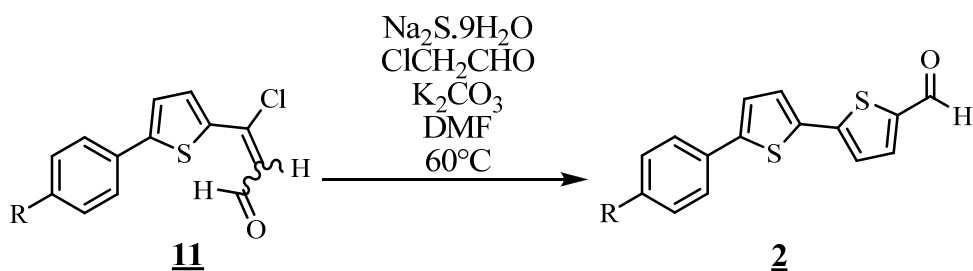


Schéma 20

Cette étape a été effectuée dans les conditions que nous avons décrites au chapitre précédent. L'acroléine **11** est mise en présence de sulfure de sodium nonahydraté avec comme solvant le diméthylformamide. Après deux heures à 60°C , un équivalent de chloroacétaldéhyde est ajouté, suivi une heure après par deux équivalents de carbonate de potassium. 30 minutes après, le milieu réactionnel est refroidi à l'ambiante puis versé dans 500 mL d'eau à 0°C . Les aryl-bithiophènes précipitent et sont filtrés sur Büchner. Ils sont ensuite purifiés par recristallisation dans l'éthanol et ensuite par chromatographie sur colonne. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 9.

Tableau 9

R	Produit 2	Rendement (%)	Produit 1	Rendement (%)	Produit 10	Rendement (%)
H	2a	22	1a	30	10a	10
MeO	2b	44	1b	73	10b	25
EtO	2c	46	1c	80	10c	50
Me ₂ N	2d	44	1d	79	10d	99
Et ₂ N	2e	13	-	-	10e	70
N-pyrrolidino	2f	10	1f	81	10f	99

Les rendements obtenus sont là encore très variables. Un dernier tableau reprend les rendements globaux des 4 étapes de la synthèse de ces aryl-bithiophènes à partir d'acétophénone en utilisant deux fois cette séquence chloroformylation-condensation-cyclisation.

Tableau 10

R	Produit	Rendement global (%)
H	<u>2a</u>	0,2
MeO	<u>2b</u>	6,9
EtO	<u>2c</u>	18,1
Me ₂ N	<u>2d</u>	24,0
Et ₂ N	<u>2e</u>	3,0
N-pyrrolidino	<u>2f</u>	4,9

En conclusion, nous avons vu une méthode pour l'obtention d'aryl-bithiophènes substitués. Les rendements globaux sont dans l'ensemble faibles à deux exceptions près. Cette trop grande dispersion des résultats nous a poussé à envisager comme précédemment une autre voie de synthèse.

2. Synthèse par couplage de Suzuki

Nous avons aussi préparé les aryl-bithiophènes par couplage entre un acide boronique et un dérivé halogéné. Plusieurs choix s'offrent à nous quand à la localisation de la fonction acide et de l'halogène. Les différentes possibilités sont regroupées dans le schéma 21.

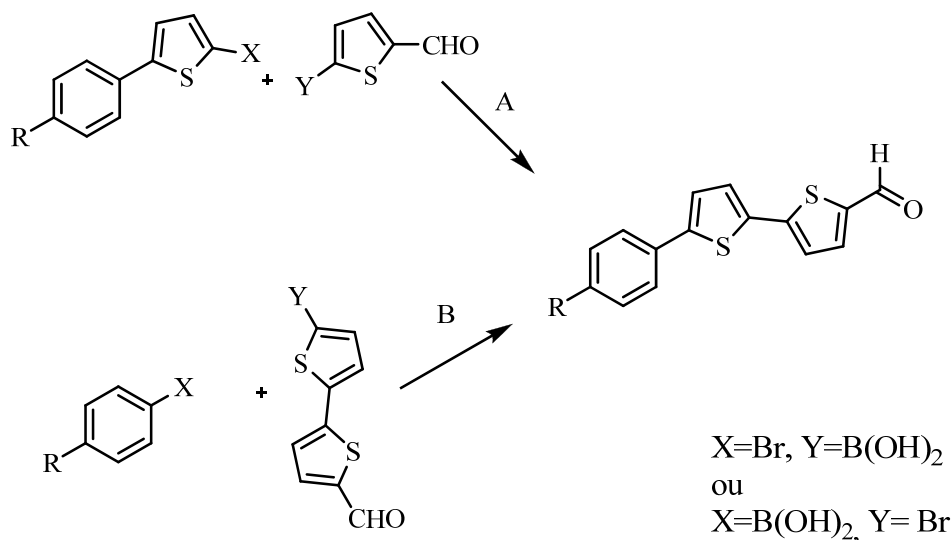


Schéma 21

Après une petite recherche bibliographique, il s'est avéré que certains acides boroniques sont commerciaux, en particulier les acides phénylboroniques. D'autre part, le 2-bromo-

bithiophène est lui aussi commercial. En toute logique, nous avons privilégié la voie B. L'équipe du Dr. Raposo a décrit une réaction de formylation sur le 2-bromo-bithiophène¹³ et a obtenu un rendement de 98 %. Au cours d'un séjour au Portugal, nous avons pu utiliser ce produit pour réaliser les réactions de couplage.

2.1. Réaction de couplage

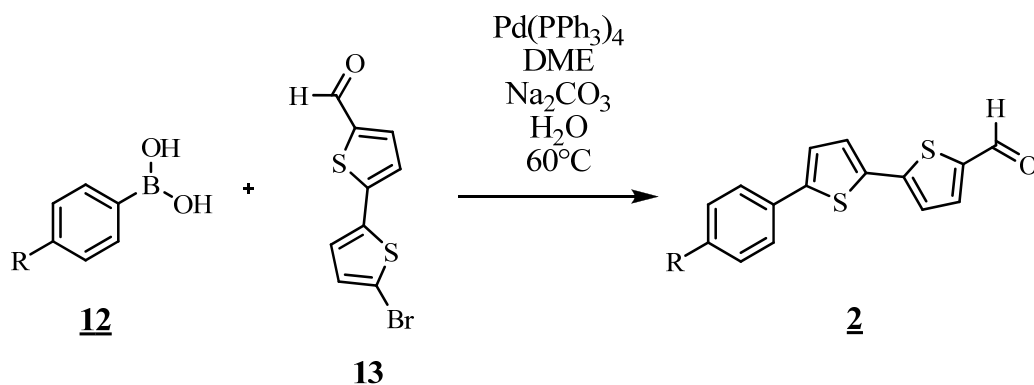


Schéma 22

Les conditions de réaction utilisées sont celles décrites par l'équipe du Dr. Raposo¹³. Le 5'-bromo-5-formyl-2,2'-bithiophène **13** est dissous dans du DME. Deux équivalents d'une solution de carbonate de sodium 2 M sont ensuite introduits. Une quantité catalytique (10 % molaire) de palladium est ajoutée en une fois suivie peu après par un équivalent d'acide phénylboronique (20 % en excès). L'ensemble est chauffé pendant une période variant de 2 à 24 heures. Les produits de couplage sont obtenus avec des rendements compris entre 53 et 80 % (cf. tableau 11).

Tableau 11

R	Numéro	Rendement (%)	Rendement global (%)
H	2a	78	76
MeO	2b	53	52
EtO	2c	80	78
Me ₂ N	2d	64	62

¹³ Costa, S.P.G.; Batista, R.M.F.; Raposo, M.M.M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9733

Le cycle catalytique¹⁴ de la réaction de Suzuki est décrit dans le schéma 23.

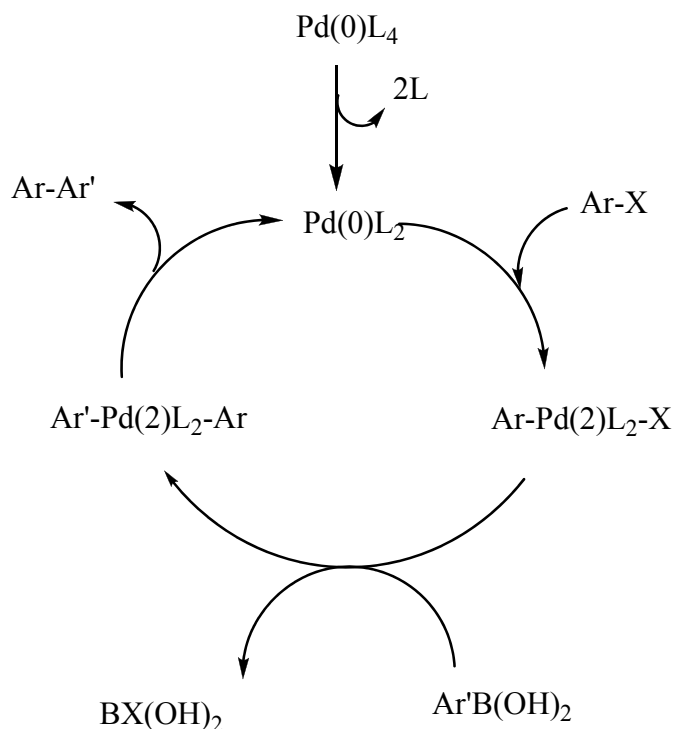


Schéma 23

Dans une première phase, le complexe de palladium perd deux ligands pour qu'ensuite puisse se réaliser une addition oxydante. Le palladium est à présent au degré d'oxydation +II. L'étape suivante consiste en une transméallation. Finalement, la phase d'élimination réductrice libère dans le milieu le produit de couplage et restaure le palladium à son degré d'oxydation 0. Le cycle peut ainsi recommencer.

2.2. Comparaison et conclusion

A présent que les deux méthodes ont été réalisées en pratique, nous allons pouvoir les comparer comme nous l'avons fait dans le chapitre précédent. Tout d'abord, il est à noter que la synthèse totale met en jeu quatre étapes. En revanche, la seconde méthode est nettement plus

¹⁴ Rabasso N. *Chimie Organique « Hétéroéléments, stratégies de synthèse et chimie organométallique »*, De Boeck ; 2006

économique en étapes et surtout en temps. Une seule réaction est nécessaire pour préparer le système hétérocyclique central. Seule la réaction de couplage est à répéter pour obtenir les différents composés.

Tableau 12

R	Rendement (%)	Rendement (%)
H	76	0,2
MeO	52	6,9
EtO	78	18,1
Me ₂ N	62	24,0
Et ₂ N	-	3,0
<i>N</i> -pyrrolidino	-	4,9

Nous pouvons remarquer que la méthode par couplage offre de bien meilleurs rendements dans tous les cas. Notons juste que les composés **2e** et **2f** n'ont pu être obtenus par couplage. La raison en est simple : nous n'avions pas accès aux acides boroniques correspondants. Etant donné que notre étude porte uniquement sur la comparaison des deux méthodes, nous n'avions pas jugé nécessaire de les préparer.

Nous venons de voir deux méthodes bien distinctes afin d'obtenir des 5-formyl-5'-aryl-2,2'-bithiophènes. Contrairement à ce que nous avons pu observer dans le chapitre précédent, la méthode la plus avantageuse en terme de rendement et de temps est cette fois-ci la méthode par couplage. Elle est plus rapide (1 étape au lieu de 4) et les rendements sont bien meilleurs.

En conclusion, d'après les résultats obtenus nous pouvons affirmer que la synthèse par construction de cycle n'est pas adaptée pour obtenir nos molécules cibles. Elle est longue, coûteuse et les rendements sont faibles. A contrario, la synthèse par couplage permet un accès beaucoup plus rapide avec des rendements satisfaisants.

Notre étude sur les deux méthodes s'achève donc. Les autres séries vont être préparées avec pour optique la préparation du système hétéroaromatique central puis le couplage avec différents acides phénylboroniques.

Partie 3 : Préparation des Thiénothiophènes

Depuis les 25 dernières années, les thiénothiophènes ont été beaucoup étudiés dans un large domaine d'applications. Le grand nombre de publications et brevets à leur sujet en est la preuve. Depuis leur découverte en 1886¹⁵, il est paru plus de 300 publications mentionnant des systèmes thiénothiophéniques. Dans un premier temps, leur utilisation s'est limitée à la préparation de colorants, de complexes de métaux de transition. Des synthèses de composés à propriétés biologiques apparaissent alors dans la littérature (composés testés comme antidépresseurs, antitumoraux¹⁶ ou pesticides¹⁷).

Depuis plusieurs années, le champ d'application de ces composés s'est considérablement étendu, phénomène facilement explicable par l'augmentation du nombre et de la diversité des thiénothiophènes accessibles.

L'introduction de tels systèmes dans des composés à usage pharmacologique a permis de mettre à jour un nouveau type d'activité biologique^{18, 19, 20, 21}.

Récemment, une série de thiéno[2,3-*b*]thiophènes a été testée comme inhibiteur de protéase HIV (schéma 24).

¹⁵ Biedermann, A.; Jacobson, P. *Berichte* **1886**, 19, 2444

¹⁶ Brevet : US 3 733 322; *Chem. Abstr.* **1973**, 79, 688

¹⁷ Brevet : US P. 3 278 552; *Chem. Abstr.* **1967**, 66, 920

¹⁸ Chakrabarti, J.K.L.; Horsman, T.M.; Hotten, I.A.; Pullar, D.E.; Tupper, F.C. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 878

¹⁹ Ram, V.J.; Pandey, H.K.; Vlientick, A.J. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 1277

²⁰ Pech, R.; Bohm, R. *Pharmazie* **1984**, 39, 4

²¹ Negwer, M. *Organische-Chemische Arzneimittel und ihre Synonima (Vol.6)*; Berlin: Akademie-Verlag; 1989

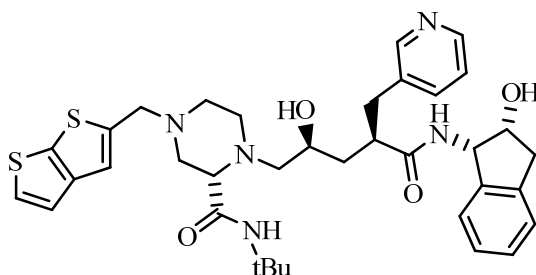


Schéma 24

A faible concentration, ces inhibiteurs sont efficaces contre le HIV et se trouvent à une concentration satisfaisante dans le plasma des animaux. D'autres dérivés comme le 2-(thiénothiénylglycyl)-céphalosporine^{22, 23} possèdent des propriétés antibactériennes. Un brevet fait mention de la préparation du 4(5)-(3-indolyl)imidazole (schéma 25) couramment utilisé pour le traitement des troubles du système nerveux central, des troubles de la mémoire,...²⁴

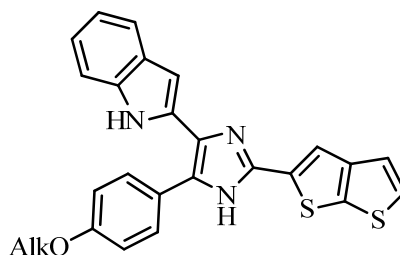


Schéma 25

Des systèmes condensés à base thiénothiophénique sont aussi utilisés pour préparer des conducteurs organiques²⁵, magnétiques²⁶, des récepteurs photosensibles²⁷ ou des composés pour l'opto-électronique²⁸.

²² Brevet : US P. 4 581 352; *Chem. Abstr.* **1986**, 105, 654

²³ Kukolja, S.; Draheim, S.E.; Graves, B.J.; Hunden, D.C.; Pfeil, J.L.; Cooper, R.D.G.; Ott, J.L.; Counter, F.T. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1896

²⁴ Jpn. P. 11 199 582; *Chem. Abstr.* **1999**, 131, 622

²⁵ Ferraro, J.P. *Introduction to Synthetic Electrical Conductors*; Williams M. New York: Academic Press, **1987**

²⁶ Heckmann, G.; Johann, R.; Kraft, G.; Wolmershäuser, G. *Synth. Met.* **1991**, 41, 3287

²⁷ Jpn. P. 04 338 761; *Chem. Abstr.* **1993**, 118, 832

²⁸ Hahn, R.A.; *Organic Materials for Non-Linear Optics* (Spec. Publ. No. 91); D Bloor Cambridge: The Royal Society of Chemistry, **1991**

Les thiénothiophènes et leurs dérivés ont un intérêt considérable pour la conception de nouveaux types de complexes de transfert de charge et comme ligands d'ions métalliques. Par exemple, les thiéno[2,3-*b*] et [3,2-*b*]thiophènes portant deux groupements 9-hydroxyfluorène-9-yl forment des complexes de transfert de charge avec du 1,2,4,5-tétracyanobenzène qui sont fluorescents à l'état solide^{29, 30}(schéma 26).

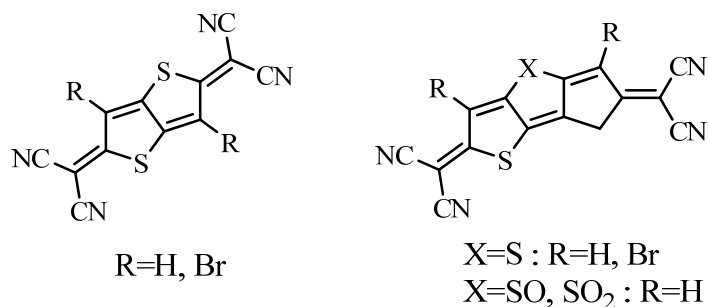


Schéma 26

Depuis quelques années, les thiénothiophènes se retrouvent aussi dans le domaine des cristaux liquides. Divers azométhines, azines contenant un fragment thiophène ou thiéno[3,2-*b*]thiophène sont étudiés en vue de déterminer leurs propriétés optiques et thermiques. Les différentes données sont comparées à celles de leurs analogues benzéniques^{31,32}. Les caractéristiques particulières de ces composés leur confèrent un intérêt important. Un bon nombre de thiéno[2,3-*b*] et [3,2-*b*]thiophènes peuvent être utilisés dans des liquides cristallins pour mesurer les changements électro-optiques³³. Des benzo[*b*]thiéno[3,2-*b*]benzo[*b*]thiophène-2,7-dicarboxylates (schéma 27) possèdent par exemple des propriétés smectiques d'un cristal liquide. La stabilité de tels produits dépend énormément de la longueur de chaîne. Des échantillons de ces cristaux liquides montrent un fort caractère photoconducteur³⁴.

²⁹ Tanaka, M.; Kobayashi, K. *Chem. Commun.* **1998**, 18, 1965

³⁰ Hayashi, N.; Kobayashi, K. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1996**, 276, 159

³¹ Kossmehl, G.; Budwill D. Z. *Naturforsch. B* **1985**, 40, 1199

³² Kobayashi, K.; *Developments in the Organic Chemistry of Sulfur*; Pedersen, T. Becher J. New York: Gordon and Breach, **1989**

³³ (a) BRD P. 3 342 631; *Chem. Abstr.* **1985**, 103, 953 (b) BRD P. 4 422 488; *Chem. Abstr.* **1996**, 124, 203 (c) Tso, H. ; Wang, J.S. C.Y. ; Wu, H.C. L. *New J. Chem.* **1998**, 22, 771

³⁴ Haristoy, D.; Mery, S.; Heinrich, B.; Mager, L.; Nicoud, J.F.; Guillon, D. *Liq. Cryst.* **2000**, 27, 321

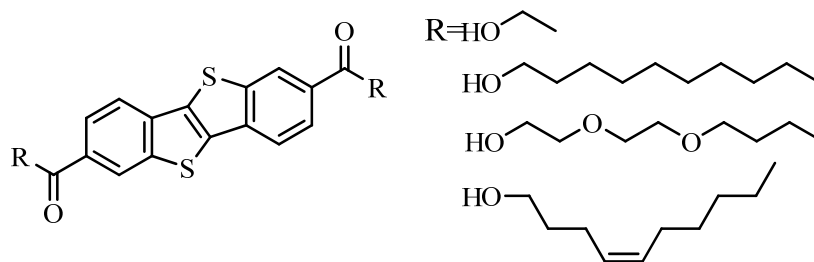


Schéma 27

Finalement, de récentes découvertes sur les propriétés physico-chimiques des thiénothiophènes ont montré qu'ils permettaient d'accéder à des structures intéressantes dans le domaine de l'optique non linéaire. Différentes études³⁵ rapportent des résultats encourageants. Le simple remplacement d'un atome d'oxygène par un atome de soufre augmente de manière substantielle les valeurs de β ; l'introduction d'un autre chalcogène (Se ou Te) ne provoque en revanche aucun changement significatif. La présence de groupements donneur et accepteur d'électrons conjugués entre eux conduit aux meilleurs résultats (schéma 28).

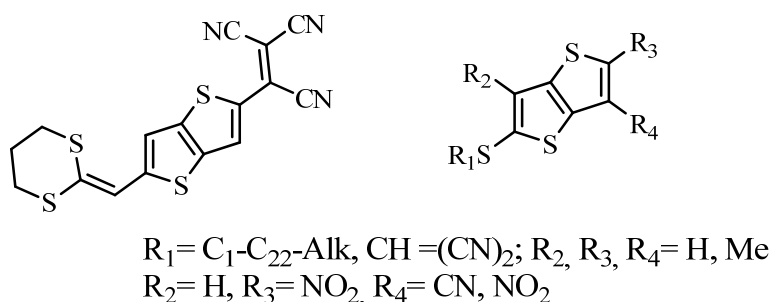


Schéma 28

Nous venons de voir succinctement les différents domaines où il était possible de trouver des thiénothiophènes. Nous pouvons remarquer qu'ils sont présents dans des domaines allant de la biologie à la physique. C'est évidemment celui de la physique qui nous intéresse et plus particulièrement celui de l'optique non linéaire. Nous avons imaginé deux structures centrales à base de thiénothiophènes, les formes [3,2-*b*] et [2,3-*b*], portant un cycle aromatique, substitué en para par un groupement électro-donneur, en position 5.

³⁵(a) Takahashi, K.; Tarutani, S. *Heterocycles* **1996**, 43, 1927 (b) Boldt, P.; Blenkle, M.; Cabrera, I.; Lupo, D.; Hickel W. *Nonlinear Opt.* **1994**, 8, 173 (c) Mazaki, Y.; Takiguchi, N.; Kobayashi, K. *Chem. Lett.* **1991**, 1117 (d) Guthrie, E.; Hunig, S.; Peters, K.; Von Schnering, H.G.; Von Schutz, J.U.; Soderholm, S.; Werner, H.P.; Wolf, H.C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 204 (e) BRD P. 4 234 230; *Chem. Abstr.* **1994**, 121, 320

1. Préparation du système thiéno[3,2-*b*]thiophénique

1.1. 5-bromo-thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde

1.1.1. Etude des différentes voies de synthèse

Nous allons en premier lieu étudier les différentes voies de synthèses décrites dans la littérature pour obtenir le thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde.

Fuller *et al.*³⁶ décrivent la synthèse du thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle (schéma 29) à partir de 3-bromothiophène avec de bons rendements. La formylation du thiophène **14** en présence de LDA et de *N*-formylpipéridine constitue la première étape, suivie par une réaction de substitution nucléophile aromatique à l'aide de thioglycolate d'éthyle et de carbonate de potassium.

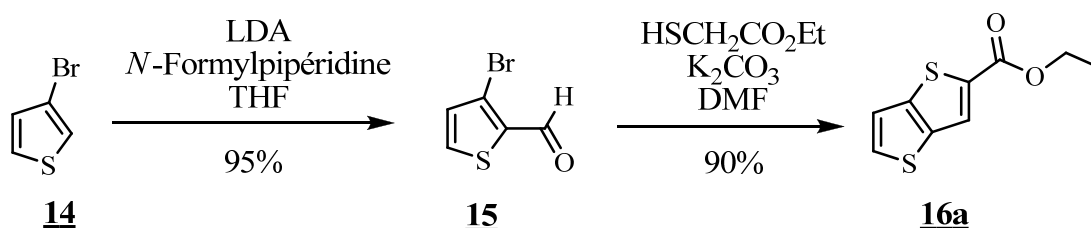


Schéma 29

Prugh *et al.*³⁷ proposent une autre alternative (schéma 30). La formylation du 2,3-dibromothiophène est effectuée à l'aide de *n*-BuLi et de *N*-formylpipéridine. L'aldéhyde est protégé sous forme d'un acétal. L'action du *n*-BuLi puis du soufre permet d'entrer un motif thioglycolate en position 3. La déprotection-cyclisation de ce dernier conduit au thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle.

³⁶ Fuller, L.S.; Iddon, B.; Smith, K.A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 22, 3465

³⁷ Prugh, J.D.; Hartman, G.D.; Mallorga, P.J.; McKeever, B.M.; Michelson, S.R.; Murcko, M.A.; Schwam, H.; Smith, R.L.; Sondey, J.M. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1805

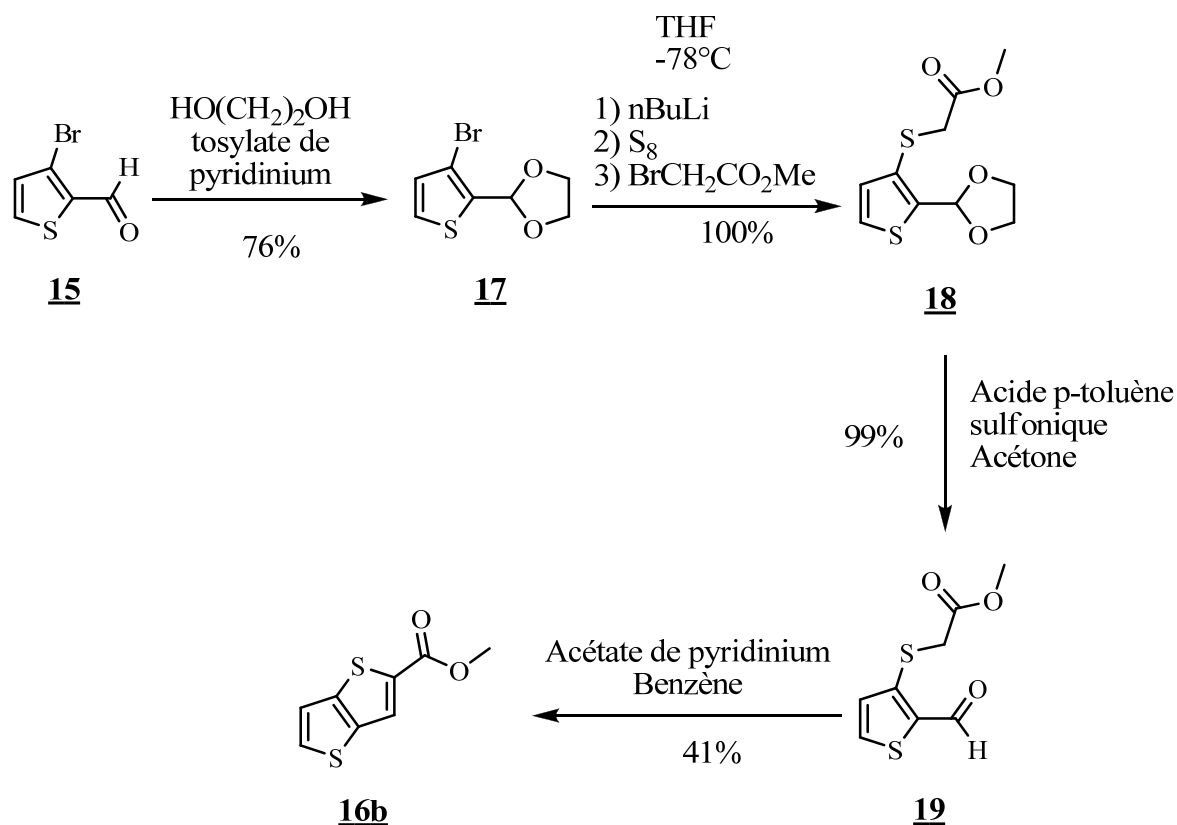


Schéma 30

D'autres méthodes pour la préparation de thiénothiophènes ont été regroupées récemment³⁸.

Nous nous sommes inspirés des deux méthodes décrites précédemment pour préparer le 5-bromo-thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde.

La voie de synthèse proposée par Prugh *et al.*³⁷ est plus longue en terme d'étapes. Nous avons par conséquent utilisé les conditions décrites par Fuller³⁶ pour obtenir le thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle. Par la suite, nous avons réalisé la réduction puis l'oxydation de l'ester en suivant la méthode de Prugh. L'ester obtenu a été réduit à l'aide d'aluminohydruure de lithium puis réoxydé par du chlorochromate de pyridinium pour obtenir le thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde.

³⁸ Litvinov, V.P. *Russian Chemical Reviews* **2005**, 74, 217

1.1.2. Formylation du 3-bromothiophène

L'utilisation de LDA permet d'arracher un proton acide se situant proche d'un groupe-ment attracteur sans pour autant toucher d'autres groupements fonctionnels. Sur un système n'en présentant que peu ou pas, il est tout aussi possible d'utiliser du n-butyllithium. Le point le plus important à prendre en compte est la stabilité du carbanion formé. Lors de l'utilisation de n-BuLi, il est souvent nécessaire de descendre à des températures très basses (-78°C). A contrario, en utilisant du LDA, il est possible d'effectuer la même réaction tout en restant à 0°C . Les rendements annoncés par les différents auteurs varient très peu quelle que soit la méthode employée et se situent entre 90 et 99%. Dans notre cas (schéma 31), nous avons obtenu le produit voulu avec un rendement quasiment quantitatif.

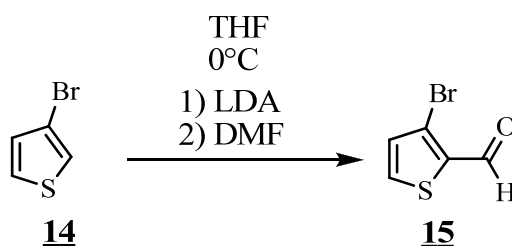


Schéma 31

Remarque : Il n'a pas été nécessaire d'effectuer la moindre purification, les quelques impuretés présentes dans le produit ne sont en aucun cas gênantes pour la poursuite de la synthèse.

1.1.3. Préparation du thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carboxylate de méthyle

Les réactions de substitution nucléophile en série aromatique ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) ne sont pas les plus fréquentes. Dans quelques cas, elles sont possibles notamment si des groupements attracteurs se trouvent sur des positions précises. Par exemple, la présence de groupements fortement attrac-

teurs, comme le groupement nitro, permet de désactiver suffisamment le cycle aromatique pour permettre une $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ³⁹ (schéma 32).

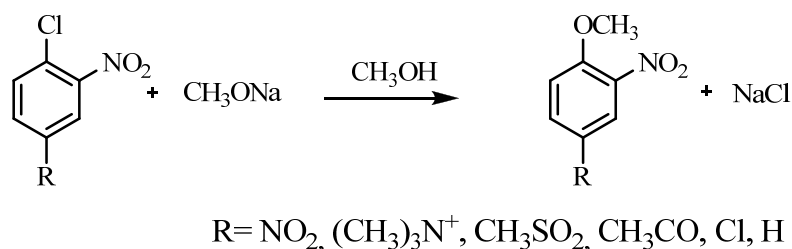


Schéma 32

Dans notre cas, la présence du groupement aldéhyde va nous permettre de réaliser cette réaction de substitution nucléophile aromatique. Une base telle que le carbonate de potassium suffit normalement à la réalisation de la réaction ainsi qu'à la cyclisation. L'intermédiaire de réaction n'a pas été isolé au cours des différents essais pratiqués. En revanche, il a été possible d'isoler une quantité non négligeable de produit saponifié.

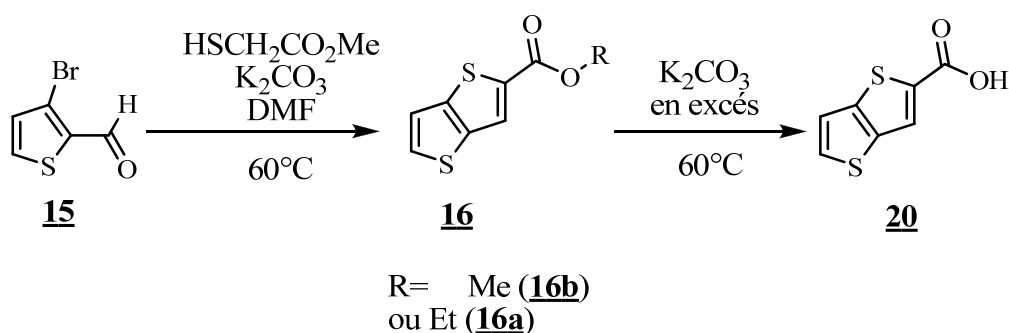


Schéma 33

Ce produit secondaire n'est pas surprenant. Fuller *et al.*³⁷ décrivent une réaction à température ambiante qui dure 3 jours. Une autre équipe⁴⁰ décrit la même réaction en chauffant à une température comprise entre 60 et 70°C pendant 24 heures. En utilisant ces conditions, nous avons pu obtenir le produit de substitution-cyclisation mais avec un rendement plus faible que celui annoncé (60% au lieu de 81%). En acidifiant doucement la phase aqueuse, un produit précipite. Après filtration et séchage à l'étuve, l'analyse en RMN ¹H nous indique qu'il s'agit

³⁹ Bunnett, J.F.; Draper, F.Jr.; Ryason, P.R.; Noble, P.Jr.; Tonkyn, R.G.; Zahler, R.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 642

⁴⁰ He, M.; Zhang, F. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 442

de l'acide thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carboxylique. La quantité ainsi obtenue nous rapproche du rendement annoncé par les deux équipes sans pour autant l'égaliser.

Bien que n'étant pas souhaité, ce produit secondaire a permis l'obtention d'une autre série de composés décrite plus loin.

1.1.4. Préparation du thiéno[3,2-*b*]thiophène-carbaldéhyde

Une fois le noyau thiénothiophénique obtenu, la transformation du groupement ester en aldéhyde a été envisagée. Pour cela, deux voies classiques sont envisageables (schéma 34). La première et la plus rapide est l'utilisation d'un réducteur doux tel que le DIBAL pour réduire directement l'ester en aldéhyde. La seconde nécessite une réduction par l'aluminohydrure de lithium suivie par une oxydation douce en utilisant par exemple le chlorochromate de pyridinium (PCC).

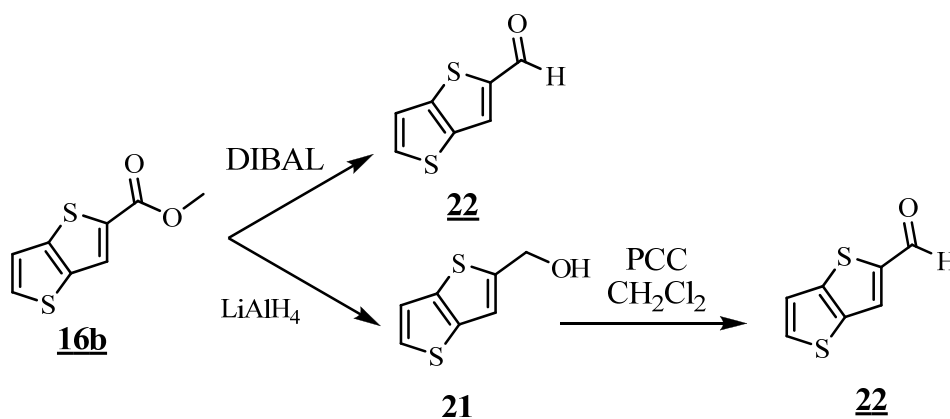


Schéma 34

1.1.4.1. Réduction directe

La réduction d'un groupement ester en aldéhyde est très délicate. En règle générale, le groupement aldéhyde est plus sensible aux réducteurs que ne l'est le groupement ester. Il est primordial alors d'utiliser d'un réducteur doux. Le plus couramment utilisé est l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL).

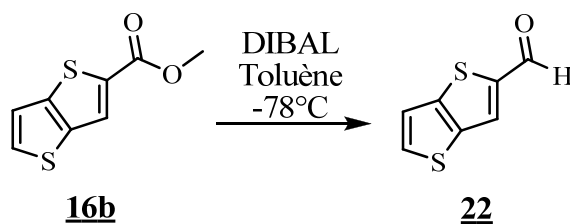


Schéma 35

L'ester **16b** a été dissous dans du toluène sec puis l'ensemble refroidi à -78°C . Un équivalent de DIBAL a été ajouté goutte-à-goutte. Au bout d'une heure, la réaction n'évolue plus. Une analyse par chromatographie sur couche mince révèle la présence de produit de départ et d'un autre produit ne migrant pas (éluant : dichlorométhane / éther de pétrole : 50/50). Après traitement, le produit brut est analysé en RMN ^1H . Nous avons pu déterminer la présence de deux produits en quantité égale. L'un n'est autre que l'ester de départ. L'autre est le produit de réduction, mais pas celui attendu. La réduction de l'ester ne s'est pas arrêtée à l'étape de l'aldéhyde, elle a continué jusqu'à l'obtention de l'alcool primaire.

Au final, nous n'avons pas pu obtenir le thiéno[3,2-*b*]thiophène-carbaldéhyde par voie directe. Nous n'avons certes fait qu'une seule tentative, mais dans le même temps nous avons obtenu des résultats satisfaisants par la méthode de réduction indirecte.

1.1.4.2. Préparation en deux étapes

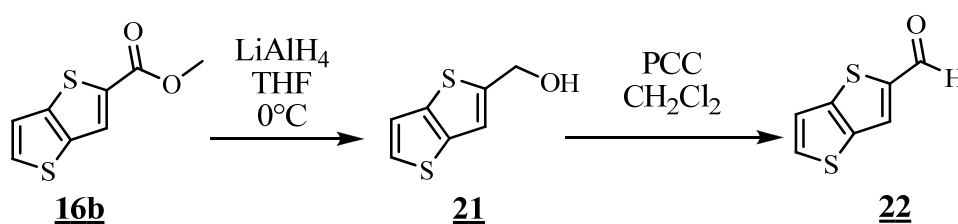


Schéma 36

Prugh *et al*³⁷ décrivent une méthode simple à mettre en œuvre. L'ester est réduit par l'aluminohydruure de lithium dans du THF sec. L'alcool est isolé avec un excellent rendement de 98 %. En utilisant les mêmes conditions opératoires, nous avons obtenu un rendement légèrement inférieur de l'ordre de 90 %.

³⁷ Prugh, J.D.; Hartman, G.D.; Mallorga, P.J.; McKeever, B.M.; Michelson, S.R.; Murcko, M.A.; Schwam, H.; Smith, R.L.; Sondey, J.M. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1805

L'étape suivante consiste en une oxydation dans des conditions douces afin d'éviter la sur-oxydation. Les mêmes auteurs ont employé du PCC dans le dichlorométhane. La quantité d'oxydant utilisée, bien qu'elle soit en excès (1,2 équivalents), n'a pas entraîné la formation d'acide. L'aldéhyde a été obtenu avec un rendement de 75 % après recristallisation dans le cyclohexane, rendement similaire à celui donné dans la littérature.

1.1.4.3. Conclusion

Au terme de cette courte comparaison, nous pouvons dire que la seconde voie est à privilégier. L'aldéhyde **22** n'a pu être obtenu directement en utilisant du DIBAL. La réduction de l'ester en alcool puis son oxydation par du PCC conduit au produit attendu avec un rendement global très satisfaisant (67 %).

1.1.5. Réaction de bromation

La molécule ciblée est pratiquement atteinte, seul un atome de brome reste à introduire en position 5. Plusieurs solutions sont envisageables. Nous pouvons réaliser une réaction de bromation soit en présence de brome, soit utiliser du N-Bromosuccinimide (NBS). Nous avons préféré utiliser la méthode de bromation à l'aide de brome.

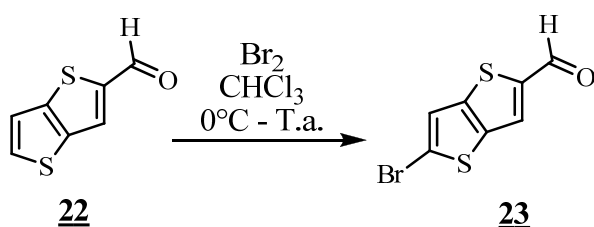


Schéma 37

Nous nous sommes inspirés d'une méthode de bromation à l'aide de Br_2 dans le chloroforme décrite dans la littérature⁴¹. Les auteurs obtiennent un rendement de l'ordre de 80 % en 5-bromo-thiophène-2-carbaldéhyde. Les mêmes conditions ont donc été répétées au laboratoire et le produit attendu a été obtenu avec un rendement de 88 % après recristallisation.

⁴¹ Yang, F.; Xu, X.L.; Gong, Y.H.; Qiu, W.W.; Sun, Z.R.; Zhou, J.W.; Audebert, P.; Tang, J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9188

1.2. 2-bromo-thiéno[3,2-*b*]thiophène

1.2.1. Voie de synthèse

Afin de préparer ce composé, nous sommes partis du thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle **16b** synthétisé précédemment. Une saponification suivie d'une décarboxylation en présence de cuivre et de quinoléine devrait permettre d'obtenir le thiéno[3,2-*b*]thiophène. Une bromation dans des conditions similaires à celles décrites précédemment devrait conduire au composé attendu (schéma 38).

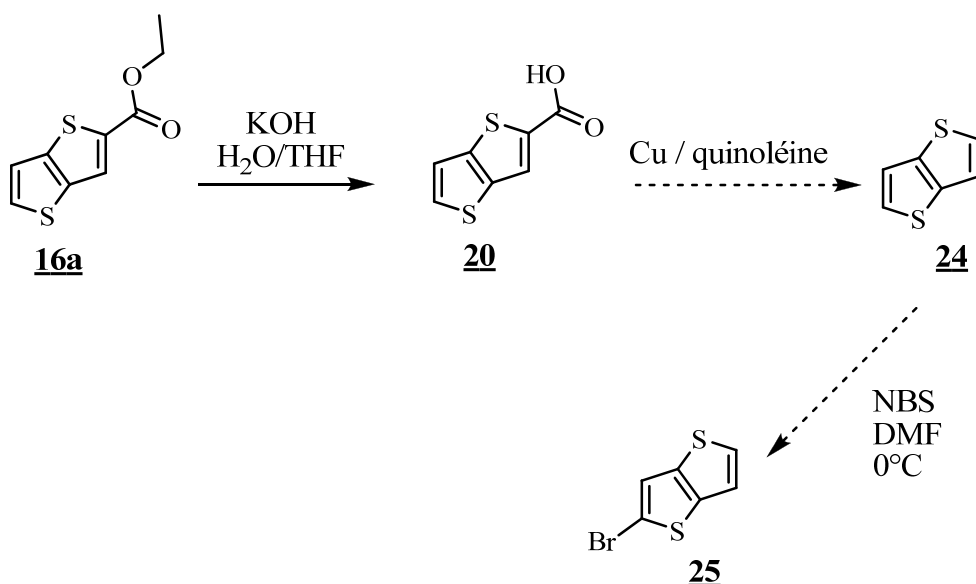


Schéma 38

1.2.2. Saponification du thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle

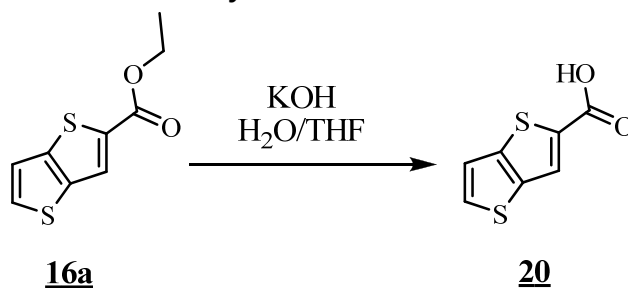


Schéma 39

De nombreuses conditions opératoires sont décrites dans la littérature. Les bases utilisées sont pour la majorité d'entre elles la soude ou la potasse. En ce qui concerne le solvant, il s'agit le plus souvent de l'eau mais il n'est pas rare non plus de trouver un système binaire tel qu'un mélange H₂O/THF (50/50). Ce type de conditions est surtout utilisé quand l'ester à saponifier est très peu soluble dans l'eau à reflux. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux de quelques heures à plusieurs jours. Dans notre cas, nous avons préféré utiliser la potasse dans un mélange eau/THF (50/50). Au bout de 3 heures, la réaction est terminée. Nous avons isolé l'acide avec un rendement de 90%.

*Remarque : Il a été aussi possible d'obtenir l'acide **20** par une autre méthode que nous avons décrite dans la partie précédente (voir 1.3. Préparation du thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carboxylate de méthyle).*

1.2.3. Changement d'orientation

Nous avons observé des problèmes au sujet d'une réaction de bromation lors d'une étude préliminaire.

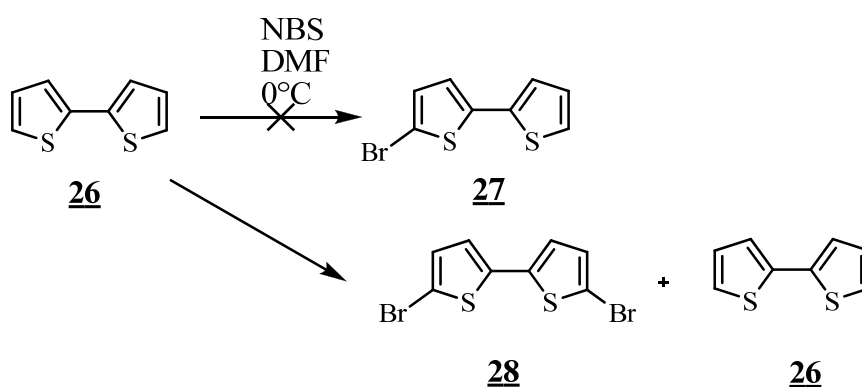


Schéma 40

L'objectif de ce test est de voir si la mono-bromation d'un système symétrique est réalisable. Nous avons mis en présence le 2,2'-bithiophène et le NBS (1 équivalent) dans du DMF à 0°C. Après plusieurs heures d'agitation, la réaction ne semble plus évoluer. Le milieu réactionnel est traité puis le produit brut est analysé en RMN du proton. Le spectre indique la présence de deux produits en quantité égale. Le premier correspond au produit de départ, l'autre a été

identifié comme le produit de di-bromation. La littérature fait peu mention de la mono-bromation du 2,2'-bithiophène. Bäuerle⁴² décrit le produit de mono-bromation et seule la température différencie nos conditions des siennes. Nous avons décidé de ne pas aller plus loin dans cette voie. Le 5-bromo-2,2'-bithiophène étant commercial, il est inutile de perdre trop de temps à le préparer. Cela nous permet aussi de remettre en question notre approche pour la préparation du 2-bromo-thiéno[3,2-*b*]thiophène. Nous allons insérer l'atome de brome plus tôt dans la suite réactionnelle, avant la réaction de saponification.

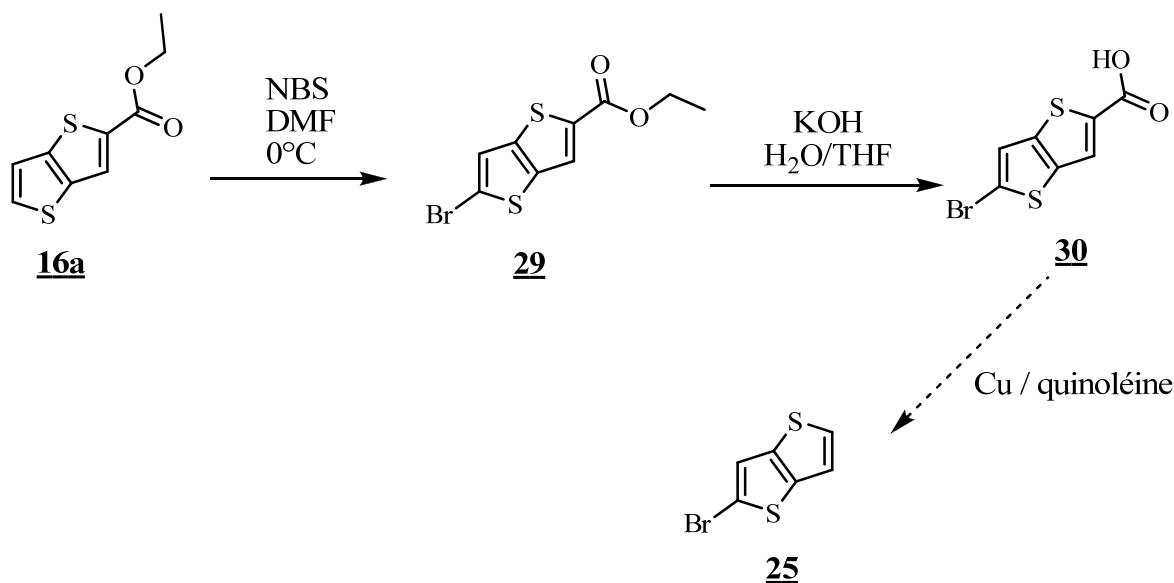


Schéma 41

1.2.4. Réaction de bromation

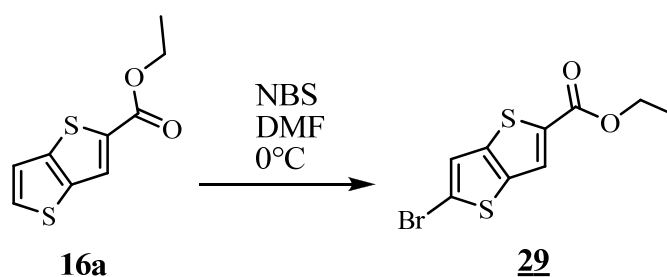


Schéma 42

⁴² Bäuerle, P.; Würthner, F.; Götz, G.; Effenberg, F. *Synthesis* **1993**, 11, 1099

Nous avons réalisé la réaction dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment et avons isolé le produit de bromation avec un rendement de 51 %.

1.2.5. Réaction de saponification



Schéma 43

La réaction est réalisée dans des conditions standards de saponification. L'acide est isolé avec un rendement de 72 %.

La décarboxylation de l'acide obtenu devrait conduire au composé attendu.

1.3. Conclusion

Nous venons de voir la préparation du système thiéno[3,2-*b*]thiophénique. Le 5-bromo- thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde a été préparé en quantité suffisamment importante pour la suite de notre étude. Le rendement global de la suite réactionnelle est de 34 %. Différentes réactions de couplage puis de condensation de type Knoevenagel sont décrites ultérieurement grâce à ce dernier.

Par manque de temps, nous n'avons pu terminer la préparation du 2-bromo-thiéno[3,2-*b*]thiophène. La suite de cette synthèse est reprise dans les perspectives et suites éventuelles à donner à cette étude.

2. Préparation du 2-bromo-thiéno[2,3-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde

2.1. Etude des différentes voies de synthèses envisageables

En nous basant sur le « savoir-faire » du laboratoire, nous avons envisagé deux voies afin de synthétiser le 5-bromo-thiéno[2,3-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde (schéma 44).

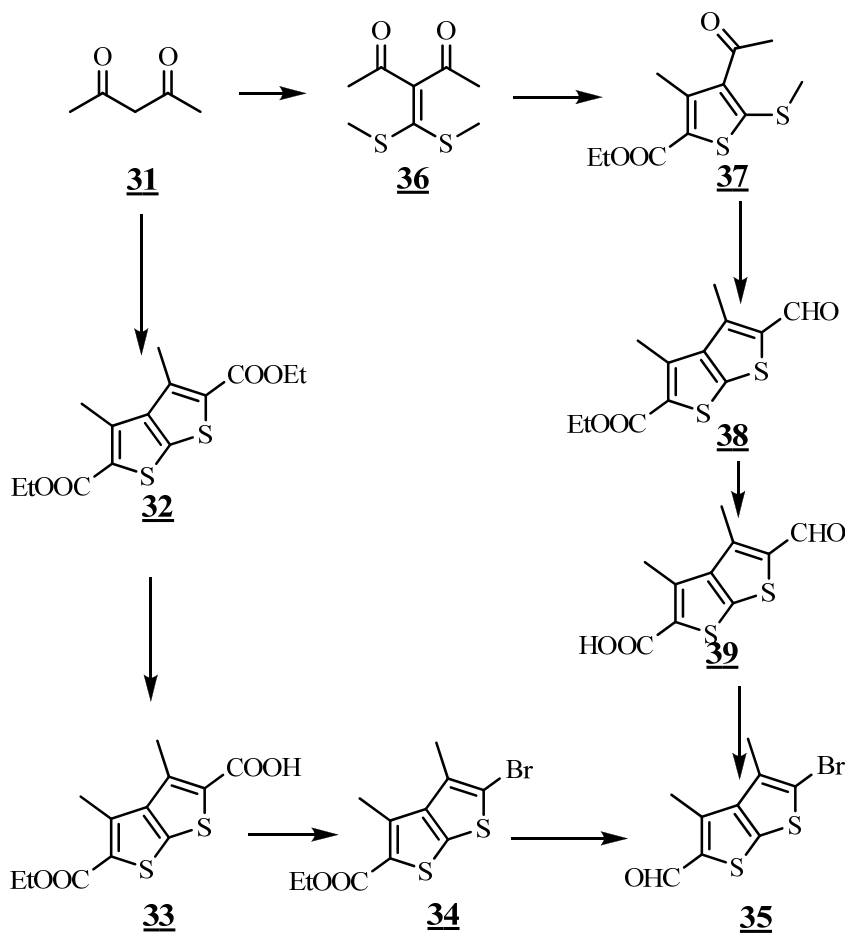


Schéma 44

De précédents travaux au laboratoire⁴³ ont permis de préparer le thiénothiophène **32** en une étape à partir de pentane-2,4-dione **31**. Il est possible d'envisager alors une mono-

¹ (b) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synthesis* **2003**, 5, 735

⁴³ Comel, A.; Kirsch, G. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, 38, 1167

saponification du diester **32**, suivie d'une réaction de bromation décarboxylative. Pour finir, nous pouvons imaginer une réduction de la fonction ester restante sur le produit **34** pour obtenir le composé final **35**.

L'autre voie envisagée fait intervenir d'autres travaux effectués au laboratoire^{1b}. A partir du même produit de départ, nous pouvons préparer le cétène dithioacétal **36** et former le premier cycle thiophénique **37** en présence de thioglycolate de méthyle. L'utilisation de sulfure de sodium puis de chloracétaldéhyde devrait permettre l'obtention du thiénothiophène **38**. A ce stade, il ne reste plus qu'à saponifier l'ester méthylique puis de réaliser une bromation décarboxylative.

2.2. Voie A

2.2.1. Préparation du thiénothiophène

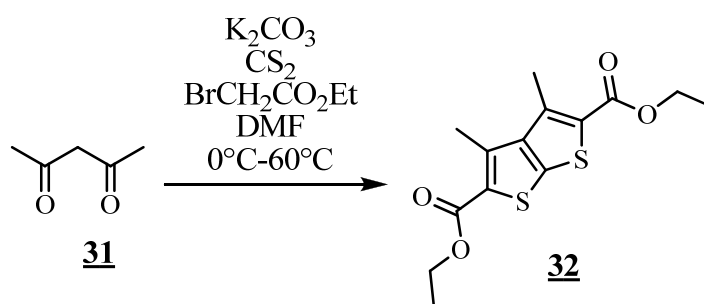


Schéma 45

En nous basant sur d'anciens travaux de notre laboratoire, nous avons trouvé la possibilité de préparer différents thiéno[2,3-*b*]thiophènes symétriques. Du sulfure de carbone et du bromoacétate de méthyle sont ajoutés successivement à un mélange de pentane-2,4-dione et de carbonate de potassium dans le diméthylformamide. Le thiéno[2,3-*b*]thiophène symétrique **32** est isolé avec un rendement moyen de 50%.

2.2.2. Réaction de monosaponification

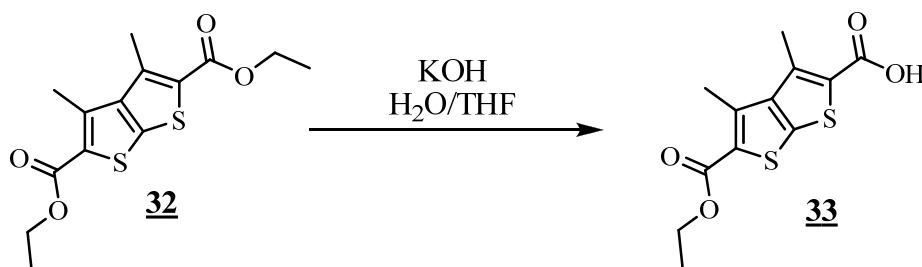
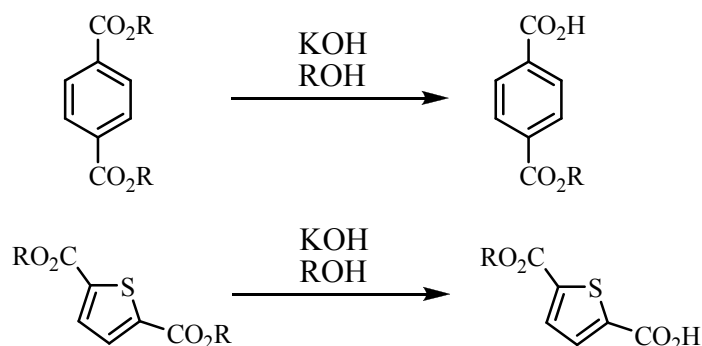


Schéma 46

Nous nous sommes inspirés de travaux récents au sein de notre laboratoire pour cette étape. Elodie Chenot⁴⁴ a décrit dans son mémoire de doctorat une méthode pour faire la mono saponification d'un diester aromatique et hétéroaromatique. Elle a notamment décrit la mono saponification de téréphtalates en monoesters de l'acide téréphtalique ainsi que celle de thiophène-2,5-dicarboxylates en monoesters correspondant (cf. schéma 47).



R= Me, Et, Pr, i-Pr, Bu

Schéma 47(forme acide !!!)

Les rendements qu'elle obtient sont assez bons dans l'ensemble, compris entre 60 et 80 % en série aromatique et entre 50 et 70 % pour la série thiophénique. Dans notre cas, nous avons préféré substituer le méthanol par un mélange 50/50 d'eau et de THF. Le résultat obtenu est une meilleure solubilité du produit de départ. Le mélange est chauffé à reflux et un équivalent

⁴⁴ (a) Chenot, E.D.; *Thèse doctorat*, Université de Metz (b) Chenot, E.-D.; Bernardi, D.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synthetic Communications* **2007**, 37, 483

de potasse est ajouté. Après évaporation du THF, la phase aqueuse est acidifiée et le solide ainsi obtenu est filtré sur Büchner. L'acide est isolé avec un rendement moyen de 51 %, cependant nous n'avons pas cherché à optimiser ce résultat dans l'immédiat. Notre principal objectif est la préparation du thiénothiophène **35**.

2.2.3. Bromation décarboxylative

La littérature est très pauvre en ce qui concerne les réactions de bromation décarboxylative. Il est plus courant de trouver des méthodes pour obtenir des acides à partir de dérivés bromés. Cependant, Berman⁴⁵ décrit cette réaction sur des dérivés aromatiques tel que l'acide anisique.

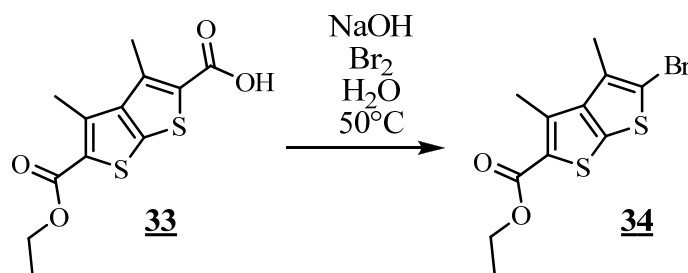


Schéma 48

L'acide **33** est mis en présence de soude puis il est chauffé à 50°C. Le brome est ajouté goutte-à-goutte. Au cours de l'addition, un précipité se forme et un dégagement gazeux est observable. Après addition, le milieu réactionnel est agité jusqu'à ce que le dégagement gazeux cesse (environ une dizaine de minutes). Après retour à température ambiante, le solide est filtré puis séché. Le bromo-thiénothiophène **34** est obtenu avec un bon rendement de 80 %.

La suite de cette voie de synthèse est reprise dans les perspectives.

⁴⁵ Berman, J.D.; Price, C.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5474

2.3. Voie B

En parallèle à la première voie, nous avons développé une autre méthode afin de préparer le thienothiophène **35**. Nous avons envisagé la formation successive des cycles afin d'obtenir un système condensé non symétrique. Par la suite, nous n'avons plus qu'à transformer l'un des groupements pour arriver au produit final.

2.3.1. Préparation du cétène dithioacétal **36**

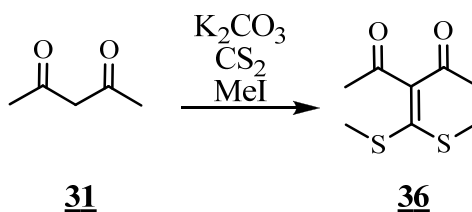


Schéma 49

En faisant réagir successivement du carbonate de potassium, du sulfure de carbone puis de l'iodure de méthyle sur la pentane-2,4-dione, nous obtenons le cétène dithioacétal **36** avec un rendement moyen de 51 %.

2.3.2. Synthèse du système thiénothiophénique

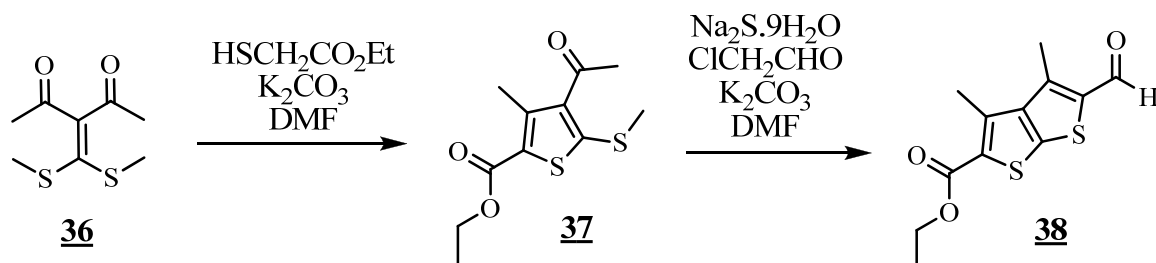


Schéma 50

Le thiénothiophène est obtenu en deux étapes. Dans un premier temps, nous formons le premier cycle thiophénique en mettant le cétène dithioacétal **36** en présence de thioglycolate de méthyle en milieu basique. L'utilisation d'un seul équivalent de thioglycolate dans un milieu dilué (environ 0,5 M) conduit à la formation du produit attendu avec un excellent rendement de 90 % sans présence de produit secondaire.

Par la suite, nous avons fait réagir du sulfure de sodium nonahydraté et du chloroacétaldéhyde sur le thiophène **37**. Le rendement en revanche est très faible (10 %). La littérature^{1b} décrit la même réaction avec le même réactif conduisant à un rendement de 60 %.

2.3.3. Saponification et bromation décarboxylative

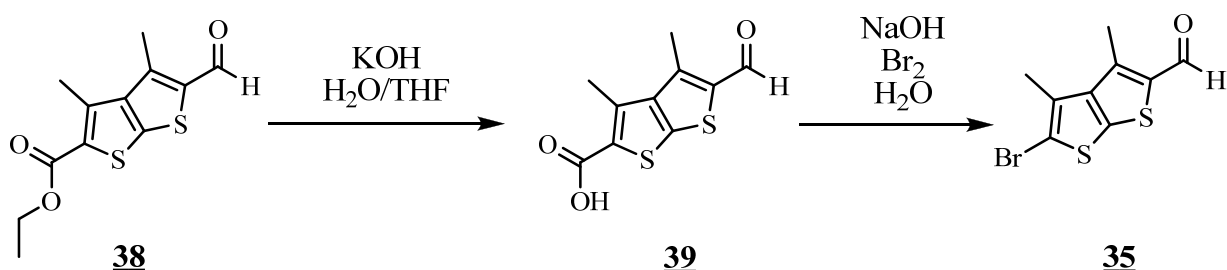


Schéma 51

Nous n'avons trouvé aucune référence traitant la saponification d'un produit de départ tel que le nôtre. En règle générale, la fonction aldéhyde est protégée pour ensuite travailler sur les autres groupements fonctionnels. Avant de réaliser cette étape de protection, nous avons testé la résistance de la fonction aldéhyde à nos conditions de saponification. Les résultats préliminaires ont été très encourageants. Afin de limiter une quelconque réaction sur l'aldéhyde, nous avons utilisé les conditions opératoires d'une monosaponification de diesters. En reprenant donc les conditions décrites précédemment, nous avons pu isoler l'acide **39** tout en conservant intacte la fonction aldéhyde. Le rendement n'est que de 30 % mais nous pouvons envisager de l'améliorer en modifiant légèrement les conditions initiales. La base peut par exemple être ajoutée goutte-à-goutte et non en une fois, nous pouvons aussi changer de solvant... Au final, nous n'avons pas besoin de protéger l'aldéhyde, nous évitons ainsi deux étapes supplémentaires.

Enfin, la dernière étape est une réaction de bromation décarboxylative. La précédente utilisation de cette méthode a donné satisfaction pour le composé **34**. En revanche, avec le composé

39, nous n'avons pu isoler le produit final 35 qu'avec un rendement extrêmement faible, de l'ordre de 1 %. Le reste du réactif de départ a été récupéré. Par manque de temps, il a été impossible d'améliorer cette ultime étape ni d'essayer une autre méthode.

2.4. Conclusion

Nous avons vu deux voies de synthèse différentes pour préparer 2-bromo-thiéno[2,3-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde. La première n'a pu être menée à son terme par manque de temps, mais la dernière étape ne devrait pas poser de problème. En ce qui concerne la deuxième voie, nous l'avons menée à bien. Le thiénothiophène 35 a été isolé mais pas en quantité suffisante pour réaliser les réactions de couplage. Une dernière phase de développement devrait permettre d'obtenir ce produit avec un rendement global satisfaisant.

Partie 4 : Préparation des Thiénopyrroles

A l'heure actuelle, le motif thiénopyrrole est constitutif de composés ayant une activités biologique⁴⁶ ou des propriétés optiques dans le domaine des matériaux⁴⁷.

La première synthèse de thiénopyrrole décrite dans la littérature date de 1957⁴⁸. Snyder a préparé le thiéno[3,2-*b*]pyrrole par une cyclisation réductive de l'acide 3-nitro-2-thiénylpyruvique suivie par une décarboxylation de l'acide 5-thiéno[3,2-*b*]pyrrole-carboxylique. Le développement des thiénopyrroles se poursuit depuis lors. Actuellement, 3 isomères dits “*b*” (**40**, **41** et **42**), 2 de type “*c*” (**43** et **44**) et un qui est considéré comme “*non-classifié*” (**45**) à cause de sa structure électronique inhabituelle sont décrits dans la littérature.

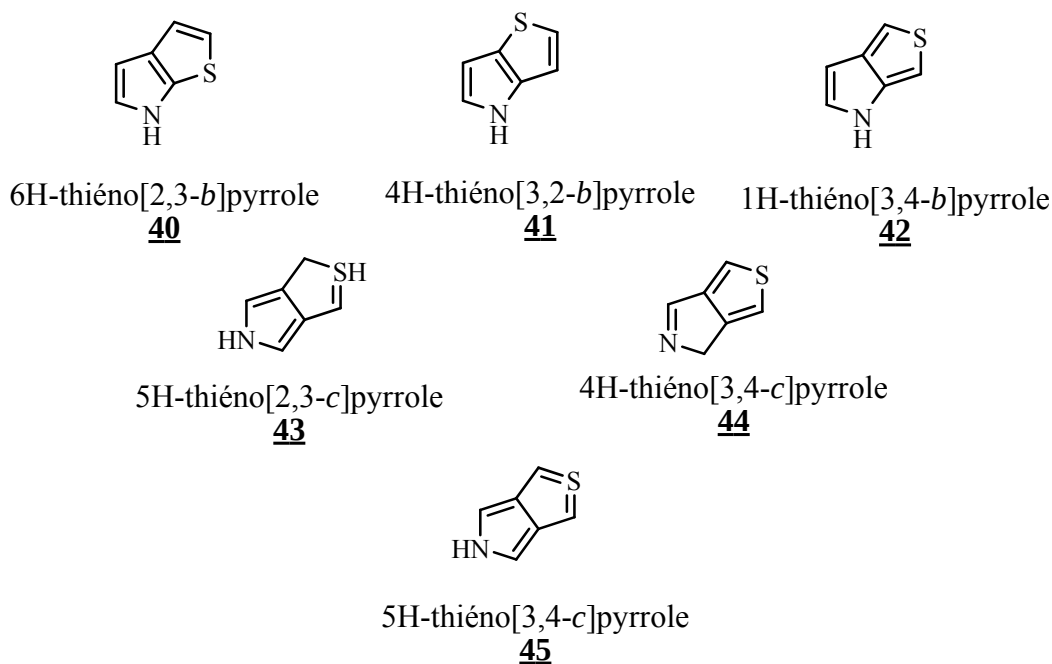


Schéma 52

⁴⁶ (a) Blair, J.B.; Marona-Lewicka, D.; Kanthasamy, A.; Lucaites, V.L.; Nelson, D.L.; Nichols, D.E. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1106 (b) Srinivasan, S.; Schuster, G.B. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3657 (c) Lee, D.J.; Kim, K.; Park, Y.J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 873

⁴⁷ Krayushkin, M.M.; Yarovenko, V.N.; Semenov, S.L.; Zavarzin, I.V.; Ignatenko, A.V.; Martynkin, A.Yu.; Uzhinov, B.M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3879

⁴⁸ Snyder, H. R.; Carpino, L. A.; Zack, J. F.; Mills, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2556

Les applications pour les systèmes thiénopyrroliques sont majoritairement dans le domaine pharmaceutique⁴⁹. Depuis très longtemps, les indoles sont connus pour leurs propriétés biologiques. Nous pouvons citer par exemple la N,N-diméthyltryptamine (DMT) comme antagoniste de la sérotonine, la pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-c]pyrimidine comme agent potentiellement anti-tumoral ou encore les indole-2-carboxamides comme antagonistes des récepteurs NR/2B du N-méthyl-D-aspartate⁵⁰.

En dehors de leur intérêt biologique, les thiénopyrroles se retrouvent dans des structures optiquement actives comme des photochromes⁶². Irie⁵¹ évoque l'utilisation de composés photochromes thermiquement stables avec les 1,2-dihétaryléthènes comme matériaux à mémoire optique. Suite à une radiation lumineuse, il se formerait une liaison covalente entre deux motifs hétérocycliques, cette liaison se cassant en présence d'une autre radiation lumineuse de longueur d'onde différente.

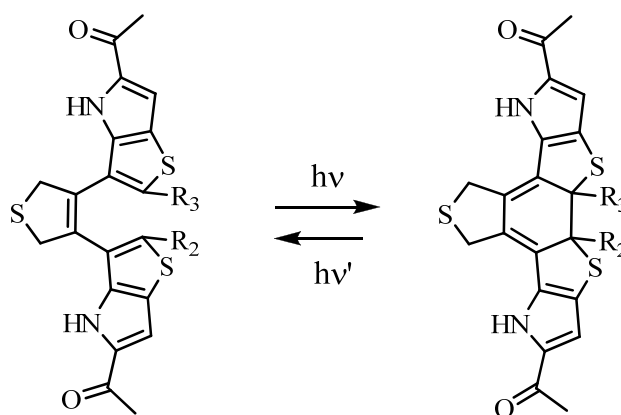


Schéma 53

Cependant, nos recherches bibliographiques n'ont pas permis de trouver d'études dans le domaine de l'optique non linéaire. A contrario, des études avec le pyrrole, le thiophène et des

⁴⁹ Ilyin, A.; Dmitrieva, I.G.; Kustova, V.A.; Manaev, A.V.; Ivachtchenko, A.V. *J. Comb. Chem.*, **2007**, 9, 96

⁵⁰ Borza, I.; Bozó, É.; Barta-Szalai, G.; Kiss, C.; Tárkányi, G.; Demeter, Á.; Gáti, T.; Háda, V.; Kolok, S.; Gere, A.; Fodor, L.; Nagy, J.; Galgóczy, K.; Magdó, I.; Ágai, B.; Fetter, J.; Bertha, F.; Keserü, G.M.; Horváth, C.; Farkas, S.; Greiner, I.; Domány G. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 901

⁵¹ (a) Irie, M. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1685 (b) Krayushkin, M. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, 37, 15

systèmes thiénothiophéniques sont reportées dans la littérature⁵². N'ayant donc aucune référence, nous avons choisi de préparer des isostères du 5-bromo-thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde. Deux produits sont possibles, le 4H-5-bromo-thiéno[3,2-*b*]pyrrole-2-carbaldéhyde et le 4H-2-bromo-thiéno[3,2-*b*]pyrrole-5-carbaldéhyde (schéma 54).

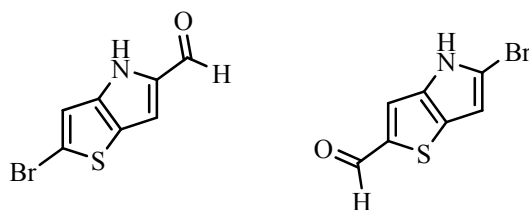


Schéma 54

⁵² (a) Batista, R.M.F.; Costa, S.P.G.; Malheiro, E.L.; Belsley, M.; Raposo, M.M.M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 4258 (b) Raposo, M.M.M.; Sousa, A.M.R.C.; Kirsch, G.; Cardoso, P.; Belsley, M.; Gomes, E.M.; Fonseca, A.M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3681 (c) Li, Q.; Lu, C.; Zhu, J.; Fu, E.; Zhong, C.; Li, S.; Cui, Y.; Qin, J.; Li, Z. *J. Phys. Chem.* **2008**, 15, 4545 (d) Delgado, M.C.R.; Casado, J.; Hernandez, V.; Lopez, T.; Jesus, N.; Villacampa, B.; Raimondi, A.J.M.; Blanchard, P.; Roncali, J. *J. Phys. Chem. C* **2008**, 112, 3109 (e) Liu, Y.; Zhou, J.; Wan, X.; Chen, Y. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5209 (f) Chang, Y.J.; Chow, T.J. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4726

1. Schéma de synthèse

Peu de méthodes sont décrites dans la littérature afin de préparer des systèmes thiénopyrroliques. Les plus couramment utilisées⁵³ sont décrites dans le schéma 55.

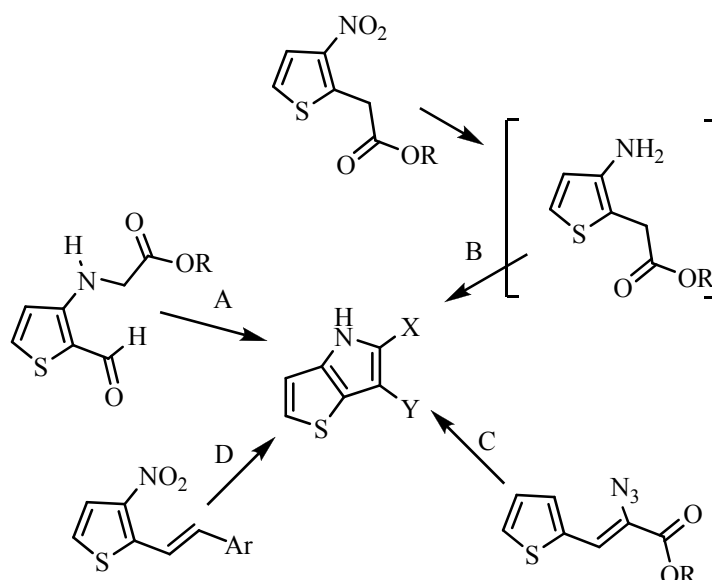


Schéma 55

La première méthode consiste en une condensation d'une amine à proximité d'un groupement carbonyle sur le thiophène. Cette méthode est illustrée par les voies A et B. Dans le cas de la réaction A, une base forte telle que de l'éthanolate de sodium permet la cyclisation en thiénopyrrole. Pour le cas B, la réduction du groupement nitro avec du chlorure d'étain forme un intermédiaire instable qui se cyclise spontanément en thiénopyrrole.

La seconde fait intervenir les nitrènes. Par exemple, l'utilisation de triéthyl phosphite sur des 3-nitro-3-styryl-thiophènes permet la formation de thiénopyrroles. Cette réaction est illustrée par la voie C. Enfin, il est aussi possible d'utiliser des 2-azido-acrylates qui, par simple chauffage, permettent d'obtenir le produit voulu. Cette cyclisation, représentée par la voie D, est aussi connue sous le nom de réaction d'Hemmettsberger.

⁵³ Lee, D.J.; Kim, K.; Park, Y.J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 873

Notre choix s'est porté sur cette dernière voie pour la bonne raison que le thiophène-2-carbaldéhyde est commercial et que la préparation d'azido acétate d'éthyle est bien connue au laboratoire.

2. Voies de synthèse

Suite à une condensation de type Knoevenagel entre l'aldéhyde **46** et l'azido-acétate d'éthyle, l'azido-acrylate **47** est obtenu. Ensuite, un simple chauffage suffit pour que la fonction azido donne le nitrène qui va réagir sur le thiophène pour former le système condensé. Les rendements annoncés dans les différentes publications sont bons, voire excellents. C'est ainsi que nous avons décidé d'utiliser cette méthode pour former notre système thiénopyrrolique. La suite réactionnelle que nous avons envisagée pour l'obtention du produit final est décrite sur le schéma 56.

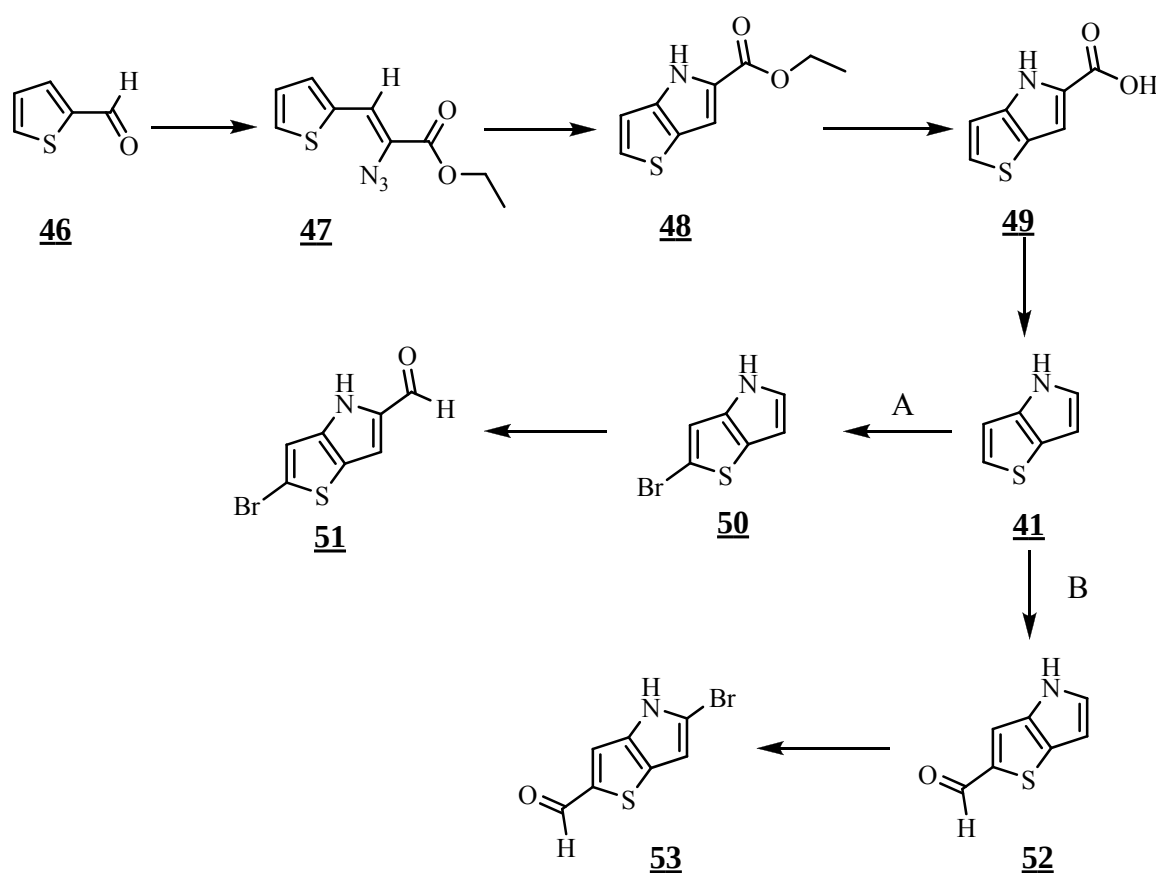


Schéma 56

La première étape va consister en une réaction de condensation de l'azido acétate d'éthyle sur le thiophène-2-carbaldéhyde. Le composé obtenu est ensuite chauffé dans le xylène pour donner le thiénopyrrole **48**. Ce dernier va subir une réaction de saponification puis être décarboxylé. A partir de là, nous pouvons soit réaliser une réaction de bromation sur le cycle thiophénique (voie A), soit une réaction de formylation (voie B). A partir du composé **50**, nous pouvons effectuer une réaction de formylation et ainsi obtenir le thiénopyrrole **51**. En utilisant le composé **52** dans une réaction de bromation, nous pouvons obtenir le thiénopyrrole **53**.

3. Réaction de Hemmetsberger

La réaction d'Hemmetsberger se divise en deux étapes bien distinctes. La première est une étape de condensation, la suivante est une cyclisation intramoléculaire.

3.1. Condensation

Avant de procéder à la réaction de condensation, nous avons préparé l'azido acétate d'éthyle. Ce produit est commercial mais peut facilement être obtenu en suivant la méthode décrite par Roy *et al.*⁵⁴. Elle consiste à mettre en présence du bromoacétate d'éthyle avec de l'azoture de sodium en milieu alcoolique. Après une heure à reflux, l'éthanol est évaporé doucement puis la phase organique est isolée après lavage. Le produit est obtenu pur avec un rendement de 92 % et peut donc être condensé sur un 2-formyl-thiophène (cf. schéma 57).

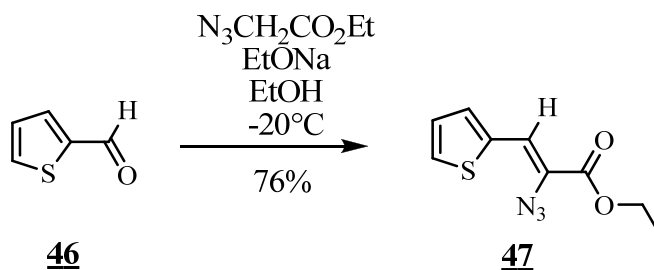


Schéma 57

⁵⁴ Roy, P.; Boisvert, M.; Leblanc, Y. *Org. Synth.* **2007**, *84*, 262

Pour commencer, quatre équivalents d'éthanolate de sodium sont fraîchement préparés par réaction entre du sodium et de l'éthanol anhydre. La solution est ensuite refroidie entre -20 et -30°C. Le thiophène-2-carbaldéhyde est mélangé avec quatre équivalents d'azido-acétate d'éthyle et de l'éthanol. Le mélange est ajouté lentement (environ 2 heures) à la solution d'éthanolate de sodium. Le réacteur est ensuite recouvert de papier aluminium afin de limiter l'effet de la lumière. Le mélange réactionnel doit alors prendre une couleur jaune-orangé accompagnée par un faible dégagement gazeux. Une fois l'ajout terminé, le réacteur est placé à 0°C pendant une nuit. Après avoir été décomposé par une solution saturée de chlorure d'ammonium, le composé **47** est immédiatement filtré puis séché à l'abri de la lumière. Le rendement obtenu atteint les 76%.

3.2. Cyclisation

L'étape de cyclisation ne pose pas de problème à mettre en œuvre. Dans la plupart des cas, dans la littérature,^{53, 54} elle se fait en milieu dilué. L'une des explications la plus plausible est la volonté de minimiser, voire empêcher, la formation de produits secondaires tels que des oligomères.

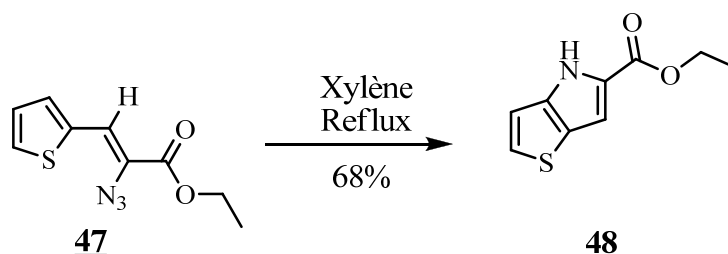


Schéma 58

L'azido-acrylate **47** est dissous dans du xylène à une concentration de $6,0 \cdot 10^{-2}$ M, le tout est chauffé durant une heure. Après que la température soit descendue à 0°C, le thiénopyrrole est récupéré par filtration. Le rendement obtenu (68%) est du même ordre que ceux donnés dans la littérature⁵⁵ (65-69%).

⁵³ Lee, D.J.; Kim, K.; Park, Y.J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 873

⁵⁴ Roy, P.; Boisvert, M.; Leblanc, Y. *Org. Synth.* **2007**, 84, 262

⁵⁵ Welch, M.; Phillips, R.S. *Heterocyclic Comm.* **1999**, 5, 305

3.2.1. Optimisation

Nous avons voulu voir s'il était possible d'augmenter la concentration ainsi que diminuer le temps de réaction par l'utilisation des micro-ondes.

Dans un premier temps, nous avons réalisé différentes expériences durant un temps donné tout en conservant la concentration initiale de $6,0 \cdot 10^{-2}$ M. Les durées ont été de 5, 10, 15, 20, 30 et 45 minutes à une puissance constante de 250 W. Au bout de 20 minutes, il n'y a plus de produit de départ. Le rendement reste inchangé et nous n'avons pas observé la formation de produits secondaires.

Dans un deuxième temps, nous avons fait varier la concentration de la solution. Nous avons réalisé 9 échantillons à des concentrations de 0,07 à 5 mol.L^{-1} . Jusqu'à une concentration molaire, les rendements sont quasiment identiques (compris entre 65 et 70%). Les produits bruts ne présentent aucune trace de produit secondaire et n'ont nul besoin de purification. En revanche, au-delà de cette valeur les rendements chutent, mais aucune trace de produits secondaires n'a été observée.

Au terme de cette étude, nous avons déterminé des conditions optimales de cyclisation, à savoir une puissance constante de 250 W durant 20 minutes à une concentration maximale de 1 mol.L^{-1} .

3.2.2. Validation sur une autre série

Afin de valider notre étude, nous avons appliqué nos conditions à d'autres thiophènes portant en position 5 un groupement phényl *para* substitué. Dans un premier temps, nous avons préparé les azido-acrylates **54** correspondant à partir de 5-aryl-thiophène-2-carbaldéhydes.

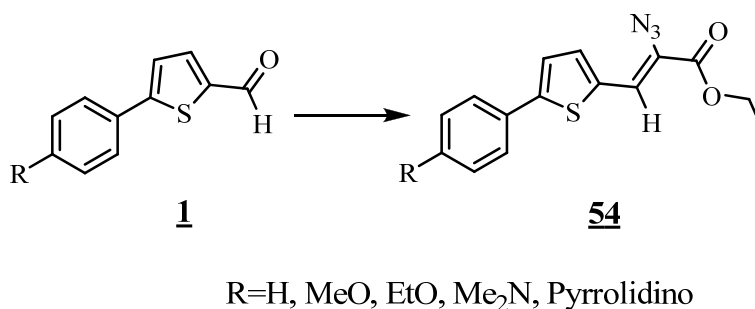


Schéma 59

Tableau 13

R	Numéro	Rendement
H	54a	70
OMe	54b	62
OEt	54c	77
Me ₂ N	54d	X
Pyrrolidino	54e	X

Nous avons réutilisé les mêmes conditions opératoires que précédemment mais, de façon surprenante, aucune condensation n'a été observée dans le cas où un groupement amino était présent en para du cycle aromatique. Ceci est d'autant plus surprenant que cette même condensation s'effectue de façon satisfaisante pour les autres composés désirés.

Avant de modifier quoi que ce soit dans le protocole expérimental, nous avons cherché dans la littérature des molécules "voisines" de celles que nous tentions de préparer, à savoir un groupement amino sur un cycle (hétéro)aromatique. La littérature ne rapporte malheureusement qu'un exemple de molécule similaire portant un groupement nitro⁵⁰.

Nous avons décidé d'augmenter dans un premier temps la concentration en azido-acétate d'éthyle, celle de l'éthanolate de sodium ainsi que la température du milieu réactionnel, mais sans succès. Nous avons donc décidé de continuer la synthèse à partir des azido-acrylates obtenus **54a**, **54b** et **54c**.

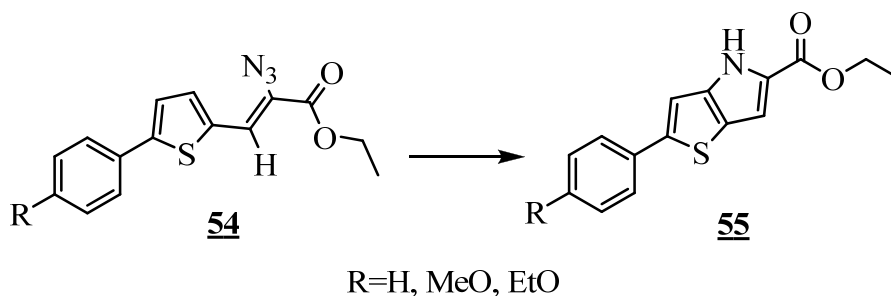


Schéma 60

⁵⁰ Borza, I.; Bozó, É.; Barta-Szalai, G.; Kiss, C.; Tárkányi, G.; Demeter, Á.; Gáti, T.; Háda, V.; Kolok, S.; Gere, A.; Fodor, L.; Nagy, J.; Galgóczy, K.; Magdó, I.; Ágai, B.; Fetter, J.; Bertha, F.; Keserü, G.M.; Horváth, C.; Farkas, S.; Greiner, I.; Domány G. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 901

Avant de réaliser les expériences aux micro-ondes, nous avons tout d'abord essayé la méthode de chauffage traditionnel avec une concentration de $6,0 \cdot 10^{-2}$ M. Ensuite, nous avons répété l'expérience en utilisant les conditions optimisées décrites précédemment. Les rendements sont identiques dans les deux cas, les produits n'ont nullement besoin d'être purifiés. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 14

R	Numéro	Rendement
H	<u>55a</u>	88
OMe	<u>55b</u>	93
OEt	<u>55c</u>	95

En conclusion, nous pouvons dire que l'optimisation de la méthode a été validée. Cette optimisation a permis de diminuer le temps de réaction d'un facteur 3 et d'augmenter la concentration d'un facteur 16. La production de produit secondaire n'est pas affectée et aucune baisse de rendement par rapport à un chauffage classique n'a été observée.

4. Saponification

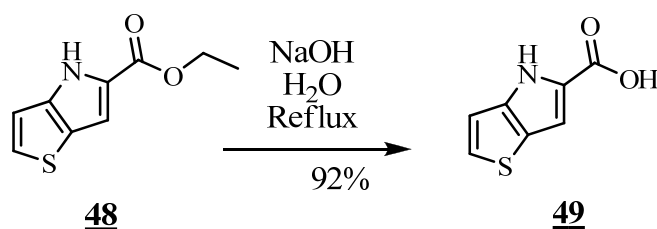


Schéma 61

Welch *et al.*⁵⁵ décrivent une méthode de saponification du composé qui nous intéresse. La réaction de saponification se déroule en milieu aqueux en présence de potasse. Avant de débiter le chauffage, le milieu réactionnel est biphasique, l'ester étant insoluble dans l'eau.

⁵⁵ Welch, M.; Phillips, R.S. *Heterocyclic Comm.* **1999**, 5, 305

A mesure que la température augmente, ce dernier se solubilise et la phase aqueuse prend une teinte jaune-orangé. La réaction est terminée à partir de l'instant où il n'y a plus de solide en suspension. Après retour à l'ambiante, la phase aqueuse est lavée à l'éther afin d'éliminer les éventuelles traces de produit de départ. L'acidification de la phase aqueuse par de l'acide chlorhydrique molaire permet de faire précipiter l'acide. Celui-ci est extrait avec de l'éther pour des raisons pratiques. L'acide thieno[3,2-*b*]pyrrole-2-carboxylique **49** est obtenu avec un rendement de 92 %, relativement proche de la valeur donnée dans la littérature (85 %).

Cette voie de synthèse n'a pas pu être développée davantage, mais cette piste est un premier élément pour les perspectives à donner à ce travail.

Partie 5 : Réactions de couplage

Plusieurs caractéristiques font des réactions catalysées par le palladium⁵⁶ des voies de synthèse particulièrement utiles en chimie organique. Tout d'abord, le palladium montre une grande tolérance vis-à-vis de nombreux groupements fonctionnels comme les fonctions carbonyles et hydroxyles. Les réactions pallado-catalysées peuvent ainsi être réalisées sans avoir à protéger ces dernières. De plus, même si ces réactions doivent être mises en œuvre avec précaution, les catalyseurs et complexes de palladium sont généralement moins sensibles à l'oxygène et à l'humidité que les complexes de nickel. Enfin, le palladium est un métal noble, donc assez cher mais moins que le platine, le rhodium et l'osmium. Par ailleurs, il n'a jusqu'alors posé aucun problème de toxicité ce qui permet son utilisation dans de nombreux process industriels, d'autant plus que son recyclage est relativement aisé.

Il existe deux types de catalyseur au palladium : les complexes de Pd⁰ et ceux de Pd^{II}.

- Les complexes de Pd⁰ ont une structure d¹⁰ et quatre sites de coordination. Il existe deux complexes disponibles commercialement : le tétrakis(triphénylphosphine) palladium Pd(PPh₃)₄ et Pd₂(dba)₃-CHCl₃ (dba= dibenzylidèneacétone). Pd(PPh₃)₄ est relativement instable et se dégrade en présence de lumière et d'oxygène.
- Les composés de Pd^{II} sont plus stables et peuvent servir comme source de Pd⁰. Les plus courants sont le chlorure de palladium (PdCl₂), l'acétate de palladium (Pd(OAc)₂) et l'acétoacétate de palladium (Pd(acac)₂).

Les premières réactions de couplage utilisant du palladium ont été décrites en 1975 par l'équipe de Murahashi⁵⁷ pour le couplage de type Kumada. En 1977, Negishi⁵⁸ décrit une

⁵⁶ Tsuji. *J. Palladium Reagents and Catalysts-Innovations in Organic Synthesis* (Wiley), pp. 1-5

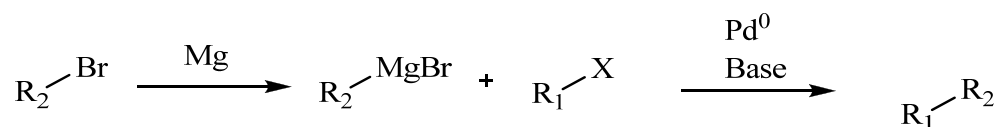
⁵⁷ Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S.I. *J. Org. Chem.* **1975**, *91*, C39

⁵⁸ King, A.O.; Okubkado, N.; Negishi, E.I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683

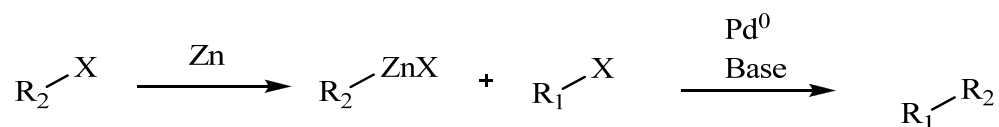
autre méthode de couplage faisant intervenir des organozinciques à la place des organomagnésiens. Cette même année, Stille⁵⁹ publie ses travaux sur les dérivés de l'étain.

C'est en 1979 que Suzuki et Miyaura⁶⁰ ont décrit une nouvelle méthode. Ils ont remplacé avec succès les dérivés organométalliques par des dérivés du bore tel que des acides ou esters boroniques.

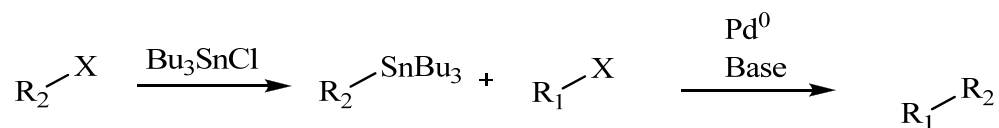
Couplage de Kumada



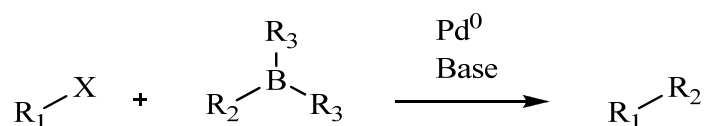
Couplage de Negishi



Couplage de Stille



Couplage de Suzuki



R₁: vinyl, aryl
 R₂: vinyl, aryl, alkyl
 R₃: OH, OR, alkyl
 X: I, OTf, Br, Cl

Schéma 62

⁵⁹Milstein, D.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636

⁶⁰Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437

- ✓ Le premier avantage de cette "substitution" concerne la stabilité des réactifs mis en jeu. Le réactif de Grignard ne peut être conservé et doit donc être préparé in situ tout comme les organozinciques ou stanniques. Les dérivés boroniques par contre sont très stables que ce soit vis-à-vis de la chaleur, de l'air ou de l'humidité. Ils peuvent se conserver relativement longtemps sans que leur réactivité diminue. De ce fait, de nombreux acides ou esters boroniques sont commerciaux.
- ✓ Le second avantage est la grande tolérance des groupements fonctionnels. Les organomagnésiens réagiront assez facilement sur les carbonyles, au contraire des acides ou esters boroniques.
- ✓ Troisièmement, le couplage de type Suzuki s'effectue suivant des conditions douces et surtout n'a nullement besoin que les solvants soient anhydres.
- ✓ Le quatrième avantage vient de la grande facilité à séparer les sous-produits inorganiques du bore du ou des produits de la réaction de couplage.
- ✓ Enfin, le dernier avantage, et non des moindres, est la faible toxicité des acides ou esters boroniques.

Au final, la réaction de couplage de Suzuki présente de nombreux avantages par rapport aux autres méthodes décrites dans la littérature. De plus, les différents rendements obtenus par l'équipe du Dr. Raposo⁶ avec cette méthode sont encourageants pour la suite de notre étude.

1. Préparation des différents acides boroniques

Lors de nos précédentes réactions de couplage, nous avons utilisé des acides boroniques commerciaux. Pour la suite de nos travaux, nous avons décidé de les préparer nous-mêmes. Ainsi, il nous a été possible d'obtenir les acides boroniques **12d** et **12e**. Nous nous sommes inspirés de notre précédente étude (chapitre 1) afin d'alkyler les 4-bromo-phénol et aniline. Les différentes réactions sont décrites dans le schéma ci-dessous.

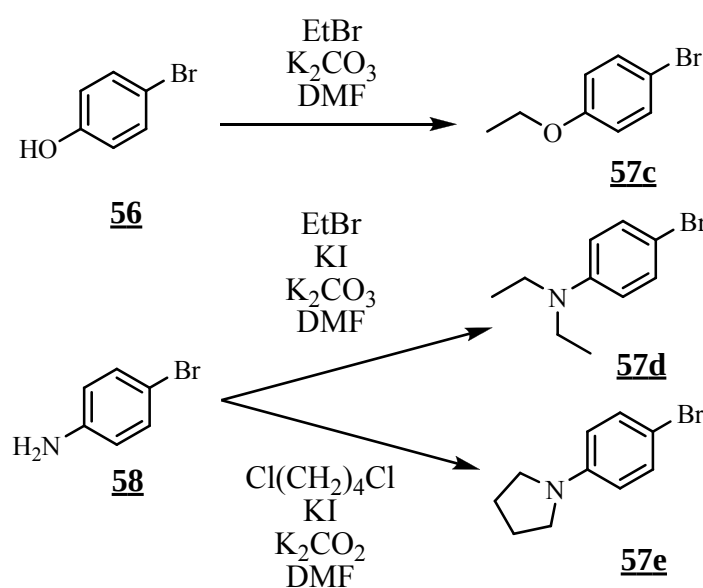


Schéma 63

Les produits sont obtenus avec d'excellents rendements compris entre 80 et 95 %. Par la suite, nous avons pris exemple sur les travaux de Percec⁶¹ *et al.* Ils décrivent une méthode de préparation d'acides phénylboroniques avec d'excellents rendements. Nous avons appliqué leurs conditions pour obtenir nos différents composés **12**.

⁶¹ Percec, V.; Bera, T.K.; De, B.B.; Sanal, Y.; Smith, J.; Holerca, M.N.; Barbolu, B. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2104

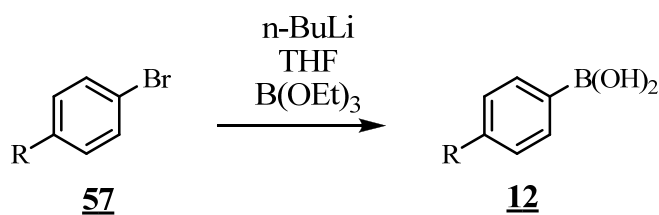


Schéma 64

Le n-BuLi est ajouté lentement à une solution de l'halogénure **57** dissous dans du THF sec à -78°C . Deux heures plus tard, nous avons ajouté du borate d'éthyle puis laissé l'agitation pendant une nuit entière. Le lendemain, le milieu réactionnel est décomposé sur une solution d'acide chlorhydrique 2 N.

Remarque : Il faut cependant faire attention au pH de la solution finale. Il est très important de l'ajuster à une valeur de 7 lorsque le groupement R est une amine. Dans le cas contraire, aucun produit n'est isolé. Il s'agit d'une particularité que Percec⁸² n'a pas précisée puisqu'il n'a pas travaillé sur de tels composés.

Les acides boroniques sont ensuite extraits à l'acétate d'éthyle. Après évaporation du solvant, les produits bruts obtenus sont repris dans du cyclohexane et les acides boroniques précipitent.

Les rendements sont excellents dans les cas où R est un groupement alkoxy. En revanche, il est faible pour le composé **12d** (35 %, R=Et₂N). Le composé **12e** (R=pyrrolidino) n'a pas pu être obtenu pur, il reste des traces de solvant dans ce dernier. Cela ne gêne en rien pour la suite réactionnelle mais nous empêche d'avoir accès à une valeur fiable du rendement.

2. Couplage de Suzuki

Dans une partie précédente, nous avons abordé la catégorie des réactions de couplage, en particulier le couplage de type Suzuki. Les résultats que nous avons obtenus pour la série des bithiophènes **2** étaient satisfaisants.

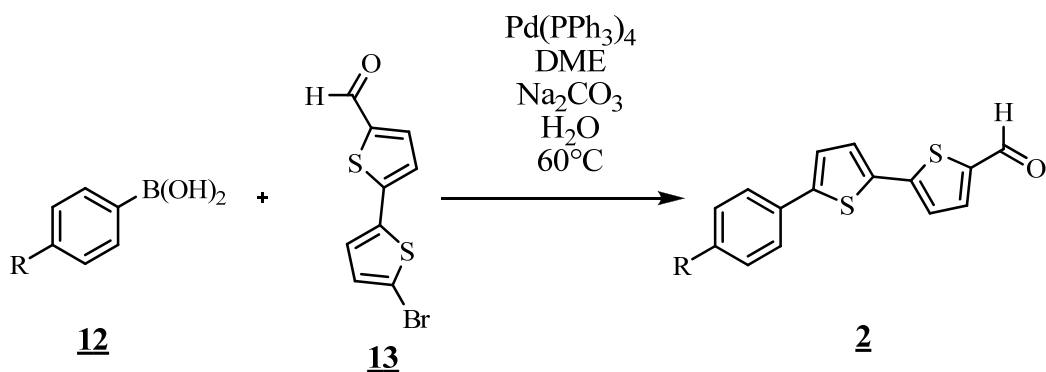


Schéma 65

2.1. 5-Aryl-thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde

En toute logique, nous avons réutilisé les mêmes conditions opératoires pour les nouveaux systèmes hétéroaromatiques. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux thiéno[3,2-*b*]thiophènes. Malheureusement, les résultats obtenus ont été bien moins bons que ceux attendus.

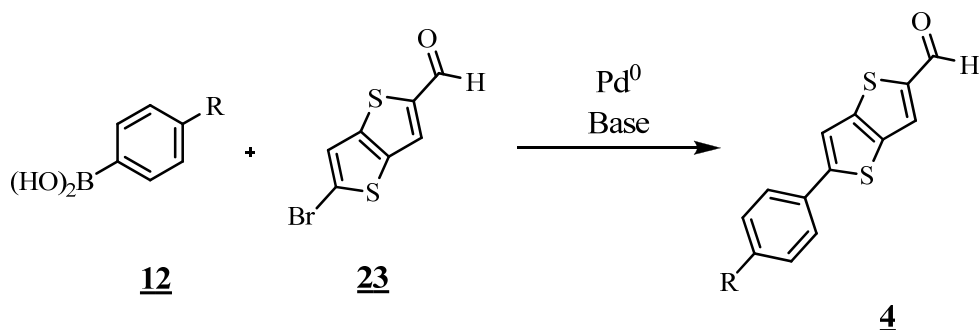


Schéma 66

Nous avons tout d'abord pensé que les faibles résultats provenaient de l'utilisation d'acides boroniques non commerciaux. En utilisant les acides boroniques commerciaux disponibles, nous avons obtenu les mêmes résultats. Au cours des différents essais, nous avons remarqué que le produit de départ n'est que peu soluble dans le DME. Après une rapide recherche dans la littérature⁵, il a été possible de trouver un solvant de substitution : le toluène.

En fin de compte, les conditions décrites par Quist *et al.*⁴ ont été appliquées à nos thiéno[3,2-*b*]thiophènes. Le temps de réaction a diminué de manière importante, passant de 4 heures à 1 heure dans le meilleur des cas et les rendements obtenus sont nettement meilleurs. L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau 15.

Tableau 15

R	Numéro	Temps de réaction méthode A (heure)	Rendement méthode A (%)	Temps de réaction méthode B (heure)	Rendement méthode B (%)
H	4a	24	35	1	80
MeO	4b	4	50	1	72
EtO	4c	4	85	1	79
NEt ₂	4d	4	36	1-2h	84
Pyrrolidino	4e	4	30	2	70

Méthode A : DME, 6% Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, H₂O / Méthode B : Toluène, 10% Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, H₂O, EtOH.

Comme nous pouvons le constater, les résultats obtenus avec la seconde méthode sont en général bien meilleurs. Une seule exception est à noter pour le composé **55c** (R=EtO) dont les rendements sont quasiment identiques pour l'une et l'autre méthode.

Remarque : Nous n'avons pas réalisé d'autres expériences pour comprendre d'où provenait l'augmentation des rendements. Il aurait été judicieux de changer une condition après l'autre pour passer de la méthode A à B.

⁴ (a) Raposo, M.M.M.; Fonseca, A.M.C.; Kirsch, G. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 4071 (b) Raposo M.M.M.; Sousa, A.M.R.C.; Ferreira, F.; Kirsch, G.; Belsley, M.; Gomes, E.M.; Fonseca, A.M.C. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 11991 (c) Raposo, M.M.M.; Sousa, A.M.R.C.; Fonseca, A.M.C.; Kirsch, G. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8249

⁵ Quist, F.; Van de Velve, C.M.L.; Didier, D.; Teshome, A.; Clays, K.; Sergeyev, S. *Dyes Pigments* **2009**, 81, 203

2.2. Aryl-bithiophènes

Suite aux problèmes rencontrés dans la partie précédente, il a été décidé de faire quelques essais préliminaires avec les deux méthodes. L'acide boronique utilisé a été l'acide 4-*N,N*-diéthylamino-phénylboronique **12d**. Notons aussi que le 5-bromo-2,2'-bithiophène **27** était commercial (ALDRICH).

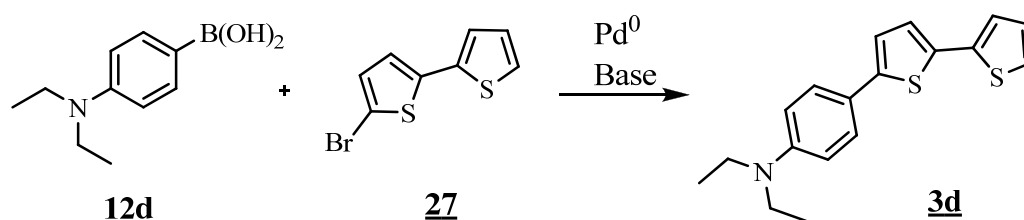


Schéma 67

Nous avons utilisé les deux conditions citées précédemment. Dans ce cas, le meilleur rendement a été observé avec la méthode A (65% contre 30% pour la méthode B). Il est intéressant de constater que le faible rendement de la méthode B correspond à peu près à celui obtenu avec le 5-(4'-*N,N*-diéthylamino-phényl)-thiéo[3,2-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde **4d** en utilisant la méthode A. Notons par contre que nous n'avons pas appliqué les deux méthodes à l'ensemble des produits ni étudié la reproductibilité des résultats.

Finalement, la méthode A a été appliquée à l'ensemble des acides boroniques **12a** à **12e**. Les résultats sont résumés dans le tableau 16.

Tableau 16

R	Numéro	Temps de réaction méthode A (heure)	Rendement méthode A (%)
H	3a	5	67
MeO	3b	3	24
EtO	3c	3	79
NEt ₂	3d	4	65
Pyrrolidino	3e	4	52

Les résultats sont dans l'ensemble satisfaisants, à l'exception du composé **12b**. La réaction n'a été effectuée qu'une fois et la répéter pourrait confirmer ou non ce résultat surprenant. Dans les autres cas, les rendements sont bons et similaires à ceux obtenus lors des différents couplages entre le 5-bromo-2,2'-bithiophène-5'-carbaldéhyde **13** et différents acides boroniques.

3. Conclusion

Nous venons de voir la préparation de différents acides boroniques ainsi que leur utilisation dans différentes réactions de couplage.

Les rendements obtenus avec la méthode A entre les dérivés boroniques et le 5-bromo-thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde **23** sont décevants. Par contre, en modifiant les conditions opératoires, nous avons plus que doublé le rendement dans la majorité des cas.

En ce qui concerne les réactions de couplage avec le 5-bromo-2,2'-bithiophène **27**, nous avons mis en évidence que la première méthode est celle qui donne les meilleurs résultats.

Il serait intéressant de préparer le 2-bromo-thiéno[3,2-*b*]thiophène **25**. En effet, nous avons vu que la méthode A convient mieux aux bithiophènes possédant ou non un groupement formyl et la méthode B aux thiénothiophènes. D'après ce constat, il est donc vraisemblable que la méthode B soit la plus adaptée pour les 2-aryl-thiéno[3,2-*b*]thiophènes. Cependant, seule l'expérimentation pourrait confirmer notre hypothèse.

Partie expérimentale

1. Généralités

1.1. Température de fusion

Les points de fusion (Pf), exprimés en degré Celsius (°C), ont été mesurés sur un Melting Point Appartus SMP3 ou sur un Gallenkamp Melting Point Appartus et ne sont pas corrigés

1.2. Spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les produits de synthèse sont caractérisés par RMN du proton et du carbone à 250 MHz (Bruker AC 250), 300 MHz (Varian Unity Plus Spectrometer) et 400 MHz (Bruker Avance III).

Les solvants utilisés (CDCl_3 ou DMSO-d_6) sont indiqués entre parenthèses.

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport à une référence interne (TMS).

Les abréviations utilisées :

s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; dd : doublet dédoublé ; m : multiplet

1.3. Infrarouge

Les spectres Infrarouge ont été réalisés sur un spectromètre IR à transformée de Fourier (Mattson 3000) et sur un BOMEM MB 104 à l'aide de pastilles de KBr ou en diluant les composés solides dans un peu de Nujol.

1.4. UV-Visible

Les spectres UV-Visible ont été obtenus sur un spectrophotomètre UV/2501PC.

1.5. Spectres de masse

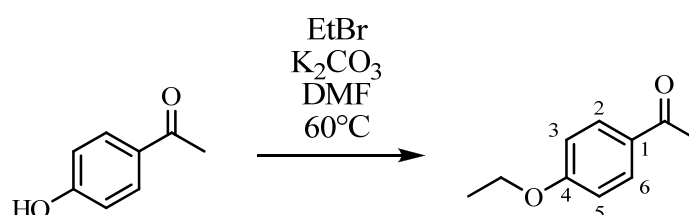
Les spectres de masse ont été réalisés au « C.A.C.T.I. Unidad de Espectrometria de Masas » à l'Université de Vigo (Espagne)

1.6. Analyses élémentaires

Les analyses élémentaires ont été réalisées sur un appareil Leco CHNS 932.

2. Synthèse des acétophénone.

2.1. 4-éthoxy-acétophénone **8c**



65,4 g de bromoéthane (0,6 mol) et 83 g de carbonate de potassium (0,6 mol) sont ajoutés à 68 g de 4-hydroxy-acétophénone (0,5 mol) dissous dans 250 mL de DMF. Le mélange est agité à 60°C pendant 24 heures, refroidi à température ambiante puis versé sur un mélange eau-glace. Le précipité est filtré sur Büchner, rincé abondamment à l'eau puis placé dans un dessiccateur pendant une nuit. 77 g de 4-éthoxy-acétophénone sont ainsi obtenus.

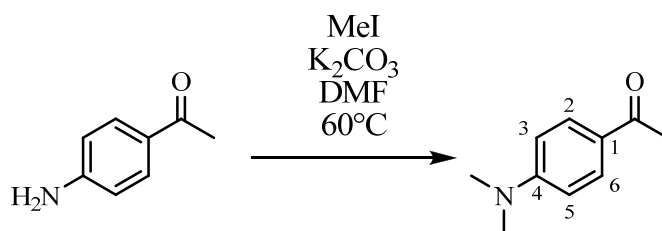
Solide rose pâle (94 %)

Pf : 38-39°C (lit.⁶² 34-38°C)

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,42 (t, 3H, J=5,1 Hz, OCH₂CH₃), 2,52 (s, 3H, COCH₃), 4,07 (q, 2H, J=5,1 Hz, OCH₂CH₃), 6,95 (d, 2H, J=7,5 Hz, H3 et H5), 7,90 (d, 2H, J=7,5 Hz, H2 et H6)

⁶² Karger, M. H.; Mazur, Y. *J. Org. Chem.* **1971**, 86, 532

2.2. 4-N,N-diméthylamino-acétophénone **8d**



62 g d'iodométhane (0,44 mol) et 61 g de carbonate de potassium (0,44 mol) sont ajoutés à 27 g de 4-amino-acétophénone (0,2 mol) dissous dans 200 mL de DMF. Le milieu réactionnel est agité à 60°C pendant une nuit. Il est ensuite refroidi à température ambiante, versé sur un mélange eau-glace puis filtré sur Büchner. Le résidu ainsi obtenu est séché une nuit en dessiccateur. 31 g de 4-N,N-diméthylamino-acétophénone sont ainsi obtenus sans autre purification.

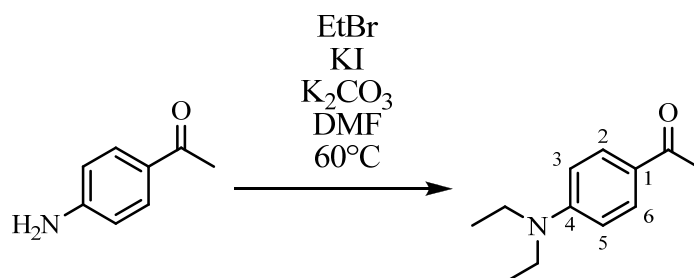
Solide incolore (95 %)

Pf : 108-109°C (lit.⁶³ 105°C)

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 2,50 (s, 3H, COCH₃), 3,05 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6,64 (d, 2H, J=7,5 Hz, H₃ et H₅), 7,86 (d, 2H, J=7,5 Hz, H₂ et H₆)

RMN ¹³C (62,9 MHz, CDCl₃) δ : 24,7 (COCH₃); 26,4 (N(CH₃)₂); 118,8 (C₃ et C₅); 129,7 (C₁); 132,8 (C₂ et C₆); 142,3 (C₄); 197,0 (COCH₃)

2.3. 4-N,N-diéthylamino-acétophénone **8e**



35,5 g de bromoéthane (0,33 mol), 50 g de carbonate de potassium (0,33 mol) et 27 g d'iodure de potassium (0,33 mol) sont ajoutés à 20 g de 4-amino-acétophénone (0,15 mol) dissous dans 150 mL de DMF. Le mélange réactionnel est agité à 60°C pendant 24 heures puis refroidi à

⁶³ Badera, H.; Hansen, A.R.; McCarty, F.J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2319

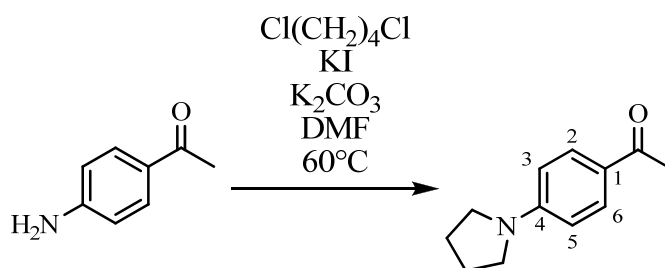
température ambiante et versé sur un mélange eau-glace. Le précipité formé est filtré sur Büchner puis séché une nuit au dessiccateur. 32 g de 4-N,N-diéthylamino-acétophénone sont ainsi obtenus sans autre purification.

Solide jaune pâle (99 %)

Pf : 44-45°C (lit.⁶⁴ 47-48°C)

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,18 (t, 6H, J=7,0 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 2,49 (s, 3H, COCH₃), 3,39 (q, 4H, J=7,0 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 6,60 (d, 2H, J=7,2 Hz, H3 et H5), 7,82 (d, 2H, J=7,2 Hz, H2 et H6)

2.4. 4-pyrrolidino-acétophénone **8f**



20,7 g de 1,4-dichlorobutane (0,16 mol), 52 g de carbonate de potassium (0,37 mol) et 55 g d'iodure de potassium (0,33 mol) sont ajoutés à 20 g de 4-amino-acétophénone (0,15 mol) dissous dans 300 mL de DMF. Le mélange réactionnel est agité à 60°C pendant 24 heures puis refroidi à température ambiante et versé sur un mélange eau-glace. Le précipité formé est filtré sur Büchner puis séché une nuit au dessiccateur. 24 g de 4-pyrrolidino-acétophénone sont ainsi obtenus sans autre purification.

Solide orange pâle (84 %)

Pf : 127-128°C (lit.⁶⁵ 134-135°C)

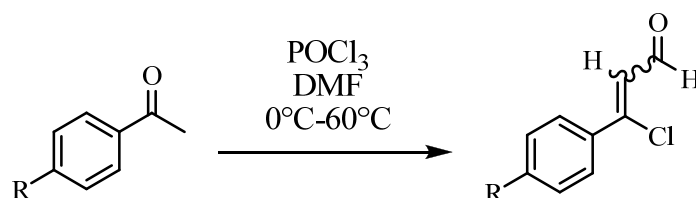
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,18 (q, 4H, J=6,7 Hz, N(CH₂CH₂)₂), 2,49 (s, 3H, COCH₃), 3,33 (q, 4H, J=6,7 Hz, N(CH₂CH₂)₂), 6,48 (d, 2H, J=7,0 Hz, H3 et H5), 7,84 (d, 2H, J=7,0 Hz, H2 et H6)

⁶⁴ Kauffman, J. M.; Moyna, G. J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 839

⁶⁵ Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5164

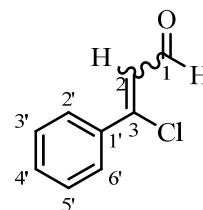
RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 25,4 (COCH_3); 25,7 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 47,8 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 111,8 (C3 et C5); 126,6 (C1); 130,2 (C2 et C6); 151,0 (C4); 196,2 (COCH_3)

3. Réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold



20 mL de DMF sont ajoutés lentement à 16,6 mL de chlorure de phosphoryle à 0°C. 10 minutes après la fin de l'addition, une acétophénone (0,15 mol) dissous dans le DMF est ajoutée lentement. Le milieu réactionnel est maintenu à 60°C pendant 3 heures puis ramené à température ambiante et versé sur une solution d'acétate de sodium à 10%. Le pH est alors ajusté à 4. Si le produit précipite, il est filtré sinon il est extrait à l'éther.

3.1. β -chloro- β -phényl-propénal 9a



Huile rouge-orange (40%)

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 6,58 (d, 1H, $J=7,0$ Hz, H_2), 7,36 (m, 3H, $H_{3'}$, $H_{4'}$ et $H_{5'}$), 7,64 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, $H_{2'}$ et $H_{6'}$), 10,1 (d, 1H, $J=7,0$ Hz, CHO)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 124,3 (C2); 126,7 (C4'); 130,0 (C3' et C5'); 132,8 (C2' et C6'); 135,3 (C1'); 151,9 (C3); 191,0 (CHO)

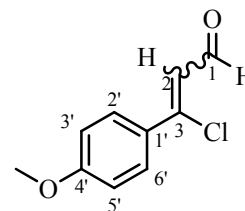
3.2. β -chloro- β -(4-méthoxy)-phényl-propénal **9b**

Solide orange (82 %)

Pf : 56°C (lit.^{3a} 57°C)

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 3,80 (s, 3H, OCH_3), 6,55 (d, 1H, $J=7,5$ Hz, H_2), 6,80 (d, 2H, $J=9,5$ Hz, $H_{3'}$ et $H_{5'}$), 7,30 (d, 2H, $J=9,5$ Hz, $H_{2'}$ et $H_{6'}$), 10,1 (d, 1H, $J=7,5$ Hz, CHO)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 55,3 (OCH_3); 113,8 (C_3 et C_5); 122,3 (C_2); 131,4 (C_2 et C_6); 132,5 (C_1); 152,0 (C_3); 162,5 (C_4); 191,5 (CHO)



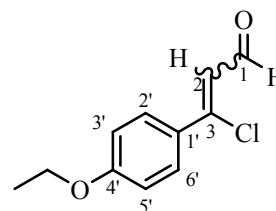
3.3. β -chloro- β -(4-éthoxy)-phényl-propénal **9c**

Solide orange (85 %)

Pf : 40°C (lit.⁶⁶ 44°C)

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (t, 3H, $J=7,0$ Hz, OCH_2CH_3), 4,10 (q, 2H, $J=7,0$ Hz, OCH_2CH_3), 6,65 (d, 1H, $J=7,0$ Hz, H_2), 6,80 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, $H_{3'}$ et $H_{5'}$), 7,30 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, $H_{2'}$ et $H_{6'}$), 10,10 (d, 1H, $J=7,0$ Hz, CHO)

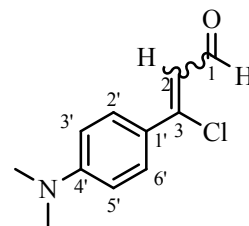
RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 14,6 (OCH_2CH_3); 63,7 (OCH_2CH_3); 114,4 (C_3' et C_5'); 122,3 (C_2); 130,5 (C_2' et C_6'); 131,2 (C_1'); 152,2 (C_3); 162,1 (C_4'); 191,5 (CHO)



³ (a) Prim, D.; Kirsch, G.; Leising, F.; Mignani, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1005

⁶⁶ Satya, P.; Mukta, G.; Rajive, G. *Synthetic Commun.* **2002**, *32*, 3541

3.4. β -chloro- β -(4-N,N-diméthylamino)-phényl-propènal **9d**



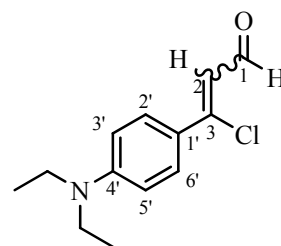
Solide orange (95 %)

Pf : 121-122°C (lit.⁶⁶ 114°C)

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 3,10 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6,60 (d, 1H, $J=7,0$ Hz, H_2), 6,70 (d, 2H, $J=9,2$ Hz, $H_{3'}$ et $H_{5'}$), 7,70 (d, 2H, $J=9,2$ Hz, $H_{2'}$ et $H_{6'}$), 10,10 (d, 1H, $J=7,0$ Hz, CHO)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 40,3 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 111,3 ($\text{C}_{3'}$ et $\text{C}_{5'}$); 120,7 (C_2); 128,9 ($\text{C}_{2'}$ et $\text{C}_{6'}$); 131,0 ($\text{C}_{1'}$); 156,1 (C_3); 162,5 ($\text{C}_{4'}$); 191,6 (CHO)

3.5. β -chloro- β -(4-N,N-diéthylamino)-phényl-propènal **9e**



Solide orange (52 %)

Pf : 80-81°C

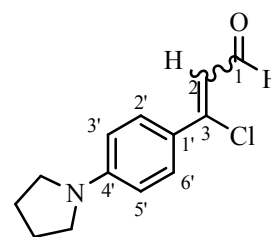
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,16 (t, 6H, $J=7,1$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3,43 (q, 4H, $J=7,1$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6,54 (d, 1H, $J=7,5$ Hz, H_2), 6,63 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, $H_{3'}$ et $H_{5'}$), 7,65 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, $H_{2'}$ et $H_{6'}$), 10,12 (d, 1H, $J=7,5$ Hz, CHO)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 12,2 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 45,3 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 111,6 ($\text{C}_{3'}$ et $\text{C}_{5'}$); 119,7 (C_2); 129,2 ($\text{C}_{2'}$ et $\text{C}_{6'}$); 132,0 ($\text{C}_{1'}$); 149,7 ($\text{C}_{4'}$); 152,7 (C_3); 191,6 (CHO)

3.6. β -chloro- β -(4-pyrrolidino)-phényl-propénal **9f**

Solide vert (99 %)

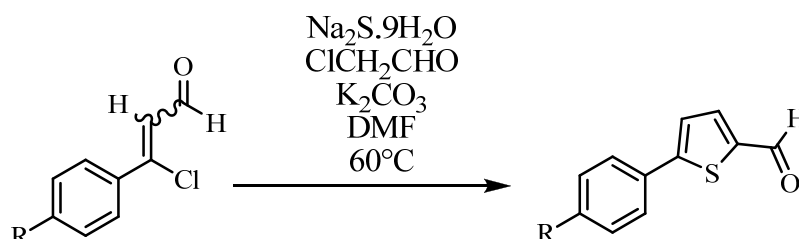
Pf : 120-121°C



RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,03 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3,36 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 6,55 (d, 2H, $J=7,0$ Hz, H_2), 6,60 (d, 1H, $J=9,0$ Hz, $H_{3'}$ et $H_{5'}$), 7,66 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, $H_{2'}$ et $H_{6'}$), 10,13 (d, 1H, $J=7,0$ Hz, CHO)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 25,4 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 47,6 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 111,4 ($\text{C}_{3'}$ et $\text{C}_{5'}$); 119,1 (C_2); 121,0 ($\text{C}_{1'}$); 129,0 ($\text{C}_{2'}$ et $\text{C}_{6'}$); 150,3 ($\text{C}_{4'}$); 153,4 (C_3); 191,7 (CHO)

4. Méthode générale de préparation des 5-aryl-thiophène-2-carbaldéhydes



30,5 g (0,13 mol) de sulfure de sodium nonahydraté est mis en suspension dans 200 mL de DMF. 0,13 mol d'une β -chloroacroléine sont ajoutés après 30 minutes d'agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité à 60°C pendant 2 heures. 11,7 g de chloracétone (0,13 mol) sont ajoutés en une fois. Le chauffage et l'agitation sont maintenus pendant 3 heures. 17,6 g de carbonate de potassium (0,13 mol) sont dissous dans 20 mL d'eau puis ajoutés à la réaction. Après 10 minutes de chauffage à 60°C, le milieu réactionnel est versé sur un mélange eau-glace. Le précipité est filtré sur Büchner puis recristallisé dans l'isopropanol ou l'éthanol. Le produit est ensuite purifié sur gel de silice (CH_2Cl_2).

4.1. 5-phényl-thiophène-2-carbaldéhyde **1a**

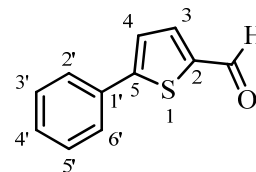
Solide brun (30 %)

Pf : 101-102°C (lit.⁶⁷ 89°C)

IR (KBr) : 3094, 3059, 3021 (ν CH-Ar), 2851 (ν CH-Ald), 1641 (ν C=O), 1629, 1528 (ν C=C), 1443 (δ-CH), 1065, 818, 757 cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,40-7,48 (m, 4H, H3', H4', H5' et H4), 7,67-7,70 (m, 2H, H2' et H6'), 7,75 (d, 1H, J=4,2 Hz, H3), 9,90 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃) δ : 124,1 (C2' et C6'); 126,4 (C4'); 129,2 (C4); 129,4 (C3' et C5'); 133,0 (C1'); 137,4 (C3); 142,4 (C2); 154,3 (C5); 182,8 (CHO)



4.2. 5-(4'-méthoxy)-phénylthiophène-2-carbaldéhyde **1b**

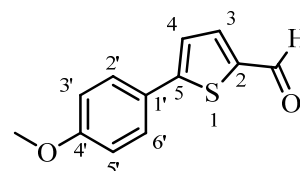
Solide brun (73 %)

Pf : 118-119°C (lit.⁶⁷ 119-120°C)

IR (KBr) : 3094, 3029 (ν CH-Ar), 2978, 2938 (ν CH-Aliphatique), 2843 (ν CH-Ald), 1650 (ν C=O), 1603, 1508 (ν C=C), 1450 (δ-CH), 1257 (ν C-O), 1057, 1024, 803 cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,86 (s, 3H, OCH₃), 6,96 (d, 2H, J=6,9 Hz, H3' et H5'), 7,30 (d, 1H, J=3,9Hz, H4), 7,61 (d, 2H, J=6,9 Hz, H2' et H6'), 7,71 (d, 1H, J=3,9 Hz, H3), 9,86 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃) δ : 55,4 (CH₃); 114,5 (C3' et C5'); 123,0 (C1'); 125,7 (C4); 127,8 (C2' et C6'); 137,7 (C3); 141,4 (C2); 154,5 (C5); 160,7 (C4'); 182,6 (CHO)



⁶⁷ Gozzi, C.; Lavenot, L.; Ilg, K.; Panalva, V.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8867

4.3. 5-(4'-éthoxy)-phénylthiophène-2-carbaldéhyde 1c

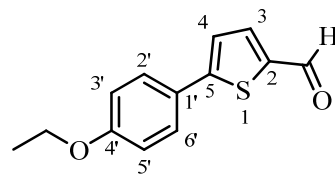
Solide brun (80 %)

Pf : 106-107°C (lit.⁶ 104-105°C)

IR (KBr) : 3087, 3073 (ν CH-Ar), 2976, 2920 (ν CH-Aliphatique), 2846 (ν CH-Ald), 1661 (ν C=O), 1605, 1510 (ν C=C), 1452 (δ-CH), 1257 (ν C-O), 1057, 1047, 757 cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,45 (t, 3H, J=7,2 Hz, OCH₂CH₃), 4,08 (q, 2H, J=7,2 Hz, OCH₂CH₃), 6,94 (d, 2H, J=9,0 Hz, H3' et H5'), 7,30 (d, 1H, J=3,9 Hz, H4), 7,60 (d, 2H, J=9,0 Hz, H2' et H6'), 7,71 (d, 1H, J=3,9 Hz, H3), 9,86 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃) δ : 14,7 (OCH₂CH₃); 63,6 (OCH₂CH₃); 115,0 (C3' et C5'); 122,9 (C1'); 125,5 (C4); 127,8 (C2' et C6'); 137,7 (C3); 141,4 (C2); 154,6 (C5); 160,1 (C4'); 182,6 (CHO)



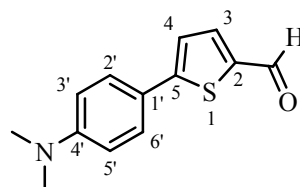
4.4. 5-(4'-N,N-diméthylamino)-phénylthiophène-2-carbaldéhyde 1d

Solide jaune (80 %)

Pf : 190-191°C (lit.⁵ 188-190°C)

IR (KBr) : 3089 (ν CH-Ar), 2923, 2892 (ν CH-Aliphatique), 2803 (ν CH-Ald), 1646 (ν C=O), 1606, 1534 (ν C=C), 1442 (δ-CH), 1369 (ν C-N), 1059, 802 cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,03 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6,75 (d, 2H, J=8,7 Hz, H3' et H5'), 7,24 (d, 1H, J=3,9 Hz, H4), 7,57 (d, 2H, J=8,7 Hz, H2' et H6'), 7,69 (d, 1H, J=3,9 Hz, H3), 9,82 (s, 1H, CHO)



⁵ Quist, F.; Van de Velve, C.M.L.; Didier, D.; Teshome, A.; Clays, K.; Sergeyev, S. *Dyes Pigments* **2009**, *81*, 203

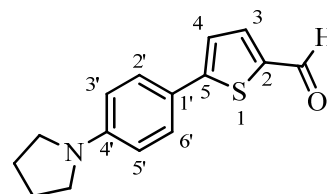
⁶ Costa, S.P.G.; Batista, R.M.F.; Cardoso, P.; Belsley, M.; Raposo, M.M.M.. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *17*, 3938

RMN ^{13}C (75,4 MHz, CDCl_3) δ : 40,3 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 112,3 ($\text{C}3'$ et $\text{C}5'$); 113,4 ($\text{C}1'$); 121,5 ($\text{C}4$); 127,5 ($\text{C}2'$ et $\text{C}6'$); 138,1 ($\text{C}3$); 140,1 ($\text{C}2$); 151,0 ($\text{C}5$); 156,0 ($\text{C}4'$); 182,4 (CHO)

4.5. 5-(4'-pyrrolidino)-phénylthiophène-2-carbaldéhyde **1f**

Solide brun (81 %)

Pf : 184-185°C



IR (KBr) : 3088 (ν CH-Ar), 2923, 2895 (ν CH-Aliphatique), 2803 (ν CH-Ald), 1646 (ν C=O), 1606, 1539 (ν C=C), 1442 (δ -CH), 1369 (ν C-N), 1059, 802 cm^{-1}

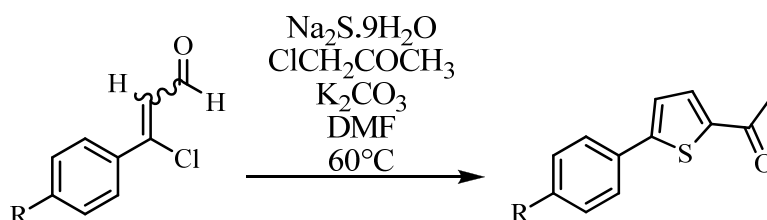
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,05 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3,35 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 6,58 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, $\text{H}3'$ et $\text{H}5'$), 7,23 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $\text{H}4$), 7,55 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, $\text{H}2'$ et $\text{H}6'$), 7,68 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $\text{H}3$), 9,81 (s, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, CDCl_3) δ : 25,4 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 46,5 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 111,8 ($\text{C}3'$ et $\text{C}5'$); 120,1 ($\text{C}1'$); 121,2 ($\text{C}4$); 127,6 ($\text{C}2'$ et $\text{C}6'$); 138,1 ($\text{C}3$); 139,7 ($\text{C}2$); 148,7 ($\text{C}5$); 156,5 ($\text{C}4'$); 182,4 (CHO)

MS (EI) m/z (%) : 257 (M^+ , 100), 256 (77), 201 (29), 187 (7), 115 (7)

HRMS : m/z (EI) pour $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NOS}$; théorique : 257,0874; expérimental : 257,0866

5. Méthode générale de préparation des 5-aryl-2-acétylthiophènes **10**



30,5 g de sulfure de sodium nonahydraté est mis en suspension dans 200 mL de DMF. 0,13 mol d'une β -chloroacroleïne sont ajoutés après 30 minutes d'agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 60°C pendant 2 heures. 11,7 g de chloracétone (0,13 mol) sont ajoutés en une fois, le chauffage et l'agitation sont maintenus pendant 3 heures. 17,6 g de carbonate de potassium (0,13 mol) sont dissous dans 20 mL d'eau puis ajouté à la réaction. Au bout de 10 minutes, le chauffage est coupé. Le milieu réactionnel est versé dans un mélange eau-glace. L'aryl-thiophène précipite. Il est isolé par filtration sur Büchner puis recristallisé dans l'isopropanol ou l'éthanol.

5.1. 5-phénylthiophèn-2-yl-éthanone **10a**

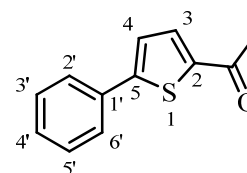
Solide brun (23 %)

Pf : 101-102°C (lit.⁶⁸ 109-110°C)

IR (nujol) : 3095, 3059 (ν CH-Ar), 1650 (ν C=O), 1531 (ν C=C) cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,54 (s, 3H, COCH_3), 7,32 (d, 1H, $J=4,0$ Hz, H_4), 7,41 (m, 3H, $H_{3'}$, $H_{4'}$ et $H_{5'}$), 7,64 (m, 2H, $H_{2'}$ et $H_{6'}$), 7,66 (d, 1H, $J=4,0$ Hz, H_3)

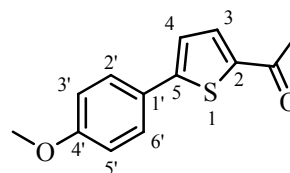
RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 26,0 (COCH_3); 123,3 ($\text{C}_{2'}$ et $\text{C}_{6'}$); 125,7 ($\text{C}_{4'}$); 128,5 ($\text{C}_{3'}$ et $\text{C}_{5'}$); 128,6 (C_4); 132,8 (C_3 ou $\text{C}_{1'}$); 132,9 ($\text{C}_{1'}$ ou C_3); 142,5 (C_4); 152,3 (C_5); 190,1 (COCH_3)



5.2. 5-(4-méthoxy-phényl)-thiophèn-2-yl-éthanone **10b**

Solide brun (77 %)

Pf : 156-157°C (lit.⁶⁹ 150-152°C)



⁶⁸ Hassan, J.; Hathroubi, C.; Gozzi, C.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7845

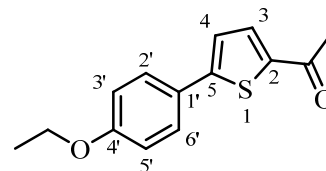
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,55 (s, 3H, COCH_3), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 6,95 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, $H3'$ et $H5'$), 7,21 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H4$), 7,59 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, $H2'$ et $H6'$), 7,63 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H3$)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 44,2 (COCH_3); 56,5 (OCH_3); 111,2 ($\text{C3}'$ et $\text{C5}'$); 120,2 ($\text{C1}'$); 121,0 (C4); 127,3 ($\text{C2}'$ et $\text{C6}'$); 133,8 (C3); 140,6 (C2); 147,3 (C5); 155,7 ($\text{C4}'$); 190,2 (COCH_3)

5.3. 5-(4-éthoxy-phényl)-thiophèn-2-yl-éthanone **10c**

Solide brun (95 %)

Pf : 117-118°C



IR (nujol) : 3087, 3030 (ν CH-Ar), 1651 (ν C=O), 1603, 1533 (ν C=C), 1034 (ν C-O) cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (t, 3H, $J=3,1$ Hz, OCH_2CH_3), 2,59 (s, 3H, COCH_3), 4,07 (q, 2H, $J=3,1$ Hz, OCH_2CH_3), 6,91 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, $H3'$ et $H5'$), 7,20 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H4$), 7,56 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, $H2'$ et $H6'$), 7,62 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H3$)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 12,5 (OCH_2CH_3); 44,4 (COCH_3); 56,3 (OCH_2CH_3); 111,4 ($\text{C3}'$ et $\text{C5}'$); 120,2 ($\text{C1}'$); 121,0 (C4); 127,5 ($\text{C2}'$ et $\text{C6}'$); 133,9 (C3); 140,3 (C2); 148,3 (C5); 154,6 ($\text{C4}'$); 190,3 (COCH_3)

MS (EI) m/z (%) : 246 (M^+ , 75), 231 (30), 218 (20), 203 (100), 189 (10), 175 (11), 147 (11), 131 (12), 121 (5), 102 (7)

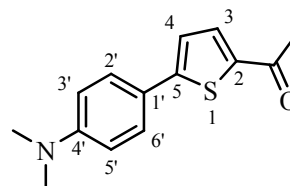
HRMS : m/z (EI) pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$; théorique : 246,0715; expérimental : 246,0712

⁶⁹ Meslin, J. C.; N'Guessan, Y. T.; Quiniou, H.; Tonnard, F. *Tetrahedron* **1975**, 31, 2679.

5.4. 5-(4-N,N-Diméthylamino-phényl)-thiophène-2-yl-éthanone 10d

Solide brun (59 %)

Pf : 124-125°C



IR (nujol) : 3090 (ν CH-Ar), 1699 (C=O), 1601, 1515 (ν C=C), 1354 (ν C-N) cm⁻¹

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 2,53 (s, 3H, COCH₃), 3,02 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6,70 (d, 2H, J=8,8 Hz, H3' et H5'), 7,15 (d, 1H, J=4,0 Hz, H4), 7,53 (d, 2H, J=8,8 Hz, H2' et H6'), 7,60 (d, 1H, J=4,0 Hz, H3)

RMN ¹³C (62,9 MHz, CDCl₃) δ : 47,6 (COCH₃); 55,2 (N(CH₃)₂); 112,0 (C3' et C5'); 120,5 (C1'); 121,0 (C4); 127,6 (C2' et C6'); 134,2 (C3); 140,0 (C2); 148,3 (C5); 154,8 (C4'); 190,2 (COCH₃)

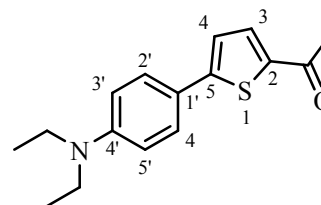
MS (EI) m/z (%) : 245 (M⁺, 100), 230 (60), 202 (40), 158 (55)

HRMS : (EI) pour C₁₄H₁₅NOS; théorique : 245,0874; expérimental : 245,0871

5.5. 5-(4-N,N-diéthylamino-phényl)-thiophène-2-yl-éthanone 10e

Solide brun (64 %)

Pf : 90-91°C



IR (nujol) : 3088 (ν CH-Ar), 1651 (C=O), 1608, 1517 (ν C=C), 1369 (ν C-N) cm⁻¹

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,20 (t, 6H, $J=5,4$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2,52 (s, 3H, COCH_3), 3,38 (q, 4H, $J=5,4$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6,65 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, $H_{3'}$ et $H_{5'}$), 7,12 (d, 1H, $J=4,0$ Hz, H_4), 7,50 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, $H_{2'}$ et $H_{6'}$), 7,59 (d, 1H, $J=4,0$ Hz, H_3)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 25,4 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 47,5 (COCH_3); 56,3 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 112,0 ($\text{C}_{3'}$ et $\text{C}_{5'}$); 120,4 ($\text{C}_{1'}$); 120,9 (C_4); 127,5 ($\text{C}_{2'}$ et $\text{C}_{6'}$); 133,5 (C_3); 140,3 (C_2); 149,4 (C_5); 153,8 ($\text{C}_{4'}$); 190,4 (COCH_3)

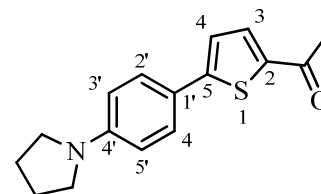
MS (EI) m/z (%) : 273 (M^+ , 39), 258 (100), 230 (30)

HRMS : m/z (EI) pour $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NOS}_2$; théorique : 273,1187; expérimental : 273,1192

5.6. 5-(4-pyrrolidino-phényl)-thiophène-2-yl-éthanone **10f**

Solide brun (50%)

Pf : 198-199°C



IR (nujol) : 3089 (v CH-Ar), 1643 ($\text{C}=\text{O}$), 1605, 1536 (v $\text{C}=\text{C}$), 1369 (v $\text{C}-\text{N}$) cm^{-1}

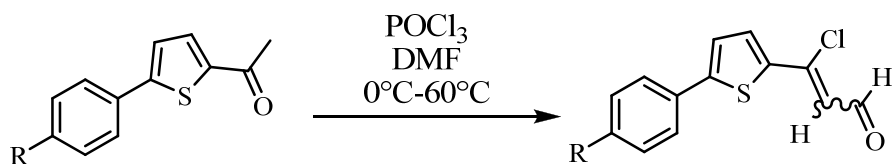
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,03 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2,53 (s, 3H, COCH_3), 3,33 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 6,55 (d, 2H, $J=7,5$ Hz, $H_{3'}$ et $H_{5'}$), 7,14 (d, 1H, $J=5,0$ Hz, H_4), 7,52 (d, 2H, $J=7,5$ Hz, $H_{2'}$ et $H_{6'}$), 7,61 (d, 1H, $J=5,0$ Hz, H_3)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 25,4 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 47,5 (COCH_3); 56,3 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 111,7 ($\text{C}_{3'}$ et $\text{C}_{5'}$); 120,4 ($\text{C}_{1'}$); 120,9 (C_4); 127,3 ($\text{C}_{2'}$ et $\text{C}_{6'}$); 133,9 (C_3); 140,3 (C_2); 148,4 (C_5); 154,8 ($\text{C}_{4'}$); 190,2 (COCH_3)

MS (EI) m/z (%) : 271 (M^+ , 100), 270 (80), 228 (25), 215 (25), 184 (11)

HRMS : m/z (EI) pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NOS}$; théorique : 271,1031; expérimental : 271,1032

6. Formation de **11** par réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold

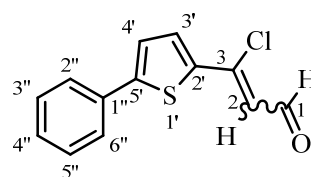


20 mL de DMF sont ajoutés lentement à 16,6 mL de chlorure de phosphoryle (0,18 mol) à 0°C. 10 minutes après la fin de l'addition, une solution d'acétyl-thiophène (0,15 mol) dans le DMF est ajoutée lentement. La réaction est chauffée à 60°C pendant 3 heures puis ramenée à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite versé dans une solution d'acétate de sodium à 10% puis le pH est ajusté à 4. Si le produit précipite, il est filtré sinon il est extrait à l'éther.

6.1. β -chloro- β -(5-phénylthiophèn-2-yl)-propénal **11a**

Solide brun foncé (10%)

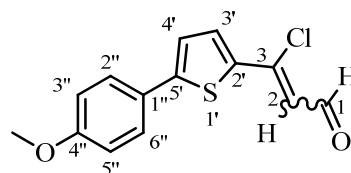
Pf : 105-106°C



RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 6,59 (d, 1H, $J=6,9$ Hz, H_2), 7,33 (d, 1H, $J=4,0$ Hz, $H_{4'}$), 7,41 (m, 3H, $H_{3''}$, $H_{4''}$ et $H_{5''}$), 7,64 (m, 3H, $H_{2''}$, $H_{6''}$ et $H_{3'}$), 10,16 (d, 1H, $J=6,9$ Hz, CHO)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 115,5 (C_2); 122,2 ($C_{4'}$); 123,1 ($C_{4''}$); 126,4 ($C_{2''}$ et $C_{6''}$); 127,5 ($C_{3''}$ et $C_{5''}$); 132,6 ($C_{3'}$); 137,4 ($C_{5'}$); 145,2 ($C_{1''}$); 151,3 (C_3); 161,3 ($C_{2'}$); 190,3 (CHO).

6.2. β -chloro- β -(5-(4-méthoxy)-phénylthiophèn-2-yl)-propénal **11b**



Solide brun foncé (25 %)

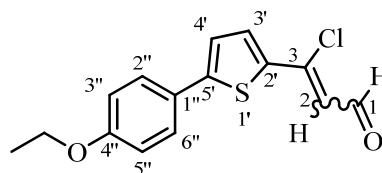
Pf : 126-127°C

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 3,83 (s, 3H, OCH_3), 6,55 (d, 1H, $J=6,9$ Hz, H_2), 6,96 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, $H_{3''}$ et $H_{5''}$), 7,20 (d, 1H, $J=4,0$ Hz, $H_{4'}$), 7,52 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, $H_{2''}$ et $H_{6''}$), 7,61 (d, 1H, $J=4,0$ Hz, $H_{3'}$), 10,12 (d, 1H, $J=6,9$ Hz, CHO)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ 57,5 (OCH_3); 115,6 ($\text{C}_{3''}$ et $\text{C}_{5''}$); 121,2 ($\text{C}_{1''}$); 123,1 ($\text{C}_{3'}$); 126,2 ($\text{C}_{4'}$); 127,5 ($\text{C}_{2''}$ et $\text{C}_{6''}$); 132,5 (C_2); 137,5 ($\text{C}_{2'}$); 145,0 (C_5); 151,2 (C_3); 160,0 ($\text{C}_{4''}$); 191,2 (CHO)

6.3. β -chloro- β -(5-(4-éthoxy)-phénylthiophène-2-yl)-propenal **11c**

Solide brun foncé (50 %)



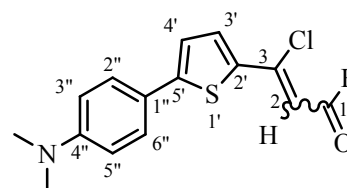
Pf : 120-121°C

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,27 (t, 3H, $J=2,4$ Hz, OCH_2CH_3), 3,84 (q, 2H, $J=2,4$ Hz, OCH_2CH_3), 6,36 (d, 1H, $J=6,9$ Hz, H_2), 6,73 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, $H_{3''}$ et $H_{5''}$), 7,01 (d, 1H, $J=4,0$ Hz, $H_{4'}$), 7,34 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, $H_{2''}$ et $H_{6''}$), 7,42 (d, 1H, $J=4,0$ Hz, $H_{3'}$), 9,93 (d, 1H, $J=6,9$ Hz, CHO)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 14,6 (OCH_2CH_3); 63,3 (OCH_2CH_3); 115,3 ($\text{C}_{3''}$ et $\text{C}_{5''}$); 121,0 ($\text{C}_{1''}$); 123,8 ($\text{C}_{3'}$); 126,4 ($\text{C}_{4'}$); 127,2 ($\text{C}_{2''}$ et $\text{C}_{6''}$); 132,3 (C_3); 137,8 ($\text{C}_{2'}$); 145,0 (C_5); 151,2 (C_3); 160,0 ($\text{C}_{4''}$); 191,3 (CHO)

6.4. β -chloro- β -(5-(4-N,N-diméthylamino)-phénylthiophène-2-yl)-propenal **11d**

Solide brun foncé (99 %)



Pf : 74-75°C

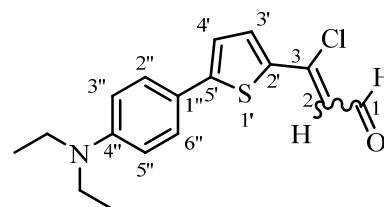
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 3,00 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6,04 (d, 1H, $J=7,5$ Hz, H_2), 6,65 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, H_3'' et H_5''), 7,03 (d, 1H, $J=4,0$ Hz, H_4'), 7,49 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, H_2'' et H_6''), 7,62 (d, 1H, $J=4,0$ Hz, H_3'), 10,12 (d, 1H, $J=7,5$ Hz, CHO)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 55,4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 114,6 (C_3'' et C_5''); 120,6 (C_1''); 122,7 (C_3'); 125,6 (C_4'); 127,0 (C_2'' et C_6''); 132,1 (C_2); 137,0 (C_2'); 144,5 (C_5'); 150,6 (C_3); 160,4 (C_4''); 190,7 (CHO)

6.5. β -chloro- β -(5-(4-N,N-diéthylamino)-phénylthiophèn-2-yl)-propènal 11e

Solide brun foncé (70 %)

Pf : 74-75°C



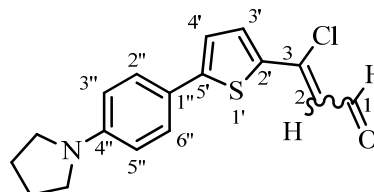
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,21 (t, 6H, $J=6,7$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3,83 (q, 4H, $J=6,7$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6,32 (d, 1H, $J=6,9$ Hz, H_2), 6,69 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, H_3'' et H_5''), 6,98 (d, 1H, $J=4,0$ Hz, H_4'), 7,29 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, H_2'' et H_6''), 7,38 (d, 1H, $J=4,0$ Hz, H_3'), 9,88 (d, 1H, $J=6,9$ Hz, CHO)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 25,5 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 43,6 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 111,5 (C_3'' et C_5''); 119,3 (C_1''); 120,4 (C_3'); 127,2 (C_2'' et C_6''); 132,6 (C_4'); 134,9 (C_2); 144,7 (C_2'); 148,4 (C_5'); 152,5 (C_3); 160,3 (C_4''); 190,7 (CHO)

6.6. β -chloro- β -(5-(4-pyrrolidino)-phénylthiophèn-2-yl)-propènal 11f

Solide brun foncé (99 %)

Pf : 115-116°C

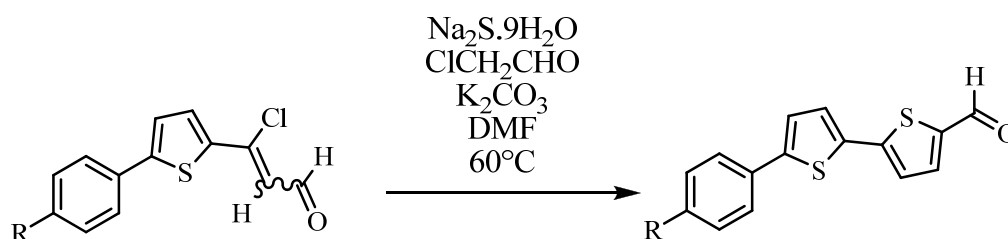


RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,00 (q, 4H, $J=3,6$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3,30 (t, 4H, $J=3,6$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 6,51 (d, 1H, $J=7,0$ Hz, H_2), 6,55 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, H_3'' et H_5''), 7,14 (d, 1H, $J=4,1$ Hz, H_4'), 7,48 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, H_2'' et H_6''), 7,60 (d, 1H, $J=4,1$ Hz, H_3'), 10,10 (d, 1H, $J=7,0$ Hz, CHO)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 25,3 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 44,3 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 111,6 (C_3'' et C_5''); 120,5 (C_1''); 122,6 (C_3'); 127,0 (C_2'' et C_6''); 127,5 (C_4'); 128,1 (C_2); 133,8 (C_2'); 136,9 (C_5'); 146,8 (C_3); 147,6 (C_4''); 191,5 (CHO)

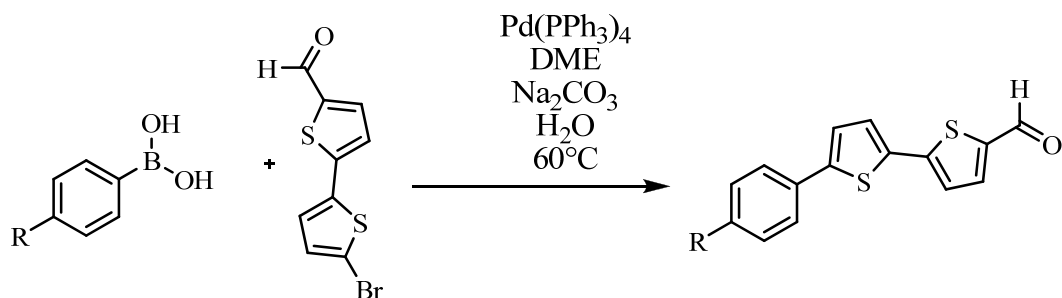
7. Méthode générale d'obtention des 5-formyl-5'-aryl-2,2'-bithiophènes 2

✓ Méthode A: Construction du second cycle thiophénique



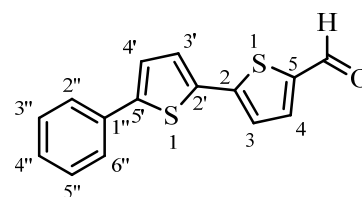
30,5 g (0,13 mol) de sulfure de sodium nonahydraté est mis en suspension dans 200 mL de DMF. 0,13 mol d'une β -chloroacroléine sont ajoutés après 30 minutes d'agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité à 60°C pendant 2 heures. 11,7 g de chloracétone (0,13 mol) sont ajoutés en une fois. Le chauffage et l'agitation sont maintenus pendant 3 heures. 17,6 g de carbonate de potassium (0,13 mol) sont dissous dans 20 mL d'eau puis ajoutés à la réaction. Au bout de 10 minutes, le chauffage est coupé. Le milieu réactionnel est versé dans un mélange eau-glace. L'aryl-thiophène précipite. Il est isolé par filtration sur Büchner puis recristallisé dans l'isopropanol ou l'éthanol. Le produit est ensuite purifié par colonne chromatographique sur gel de silice.

✓ Méthode B: Couplage type Suzuki



67 mg de 5-bromo-5'-formyl-2,2'-bithiophène **7** ($2,5 \cdot 10^{-4}$ mol) et $3 \cdot 10^{-4}$ mol d'acide boronique sont ajoutés à un mélange de 4 mL de DME, 0,2 mL d'une solution de carbonate de sodium 2 M et 6 % molaire de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C sous atmosphère inerte. La réaction est suivie par CCM (2 à 24 h). Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré. 10 mL d'acétate d'éthyle et 10 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium sont ajoutés. L'ensemble est transféré dans une ampoule à décanter. La phase organique est lavée par trois fois avec 10 mL d'eau puis une fois avec 10 mL d'une solution de soude à 10 %. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique avec un gradient d'éther éthylique dans de l'éther de pétrole pour obtenir les produits **2** purs.

7.1. 5-formyl-5'-phényl-2,2'-bithiophène **2a**



Méthode A : solide brun (22 %)

Méthode B: solide jaune (78 %)

Méthode A : Pf : $119\text{--}120^\circ\text{C}$; Méthode B : Pf : $116\text{--}117^\circ\text{C}$

UV (dioxane) : λ_{max} (ϵ) : 382,5 nm ($26\,609\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)

IR (nujol) : 3094 (ν Ar-H), 2880 (ν CH-Ald), 1654 ($\text{C}=\text{O}$), 1546, 1516 (ν C=C) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,38 (m, 1H, $H4''$), 7,44 (m, 2H, $H3''$ et $H5''$), 7,55 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H4'$), 7,59 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H3$), 7,62 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H3'$), 7,72 (m, 2H, $H2''$ et $H6''$), 8,00 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H4$), 9,88 (s, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, DMSO- d_6) δ : 125,2 ($C3$ ou $C3'$); 125,3 ($C3'$ ou $C3$); 125,4 ($C2''$ et $C6''$); 128,2 ($C4''$ ou $C4'$); 128,4 ($C4'$ ou $C4''$); 129,2 ($C3''$ et $C5''$); 132,7 ($C1''$); 134,2 ($C2'$); 139,2 ($C4$ ou $C5'$); 141,2 ($C5'$ ou $C4$); 145,0 ($C5$); 145,3 ($C2$); 183,8 (CHO)

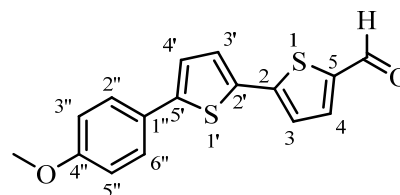
MS (EI) m/z (%) : 270 (M^+ , 45), 241 (6), 213 (12), 197 (16), 185 (16), 129 (26), 97 (35), 95 (29), 83 (38), 81 (64), 69 (100)

HRMS : m/z (EI) pour $C_{15}H_{10}OS_2$; théorique : 270,0173; expérimental : 270,0170

7.2. 5-formyl-5'-(4''-méthoxy)phényl-2,2'-bithiophène **2b**

Méthode A: solide orange (44 %)

Méthode B: solide jaune (53 %)



Méthode A : Pf : 134-135°C ; Méthode B : Pf : 156-157°C

UV (dioxane) : λ_{max} (ϵ) : 394,5 nm (27 936 $M^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 323,5 nm (4 816 $M^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)

IR (nujol) : 3090 (ν CH-Ar), 2840 (ν CH-Ald), 1665 (ν C=O), 1606, 1548 (ν C=C), 1255 (ν C-O) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,79 (s, 3H, OCH_3), 7,00 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, $H3''$ et $H5''$), 7,45 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H4'$), 7,51 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H3$), 7,57 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H3'$), 7,63 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, $H2''$ et $H6''$), 7,98 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H4'$), 9,87 (s, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, DMSO- d_6) δ : 55,3 (OCH_3); 114,7 ($C3''$ et $C5''$); 124,1 ($C3$ ou $C3'$); 124,8 ($C3'$ ou $C3$); 125,5 ($C1''$ ou $C4'$); 126,9 ($C4'$ ou $C1''$); 128,3 ($C2''$ et $C6''$); 133,1 ($C2'$); 139,3 ($C4$ ou $C5'$); 140,7 ($C5'$ ou $C4$); 145,2 ($C5$ ou $C2$); 145,6 ($C2$ ou $C5$); 159,5 ($C4''$); 183,8 (CHO)

MS (EI) m/z (%) : 301 (M^+ , 100), 288 (33), 239 (30), 197 (60)

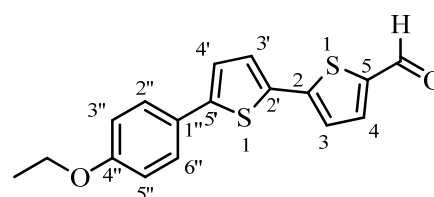
HRMS : m/z (EI) pour $C_{16}H_{12}O_2S_2$; théorique : 301,0351; expérimental : 301,0350

Analyse élémentaire ($C_{16}H_{12}O_2S_2$) : Théorique : C, 63,97; H, 4,03; S, 21,35; Expérimental : C, 63,64; H, 3,99; S, 20,57

7.3. 5-formyl-5'-(4"-éthoxy)-phényl-2,2'-bithiophène **2c**

Méthode B: solide jaune (80 %)

Pf : 140-141°C



UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 395,5 nm ($18\,965\,M^{-1}.cm^{-1}$), 323,5 nm ($6\,220\,M^{-1}.cm^{-1}$)

IR (nujol) : 3088 (ν CH-Ar), 2850 (ν CH-Ald), 1672 (ν C=O), 1604, 1549 (ν C=C), 1254, 1048 (ν C-O) cm^{-1}

RMN 1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,32 (t, 3H, $J=7,0$ Hz, OCH_2CH_3), 4,06 (q, 2H, $J=7,0$ Hz, OCH_2CH_3), 7,00 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, $H3''$ et $H5''$), 7,45 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H4'$), 7,52 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H3$), 7,58 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H3'$), 7,62 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, $H2''$ et $H6''$), 7,99 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H4$), 9,86 (s, 1H, CHO)

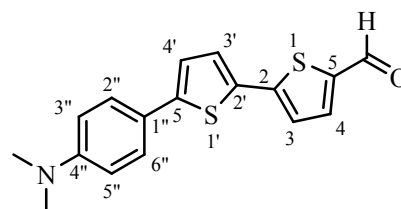
RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) δ : 14,5 (OCH_2CH_3); 63,2(OCH_2CH_3); 115,1 ($C3''$ et $C5''$); 123,9 ($C3$ ou $C3'$); 124,7 ($C3'$ ou $C3$); 125,3 ($C1''$ ou $C4'$); 126,9 ($C4'$ ou $C1''$); 128,1 ($C2''$ et $C6''$); 133,0 ($C2'$); 139,2 ($C4$ ou $C5'$); 140,8 ($C5'$ ou $C4$); 145,3 ($C5$ ou $C2$); 145,6 ($C2$ ou $C5$); 158,8 ($C4''$); 183,7 (CHO)

HRMS : m/z (EI) pour $C_{17}H_{14}O_2S_2$; théorique : 314,0435; expérimental : 314,0440

7.4. 5-formyl-5'-(4''-N,N-diméthylamino)-phényl-2,2'-bithiophène 2d

Méthode A : solide orange (44 %)

Méthode B : solide orange (64 %)



Méthode A : Pf : 228-230°C ; Méthode B : Pf : 226-227°C (lit.⁵ 228-230°C)

UV (dioxane) : λ_{max} (ϵ) : 424,0 nm (24 538 M⁻¹.cm⁻¹), 322,0 nm (10 448 M⁻¹.cm⁻¹), 352,0 nm (6 375 M⁻¹.cm⁻¹)

IR (nujol) : 3092 (v CH-Ar), 2803 (v CH-Ald), 1657 (v C=O), 1606, 1553 (v C=C), 1369 (v C-N) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,94 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6,74 (d, 2H, J=9,0 Hz, H3'' et H5''), 7,34 (d, 1H, J=3,9 Hz, H4'), 7,47 (d, 1H, J=3,9 Hz, H3), 7,51 (d, 2H, J=9,0 Hz, H2'' et H6''), 7,54 (d, 1H, J=3,9 Hz, H3'), 7,97(d, 1H, J=3,9 Hz, H4), 9,84 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (75,4 MHz, DMSO-d₆) δ : 39,8 (N(CH₃)₂); 112,3 (C3'' et C5''); 120,4 (C3 ou C3'); 122,3 (C3' ou C3); 124,2 (C1'' ou C4'); 126,4 (C4' ou C1''); 128,2 (C2'' et C6''); 131,5 (C2'); 139,3 (C4 ou C5'); 140,4 (C5' ou C4); 146,0 (C5 ou C2); 146,6 (C2 ou C5); 150,3 (C4''); 183,5 (CHO)

MS (EI) m/z (%) : 313 (M⁺, 39), 236 (29), 155 (22), 129 (22), 127 (35), 111 (60), 98 (47), 97 (99), 95 (78), 83 (100), 81 (84), 71 (80)

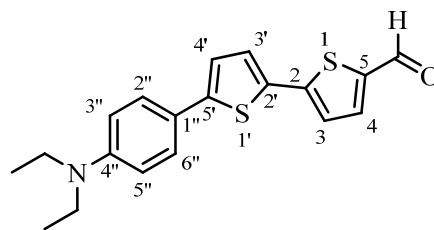
HRMS : m/z (EI) pour C₁₉H₁₉NOS₂; théorique : 313,0595; expérimental : 313,0582

Analyse élémentaire (C₁₉H₁₉NOS₂) : Théorique : C, 65,14; H, 4,82; N, 4,47; S, 20,46; Expérimental : C, 65,32; H, 4,72; N, 4,54; S, 20,14

7.5. 5-formyl-5'-(4''-N,N-diéthylamino)-phényl-2,2'-bithiophène 2e

Méthode A: solide rouge (13 %)

Pf : 158-160°C



UV (dioxane) : λ_{max} (ϵ) : 435,5 nm ($26\,966\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), 325,5 nm ($11\,803\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), 357,5 nm ($6\,391\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)

IR (nujol) : 3091 (v CH-Ar), 2803 (v CH-Ald), 1652 (v C=O), 1601, 1555 (v C=C), 1369 (v C-N) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,1 (t, 6H, $J=6,9\text{ Hz}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3,35 (q, 2H, $J=6,9\text{ Hz}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6,68 (d, 2H, $J=8,7\text{ Hz}$, $H3''$ et $H5''$), 7,30 (d, 1H, $J=3,9\text{ Hz}$, $H4'$), 7,47 (m, 3H, $H2''$, $H6''$ et $H3$), 7,53 (d, 1H, $J=3,9\text{ Hz}$, $H3'$), 7,97 (d, 1H, $J=3,9\text{ Hz}$, $H4$), 9,85 (s, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,4 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 43,6 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 111,5 (C3'' et C5''); 119,4 (C3 ou C3'); 121,9 (C3' ou C3); 124,1 (C1'' ou C4'); 126,7 (C4' ou C1''); 128,3 (C2'' et C6''); 131,1 (C2'); 139,3 (C5' ou C4); 140,3 (C4 ou C5'); 146,1 (C2 ou C5); 146,8 (C5 ou C2); 147,5 (C4''); 183,5 (CHO)

MS (EI) m/z (%) : 341 (M^+ , 60), 326 (100), 312 (4), 297 (54), 224,0 (13), 155,1 (12), 127,1 (34)

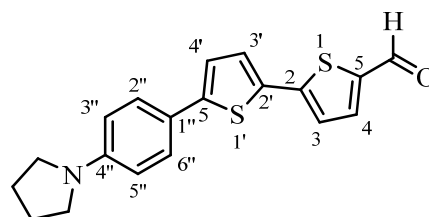
HRMS : m/z (EI) pour $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOS}_2$; théorique : 341,0908; expérimental : 341,0907

Analyse élémentaire ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOS}_2$) : Théorique : C, 66,83; H, 5,61; N, 4,10; S, 18,78; Expérimental : C, 66,92; H, 5,45; N, 4,19; S, 18,72

7.6. 5-formyl-5'-(4''-pyrrolidino)-phényl-2,2'-bithiophène 2f

Méthode A: solide brun foncé (10 %)

Pf : 228-229°C



UV (dioxane) : λ_{max} (ϵ) : 433,0 nm (32 976 M⁻¹.cm⁻¹), 326,5 nm (12 716 M⁻¹.cm⁻¹)

IR (nujol) : 3088 (ν CH-Ar), 2803 (ν CH-Ald), 1645 (ν C=O), 1605, 1553 (ν C=C), 1368 (ν C-N) cm⁻¹

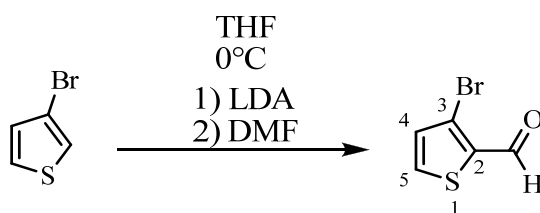
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,96 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 3,26 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 6,59 (d, 2H, J=9,0 Hz, H3'' et H5''), 7,32 (d, 1H, J=3,9 Hz, H4'), 7,46 (d, 1H, J=3,9 Hz, H3), 7,51 (d, 2H, J=9,0 Hz, H2'' et H6''), 7,53 (d, 1H, J=3,9 Hz, H3'), 7,97 (d, 1H, J=3,9 Hz, H4), 9,85 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (75,4 MHz, DMSO-d₆) δ : 24,9 (N(CH₂CH₂)₂); 47,2 (N(CH₂CH₂)₂); 111,9 (C3'' et C5''); 119,7 (C3 ou C3'); 121,9 (C3' ou C3); 124,1 (C1'' ou C4'); 126,5 (C4' ou C1''); 128,3 (C2'' et C6''); 131,1 (C2'); 139,3 (C5' ou C4); 140,3 (C4 ou C5'); 146,1 (C2 ou C5); 147,0 (C5 ou C2); 147,6 (C4''); 183,5 (CHO)

MS (EI) m/z (%) : 339 (M⁺, 21), 338 (10), 311 (7), 257 (17), 236 (26), 155 (26), 137 (23), 127 (34), 111 (48), 98 (42), 97 (91), 83 (100), 69 (91)

HRMS : m/z (EI) pour C₁₉H₁₇NOS₂; théorique : 339,0752; expérimental : 339,0752

8. Synthèse du 3-bromo-thiophène-2-carbaldéhyde **15**



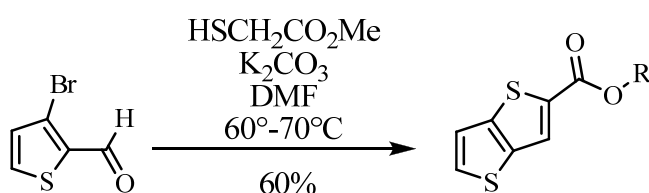
29,3 g (0,18 mol) de 3-bromothiophène **14** sont ajoutés lentement à du diisopropylamidure de lithium (LDA) en solution, préparé à partir de butyllithium et de diisopropylamine [80 mL de BuLi 2,5 M dans l'hexane (0,200 mol) et 22,2g de diisopropylamine (0,22 mol)] dans 300 mL de tétrahydrofurane anhydre à 0°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à 0°C puis 15,3 g de diméthylformamide (16,3 mL, 0,21 mol) sont ajoutés. Après 3 heures d'agitation, la solution est versée dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium à 20%. Le produit de formylation est extrait avec de l'éther puis lavé par trois fois avec 200 mL d'eau.

Après avoir été séché sur sulfate de magnésium, le solvant est évaporé sous pression réduite. 34,4 g de 3-bromo-thiophène-2-carbaldéhyde sont isolés.

Huile brune (99%)

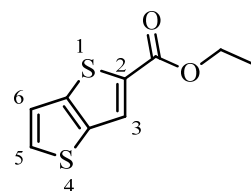
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3)³⁶ δ : 7,13 (d, 1H, $J=5,1$ Hz, H_5), 7,70 (dd, 1H, $J=5,1$ Hz, $J=1,4$ Hz, H_4), 9,95 (d, 1H, $J=1,4$ Hz, CHO)

9. thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carboxylates 16



34,4 g de 3-bromothiophène-2-carbaldéhyde 15 (0,18 mol) sont ajoutés à un mélange de 19,1 g de thioglycolate de méthyle (16,1 mL, 0,18 mol) ou 21,6 g de thioglycolate d'éthyle (19,7 mL, 0,18 mol), 37,3 g de carbonate de potassium et 140 mL de DMF à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à une température comprise entre 60 et 70°C. Après retour à l'ambiante, le milieu réactionnel est décomposé dans 600 mL d'eau. Le thiénothiophène est récupéré par filtration.

9.1. thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle 16a



Huile rouge (60%) (lit.³⁶ point d'ébullition : 120-125°C à 0,1 mm Hg)

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,37 (t, 3H, $J=7,2$ Hz, OCH_2CH_3), 4,34 (q, 2H, $J=7,2$ Hz, OCH_2CH_3), 7,24 (d, 1H, $J=5,3$ Hz, H_6), 7,55 (d, 1H, $J=5,3$ Hz, H_5), 7,99 (s, 1H, H_3)

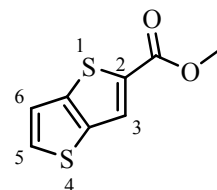
³⁶ Fuller, L.S.; Iddon, B.; Smith, K.A. *J. Chem. Soc. Perkin trans. 1* **1997**, 22, 3465

9.2. thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carboxylate de méthyle **16b**

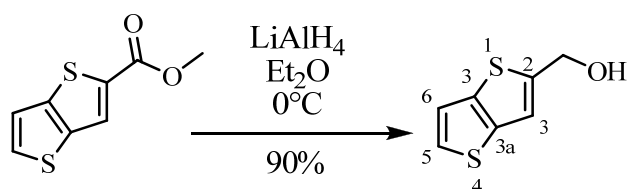
Solide jaune (60%)

Pf : 95-96 °C (lit.³⁷ 96-97°C)

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 3,91 (s, 3H, OCH₃), 7,27 (d, 1H, J=5,3 Hz, *H*6), 7,58 (d, 1H, J=5,3 Hz, *H*5), 7,99 (s, 1H, *H*3)



10. thiéno[3,2-*b*]thiophène-méthanol **21**



Une solution de 15,0 g de thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carboxylate de méthyle **16b** (0,075 mol) dans 350 mL d'éther est ajoutée en 1 h 45 à une suspension de 5,75 g d'aluminiumhydruure de lithium (0,151 mol) dans 200 mL d'éther à 0°C. Une fois l'ajout terminé, le mélange est agité pendant 3 heures à température ambiante, puis refroidi à 0°C. 6 mL d'eau sont ajoutés en une fois suivis par 6 mL d'une solution de soude à 15%. Après 10 minutes d'agitation, 18 mL d'eau sont ajoutés. Une forte agitation est maintenue jusqu'à la formation d'un précipité. Le milieu réactionnel est filtré et le précipité est lavé à l'éther. Les phases organiques sont réunies puis séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, l'alcool est récupéré.

Solide incolore (90%)

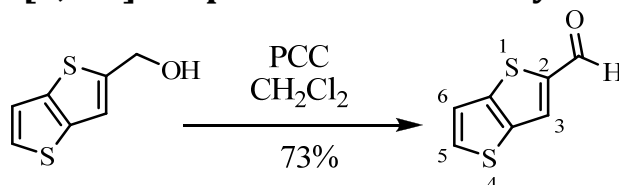
Pf : 95-96°C (lit.³⁷ 93-94°C)

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 4,87 (s, 2H, CH₂OH), 7,19 (s, 1H, *H*3), 7,22 (d, 1H, J=5,2 Hz, *H*6), 7,34 (d, 1H, J=5,2 Hz, *H*5)

³⁷ Prugh, J.D.; Hartman, G.D.; Mallorga, P.J.; McKeever, B.M.; Michelson, S.R.; Murcko, M.A.; Schwam, H.; Smith, R.L.; Sondey, J.M. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1805

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 61,0 (CH_2OH); 117,8 (C3a et C6); 119,6 (C6); 127,0 (C3); 139,2 (C5); 146,1 (C2)

11. Thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde 22



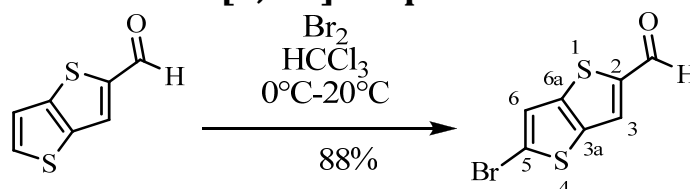
Une solution de 11,6 g de thiéno[3,2-*b*]thiophényl-méthanol 21 (0,068 mol) dans 160 mL de dichlorométhane est ajoutée en une fois à une suspension de 22,1 g de chlorochromate de pyridinium (0,102 mol) dans 50 mL de dichlorométhane. Le mélange est agité pendant 2 heures puis une nouvelle quantité de PCC (5,9 g, 0,027 mol) est ajoutée. Une agitation forte est alors maintenue pendant 30 minutes. 1 litre d'éther éthylique est ajouté au milieu réactionnel et l'ensemble est filtré sur 200 g de silice. Le résidu présent dans le réacteur est lavé par trois fois avec 500 mL d'éther éthylique et les phases organiques sont ensuite éluées sur la colonne de silice. Les phases organiques récupérées sont réunies et le solvant évaporé sous vide. Le solide violet intense obtenu est recristallisé dans le cyclohexane. 8,37 g de thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carboxaldéhyde sont isolés.

Solide gris (73%)

Pf : 51-52°C (lit.³⁷ 53-54 °C)

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,33 (d, 1H, $J=5,2$ Hz, *H*6), 7,70 (d, 1H, $J=5,2$ Hz, *H*5), 7,92 (s, 1H, *H*3), 9,98 (s, 1H, CHO)

12. 5-bromo-thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde 23



³⁷ Prugh, J.D.; Hartman, G.D.; Mallorga, P.J.; McKeever, B.M.; Michelson, S.R.; Murcko, M.A.; Schwam, H.; Smith, R.L.; Sondey, J.M. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1805

8,37 g de thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde **22** (0,050 mol) sont dissous dans 150 mL de chloroforme. 4,6 g de bicarbonate de sodium (0,055 mol) sont ajoutés à la solution et cette dernière est refroidie à 0°C. 7,98 g de brome (0,050 mol, 2,6 mL) sont ajoutés goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante. 200 mL d'eau sont ajoutés, la phase aqueuse est extraite par trois fois avec 100 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Le produit de bromation est recristallisé dans le cyclohexane pour donner 9,4 g de 5-bromo-thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde.

Solide gris (88%)

Pf : 142-143°C

IR (nujol) : 2800 (ν CH-Ar), 1660 (C=O), 694 (ν C-Br) cm⁻¹

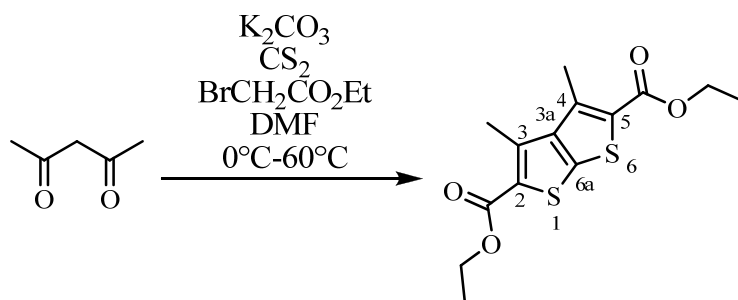
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7,35 (s, 1H, *H*6), 7,84 (s, 1H, *H*3), 9,97 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (62,9 MHz, CDCl₃) δ : 120,9 (*C*5); 122,9 (*C*3a et *C*6a); 128,2 (*C*6); 139,3 (*C*3); 144,7 (*C*2); 183,3 (CHO)

MS (EI) *m/z* (%) : 247 (M(⁸¹Br)⁺, 63), 246 (M(⁸¹Br)⁺, 79), 245 (M(⁷⁹Br)⁺, 66), 244 (M(⁷⁹Br)⁺, 70), 219 (6), 218 (13), 217 (7), 216 (11), 139 (13), 138 (20), 95 (9), 93 (16), 81 (4), 69 (100)

HRMS : *m/z* (EI) pour C₇H₃⁷⁹BrOS₂; théorique : 245,8809; expérimental : 245,8810; C₇H₃⁸¹BrOS₂; théorique : 247,8788; expérimental : 247,8790

13. 3,4-diméthylthiéno[2,3-*b*]thiophène-2,5-dicarboxylate d'éthyle **32**



Dans un tricol de 250 mL muni d'un réfrigérant, d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre sont placés 50 g (0,050 mol) de pentane-2,4-dione, 13,8 g de carbonate de potassium (0,1 mol) et 2,4 L de DMF. Le mélange réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 2 heures avant d'ajouter 11,4 g de disulfure de carbone (0,15 mol, 10 mL). L'agitation est maintenue 2 heures avant d'ajouter 18,4 g de bromoacétate d'éthyle (0,11 mol, 12,2 mL) goutte-à-goutte pour ne pas avoir un reflux trop fort car le disulfure de carbone a un point d'ébullition faible (40°C). Cet échauffement peut être évité en plaçant le montage dans un bain de glace avant d'ajouter le bromoacétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est chauffé doucement à 60°C pendant une nuit puis décomposé sur 0,5 L d'eau. Le thiéno[2,3-*b*]thiophène précipite, il est filtré puis recristallisé dans l'éthanol absolu.

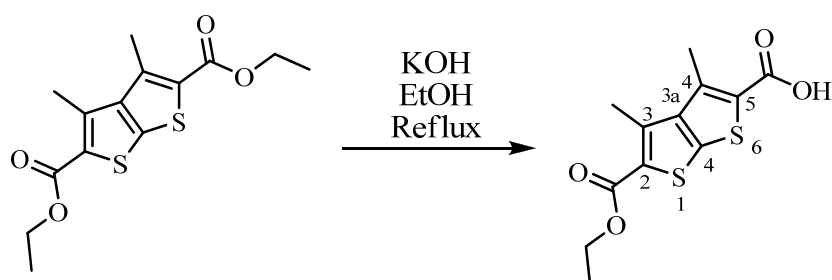
Solide incolore (50%)

Pf : 141-143°C

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,38 (t, $J=7,5$ Hz, 6H, OCH_2CH_3), 2,91 (s, 6H, CH_3), 4,35 (q, 4H, $J=7,5$ Hz, OCH_2CH_3)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 14,4 (2 x OCH_2CH_3); 21,2 (2 x CH_3); 61,0 (2 x OCH_2CH_3); 130,7 (C3a); 138,9 (C6a); 142,6 (C3 et C4); 152,1 (C2 et C6); 176,3 (2 x CO_2)

14. acide 5-(éthoxycarbonyl)-3,4-diméthylthiéno[2,3-*b*]thiophène-2-carboxylique **33**



Dans un ballon de 500 mL, 8,7 g de diester **32** (0,028 mol) sont dissous dans 310 mL d'éthanol. 1,56 g de potasse (0,028 mol) sont ajoutés. Le mélange est chauffé à reflux pendant 3 à 4 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le résidu incolore est repris

dans 200 mL d'eau. La phase aqueuse est lavée avec 100 mL de dichlorométhane. Elle est ensuite acidifiée jusqu'à un pH de 1 et le précipité est récupéré par filtration.

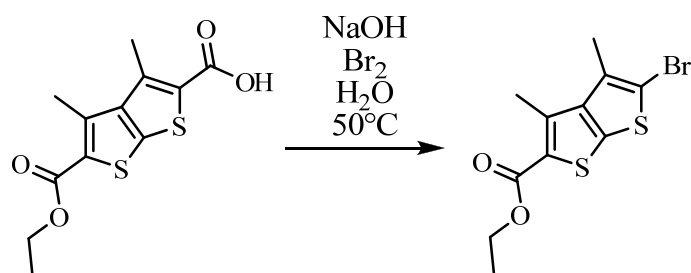
Solide incolore (90%)

Pf : 124-126°C

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,29 (t, 3H, $J=7,2$ Hz, OCH_2CH_3), 2,55 (s, 3H, CH_3), 2,69 (s, 3H, CH_3), 3,37 (sl, 1H), 4,27 (q, 2H, $J=7,2$ Hz, OCH_2CH_3)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 14,1 (OCH_2CH_3); 15,2 (CH_3); 31,0 (CH_3); 60,9 (OCH_2CH_3); 122,0 (C3a); 130,2 (C6a); 131,2 (C3 et C4); 138,8 (C2 ou C5); 139,9 (C5 ou C2); 160,9 (COOH); 169,3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

15. 5-bromo-3,4-diméthylthiéno[2,3-*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle **34**



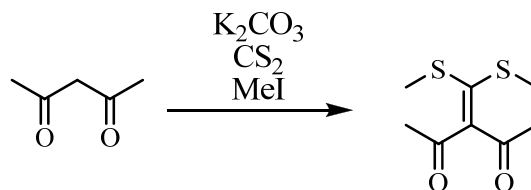
Dans un tricol de 10 mL, 1 g d'acide **33** ($3,5 \cdot 10^{-3}$ mol) est mélangé à 0,14 g de soude ($3,5 \cdot 10^{-3}$ mol) dans 6 mL d'eau. La solution est chauffée à 50°C pendant 15 minutes. 0,56 g de brome ($3,5 \cdot 10^{-3}$ mol, 0,18 mL) sont ajoutés très lentement. L'agitation est maintenue pendant 40 minutes. Le composé est récupéré par filtration. Aucune purification supplémentaire n'est nécessaire.

Solide incolore (75%)

Pf : 151-153°C

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,38 (t, 3H, $J=7,2$ Hz, OCH_2CH_3), 2,46 (s, 3H, CH_3), 2,81 (s, 3H, CH_3), 4,34 (q, 2H, $J=7,2$ Hz, OCH_2CH_3)

16. 3-(bis(méthylthio)-méthylène)-pentane-2,4-dione 36



Dans un tricol de 1 L muni d'un réfrigérant, d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre sont placés 50 g de pentane-2,4-dione (0,5 mol), 69,1 g de carbonate de potassium (0,5 mol) et 600 mL de DMF. Le mélange réactionnel est alors agité à température ambiante pendant deux heures avant d'ajouter 114,2 g de disulfure de carbone (1,5 mol, 90,5 mL). L'agitation est maintenue 2 heures avant d'ajouter 141,9 g d'iodure de méthyle (1 mol, 62,3 mL) goutte-à-goutte pour ne pas avoir un reflux trop important car le disulfure de carbone a un point d'ébullition faible (40°C). Cet échauffement peut être évité en plaçant le montage dans un bain de glace avant de couler l'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel est décomposé sur 3 L d'eau. Le cétène dithioacétal est filtré puis recristallisé dans l'éthanol absolu.

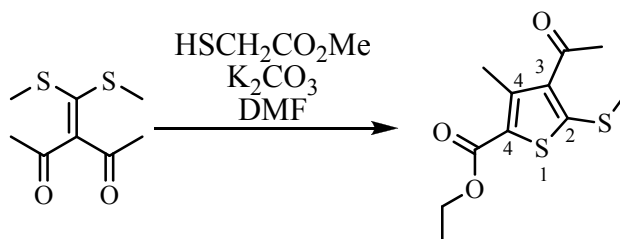
Solide incolore (31 %)

Pf : 71-73°C

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,40 (s, 6H, CH_3), 2,86 (s, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 18,2 (2 x CH_3); 30,6 (2 x CH_3); 127,7 ($\text{C}(\text{COCH}_3)_2$); 161,2 ($\text{C}(\text{SCH}_3)_2$); 197,6 (2 x CO)

17. 4-acétyl-3-méthyl-5-(méthylthio)-thiophène-2-carboxylate d'éthyle 37



A une solution de cétène dithioacétal (30 g, 0,147 mol) dans 515 mL de DMF sont ajoutés 15,6 g de thioglycolate de méthyle (13,2 mL, 0,147 mol) et 20,3 g de carbonate de potassium (0,147 mol) préalablement séchés à l'étuve. Le mélange réactionnel est versé sur 2,2 L d'eau après avoir été chauffé à 60°C pendant 6 heures. Le précipité obtenu est purifié par filtration suivie d'une recristallisation dans l'éthanol absolu.

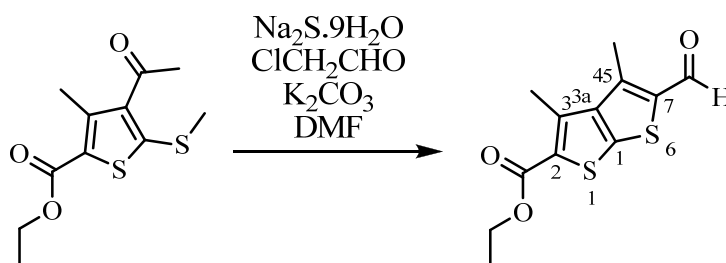
Solide incolore (90%)

Pf : 78-80°C

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,36 (t, 3H, $J=7,2$ Hz, OCH_2CH_3), 2,55 (s, 3H, CH_3), 2,57 (s, 3H, CH_3), 2,73 (s, 3H, CH_3), 4,31 (q, 2H, $J=7,2$ Hz, OCH_2CH_3)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 13,6 (CH_3); 14,7 (CH_3); 17,6 (CH_3); 30,3 (CH_3); 60,2 (OCH_2CH_3); 136,3 (C4); 139,9 (C2); 145,3 (C3); 156,3 (C5); 160,6 (CO_2); 193,2 (COCH_3)

18. 5-formyl-3,4-diméthylthiéno[2,3-*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle **38**



4,42 g de sulfure de sodium nonahydraté (0,018 mol) sont broyés au mortier avant d'être mis en suspension dans 25 mL de DMF. Ce mélange se colore en vert puis en blanc après avoir été chauffé à 30°C pendant 30 minutes. La coloration passe au jaune lorsqu'une solution de 4,45 g de thiophène **37** (0,018 mol) dans 25 mL de DMF est ajoutée. L'agitation est maintenue à 60°C pendant 1 heure avant d'ajouter 2,3 mL de chloroacétaldéhyde (0,018 mol) en une fois suivie de 2,54 g de carbonate de potassium (0,018 mol) 30 minutes plus tard. Le mélange réactionnel est versé sur 150 mL d'eau après avoir été chauffé à 60°C pendant 3 heures. Le précipité obtenu est purifié par filtration suivie d'une recristallisation dans l'éthanol absolu.

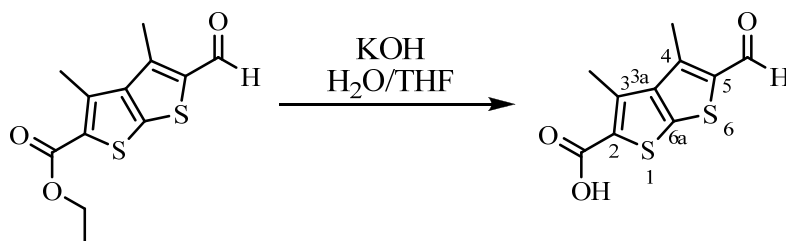
Solide brun (60%)

Pf : 132-134°C

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,39 (t, 3H, $J=7,2$ Hz, OCH_2CH_3), 2,84 (s, 3H, CH_3), 2,86 (s, 3H, CH_3), 4,34 (q, 2H, $J=7,2$ Hz, OCH_2CH_3), 10,11 (s, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 14,2 (CH_3); 14,5 (CH_3); 14,6 (CH_3); 61,2 (OCH_2CH_3); 123,3 (C3a); 140,7 (C6a); 141,5 (C5 ou C3); 142,0 (C3 ou C5); 147,6 (C2 ou C4); 148,7 (C4 ou C2); 162,2 (CO_2); 181,9 (CHO)

19. acide 5-formyl-3,4-diméthylthiéno[2,3-*b*]thiophène-2-carboxylique 39



Dans un ballon de 100 mL, 1 g d'ester 38 ($4,2 \cdot 10^{-3}$ mol) est dissous dans 21 mL d'eau et 21 mL de THF. 0,47 g de potasse ($8,4 \cdot 10^{-3}$ mol) sont ajoutés. Le mélange est chauffé à reflux pendant 3 à 4 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le résidu blanc est repris dans 50 mL d'eau. La phase aqueuse est lavée avec 50 mL de dichlorométhane. Elle est ensuite acidifiée jusqu'à un pH de 1 et le précipité est récupéré par filtration.

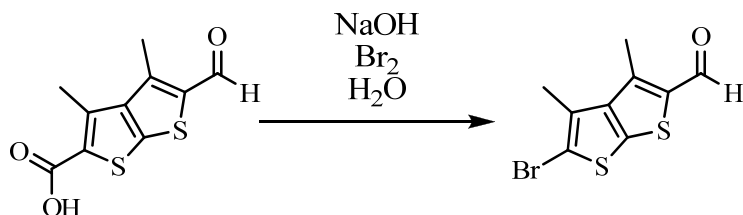
Solide incolore (80%)

Pf : 150-151°C

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,75 (s, 3H, CH_3), 2,79 (s, 3H, CH_3), 10,11 (s, 1H, CHO), 13,30 (sl, 1H, COOH)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) δ : 13,2 (CH_3); 13,8 (CH_3); 131,3 (C3a); 140,1 (C6a); 141,1 (C5 ou C3); 143,0 (C3 ou C5); 147,3 (C4 et C2); 163,4 (CO_2); 183,9 (CHO)

20. 5-bromo-3,4-diméthyl-thiéno[2,3-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde 35



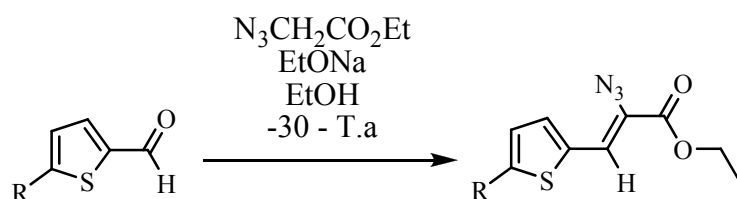
Dans un tricol de 10 mL, 0,56 g d'acide 39 ($2,7 \cdot 10^{-3}$ mol) sont additionnés à 0,11 g de soude ($2,7 \cdot 10^{-3}$ mol) dans 10 mL d'eau. La solution est chauffée à 50°C pendant 15 minutes. 0,43 g de brome ($2,7 \cdot 10^{-3}$ mol, 0,14 mL) sont ajoutés très lentement. L'agitation est maintenue pendant 40 minutes. Le composé est récupéré par filtration. Aucune purification supplémentaire n'est nécessaire.

Solide incolore (1 %)

Pf : 149-150°C

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,47 (s, 3H, CH_3), 2,79 (s, 3H, CH_3), 10,08 (s, 1H, CHO)

21. Réaction de condensation

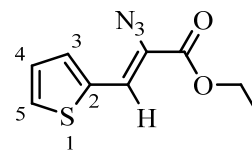


Une solution de 0,1 mol d'aldéhyde 46 ou 1 et 52 g d'azido-acétate d'éthyle (0,4 mol) est ajoutée goutte-à-goutte (environ 2 heures) à 2 L d'une solution d'éthanolate de sodium (0,4 mol, 0,2 M) à une température comprise entre -20 et -30°C. La réaction est maintenue sous agitation à cette même température pendant une heure avant retour progressif à l'ambiante. La solution est agitée pendant une nuit avant d'être versée dans 1 L d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le précipité est filtré puis séché à l'abri de la lumière.

21.1. 2-azido-3-(thiophène-2-yl)-acrylate d'éthyle 47

Solide jaune (76 %)

Pf : 40-41°C (lit⁷⁰ : 42°C)



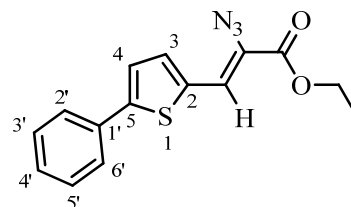
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,29 (t, 3H, J=7,1 Hz, OCH₂CH₃), 4,27 (q, 2H, J=7,1 Hz, OCH₂CH₃), 7,28 (dd, 1H, J=3,1 et 5,1 Hz, H₄), 7,26 (s, 1H, CH=C(N₃)CO₂Et), 7,55 (dl, J=3,1 Hz, H₃), 7,79 (d large, J=5,1 Hz, H₅)

RMN ¹³C (62,9 MHz, DMSO-d₆) δ : 13,9 (OCH₂CH₃); 62,0 (OCH₂CH₃); 117,5 (C=C(N₃)CO₂Et); 122,6 (C(N₃)CO₂Et); 130,6 (C₃); 133,4 (C₄); 134,5 (C₅); 137,6 (C₂); 162,2 (CO₂)

21.2. 2-azido-3-(5-phényl-thiophène-2-yl)-acrylate d'éthyle 54a

Solide rouge (70 %)

Pf : 170°C

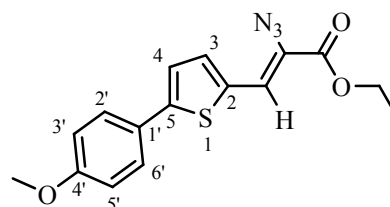


RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,37 (t, 3H, J=7,1 Hz, OCH₂CH₃), 4,37 (q, 2H, J=7,1 Hz, OCH₂CH₃), 7,14 (s, 1H, CH=C(N₃)CO₂Et), 7,40 (m, 5H, Ar-H), 7,66 (m, 2H, Ar-H)

RMN ¹³C (62,9 MHz, CDCl₃) δ : 14,2 (OCH₂CH₃); 62,1 (OCH₂CH₃); 119,4 (C=C(N₃)CO₂Et); 122,3 (C₄); 123,0 (C_{4'}); 125,9 (C_{2'} et C_{6'}); 126,4 (C=C(N₃)CO₂Et); 128,1 (C_{3'} et C_{5'}); 128,9 (C₃); 133,1 (C_{1'} ou C₅); 133,9 (C₅ ou C_{1'}); 148,9 (C₂); 163,1 (CO₂)

21.3. 2-azido-3-(5-(4-méthoxy)-phényl-thiophène-2-yl)-acrylate d'éthyle 54b

Solide rouge (62 %)



⁷⁰ Aratani, T.; Yoshihara, H.; Suzukamo, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1655

Pf : 168-170°C

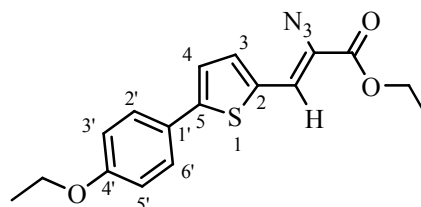
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,39 (t, 3H, $J=7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 4,33 (q, 2H, $J=7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 6,91 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, $H_{3'}$ et $H_{5'}$), 7,11 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{N}_3)\text{CO}_2\text{Et}$), 7,15 (d, 1H, $J=3,8$ Hz, H_4), 7,25 (d, 1H, $J=3,8$ Hz, H_3), 7,57 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, $H_{2'}$ et $H_{6'}$)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 14,2 (OCH_2CH_3); 55,4 (OCH_3); 62,0 (OCH_2CH_3); 114,9 ($\text{C}_{3'}$ et $\text{C}_{5'}$); 119,7 ($\text{C}=\text{C}(\text{N}_3)\text{CO}_2\text{Et}$); 121,7 (C_4); 126,5 ($\text{C}=\text{C}(\text{N}_3)\text{CO}_2\text{Et}$); 127,2 ($\text{C}_{2'}$ et $\text{C}_{6'}$); 127,8 ($\text{C}_{1'}$); 133,4 (C_3); 134,9 (C_5); 149,2 (C_2); 159,2 (C_4'); 163,2 (CO_2)

21.4. 2-azido-3-(5-(4-éthoxy)-phényl-thiophène-2-yl)-acrylate d'éthyle **54c**

Solide orange (77%)

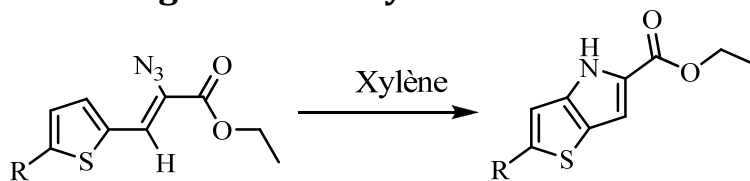
Pf : 170°C



RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,36 (t, 3H, $J=7,5$ Hz, OCH_2CH_3), 1,42 (t, 3H, $J=7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 4,08 (q, 2H, $J=7,5$ Hz, OCH_2CH_3), 4,33 (q, 2H, $J=7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 6,88 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, $H_{3'}$ et $H_{5'}$), 7,12 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{N}_3)\text{CO}_2\text{Et}$), 7,16 (d, 1H, $J=3,8$ Hz, H_4), 7,24 (d, 1H, $J=3,8$ Hz, H_3), 7,58 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, $H_{2'}$ et $H_{6'}$)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 14,2 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 14,8 (OCH_2CH_3); 62,0 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 63,7 (OCH_2CH_3); 114,9 ($\text{C}_{3'}$ et $\text{C}_{5'}$); 119,7 ($\text{C}=\text{C}(\text{N}_3)\text{CO}_2\text{Et}$); 121,7 (C_4); 126,6 ($\text{C}=\text{C}(\text{N}_3)\text{CO}_2\text{Et}$); 127,2 ($\text{C}_{2'}$ et $\text{C}_{6'}$); 127,8 ($\text{C}_{1'}$); 133,4 (C_3); 134,9 (C_5); 149,2 (C_2); 159,2 (C_4'); 163,3 (CO_2)

22. Procédure générale de cyclisation



➤ Methode A:

0,06 mol d'azido-acrylate sont dissous dans un litre de xylène et chauffé à reflux pendant une heure. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C. Le thienopyrrole est récupéré par filtration. Aucune purification n'est nécessaire.

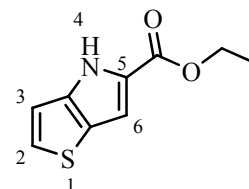
➤ Methode B:

0,06 mol d'azido-acrylate sont dissous dans 60 mL de xylène. Le milieu réactionnel est placé dans un montage micro-onde avec pour consigne : 250 W en continu pendant 20 minutes. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C. Le thienopyrrole est récupéré par filtration. Aucune purification n'est nécessaire.

22.1. thiéno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylate d'éthyle **48**

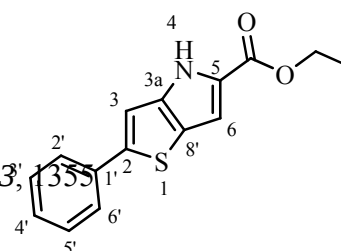
Solide jaune (68%)

Pf : 130-131°C (lit⁷¹ : 131-133°C)



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,32 (t, 3H, J=7,1 Hz, OCH₂CH₃), 4,27 (q, 2H, J=7,1 Hz, OCH₂CH₃), 6,97 (d, 1H, J=5,3 Hz, H₃), 7,07 (s, 1H, H₆), 7,50 (d, 1H, J=5,3 Hz, H₂)

22.2. 2-phényl-4H-thiéno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylate d'éthyle **55a**



⁷¹ Keener, R.L.; Skelton, F.S.; Snyder, H.R. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3331-3332.

Solide orange (88 %)

Pf : 94°C

IR (nujol) : 3293 (ν NH), 3080 (ν CH-Ar), 2844 (ν CH-Aliph), 1682 (C=O), 1596, 1532 (ν C=C), 1409 (δ CH), 1297, 1071 (ν C-O) cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,23 (t, 3H, $J=7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 4,24 (q, 2H, $J=7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 7,08 (s, 1H, H6), 7,40 (m, 4H, H3, H3', H4' et H5'), 7,66 (d, 2H, $J=8,5$ Hz, H2' et H6')

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO- d_6) δ : 14,3 (OCH_2CH_3); 59,9 (OCH_2CH_3); 107,3 (C6); 108,1 (C3); 122,4 (C6a); 125,2 (C4'); 126,3 (C2' et C5'); 127,8 (C5); 128,5 (C3' et C5'); 134,5 (C2); 142,4 (C1'); 146,0 (C3a); 160,6 (CO)

MS (EI) m/z (%) : 271 (M^+ , 27), 254 (17), 225 (39), 199 (30), 188 (62), 187 (90), 115 (100), 105 (70), 91 (75), 77 (78), 69 (73)

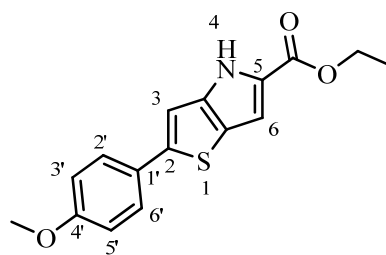
HRMS : m/z (EI) pour $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$; théorique : 271,0667; expérimental : 271,0660

22.3. 2-(4'-méthoxy)-phényl-4H-thiéno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylate d'éthyle **55b**

22.4.

Solide orange (93 %)

Pf : 165-166°C



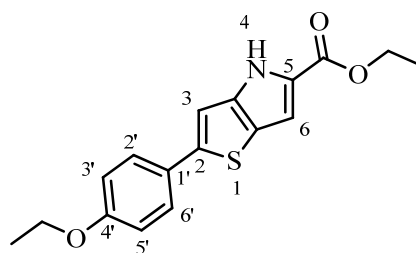
RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,28 (t, 3H, $J=5,0$ Hz, OCH_2CH_3), 3,77 (s, 3H, OCH_3); 4,26 (q, 2H, $J=5,0$ Hz, OCH_2CH_3), 6,96 (d, 2H, $J=10,0$ Hz, H3' et H5'), 7,06 (s, 1H, H6), 7,24 (s, 1H, H3), 7,60 (d, 2H, $J=10,0$ Hz, H2' et H6')

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO- d_6) δ : 14,3 (OCH_2CH_3); 55,2 (OCH_3); 59,8 (OCH_2CH_3); 106,8 (C_6); 107,4 (C_3); 114,5 (C_3' et C_5'); 121,8 (C_6a); 126,6 (C_2' et C_6'); 126,7 (C_1'); 127,2 (C_5 ou C_2); 127,3 (C_2 ou C_5); 146,2 (C_3a); 160,6 (C_4'); 161,3 (CO_2)

22.5. 2-(4'-éthoxy)-phényl-4H-thiéno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylate d'éthyle **55c**

Solide brun (95 %)

Pf : 171-175°C



IR (nujol) : 3285 (ν NH), 2925 (ν CH-Ar), 2855 (ν CH-Aliph), 1673 ($\text{C}=\text{O}$), 1603, 1511 (ν C=C), 1404 (δ CH), 1251, 1047 (ν C-O) cm^{-1}

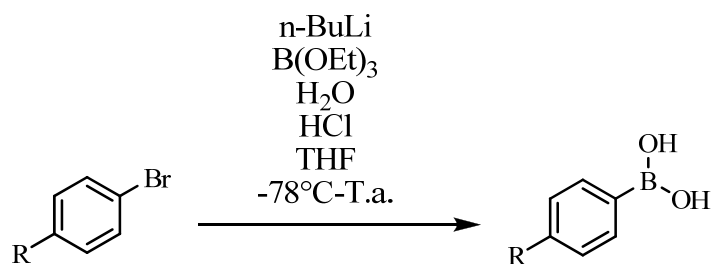
RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,26 (t, 3H, $J=7,5$ Hz, OCH_2CH_3), 1,35 (t, 3H, $J=7,5$ Hz, OCH_2CH_3), 4,03 (d, 2H, $J=7,5$ Hz, OCH_2CH_3), 4,26 (q, 2H, $J=7,5$ Hz, OCH_2CH_3), 6,95 (d, 2H, $J=10,0$ Hz, $H_{3'}$ et $H_{5'}$), 7,06 (s, 1H, H_6), 7,24 (s, 1H, H_3), 7,58 (d, 2H, $J=10,0$ Hz, $H_{2'}$ et $H_{6'}$)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO- d_6) δ : 14,3 (OCH_2CH_3); 14,5 (OCH_2CH_3); 59,8 (OCH_2CH_3); 63,1 (OCH_2CH_3); 106,7 (C_6); 107,3 (C_3); 114,9 (C_3' et C_5'); 122,2 (C_3a); 125,8 (C_1'); 126,6 (C_2' et C_6'); 127,1 (C_5 ou C_2); 127,2 (C_2 ou C_5); 146,3 (C_6a); 158,4 (C_4'); 160,6 (CO_2)

MS (EI) m/z (%) : 315 (M^+ , 100), 269 (100), 241 (70), 214 (40), 184 (18), 140 (20)

HRMS : m/z (EI) pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$; théorique : 315,0929; expérimental : 315,0929

23. Mode opératoire pour l'obtention des acides boroniques **12**



25,7 mL de n-BuLi 2,5 M dans l'hexane (0,05 mol) sont ajoutés goutte-à-goutte à une solution de 0,05 mol de 4-bromo-phénol ou aniline alkylé et 130 mL de THF sec à une température de -78°C sous argon. Le mélange est agité durant 2 heures. 27,3 g de borate de triéthyle (0,19 mol, 31,9 mL) sont alors ajoutés goutte-à-goutte. La réaction est agitée pendant une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et 13 mL d'eau sont ajoutés suivis par 13 mL d'acide chlorhydrique 2 N. La réaction est agitée pendant 10 minutes supplémentaires puis 235 mL d'acide chlorhydrique 2 N sont ajoutés en une fois.

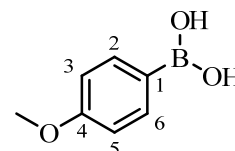
(Dans le cas des dérivés avec un groupement amino, il est nécessaire d'ajuster le pH à une valeur de 7).

La phase organique est extraite avec 200 mL d'acétate d'éthyle. Elle est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé sous vide, 100 mL de cyclohexane sont ajoutés et le précipité incolore obtenu est filtré.

23.1. acide 4-méthoxy-phénylboronique **12b**

Solide incolore (93 %)

Pf : 204-205°C (lit⁷² : 208,5-209,5°C)

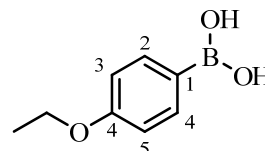


RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 3,89 (s, 3H, OCH₃), 7,00 (d, 2H, J= 8,6 Hz, H₃ et H₅), 8,17 (d, 2H, J=8,6 Hz, H₂ et H₆)

23.2. acide 4-éthoxy-phénylboronique **12c**

Solide incolore (97 %)

Pf : 125-128°C (lit⁷³ : 159°C)



⁷² Bean, F.R.; Johnson, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 4415

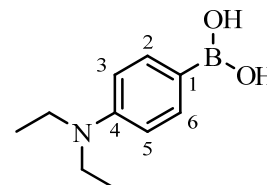
⁷³ Branch, G.E.K.; Yabroff, D.L.; Bettman, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 937

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,32 (t, 3H, $J=5,9$ Hz, OCH_2CH_3), 4,01 (q, 2H, $J=5,9$ Hz, OCH_2CH_3), 6,85 (d, 2H, $J=8,2$ Hz, $H3$ et $H5$), 7,71 (d, 2H, $J=8,2$ Hz, $H2$ et $H6$)

23.3. acide 4-N,N-diéthylamino-phénylboronique **12d**

Solide incolore (35 %)

Pf : 155-158°C



RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,20 (t, 6H, $J=7,0$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3,46 (q, 4H, $J=7,0$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6,75 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, $H3$ et $H5$), 8,1 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, $H2$ et $H6$)

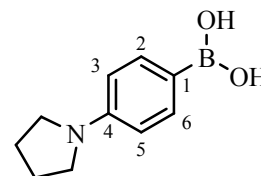
MS (microTOF) m/z (%) : 194 (M^++1 , 100), 193 (M^+ , 25), 161 (40)

HRMS : m/z (EI) pour $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{BNO}_2$; théorique : 194,1349; expérimental : 194,1347

23.4. acide 4-pyrrolidino-phénylboronique **12e**

Solide blanc (75 %)

Pf : 210-211°C

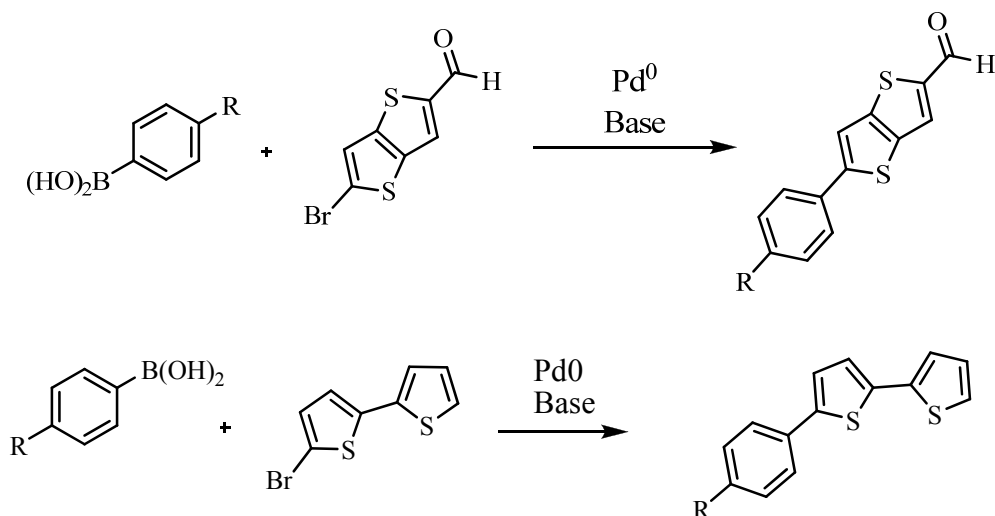


RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,05 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3,38 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 6,66 (d, 2H, $J=8,3$ Hz, $H3$ et $H5$), 8,11 (d, 2H, $J=8,3$ Hz, $H2$ et $H6$)

MS (EI) m/z (%) : 192 (M^++1 , 100), 191 (M^+ , 20), 164 (5)

HRMS : m/z (EI) for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BNO}_2$; théorique : 192,1192; expérimental : 192,1190

24. Conditions de réaction du couplage de type Suzuki



✓ Méthode A:

100 mg de dérivé bromé **23** ou **27** ($4,65 \cdot 10^{-4}$ mol) et $6,2 \cdot 10^{-3}$ mol d'acide boronique **12** sont ajoutés à un mélange de 6 mL de DME, 0,4 mL d'une solution de carbonate de sodium 2 M et 6% molaire de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C sous atmosphère inerte. La réaction est suivie par CCM (4 à 24 h). Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré, 15 mL d'acétate d'éthyle et 15 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium sont ajoutés. L'ensemble est transféré dans une ampoule à décanter. La phase organique est lavée par trois fois avec 10 mL d'eau puis une fois avec 10 mL d'une solution de soude à 10%. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique avec un gradient d'éther dans de l'éther de pétrole pour obtenir les produits **3** ou **4** purs.

✓ Méthode B:

100 mg de dérivé bromé **23** ou **27** ($4,65 \cdot 10^{-4}$ mol) et $6,2 \cdot 10^{-3}$ mol d'acide boronique **12** sont ajoutés à un mélange de 10 mL de toluène, 1 mL d'eau, 3,2 mL d'éthanol et $4,65 \cdot 10^{-3}$ mol de carbonate de sodium (10 éq) et 10% molaire de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous atmosphère inerte. La réaction est suivie par CCM (4-24 h). Après retour à température ambiante, le mélange est filtré et 15 mL de dichlorométhane sont ajoutés. L'ensemble est transféré dans une ampoule à décanter. La phase organique est lavée par trois fois avec 10

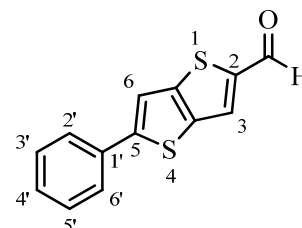
mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (CH₂Cl₂) pour obtenir les produits **3** ou **4** purs.

24.1. 5-phényl-thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde **4a**

Solide jaune (36 % méthode A, 80 % méthode B)

Pf : 165-166°C

UV (éthanol) : λ_{max} (ϵ) : 353,0 nm (31031 M⁻¹.cm⁻¹)



IR (nujol) : 3094, 3059 (ν CH-Ar), 2851 (ν CH-Ald), 1662 (C=O), 1625, 1513 (ν C=C), 1498 (δ CH), 1259, 1021 (ν C-O) cm⁻¹

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 7,42 (m, 3H, H4', H3' et H5'), 7,55 (s, 1H, H6), 7,67 (m, 2H, H2' et H6'), 7,93 (s, 1H, H3), 9,97 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (62,9 MHz, CDCl₃) δ : 115,8 (C6); 126,2 (C3' et C5'); 129,0 (C4'); 129,2 (C2' et C6'); 133,7 (C3); 138,2 (C5); 144,5 (C1' ou C2); 146,7 (C3a et C6a); 152,9 (C2 ou C1'); 181,2 (CHO)

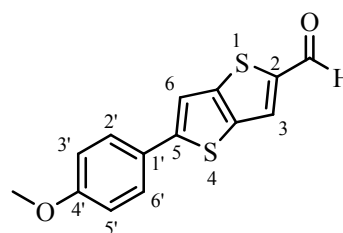
MS (EI) m/z (%) : 245 (M⁺+1, 15), 244 (M⁺, 100), 243 (61), 216 (14), 215 (17), 171 (33), 145 (12), 93 (17)

HRMS : m/z (EI) for C₁₃H₈OS₂; théorique : 244,0017; expérimental : 244,0021

24.2. 5-(4'-méthoxy)-phényl-thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde **4b**

Solide jaune (50 % méthode A, 72 % méthode B)

Pf : 169-170°C



UV (éthanol) : λ_{max} (ϵ) : 369,0 nm (24860 M⁻¹.cm⁻¹)

IR (nujol) : 3091, 3047 (ν CH-Ar), 2980 (ν CH-Aliph), 2851 (ν CH-Ald), 1660 (C=O), 1603, 1523 (ν C=C), 1462 (δ CH), 1262, 1024 (ν C-O) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,86 (s, 3H, OCH₃), 6,96 (d, 2H, J=6,9 Hz, H3' et H5'), 7,41 (d, 1H, J=0,6 Hz, H6), 7,59 (d, 2H, J=6,9 Hz, H2' et H6'), 7,88 (d, 1H, J=0,6 Hz, H3), 9,94 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃) δ : 55,4 (OCH₃); 114,6 (C3' et C5'); 126,5 (C6); 127,5 (C2' et C6'); 129,3 (C3); 137,5 (C1'); 143,9 (C2 ou C5); 147,0 (C3a et C6a); 153,1 (C5 ou C2); 160,4 (C4'); 183,1 (CHO)

MS (EI) m/z (%) : 275 (M⁺+1, 11), 274 (M⁺, 60), 259 (47), 231 (8), 203 (14), 149 (9), 137 (20), 123 (14), 121 (17), 109 (12), 95 (21), 93 (7), 81 (63), 69 (100)

HRMS : m/z (EI) for C₁₄H₁₀O₂S₂; théorique : 274,0122; expérimental : 274,0122

24.3. 5-(4'-éthoxy)-phényl-thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde **4c**

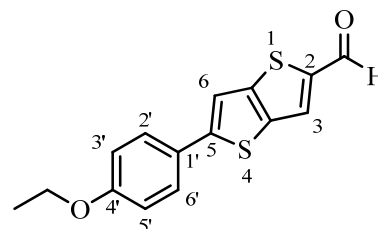
Solide jaune (85 % méthode A, 75 % méthode B)

Pf : 175-176°C

UV (éthanol) : λ_{max} (ϵ) : 369,0 nm (23470 M⁻¹.cm⁻¹)

IR (nujol) : 3091, 3050 (ν CH-Ar), 2978 (ν CH-Aliph), 2850 (ν CH-Ald), 1650 (C=O), 1605, 1523 (ν C=C), 1469 (δ CH), 1259, 1044 (ν C-O) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,48 (t, 3H, J=6,9 Hz, OCH₂CH₃), 4,10 (q, 2H, J=6,9 Hz, OCH₂CH₃), 6,95 (d, 2H, J=8,8 Hz, H3' et H5'), 7,41 (s, 1H, H6), 7,58 (d, 2H, J=8,8 Hz, H2' et H6'), 7,90 (s, 1H, H3), 9,94 (s, 1H, CHO)



RMN ^{13}C (75,4 MHz, CDCl_3) δ : 14,8 (OCH_2CH_3); 63,7 (OCH_2CH_3); 114,5 ($\text{C3}'$ et $\text{C5}'$); 126,3 (C6); 127,6 ($\text{C2}'$ et $\text{C6}'$); 129,3 (C3); 137,5 ($\text{C1}'$); 143,9 (C5 ou C2); 147,1 (C3a et C6a); 153,3 (C2 ou C5); 159,8 ($\text{C4}'$); 183,1 (CHO)

MS (EI) m/z (%) : 289 (M^++1 , 15), 288 (M^+ , 98), 262 (11), 261 (22), 260 (88), 259 (100), 233 (6), 232 (14), 203 (19), 187 (11), 171 (12), 158 (9)

HRMS : m/z (EI) for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}_2$; théorique : 288,0279; expérimental : 288,0285

24.4. 5-(4'-N,N-diéthylamino)-phényl-thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde **4d**

Solide orange (36 % méthode A, 84 % méthode B)

Pf : 202-203°C

UV (éthanol) : λ_{max} (ϵ) : 420,0 nm (32 650 $\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), 349,0 nm (5 534 $\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), 266,0 nm (3 412 $\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)

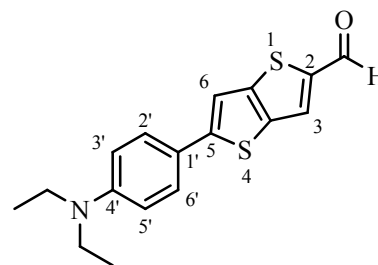
IR (nujol) : 3089 (ν CH-Ar), 2892 (ν CH-Aliph), 2803 (ν CH-Ald), 1655 ($\text{C}=\text{O}$), 1602, 1552 (ν C=C), 1430 (δ CH), 1355 (ν C-N) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,31 (t, 6H, $J=6,9$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3,40 (q, 4H, $J=6,9$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6,74 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, $H3'$ et $H5'$), 7,52 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, $H2'$ et $H6'$), 7,65 (s, 1H, $H6$), 8,25 (s, 1H, $H3$), 9,91 (s, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,1 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 43,4 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 111,5 (C6); 112,8 ($\text{C3}'$ et $\text{C5}'$); 119,8 ($\text{C1}'$); 126,8 ($\text{C2}'$ et $\text{C6}'$); 130,5 (C3); 135,8 (C5); 142,5 (C6a ou C3a); 146,3 (C3a ou C6a); 147,9 (C2); 153,5 ($\text{C4}'$); 183,3 (CHO)

MS (EI) m/z (%) : 316 (M^++1 , 7), 315 (M^+ , 39), 300 (100), 271 (28), 243 (7), 171 (8), 150 (4)

HRMS : m/z (EI) for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NOS}_2$; théorique : 315,0752; expérimental : 315,0750



24.5. 5-(4-pyrrolidino)-phényl-thiéno[3,2-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde **4e**

Solide orange (30 % méthode A, 70 % méthode B)

Pf > 250°C

UV (éthanol) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 420,0 nm (9850 M⁻¹.cm⁻¹), 351,0 (1791 M⁻¹.cm⁻¹), 265,0 (1522 M⁻¹.cm⁻¹)

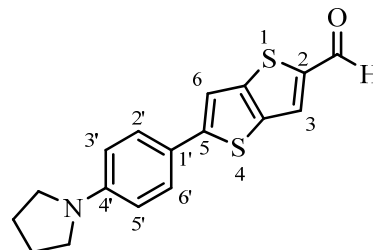
IR (nujol) : 3088 (v CH-Ar), 2980 (v CH-Aliph), 2803 (v CH-Ald), 1657 (C=O), 1607, 1530 (v C=C), 1432 (δ CH), 1357 (v C-N) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,96 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 3,28 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 6,61 (d, 2H, J=8,7 Hz, *H*3' et *H*5'), 7,55 (d, 2H, J=8,7 Hz, *H*2' et *H*6'), 7,73 (s, 1H, *H*6), 8,31 (s, 1H, *H*3), 9,90 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (75,4 MHz, DMSO-d₆) δ : 24,9 (N(CH₂CH₂)₂); 47,2 (N(CH₂CH₂)₂); 111,9 (C6); 113,1 (C3' et C5'); 120,1 (C1'); 126,9 (C2' et C6'); 131,4 (C3); 136,0 (C5); 142,5 (C3a ou C6a); 146,6 (C6a ou C3a); 148,1 (C2); 154,0 (C4'); 184,0 (CHO)

MS (EI) *m/z* (%) : 314 (M⁺+1, 25), 313 (M⁺, 100), 309 (61), 285 (5), 280 (13), 270 (9), 257 (21), 171 (14), 93 (10), 84 (5)

HRMS : *m/z* (EI) for C₁₇H₁₅NOS₂; théorique : 313,0595; expérimental : 313,0599

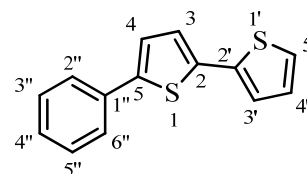


24.6. 5-phényl-2,2'-bithiophène **3a**

Solide jaune (67 % méthode A)

Pf : 119-120°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 341,0 nm (21120 M⁻¹.cm⁻¹)



IR (nujol) : 3091, 3047 (ν CH-Ar), 1593, 1514 (ν C=C), 1490 (δ CH), 1262, 1024 (ν C-O) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,05 (dd, 1H, $J=3,9$ Hz et 6,6 Hz, $H4'$), 7,17 (d, 1H, $J=4,2$ Hz, $H3$), 7,23 (m, 3H, $H4''$, $H4$ et $H3'$), 7,29 (m, 1H, $H5'$), 7,40 (m, 2H, $H3''$ et $H5''$), 7,62 (m, 2H, $H2''$ et $H6''$)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, CDCl_3) δ : 123,6 ($C4$ ou $C3$); 123,7 ($C3$ ou $C4$); 124,3 ($C3'$ ou $C5'$); 124,6 ($C5'$ ou $C3'$); 125,6 ($C3''$ et $C5''$); 127,5 ($C4''$); 127,8 ($C4'$); 128,9 ($C2'$ et $C6'$); 134,0 ($C5$); 136,7 ($C1''$); 137,4 ($C2'$); 143,0 ($C2$)

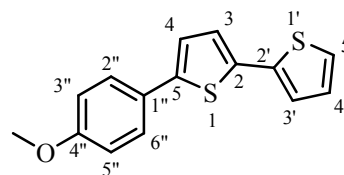
MS (EI) m/z (%) : 242 (M^+ , 100), 208 (5), 197 (6), 165 (4), 121 (10)

HRMS : m/z (EI) for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{S}_2$; théorique : 242,0224; expérimental : 242,0217

24.7. 5-(4''-méthoxy)-phényl-2,2'-bithiophène **3b**

Solide jaune (24% méthode A)

Pf : 148-149°C



UV (dioxane) : λ_{max} (ϵ) : 346,0 nm (21108 $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)

IR (nujol) : 3093, 3073 (ν CH-Ar), 2978 (ν CH-Aliph), 1604, 1521 (ν C=C), 1429 (δ CH), 1264, 1032 (ν C-O) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,85 (s, 3H, OCH_3), 6,93 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, $H3''$ et $H5''$), 7,03 (dd, 1H, $J=3,6$ Hz et 5,1 Hz, $H4'$), 7,11 (d, 1H, $J=3,6$ Hz, $H3$), 7,13 (d, 1H, $J=3,6$ Hz, $H4$), 7,18 (dd, 1H, $J=1,5$ Hz et 3,6 Hz, $H3'$), 7,21 (dd, 1H, $J=1,5$ Hz et 5,1 Hz, $H5'$), 7,54 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, $H2''$ et $H6''$)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, CDCl_3) δ : 55,3 (OCH_3); 114,3 ($C3''$ et $C5''$); 122,6 ($C3$ ou $C4$); 123,3 ($C4$ ou $C3$); 124,1 ($C3'$ ou $C5'$); 124,5 ($C5'$ ou $C3'$); 126,9 ($C1''$); 127,8 ($C2''$ et $C6''$); 135,7 ($C4'$); 137,6 ($C5$); 143,1 ($C2$ et $C2'$); 159,3 ($C4''$)

MS (EI) m/z (%) : 272 (M^+ , 95), 257 (100), 229 (40), 184 (10)

HRMS : m/z (EI) for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{OS}_2$; théorique : 272,0330; expérimental : 272,0336

24.8. 5-(4''-éthoxy)-phényl-2,2'-bithiophène 3c

Solide jaune (79% méthode A)

Pf : 120-121°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 346,0 nm (22231 M⁻¹.cm⁻¹)

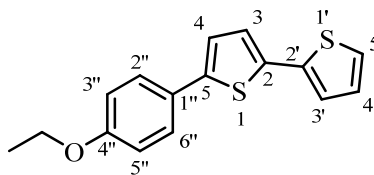
IR (nujol) : 3091, 3029 (ν CH-Ar), 2892 (ν CH-Aliph), 1604, 1520 (ν C=C), 1473 (δ CH), 1264, 1045 (ν C-O) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,44 (t, 3H, J=6,9 Hz, OCH₂CH₃), 4,09 (q, 2H, J=6,9 Hz, OCH₂CH₃), 6,92 (d, 2H, J=8,7 Hz, H3'' et H5''), 7,02 (m, 1H, H4'), 7,11 (d, 1H, J=3,6 Hz, H3), 7,13 (d, 1H, J=3,6 Hz, H4), 7,18 (dd, 1H, J=0,9 Hz et J=3,6 Hz, H3'), 7,21 (dd, 1H, J=0,9 Hz et J=5,1 Hz, H5'); 7,54 (d, 2H, J=8,7 Hz, H2'' et H6'')

RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃) δ : 14,8 (OCH₂CH₃); 63,5 (OCH₂CH₃); 114,8 (C3' et C5'); 122,5 (C3 ou C4); 123,3 (C4 ou C3); 124,1 (C3' ou C5'); 124,5 (C5' ou C3'); 126,7 (C1''); 127,8 (C2'' et C6''); 135,6 (C4'); 137,6 (C5); 143,2 (C2 et C2'); 158,6 (C4'')

MS (EI) m/z (%) : 286 (M⁺, 95), 277 (10), 257 (100), 229 (35), 184 (10)

HRMS : m/z (EI) for C₁₆H₁₄OS₂; théorique : 286,0486; expérimental : 286,0484



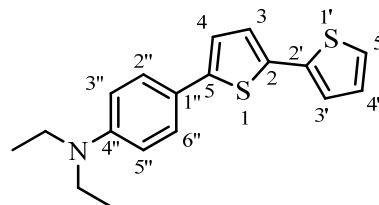
24.9. 5-(4''-N,N-diéthylamino)-phényl-2,2'-bithiophène 3d

Solide jaune (65% méthode A, 30% méthode B)

Pf : 103-104°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 375,0 nm (27071 M⁻¹.cm⁻¹)

IR (nujol) : 3089 (ν CH-Ar), 2892 (ν CH-Aliph), 1604, 1520 (ν C=C), 1473 (δ CH), 1391 (ν C-N) cm⁻¹



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,20 (t, 6H, $J=6,9$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3,41 (q, 4H, $J=6,9$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6,70 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, $H3''$ et $H5''$), 7,02 (m, 2H, $H4'$ et $H3$), 7,10 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H4$), 7,17 (m, 2H, $H3'$ et $H5'$), 7,48 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, $H2''$ et $H6''$)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, CDCl_3) δ : 12,5 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 44,4 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 111,7 ($C3''$ et $C5''$); 121,0 ($C3$ ou $C4$); 121,4 ($C4$ ou $C3$); 122,9 ($C3'$ ou $C5'$); 123,6 ($C5'$ ou $C3'$); 126,9 ($C1'$); 127,8 ($C2''$ et $C6''$); 134,1 ($C4'$); 137,9 ($C5$); 144,4 ($C2$ et $C2'$); 147,3 ($C4''$)

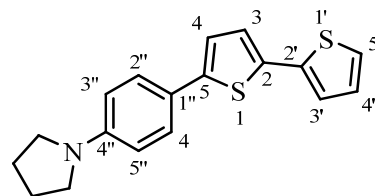
MS (EI) m/z (%) : 313 (M^+ , 60), 298 (100), 269 (70), 241 (12), 208 (10)

HRMS : m/z (EI) for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NS}_2$; théorique : 313,0959; expérimental : 313,0966

24.10. 5-(4''-pyrrolidino)-phényl-2,2'-bithiophène **3e**

Solide jaune (52 % méthode A)

Pf : 207-208°C



UV (dioxane): λ_{max} (ϵ) : 377,0 nm (33 894 $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)

IR (nujol) : 3090 (ν CH-Ar), 2923 (ν CH-Aliph), 1607, 1524 (ν C=C), 1485 (δ CH), 1324 (ν C-N) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,05 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3,35 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 6,64 (m, 2H, $H3''$ et $H5''$), 7,02 (m, 1H, $H4'$), 7,06 (d, 1H, $J=3,6$ Hz, $H3$), 7,12 (d, 1H, $J=3,6$ Hz, $H4$), 7,17 (dd, 1H, $J=1,2$ Hz et $J=3,6$ Hz, $H3'$), 7,19 (dd, 1H, $J=1,2$ Hz et $J=5,2$ Hz, $H5'$), 7,49 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, $H2''$ et $H6''$)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, CDCl_3) δ : 25,4 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 48,1 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 112,3 ($C3''$ et $C5''$); 121,1 ($C3$ ou $C4$); 122,9 ($C4$ ou $C3$); 123,7 ($C3'$ ou $C5'$); 124,6 ($C5'$ ou $C3'$); 126,7 ($C1''$); 127,7 ($C2''$ et $C6''$); 134,3 ($C4'$); 137,9 ($C5$); 144,4 ($C2$ et $C2'$); 147,1 ($C4''$)

MS (EI) m/z (%) : 311 (M^+ , 100), 255 (15), 241 (10), 208 (10)

HRMS : m/z (EI) for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NS}_2$; théorique : 311,0802; expérimental : 311,0808

Chapitre 2

Composés finaux et caractérisation des propriétés optiques

Introduction générale à l'optique non linéaire

Les premiers phénomènes d'Optique Non Linéaire (ONL) ont été observés dans plusieurs structures cristallines inorganiques dont l'indice de réfraction changeait lorsqu'un champ électrique leur était appliqué⁷⁴. Les propriétés ONL ont été étudiées avec grand intérêt depuis l'apparition de lasers à haute intensité et de longueurs d'onde variables suivis par l'observation de générations de seconde harmonique dans le quartz. A partir de 1965, suite à l'observation de générations de seconde harmonique dans des structures organiques, les chimistes ont commencé à imaginer et à préparer des structures nouvelles en vue d'observer des propriétés en ONL⁷⁵.

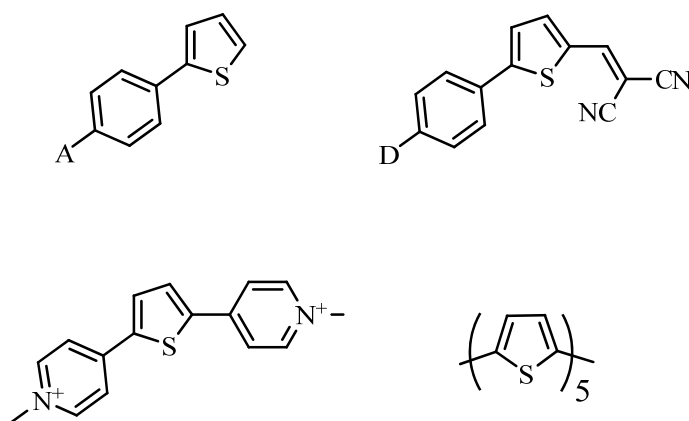


Schéma 68

La notion de non-linéarité s'exprime largement dans tous les domaines de la physique, notamment l'optique, mais n'est perceptible que dans des conditions particulières, la plupart du temps lorsqu'un système est soumis à des contraintes très importantes. Le comportement linéaire n'est finalement qu'une approximation de phénomènes non-linéaires.

⁷⁴ (a) Baldwin, G.C. *An introduction to nonlinear optics* ; NewYork: Plenum Press; 1969. (b) Franken, P.A.; Hill, A.E.; Peters C.W.; Weinreich, G. *Phys. Rev. Lett.* **1961**, 7, 118

⁷⁵ (a) Fauvarque, J.F.; Ratoveloma, N.; Jutand, A.; Armatore, C. Alcatel, *Brevet Européen*, CA **1990**, 113 : 58918y (b) Mignani, G.; Leising, F.; Meyrueix, R.; Samson, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4743

Dans le cas de l'optique, cette notion de non-linéarité n'a pu être mise en évidence qu'avec l'avènement des lasers qui, seuls, pouvaient imposer à la matière des champs électromagnétiques suffisamment importants pour que l'approximation linéaire ne soit plus valable. Dans ces conditions, le laser ne fait que mettre à jour des propriétés non-linéaires inaccessibles jusque là avec des sources lumineuses incohérentes classiques. L'interaction lumière-matière modifie les propriétés d'un matériau non linéaire, ce qui permet l'interaction de plusieurs champs électriques et donc permet de changer la fréquence, la phase ou la polarisation de la lumière incidente.

En particulier, dans le cas de l'optique non-linéaire quadratique (ou de second ordre), si un laser de fréquence ν traverse un milieu non linéaire, une onde à fréquence double 2ν va apparaître. Ce phénomène, connu sous le nom de génération de second harmonique, a été depuis souvent utilisé pour différentes applications.

En fait, cette génération de second harmonique n'est qu'un cas particulier d'un processus permettant à partir de deux ondes de fréquence ν_1 et ν_2 la création d'une troisième onde de fréquence ν_3 satisfaisant la relation : $\nu_1 + \nu_2 = \nu_3$ lors de la traversée d'un matériau non-linéaire.

Différentes applications découlent directement de cette propriété :

- détection de signaux infrarouges

La détection de photons IR de faible intensité est très délicate, surtout lorsque la fréquence s'éloigne du visible. L'addition de fréquences permet de générer une nouvelle onde dans le visible voire l'UV à l'aide d'un laser Nd:YAG qui émet dans le proche infrarouge. La détection dans ce domaine spectral est beaucoup plus aisée grâce à des systèmes comme les photomultiplicateurs.

- enregistrement et lecture de disques optiques

Les sources actuellement utilisées pour l'enregistrement et la lecture des disques optiques sont constituées par des diodes lasers à 850 nm. En utilisant des lasers de plus courtes longueurs d'ondes, la largeur minimale de la piste enregistrée, proportionnelle à λ^2 , pourrait être fortement réduite ce qui permettrait ainsi un stockage beaucoup plus important de données (images HD par exemple). Cette voie des

doubleurs de fréquence est constamment en concurrence avec la réalisation de lasers qui émettent déjà dans le visible ou l'UV.

A côté de cette addition de fréquences, un autre phénomène est aussi observable, correspondant à une différence de fréquences entre une onde incidente de fréquence ν_1 et une onde "pompe" de fréquence ν_3 avec création d'une nouvelle onde de fréquence $\nu_2 = \nu_3 - \nu_1$. Parallèlement, un nouveau photon de fréquence ν_1 est à son tour créé. Sans trop rentrer dans les détails, ce phénomène permet d'envisager notamment la réalisation d'amplificateurs "tout optique" sur des fibres optiques.

Pendant longtemps, les matériaux développés étaient composés d'oxydes minéraux mais depuis les années 70, les cristaux moléculaires organiques ont suscité un vif intérêt, essentiellement liée à leur efficacité, jusqu'à cent fois supérieure aux meilleurs matériaux minéraux connus. Le premier d'entre eux commercialement disponible sous la dénomination POM correspond au N-oxyde de la 3-méthyl-4-nitro-pyridine.

La grande flexibilité des matériaux organiques, tout spécialement des polymères, pour la préparation de films et de guides d'ondes, la possibilité d'orienter des molécules non-linéaires très actives dans des matrices polymériques, en font des éléments de choix dans le domaine des composants électro-optiques⁷⁶.

Les molécules que nous avons synthétisées font partie de cette catégorie de molécules hyperpolarisables, appelées souvent "push-pull" car constituées d'un groupement donneur et d'un groupement accepteur conjugués par un système d'électrons π délocalisables. Le champ électrique intense d'un laser polarise le nuage électronique alternativement dans un sens et dans l'autre. La dissymétrie de la réponse de la polarisabilité à un champ électrique va être à l'origine de la non-linéarité de ces molécules.

Afin de préparer des matériaux actifs en ONL, il est nécessaire d'obtenir des informations sur les composantes du tenseur d'hyperpolarisabilité β . Différentes méthodes sont accessibles, notamment la méthode de "génération de second harmonique sous champ statique" dite méthode EFISHG, dont nous parlerons ultérieurement.

⁷⁶ Optoélectronique moléculaire, observatoire français des techniques avancées, Masson, Paris, 1993, pp. 77-120

De nombreuses voies en ingénierie moléculaire ont ainsi été testées. Différents écueils sont ainsi à contourner suivant les applications comme la propension des molécules polaires à former des cristaux centrosymétriques dans lesquels les molécules sont en position tête-bêche, le compromis non-linéarité/transparence parmi d'autres.

Lorsque ces molécules non-linéaires sont greffées sur un polymère, d'autres problèmes se posent comme le fait que le matériau obtenu est normalement amorphe et que, de ce fait, aucune propriété n'est alors obtenue. Il est nécessaire d'orienter sous champ les molécules électroactives afin d'espérer obtenir un matériau aux propriétés électro-optiques intéressantes.

La première étape consiste donc à caractériser les composés obtenus au niveau moléculaire, ce qui fait l'objet de la suite de ce mémoire

Remarque : Les chromophores doivent posséder simultanément une grande non-linéarité microscopique moléculaire (β), une bonne stabilité thermique, être stables sous irradiation laser, une faible absorption optique et de faibles interactions électriques avec la matrice utilisée⁷⁷.

Principe et origine des effets ONL dans une structure organique⁷⁸

Les effets ONL naissent de l'interaction d'un champ électromagnétique dans différents milieux diélectriques pour produire un nouveau champ altéré en phase, en fréquence, en amplitude. Quand un rayon lumineux se propage dans un matériau, l'interaction entre le champ optique avec les molécules organiques induisent des variations et des déplacements des atomes associés. La quantité de charge déplacée dans les molécules est proportionnelle à l'amplitude du champ électrique. La fréquence d'oscillation des charges et la lumière incidente entrent en phase. Sous une petite intensité lumineuse incidente, le transfert de charge à partir de la position d'équilibre (polarisation p) est proportionnel au champ appliqué E .

$$p = p^0 + \alpha_{ij}E_j + \beta_{ijk}E_jE_k + \gamma_{ijkl}E_jE_kE_l + \dots$$

⁷⁷ Burland, D.M.; Miller, R.D.; Walsh, C.A. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 31

⁷⁸ Cho, M.J.; Choi, D.H.; Sullivan, P.A.; Akelaitis, A.J.P.; Dalton, L.R. *Progress in Polymer Science* **2008**, 33, 1013

Les indices i, j, k et l font référence aux systèmes moléculaires coordonnés et E_j, E_k, E_l sont des vecteurs composants du champ électrique appliqué, p_i^0 correspond au moment dipolaire, α_{ij} la polarisabilité linéaire, β_{ijk} la première hyperpolarisabilité et γ_{ijkl} la seconde hyperpolarisabilité. Les propriétés ONL microscopiques de second ordre sont définies par le second terme de cette série décrivant la polarisation optique comme une fonction du champ électrique appliqué.

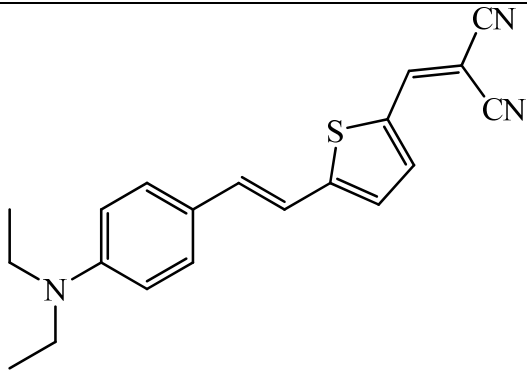
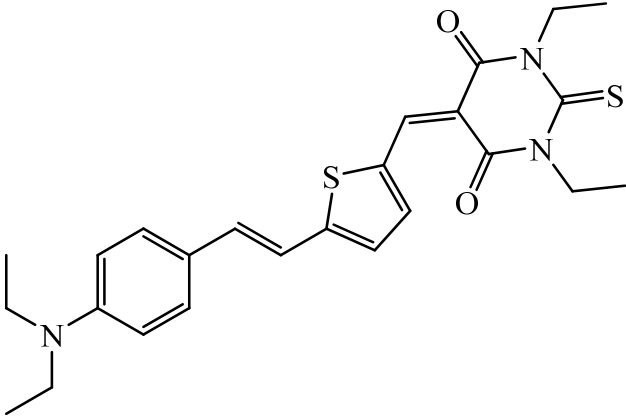
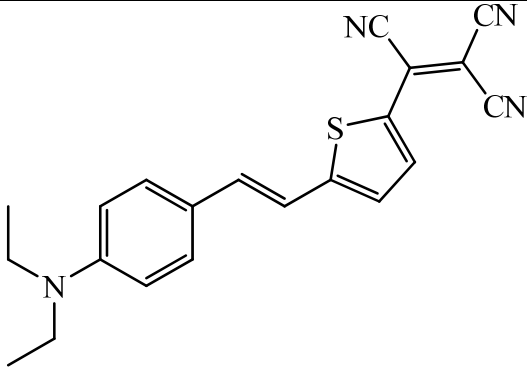
Les phénomènes ONL sont liés à des valeurs de β et γ élevées.

Les valeurs de β et γ sont généralement associées à l'importance du système électronique π dans les composés organiques. La quantité d'énergie d'un système π est associée à une importante possibilité de délocaliser les électrons.

Dans les polymères ou macromolécules asymétriques, la polarisation diélectrique varie de façon non-linéaire dans un champ électrique oscillant. Cette réponse peut être influencée par un champ électrique continu. Cette perturbation de la distribution des électrons donne naissance à des harmoniques ainsi qu'à des effets électro-optiques linéaires. L'application d'un champ électrique va modifier la distribution des charges dans un chromophore asymétrique. Cette variation va altérer la vitesse de propagation de la lumière à travers le matériau. Donc, la présence d'un groupement donneur et/ou accepteur va accroître l'arrangement non-centrosymétrique de cette distribution de charge. Les valeurs d'hyperpolarisabilités sont maximum lorsque des groupements donneurs et accepteurs sont conjugués.

Quelques exemples de structures avec les mesures ONL⁷⁸ correspondantes :

Tableau 17

Chromophore	$\mu\beta$ (10^{-48} esu) à 1907 nm	$\mu\beta/M_w$
	1300	3,9
	2400	5,1
	6200	17,3

Composés cibles

Sur les différents aldéhydes que nous avons préparés précédemment, nous avons effectué une réaction de condensation de type Knoevenagel. Nous avons retenu trois types de groupements attracteurs : le groupement dicyanovinyle, l'acide cyano-acrylique et l'acide thiobarbiturique. Les nouvelles séries ainsi obtenues sont analysées afin de déterminer leurs propriétés optiques.

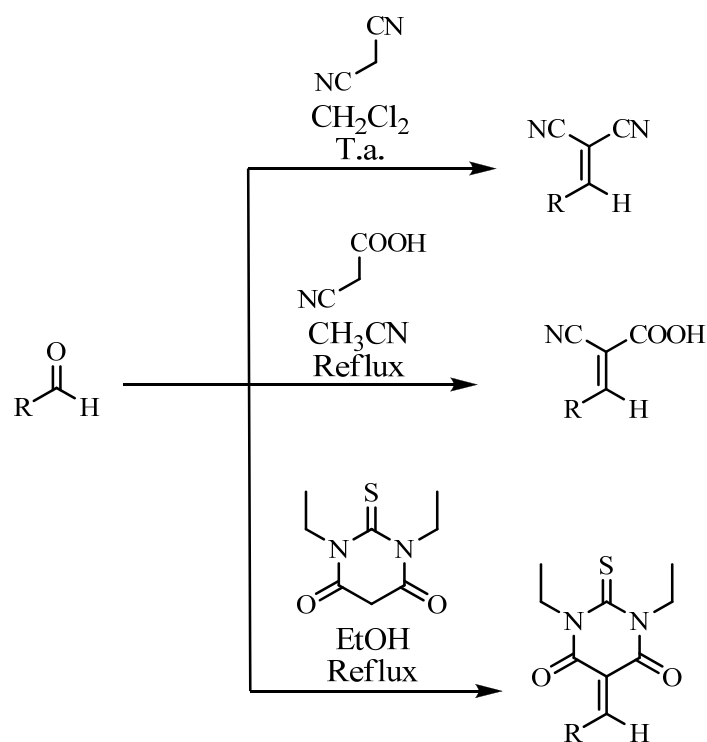


Schéma 69

Partie 1: Préparations des produits finaux

1. Introduction

La conception et la synthèse de chromophores organiques comme composants de matériaux pour l'optique non linéaire a été le point central d'un grand nombre de recherches récentes, en grande partie en raison de leur utilisation potentielle dans les domaines des communications optiques, du traitement de l'information, des doubleurs de fréquence, de l'imagerie biologique et des intégrateurs optiques. Ces chromophores peuvent être réalisés à partir de composés possédant une très forte seconde harmonique ainsi que de solides propriétés physico-chimiques⁷⁹. Le plus souvent, la conception de molécules possédant de grandes valeurs de β comprend un groupement donneur et un autre accepteur d'électrons connectés par le biais d'un système π -conjugué. Les composés comportant des hétérocycles comme motifs structuraux ont reçu une attention considérable dans le domaine de l'optique non-linéaire en raison de leur relative facilité de préparation et de la variation de leur degré de polarité. En outre, différents hétérocycles peuvent moduler les réponses ONL différemment lorsqu'ils sont placés sur des sites structuraux identiques. Ils augmentent les propriétés ONL de second ordre des systèmes chromophores « push-pull » par rapport à leurs analogues aromatiques. La variation des propriétés électriques provenant de différents chromophores hétérocycliques est à l'origine de la réduction de l'aromaticité, des différentes densités de charge en raison de la

⁷⁹ (a) Zyss, J. *Molecular Nonlinear Optics: Materials, Physics and Devices*; Academic Press: Boston, 1994 (b) Prasad, P.N.; Williams, D.J. *Introduction to Nonlinear Optical Effects in Molecules and Polymers*; Wiley: New York, 1991, p. 132-174 (c) *Nonlinear Optics of Organic Molecules and Polymers*; Nalwa, H. S.; Miyata, S.; Eds.; CRC Press: New York, 1997 (d) Meyers, F.; Marder, S.R.; Perry, J.W. dans *Chemistry of Advanced Materials: An Overview*, Interrante, L. V., Hampden-Smith, M. J., Eds.; Wiley-VCH, New York, 1998, p 207-269 (e) He, G.S.; Tan, L.-S.; Zheng, Q.; Prasad, P.N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1245 (f) Misha A.; Chang-Qi, M.; Bäuerle, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1141

position des hétéroatomes sur le cycle, de l'orientation du moment dipolaire et de l'interaction du transfert de charge longitudinal dû à la nature des groupements donneur/accepteur attachés au système aromatique. Les hétérocycles déficients ou excédentaires en électrons agissent comme auxiliaires donneurs/accepteurs quand ils sont connectés à d'autres groupements donneurs/accepteurs d'électrons et l'augmentation du caractère donneur/accepteur conduit à l'augmentation substantielle de la valeur de β ^{9, 80}.

Il n'est donc pas étonnant de trouver dans la littérature de nombreux exemples de synthèse et de caractérisation de composés hétérocycliques à activité ONL potentielle⁸¹.

Concernant le thiophène, certaines caractéristiques sont reportées dans la littérature :

⁸⁰ (a) Dirk, C.W.; Katz, H.E; Schilling, M.L; King, L.A. *Chem. Mat.* **1990**, 2, 700 (b) Rao, V. P.; Jen, A.K.-Y.; Wong, K.Y.; Drost, K.J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1747 (c) Jen, A.K.-Y.; Rao, V.P.; Wong, K.Y.; Drost, K.J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 90 (d) Rao, V.P.; Jen, A.K.-Y.; Wong, K.Y.; Drost, K.J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1118 (e) Moylan, C.R.; Miller, R.D.; Twieg, R.J.; Betterton, K.M.; Lee, V.Y.; Matray, T.J.; Nguyen, C. *Chem. Mater.* **1993**, 5, 1499 (f) Miller, R.D.; Lee, V.Y.; Moylan, C.R. *Chem. Mater.* **1994**, 6, 1023 (g) Kanis, D.R.; Ratner, M.A.; Marks, T.J. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 195 (h) Chou, S.-S.P.; Sun, D.-J.; Lin, H.-C.; Yang, P.-K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7279 (i) Shu, C.-F.; Tsai, W.-J.; Chen, J.-Y.; Jen, A.K.-Y.; Zhang, Y.; Chen, T.-A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2279 (j) Varanasi, P.R.; Jen, A.K.-Y.; Chandrasekhar, J.; Namboothiri, I.N.N.; Rathna, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12443 (k) Albert, I.D.L.; Marks, T.J.; Ratner, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6575 (l) Breitung, E.M.; Shu, C.-F.; McMahon, R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1154 (m) Ra, C.S.; Kim, S.C.; Park, G. *J. Mol. Struct.-Theochem* **2004**, 677, 173 (n) Nandi, P. K.; Panja, N.; Ghanty, T.K. *J. Phys. Chem.* **2008**, 112, 4844

⁸¹ (a) Bradamante, S.; Facchetti, A.; Pagani, G.A. *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, 10, 514 (b) Shu, C.-F.; Wang, Y.-K. *J. Mater. Chem.* **1998**, 8, 833 (c) Wang, Y.-K.; Shu, C.-F.; Breitung, E.M.; McMahon, R.J. *J. Mater. Chem.* **1999**, 9, 1449 (d) Facchetti, A.; Abboto, A.; Beverina, L.; van der Boom, M.E.; Dutta, P.; Evmenenko, G.; Marks, T.J.; Pagani, G.A. *Chem. Mater.* **2002**, 14, 4996 (e) Abboto, A.; Beverina, L.; Bradamante, S.; Facchetti, A.; Klein, C.; Pagani, G.A.; Redi-Abshiro, M.; Wortmann, R. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1991 (f) Facchetti, A.; Abboto, A.; Beverina, L.; van der Boom, M.E.; Dutta, P.; Evmenenko, G.; Pagani, G.A. Marks, T. *J. Chem. Mater.* **2003**, 15, 1064 (g) Facchetti, A.; Beverina, L.; van der Boom, M.E.; Dutta, P.; Evmenenko, G.; Pagani, G.A.; Marks, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2142 et références citées (h) Batista, R.M.F.; Costa, S.P.G.; Belsley, M.; Raposo, M.M.M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9842 (i) Sigmundová, I.; Zahradník, P.; Loos, D. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2007**, 72, 1069 (j) Zajak, M.; Hrobarik, P.; Magdolen, P.; Foltinova, P.; Zahradnik, P. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10605 (k) Abboto, A.; Beverina, Manfredi, N.; Pagani, G.A.; Archetti, G.; Kuball, H.-G.; Wittenburg, C.; Heck, J.; Holtmann, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6175 (l) Ma, X.; Ma, F.; Zhao, Z.H.; Song, N.H.; Zhang, J.P. *J. Mat. Chem.* **2009**, 19, 2975

- les oligothiophènes se comportent comme des relais d'électrons très efficaces presque comparables aux polyènes;

- le thiophène a une plus faible énergie de résonance que celle du benzène et il a été démontré que les oligothiophènes possèdent de plus grandes valeurs d'hyperpolarisabilité β . La plus grande non-linéarité a été attribuée à l'effet bathochrome du soufre, à la baisse partielle du caractère aromatique et à une augmentation du chevauchement π entre les unités thiophéniques;

- les oligophénylènes atteignent une saturation rapide au-delà de trois unités alors que les oligothiophènes ont une forte tendance à augmenter la valeur de β quand le nombre d'unités thiophène augmente.

Outre une excellente transmission électronique, une autre qualité des oligothiophènes est leur stabilité thermique et/ou sous irradiation^{4a, 6, 74b, 82}. De plus, ces systèmes « push-pull » sont

⁸² (a) Effenberger, F.; Wurthner, F., *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 742 (b) Effenberger, F.; Wurthner, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 719 (c) Rao, V.P.; Jen, A.K.-Y.; Wong, K.Y.; Drost, K.J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1118 (d) Rao, V.P.; Jen, A.K.-Y.; Wong, K.Y.; Drost, K.J., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1747 (e) Rao, V.P.; Cai, Y.M.; Jen, A.K.-Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1689 (f) Jen, A.K.-Y.; Rao, V.P.; Drost, K.J.; Wong, K.Y.; Cava, M.P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2057 (g) Wong, K.Y.; Jen, A.K.-Y.; Rao, V.P.; Drost, K. *J. Appl. Phys. B* **1995**, *61*, 191 (h) Effenberger, F.; Wurthner, F.; Steybe, F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2082 (i) Hutchins, M.G.; Ferguson, I.; McGeein, D.J.; Morley, J.O.; Ziss, J.; Ledoux, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1995**, 171 (j) Bedworth, P.V.; Cai, Y.; Jen, A.; Marder, S.R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2242 (k) Steybe, F.; Effenberger, F.; Beckman, S.; Kramer, P.; Glania, C.; Wortmann R. *Chem. Phys.* **1997**, *219*, 317 (l) Steybe, F.; Effenberger, F.; Gubler, U.; Bosshard, C.; Günter P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8469 (m) Eckert, K.; Schröder, A.; Hartmann, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1327 (n) Raimundo, J.M.; Blanchard, P.; Gallego-Planas, N.; Mercier, N.; Ledoux-Rak, I.; Hierle, R.; Roncali, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 205 (o) Raposo, M.M.M.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4891 (p) Raposo, M.M.M.; Sousa, A.M.R.C.; Fonseca, A.M.C.; Kirsch, G. *Mater. Sci. Forum*, **2004**, 514-516, 147 (q) Batista, R.M.F.; Costa, S.P.G.; Raposo, M.M.M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2825 (r) Hu, Z.-Y.; Fort, A.; Barzoukas, M.; Jen, A.K.-Y.; Barlow, S.; Marder, S.R. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 8626 (s) Oliva, M.M.; Casado, J.; Raposo, M.M.M.; Fonseca, A.M.C.; Hartmann, H.; Hernandez, V.; Navarrete, J.T.L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7509 (t) Costa, S.P.G.; Batista, R.M.F.; Sousa, A.M.R.C.; Raposo, M.M.M. *Mater. Sci. Forum* **2006**, 514-516, 147 (u) Raposo, M.M.M.; Ferreira, A.M.F.P.; Belsley, M.; Moura, J.C.V.P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5878-5884 (v) Batista, R.M.F.; Costa, S.P.G.; Lodeiro, C.; Belsley, M.; Raposo, M.M.M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9230 (w) Batista, R.M.F.; Costa, S.P.G.; Lodeiro, C.; Belsley, M.; Raposo, M.M.M. *Dyes Pigments*, **2009**, *80*, 329

aussi d'excellents indicateurs de polarité des solvants en raison de leur solvatochromisme positif^{4a, 6, 80, 82a, 82h, 82m, 82r, 82v-w}.

La synthèse de thiéno[3,2-*b*]thiophènes, en dehors de l'aspect méthodologique, était généralement justifiée par l'étude de leurs propriétés biologiques.^{38, 83}

Plus récemment, ce motif hétérocyclique, une fois substitué par un groupement cyano-acrylique, a été étudié comme chromophore pour des cellules solaires organiques (DSSCs)^{83a-b} mais aussi pour des diodes électroluminescentes organiques (OLED)^{83g}.

Malgré le potentiel de ce motif hétérocyclique, seulement deux brevets^{85f-g} et deux publications^{83h-i} concernant la synthèse et la caractérisation de la seconde hyperpolarisabilité β de thiéno[3,2-*b*]thiophène fonctionnalisés par des groupements donneur/accepteur sont présents dans la littérature.

Les motifs thiophène, bithiophène et thiéno[3,2-*b*]thiophène se sont donc imposés à nous comme structures centrales. Le choix des groupements donneurs et accepteurs est issu des études précédentes effectuées par l'équipe du Dr. Manuela Raposo.

⁸³ (a) Xu, M.; Li, R.; Pootrakulchote, N.; Shi, D.; Guo, J.; Yi, Z.; Zakeeruddin, S.M.; Grätzel, M.; Wang, P. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 19770 (b) Li, G.; Jiang, K.-J.; Li, Y.-F.; Li, S.-L.; Yang, L.-M. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 11591 (c) Zhang, G.; Bai, Y.; Li, R.; Shi, D.; Wenger, S.; Zakeeruddin, S. M.; Grätzel, M.; Wang, P. *Energy Environ. Sci.*, **2009**, *2*, 92 (d) Lee, J.-Y.; Shin, W.-S.; Haw, J.-R.; Moon, D.-K. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 4938 (e) Gather, M.C.; Heeney, M.; Zhang, W.; Whitehead, K.S.; Bradley, D.D.C.; McCulloch, I.; Campbell, A.J. *Chem. Commun.* **2008**, 1079 (f) BRD P. 4234230; *Chem. Abstr.* **1994**, *121*, 83320 (g) Can. P. 2104038; *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 214800 (h) Blenkle, M.; Boldt, P.; Bräuche, C.; Grahn, Ledoux, I.; Nerenz, H.; Stadler, S.; Wichern, Zyss, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1996**, 1377 (i) Boldt, P.; Bourhill, G.; Bräuche, C.; Yiewen, J.; Kammler, R.; Müller, C.; Rase, J.; Wichern, J. *Chem. Commun.* **1996**, 793

2. Série des dicyanovinyles

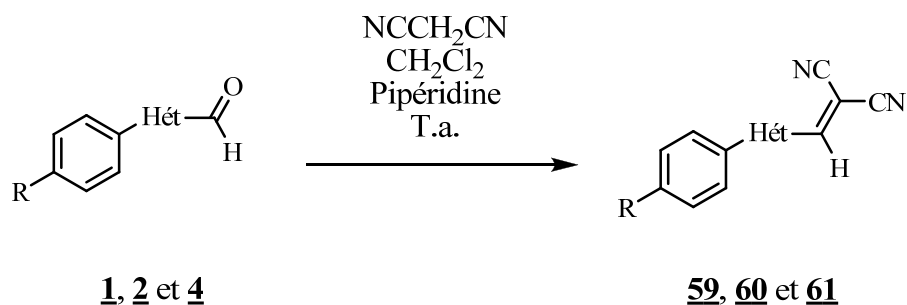


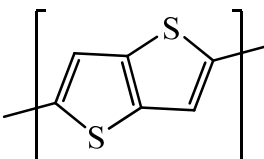
Schéma 70

La condensation du malononitrile sur les aldéhydes hétéroaromatiques formés a été réalisée de façon classique en suivant le protocole décrit par Leriche *et al.*⁸⁴. Il suffit de mettre en présence les deux réactifs dans du dichlorométhane ou du chloroforme avec une quantité catalytique de triéthylamine. L'ensemble des résultats obtenus est regroupé dans le tableau 18.

Tableau 18

Système Hétérocyclique	R	Numéro	Rendement
	H	59a	55
	OMe	59b	77
	OEt	59c	62
	NMe ₂	59d	83
	pyrrolidino	59f	42
	H	60a	93
	OMe	60b	95
	NMe ₂	60d	95
	NEt ₂	60e	93
	pyrrolidino	60f	88

⁸⁴ Leriche, P.; Frère, P.; Cravino, A.; Alévêque, O.; Roncali, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8332

	H	<u>61a</u>	54
	OMe	<u>61b</u>	49
	OEt	<u>61c</u>	74
	NEt ₂	<u>61e</u>	81
	pyrrolidino	<u>61f</u>	62

Les rendements observés sont à peu près similaires lorsque le système hétérocyclique central est un thiophène ou un thiéno[3,2-*b*]thiophène. Par contre, les rendements pour les bi-thiophènes sont en général meilleurs que pour les deux autres séries.

Il est important de souligner que les réactions n'ont pas été répétées un nombre suffisant de fois pour nous permettre de conclure que les rendements sont réellement différents.

3. Série des acides cyano-acryliques

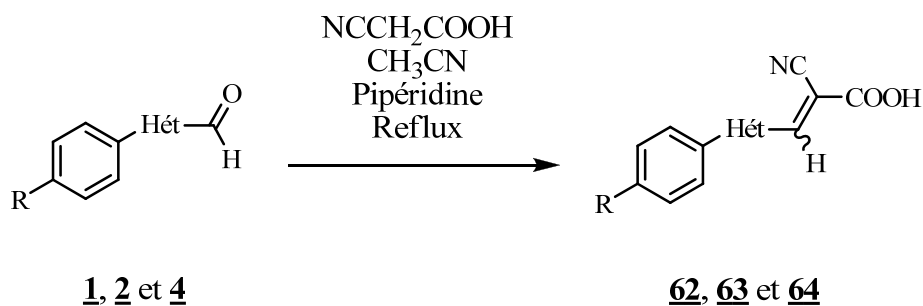


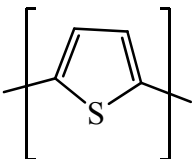
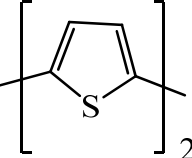
Schéma 71

Les solvants les plus couramment utilisés lors d'une réaction de condensation de type Knoevenagel sont le dichlorométhane, l'éthanol et l'acétonitrile. Le choix du solvant se fait en fonction de la température et de la nature du réactif. Précédemment, nous avons vu une première réaction de condensation se faisant à température ambiante et dont le groupement à condenser (le malononitrile) n'est sensible à aucun solvant cité. En toute logique, le solvant

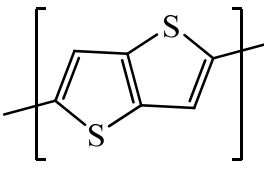
utilisé a été le dichlorométhane. Cependant, lorsque le réactif à condenser est l'acide cyano-acétique, la réaction doit se faire à chaud. Hagberg *et al.*⁸⁵ l'effectuent à reflux de l'acétonitrile. Ce choix est facilement explicable. La réaction de condensation est très lente à température ambiante et même à reflux du dichlorométhane dans ce cas-ci. Reste à choisir entre l'éthanol et l'acétonitrile. Le premier n'est pas celui à favoriser. L'acide cyano-acétique possède une fonction acide libre et est donc susceptible de réagir avec le solvant. Ce risque est relativement faible vu que la réaction se fait en milieu légèrement basique. L'acétonitrile ne présente aucun danger et possède un point d'ébullition proche de celui de l'éthanol ; il a donc été préféré dans ce cas.

Nous avons soumis nos produits à ces conditions sans nous placer sous atmosphère inerte⁸⁴. Les rendements obtenus sont repris dans le tableau suivant :

Tableau 19

Système Hétérocyclique	R	Numéro	Rendement
	H	<u>62a</u>	19
	OMe	<u>62b</u>	61
	OEt	<u>62c</u>	61
	NMe ₂	<u>62d</u>	58
	pyrrolidino	<u>62f</u>	27
	H	<u>63a</u>	81
	OMe	<u>63b</u>	57
	NMe ₂	<u>63d</u>	40
	NEt ₂	<u>63e</u>	50
	pyrrolidino	<u>63f</u>	75

⁸⁵ Hagberg, D.P.; Marinado, T.; Karlsson, K.M.; Nonomura, K.; Qin, P.; Boschloo, G.; Brinck, T.; Hagfeldt, A.; Sun L. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9550

	H	<u>64a</u>	30
	OMe	<u>64b</u>	74
	OEt	<u>64c</u>	64
	NEt ₂	<u>64e</u>	92
	pyrrolidino	<u>64f</u>	-

Les rendements sont ici très variables. Pour le composé **62a**, le rendement est anormalement bas en comparaison avec **63a** et **64a**.

Le produit **64f** n'a pu être obtenu. Le spectre RMN du proton du produit brut permet de voir qu'à peu près 10% du produit attendu s'est formé, en mélange avec 90% de produit de départ et n'a pas été isolé vu la faible quantité que cela représentait.

4. Série des acides thiobarbituriques

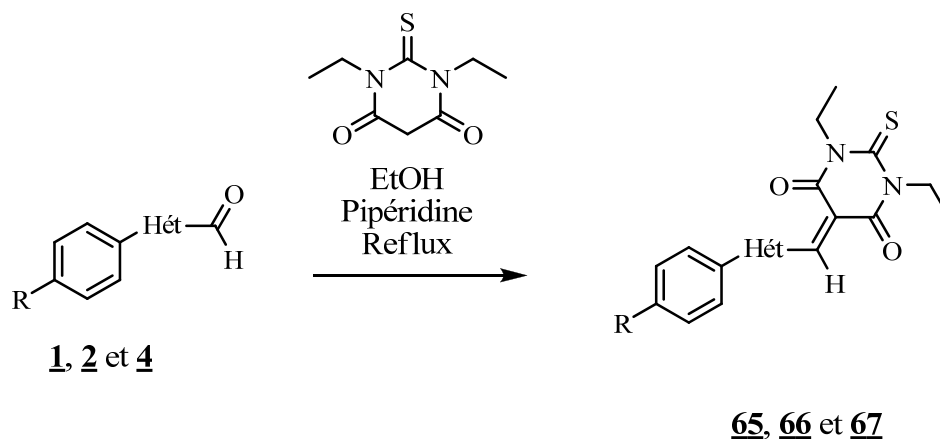
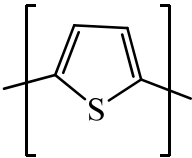
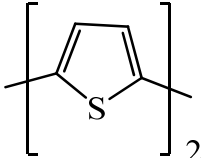


Schéma 72

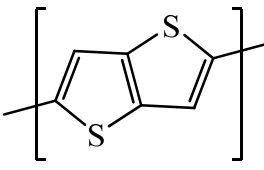
Pour cette dernière série, nous avons opté pour l'éthanol comme solvant⁸⁶. Ce choix est d'autant plus judicieux que le produit final y est insoluble. Comme seul traitement, il suffit de filtrer le milieu réactionnel puis de laver le produit brut à l'aide d'éther éthylique. Ce qui est ici un avantage devient vite un inconvénient car ces acides thiobarbituriques sont en général peu solubles, quel que soit le solvant. Seuls les solvants halogénés (chloroforme, dichlorométhane) permettent de les dissoudre un peu mieux.

Nous avons eu des problèmes avec l'un des aryl-bithiophènes **66**. L'analyse RMN du proton indique la présence de produit de départ. Bien que le dérivé thiobarbiturique soit insoluble dans de nombreux solvants, le produit de départ n'a pu être éliminé lors des différents traitements.

Tableau 20

Système Hétérocyclique	R	Numéro	Rendement
	H	65a	51
	OMe	65b	73
	OEt	65c	58
	NMe ₂	65d	81
	pyrrolidino	65f	54
	H	66a	60
	OMe	66b	85
	NMe ₂	66d	89
	NEt ₂	66e	78
	pyrrolidino	66f	-

⁸⁶ Friedli, A.C.; Yang, E.; Marder, S.R. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2717

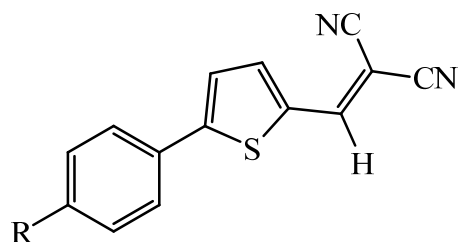
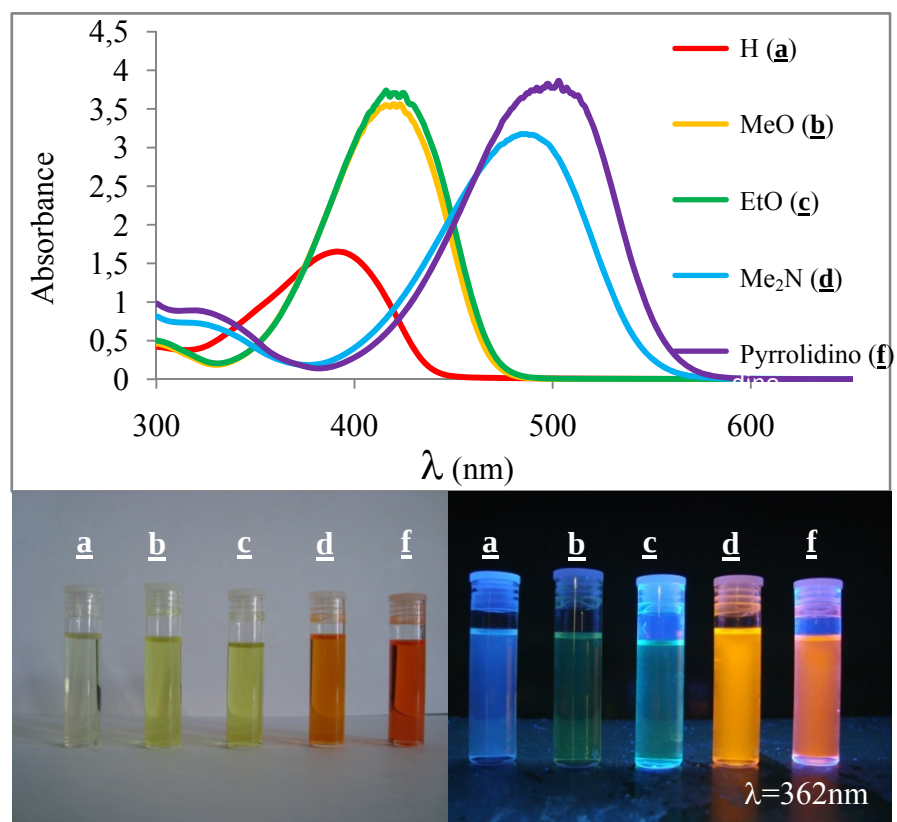
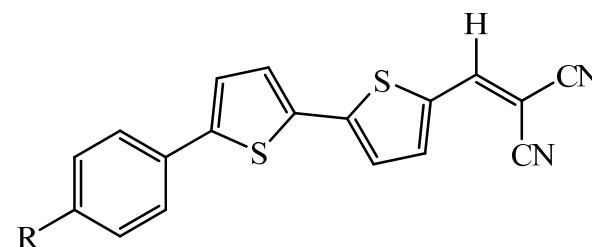
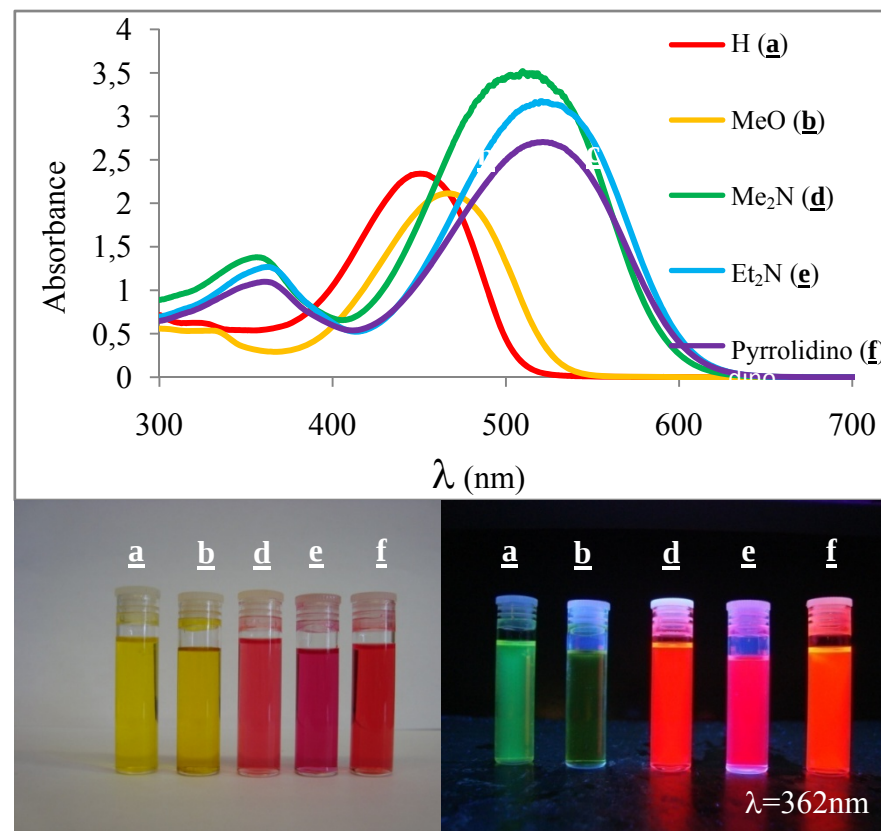
	H	<u>67a</u>	42
	OMe	<u>67b</u>	74
	OEt	<u>67c</u>	94
	NEt ₂	<u>67e</u>	82
	pyrrolidino	<u>67f</u>	80

Les rendements sont plus homogènes que pour le cas précédent et il n'y a pas d'écarts importants entre les motifs hétérocycliques centraux.

Partie 2 : Etudes optiques

1. Etude UV-Visible

Tous les composés **59** à **67** synthétisés sont très colorés et leurs spectres électroniques enregistrés dans du dioxane ont montré une intense bande d'absorption d'énergie de transfert de charge dans la région UV-visible. La position de cette bande dépend de la nature électronique du substituant (H, alkoxy ou N,N-dialkylamino) en para du cycle aromatique et aussi de la nature du pont π -conjugué (arylthiophène, arylbithiophène et arylthiéno[3,2-*b*]thiophène) (Figure 1-9).

Figure 1 : Spectre UV-visible du dicyanovinyle d'aryl-thiophènes **59**Figure 2 : Spectre UV-visible du dicyanovinyle d'aryl-thiophènes **60**

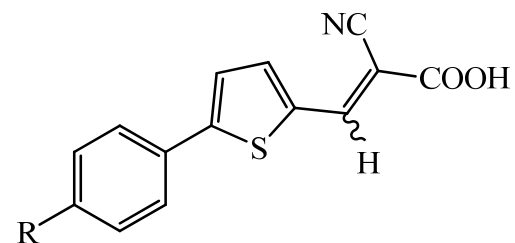
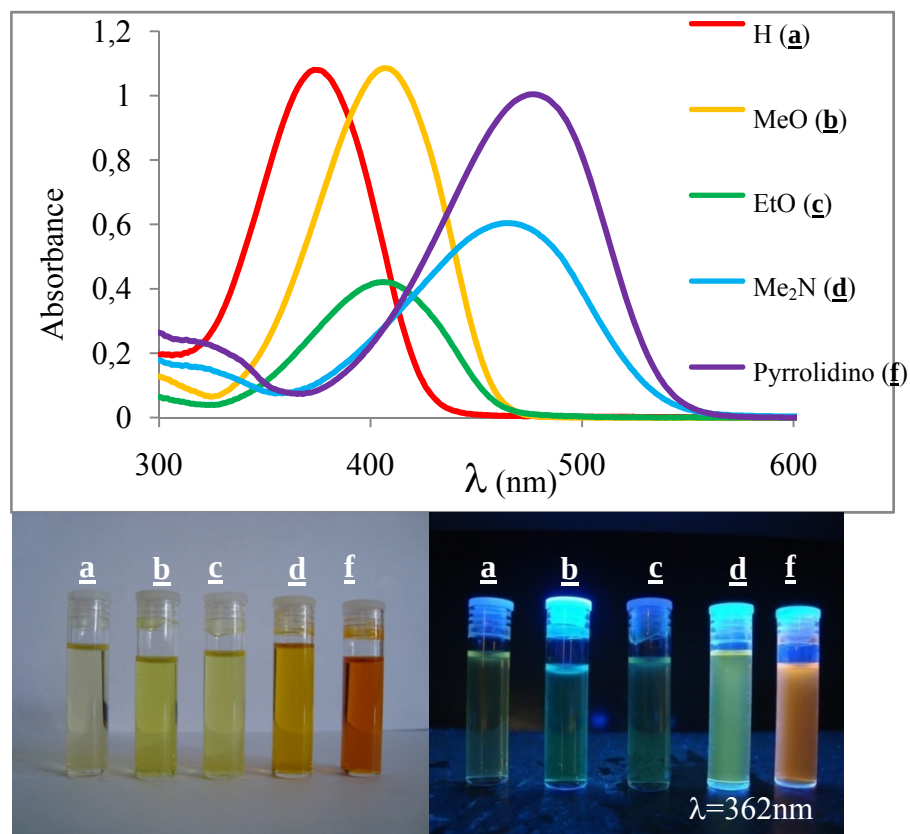
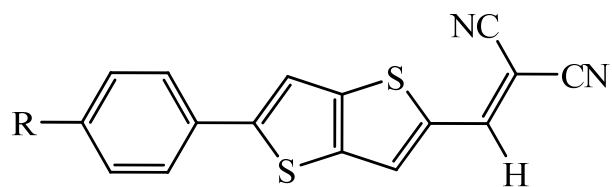
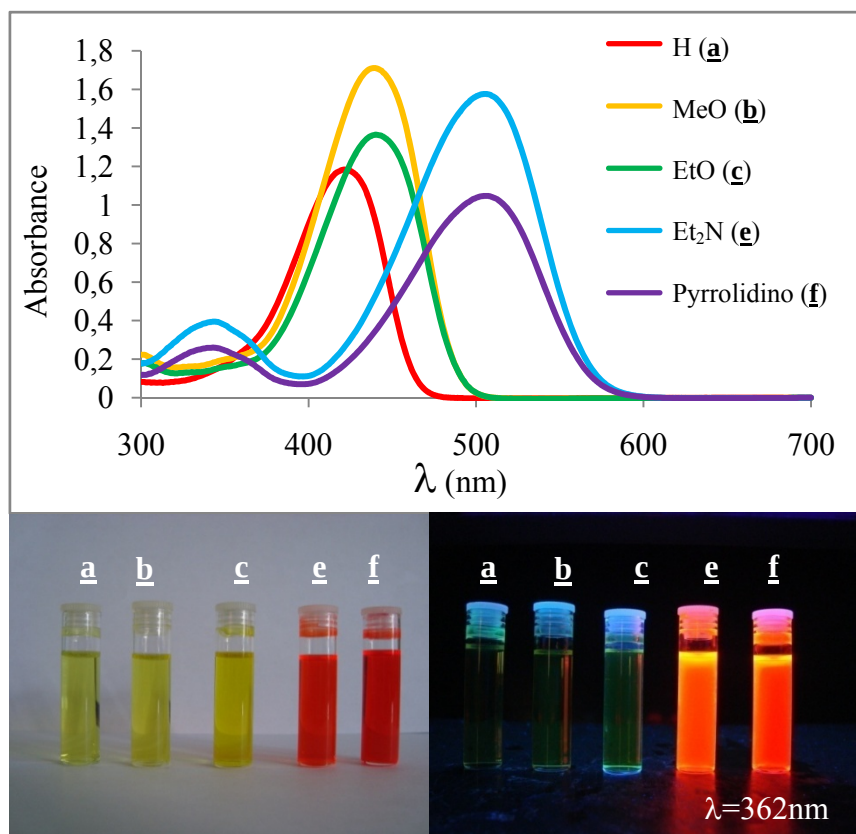
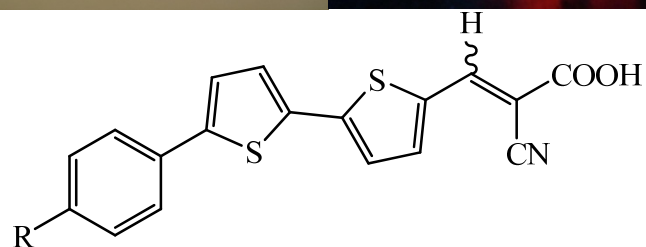
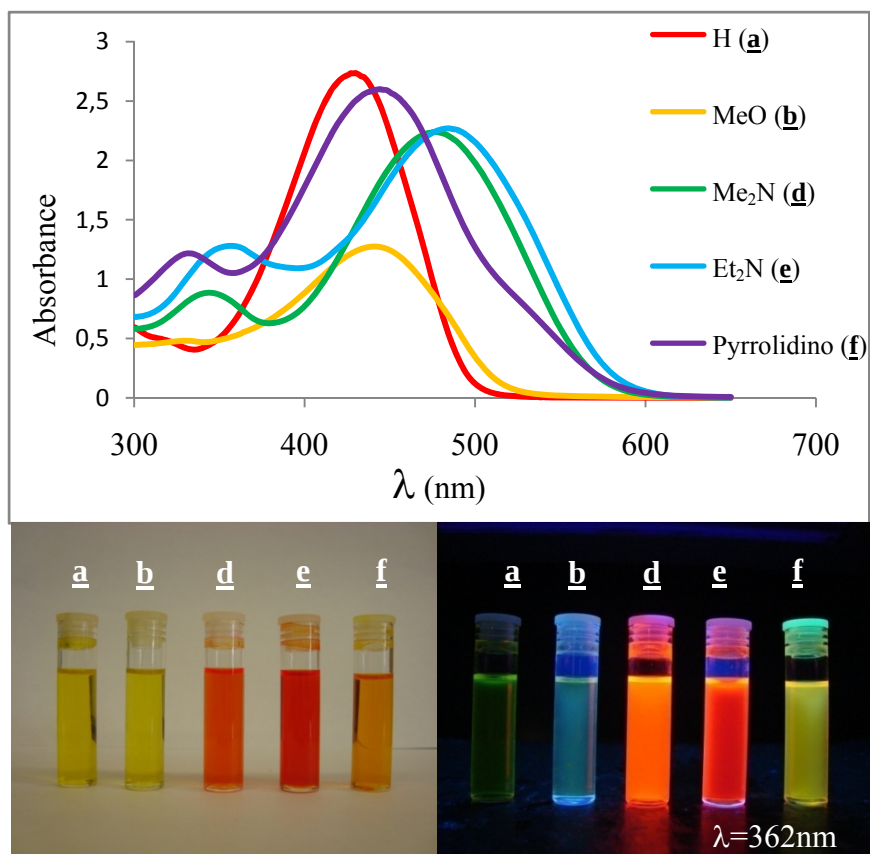
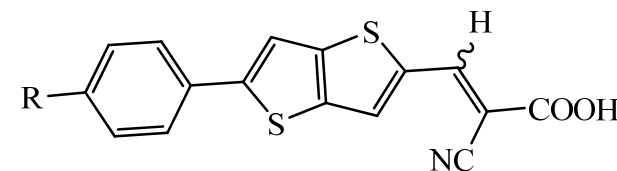
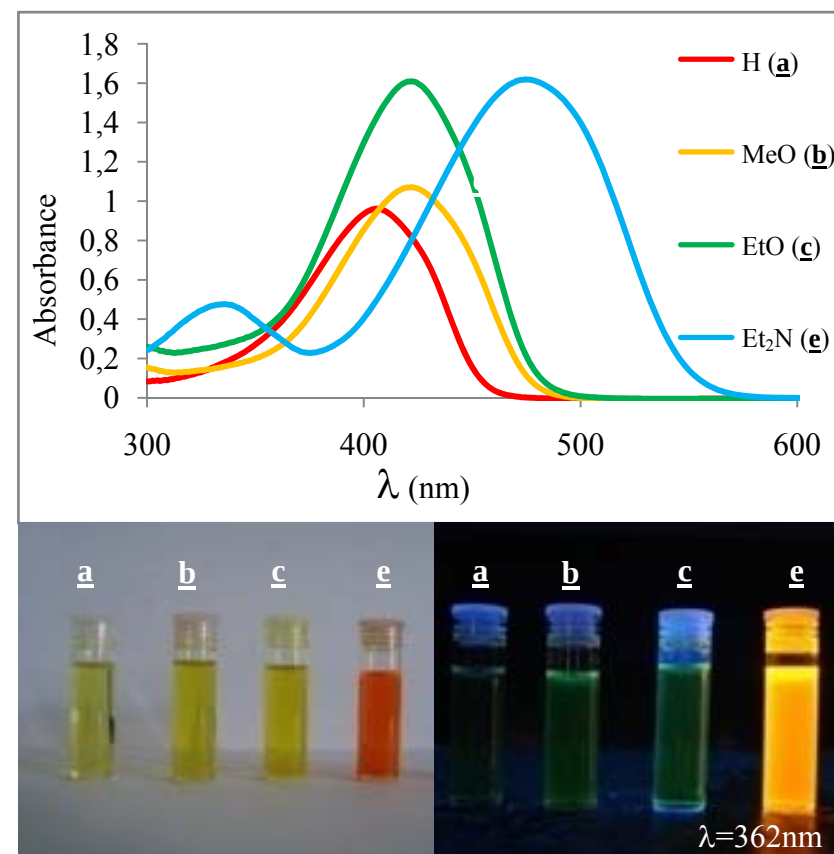


Figure 3 : Spectre UV-visible du dicyanovinyle d'aryl-thiénothiophènes **61** Figure 4 : Spectre UV-visible de l'acide cyano-acrylique d'aryl-thiophènes **62**

Figure 5 : Spectre UV-visible de l'acide cyano-acrylique d'aryl-bithiophènes **63**Figure 6 : Spectre UV-visible de l'acide cyano-acrylique d'aryl-thiénythiophènes **64**

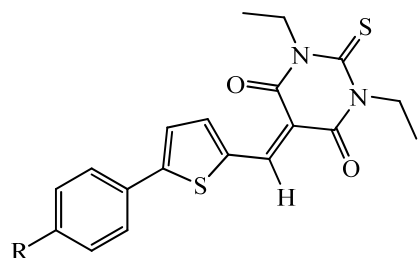
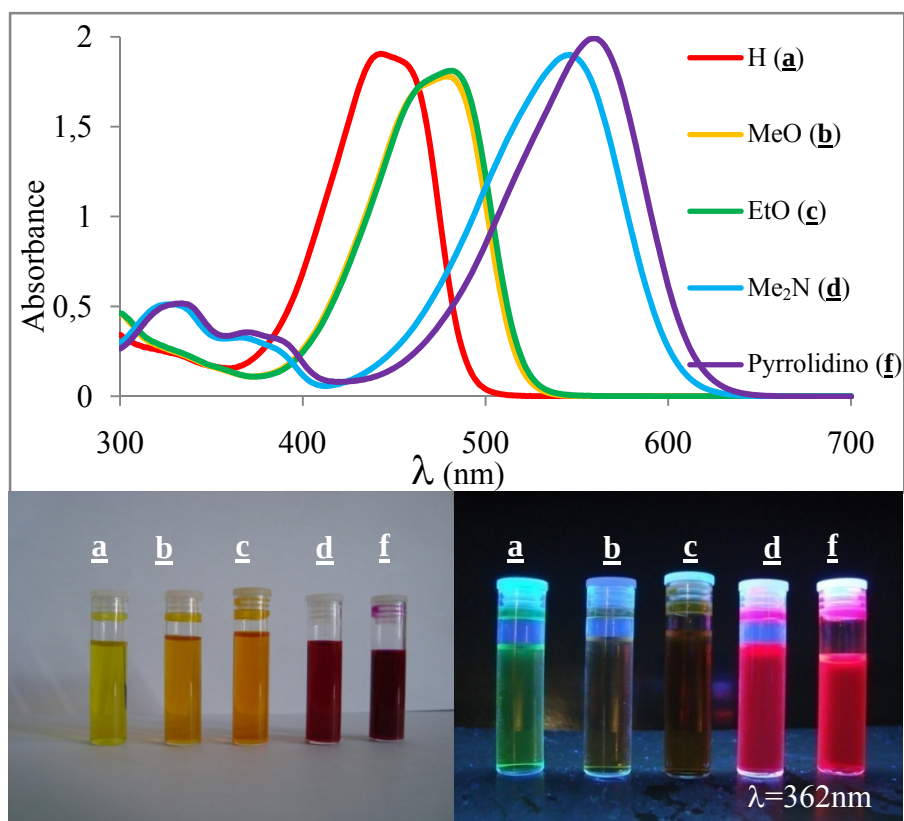


Figure 7 : Spectre UV-visible de l'acide thiobarbiturique d'aryl-thiophènes **65**

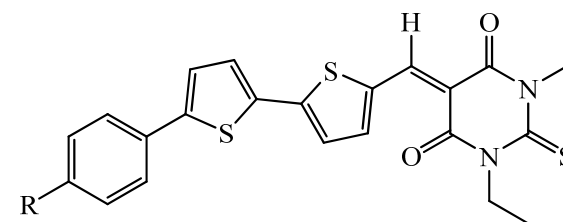
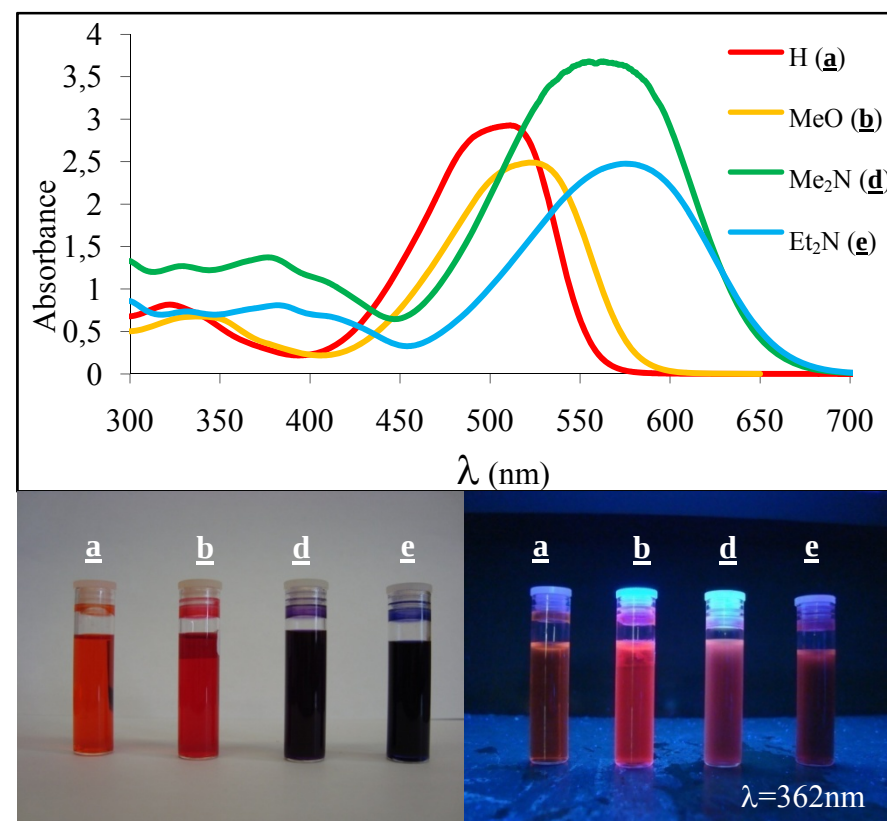


Figure 8 : Spectre UV-visible de l'acide thiobarbiturique d'aryl-bithiophènes **66**

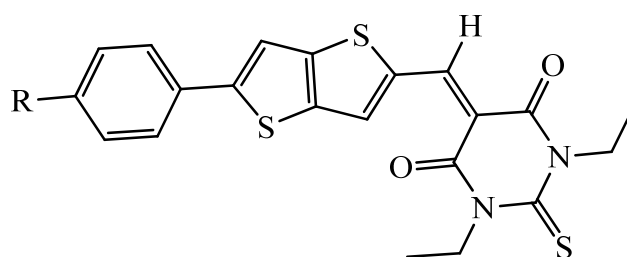
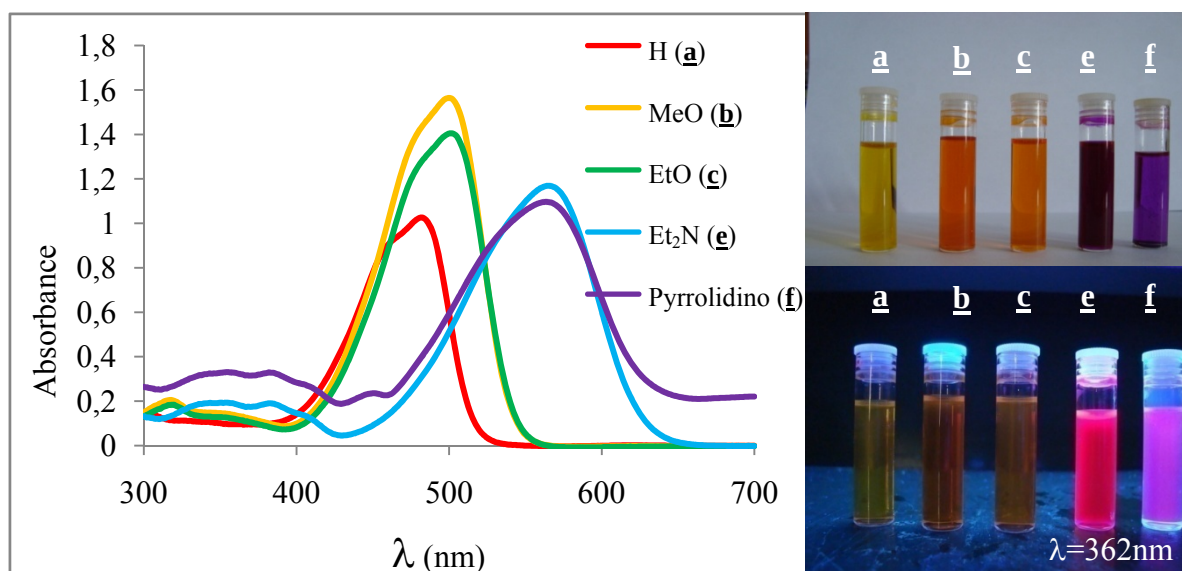


Figure 9 : Spectre UV-visible de l'acide thiobarbiturique d'aryl-thiénothiophènes **67**

La comparaison des données pour les composés **59** à **67** construits autour du même système π -conjugué (arylthiophène, arylbithiophène ou arylthiéno[3,2-*b*]thiophène) montre un déplacement progressif vers les basses énergies (effet bathochrome) en fonction de la séquence : acide cyanoacrylique, dicyanovinyle, acide diéthylthiobarbiturique (par exemple : **63e** λ_{max} = 485,0 nm; **60e** λ_{max} = 520,0 nm et **66e** λ_{max} = 561,5 nm, voir figures 2, 5 et 8) qui est lié à l'augmentation de la force du groupement accepteur.

Ce même effet bathochrome a également été observé pour une même série en fonction du substituant en para du cycle aromatique suivant la séquence : H, alkoxy, N,N-dialkylamino. Cet ordre est dû au fort effet inductif ainsi qu'à l'effet de conjugaison croissant des groupements alkoxy et N, N-dialkylamino (par exemple : **60a** λ_{max} = 450,5 nm; **60b** λ_{max} = 467,0 nm et **60f** λ_{max} = 521,5 nm voir figure 2).

En général, plus le caractère donneur/accepteur est fort, plus la différence d'énergie entre l'état fondamental et l'état excité est faible et plus la longueur d'onde d'absorption est grande. L'augmentation de λ_{max} dans les spectres UV-visible entraîne l'augmentation de la valeur de β des effets ONL, liée à une diminution des transferts de charge intramoléculaire (ICT).^{82s}

D'autre part, en comparant les spectres des composés possédant le même couple donneur/accepteur (par exemple : **59a/60a** et **59f/60f**), il est clair que l'introduction d'un deuxième cycle thiophénique induit un effet bathochrome ($\Delta\lambda_{\text{max}} = 18,5$ nm entre **59f** et **60f** et 59,5 nm entre **59a** et **60a** voir figures 1 et 2).

Pour finir, le même type de comparaison a été entrepris afin de voir l'influence de l'introduction d'un thiophène non plus de façon linéaire mais condensée. Un même effet bathochrome a pu être observé entre thiophène et thiéno[3,2-*b*]thiophène mais l'intensité du phénomène est dans ce cas plus modeste (par exemple 29,0 nm entre **59a** et **61a**, et 2,0 nm entre le **59f** et **61f** voir figures 1 et 3).

2. Etude du solvatochromisme

Des études précédentes ont montré que certains systèmes donneur/accepteur conjugués à des oligothiophènes pouvaient être d'excellents indicateurs de solvatochromisme^{4a, 6, 82a, 82h, 82m, 82r, 82v-w}. Afin de voir s'il en est de même pour les arylbithiophènes et les arylthiéno[3,2-*b*]thiophènes, nous avons procédé à une étude des spectres d'absorption de ces composés dans différents solvants usuellement utilisés pour ce type d'étude.

⁴ (a) Raposo, M.M.M.; Fonseca, A.M.C; Kirsch, G. *Tetrahedron*, 2004, 60, 4071

⁸² (a) Effenberger, F.; Wurthner, F., *Angew. Chem.* **1993**, 105, 742 (h) Effenberger, F.; Wurthner, F.; Steybe, F. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2082 (m) Eckert, K.; Schröder, A.; Hartmann, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1327 (r) Hu, Z.-Y.; Fort, A.; Barzoukas, M.; Jen, A.K.-Y.; Barlow, S.; Marder, S.R. *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 8626 (s) Oliva, M.M.; Casado, J.; Raposo, M.M.M.; Fonseca, A.M.C.; Hartmann, H.; Hernandez, V.; Navarrete, J.T.L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7509 (v) Batista, R.M.F.; Costa, S.P.G.; Lodeiro, C.; Belsley, M.; Raposo, M.M.M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9230 (w) Batista, R.M.F.; Costa, S.P.G.; Lodeiro, C.; Belsley, M.; Raposo, M.M.M. *Dyes Pigments*, **2009**, 80, 329

2.1. Aryl-bithiophènes **60** et **66**

Afin de déterminer si les composés **60** peuvent agir comme des indicateurs valables pour la détermination de la polarité des solvants, nous avons réalisé une étude des spectres d'absorption de ces composés dans cinq solvants (éther, éthanol, dioxane, DMF et DMSO). La longueur d'onde $\lambda_{\max}$ et le nombre d'onde $\bar{\nu}_{\max}$ des arylbithiophènes **60** sont regroupés dans le tableau 21 et ont été comparés avec les valeurs π^* de chaque solvant, déterminées par l'équipe de Taft⁸⁷. Ces derniers induisent un solvatochromisme positif par rapport à leur bande d'absorption de transfert de charge, c'est-à-dire que la position du maximum d'absorption s'est déplacée vers des longueurs d'onde plus grandes lorsque la polarité des solvants a augmenté, ce phénomène étant dû à une plus grande stabilisation de l'état excité par rapport à l'état fondamental. Cet effet est maximal pour les composés **60d** ($\Delta \bar{\nu}_{\max} = 759 \text{ cm}^{-1}$), **60e** ($\Delta \bar{\nu}_{\max} = 1026 \text{ cm}^{-1}$) et **60f** ($\Delta \bar{\nu}_{\max} = 810 \text{ cm}^{-1}$).

⁸⁷ (a) Kamlet, M.J.; Abboud, J-L.M.; Abraham, M.H.; Taft, R.W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2877 (b) Kamlet, M.J.; Abboud, J-L.M.; Abraham, M.H.; Taft, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6027

Tableau 21

Solvants	π^*	60a		60b		60d		60e		60f	
		$\lambda_{\max}$ (nm)	$\bar{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹)	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\bar{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹)	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\bar{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹)	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\bar{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹)	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\bar{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹)
éther	0,27	449,5	22247	465,0	21505	509,5	19627	517,5	19324	521,5	19175
éthanol	0,54	453,5	22051	471,0	21231	517,5	19324	533,0	18762	529,0	18904
dioxane	0,55	450,5	22198	467,0	21413	509,5	19627	520,0	19231	521,5	19175
DMF	0,88	455,5	21954	476,0	21008	522,5	19139	540,5	18501	536,5	18639
DMSO	1,00	463,5	21575	482,0	20747	530,0	18868	546,5	18298	544,5	18365

Une étude solvatochromique plus poussée a été entreprise sur le composé **60e** (tableau 22). En raison du fort caractère solvatochrome, d'une bonne corrélation avec les valeurs π^* de Kamlet et Taft⁸⁷ pour les solvants étudiés et la présence d'une longueur d'onde d'absorption dans le visible, **60e** semble être très approprié comme indicateur de la polarité des solvants.

Tableau 22

Solvants ^a	π^{*b}	Composé 60e	
		$\lambda_{\max}$ (nm)	$\bar{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹)
éther	0,27	517,5	19324
toluène	0,54	532,0	18797
éthanol	0,54	533,0	18762
dioxane	0,55	520,0	19231
acétate d'éthyle	0,55	523,0	19120
THF	0,58	530,5	18850
acétone	0,71	532,0	18797
acétonitrile	0,75	524,0	19084
chloroforme	0,76	552,0	18116
dichlorométhane	0,82	540,5	18501
DMF	0,88	540,5	18501
DMSO	1,00	546,5	18298

Une assez bonne corrélation entre le nombre d'onde et π^* a été observée une fois certaines valeurs mises de côté, car amenant une trop grande dispersion. Une fois ce "lissage" effectué, un coefficient $R = 0,96$ a été obtenu.

Une étude solvatochromique des composés **66** a également été effectuée dans les cinq mêmes solvants. Les mêmes grandeurs caractéristiques sont regroupées dans le tableau 23 et ont été comparées avec les valeurs π^{*87} pour chaque solvant. Ces derniers montrent également un solvatochromisme positif avec un maximum pour les composés **66d** ($\Delta \bar{\nu}_{\text{max}} = 821 \text{ cm}^{-1}$) et **66e** ($\Delta \bar{\nu}_{\text{max}} = 792 \text{ cm}^{-1}$).

Tableau 23

Solvants	π^*	66a	66b	66d	66e
		λ_{max} $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (nm) (cm ⁻¹)	λ_{max} $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (nm) (cm ⁻¹)	λ_{max} $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (nm) (cm ⁻¹)	λ_{max} $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (nm) (cm ⁻¹)
éter	0,27	508,5 19666	523,0 19120	560,0 17857	575,5 17376
éthanol	0,54	515,0 19417	536,0 18657	569,5 17559	593,0 16863
dioxane	0,55	511,0 19569	520,0 19231	561,5 17809	575,0 17391
DMF	0,88	510,0 19608	529,0 18904	577,0 17331	595,0 16807
DMSO	1,00	518,5 19286	533,0 18762	587,0 17036	603,0 16584

2.2. aryl-thiéno[3,2-*b*]thiophènes **61** et **67**

L'étude solvatochromique des aryl-thiéno[3,2-*b*]thiophènes **61** (tableau 24) et **67** (tableau 25) a conduit aux mêmes conclusions que précédemment pour les composés **60** et **66**. Tous les composés présentent un solvatochromisme positif avec un effet maximum pour **61e** ($\Delta \bar{\nu}_{\max} = 1084 \text{ cm}^{-1}$), **61f** ($\Delta \bar{\nu}_{\max} = 788 \text{ cm}^{-1}$), **67e** ($\Delta \bar{\nu}_{\max} = 992 \text{ cm}^{-1}$) et **67f** ($\Delta \bar{\nu}_{\max} = 976 \text{ cm}^{-1}$).

Tableau 24

Solvants	π^*	61a		61b		61c		61e		61f	
		$\lambda_{\max}$	$\bar{\nu}_{\max}$	$\lambda_{\max}$	$\bar{\nu}_{\max}$	$\lambda_{\max}$	$\bar{\nu}_{\max}$	$\lambda_{\max}$	$\bar{\nu}_{\max}$	$\lambda_{\max}$	$\bar{\nu}_{\max}$
		(nm)	(cm ⁻¹)	(nm)	(cm ⁻¹)	(nm)	(cm ⁻¹)	(nm)	(cm ⁻¹)	(nm)	(cm ⁻¹)
éter	0,27	416,5	24010	438,0	22831	440,0	22727	503,0	19881	506,0	19763
éthanol	0,54	424,0	23585	446,0	22422	446,5	22396	515,5	19399	519,5	19249
dioxane	0,55	421,0	23753	439,5	22753	440,0	22727	505,0	19802	505,0	19802
DMF	0,88	429,5	23283	449,0	22272	452,0	22124	524,0	19084	523,5	19102
DMSO	1,00	432,0	23148	451,0	22173	453,5	22051	532,0	18797	527,0	18975

Tableau 25

Solvants	π^*	67a		67b		67c		67e		67f	
		$\lambda_{\max}$	$\bar{\nu}_{\max}$	$\lambda_{\max}$	$\bar{\nu}_{\max}$	$\lambda_{\max}$	$\bar{\nu}_{\max}$	$\lambda_{\max}$	$\bar{\nu}_{\max}$	$\lambda_{\max}$	$\bar{\nu}_{\max}$
		(nm)	(cm ⁻¹)	(nm)	(cm ⁻¹)	(nm)	(cm ⁻¹)	(nm)	(cm ⁻¹)	(nm)	(cm ⁻¹)
éther	0,27	481,5	20768	498,5	20060	498,0	20080	560,5	17841	561,0	17825
éthanol	0,54	487,0	20534	*		*		*		*	
dioxane	0,55	482,0	20747	500,0	20000	501,0	19960	565,0	17699	564,0	17730
DMF	0,88	486,0	20576	504,5	19822	506,5	19743	584,5	17109	585,5	17079
DMSO	1,00	490,0	20408	509,5	19627	510,5	19589	593,5	16849	593,5	16849

* : Les composés sont insolubles.

3. Propriétés ONL

Nous avons utilisé la diffusion harmonique de lumière (Hyper-Rayleigh Scattering ou HRS⁸⁸) pour mesurer la première hyperpolarisabilité β des aryl-thiophènes **59**, **62** et **65**, des aryl-bithiophènes **60**, **63** et **66** et des aryl-thiéno[3,2-*b*]thiophènes **61**, **64** et **67** en utilisant la longueur d'onde fondamentale (1064 nm) d'un laser q-switched Nd : YAG. Le dioxane a été utilisé comme solvant et les valeurs de β ont été mesurées par rapport à une référence (la *p*-nitro-aniline ou PNA⁸⁹) afin d'obtenir des valeurs quantitatives. L'hyperpolarisabilité β_0 a été calculée en utilisant un simple modèle à deux niveaux, en négligeant les atténuations.⁹⁰ Les valeurs correspondantes pour les composés cités précédemment sont donc uniquement données à titre indicatif et doivent être traitées avec précaution (tableaux 26 à 28).

Nous avons pris un soin particulier pour éviter de donner des valeurs d'hyperpolarisabilité artificiellement élevées en raison d'une possible contamination du signal de l'HRS par une fluorescence moléculaire aux environs de 532 nm. Les mesures ont été effectuées en utilisant deux filtres interférentiels possédant des bandes passantes différentes centrées sur la seconde harmonique à 532 nm.^{82u, 82w}

⁸² (u) Raposo, M.M.M.; Ferreira, A.M.F.P.; Belsley, M.; Moura, J.C.V.P. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5878-5884(w) Batista, R.M.F.; Costa, S.P.G.; Lodeiro, C.; Belsley, M.; Raposo, M.M.M. *Dyes Pigments*, **2009**, 80, 329

⁸⁸ (a) Clays, K.; Persoons, A. *Rev. Sci. Instrum.* **1992**, 63, 3285 (b) Clays, K.; Persoons, A. *Phys. Rev. Lett.* **1991**, 66, 2980

⁸⁹ (a) Teng, C.C.; Garito, A.F. *Phys. Rev. B* **1983**, 28, 6766 (b) Stahelin, M.; Burland, D.M.; Rice, J.E. *Chem. Phys. Lett.* **1992**, 191, 245

⁹⁰ (a) Oudar, J.L. *J. Chem. Phys.* **1977**, 67, 446 (b) Oudar J.L.; Chemla, D.S. *J. Chem. Phys.* **1977**, 66, 2664 (c) Zyss, J.; Oudar, J. L. *Phys. Rev. A* **1982**, 26, 2016

3.1. Aryl-thiophènes **59** et Aryl-bithiophènes **g**

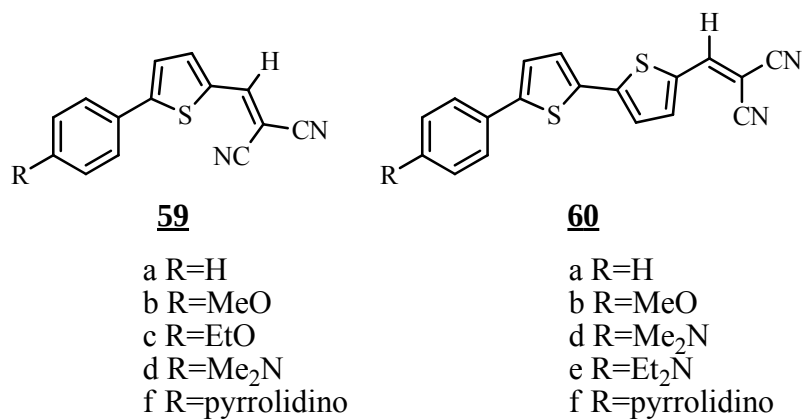


Schéma 73

Nous n'avons pas pu mesurer l'hyperpolarisabilité des composés **59d**, **59f** et **60b** en raison de la présence d'une forte absorption à deux photons de la lumière laser incidente. Ce phénomène a induit une importante fluorescence se superposant au spectre de diffusion HRS.

Néanmoins, on peut avancer d'après le tableau 26 que l'introduction d'un thiophène supplémentaire semble augmenter de façon importante les valeurs de β , quel que soit le groupement donneur sans pouvoir caractériser l'importance exacte de cette augmentation. La plupart sinon la totalité de l'augmentation de la valeur mesurée β semble être le résultat du déplacement de la bande d'absorption dans le rouge, comme indiqué par l'extrapolation de la valeur β_0 .

Nous nous attendions à observer un effet similaire entre les couples de composés (**59b**, **60b**), (**59d**, **60d**) et (**59f**, **60f**) mais nous ne pouvons pas tirer de conclusions définitives en raison de la difficulté d'obtenir une valeur d'hyperpolarisabilité fiable pour les composés **59d**, **59e** et **60f** en utilisant une lumière incidente à une longueur d'onde de 1064 nm.

Tableau 26

Entrée	R	Composé <u>59</u>	$\lambda_{\max}$ (nm) ^a	β (10 ⁻³⁰ esu) ^b	β_0 (10 ⁻³⁰ esu) ^c	Composé <u>60</u>	$\lambda_{\max}$ (nm) ^a	β (10 ⁻³⁰ esu) ^b	β_0 (10 ⁻³⁰ esu) ^c	T _d (°C) ^d
1	H	<u>a</u>	391,0	171 ± 12	68 ± 5	<u>a</u>	450,5	285 ± 30	67 ± 7	306
2	MeO	<u>b</u>	420,0	138 ± 12	44 ± 4	<u>b</u>	467,0	*	*	300
3	EtO	<u>c</u>	416,0	162 ± 12	53 ± 4	<u>c</u>	---	---	---	---
4	NMe ₂	<u>d</u>	484,0	*	*	<u>d</u>	509,5	1050 ± 65	69 ± 5	328
5	NEt ₂	---	---	---	---	<u>e</u>	520,0	772 ± 50	26 ± 2	309
6	Pyrrolidino	<u>f</u>	503,0	*	*	<u>f</u>	521,5	1650 ± 135	51 ± 4	413
7	pNA	---	352,0	16,9 ⁸⁷	8,5	---	---	---	---	---

^a données mesurées dans le dioxane

^b aucun composé dans son état fondamental n'absorbe à 1064 nm

^c données corrigées pour l'amélioration de la résonance à 532 nm en utilisant le modèle à deux niveaux avec $\beta_0 = \beta [1 - (\lambda_{\max}/1064) \times 2] [1 - (\lambda_{\max}/532) \times 2]$; les facteurs d'amortissement ne sont pas inclus à 1064 nm.

^d les températures de décomposition (T_d) sont mesurées avec un gradient de 20 °C.min⁻¹ sous atmosphère d'azote et ont été obtenues par analyse thermogravimétrique (ATG).

* Les valeurs obtenues pour ces composés ne sont pas fiables. Nous pensons que cela est dû à la superposition de l'absorption de deux photons et de l'émission de fluorescence avec une longueur d'onde incidente de 1064 nm.

3.2. Aryl-thiophènes **62** et Aryl-bithiophènes **63**

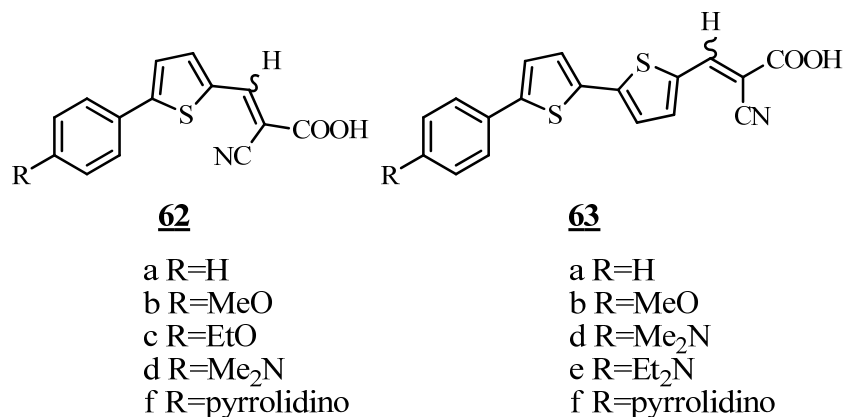


Schéma 74

Comme précédemment, les mêmes problèmes ont été rencontrés, ce qui empêche là encore de conclure de façon certaine sur l'influence de l'introduction d'un thiophène supplémentaire dans la structure sur les propriétés en ONL de celle-ci. Néanmoins, la même tendance semble se dessiner comme précédemment.

Par contre, la comparaison des valeurs de β du composé **63b** (R = MeO) avec les composés **63c-d** (R = NMe₂ et NEt₂) permet de vérifier que la substitution par un groupement amino augmente bien les propriétés en ONL, ce qui est en parfait accord avec les conclusions de Moylan^{80f} *et al.*

⁸⁰ (f) Miller, R.D.; Lee, V.Y.; Moylan, C.R. *Chem. Mater.* **1994**, 6, 1023

Tableau 27

Entrée	R	Composé <u>62</u>	$\lambda_{\max}$ (nm) ^a	β (10 ⁻³⁰ esu) ^b	β_0 (10 ⁻³⁰ esu) ^c	Composé <u>63</u>	$\lambda_{\max}$ (nm) ^a	β (10 ⁻³⁰ esu) ^b	β_0 (10 ⁻³⁰ esu) ^c	T _d (°C) ^d
1	H	<u>a</u>	374,5	196±186	87±82	<u>a</u>	430,0	137±46	40±13	257
2	MeO	<u>b</u>	406,5	78±53	28±19	<u>b</u>	440,0	1100±150	288±39	285
3	EtO	<u>c</u>	406,0	102±44	36±16	---	---	---	---	---
4	NMe ₂	<u>d</u>	465,0	*	*	<u>d</u>	476,0	1800±360	287±57	295
5	NEt ₂	---	---	---	---	<u>e</u>	484,0	4160±340	569±47	290
6	Pyrrolidino	<u>f</u>	477,5	2010±410	312±65	<u>f</u>	---	---	---	---
7	pNA	---	352,0	16,9 ⁸⁷	8,5	---	---	---	---	---

^a données mesurées dans le dioxane

^b aucun composé dans son état fondamental n'absorbe à 1064 nm

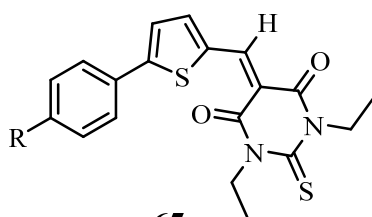
^c données corrigées pour l'amélioration de la résonance à 532 nm en utilisant le modèle à deux niveaux avec $\beta_0 = \beta [1 - (\lambda_{\max}/1064) \times 2] [1 - (\lambda_{\max}/532) \times 2]$; les facteurs d'amortissement ne sont pas inclus à 1064 nm.

^d les températures de décomposition (T_d) sont mesurées avec un gradient de 20 °C.min⁻¹ sous atmosphère d'azote et ont été obtenues par analyse thermogravimétrique.

* Les valeurs obtenues pour ces composés ne sont pas fiables. Nous pensons que cela est dû à la superposition de l'absorption de deux photons et de l'émission de fluorescence avec une longueur d'onde incidente de 1064 nm.

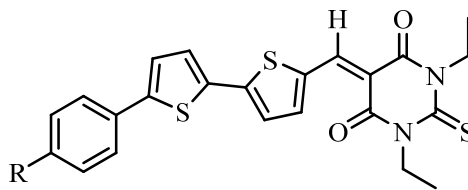
⁸⁷ (a) Kamlet, M.J.; Abboud, J-L.M.; Abraham, M.H.; Taft, R.W. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2877 (b) Kamlet, M.J.; Abboud, J-L.M.; Abraham, M.H.; Taft, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6027

3.3. Aryl-thiophènes **65** et Aryl-bithiophènes **66**



65

- a R=H
- b R=MeO
- c R=EtO
- d R=Me₂N
- f R=pyrrolidino



66

- a R=H
- b R=MeO
- d R=Me₂N
- e R=Et₂N

Schéma 75

Pour ces deux séries de composés, les mêmes problèmes ont entraîné les mêmes difficultés d'interprétation et ne conduisent qu'aux mêmes tendances que précédemment.

Tableau 28

Entrée	R	Composé 65	$\lambda_{\max}$ (nm) ^a	β (10 ⁻³⁰ esu) ^b	β_0 (10 ⁻³⁰ esu) ^c	Composé 66	$\lambda_{\max}$ (nm) ^a	β (10 ⁻³⁰ esu) ^b	β_0 (10 ⁻³⁰ esu) ^c	T _d (°C) ^d
1	H	a	443,0	95±20	24±5	a	511,0	*	*	351
2	MeO	b	478,5	470±40	72±6	b	520,0	*	*	361
3	EtO	c	481,5	680±45	98±7	---	---	---	---	---
4	NMe ₂	d	546,5	1620±120	65±5	d	561,0	1710±180	141±15	272
5	NEt ₂	---	---	---	---	e	575,0	2110±140	254±17	242
6	Pyrrolidino	f	559,5	1390±120	107±9	---	---	---	---	---
7	pNA	---	352,0	16,9 ⁸⁷	8,5	---	---	---	---	---

^a données mesurées dans le dioxane

^b aucun composé dans son état fondamental n'absorbe à 1064 nm

^c données corrigées pour l'amélioration de la résonance à 532 nm en utilisant le modèle à deux niveaux avec $\beta_0 = \beta [1 - (\lambda_{\max}/1064) \times 2] [1 - (\lambda_{\max}/532) \times 2]$; les facteurs d'amortissement ne sont pas inclus à 1064 nm.

^d les températures de décomposition (T_d) sont mesurées avec un gradient de 20 °C.min⁻¹ sous atmosphère d'azote et ont été obtenues par analyse thermogravimétrique (ATG).

* Les valeurs obtenues pour ces composés ne sont pas fiables. Nous pensons que cela est dû à la superposition de l'absorption de deux photons et de l'émission de fluorescence avec une longueur d'onde incidente de 1064 nm.

⁸⁷ (a) Kamlet, M.J.; Abboud, J-L.M.; Abraham, M.H.; Taft, R.W. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2877 (b) Kamlet, M.J.; Abboud, J-L.M.; Abraham, M.H.; Taft, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6027

3.4. Aryl-thiénothiophènes 61

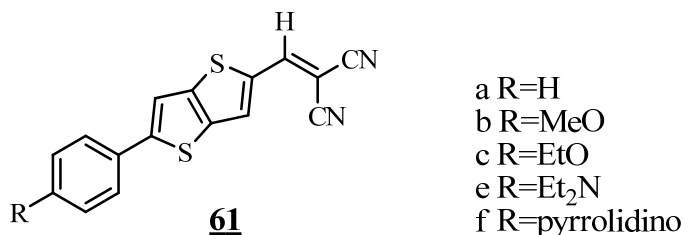


Schéma 76

Pour cette série de composés, les mêmes problèmes de fluorescence que précédemment ont été observés et gênent considérablement la détermination précise des valeurs de β . Dans le tableau 29, nous avons néanmoins regroupé les valeurs de β disponibles pour les trois séries de composés possédant le même groupement attracteur (dicyanovinyle). En étant optimiste, on peut considérer que l'effet d'un thiéno[3,2-*b*]thiophène en motif central est intermédiaire entre celui d'un thiophène et celui d'un bithiophène, ce qui rejoint les observations précédentes correspondant à l'effet bathochrome. Il est évident qu'avec aussi peu de valeurs, il serait prétentieux d'affirmer quoi que ce soit d'autre.

Tableau 29

R	Composé 62	$\lambda_{\max}$ (nm) ^a	β (10 ⁻³⁰ esu) ^b	β_0 (10 ⁻³⁰ esu) ^c	59 β (10 ⁻³⁰ esu) ^b	60 β (10 ⁻³⁰ esu) ^b
H	a	421.0	110 ± 22	35 ± 7	171 ± 12	285 ± 30
MeO	b	439.5	270 ± 20	71 ± 5	138 ± 12	
EtO	c	440.0	118 ± 65	31 ± 17	162 ± 12	
Et ₂ N	e	505.0	*	*		
Pyrrolidino	f	505.0	*	*		
pNA	---	352.0	16.9 ⁸⁷	8.5		

^a données mesurées dans le dioxane

^b aucun composé dans son état fondamental n'absorbe à 1064 nm

⁸⁷ (a) Kamlet, M.J.; Abboud, J-L.M.; Abraham, M.H.; Taft, R.W. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2877 (b) Kamlet, M.J.; Abboud, J-L.M.; Abraham, M.H.; Taft, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6027

^c données corrigées pour l'amélioration de la résonance à 532 nm en utilisant le modèle à deux niveaux avec $\beta_0 = \beta [1 - (\lambda_{\max}/1064) \times 2] [1 - (\lambda_{\max}/532) \times 2]$; les facteurs d'amortissement ne sont pas inclus à 1064 nm.

* Les valeurs obtenues pour ces composés ne sont pas fiables. Nous pensons que cela est dû à la superposition de l'absorption de deux photons et de l'émission de fluorescence avec une longueur d'onde incidente de 1064 nm.

3.5. Aryl-thiéno[3,2-*b*]thiophènes 64

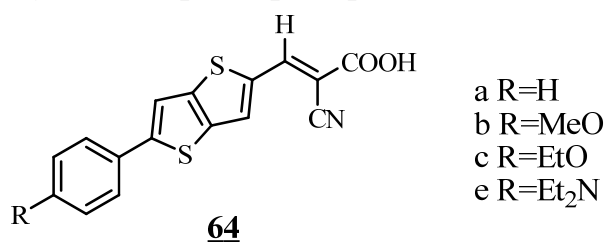


Schéma 77

Pour cette autre série, aucune valeur fiable de β n'a pu être obtenue, les seules valeurs relevées étant trop incertaines ($\beta \pm 900.10^{-30}$ esu).

Tableau 30

R	Composé <u>64</u>	$\lambda_{\max}$ (nm) ^a
H	<u>a</u>	405.5
MeO	<u>b</u>	422.0
EtO	<u>c</u>	422.0
Net ₂	<u>e</u>	475.0
pNA	---	352.0

^a données mesurées dans le dioxane

3.6. Aryl-thiéno[3,2-*b*]thiophènes 67

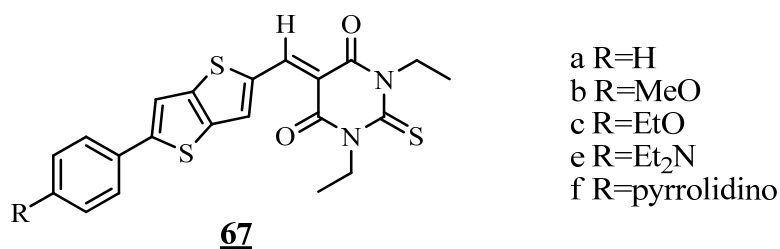


Schéma 78

En prenant les mêmes précautions que pour la première série d'aryl-thiéno[3,2-*b*]thiophènes, on peut avancer que là encore l'effet d'un thiéno[3,2-*b*]thiophène en motif central est intermédiaire entre celui d'un thiophène et celui d'un bithiophène, ce qui ne fait que confirmer les observations précédentes.

Tableau 31

R	Composé <u>67</u>	$\lambda_{\max}$ (nm) ^a	β (10 ⁻³⁰ esu) ^b	β_0 (10 ⁻³⁰ esu) ^c	<u>65</u> β (10 ⁻³⁰ esu) ^b	<u>66</u> β (10 ⁻³⁰ esu) ^b
H	<u>a</u>	482.0	630 ± 45	90 ± 7	95 ± 20	
MeO	<u>b</u>	500.0	*	*	470 ± 40	
EtO	<u>c</u>	501.0	*	*	680 ± 45	
NEt ₂	<u>e</u>	565.0	1890 ± 100	174 ± 10	---	2110 ± 140
Pyrrolidino	<u>f</u>	564.0	1200 ± 170	107 ± 15	1390 ± 120	
pNA	---	352.0	16.9 ⁸⁷	8.5		

^a données mesurées dans le dioxane

^b aucun composé dans son état fondamental n'absorbe à 1064 nm

^c données corrigées pour l'amélioration de la résonance à 532 nm en utilisant le modèle à deux niveaux avec $\beta_0 = \beta [1 - (\lambda_{\max}/1064) \times 2] [1 - (\lambda_{\max}/532) \times 2]$; les facteurs d'amortissement ne sont pas inclus à 1064 nm.

^d les températures de décomposition (T_d) sont mesurées avec un gradient de 20 °C.min⁻¹ sous atmosphère d'azote et ont été obtenues par analyse thermogravimétrique (ATG).

* Les valeurs obtenues pour ces composés ne sont pas fiables. Nous pensons que cela est dû à la superposition de l'absorption de deux photons et de l'émission de fluorescence avec une longueur d'onde incidente de 1064 nm.

⁸⁷ (a) Kamlet, M.J.; Abboud, J-L.M.; Abraham, M.H.; Taft, R.W. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2877 (b) Kamlet, M.J.; Abboud, J-L.M.; Abraham, M.H.; Taft, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6027

3.7. Conclusion

De l'analyse des données ONL pour les composés **59** à **67** il est possible de formuler quelques conclusions générales sur les effets causés par les modifications structurales (des groupements donneur/accepteur et du motif hétérocyclique central) sur la non-linéarité π de ces systèmes :

i) la force du groupement donneur sur le cycle aromatique : comme prévu, la présence d'un groupement donneur plus fort entraîne une augmentation de la valeur de β

ii) la nature électronique du système hétérocyclique π -conjugué : la comparaison des propriétés ONL des chromophores avec les mêmes groupements donneur/accepteur permet en première approximation de classer l'influence de ceux-ci suivant la série croissante : thiophène < thiéno[3,2-*b*]thiophène < bithiophène

iii) la force du groupement accepteur sur le système hétérocyclique : comme prévu, la présence d'un groupement fortement attracteur entraîne une augmentation de la valeur de β . Ceci se traduit par une évolution de ces valeurs d'hyperpolarisabilité calquée sur celle de la force du caractère attracteur des groupements suivant la série : acide cyano-acrylique < dicyanovinyle < acide thiobarbiturique

iv) tous les composés préparés montrent des valeurs de β très nettement supérieures à celle de la référence utilisée. Il est clair que ces structures vont devoir être modifiées pour envisager une quelconque application, mais le thiophène est vraisemblablement un candidat prometteur comme élément constitutif de structures pour des application en ONL ou plus directement dans d'autres domaines où la fluorescence pourrait à ce moment-là être un atout considérable (marquage, imagerie...)

Pour finir, certains des aryl-bithiophènes **60**, **63** et **66** et aryl-thiénothiophènes **61** et **67** ont montré plusieurs des propriétés requises pour les matériaux organiques utilisés pour des applications ONL de deuxième ordre :

- i) ces composés ont été synthétisés avec des rendements satisfaisants, sont facilement accessibles à partir de 2-formyl-5-aryl-bithiophènes ou thiénothiophènes, eux-mêmes rapidement accessibles à partir de réactifs commerciaux et de procédures expérimentales simples à mettre en œuvre
- ii) ils ont montré une bonne solubilité dans les solvants organiques usuels
- iii) ils présentent une activité ONL conséquente bien que difficile à quantifier précisément ainsi que d'excellentes propriétés solvatochromiques

4. Stabilité thermique

La stabilité thermique de l'ensemble des chromophores a été évaluée par analyse thermogravimétrique (ATG) avec une vitesse de chauffage de $20^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ sous atmosphère inerte (azote).

Les résultats obtenus ont montré une très bonne stabilité thermique pour tous les composés **60**, **63** et **66**, qui possèdent une température de décomposition T_d comprise entre 242 et 413°C (tableaux 26-28).

L'effet du groupement donneur suit l'évolution suivante : $\text{H} < \text{alkoxy} < \text{dialkylamino}$, les structures portant un groupement dialkylamino étant les plus stables thermiquement.

L'effet du groupement accepteur suit l'évolution suivante : acide cyano-acrylique $<$ acide thiobarbiturique $<$ dicyanovinyle, les structures portant un groupement dicyanovinyle étant les plus stables thermiquement bien que dans cette analyse, plusieurs contre-exemples ont pu être observés. De ce fait, cette tendance est beaucoup plus indicative que celle concernant l'effet du groupement donneur.

Les données concernant l'effet du motif hétérocyclique central n'étant pour le moment pas encore disponibles, il ne nous est pas possible de conclure de quelque façon que ce soit.

Protocoles expérimentaux

1. Procédure générale d'obtention des dicyanovinyles



1 goutte de pipéridine est ajoutée à une solution de 80 mg de malononitrile ($1,2 \cdot 10^{-3}$ mol) et 10^{-3} mol d'aldéhyde dans 25 mL de dichlorométhane. La solution est agitée durant 15 minutes à 3 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors versé dans 200 mL d'éther de pétrole. Les dicyanovinyles sont récupérés par filtration. Ils sont ensuite purifiés par chromatographie sur colonne de silice avec un gradient de chloroforme dans de l'éther de pétrole.

1.1. 5-phénylthiophène-2-yl-méthylène malononitrile 59a

Solide jaune (50%)

Pf : 171-173°C

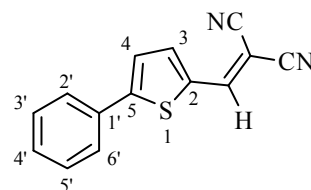
UV (dioxane) : λ_{max} (ϵ) : 391,0 nm ($16274 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)

IR (KBr) : 3027 (v CH-Ar), 2948 (v CH-Aliph), 2221 (v CN), 1639, 1509 (v C=C), 1435 (δ CH) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,50 (m, 3 H, $H_{3'}$ et $H_{4'}$ et $H_{5'}$), 7,82 (m, 3H, $H_{2'}$ et $H_{6'}$ et H_4), 7,95 (d, 1H, $J=4,5$ Hz, H_3), 8,68 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})_2$)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, $\text{CD}_3\text{C}(\text{O})\text{CD}_3$) δ : 76,9 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$); 114,4 (2 x CN); 115,1 (C_4 et $\text{C}_{4'}$); 126,0 ($\text{C}_{2'}$ et $\text{C}_{6'}$); 127,3 ($\text{C}_{3'}$ et $\text{C}_{5'}$); 130,3 (C_5); 130,9 (C_3); 133,2 ($\text{C}_{1'}$); 135,4 (C_2); 142,3 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$)

MS (EI) m/z (%) : 237 ($\text{M}^+ + 1$, 64), 236 (M^+ , 70), 209 (47), 197 (81), 155 (41), 154 (100)

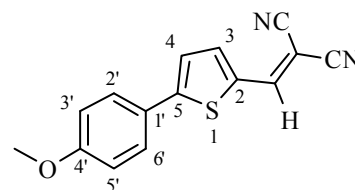


HRMS : m/z (EI) pour $C_{14}H_8N_2S$; théorique : 237,0486; expérimental : 237,0493

1.2. 5-(4'-méthoxy)-phénylthiophène-2-yl-méthylène malononitrile **59b**

Solide orange (77 %)

Pf > 189-190°C



UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 423,0 nm (33887 $M^{-1}.cm^{-1}$)

IR (KBr) : 3020 (ν CH-Ar), 2926 (ν CH-Aliph), 2219 (ν CN), 1604, 1492 (ν C=C), 1434 (δ CH), 1260, 1036 (ν C-O) cm^{-1}

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,81 (s, 3H, OCH₃), 7,05 (d, 2H, J=9,0 Hz, H3' et H5'), 7,70 (d, 1H, J=3,9 Hz, H4), 7,75 (d, 2H, J=9,0 Hz, H2' et H6'), 7,90 (d, 1H, J=3,9 Hz, H3), 8,59 (s, 1H, CH=C(CN)₂)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, DMSO- d_6) δ : 55,4 (OCH₃); 73,6 (C=C(CN)₂); 114,0 (2 x CN); 114, 5 (C3' et C5'); 114,9 (C4); 124,4 (C1'); 128,1 (C2' et C6'); 133,2 (C5); 142,7 (C3); 152,6 (C2); 155,5 (C=C(CN)₂); 160,9 (C4')

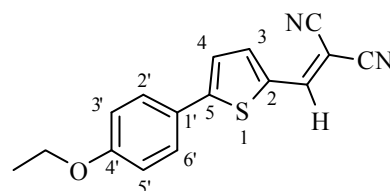
MS (EI) m/z (%) : 266 (M^+ , 100), 251 (82), 223 (55), 196 (12)

HRMS : m/z (EI) pour $C_{15}H_{10}N_2OS$; théorique : 266,0514; expérimental : 266,0525

1.3. 5-(4'-éthoxy)-phénylthiophène-2-yl-méthylène malononitrile **59c**

Solide rouge (62 %)

Pf > 185°C



UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 416,0 nm (35847 $M^{-1}.cm^{-1}$)

IR (KBr) : 3024 (ν CH-Ar), 2959 (ν CH-Aliph), 2216 (ν CN), 1609, 1492 (ν C=C), 1435 (δ CH), 1261, 1044 (ν C-O) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,33 (t, 3H, $J=6,9$ Hz, OCH_2CH_3), 4,09 (q, 2H, $J=6,9$ Hz, OCH_2CH_3), 7,03 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, $H3'$ et $H5'$), 7,70 (d, 1H, $J=4,5$ Hz, $H4$), 7,72 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, $H2'$ et $H6'$), 7,90 (d, 1H, $J=4,5$ Hz, $H3$), 8,59 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})_2$)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, DMSO- d_6) δ : 14,5 (OCH_2CH_3); 63,4 (OCH_2CH_3); 73,6 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$); 114,0 (2 x CN); 114,8 ($\text{C}3'$ et $\text{C}5'$); 115,3 ($\text{C}4$); 124,3 ($\text{C}1'$); 128,1 ($\text{C}2'$ et $\text{C}6'$); 133,1 ($\text{C}5$); 142,7 ($\text{C}3$); 152,6 ($\text{C}2$); 155,5 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$); 160,3 ($\text{C}4'$)

MS (EI) m/z (%) : 280 (M^+ , 40), 252 (100), 223 (12), 83 (18)

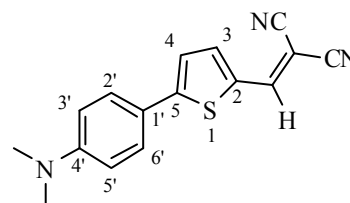
HRMS : m/z (EI) pour $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$; théorique : 280,0670; expérimental : 280,0677

1.4. 5-(4'-N,N-diméthylamino)-phénylthiophène-2-yl-méthylène malononitrile 59d

Solide vert (83 %)

Pf : 209-210°C

UV (dioxane) : λ_{max} (ϵ) : 485,0 nm (33586 $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)



IR (KBr) : 3025 (ν CH-Ar), 2943 (ν CH-Aliph), 2211 (ν CN), 1607, 1503 (ν C=C), 1422 (δ CH), 1365 (ν C-N) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,99 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6,76 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, $H3'$ et $H5'$), 7,61 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H4$), 7,64 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, $H2'$ et $H6'$), 7,85 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H3$), 8,49 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})_2$)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, DMSO- d_6) δ : 46,4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 73,6 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$); 114,0 (2 x CN); 114,7 ($\text{C}3'$ et $\text{C}5'$); 115,4 ($\text{C}4$); 124,4 ($\text{C}1'$); 128,0 ($\text{C}2'$ et $\text{C}6'$); 133,4 ($\text{C}5$); 142,5 ($\text{C}3$); 152,4 ($\text{C}2$); 155,6 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$); 160,7 ($\text{C}4'$)

MS (EI) m/z (%) : 279 (M^+ , 100), 278 (66), 263 (21)

HRMS : m/z (EI) pour $C_{16}H_{13}N_3S$; théorique : 279,0830; expérimental : 279,0832

1.5. 5-(4'-pyrrolidino)-phénylthiophèn-2-yl-méthylène malonitrile **59f**

Solide vert (42 %)

Pf : 225-226°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 503,0 nm (42143 $M^{-1}.cm^{-1}$)

IR (KBr) : 3027 (ν CH-Ar), 2956 (ν CH-Aliph), 2215 (ν CN), 1604, 1493 (ν C=C), 1411 (δ CH), 1395 (ν C-N) cm^{-1}

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,97 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3,31 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 6,62 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, $H3'$ et $H5'$), 7,59 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H4$), 7,64 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, $H2'$ et $H6'$), 7,85 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H3$), 8,48 (s, 1H, $CH=C(CN)_2$)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, DMSO- d_6) δ : 24,9 ($N(CH_2CH_2)_2$); 47,3 ($N(CH_2CH_2)_2$); 112,1 ($C=C(CN)_2$); 114,6 (2 x CN); 115,3 ($C3'$ et $C5'$); 118,5 ($C4$); 122,3 ($C1'$); 127,9 ($C2'$ et $C6'$); 131,2 ($C5$); 143,5 ($C3$); 149,0 ($C2$); 151,8 ($C=C(CN)_2$); 158,2 ($C4'$)

MS (EI) m/z (%) : 305 (M^+ , 100), 304 (74), 301 (17), 262 (11), 249 (35), 235 (11), 164 (11), 149 (15)

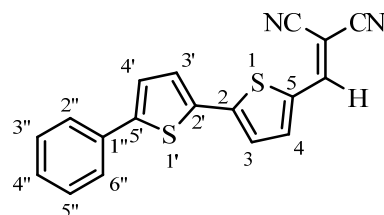
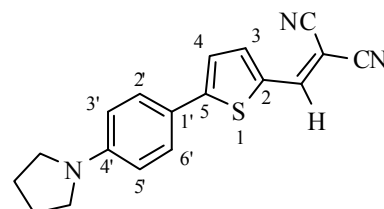
HRMS : m/z (EI) pour $C_{18}H_{10}N_2S_2$; théorique : 305,0987; expérimental : 305,0992

1.6. (5'-phényl-2,2'-bithiophèn-5-yl)-méthylène malonitrile **60a**

Solide rouge foncé (93 %)

Pf : 84°C

UV (DMSO) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 463,5 nm (21575 $M^{-1}.cm^{-1}$)



IR (nujol) : 3027 (ν CH-Ar), 2223 (ν CN), 1572, 1482 (ν C=C), 1461 (δ CH) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 7,34 (m, 1 H, H4''), 7,44 (m, 2H, H3'' et H5''), 7,61 (d, 1H, J=3,9 Hz, H4'), 7,65 (d, 1H, J=3,9 Hz, H3'), 7,71 (d, 1H, J=3,9 Hz, H3), 7,73 (m, 2H, H2'' et H6''), 7,90 (d, 1H, J=3,9 Hz, H4), 8,64 (s, 1 H, CH=C(CN)₂)

RMN ¹³C (75,4 MHz, DMSO-d₆) δ : 74,2 (C=C(CN)₂); 113,9 (CN); 114,6 (CN); 115,8 (C2'); 125,5 (C4' ou C3'); 125,6 (C2'' et C6''); 128,6 (C3' ou C4'); 129,2 (C3'' et C5''); 129,3 (C4'' ou C4); 132,5 (C4 ou C4''); 133,3 (C5' ou C1''); 133,6 (C1'' ou C5'); 142,4 (C2); 146,1 (C3 ou C5); 147,5 (C5 ou C3); 152,2 (C=C(CN)₂)

MS (EI) *m/z* (%) : 318 (M⁺, 15), 283 (17), 257 (28), 236 (35), 213 (29), 185 (32), 155 (63), 152 (32), 129 (38), 127 (71), 111 (55), 98 (66), 97 (100), 83 (82), 71 (68)

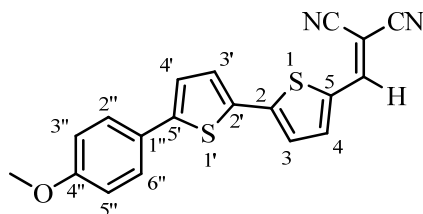
HRMS : *m/z* (EI) pour C₁₈H₁₀N₂S₂; théorique : 318,0285; expérimental : 318,0291

1.7. (5'-(4''-méthoxyphényl)-2,2'-bithiophèn-5-yl)-méthylène malononitrile **60b**

Solide rouge (95 %)

Pf : 180°C

UV (DMSO) : λ_{max} (ε) : 482,0 nm (21738 M⁻¹.cm⁻¹)



IR (nujol) : 3024 (ν CH-Ar), 2971 (ν CH-Aliph), 2221 (ν CN), 1608, 1484 (ν C=C), 1449 (δ CH), 1253, 1031 (ν C-O) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 3,79 (s, 3 H, OCH₃), 7,00 (d, 2 H, J=8,7 Hz, H3'' et H5''), 7,51 (d, 1 H, J=3,9 Hz, H4'), 7,62 (d, 1 H, J=3,9 Hz, H3'), 7,67 (m, 3 H, 2'' et H6'' et H3), 7,90 (d, 1H, J=3,9 Hz, H4), 8,62 (s, 1 H, CH=C(CN)₂)

RMN ¹³C (75,4 MHz, DMSO-d₆) δ : 55,3 (OCH₃); 73,4 (C=C(CN)₂); 114,0 (2 x CN); 114,7 (C3'' et C5''); 124,4 (C2'); 125,1 (C3' ou C4'); 125,3 (C4' ou C3'); 127,1 (C3); 129,4 (C2'' et

C6''); 132,5 (C1''); 133,1 (C5'); 142,7 (C2); 146,5 (C4); 148,0 (C5); 152,3 (C=C(CN)₂); 159,7 (C4'')

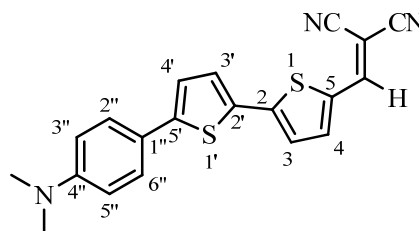
MS (EI) *m/z* (%) : 348 (M⁺, 100), 333 (85), 305 (42), 271 (6), 203 (5), 174 (4)

HRMS : *m/z* (EI) pour C₁₉H₁₂ N₂OS₂; théorique : 348,0391; expérimental : 348,0395

1.8. (5'-(4''-N,N-diméthylaminophényl)-2,2'-bithiophène-5-yl)-méthylène malononitrile 60d

Solide brun (95 %)

Pf : 180°C



UV (DMSO) : λ_{max} (ϵ) : 530,0 nm (18868 M⁻¹.cm⁻¹); 364,5 nm (13732 M⁻¹.cm⁻¹)

IR (nujol) : 3019 (ν CH-Ar), 2924 (ν CH-Aliph), 2223 (ν CN), 1606, 1486 (ν C=C), 1452 (δ CH), 1352 (ν C-N) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 3,05 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 6,84 (d, 2 H, J=9,0 Hz, H3'' et H5''), 7,38 (d, 1 H, J=3,9 Hz, H4'), 7,56 (d, 1 H, J=3,9 Hz, H3'), 7,62 (d, 2 H, J=9,0 Hz, H2'' et H6''), 7,64 (d, 1H, J=3,9 Hz, H3), 7,94 (d, 1H, J=3,9 Hz, H4), 8,40 (s, 1 H, CH=C(CN)₂)

RMN ¹³C (75,4 MHz, DMSO-d₆) δ : 44,2 (N(CH₃)₂); 73,0 (C=C(CN)₂); 112,0 (C2'); 113,7 (2 x CN); 114,4 (C3'' et C5''); 120,1 (C4'); 122,4 (C1''); 124,2 (C3'); 126,3 (C4); 129,0 (C2'' et C6''); 130,7 (C5'); 132,4 (C3); 142,0 (C2); 147,9 (C5); 150,3 (C4''); 151,6 (C=C(CN)₂)

MS (EI) *m/z* (%) : 361 (M⁺, 100), 345 (100), 318 (15), 180 (5), 172 (4), 97 (4)

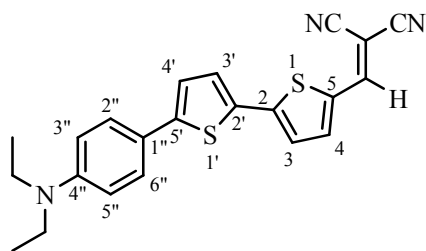
HRMS : *m/z* (EI) pour C₂₀H₁₅N₃S₂; théorique : 361,0707; expérimental : 361,0708

Analyse élémentaire (C₂₀H₁₅N₃S₂) : Théorique : C, 66,45; H, 4,18; N, 11,62; S, 17,74; Expérimental: C, 66,01; H, 4,05; N, 11,47; S, 17,39

1.9. (5'-(4''-N,N-diéthylaminophényl)-2,2'-bithiophène-5-yl)-méthylène malononitrile 60e

Solide vert (87%)

Pf : 184°C



UV (DMSO) : λ_{max} (ϵ) : 546,5 nm ($18298 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$); 369,0 nm ($14277 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)

IR (nujol) : 3024 (v CH-Ar), 2956 (v CH-Aliph), 2219 (v CN), 1603, 1541 (v C=C), 1452 (δ CH), 1372 (v C-N) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,22 (t, 6H, $J=5,4$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3,38 (q, 4H, $J=5,4$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6,71 (d, 2H, $J=6,6$ Hz, $H3''$ et $H5''$), 7,32 (d, 1H, $J=3,0$ Hz, $H4'$), 7,49 (d, 2H, $J=6,6$ Hz, $H2''$ et $H6''$), 7,52 (d, 1H, $J=3,0$ Hz, $H3$), 7,58 (d, 1H, $J=3,0$ Hz, $H3'$), 7,88 (d, 1H, $J=3,0$ Hz, $H4$), 8,50 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})_2$)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,1 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 43,4 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 72,8 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$); 111,5 ($\text{C}2$); 113,8 (2 x CN); 119,4 ($\text{C}3''$ et $\text{C}5''$); 122,0 ($\text{C}4'$); 124,1 ($\text{C}1''$); 126,6 ($\text{C}3'$); 129,1 ($\text{C}2''$ et $\text{C}6''$); 130,4 ($\text{C}3$); 132,3 ($\text{C}5'$); 142,0 ($\text{C}2$); 147,7 ($\text{C}4$); 148,2 ($\text{C}5$); 148,4 ($\text{C}4''$); 151,5 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$)

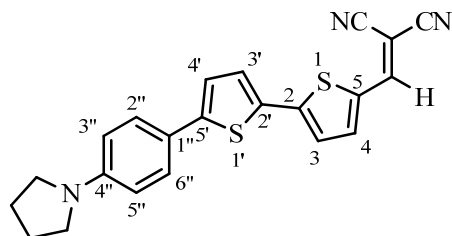
MS (EI) m/z (%) : 389 (M^+ , 56), 374 (100), 345 (59), 326 (36), 236 (24), 152 (18), 137 (20), 129 (29), 123 (32), 111 (50), 97 (90), 83 (92), 81 (78), 71 (72)

HRMS : m/z (EI) pour $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}_2$; théorique : 389,1020; expérimental : 389,1009

Analyse élémentaire ($\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}_2$) : Théorique : C, 67,83; H, 4,92; N, 10,79; S, 16,46; Expérimental : C, 67,40; H, 4,84; N, 10,65; S, 16,37

1.10. (5'-(4''-pyrrolidinophényl)-2,2'-bithiophène-5-yl)-méthylène malononitrile 60f

181



Solide brun (88 %)

Pf : 214°C

UV (DMSO) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 544,5 nm ($18365 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$); 369,5 nm ($14309 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)

IR (nujol) : 3021 (ν CH-Ar), 2959 (ν CH-Aliph), 2214 (ν CN), 1603, 1487 (ν C=C), 1438 (δ CH), 1355 (ν C-N) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,96 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3,72 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 6,57 (d, 2H, $J=8,7 \text{ Hz}$, $H3''$ et $H5''$), 7,37 (d, 1H, $J=3,9 \text{ Hz}$, $H4'$), 7,52 (d, 2H, $J=8,7 \text{ Hz}$, $H2''$ et $H4''$), 7,57 (d, 1H, $J=4,2 \text{ Hz}$, $H3'$), 7,63 (d, 1H, $J=3,9 \text{ Hz}$, $H3$), 7,87 (d, 1H, $J=4,2 \text{ Hz}$, $H4$), 8,57 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})_2$)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, DMSO- d_6) δ : 24,9 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 47,2 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 72,8 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$); 111,9 ($\text{C}2'$); 114,1 (CN); 114,8 (CN); 119,4 ($\text{C}3''$ et $\text{C}5''$); 122,3 ($\text{C}4'$); 124,4 ($\text{C}1''$); 126,7 ($\text{C}3'$); 129,6 ($\text{C}2''$ et $\text{C}6''$); 130,4 ($\text{C}4$); 132,4 ($\text{C}5'$); 142,8 ($\text{C}2$); 147,8 ($\text{C}3$); 148,5 ($\text{C}5$); 148,6 ($\text{C}4''$); 151,9 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$)

MS (EI) m/z (%) : 387,09 (M^+ , 6), 368 (18), 355 (27), 327 (15), 311 (15), 283 (22), 257 (35), 255 (23), 243 (24), 239 (27), 237 (22), 236 (35), 229 (23)

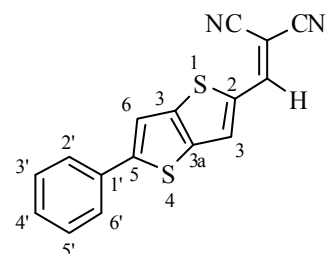
HRMS : m/z (EI) pour $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}_2$; théorique : 387,0864; expérimental : 387,0851

1.11. 5-phénylthiéno[3,2-*b*]thiophène-2-yl-méthylène malononitrile **61a**

Solide orange (54 %)

Pf : 245-246°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 421,0 nm ($43768 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)



IR (nujol) : 3020 (ν CH-Ar), 2948 (ν CH-Aliph), 2216 (ν CN), 1606, 1509 (ν C=C), 1413 (δ CH) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 7,45 (m, 3H, H3', H4'et H5'), 7,77 (d, 2H, J=6,9 Hz, H2'et H6'), 8,08 (s, 1H, H3 ou H6), 8,27 (s, 1H, H6 ou H3), 8,76 (s, 1 H, CH=C(CN)₂)

RMN ¹³C (75,4 MHz, DMSO-d₆) δ : 74,2 (C=C(CN)₂); 114,0 (CN); 114,7 (CN); 117,0 (C6); 126,0 (C2'' et C6''); 129,5 (C4'); 129,6 (C3'' et C5''); 133,0 (C3); 133,8 (C1'); 136,4 (C5); 138,4 (C2); 148,4 (C3a et C6a); 153,6 (C=C(CN)₂)

MS (EI) *m/z* (%) : 293 (M⁺, 100), 277 (32), 263 (30), 237 (31), 226 (56), 203 (11)

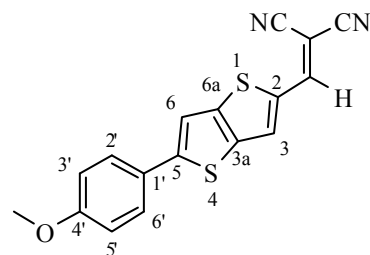
HRMS : *m/z* (EI) pour C₁₆H₉N₂S₂; théorique : 293,0202; expérimental : 293,0203

1.12. 5-(4'-méthoxy)-phénylthiéno[3,2-*b*]thiophène-2-yl-méthylène malononitrile 61b

Solide rouge (49%)

Pf : 212-213°C

UV (dioxane) : λ_{max} (ε) : 440,0 nm (31503 M⁻¹.cm⁻¹)



IR (nujol) : 3024 (ν CH-Ar), 2984 (ν CH-Aliph), 2219 (ν CN), 1606, 1523 (ν C=C), 1412 (δ CH), 1257, 1033 (ν C-O) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 3,81 (s, 3 H, OCH₃), 7,07 (d, 2 H, J=9,6 Hz, H3' et H5'), 7,72 (d, 2 H, J=9,6 Hz, H2'et H6'), 7,95 (s, 1 H, H3 ou H6), 8,24 (s, 1H, H6 ou H3), 8,72 (s, 1 H, CH=C(CN)₂)

RMN ¹³C (75,4 MHz, DMSO-d₆) δ : 55,4 (OCH₃); 73,4 (C=C(CN)₂); 114,1 (2 x CN); 114,8 (C3'' et C5''); 115,6 (C6); 125,6 (C3); 127,5 (C2'' et C6''); 133,8 (C1'); 135,8 (C5); 137,6 (C2); 148,9 (C3a et C6a); 153,4 (C=C(CN)₂); 160,4 (C4')

MS (EI) *m/z* (%) : 322 (M⁺, 100), 298 (23), 209 (15)

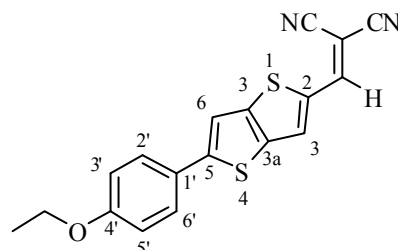
HRMS : m/z (EI) pour $C_{17}H_{10}N_2OS_2$; théorique : 322,0229; expérimental : 322,0228

1.13. 5-(4'-éthoxy)-phénylthiéno[3,2-*b*]thiophène-2-yl-méthylène malononitrile 61c

Solide rouge (74 %)

Pf : 236-237°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 440,0 nm ($62752 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)



IR (nujol) : 3021 (v CH-Ar), 2971 (v CH-Aliph), 2221 (v CN), 1609, 1485 (v C=C), 1414 (δ CH), 1259, 1051 (v C-O) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,34 (t, 3 H, $J=7,2 \text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 4,09 (q, 2H, $J=7,2 \text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 7,04 (d, 2 H, $J=9,0 \text{ Hz}$, $H3'$ et $H5'$), 7,68 (d, 2 H, $J=9,0 \text{ Hz}$, $H2'$ et $H6'$), 7,94 (s, 1 H, $H3$ ou $H6$), 8,23 (s, 1 H, $H6$ ou $H3$), 8,71 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})_2$)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, DMSO- d_6) δ : 14,2 (OCH_2CH_3); 63,2 (OCH_2CH_3); 73,3 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$); 113,8 (2 x CN); 114,5 ($\text{C}3''$ et $\text{C}5''$); 115,2 ($\text{C}6$); 125,4 ($\text{C}3$); 127,3 ($\text{C}2''$ et $\text{C}6''$); 133,1 ($\text{C}1'$); 135,5 ($\text{C}5$); 137,5 ($\text{C}2$); 148,6 ($\text{C}3a$ et $\text{C}6a$); 152,9 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$); 159,5 ($\text{C}4'$)

MS (EI) m/z (%) : 336 (M^+ , 100), 274 (10), 209 (11)

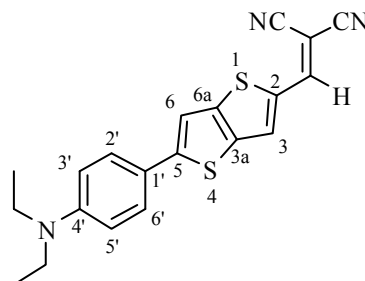
HRMS : m/z (EI) pour $C_{18}H_{12}N_2OS_2$; théorique : 336,0386; expérimental : 336,0385

1.14. 5-(4'-N,N-diéthylamino)-phénylthiéno[3,2-*b*]thiophène-2-yl-méthylène malononitrile 61e

Solide violet (81 %)

Pf : 220-221°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 505,0 nm ($50988 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$); 343,5 nm ($12779 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)



IR (nujol) : 3025 (ν CH-Ar), 2978 (ν CH-Aliph), 2214 (ν CN), 1606, 1534 (ν C=C), 1403 (δ CH), 1355 (ν C-N) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,11 (t, 6H, J=7,2 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 3,40 (q, 4H, J=7,2 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 6,73 (d, 2H, J=8,8 Hz, H3' et H5'), 7,55 (d, 2H, J=8,8 Hz, H2' et H6'), 7,79 (s, 1H, H3 ou H6), 8,17 (s, 1H, H6 ou H3), 8,63 (s, 1 H, CH=C(CN)₂)

RMN ¹³C (75,4 MHz, DMSO-d₆) δ : 12,4 (N(CH₂CH₃)₂); 43,8 (N(CH₂CH₃)₂); 71,5 (C=C(CN)₂); 113,1 (2 x CN); 114,4 (C3'' et C5''); 115,1 (C6); 119,4 (C3); 127,5 (C2'' et C6''); 133,8 (C1'); 134,8 (C5); 136,5 (C2); 148,5 (C3a et C6a); 149,9 (C4'); 152,9 (C=C(CN)₂)

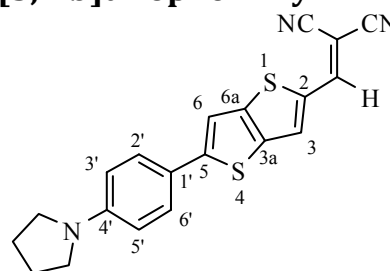
MS (EI) *m/z* (%) : 363 (M⁺, 100), 165 (5)

HRMS : *m/z* (EI) pour C₂₀H₁₇N₃S₂; théorique : 363,0858; expérimental : 363,0855

1.15. 5-(4'-pyrrolidino)-phénylthiéno[3,2-*b*]thiophèn-2-yl-méthylène malononitrile 61f

Solide violet (62 %)

Pf : 207°C



UV (dioxane) : λ_{max} (ε) : 505,0 nm (38817 M⁻¹.cm⁻¹); 343,0 nm (9639 M⁻¹.cm⁻¹)

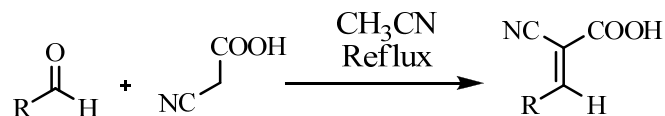
IR (nujol) : 3027 (ν CH-Ar), 2959 (ν CH-Aliph), 2215 (ν CN), 1603, 1537 (ν C=C), 1432 (δ CH), 1353 (ν C-N) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,96 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 3,34 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 6,62 (d, 2H, J=8,7 Hz, H3' et H5'), 7,60 (d, 2H, J=8,7 Hz, H2' et H6'), 7,81 (s, 1H, H3 ou H6), 8,17 (s, 1H, H6 ou H3), 8,64 (s, 1 H, CH=C(CN)₂)

MS (EI) *m/z* (%) : 361 (M⁺, 100), 292 (20), 209 (22)

HRMS : *m/z* (EI) pour C₂₀H₁₅N₃S₂; théorique : 361,0702; expérimental : 361,0705

2. Procédure générale d'obtention des acides cyano-acryliques



1 goutte de pipéridine est ajoutée à une solution de 80 mg d'acide cyano-acétique ($1,2 \cdot 10^{-3}$ mol) et 10^{-3} mol d'aldéhyde dans 20 mL d'acétonitrile. La solution est agitée durant 2 à 3 heures à reflux. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C. Les acides cyanoacryliques obtenus sont récupérés par filtration et lavés avec 15 mL d'éther. Aucune purification supplémentaire n'est nécessaire.

2.1. acide 2-cyano-3-(5'-phénylthiophène-2'-yl)-acrylique **62a**

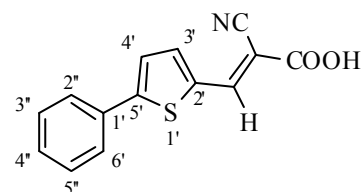
Solide jaune (19 %)

Pf : 180-181°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 374,0 nm ($18906 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)

IR (KBr) : 3075, 3026 (ν CH-Ar), 2212 (CN), 1608 (ν C=O), 1562, 1489 (ν C=C), 1409 (δ CH), 1241 (ν C-O acide) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,42 (m, 3 H, $H_{3''}$, $H_{4''}$ et $H_{5''}$), 7,63 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H_{4'}$), 7,72 (m, 3H, $H_{2''}$, $H_{6''}$ et $H_{3'}$), 8,11 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$)

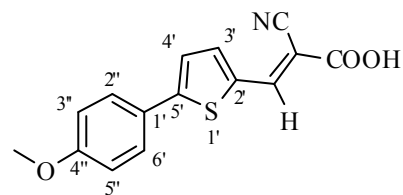


2.2. acide 2-cyano-3-(5'-(4''-méthoxy)-phénylthiophène-2'-yl)-acrylique **62b**

Solide orange (61 %)

Pf : 262-263°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 407,0 nm ($34707 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)



IR (KBr) : 3023 (ν CH-Ar), 2959 (ν CH-aliph), 2220 (CN), 1686 (ν C=O), 1567, 1495 (ν C=C), 1419 (δ CH), 1222 (ν C-O acide), 1255, 1025 (ν C-O) cm^{-1}

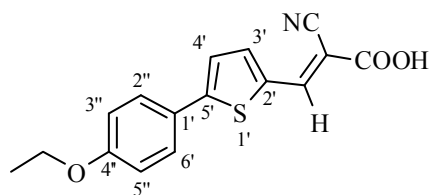
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,81 (s, 3H, OCH_3), 7,05 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, H3'' et H5''), 7,65 (d, 1H, $J=4,0$ Hz, H4'), 7,73 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, H2'' et H6''), 7,97 (d, 1H, $J=4,0$ Hz, H3'), 8,46 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$), 13,69 (s, 1H, COOH)

RMN ^{13}C (74,2 MHz, DMSO- d_6) δ : 55,4 (OCH_3); 97,5 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$); 114,8 (C3'' et C5''); 116,6 (CN); 124,0 (C4'); 124,9 (C1''); 127,7 (C2'' et C6''); 133,5 (C5'); 141,6 (C3'); 146,6 (C2'); 153,2 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$); 160,5 (C4''); 163,7 (COOH)

2.3. acide 2-cyano-3-(5'-(4''-éthoxy)-phénylthiophène-2'-yl)-acrylique **62c**

Solide jaune (61 %)

Pf : 182-183°C



UV (dioxane) : λ_{max} (ϵ) : 406,5 nm (21798 $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)

IR (KBr) : 3038 (ν CH-Ar), 2948 (ν CH-aliph), 2204 (CN), 1614 (ν C=O), 1581, 1501 (ν C=C), 1382 (δ CH), 1180 (ν C-O acide), 1253, 1052 (ν C-O) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,33 (t, 3H, $J=6,9$ Hz, OCH_2CH_3), 4,05 (q, 2H, $J=6,9$ Hz, OCH_2CH_3), 7,00 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, H3'' et H5''), 7,48 (d, 1H, $J=3,8$ Hz, H4'), 7,64 (m, 3H, H2'' , H6'' et H3'), 8,01 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$)

RMN ^{13}C (74,2 MHz, DMSO- d_6) δ : 14,5 (OCH_2CH_3); 63,2 (OCH_2CH_3); 108,7 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$); 115,1 (C3'' et C5''); 119,3 (CN); 123,1 (C4'); 125,4 (C1''); 127,2 (C2'' et C6''); 135,2 (C5'); 136,4 (C3'); 140,3 (C2'); 148,4 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$); 159,0 (C4''); 163,3 (COOH)

MS (microTOF) m/z (%) : 300 (M^+ , 100)

HRMS : m/z (microTOF) pour $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$; théorique : 300,0689; expérimental : 300,0679

2.4. acide 2-cyano-3-(5'-(4''-N,N-diméthylamino)-phénylthiophène-2'-yl)-acrylique **62d**

Solide violet (58 %)

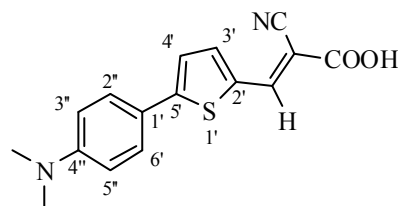
Pf : 228-229°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 482,0 nm (5791 M⁻¹.cm⁻¹)

IR (KBr) : 3025 (ν CH-Ar), 2943 (ν CH-aliph), 2221 (CN), 1701 (ν C=O), 1607, 1503 (ν C=C), 1439 (δ CH), 1365 (ν C-N), 1231 (ν C-O acide) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,96 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6,75 (d, 2H, J=8,7 Hz, H_{3''} et H_{5''}), 7,45 (d, 1H, J=3,8 Hz, H_{4'}), 7,56 (d, 2H, J=8,7 Hz, H_{2''} et H_{6''}), 7,73 (d, 1H, J=3,8 Hz, H_{3'}), 8,17 (s, 1H, CH=C(CN)COOH)

RMN ¹³C (74,2 MHz, DMSO-d₆) δ : 43,4 (N(CH₃)₂); 108,5 (C=C(CN)COOH); 112,2 (C_{3''} et C_{5''}); 118,25 (CN); 120,0 (C_{4'}); 121,8 (C_{1''}); 127,0 (C_{2''} et C_{6''}); 132,8 (C_{5'}); 139,3 (C_{3'}); 143,5 (C_{2'}); 150,8 (C=C(CN)COOH); 152,5 (C_{4''}); 163,9 (COOH)



2.5. acide 2-cyano-3-(5'-(4''-pyrrolidino)-phénylthiophène-2'-yl)-acrylique **62f**

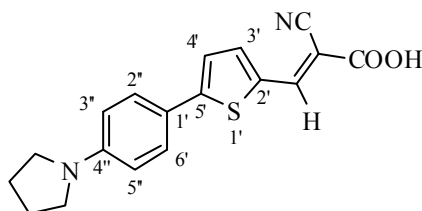
Solide rouge (27%)

Pf : 266-267°C

UV (DMSO) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 476,5 nm (27468 M⁻¹.cm⁻¹)

IR (KBr) : 3027 (ν CH-Ar), 2968 (ν CH-aliph), 2215 (CN), 1656 (ν C=O), 1604, 1493 (ν C=C), 1411 (δ CH), 1391 (ν C-N), 1191 (ν C-O acide) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,96 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 3,29 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 6,61 (d, 2H, J=8,5 Hz, H_{3''} et H_{5''}), 7,49 (d, 1H, J=4,0 Hz, H_{4'}), 7,58 (d, 2H, J=8,5 Hz, H_{2''} et H_{6''}), 7,85 (d, 1H, J=4,0 Hz, H_{3'}), 8,31 (s, 1H, CH=C(CN)COOH)



RMN ^{13}C (74,2 MHz, DMSO- d_6) δ : 24,9 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 47,2 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 108,3 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$); 112,0 ($\text{C}3''$ et $\text{C}5''$); 117,3 (CN); 119,1 ($\text{C}4'$); 121,7 ($\text{C}1''$); 127,4 ($\text{C}2''$ et $\text{C}6''$); 131,9 ($\text{C}5'$); 141,3 ($\text{C}3'$); 145,5 ($\text{C}2'$); 148,5 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$); 154,8 ($\text{C}4''$); 163,9 (COOH)

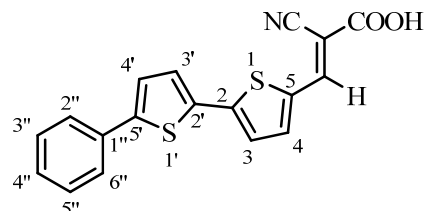
MS (microTOF) m/z (%) : 325 ($\text{M}^+ + 1$, 100), 324 (M^+ , 67), 301 (11), 258 (11)

HRMS : m/z (microTOF) pour $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$; théorique : 325,1005; expérimental : 325,1008

2.6. acide 2-cyano-3-(5'-phényl- 2,2'-bithiophèn-5-yl)-acrylique **63a**

Solide jaune (81 %)

Pf : 179-180°C



UV (DMSO) : λ_{max} (ϵ) : 408,0 nm (27249 $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 326,0 nm (3514 $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)

IR (nujol) : 3335 (ν COOH), 3027 (ν CH-Ar), 2207 (CN), 1658 (ν C=O), 1608, 1508 (ν C=C), 1442 (δ CH), 1227 (ν C-O acide) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,34 (m, 1 H, $H4''$), 7,42 (m, 2H, $H3''$ et $H5''$), 7,47 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H4$), 7,96 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H3'$), 7,57 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H3$), 7,69 (m, 3H, $H2''$ et $H6''$ et $H4'$), 8,64 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$), 9,00 (s, 1H, COOH)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, DMSO- d_6) δ : 79,1 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$); 108,8 ($\text{C}4$); 119,1 (CN); 124,5 ($\text{C}4'$ ou $\text{C}3'$); 125,2 ($\text{C}3'$ ou $\text{C}4'$); 126,9 ($\text{C}2''$ et $\text{C}6''$); 128,2 ($\text{C}2'$); 129,3 ($\text{C}3''$ et $\text{C}5''$); 132,9 ($\text{C}4''$); 134,8 ($\text{C}5'$ ou $\text{C}1''$); 135,8 ($\text{C}1''$ ou $\text{C}5'$); 136,8 ($\text{C}5$); 140,4 ($\text{C}3$ ou $\text{C}2$); 141,3 ($\text{C}2$ ou $\text{C}3$); 143,9 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$); 163,4 (COOH)

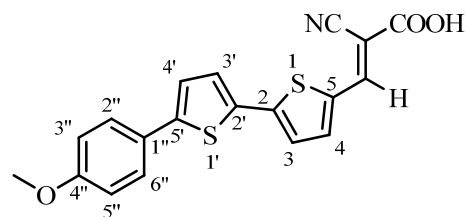
MS (microTOF) m/z (%) : 338 ($\text{M}^+ + 1$, 100), 318 (33), 305 (32), 296 (29), 284 (20), 261 (15), 245 (15), 217 (16), 201 (64), 158 (22)

HRMS : m/z (microTOF) pour $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}_2$; théorique : 338,0304; expérimental : 338,0312

2.7. acide 2-cyano-3-(5'-(4''-méthoxyphényl)-2,2'-bi thiophène-5-yl)-acrylique 63b

Solide rouge foncé (57%)

Pf : 230°C



UV (DMSO) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 416,0 nm (30165 M⁻¹.cm⁻¹), 333,0 nm (7584 M⁻¹.cm⁻¹)

IR (nujol) : 3023 (ν CH-Ar), 2913 (ν CH-aliph), 2208 (CN), 1651 (ν C=O), 1611, 1494 (ν C=C), 1440 (δ CH), 1246 (ν C-O acide), 1178, 1051 (ν C-O) cm⁻¹

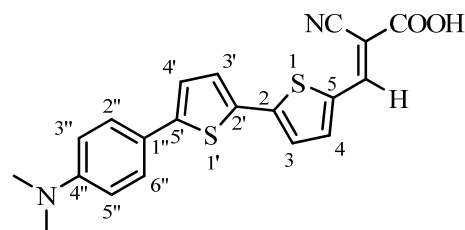
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,78 (s, 3 H, OCH₃) , 7,00 (d, 2H, J=9,0 Hz, H3'' et H5''), 7,43 (m, 3 H, H4, H3 et H3'), 7,64 (m, 3 H, H2'', H6'' et H4'), 8,04 (s, 1 H, CH=C(CN)COOH), 9,09 (s, 1H, COOH).

RMN ¹³C (75,4 MHz, DMSO-d₆) δ : 55,2 (OCH₃); 109,2 (C=C(CN)COOH); 114,6 (C3'' et C5''); 119,2 (CN); 123,9 (C4'' ou C4'); 124,1 (C4' ou C4''); 125,6 (C3'' ou C2''); 126,5 (C2'' ou C3''); 126,8 (C2'' et C6''); 133,6 (C1''); 135,5 (C5'' ou C5'); 136,4 (C5' ou C5''); 140,1 (C3' ou C2'); 141,2 (C2' ou C3'); 144,0 (C=C(CN)COOH); 159,3 (C4''); 163,2 (COOH)

2.8. acide 2-cyano-3-(5'-(4''-N,N-diméthylaminophényl)-2,2'-bi thiophène-5-yl)-acrylique 63d

Solide rouge (40%)

Pf : 219°C



UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 476,0 nm (21008 M⁻¹.cm⁻¹), 342,0 nm (8418 M⁻¹.cm⁻¹)

IR (nujol) : 3055 (ν CH-Ar), 2943 (ν CH-aliph), 2199 (CN), 1655 (ν C=O), 1605, 1495 (ν C=C), 1443 (δ CH), 1349 (ν C-N), 1228 (ν C-O acide) cm⁻¹

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,94 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6,73 (d, 2 H, $J=9,0$ Hz, $H3''$ et $H5''$), 7,30 (d, 1 H, $J=3,9$ Hz, $H4$), 7,37 (d, 1 H, $J=3,9$ Hz, $H3'$), 7,40 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H3''$), 7,51 (d, 2 H, $J=9,0$ Hz, $H2''$ et $H6''$), 7,64 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H4'$), 8,03 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$), 8,90 (s, 1H, COOH)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 39,8 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 108,8 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$); 112,3 ($\text{C}3''$ et $\text{C}6''$); 119,3 (CN); 120,7 ($\text{C}4'$ ou $\text{C}4''$); 122,2 ($\text{C}4''$ ou $\text{C}4'$); 123,6 ($\text{C}2''$ ou $\text{C}3''$); 126,3 ($\text{C}3''$ ou $\text{C}2''$); 126,8 ($\text{C}2''$ et $\text{C}6''$); 132,1 ($\text{C}1''$); 135,1 ($\text{C}5''$ ou $\text{C}5'$); 136,5 ($\text{C}5'$ ou $\text{C}5''$); 140,1 ($\text{C}3'$ ou $\text{C}2'$); 141,7 ($\text{C}2'$ ou $\text{C}3'$); 145,4 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$); 150,1 ($\text{C}4''$); 163,2 (COOH)

MS (microTOF) m/z (%) : 381 (M^++1 , 100), 359 (10), 312 (4)

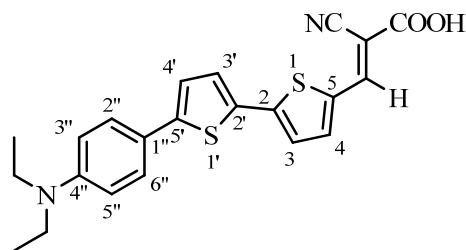
HRMS : m/z (microTOF) pour $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$; théorique : 381,0726; expérimental : 381,0735

2.9. acide 2-cyano-3-(5'-(4''-N,N-diéthylaminophényl)-2,2'-bi thiophèn-5-yl)-acrylique **63e**

Solide rouge foncé (50 %)

Pf : 171°C

UV (dioxanne) : λ_{max} (ϵ) : 484,0 nm (20661 $\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$),
354,0 nm (11628 $\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)



IR (nujol) : 3025 (ν CH-Ar), 2968 (ν CH-aliph), 2201 (CN), 1635 (ν C=O), 1602, 1495 (ν C=C), 1404 (δ CH), 1349 (ν C-N), 1228 (ν C-O acide) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,09 (t, 6H, $J=6,9$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3,35 (q, 4H, $J=6,9$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6,66 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, $H3''$ et $H5''$), 7,26 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H4$), 7,36 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H3$), 7,40 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H3'$), 7,46 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, $H2''$ et $H6''$), 7,64 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H4'$), 8,03 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$), 8,90 (s, 1H, COOH)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,4 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 43,7 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 108,7 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$); 111,6 ($\text{C}3''$ et $\text{C}6''$); 119,3 (CN); 119,7 ($\text{C}4''$ ou $\text{C}4'$); 121,8 ($\text{C}4'$ ou $\text{C}4''$); 123,5 ($\text{C}3'$ ou $\text{C}2'$); 126,5 ($\text{C}2'$ ou $\text{C}3'$); 126,6 ($\text{C}2''$ et $\text{C}6''$); 131,8 ($\text{C}1''$); 135,0 ($\text{C}5'$ ou $\text{C}2$);

136,5 (C2 ou C5''); 140,2 (C3 ou C5); 141,8 (C5 ou C3); 145,6 (C=C(CN)COOH); 147,4 (C4''); 163,4 (COOH)

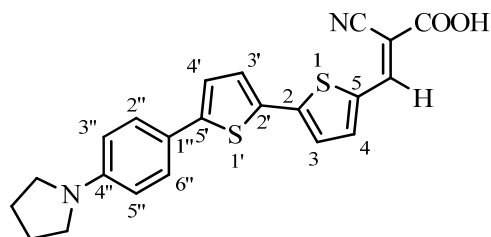
MS (microTOF) m/z (%) : 409 ($M^+ + 1$, 100), 391 (10), 318 (4)

HRMS : m/z (microTOF) pour $C_{22}H_{21}N_2O_2S_2$; théorique : 409,1039; expérimental : 409,1055

2.10. acide 2-cyano-3-(5'-(4''-pyrrolidinophényl)-2,2'-bi thiophène-5-yl)-acrylique **63f**

Solide rouge (9:1 en mélange avec le produit de départ : 75 %)

Pf : 214°C



UV (DMSO) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 444,0 nm (22523 $M^{-1} \cdot cm^{-1}$), 368,0 nm (10536 $M^{-1} \cdot cm^{-1}$)

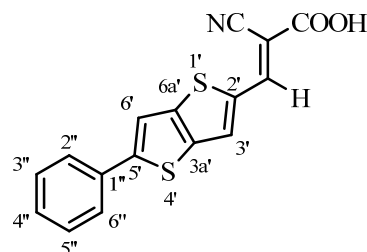
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,95 (m, 4H, $N(CH_2CH_3)_2$), 3,28 (m, 4H, $N(CH_2CH_3)_2$), 6,57 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, $H3''$ et $H5''$), 7,27 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H4$), 7,36 (d, 1H, $J=4,2$ Hz, $H3'$), 7,40 (d, 1H, $J=3,9$ Hz, $H3$), 7,50 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, $H2''$ et $H4''$), 7,62 (d, 1H, $J=4,2$ Hz, $H4'$), 8,01 (s, 1 H, $CH=C(CN)COOH$), 8,65 (s, 1H, $COOH$)

2.11. acide 2-cyano-3-(5'-phénylthiéo[3,2-b]thiophène-2-yl)-acrylique **64a**

Solide jaune (30 %)

Pf : 178-179°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 406,5 nm (31293 $M^{-1} \cdot cm^{-1}$)



IR (nujol) : 3026 (ν CH-Ar), 2207 (CN), 1635 (ν C=O), 1604, 1495 (ν C=C), 1417 (δ CH), 1240 (ν C-O acide) cm^{-1}

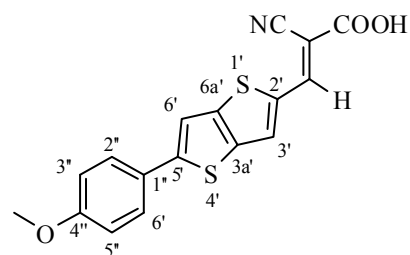
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,40 (m, 3H, $H3''$, $H4''$ et $H5''$), 7,74 (dl, 2H, $J=6,9$ Hz, $H2''$ et $H6''$), 7,98 (s, 1H, $H3'$ ou $H6'$), 8,00 (s, 1H, $H6'$ ou $H3'$), 8,11 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$)

2.12. acide 2-cyano-3-(5'-(4''-méthoxy)-phénylthiéno[3,2-b]thiophène-2'-yl)-acrylique **64b**

Solide jaune (74 %)

Pf : 192-193°C

UV (dioxane) : λ_{max} (ϵ) : 422,0 nm (32048 $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)



IR (nujol) : 3038 (ν CH-Ar), 2959 (ν CH-aliph), 2202 (CN), 1633 (ν C=O), 1604, 1488 (ν C=C), 1411 (δ CH), 1220 (ν C-O acide), 1184, 1051 (ν C-O) cm^{-1}

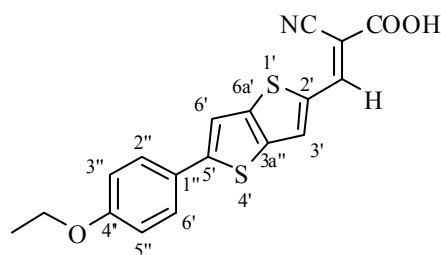
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,80 (s, 3 H, OCH_3), 7,05 (d, 2 H, $J=8,7$ Hz, $H3''$ et $H5''$), 7,69 (d, 2 H, $J=8,7$ Hz, $H2''$ et $H6''$), 7,88 (s, 1 H, $H3'$ ou $H6'$), 8,16 (s, 1H, $H6'$ ou $H3'$), 8,37 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$)

2.13. acide 2-cyano-3-(5'-(4''-éthoxy)-phénylthiéno[3,2-b]thiophène-2'-yl)-acrylique **64c**

Solide jaune (64 %)

Pf : 199-200°C

UV (dioxane) : λ_{max} (ϵ) : 422,0 nm (31612 $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)



IR (nujol) : 3025 (ν CH-Ar), 2958 (ν CH-aliph), 2206 (CN), 1615 (ν C=O), 1604, 1488 (ν C=C), 1418 (δ CH), 1220 (ν C-O acide), 1255, 1047 (ν C-O) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,33 (t, 3 H, $J=6,9$ Hz, OCH_2CH_3), 4,08 (q, 2H, $J=6,9$ Hz, OCH_2CH_3), 7,01 (d, 2 H, $J=9,0$ Hz, $H3''$ et $H5''$), 7,65 (d, 2 H, $J=9,0$ Hz, $H2''$ et $H6''$), 7,83 (s, 1 H, $H3'$ ou $H6'$), 7,98 (s, 1 H, $H6'$ ou $H3'$), 8,11 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$)

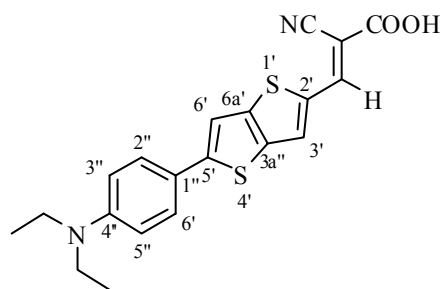
2.14. acide 2-cyano-3-(5'-(4''-N,N-diéthylamino)-phénylthiéno[3,2-*b*]thiophène-2'-yl)-acrylique **64e**

Solide orange (92 %)

Pf : 212-213°C

UV (dioxane) : λ_{max} (ϵ) : 475,0 nm (33370 $\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$);

333,5 nm (9465 $\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)



IR (nujol) : 3020 (ν CH-Ar), 2968 (ν CH-aliph), 2204 (CN), 1635 (ν C=O), 1590, 1487 (ν C=C), 1426 (δ CH), 1340 (ν C-N), 1227 (ν C-O acide) cm^{-1}

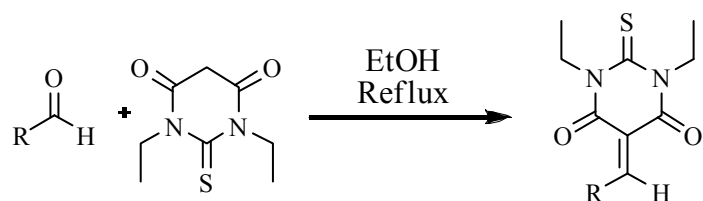
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,10 (t, 6H, $J=6,9$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3,36 (q, 4H, $J=6,9$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6,73 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, $H3''$ et $H5''$), 7,55 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, $H2''$ et $H6''$), 7,68 (s, 1H, $H3'$ ou $H6'$), 7,94 (s, 1H, $H6'$ ou $H3'$), 8,11 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, DMSO- d_6) δ : 14,5 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 63,2 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 108,8 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$); 115,3 ($\text{C}3''$ et $\text{C}6''$); 119,2 (CN); 126,0 ($\text{C}6'$); 127,0 ($\text{C}2''$ et $\text{C}6''$); 127,4 ($\text{C}1''$); 136,7 ($\text{C}3'$); 138,2 ($\text{C}3\text{a}$ et $\text{C}6\text{a}$); 141,1 ($\text{C}5'$ ou $\text{C}2'$); 143,9 ($\text{C}2'$ ou $\text{C}5'$); 149,2 ($\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{COOH}$); 159,0 ($\text{C}4''$); 163,2 (COOH)

MS (EI) m/z (%) : 383 (M^++1 , 100)

HRMS : m/z (EI) pour $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}_2$; théorique : 382,0804; expérimental : 382,0802

3. Procédure générale d'obtention des acides thiobarbituriques



1 goutte de pipéridine est ajoutée à une solution de 80 mg d'acide thiobarbiturique ($1,2 \cdot 10^{-3}$ mol) et 10^{-3} mol d'aldéhyde dans 20 mL d'acétonitrile. La solution est agitée durant 2 à 3 heures à reflux. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C . Les acides thiobarbituriques obtenus sont récupérés par filtration et lavés avec 15 mL d'éther. Aucune purification supplémentaire n'est nécessaire.

3.1. 1,3-diéthyl-5-((5'-phénylthiophène-2'-yl)-méthylène)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione **65a**

Solide orange (51 %)

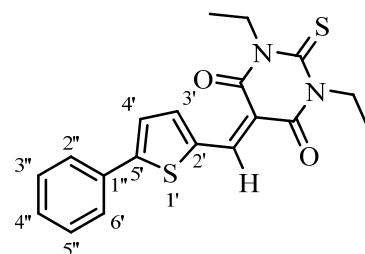
Pf : $223-224^{\circ}\text{C}$

UV (dioxane) : λ_{max} (ϵ) : 443,0 nm ($52960 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)

IR (KBr) : 3088 (ν CH-Ar), 1657 (ν C=O), 1547, 1506 (ν C=C), 1394 (δ CH), 1331 (ν C-N) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,20 (m, 6H, 2 x NCH_2CH_3), 4,44 (m, 4H, 2 x NCH_2CH_3), 7,50 (m, 3 H, $\text{H}3''$, $\text{H}4''$ et $\text{H}5''$), 7,90 (m, 3H, $\text{H}2''$, $\text{H}6''$ et $\text{H}4'$), 8,31 (d, 1 H, $J=4,2$ Hz, $\text{H}3'$), 8,66 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 12,4 (NCH_2CH_3); 12,5 (NCH_2CH_3); 43,2 (NCH_2CH_3); 44,0 (NCH_2CH_3); 110,4 ($\text{C}=\text{C}(\text{CO})_2$); 124,8 ($\text{C}4'$); 126,8 ($\text{C}2''$ et $\text{C}6''$); 129,2 ($\text{C}3''$ et $\text{C}5''$); 130,0



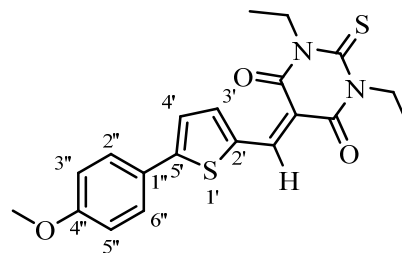
(C4''); 136,8 (C1''); 147,2 (C5' ou C2'); 149,8 (C2' ou C5'); 152,1 (C3'); 159,8 (C=C(CO)₂); 161,0 (C=O); 161,4 (C=O); 178,7 (C=S)

3.2. 1,3-diéthyl-5-((5'-(4''-méthoxy)-phénylthiophène-2'-yl)-méthylène)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione **65b**

Solide rouge (73 %)

Pf : 219-220°C

UV (dioxane) : λ_{max} (ϵ) : 478,5 nm (50922 M⁻¹.cm⁻¹)



IR (KBr) : 3089 (ν CH-Ar), 2948 (ν CH-Aliph), 1656 (ν C=O), 1603, 1493 (ν C=C), 1395 (δ CH), 1333 (ν C-N), 1257, 1031 (ν C-O) cm⁻¹

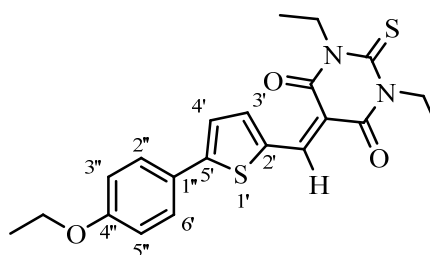
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,20 (m, 6H, 2 x NCH₂CH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 4,44 (m, 4H, 2 x NCH₂CH₃), 7,06 (d, 2H, J=8,9 Hz, H3'' et H5''), 7,79 (d, 1H, J=4,2 Hz, H4'), 7,86 (d, 2H, J=8,9 Hz, H2'' et H6''), 8,28 (d, 1H, J=4,2 Hz, H3'), 8,64 (s, 1H, C=CH)

RMN ¹³C (62,9 MHz, DMSO-d₆) δ : 12,4 (NCH₂CH₃); 12,5 (NCH₂CH₃); 43,1 (NCH₂CH₃); 43,9 (NCH₂CH₃); 55,5 (OCH₃); 109,5 (C=C(CO)₂); 114,7 (C3'' et C5''); 123,9 (C4'); 125,8 (C1''); 128,4 (C2'' et C6''); 135,9 (C3'); 147,7 (C2' ou C5'); 149,7 (C5' ou C2'); 159,9 (C=C(CO)₂); 161,1 (C=O); 161,4 (C=O); 162,1 (C4''); 178,7 (C=S)

3.3. 1,3-diéthyl-5-((5'-(4''-éthoxy)-phénylthiophène-2'-yl)-méthylène)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione **65c**

Solide violet (58 %)

Pf : 217-218°C



UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 481,5 nm (55367 M⁻¹.cm⁻¹)

IR (KBr) : 3081 (ν CH-Ar), 2934 (ν CH-Aliph), 1651 (ν C=O), 1603, 1486 (ν C=C), 1388 (δ CH), 1331 (ν C-N), 1255, 1052 (ν C-O) cm⁻¹

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,20 (m, 6H, 2 x NCH₂CH₃), 1,35 (t, 3H, J=6,9 Hz, O-CH₂CH₃), 4,10 (q, 2H, J=6,9 Hz, OCH₂CH₃), 4,44 (m, 4H, 2 x NCH₂CH₃), 7,05 (d, 2H, J=8,6 Hz, H3'' et H5''), 7,79 (d, 1H, J=4,3 Hz, H4'), 7,86 (d, 2H, J=8,6 Hz, H2'' et H6''), 8,29 (d, 1H, J=4,3 Hz, H3'), 8,64 (s, 1 H, C=CH)

RMN ¹³C (62,9 MHz, CDCl₃) δ : 12,4 (NCH₂CH₃); 12,5 (NCH₂CH₃); 14,7 (OCH₂CH₃); 43,1 (NCH₂CH₃); 43,9 (NCH₂CH₃); 63,7 (OCH₂CH₃); 109,4 (C=C(CO)₂); 115,1 (C3'' et C5''); 123,9 (C4'); 125,6 (C1''); 128,4 (C2'' et C6''); 135,9 (C3'); 147,8 (C5' ou C2'); 149,7 (C2' ou C5'); 159,9 (C=C(CO)₂); 160,8 (C=O); 161,1 (C=O); 162,3 (C4''); 178,7 (C=S)

MS (microTOF) m/z (%) : 415 (M⁺, 100), 338 (36)

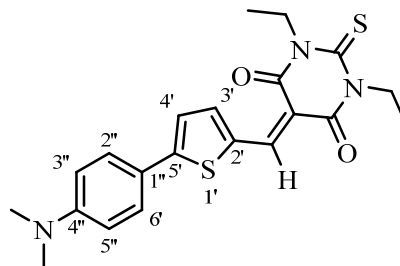
HRMS : m/z (microTOF) pour C₂₁H₂₃N₂O₃S₂; théorique : 415,1145; expérimental : 415,1127

3.4. 1,3-diéthyl-5-((5'-(4''-N,N-diméthylamino)-phénylthiophène-2'-yl)-méthylène)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione 65d

Solide violet (81 %)

Pf : 253-254°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 546,5 nm (59302 M⁻¹.cm⁻¹);
364,0 nm (10908 M⁻¹.cm⁻¹); 323,0 nm (15605 M⁻¹.cm⁻¹)



IR (KBr) : 3073 (ν CH-Ar), 2931 (ν CH-Aliph), 1649 (ν C=O), 1604, 1488 (ν C=C), 1387 (δ CH), 1362, 1329 (ν C-N) cm⁻¹

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,35 (m, 6H, 2 x NCH_2CH_3), 3,11 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4,60 (m, 4H, 2 x NCH_2CH_3), 6,70 (d, 2H, $J=9,1$ Hz, H3'' et H5''), 7,40 (d, 1H, $J=4,3$ Hz, H4'), 7,70 (d, 2H, $J=9,1$ Hz, H2'' et H6''), 7,82 (d, 1H, $J=4,3$ Hz, H3'), 8,59 (s, 1H, C=CH)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 12,4 (NCH_2CH_3); 12,5 (NCH_2CH_3); 40,1 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 43,0 (NCH_2CH_3); 43,8 (NCH_2CH_3); 107,9 ($\text{C=C}(\text{CO})_2$); 112,0 (C3'' et C6''); 120,7 (C4'); 122,8 (C1''); 128,3 (C2'' et C6''); 134,8 (C3'); 148,5 (C5' ou C2'); 149,2 (C2' ou C5'); 151,8 ($\text{C=C}(\text{CO})_2$); 160,0 (C=O); 161,4 (C=O); 164,6 (C4''); 178,7 (C=S)

3.5. 1,3-diéthyl-5-((5'-(4''-pyrrolidino)-phénylthiophène-2'-yl)-méthylène)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione **65f**

Solide violet (54 %)

Pf : 270-271°C

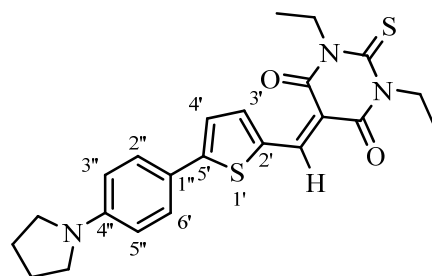
UV (DMSO) : λ_{max} (ϵ) : 559,0 nm ($58378 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$);
369,5 nm ($10459 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$); 334,5 nm ($15160 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)

IR (KBr) : 3074 (ν CH-Ar), 2978 (ν CH-Aliph), 1650 (ν C=O), 1605, 1485 (ν C=C), 1379 (δ CH), 1341, 1328 (ν C-N) cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,32 (m, 6H, 2 x NCH_2CH_3), 2,03 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3,36 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 4,61 (m, 4H, 2 x NCH_2CH_3), 6,57 (d, 2H, $J=8,9$ Hz, H3'' et H5''), 7,40 (d, 1H, $J=4,3$ Hz, H4'), 7,72 (d, 2H, $J=8,9$ Hz, H2'' et H6''), 7,81 (d, 1H, $J=4,3$ Hz, H3'), 8,59 (s, 1H, C=CH)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,4 (NCH_2CH_3); 12,5 (NCH_2CH_3); 25,4 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 43,0 (NCH_2CH_3); 43,8 (NCH_2CH_3); 47,6 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 107,5 ($\text{C=C}(\text{CO})_2$); 111,9 (C3'' et C5''); 120,1 (C4'); 122,6 (C1''); 128,5 (C2'' et C6''); 134,6 (C3'); 148,7 (C2' ou C5'); 149,0 (C5' ou C2'); 160,1 ($\text{C=C}(\text{CO})_2$); 161,5 (C=O); 162,6 (C=O); 165,2 (C4''); 178,7 (C=S)

MS (microTOF) m/z (%) : 439 (M^+ , 100), 257 (7)



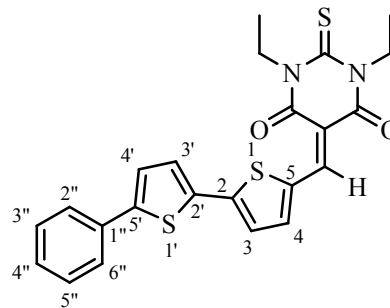
HRMS : m/z (microTOF) pour $C_{23}H_{25}N_3O_2S_2$; théorique : 439,1383; expérimental : 439,1388

**3.6. 1,3-diéthyl-5-((5'-phényl-2,2'-bithiophèn-5-yl)-
méthylène)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione**
66a

Solide rose (60 %)

Pf : 206°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 511,0 nm ($56307 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), 320,5
nm ($15699 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)



IR (nujol) : 3074 (ν CH-Ar), 1685, 1655 (ν C=O), 1548, 1495 (ν C=C), 1414 (δ CH), 1328 (ν C-N) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,22 (m, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 4,42 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 7,43 (m, 3H, $H4''$, $H3''$ et $H5''$), 7,66 (d, 1H, $J=3,9 \text{ Hz}$, $H4$), 7,77 (m, 3H, $H3'$, $H2''$ et $H6''$), 7,81 (d, 1H, $J=3,9 \text{ Hz}$, $H3$), 8,28 (d, 1H, $J=3,9 \text{ Hz}$, $H4'$), 8,64 (s, 1H, C=CH)

MS (microTOF) m/z (%) : 453 (M^++1 , 20), 452 (M^+ , 5), 338 (100), 316 (17), 288 (44), 239 (14), 197 (90), 175 (9)

HRMS : m/z (EI) pour $C_{23}H_{21}N_2O_2S_3$; théorique : 453,0720; expérimental : 453,0760

Analyse élémentaire ($C_{23}H_{20}N_2O_2S_3$) : Théorique : C, 61,03; H, 4,45; N, 6,19; S, 21,25; Expérimental : C, 60,78; H, 4,23; N, 6,15; S, 21,32

3.7. 1,3-diéthyl-5-((5'-(4''-méthoxyphényl)-2,2'-bithiophène-5-yl)-méthylène)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione 66b

Solide bleu (85 %)

Pf : 244°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 533,0 nm (24845 M⁻¹.cm⁻¹),
341,0 nm (7095 M⁻¹.cm⁻¹)

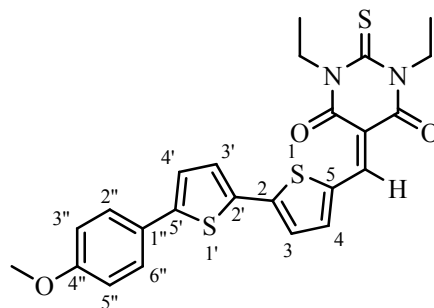
IR (nujol) : 3089 (ν CH-Ar), 2980 (ν CH-Aliph), 1685, 1650 (ν C=O), 1556, 1486 (ν C=C),
1414 (δ CH), 1327 (ν C-N), 1252, 1052 (ν C-O) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,22 (m, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 4,45 (m, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 7,00 (d, 2H, J=8,7 Hz, H3'' et H5''), 7,55 (d, 1H, J=3,9 Hz, H4), 7,72 (m, 3H, H2'', H6'' et H3'), 7,78 (d, 1H, J=3,9 Hz, H3), 8,27 (d, 1H, J=3,9 Hz, H4'), 8,64 (s, 1H, C=CH)

MS (EI) m/z (%) : 482 (M⁺, 100), 449 (38), 394 (27), 326 (43), 296 (15), 286 (16), 281 (43),
272 (27), 257 (25), 253 (36), 200 (17)

HRMS : m/z (EI) pour C₂₄H₂₂N₂O₂S₃; théorique : 482,0793; expérimental : 482,0800

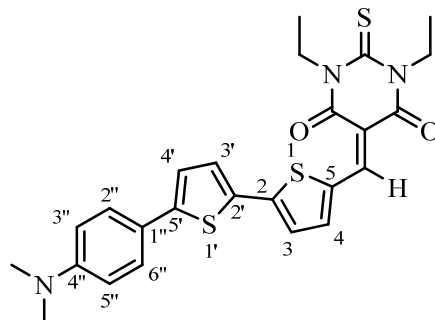
Analyse élémentaire (C₂₄H₂₂N₂O₂S₃) : Théorique : C, 59,73; H, 4,59; N, 5,80; S, 19,93; Expé-
rimental : C, 59,13; H, 4,35; N, 5,70; S, 19,77



3.8. 1,3-diéthyl-5-((5'-(4''-N,N-diméthylaminophényl)-2,2'-bithiophène-5-yl)-méthylène)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione 66d

Solide vert (89 %)

Pf : 204-205°C



UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 561,5 nm (35301 M⁻¹.cm⁻¹), 376,5 nm (13200 M⁻¹.cm⁻¹); 328,0 nm (12209 M⁻¹.cm⁻¹)

IR (nujol) : 3073 (v CH-Ar), 2931 (v CH-Aliph), 1682, 1656 (v C=O), 1539, 1486 (v C=C), 143 (δ CH), 1330, 1301 (v C-N) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,22 (m, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 2,96 (s, 6H, N(CH₃)₂), 4,45 (m, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 6,75 (d, 2H, J=8,7 Hz, H3'' et H5''), 7,44 (d, 1H, J=3,9 Hz, H4), 7,58 (d, 2H, J=8,7 Hz, H2'' et H6''), 7,68 (d, 1H, J=4,2 Hz, H3'), 7,77 (d, 1H, J=3,9 Hz, H3), 8,25 (d, 1H, J=4,2 Hz, H4'), 8,62 (s, 1H, C=CH)

MS (microTOF) m/z (%) : 496 (M⁺, 45), 437 (8), 413 (17), 379 (13), 299 (100), 226 (5)

HRMS : m/z (microTOF) pour C₂₅H₂₆N₃O₂S₃; théorique : 496,1182; expérimental : 496,1186

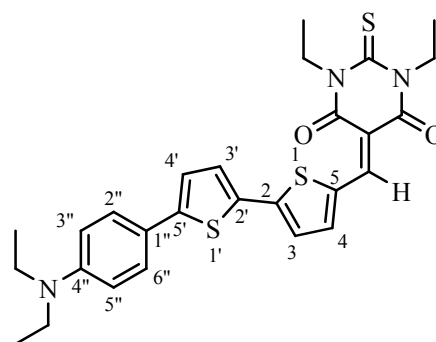
Analyse élémentaire (C₂₅H₂₅N₃O₂S₃) : Théorique : C, 60,58; H, 5,08; N, 8,48; S, 19,41; Expérimental : C, 60,63; H, 5,08; N, 8,58; S, 18,86

3.9. 1,3-diéthyl-5-((5'-(4''-N,N-diéthylaminophényl)-2,2'-bithiophèn-5-yl)-méthylène)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione 66e

Solide vert (96%)

Pf : 212°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 575,0 nm (49137 M⁻¹.cm⁻¹), 380,5 nm (16061 M⁻¹.cm⁻¹); 329,0 nm (15584 M⁻¹.cm⁻¹)



IR (nujol) : 3089 (v CH-Ar), 2978 (v CH-Aliph), 1684, 1655 (v C=O), 1605, 1481 (v C=C), 1411 (δ CH), 1395, 1356 (v C-N) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,10 (t, 6H, J=6,9 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 1,22 (m, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 3,38 (q, 4H, J=6,9 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 4,44 (m, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 6,71 (d, 2H, J=8,7 Hz, H3'' et H5''), 7,40 (d, 2H, J=3,9 Hz, H4), 7,54 (d, 2H, J=8,7 Hz, H2'' et H6''), 7,68

(d, 1H, J=3,9 Hz, $H_{3'}$), 7,76 (d, 1H, J=3,9 Hz, H_3), 8,25 (d, 1H, J=3,9 Hz, $H_{4'}$), 8,61 (s, 1H, C=CH)

MS (microTOF) m/z (%) : 524 ($M^+ + 1$, 100), 497 (24), 453 (30), 393 (32), 349 (27), 318 (16)

HRMS : m/z (microTOF) pour $C_{27}H_{30}N_3O_2S_3$; théorique : 524,1495; expérimental : 524,1503

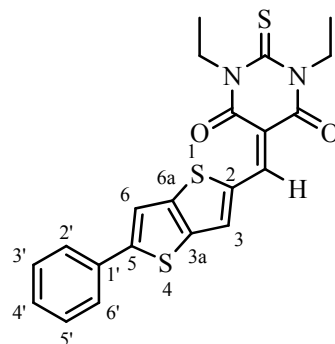
Analyse élémentaire ($C_{27}H_{29}N_3O_2S_3$) : Théorique : C, 61,92; H, 5,58; N, 8,02; S, 18,37; Expérimental : C, 61,62; H, 5,31; N, 7,99; S, 18,28

3.10. 1,3-diéthyl-5-((5-phénylthiéno[3,2-*b*]thiophène-2'-yl)-méthylène)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione **67a**

Solide rouge (42%)

Pf : 227°C

UV (dioxane) : λ_{max} (ϵ) : 482,0 nm ($50499 M^{-1}.cm^{-1}$); 305,5 nm ($6842 M^{-1}.cm^{-1}$)



IR (nujol) : 3088 (v CH-Ar), 1682, 1654 (v C=O), 1549, 1511 (v C=C), 1416 (δ CH), 1345 (v C-N) cm^{-1}

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,33 (m, 6H, $N(CH_2CH_3)_2$), 4,62 (m, 4H, $N(CH_2CH_3)_2$), 7,45 (m, 3H, $H_{3'}$, $H'4'$ et $H_{5'}$), 8,55 (s, 1H, H_6), 7,81 (d, 2H, J=6,8 Hz, $H_{2'}$ et $H_{6'}$), 8,63 (s, 1H, H_3), 8,73 (s, 1 H, C=CH)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,4 (NCH_2CH_3); 12,5 (NCH_2CH_3); 43,3 (NCH_2CH_3); 44,0 (NCH_2CH_3); 110,4 (C=C(CO) $_2$); 115,8 (C6); 126,5 (C2' et C6'); 129,3 (C3' et C5'); 129,6 (C3); 133,6 (C4'); 139,3 (C2); 150,2 (C5 ou C1'); 155,2 (C1' ou C5); 155,8 (C=C(CO) $_2$); 159,8 (C=O); 161,0 (C=O); 178,6 (C=S)

MS (EI) m/z (%) : 427 (M^+ , 5), 391 (7), 364 (16), 339 (19), 310 (100), 279 (7), 192 (5), 153 (2)

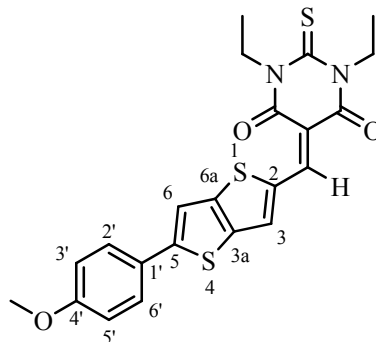
HRMS : m/z (EI) pour $C_{21}H_{19}N_2O_2S_2$; théorique : 427,0603; expérimental : 427,0602

**3.11. 1,3-diéthyl-5-((5-(4'-méthoxy)-phénylthiéo[3,2-
b]thiophène-2'-yl)-méthylène)-2-thioxodihydropyrimidine-
4,6(1H,5H)-dione 67b**

Solide rouge (74 %)

Pf : 249°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 500,0 nm (72777 $M^{-1}.cm^{-1}$);
318,0 nm (9586 $M^{-1}.cm^{-1}$)



IR (nujol) : 3089 (ν CH-Ar), 2978 (ν CH-Aliph), 1682, 1653 (ν C=O), 1606, 1479 (ν C=C),
1416 (δ CH), 1330 (ν C-N), 1262, 1063 (ν C-O) cm^{-1}

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,33 (m, 6H, $N(CH_2CH_3)_2$), 3,88 (s, 3 H, OCH_3), 4,62 (m,
4H, $N(CH_2CH_3)_2$), 7,08 (d, 2 H, $J=8,8$ Hz, $H3'$ et $H5'$), 7,44 (s, 1 H, $H6$), 7,66 (d, 2 H, $J=8,8$
Hz, $H2'$ et $H6'$), 8,06 (s, 1H, $H3$), 8,74 (s, 1 H, $C=CH$)

RMN ^{13}C (75,4 MHz, $CDCl_3$) δ : 12,4 ($N(CH_2CH_3)_2$); 12,5 ($N(CH_2CH_3)_2$); 43,2
($N(CH_2CH_3)_2$); 44,0 ($N(CH_2CH_3)_2$); 55,5 (OCH_3); 109,9 ($C=C(CO)_2$); 114,5 ($C3'$ et $C5'$);
126,3 ($C6$); 127,9 ($C2'$ et $C6'$); 137,5 ($C3$); 138,6 ($C1'$ ou $C2$); 138,9 ($C2$ ou $C1'$); 150,1
($C5$); 155,9 ($C6a$ et $C3a$); 156,3 ($C=C(CO)_2$); 159,8 ($C=O$); 160,9 ($C=O$); 161,1 ($C4'$); 178,6
($C=S$)

MS (EI) m/z (%) : 457 (M^+ , 6), 401 (11), 371 (100), 299 (56), 223 (12)

HRMS : m/z (EI) pour $C_{22}H_{21}N_3O_3S_3$; théorique : 457,0708; expérimental : 457,0709

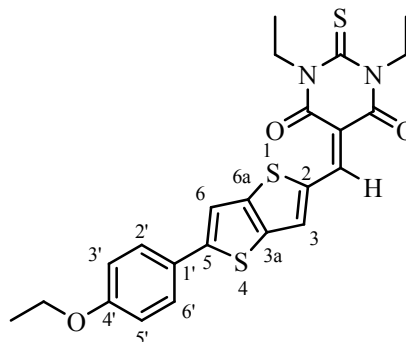
Analyse élémentaire ($C_{22}H_{20}N_2O_3S_3$) : Théorique : C, 57,87; H, 4,41; N, 6,14; S, 21,07; Expé-
rimental : C, 57,94; H, 4,55; N, 6,02; S, 21,69

3.12. 1,3-diéthyl-5-((5-(4'-éthoxy)-phénylthiéno[3,2-b]thiophène-2-yl)-méthylène)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione 67c

Solide rouge (94%)

Pf : 234°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 501,0 nm (71208 M⁻¹.cm⁻¹);
318,0 nm (9326 M⁻¹.cm⁻¹)



IR (nujol) : 3081 (ν CH-Ar), 2980 (ν CH-Aliph), 1683, 1656 (ν C=O), 1602, 1484 (ν C=C),
1419 (δ CH), 1328 (ν C-N), 1261, 1065 (ν C-O) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,35 (m, 6 H, N(CH₂CH₃)₂), 1,48 (m, 3 H, OCH₂CH₃), 4,11 (q, 2H, J=6,8 Hz, OCH₂CH₃), 4,64 (m, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 6,99 (d, 2 H, J=8,8 Hz, H3' et H5'), 7,45 (s, 1 H, H6), 7,65 (d, 2 H, J=8,8 Hz, H2' et H6'), 8,01 (s, 1 H, H3), 8,74 (s, 1 H, C=CH)

RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃) δ : 12,4 (N(CH₂CH₃)₂); 12,5 (N(CH₂CH₃)₂); 14,7 (OCH₂CH₃); 43,2 (N(CH₂CH₃)₂); 44,0 (N(CH₂CH₃)₂); 63,9 (OCH₂CH₃); 110,3 (C=C(CO)₂); 114,6 (C3' et C5'); 126,3 (C6'); 127,9 (C2' et C6'); 137,2 (C3); 138,7 (C1' ou C2); 139,1 (C2 ou C1'); 150,0 (C5); 155,8 (C3a et C6a); 156,4 (C=C(CO)₂); 159,9 (C=O); 160,5 (C=O); 161,1 (C4'); 178,8 (C=S)

Analyse élémentaire (C₂₃H₂₂N₂O₃S₃) : Théorique : C, 58,70; H, 4,71; N, 5,95; S, 20,44; Expérimental : C, 58,66; H, 4,74; N, 5,83; S, 21,08

3.13. 1,3-diéthyl-5-((5-(4'-N,N-diéthylamino)-phénylthiéno[3,2-b]thiophène-2-yl)-méthylène)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione 67e

Solide vert (82 %)

Pf : 238-239°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 565,0 nm (69991 M⁻¹.cm⁻¹);
355,5 nm (11496 M⁻¹.cm⁻¹)

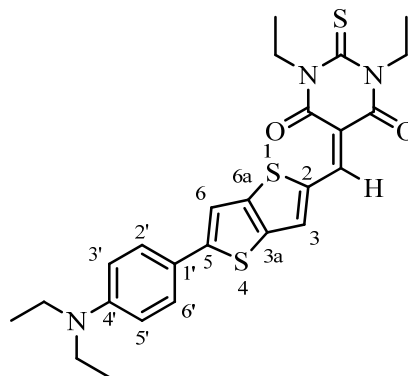
IR (nujol) : 3073 (v CH-Ar), 2931 (v CH-Aliph), 1681, 1655 (v C=O), 1602, 1545 (v C=C),
1405 (δ CH), 1351, 1328 (v C-N) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,12 (m, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 1,23 (m, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 3,42 (m, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 4,44 (m, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 6,75 (d, 2H, J=8,7 Hz, H3' et H5'), 7,63 (d, 2H, J=8,7 Hz, H2' et H6'), 7,82 (s, 1H, H6), 8,54 (s, 1H, H3), 8,67 (s, 1H, C=CH)

MS (EI) m/z (%) : 497 (M⁺, 100)

HRMS : m/z (EI) pour C₂₅H₂₇N₃O₂S₂; théorique : 497,1260; expérimental : 497,1258

Analyse élémentaire (C₂₅H₂₇N₃O₂S₂) : Théorique : C, 60,33; H, 5,47; N, 8,44; S, 19,33; Expérimental : C, 60,06; H, 5,58; N, 8,16; S, 19,23

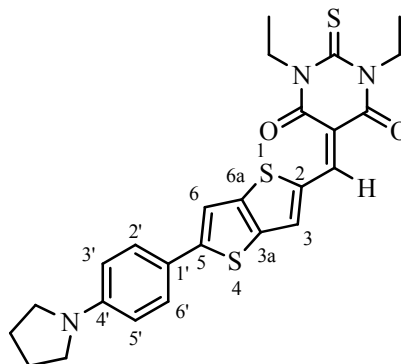


3.14. 1,3-diéthyl-5-((5-(4'-pyrrolidino)-phénylthiéno[3,2-*b*]thiophène-2-yl)-méthylène)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1*H*,5*H*)-dione 67f

Solide vert (91 %)

Pf : 250°C

UV (dioxane) : $\lambda_{\max}$ (ϵ) : 564,0 nm (30491 M⁻¹.cm⁻¹);
450,0 nm (6560 M⁻¹.cm⁻¹); 353,0 nm (9172 M⁻¹.cm⁻¹)



IR (nujol) : 3080 (ν CH-Ar), 2956 (ν CH-Aliph), 1682, 1654 (ν C=O), 16072, 1550 (ν C=C),
1417 (δ CH), 1351, 1325 (ν C-N) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,37 (m, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 2,08 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 3,95 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 4,65 (m, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 6,64 (d, 2H, J=9,0 Hz, *H*3' et *H*5'), 7,38 (s, 1H, *H*6), 7,61 (d, 2H, J=9,0 Hz, *H*2' et *H*6'), 8,03 (s, 1H, *H*3), 8,72 (s, 1H, C=CH)

MS (EI) *m/z* (%) : 496 (M⁺, 100), 371 (66), 299 (32), 292 (32)

HRMS : *m/z* (EI) pour C₂₂H₁₇N₃S₂; théorique : 496,1182; expérimental : 496,1184

Analyse élémentaire (C₂₅H₂₅N₃O₂S₃) : Théorique : C, 60,58; H, 5,08; N, 8,48; S, 19,41; Expérimental : C, 60,21; H, 5,03; N, 8,23; S, 20,07

Conclusion Générale et perspectives

1. Conclusion

Les travaux que nous avons développés au cours de ces trois années ont porté d'une part sur une étude comparative de deux méthodes bien distinctes de synthèse, d'autre part sur la préparation de nouveaux systèmes hétérocycliques et l'étude de leurs propriétés optiques. Concernant l'étude comparative, les deux méthodes sont présentées sur les schéma 81 et 82.

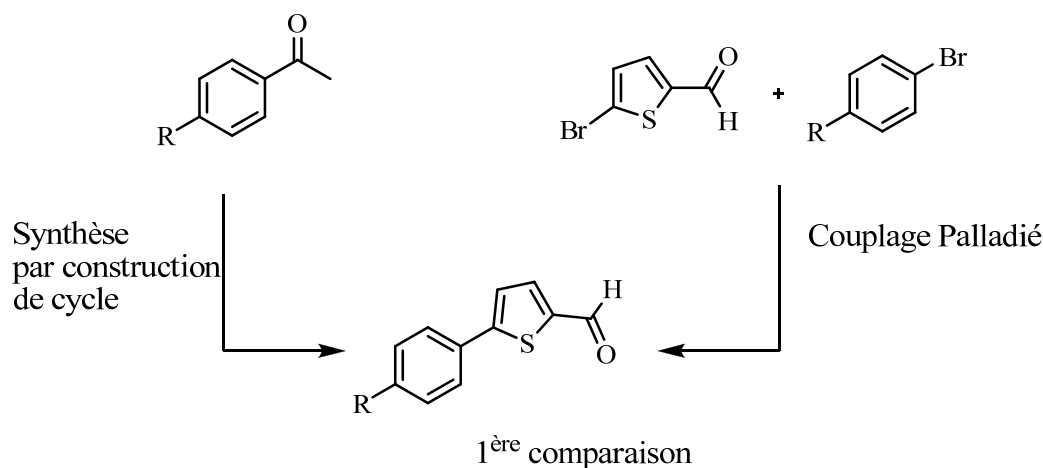


Schéma 81

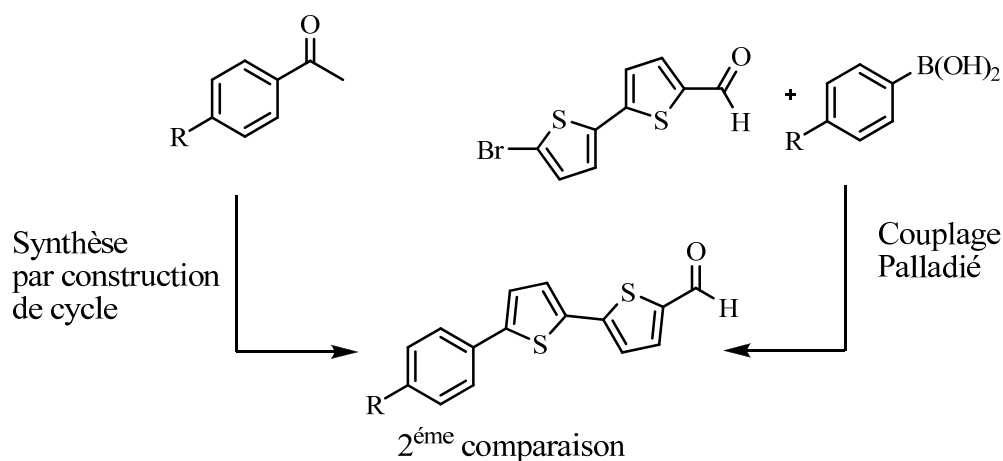


Schéma 82

- 1^{re} comparaison (schéma 81) : les rendements obtenus avec les deux méthodes sont assez proches mais le choix de l'une ou l'autre des méthodes se fera sur d'autres critères.

La synthèse par couplage est rapide mais les rendements sont généralement modérés. La synthèse par construction de cycle est plus longue à mettre en œuvre mais permet de moduler les substituants sur les cycles aromatique et thiophénique.

- 2^e comparaison (schéma 82) : la méthode par couplage permet d'obtenir en une seule étape les composés attendus avec des rendements bien meilleurs qu'avec la synthèse par construction de cycle mais nécessite d'avoir les acides boroniques adéquats. Dans certains cas, si les substituants souhaités sont complexes ou sensibles aux conditions de couplage, la synthèse totale peut à ce moment-là redevenir intéressante.

Cette étude comparative a permis de montrer que la synthèse par couplage est la plus adaptée pour préparer les systèmes hétérocycliques donneurs-accepteurs que nous avons envisagés.

La seconde partie de nos travaux a porté sur la préparation de différents systèmes hétérocycliques pour ensuite les coupler avec des acides phénylboroniques. Nous avons pu préparer une série à base de thiéno[3,2-*b*]thiophènes (schéma 83) mais des pistes prometteuses ont aussi été détaillées dans ce mémoire.

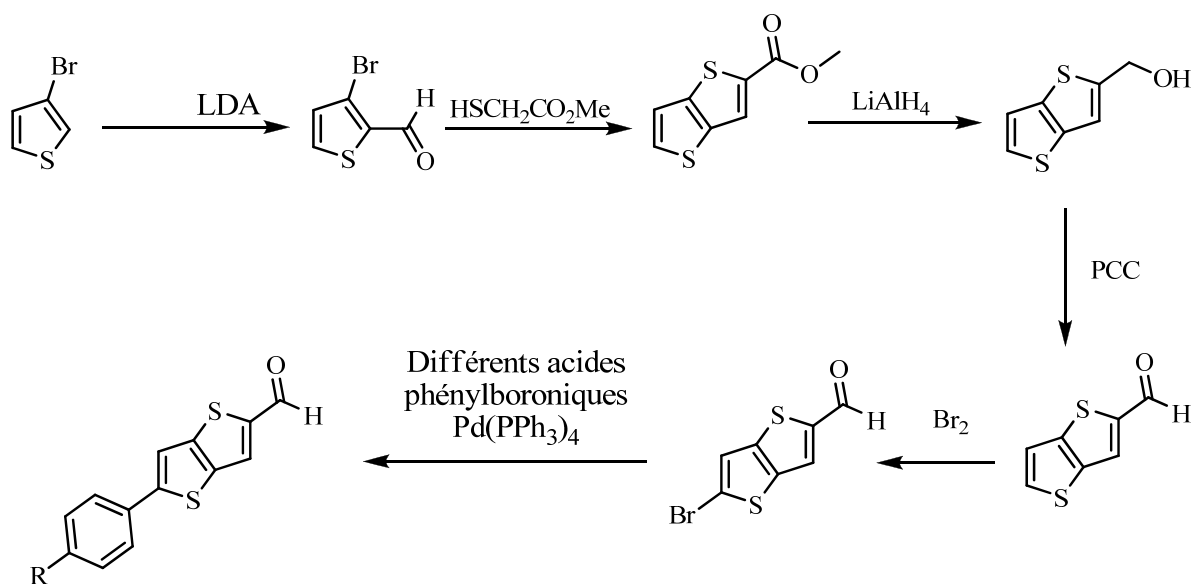


Schéma 83

La préparation du noyau hétérocyclique n'a posé que peu de problèmes. Il nous a fallu, en revanche, déterminer d'autres conditions de couplage. Par exemple, en changeant de solvant, nous avons plus que doublé les rendements pour la quasi-totalité des réactions de couplages, mais d'autres optimisations sont envisageables.

Enfin, nous avons réalisé une dernière transformation des systèmes hétérocycliques donneurs-accepteurs. A l'aide d'une réaction de Knoevenagel, nous avons préparé trois séries distinctes pour chaque système hétérocyclique, présentées dans le schéma 84.

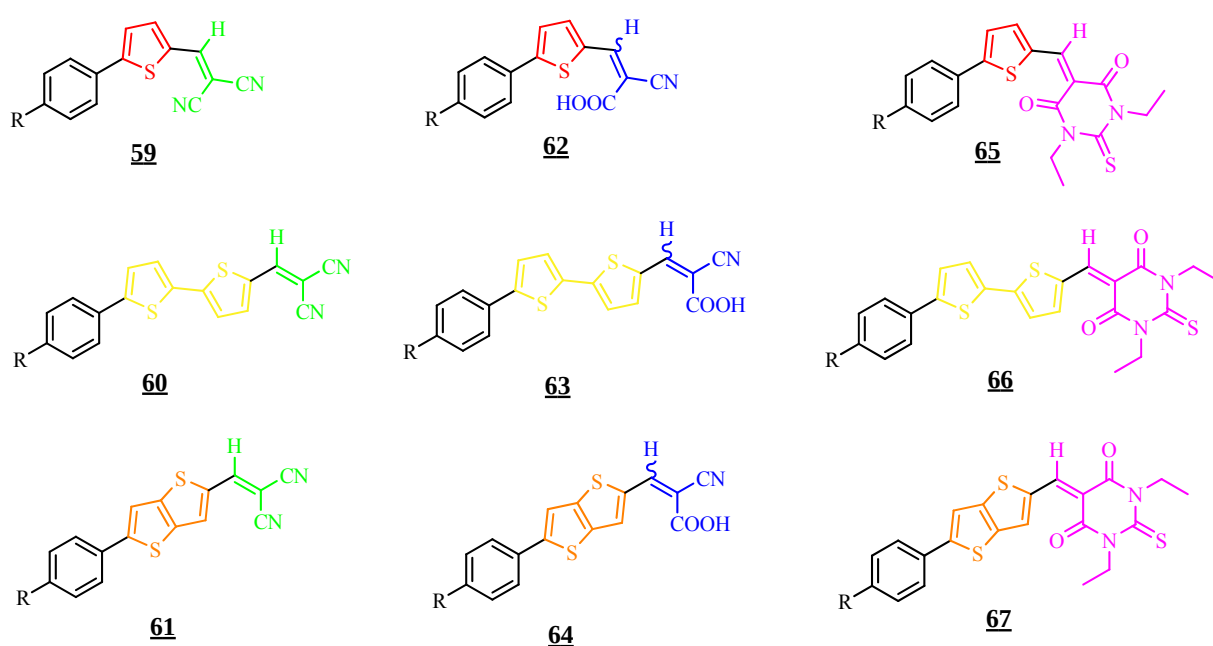


Schéma 84

Les analyses ONL des composés préparés ont permis de mettre en évidence les conséquences des modifications structurales (groupements donneurs-accepteurs, hétérocycles π -conjugués) sur la non-linéarité des systèmes.

- En général, la valeur de β augmente lorsque le groupement donneur est plus fort ($H < \text{Alkoxy} < \text{N,N-dialkylamino}$).

- La nature du système hétérocyclique π -conjugué influence grandement la valeur de β . La comparaison des chromophores avec les mêmes groupements donneurs-accepteurs donne ce classement : thiophène < thiéno[3,2-*b*]thiophène < bithiophène.
- La force attractrice du groupement se trouvant sur le système hétérocyclique va lui aussi influencer la valeur de β . Plus il est attracteur, plus la valeur de β va augmenter. Le classement de ces groupements est conforme à ce qui est décrit dans la littérature, à savoir : acide cyano-acrylique < dicyanovinyle < acide thiobarbiturique.

Certains des systèmes étudiés ont montré plusieurs des propriétés requises pour les matériaux organiques utilisés pour des applications ONL, notamment les arylbithiophènes **59**, **62**, **65** et les arylthiénothiophènes **60** et **66**. Ils ont été préparés avec de bons rendements, ils présentent une bonne solubilité dans les solvants organiques usuels, de bonnes propriétés solvato-chromiques ainsi qu'une grande stabilité thermique.

La forte fluorescence de quelques-uns des composés permet de penser qu'ils seraient de bons candidats pour des applications en microscopie multi-photoniques ainsi qu'en imagerie. Une étude plus détaillée dans ce domaine pourrait constituer un bon sujet de recherches futures.

2. Perspectives

L'objectif de notre travail était d'étudier l'influence de différents groupements donneurs-accepteurs ainsi que du système hétérocyclique π -conjugué sur les propriétés ONL, caractérisées par la variation de β . Certains points ont clairement été démontrés précédemment et des structures sont très prometteuses. Néanmoins, afin d'améliorer encore les propriétés ONL, différentes pistes sont envisageables.

- Dans un premier temps, il conviendrait de préparer les dérivés tricyanovinyles avec les systèmes π -conjugués déjà étudiés dans ce mémoire, en mettant à profit l'expérience acquise par l'équipe du Dr. Raposo^{4b} (schéma 85).

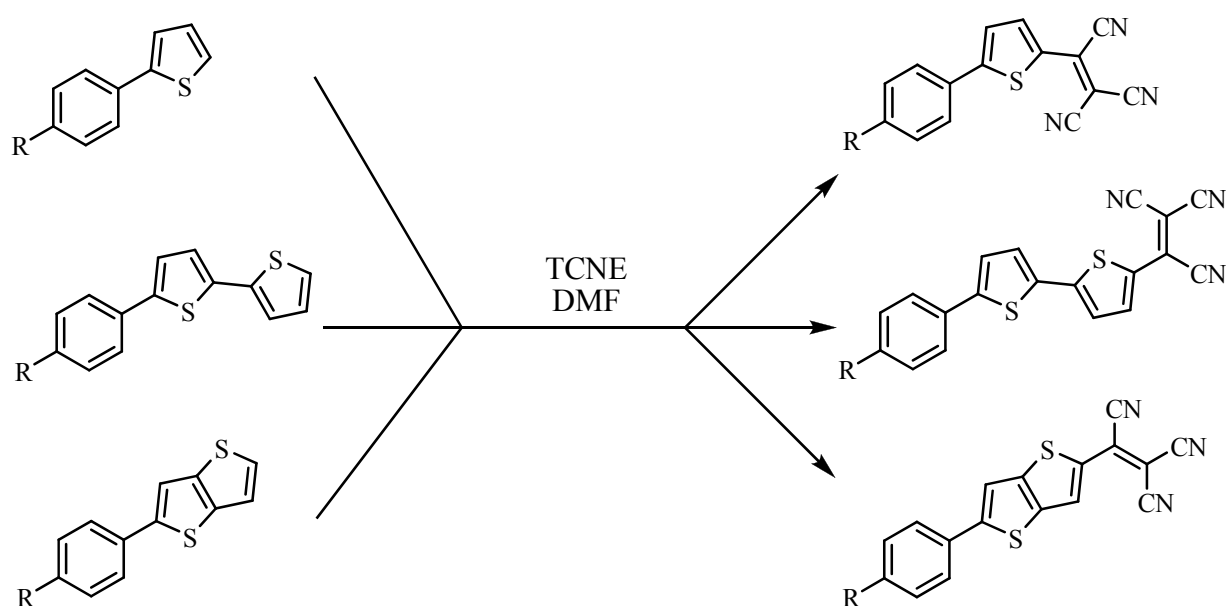
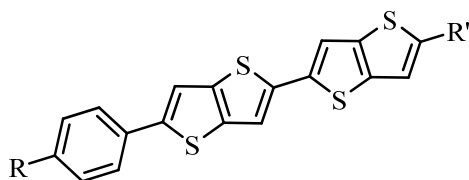


Schéma 85

La préparation de certains systèmes hétérocycliques a déjà été détaillée dans ce mémoire. Pour les autres, les voies de synthèse possibles sont déjà bien avancées et pourraient aboutir rapidement.

⁴ (b) Raposo M.M.M.; Sousa, A.M.R.C.; Ferreira, F.; Kirsch, G.; Belsley, M.; Gomes, E.M.; Fonseca, A.M.C. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 11991

- Dans un second temps, il conviendrait de poursuivre la préparation des thiéno-pyrroles et de les coupler à différents acides boroniques. Par réaction de Knoevenagel, les produits finaux pourraient être obtenus puis leurs propriétés physico-chimiques caractérisées.
- Cette étude a permis de montrer que le thiéno[3,2-*b*]thiophène avait des propriétés intermédiaires entre le thiophène et le bithiophène. Afin d'augmenter encore les propriétés ONL, la synthèse d'aryl-bi-thiéno[3,2-*b*]thiophènes porteurs des groupements accepteurs étudiés pourrait être envisagée.



R= H, MeO, EtO, Me₂N, Et₂N, Pyrrolidino
 R'= dicyanovinyle, tricyanovinyle, acide cyanoacrylique, acide thiobarbiturique

- Finalement, toutes les modifications structurales ont été envisagées à l'exception du cycle aromatique porteur du groupement donneur. Il semble que son rôle ne soit que de permettre la conjugaison entre les groupements donneur et accepteur mais il serait bon de pouvoir le vérifier en l'échangeant par différents systèmes benzo-condensés (benzothiophènes, indoles) ou tout simplement hétéroaromatiques (thiophènes, pyrroles).

Références

Introduction

¹ (a) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 257 (b) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synthesis* **2003**, 5, 735.

² Prim D. *Thèse de Doctorat*, Université de Metz, 1994

³ (a) Prim, D.; Kirsch, G.; Leising, F.; Mignani, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, **31**, 1005 (b) Prim, D.; Joseph, D.; Kirsch, G. *Phosphorus Sulfur* **1994**, **91**, 137

⁴ (a) Raposo, M.M.M.; Fonseca, A.M.C; Kirsch, G. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 4071 (b) Raposo M.M.M.; Sousa, A.M.R.C.; Ferreira, F.; Kirsch, G.; Belsley, M.; Gomes, E.M.; Fonseca, A.M.C. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 11991 (c) Raposo, M.M.M.; Sousa, A.M.R.C.; Fonseca, A.M.C.; Kirsch, G. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8249

⁵ Quist, F.; Van de Velve, C.M.L.; Didier, D.; Teshome, A.; Clays, K.; Sergeyev, S. *Dyes Pigments* **2009**, 81, 203

Chapitre 1

Partie 1 : Synthèse des 5-aryl-thiophène-2-carbaldéhydes

⁶ Costa, S.P.G.; Batista, R.M.F.; Cardoso, P.; Belsley, M.; Raposo, M.M.M.. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 17, 3938

Partie 2 : Synthèse des 5-aryl-2,2'-bithiophène-5'-carbaldéhydes

⁷ Fichou, D. *Handbook of Oligo- and Polythiophenes*; Wiley-VCH: Weinheim, 1999. ; Wegner, G. ; *Electronic Materials: The Oligomer Approach*; Müllen, K. ; Wiley-VCH: Weinheim, 1998

⁸ Kaikawa, T.; Takimiya, K.; Aso, Y.; Otsubo, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4197

⁹ Mishra A.; Ma, C.-Q.; Bäuerle, P. *Chemical Rev.* **2009**, 109, 1141

¹⁰ (a) Horowitz, G.; Fichou, D.; Peng, X.; Xu, Z.; Garnier, F. *Solid State Commun.* **1989**, 72, 381 (b) Garnier, F.; Horowitz, G.; Peng, X.; Fichou, D. *Adv. Mater.* **1990**, 2, 592

¹¹ Geiger, F.; Stoldt, M.; Schweizer, H.; Bäuerle, P.; Umbach, E. *Adv. Mater.* **1993**, 5, 922

¹² Noma, N.; Tsuzuki, T.; Shirota, Y. *Adv. Mater.* **1995**, 7, 647

¹³ Costa, S.P.G.; Batista, R.M.F.; Raposo, M.M.M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9733

¹⁴ Rabasso N. *Chimie Organique « Hétéroéléments, stratégies de synthèse et chimie organo-métallique »*, De Boeck ; 2006

Partie 3 : Préparation des thiénothiophènes

¹⁵ Biedermann, A.; Jacobson, P. *Berichte* **1886**, 19, 2444

¹⁶ Brevet : US 3 733 322; *Chem. Abstr.* **1973**, 79, 688

¹⁷ Brevet : US P. 3 278 552; *Chem. Abstr.* **1967**, 66, 920

¹⁸ Chakrabarti, J.K.L.; Horsman, T.M.; Hotten, I.A.; Pullar, D.E.; Tupper, F.C. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 878

¹⁹ Ram, V.J.; Pandey, H.K.; Vlientick, A.J. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 1277

²⁰ Pech, R.; Bohm, R. *Pharmazie* **1984**, 39, 4

²¹ Negwer, M. *Organische-Chemische Arzneimittel und ihre Synonima (Vol.6)*; Berlin: Akademie-Verlag; 1989

²² Brevet : US P. 4 581 352; *Chem. Abstr.* **1986**, 105, 654

²³ Kukolja, S.; Draheim, S.E.; Graves, B.J.; Hunden, D.C.; Pfeil, J.L.; Cooper, R.D.G.; Ott, J.L.; Counter, F.T. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1896

²⁴ Jpn. P. 11 199 582; *Chem. Abstr.* **1999**, 131, 622

²⁵ Ferraro, J.P. *Introduction to Synthetic Electrical Conductors*; Williams M. New York: Academic Press, **1987**

²⁶ Heckmann, G.; Johann, R.; Kraft, G., Wolmershiuser, G. *Synth. Met.* **1991**, 41, 3287

²⁷ Jpn. P. 04 338 761; *Chem. Abstr.* **1993**, 118, 832

²⁸ Hahn, R.A.; *Organic Materials for Non-Linear Optics* (Spec. Publ. No. 91); D Bloor Cambridge: The Royal Society of Chemistry, **1991**

²⁹ Tanaka, M.; Kobayashi, K. *Chem. Commun.* **1998**, 18, 1965

³⁰ Hayashi, N.; Kobayashi, K. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1996**, 276, 159

³¹ Kossmehl, G.; Budwill D. *Z. Naturforsch. B* **1985**, 40, 1199

- ³² Kobayashi, K.; *Developments in the Organic Chemistry of Sulfur*; Pedersen, T. Becher J. New York: Gordon and Breach, **1989**
- ³³ (a) BRD P. 3 342 631; *Chem. Abstr.* **1985**, 103, 953 (b) BRD P. 4 422 488; *Chem. Abstr.* **1996**, 124, 203 (c) Tso, H. ; Wang, J.S. C.Y. ; Wu, H.C. L. *New J. Chem.* **1998**, 22, 771
- ³⁴ Haristoy, D.; Mery, S.; Heinrich, B.; Mager, L.; Nicoud, J.F.; Guillon, D. *Liq. Cryst.* **2000**, 27, 321
- ³⁵(a) Takahashi, K.; Tarutani, S. *Heterocycles* **1996**, 43, 1927 (b) Boldt, P.; Blenkle, M.; Cabrera, I.; Lupo, D.; Hickel W. *Nonlinear Opt.* **1994**, 8, 173 (c) Mazaki, Y.; Takiguchi, N.; Kobayashi, K. *Chem. Lett.* **1991**, 1117 (d) Guther, E.; Hunig, S.; Peters, K.; Von Schnering, H.G.; Von Schutz, J.U.; Soderholm, S.; Werner, H.P.; Wolf, H.C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 204 (e) BRD P. 4 234 230; *Chem. Abstr.* **1994**, 121, 320
- ³⁶ Fuller, L.S.; Iddon, B.; Smith, K.A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 22, 3465
- ³⁷ Prugh, J.D.; Hartman, G.D.; Mallorga, P.J.; McKeever, B.M.; Michelson, S.R.; Murcko, M.A.; Schwam, H.; Smith, R.L.; Sondey, J.M. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1805
- ³⁸ Litvinov, V.P. *Russian Chemical Reviews* **2005**, 74, 217
- ³⁹ Bunnett, J.F.; Draper, F.Jr.; Ryason, P.R.; Noble, P.Jr.; Tonkyn, R.G.; Zahler, R.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 642
- ⁴⁰ He, M.; Zhang, F. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 442
- ⁴¹ Yang, F.; Xu, X.L.; Gong, Y.H.; Qiu, W.W.; Sun, Z.R.; Zhou, J.W.; Audebert, P.; Tang, J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9188
- ⁴² Bäuerle, P.; Würthner, F.; Götz, G.; Effenberg, F. *Synthesis* **1993**, 11, 1099
- ⁴³ Comel, A.; Kirsch, G. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, 38, 1167
- ⁴⁴ (a) Chenot, E.D.; *Thèse doctorat*, Université de Metz (b) Chenot, E.-D.; Bernardi, D.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synthetic Communications* **2007**, 37, 483
- ⁴⁵ Berman, J.D.; Price, C.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5474

Partie 4: Préparation des Thiénopyrroles

- ⁴⁶ (a) Blair, J.B.; Marona-Lewicka, D.; Kanthasamy, A.; Lucaites, V.L.; Nelson, D.L.; Nichols, D.E. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1106 (b) Srinivasan, S.; Schuster, G.B. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3657 (c) Lee, D.J.; Kim, K.; Park, Y.J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 873

- ⁴⁷ Krayushkin, M.M.; Yarovenko, V.N.; Semenov, S.L.; Zavarzin, I.V.; Ignatenko, A.V.; Martynkin, A.Yu.; Uzhinov, B.M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3879
- ⁴⁸ Snyder, H. R.; Carpino, L. A.; Zack, J. F.; Mills, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2556
- ⁴⁹ Ilyin, A.; Dmitrieva, I.G.; Kustova, V.A.; Manaev, A.V.; Ivachtchenko, A.V. *J. Comb. Chem.*, **2007**, 9, 96
- ⁵⁰ Borza, I.; Bozó, É.; Barta-Szalai, G.; Kiss, C.; Tárkányi, G.; Demeter, Á.; Gáti, T.; Háda, V.; Kolok, S.; Gere, A.; Fodor, L.; Nagy, J.; Galgóczy, K.; Magdó, I.; Ágai, B.; Fetter, J.; Bertha, F.; Keserü, G.M.; Horváth, C.; Farkas, S.; Greiner, I.; Domány G. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 901
- ⁵¹ (a) Irie, M. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1685 (b) Krayushkin, M. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, 37, 15
- ⁵² (a) Batista, R.M.F.; Costa, S.P.G.; Malheiro, E.L.; Belsley, M.; Raposo, M.M.M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 4258 (b) Raposo, M.M.M.; Sousa, A.M.R.C.; Kirsch, G.; Cardoso, P.; Belsley, M.; Gomes, E.M.; Fonseca, A.M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3681 (c) Li, Q.; Lu, C.; Zhu, J.; Fu, E.; Zhong, C.; Li, S.; Cui, Y.; Qin, J.; Li, Z. *J. Phys. Chem.* **2008**, 15, 4545 (d) Delgado, M.C.R.; Casado, J.; Hernandez, V.; Lopez, T.; Jesus, N.; Villacampa, B.; Raimondi, A.J.M.; Blanchard, P.; Roncali, J. *J. Phys. Chem. C* **2008**, 112, 3109 (e) Liu, Y.; Zhou, J.; Wan, X.; Chen, Y. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5209 (f) Chang, Y.J.; Chow, T.J. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4726
- ⁵³ Lee, D.J.; Kim, K.; Park, Y.J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 873
- ⁵⁴ Roy, P.; Boisvert, M.; Leblanc, Y. *Org. Synth.* **2007**, 84, 262
- ⁵⁵ Welch, M.; Phillips, R.S. *Heterocyclic Comm.* **1999**, 5, 305

Partie 5 : Réactions de couplage

- ⁵⁶ Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts-Innovations in Organic Synthesis* (Wiley), pp. 1-5
- ⁵⁷ Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S.I. *J. Org. Chem.* **1975**, 91, C39
- ⁵⁸ King, A.O.; Okubkado, N.; Negishi, E.I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683
- ⁵⁹ Milstein, D.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636
- ⁶⁰ Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437
- ⁶¹ Percec, V.; Bera, T.K.; De, B.B.; Sanal, Y.; Smith, J.; Holerca, M.N.; Barbolu, B. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2104

Partie Expérimentale 1

- ⁶² Karger, M. H.; Mazur, Y. *J. Org. Chem.* **1971**, 86, 532
- ⁶³ Badera, H.; Hansen, A.R.; McCarty, F.J. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 2319
- ⁶⁴ Kauffman, J. M.; Moyna, G. J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 839
- ⁶⁵ Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5164
- ⁶⁶ Satya, P.; Mukta, G.; Rajive, G. *Synthetic Commun.* **2002**, 32, 3541
- ⁶⁷ Gozzi, C.; Lavenot, L.; Ilg, K.; Panalva, V.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8867
- ⁶⁸ Hassan, J.; Hathroubi, C.; Gozzi, C.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7845
- ⁶⁹ Meslin, J. C.; N'Guessan, Y. T.; Quiniou, H.; Tonnard, F. *Tetrahedron* **1975**, 31, 2679.
- ⁷⁰ Aratani, T.; Yoshihara, H.; Suzukamo, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1655
- ⁷¹ Keener, R.L.; Skelton, F.S.; Snyder, H.R. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1355
- ⁷² Bean, F.R.; Johnson, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 4415
- ⁷³ Branch, G.E.K.; Yabroff, D.L.; Bettman, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 937

Chapitre 2

Introduction

- ⁷⁴ (a) Baldwin, G.C. *An introduction to nonlinear optics* ; NewYork: Plenum Press; 1969. (b) Franken, P.A.; Hill, A.E.; Peters C.W.; Weinreich, G. *Phys. Rev. Lett.* **1961**, 7, 118
- ⁷⁵ (a) Fauvarque, J.F.; Ratoveloma, N.; Jutand, A.; Armatore, C. Alcatel, *Brevet Européen*, CA **1990**, 113 : 58918y (b) Mignani, G.; Leising, F.; Meyrueix, R.; Samson, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4743
- ⁷⁶ (a) Williams, D.J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 690 (b) Prasad, P.N.; Ulrich, D.R. *Nonlinear optical and electro-active polymers*. (New York: Plenum Press) **1988** (c) Prasad, P.N.; Williams, D.J. *Introduction to nonlinear optical effects in molecules and polymers*. (New York: John Wiley and Sons) **1991** (d) Chandra, M. S.; Krishna, M. G.; Mimata, H.; Kawamata, J.; Nakamura, T.; Radhakrishnan, T. P. *Adv. Mater.* **2005**, 17, 1937

⁷⁷ Burland, D.M.; Miller, R.D.; Walsh, C.A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 31

⁷⁸ Cho, M.J.; Choi, D.H.; Sullivan, P.A.; Akelaitis, A.J.P.; Dalton, L.R. *Progress in Polymer Science* **2008**, *33*, 1013

Partie 1 : Préparation des composés finaux

⁷⁹ (a) Zyss, J. *Molecular Nonlinear Optics: Materials, Physics and Devices*; Academic Press: Boston, 1994 (b) Prasad, P.N.; Williams, D.J. *Introduction to Nonlinear Optical Effects in Molecules and Polymers*; Wiley: New York, 1991, p. 132-174 (c) *Nonlinear Optics of Organic Molecules and Polymers*; Nalwa, H. S.; Miyata, S.; Eds.; CRC Press: New York, 1997 (d) Meyers, F.; Marder, S.R.; Perry, J.W. In *Chemistry of Advanced Materials: An Overview*, Interrante, L. V., Hampden-Smith, M. J., Eds.; Wiley-VCH, New York, 1998, p 207-269 (e) He, G.S.; Tan, L.-S.; Zheng, Q.; Prasad, P.N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1245 Misha A.; Chang-Qi, M.; Bäuerle, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1141

⁸⁰ (a) Dirk, C.W.; Katz, H.E; Schilling, M.L; King, L.A. *Chem. Mat.* **1990**, *2*, 700 (b) Rao, V. P.; Jen, A.K.-Y.; Wong, K.Y.; Drost, K.J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1747 (c) Jen, A.K.-Y.; Rao, V.P.; Wong, K.Y.; Drost, K.J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 90 (d) Rao, V.P.; Jen, A.K.-Y.; Wong, K.Y.; Drost, K.J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1118 (e) Moylan, C.R.; Miller, R.D.; Twieg, R.J.; Betterton, K.M.; Lee, V.Y.; Matray, T.J.; Nguyen, C. *Chem. Mater.* **1993**, *5*, 1499 (f) Miller, R.D.; Lee, V.Y.; Moylan, C.R. *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1023 (g) Kanis, D.R.; Ratner, M.A.; Marks, T.J. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 195 (h) Chou, S.-S.P.; Sun, D.-J.; Lin, H.-C.; Yang, P.-K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7279 (i) Shu, C.-F.; Tsai, W.-J.; Chen, J.-Y.; Jen, A.K.-Y.; Zhang, Y.; Chen, T.-A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2279 (j) Varanasi, P.R.; Jen, A.K.-Y.; Chandrasekhar, J.; Namboothiri, I.N.N.; Rathna, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12443 (k) Albert, I.D.L.; Marks, T.J.; Ratner, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6575 (l) Breitung, E.M.; Shu, C.-F.; McMahon, R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1154 (m) Ra, C.S.; Kim, S.C.; Park, G. *J. Mol. Struct.-Theochem* **2004**, *677*, 173 (n) Nandi, P. K.; Panja, N.; Ghanty, T.K. *J. Phys. Chem.* **2008**, *112*, 4844

⁸¹ (a) Bradamante, S.; Facchetti, A.; Pagani, G.A. *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 514 (b) Shu, C.-F.; Wang, Y.-K. *J. Mater. Chem.* **1998**, *8*, 833 (c) Wang, Y.-K.; Shu, C.-F.; Breitung, E.M.; McMahon, R.J. *J. Mater. Chem.* **1999**, *9*, 1449 (d) Facchetti, A.; Abbotto, A.; Beverina, L.; van der Boom, M.E.; Dutta, P.; Evmenenko, G.; Marks, T.J.; Pagani, G.A. *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 4996 (e) Abbotto, A.; Beverina, L.; Bradamante, S.; Facchetti, A.; Klein, C.; Pagani, G.A.; Redi-Abshiro, M.; Wortmann, R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1991 (f) Facchetti, A.; Abbotto, A.; Beverina, L.; van der Boom, M.E.; Dutta, P.; Evmenenko, G.; Pagani, G.A. Marks, T. *J. Chem. Mater.* **2003**, *15*, 1064 (g) Facchetti, A.; Beverina, L.; van der Boom, M.E.; Dutta, P.; Evmenenko, G.; Pagani, G.A.; Marks, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2142 and references cited therein (h) Batista, R.M.F.; Costa, S.P.G.; Belsley, M.; Raposo, M.M.M.

Tetrahedron **2007**, 63, 9842 (i) Sigmundová, I.; Zahradník, P.; Loos, D. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2007**, 72, 1069 (j) Zajak, M.; Hrobarik, P.; Magdolen, P.; Foltinova, P.; Zahradník, P. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10605 (k) Abbotto, A.; Beverina, Manfredi, N.; Pagani, G.A.; Archetti, G.; Kuball, H.-G.; Wittenburg, C.; Heck, J.; Holtmann, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6175 (l) Ma, X.; Ma, F.; Zhao, Z.H.; Song, N.H.; Zhang, J.P. *J. Mat. Chem.* **2009**, 19, 2975

⁸² (a) Effenberger, F.; Wurthner, F., *Angew. Chem.* **1993**, 105, 742 (b) Effenberger, F.; Wurthner, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 719 (c) Rao, V.P.; Jen, A.K.-Y.; Wong, K.Y.; Drost, K.J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1118 (d) Rao, V.P.; Jen, A.K.-Y.; Wong, K.Y.; Drost, K.J., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1747 (e) Rao, V.P.; Cai, Y.M.; Jen, A.K.-Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1689 (f) Jen, A.K.-Y.; Rao, V.P.; Drost, K.J.; Wong, K.Y.; Cava, M.P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2057 (g) Wong, K.Y.; Jen, A.K.-Y.; Rao, V.P.; Drost, K. *J. Appl. Phys. B* **1995**, 61, 191 (h) Effenberger, F.; Wurthner, F.; Steybe, F. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2082 (i) Hutchins, M.G.; Ferguson, I.; McGeein, D.J.; Morley, J.O.; Ziss, J.; Ledoux, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1995**, 171 (j) Bedworth, P.V.; Cai, Y.; Jen, A.; Marder, S.R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2242 (k) Steybe, F.; Effenberger, F.; Beckman, S.; Kramer, P.; Glania, C.; Wortmann R. *Chem. Phys.* **1997**, 219, 317 (l) Steybe, F.; Effenberger, F.; Gubler, U.; Bosshard, C.; Günter P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 8469 (m) Eckert, K.; Schröder, A.; Hartmann, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1327 (n) Raimundo, J.M.; Blanchard, P.; Gallego-Planas, N.; Mercier, N.; Ledoux-Rak, I.; Hierle, R.; Roncali, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 205 (o) Raposo, M.M.M.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2003**, 59, 4891 (p) Raposo, M.M.M.; Sousa, A.M.R.C.; Fonseca, A.M.C.; Kirsch, G. *Mater. Sci. Forum*, **2004**, 514-516, 147 (q) Batista, R.M.F.; Costa, S.P.G.; Raposo, M.M.M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2825 (r) Hu, Z.-Y.; Fort, A.; Barzoukas, M.; Jen, A.K.-Y.; Barlow, S.; Marder, S.R. *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 8626 (s) Oliva, M.M.; Casado, J.; Raposo, M.M.M.; Fonseca, A.M.C.; Hartmann, H.; Hernandez, V.; Navarrete, J.T.L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7509 (t) Costa, S.P.G.; Batista, R.M.F.; Sousa, A.M.R.C.; Raposo, M.M.M. *Mater. Sci. Forum* **2006**, 514-516, 147 (u) Raposo, M.M.M.; Ferreira, A.M.F.P.; Belsley, M.; Moura, J.C.V.P. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5878-5884 (v) Batista, R.M.F.; Costa, S.P.G.; Lodeiro, C.; Belsley, M.; Raposo, M.M.M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9230 (w) Batista, R.M.F.; Costa, S.P.G.; Lodeiro, C.; Belsley, M.; Raposo, M.M.M. *Dyes Pigments*, **2009**, 80, 329

⁸³ (a) Xu, M.; Li, R.; Pootrakulchote, N.; Shi, D.; Guo, J.; Yi, Z.; Zakeeruddin, S.M.; Grätzel, M.; Wang, P. *J. Phys. Chem. C* **2008**, 112, 19770 (b) Li, G.; Jiang, K.-J.; Li, Y.-F.; Li, S.-L.; Yang, L.-M. *J. Phys. Chem. C* **2008**, 112, 11591 (c) Zhang, G.; Bai, Y.; Li, R.; Shi, D.; Wenger, S.; Zakeeruddin, S. M.; Grätzel, M.; Wang, P. *Energy Environ. Sci.*, **2009**, 2, 92 (d) Lee, J.-Y.; Shin, W.-S.; Haw, J.-R.; Moon, D.-K. *J. Mater. Chem.* **2009**, 19, 4938 (e) Gather, M.C.; Heeney, M.; Zhang, W.; Whitehead, K.S.; Bradley, D.D.C.; McCulloch, I.; Campbell, A.J. *Chem. Commun.* **2008**, 1079 (f) BRD P. 4234230; *Chem. Abstr.* 1994, 121, 83320 (g) Can. P. 2104038; *Chem. Abstr.* 1995, 122, 214800 (h) Blenkle, M.; Boldt, P.; Bräuche, C.; Grahn, Ledoux, I.; Nerenz, H.; Stadler, S.; Wichern, Zyss, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1996**,

1377 (i) Boldt, P.; Bourhill, G.; Bräuche, C.; Yiewen, J.; Kammler, R.; Müller, C.; Rase, J.; Wichern, J. *Chem. Commun.* **1996**, 793

⁸⁴ Leriche, P.; Frère, P.; Cravino, A.; Alévêque, O.; Roncali, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8332

⁸⁵ Hagberg, D.P.; Marinado, T.; Karlsson, K.M.; Nonomura, K.; Qin, P.; Boschloo, G.; Brinck, T.; Hagfeldt, A.; Sun L. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9550

⁸⁶ Friedli, A.C.; Yang, E.; Marder, S.R. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2717

Partie 2 : Etudes optiques

⁸⁷ (a) Kamlet, M.J.; Abboud, J-L.M.; Abraham, M.H.; Taft, R.W. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2877 (b) Kamlet, M.J.; Abboud, J-L.M.; Abraham, M.H.; Taft, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6027

⁸⁸ (a) Clays, K.; Persoons, A. *Rev. Sci. Instrum.* **1992**, 63, 3285 (b) Clays, K.; Persoons, A. *Phys. Rev. Lett.* **1991**, 66, 2980

⁸⁹ (a) Teng, C.C.; Garito, A.F. *Phys. Rev. B* **1983**, 28, 6766 (b) Stahelin, M.; Burland, D.M.; Rice, J.E. *Chem. Phys. Lett.* **1992**, 191, 245

⁹⁰ (a) Oudar, J.L. *J. Chem. Phys.* **1977**, 67, 446 (b) Oudar J.L.; Chemla, D.S. *J. Chem. Phys.* **1977**, 66, 2664 (c) Zyss, J.; Oudar, J. L. *Phys. Rev. A* **1982**, 26, 2016

Annexes :

Résumé

La synthèse de chromophores organiques comme composants de matériaux pour l'optique non-linéaire a été le point central d'un grand nombre de recherches, en raison de leur utilisation potentielle dans les domaines des communications optiques, du traitement de l'information, de l'imagerie... Le plus souvent, les molécules possédant de fortes valeurs d'hyperpolarisabilité β sont constituées d'un couple de groupements donneur-accepteur connecté par le biais d'un système π -conjugué. Celles comportant des hétérocycles comme motifs centraux ont reçu une attention considérable dans le domaine de l'optique non-linéaire en raison de leur relative facilité de préparation et de la variation de leur degré de polarité.

A ce titre, nous nous sommes intéressés à la conception de nouvelles molécules ayant la structure précédemment décrite. Les variations structurales ont porté sur le groupement donneur (alkoxy, dialkylamino porté par un cycle aromatique), le groupement accepteur (dicyanovinyle, acide cyanoacrylique et acide thiobarbiturique) et le système π -conjugué (thiophène, thieno[3,2-*b*]thiophène et bithiophène).

Les propriétés optiques de ces composés ont été étudiées et ont permis d'établir quelques liens entre certaines modifications structurales et les propriétés optiques. Les fortes valeurs de β obtenues montrent clairement le potentiel des composés préparés et permettent d'envisager d'autres modifications structurales afin d'encore améliorer ces valeurs.

The synthesis of organic compound as components of materials for nonlinear optics has been the focus of many researches because of their potential uses in the fields of optical communications, information process, imagery ... Most often, the molecules with strong hyperpolarizability (β) values incorporate a pair of donor-acceptor groups connected via a π -conjugated system. Those containing heterocycles motifs received considerable attention in the field of nonlinear optics due to their relative facility of preparation.

We are interested in designing of new molecules with the structure previously described. The structural changes have focused on the donor group (alkoxy, dialkylamino carried by an aromatic ring), the acceptor group (dicyanovinyl, cyanoacrylic acid and thiobarbituric acid) and π -conjugated system (thiophene, thieno[3,2-*b*]thiophene and bithiophene).

The optical properties of these compounds have been studied and we have established some links between some structural changes and optical properties. The high values of β obtained clearly show the potential of compounds prepared and used to explore other structural modifications to improve these values.

Publications



Synthesis of 5-aryl-5'-formyl-2,2'-bithiophenes as new precursors for nonlinear optical (NLO) materials

Cyril Herbivo^a, Alain Comel^a, G. Kirsch^a, M. Manuela M. Raposo^{b,*}

^aLaboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, UFR SciFA, Université de Metz, 1, Boulevard Arago, Metz Technopôle, 57078 Metz Cedex 3, France

^bCentro de Química, Universidade do Minho, Campus de Gualtar, 4710-057 Braga, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 November 2008

Received in revised form 17 December 2008

Accepted 26 December 2008

Available online 8 January 2009

Keywords:

Vilsmeier–Haack–Arnold (VHA)

chloroformylation

Suzuki coupling

Aldehydes

Formyl-substituted aryl-bithiophenes

π -Conjugated systems

UV-vis spectroscopy

Nonlinear optical (NLO) precursors

ABSTRACT

A series of formyl-substituted 5-aryl-2,2'-bithiophenes **5** were synthesized using two different methods: Vilsmeier–Haack–Arnold reaction (VHA) or through Suzuki coupling. The synthesis of compounds **5** through the Vilsmeier–Haack–Arnold reaction, starting from inexpensive and easily available precursors such as acetophenones, gave the title compounds in low yields after four reaction steps. On the other hand Suzuki coupling of functionalized arylboronic acids **7** and the 5-bromo-5'-formyl-2,2'-bithiophene **6** gave compounds **5** in good yields in only one step.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Formyl (oligo)thiophene derivatives are versatile 'crossroads' intermediates. Not surprisingly, a large number of methods have been developed in order to obtain these functionalized heterocycles. Vilsmeier formylation¹ and metalation followed by quenching with DMF constitute the most important routes for the preparation of formyl-substituted (oligo)thiophenes.^{1e,2}

The obtained formyl-derivatives can further react to yield more complex molecules, which have made of formyl-(oligo)thiophenes some of the most important molecules to be used as building blocks in biological active compounds, supramolecular chemistry, and molecular electronics.³

Having in mind our recent work in which we have used formyl heterocyclic systems (oligothiophenes,⁴ arylthiophenes,⁵ and thienylpyrroles⁶) as precursors for the synthesis of more complex molecules (dicyanovinyl-derivatives,^{4a,b,7} organometallic compounds,⁸ benzothiazoles,^{5,9} benzimidazoles,¹⁰ benzoxazoles,¹¹ imidazo-anthraquinones,¹² imidazo-phenanthrolines,¹³ bis-indolyl-methanes,¹⁴ Schiff-bases, and tertiary amines bearing crown ether moieties¹⁵) for several optical and sensors applications,

we decided to synthesize the new functionalized 5-aryl-5'-formyl-2,2'-bithiophenes, which will be used in the future as versatile synthons in the preparation of a large variety of heterocyclic donor–acceptor π -conjugated systems.

As part of our continuing interest in heterocyclic derivatives for optical applications, we report in this paper the synthesis and the UV-vis study of the new 5-formyl-5'-aryl-2,2'-bithiophenes **5**, which have the conjugated 5-alkoxyaryl- or 5-*N,N*-dialkylaminoaryl-2,2'-bithiophene, as strong π -electron donor moieties.

2. Results and discussion

2.1. Synthesis

Recently we have reported the synthesis and the characterization of 5-alkoxy- and 5-*N,N*-dialkylamino-5'-formyl-2,2'-bithiophenes **8**^{4a} (Fig. 1). Formyl derivatives **8** were prepared by functionalization of 5-alkoxy- or 5-*N,N*-dialkylamino-2,2'-bithiophenes¹⁶ through the Vilsmeier–Haack reaction or through lithiation followed by quenching with DMF. Formyl-terthiophenes **9**^{4b} were also reported by us through Stille coupling reaction. The stannylated derivatives, readily prepared from 5-*N,N*-dialkylamino-2,2'-bithiophenes were coupled with 2-bromo-5-formylthiophene to give the expected products. More recently we also reported the

* Corresponding author. Tel.: + 351 253 604381; fax: +351 253 604382.

E-mail address: mfox@quimica.uminho.pt (M.M.M. Raposo).

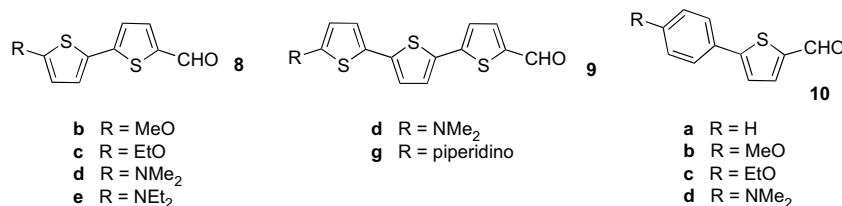


Figure 1. Structure of compounds **8**,^{4a} **9**,^{4b} and **10**.⁵

synthesis of 2-formyl-5-arylthiophenes **10**⁵ (Fig. 1) through Suzuki coupling. Formyl derivatives **8** and **10** were used as precursors for the synthesis of several heterocyclic derivatives with interesting optical applications (e.g., solvatochromic probes, fluorescent markers, nonlinear optical materials, and colorimetric and fluorimetric sensors).^{4a,5,8,9a,c,12a,13}

On the basis of our recent results we decided to synthesize the new 5-alkoxy- or 5-*N,N*-dialkylaminoaryl-5'-formyl-2,2'-bithiophenes **5** in order to study the influence of the structure modification (i.e., the length and the electronic nature of the π -conjugated bridge) on the optical properties (UV–vis) of compounds **5** and also to compare them with our recently reported systems containing the bithiophene (**8**), terthiophene (**9**) or arylthiophene (**10**) entities.^{4a,b,5}

In order to choose the most efficient method for the synthesis of the mentioned formyl derivatives, compounds **5** with aryl and bithiophene units acting as linking π -conjugated bridges between the donor groups (alkoxy, *N,N*-dialkylamino) and the formyl functionality were synthesized using two different methods: a simple multi-step procedure: Vilsmeier–Haack–Arnold reaction (VHA)¹⁷ or through Suzuki coupling.⁵

2.1.1. Synthesis of compounds **5** through Vilsmeier–Haack–Arnold (VHA) reaction

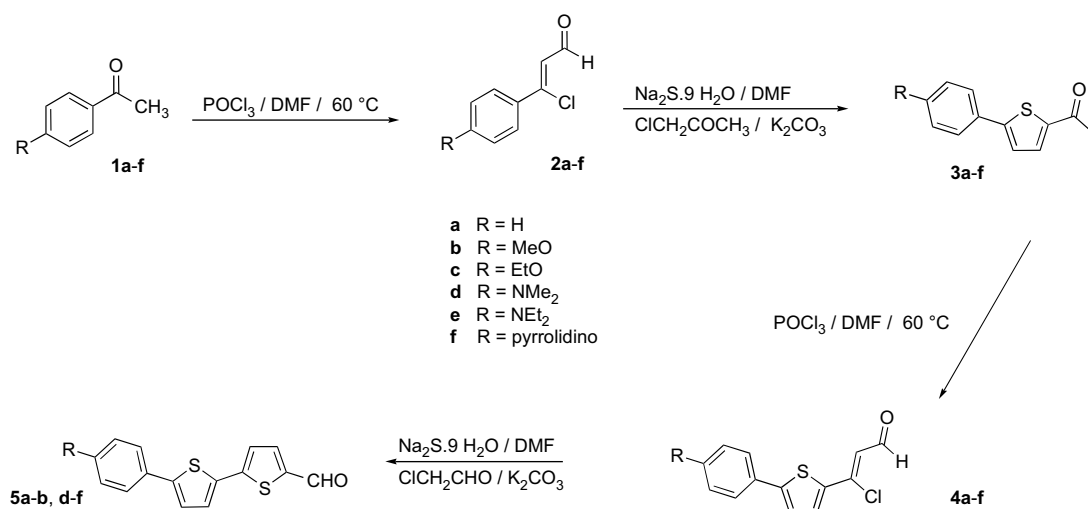
Compounds **5** were first synthesized through a sequence in which the first step was VHA¹⁷ reaction starting from inexpensive and easily available precursors (Scheme 1). The starting acetophenones **1a,b** were commercially available while compounds **1c–f** were prepared according previously published procedures.^{18–21} Therefore, compounds **2** were prepared from acetophenones **1a–f** through Vilsmeier–Haack–Arnold (VHA) reaction to give β -chloro- β -arylacroleins **2a–f** in moderate to excellent yields (40–99%) (Table 1). Compounds **2a,b**,^{17c} **2c**,²² and **2d**^{17c} were described

previously using the same experimental procedure. Compounds **2a–f** were converted to the arylthienyl-ethanones **3a–f** in fair to excellent yields, 23–95%, through condensation with sodium sulfide Na₂S·9H₂O, in DMF in the presence of chloroacetone and base (K₂CO₃) at 60 °C. Compounds **3a**²³ and **3b**²⁴ have been previously reported. Although thiophene **3a**²³ is largely described by palladium catalyzed coupling reaction in the literature, preparation of **3b**²⁴ is only reported by building of the thiophene ring and derivatives **3c–f** remain surprisingly undescribed. The new compounds **3c–f** were prepared by us, in moderate to excellent yields (50–95%). The second VHA reaction on arylthienyl-ethanones **3** gave compounds **4** in fair to excellent yields (10–99%). Finally, the second condensation of sodium sulfide, with compounds **4**, using the same experimental conditions described above gave the 5-formyl-5'-(4-substituted-phenyl)-2,2'-bithiophenes **5** in fair to moderate yields.

Although the very low global yields for the synthesis of aldehydes **5** using the VHA reaction this synthetic route seems to have some interest due to its originality, which lies on the double use of the classical combination of VHA reaction and condensation with sodium sulfide to obtain functionalized aryl-bithiophenes. Even in our case the Vilsmeier–Haack–Arnold reaction were not very successful due to the lower yields, there are several reported examples in which the VHA formylation works very well demonstrating the synthetic potential of this reaction.¹⁷

2.1.2. Synthesis of compounds **5** through Suzuki coupling

Secondly, formyl compounds **5** were synthesized through a Suzuki cross-coupling reaction of commercially available arylboronic acids **6a–d** with 5'-bromo-5-formyl-2,2'-bithiophene **7**. Precursor **7** was obtained from commercial 5-formyl-2,2'-bithiophene by bromination with NBS in DMF in 98% yield.^{11c} The Suzuki coupling reactions were performed in 1,2-dimethoxyethane (DME)



Scheme 1. Synthesis of compounds **2–5** through Vilsmeier–Haack–Arnold reactions.

Table 1
Yields of compounds **2–5**

Entry	R	Compound 2	Yield (%)	Compound 3	Yield (%)	Compound 4	Yield (%)	Compound 5	Yield (%)	Global Yield (%)
1	H	a	40	a	23	a	10	a	22	0.2
2	MeO	b	82	b	77	b	25	b	44	6.9
3	EtO	c	85	c	95	c	50	c	—	—
4	NMe ₂	d	95	d	59	d	99	d	44	24
5	NEt ₂	e	52	e	64	e	70	e	13	3.0
6	Pyrrolidino	f	99	f	50	f	99	f	10	4.9

and aqueous 2 M Na₂CO₃ (2 equiv) under an argon atmosphere and Pd(PPh₃)₄ (6 mol %) was used as palladium catalyst at 80 °C⁵ for 2–24 h (Scheme 2). Formyl derivatives **5** were obtained in good yields 53–80% (Table 2).

Bithiophenes **5** are rarely described in the literature. The preparation of compound **5a** by building of the thiophene ring using a three steps synthetic way is reported in a patent^{25a} but only elemental analyses are given. More recently the synthesis of the same compound has been described through Suzuki coupling of phenyl boronic acid and 5-formyl-5'-iodo-2,2'-bithiophene using different coupling conditions and again no experimental data are reported.^{25b} The synthesis of 5-formyl-5'-(4-*N,N*-dimethylamino-phenyl)-2,2'-bithiophene **5d** has been reported by Mignani et al.^{2a} (overall yield 20% yield) through Negishi coupling between 2,2'-bithiophen-5-yl zinc chloride with 1-bromo-4-*N,N*-dimethylaminobenzene followed by lithiation and reaction with DMF in THF. No experimental details or analytical data about the derivative were given. More recently the same formyl derivative **5d** was prepared by Clays et al.²⁶ in 97% yield, through Suzuki coupling using the same coupling components described by us but slightly different reaction conditions (1 equiv of aldehyde **7**, 1.2 equiv of boronic acid **6d**, (10 mol %) of Pd(PPh₃)₄ and 10 equiv of K₂CO₃, toluene, reflux). In comparison to the method described earlier, compound **5d**, was obtained by us, through our experimental conditions, in a similar yield (64%). Attempts to synthesize compound **5d** using the same experimental procedure described by Clays et al., gave, in our hands, the expected compound but only in 65% yield after 24 h of reflux (Table 2). More recently the synthesis of compound **5e** has been described in a Japanese patent²⁷ through Suzuki coupling using 5-formyl-5'-bromo-2,2'-bithiophene and 4-(*N,N*-diethylamino)phenyl boronic acid as coupling components. Unfortunately, the details concerning the practical procedure are given in Japanese. The formyl derivative **5e** was used as precursor in the preparation of organic electroluminescent materials.

The synthesis of compounds **5** through Vilsmeier–Haack–Arnold reactions gave the title compounds in low yields after four reaction steps. In comparison to the first method described earlier, compounds **5a–d** were prepared by Suzuki coupling in higher yields using only one step, from commercially available reagents, using simple work-up procedures, resulting in good yielding preparation and ease of isolation of these derivatives. Moreover,

compound **5c**, which was not possible to obtain using the VHA reaction was prepared through Suzuki coupling in a good yield (80%).

The structures of compounds **5** were unambiguously confirmed by their analytical and spectral data.

2.2. UV–vis study of formyl-aryl-2,2'-bithiophenes **5**

The electronic spectra of formyl-aryl-2,2'-bithiophenes **5**, recorded in ethanol solutions (10^{−4} M) showed an intense lowest energy charge-transfer absorption band in the UV–vis region. The position of this band depended on the electronic nature of the substituent (H, alkoxy, or *N,N*-dialkylamino) at position 4 of the aryl moiety (Table 3). The reason for the substantial red shift in the investigated compounds **5b–f**, functionalized with donor groups, λ_{max}=397.0–442.0 nm, relative to that of unsubstituted formyl-aryl-2,2'-bithiophene **5a** (λ_{max}=382.5 nm) was the strong inductive and conjugative effect of the alkoxy and *N,N*-dialkylamino substituents at the *para* position of the phenyl ring.

The influence of the strength of the donor group was demonstrated by comparison of the absorption maxima of compounds **5b** and **5e** as the longest wavelength transition was shifted from 397.0 nm in 5-formyl-5'-(4-methoxyphenyl)-2,2'-bithiophene **5b** to 442.0 nm in 5-formyl-5'-(4-*N,N*-diethylaminophenyl)-2,2'-bithiophene **5e** (Table 3, entries 2 and 5, respectively).

The shifts of the absorption maxima were proportional to the intramolecular charge-transfer (ICT) between the electron-releasing and withdrawing group. In general, the stronger the donor and/or acceptor group, the smaller the energy difference between ground and excited states, and the longer the wavelength of absorption.²⁸

At this stage, a comparison could also be made between the UV–vis study of the new 5-formyl-5'-aryl-2,2'-bithiophenes **5** with 5-formyl-5'-alkoxy- and 5-*N,N*-dialkylamino-2,2'-bithiophenes **8**,^{4a} formyl-*N,N*-dialkylamino-terthiophenes **9**,^{4b} and 5-formyl-2-arylthiophenes **10**,⁵ recently reported by us (Fig. 1). The nature of the thiophenic bridge had a clear influence on the absorption bands of compounds **5**, **8**, **9**, and **10**. The obtained results showed that, the substitution of a benzene ring by a thiophene on the π-conjugated bridge, while maintaining the same donor group produced a bathochromic shift on the absorption wavelength maxima (see, for example, the comparison between **10d**, R=NMe₂, λ_{max}=410.0 nm,

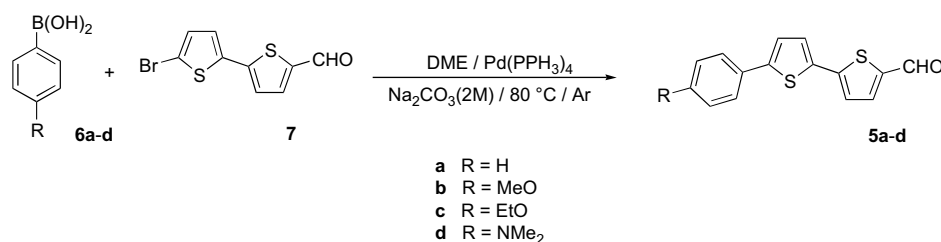
**Scheme 2.** Synthesis of formyl-aryl-bithiophenes **5** through Suzuki coupling.

Table 2Yields of compounds **5** through Suzuki coupling and ¹H NMR, IR, and UV–vis absorption data

Entry	R	Compound 5	Yield (%)	δ_{H} (ppm) ^a	Reaction time (h)	IR ν (cm ⁻¹) ^b	λ_{max} (ϵ) (nm) ^c
1	H	a	78	9.88	2	1654	382.5 (26,775)
2	MeO	b	53	9.87	12	1665	394.5 (27,936)
3	EtO	c	80	9.86	3	1672	395.5 (18,965)
4	NMe ₂	d	64 65 ^d	9.85	24 3 ^d	1657	424.0 (24,538)
5	NEt ₂	e	—	9.85	—	1652	435.5 (26,966)
6	Pyrrolidino	f	—	9.85	—	1645	433.0 (32,976)

^a For the CHO proton for formyl-aryl-bithiophenes **5** (300 MHz, DMSO-*d*₆).^b For the C=O stretching band (recorded in Nujol).^c All the UV–vis spectra were recorded in dioxane.^d Using the experimental procedure reported by Clays et al.²⁶**Table 3**UV–vis absorption data for formyl derivatives **5**, **8**,^{4a} and **10**⁵ in ethanol

Entry	R	Compound 5	λ_{max} (nm)	Compound 8	λ_{max} (nm)	Compound 10	λ_{max} (nm)
1	H	a	382.5	a	—	a	287.0
2	MeO	b	397.0	b	385.0	b	345.0
3	EtO	c	398.0	c	383.0	c	345.0
4	NMe ₂	d	430.5	d	451.0	d	410.0
5	NEt ₂	e	442.0	e	463.0	e	—
6	Pyrrolidino	f	435.0	f	—	f	—

with **8d**, R=NMe₂, λ_{max} =451.0) (Table 3, entry 4) or comparison between **8d** with **9d**, R=NMe₂, λ_{max} =465.5.^{4b} This observation clearly indicates that the incorporation of thiophene units in push–pull compounds enhances their charge-transfer properties. The optical data obtained are not surprising and could be explained having in mind the bathochromic effect of sulfur, the partial decrease of aromatic character of the thiophene heterocycle compared to benzene and also the increase of the π -overlap between the thiophene units.^{4b,29}

The wavelength of maximum absorption for compounds **5** compared to compounds **10** was shifted to longer wavelengths (20.5–95.5 nm) as the number of thiophene units increased, as expected from the increase in conjugation. The same trend was observed also for the formyl-terthiophene derivative **9d** (λ_{max} =465.5 nm) compared to the formyl-bithiophene **8d** (λ_{max} =451.0 nm). In the case of alkoxyphenyl-2,2'-bithiophene derivatives **5a,b** a bathochromic shift of 12–15 nm was also observed in comparison to the alkoxy-2,2'-bithiophenes **8a,b** due to the introduction of a benzene ring on the bithienyl conjugated bridge. On the contrary, comparison of the wavelength of maximum absorption of the *N,N*-dialkylaminophenyl-2,2'-bithiophenes **5d** and **5e** with *N,N*-dialkylamino-2,2'-bithiophenes **8d** and **8e** functionalized with the same donor groups, showed that although compounds **8d,e** contain a smaller π -conjugating system constituted by the bithienyl moiety, the wavelength of their maximum absorption exhibits bathochromic shifts of 21 nm. This experimental result could perhaps be explained by evoking the auxiliary donor effect of the electron-rich thiophene heterocycle^{7,9b,10,30} directly linked to the stronger *N,N*-dialkylamino donor groups, in compounds **8d,e**, and also some loss of planarity of molecules **5d,e** in which the *N,N*-dialkylamino donor groups are linked on 4-position on the benzene ring.

3. Conclusions

In summary, we have achieved the first synthesis of a series of 5-formyl-5'-aryl-2,2'-bithiophenes **5** through two different synthetic strategies: a sequence using Vilsmeier–Haack–Arnold reaction and

Suzuki coupling. As far as we know this is the first time that the double use of the classical combination between VHA reaction and condensation with sodium sulfide was used to synthesize functionalized aryl-bithiophenes. Commercial reagents and simple and convenient procedures were used in the preparation of the mentioned compounds in both synthetic routes.

The formyl-derivatives **5** studied exhibit an absorption band in the UV–vis range influenced by electronic nature of the substituent on the 4-position of the aryl-bithienyl π -conjugated bridge. Compounds **5** revealed also good optical properties compared to similar formyl derivatives **8–10**.

In agreement with previous findings^{4a,b,5,7,9} the new compounds have potential importance in the manufacture of new materials for several optical applications. Therefore, the conjugated formyl derivatives of 5-aryl-bithiophenes **5** will be used in the future, as precursors in the preparation of compounds with stronger electron withdrawing groups, which should exhibit strong NLO properties.^{4a,b,7}

4. Experimental

4.1. General

All melting points were measured on a Gallenkamp melting point apparatus and are uncorrected. TLC analyses were carried out on 0.25 mm thick precoated silica plates (Merck Fertigplatten Kieselgel 60F₂₅₄) and spots were visualized under UV light. Chromatography on silica gel was carried out on Merck Kieselgel (230–240 mesh). IR spectra were determined on a BOMEM MB 104 spectrophotometer using KBr discs or Nujol. UV–vis absorption spectra (200–800 nm) were obtained using a Shimadzu UV/2501PC spectrophotometer. ¹H NMR spectra were recorded on a Varian 300 spectrometer in CDCl₃ at 300 MHz at 25 °C. All chemical shifts are given in parts per million using δ_{H} Me₄Si=0 ppm as reference and *J* values are given in hertz. ¹³C NMR spectra were run in the same instrument at 75.4 MHz using the solvent peak as internal reference (Braga, Portugal). ¹H NMR spectra were also recorded on a AC Bruker 250 MHz spectrometer. ¹³C NMR spectra were run in the same instrument at 62.9 MHz using the solvent peak as internal

reference (Metz, France). Assignments were made by comparison of chemical shifts, peak multiplicities and J values and were supported by spin decoupling-double resonance and bidimensional heteronuclear HMBC and HMQC correlation techniques. Mass spectrometry analyses were performed at the 'C.A.C.T.I.—Unidad de Espectrometría de Masas' at the University of Vigo, Spain. Elemental analyses were carried out on a Leco CHNS 932 instrument.

Acetophenone **1a** and 4-methoxyacetophenone **1b** used as precursors for the synthesis of compounds **5** were purchased from Aldrich and Acros and used as received.

The synthesis of arylacrylaldehydes **2a,b**,^{17c} **2d**,^{17c} and 5-bromo-5'-formyl-2,2'-bithiophene **7**^{11c} was described elsewhere.

4.2. Synthesis of acetophenones 1c–f

4.2.1. 4-Ethoxyacetophenone (1c)

To a solution of 4-hydroxyacetophenone (68 g, 0.5 mol) in 250 ml of DMF were added bromoethane (65.4 g, 0.6 mol) and K_2CO_3 (83 g, 0.6 mol). The mixture was stirred at 60 °C during 1 day, cooled at room temperature and quenched in a mixture of ice and water. The product was filtered and washed with water to afford the 4-ethoxyacetophenone 77 g (94%) as a pale brown solid. Mp 38–39 °C (lit.¹⁸ 34–38 °C). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (t, 3H, $J=5.1$ Hz), 2.52 (s, 3H), 4.07 (q, 2H, $J=5.1$ Hz), 6.95 (d, 2H, 7.5 Hz), 7.90 (d, 2H, $J=7.5$ Hz).

4.2.2. 4-N,N-Dimethylaminoacetophenone (1d)

To a solution of 4-aminoacetophenone (27 g, 0.2 mol) in 200 ml of DMF were added iodomethane (62 g, 0.44 mol) and K_2CO_3 (61 g, 0.44 mol). The mixture was stirred at 60 °C during 1 day, cooled at room temperature and quenched with a mixture of ice and water. The product was filtered and washed with water to afford the 4-N,N-dimethylaminoacetophenone (31 g, 95%) as a white solid. Mp 108–109 °C (lit.¹⁹ 105 °C). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.50 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 6.64 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.86 (d, 2H, $J=7.5$ Hz).

4.2.3. 4-N,N-Diethylaminoacetophenone (1e)

To a solution of 4-aminoacetophenone (20 g, 148 mmol) in 150 ml of DMF were added bromoethane (35.5 g, 326 mmol), K_2CO_3 (50 g, 355 mmol), and KI (27 g, 326 mmol). The mixture was stirred at 60 °C during 1 day, cooled at room temperature and quenched with a mixture of ice and water. The product was filtered and washed with water to afford (32 g, 99%) of 4-N,N-diethylaminoacetophenone as a pale yellow solid. Mp 44–45 °C (lit.²⁰ 47–48 °C). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (t, 6H, $J=7.0$ Hz), 2.49 (s, 3H), 3.39 (q, 4H, $J=7.0$ Hz), 6.60 (d, 2H, 7.2 Hz), 7.82 (d, 2H, $J=7.2$ Hz).

4.2.4. 4-Pyrrolidinoacetophenone (1f)

To a solution of 4-aminoacetophenone (20 g, 148 mmol) in 300 ml of DMF were added 1,4-dichlorobutane (20.7 g, 163 mmol), K_2CO_3 (52 g, 370 mmol), and KI (55 g, 326 mmol). The mixture was stirred at 60 °C during 2 days, cooled at room temperature and quenched with a mixture of ice and water. The product was filtered and washed with water to afford (24 g, 84%) of 4-pyrrolinoacetophenone as a pale orange solid. Mp. 127–128 °C (lit.²¹ 134–135 °C). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (q, 4H, $J=6.7$ Hz), 2.49 (s, 3H), 3.33 (q, 4H, $J=6.7$ Hz), 6.48 (d, 2H, 7.0 Hz), 7.84 (d, 2H, $J=7.0$ Hz). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 25.4, 25.7, 47.8, 111.8, 126.6, 130.2, 151.0, 196.2.

4.3. General procedure for the Vilsmeier–Haack–Arnold reaction of acetophenones 1 to give β -chloro β -aryl propenal 2

$POCl_3$ (17 ml, 182 mmol) was slowly added to DMF (20 ml, 255 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred for 10 min at 0 °C.

After this time a solution of acetophenones **1** (148 mmol) in DMF (150 ml) was added dropwise with stirring. The reaction mixture was then heated 3 h at 60 °C. The solution cooled at room temperature was then poured slowly into a sodium acetate aqueous solution (10%). The pH was adjusted at 4 with sodium acetate. The solid obtained was filtered and washed with water to afford compounds **2a–f**, which were used in the next reaction step without further purification.

4.3.1. β -Chloro- β -(4-ethoxyphenyl)-propenal (2c)

Orange solid (85%). Mp 40–41 °C (lit.²² 44 °C). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 4.1 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 6.8 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.3 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 10.1 (d, 1H, $J=7.0$ Hz). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 14.6, 63.7, 114.4, 122.3, 130.5, 152.2, 162.1, 191.5.

4.3.2. β -Chloro- β -(4-N,N-diethylaminophenyl)-propenal (2e)

Orange solid (52%). Mp 80–81 °C. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16 (t, 6H, $J=7.1$ Hz), 3.43 (q, 4H, $J=7.1$ Hz), 6.54 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 6.63 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.65 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 10.12 (d, 1H, $J=7.5$ Hz). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 12.2, 45.3, 111.6, 119.7, 129.2, 132.0, 149.7, 152.7, 191.6.

4.3.3. β -Chloro- β -(4-pyrrolidinophenyl)-propenal (2f)

Green solid (99%). Mp 120–121 °C. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.03 (q, 4H, $J=3.4$ Hz), 3.36 (t, 4H, $J=3.4$ Hz), 6.55 (d, 2H, $J=8.9$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J=8.9$ Hz), 10.13 (d, 1H, $J=7.0$ Hz). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 25.4, 47.6, 111.9, 119.0, 121.0, 113.9, 150.3, 153.4, 191.6.

4.4. General procedure for the synthesis of arylthienyl-ethanones 3a–f

To a solution of $Na_2S \cdot 9H_2O$ (30.5 g, 127 mmol) and DMF (200 ml) was added β -chloroacroleine (127 mmol). The mixture was stirred at 60 °C during 2 h. Chloroacetone (11.7 g, 127 mmol) was added rapidly and the reaction was stirred during 3 h at 60 °C. K_2CO_3 (17.6 g, 127 mmol) was dissolved in water (1 ml) and added to the reaction. The mixture was stirred during 10 min at 60 °C, cooled at room temperature and quenched in water. The solid obtained was filtered and the crude product was washed with water and recrystallized from ethanol.

4.4.1. 1-(5-Phenylthiophen-2-yl)ethanone (3a)

Dark brown solid (23%). Mp 101–102 °C (lit.²³ 109–110 °C). IR (Nujol) ν 1650 (C=O), 1531, 1274, 1087, 1074, 999, 966, 926, 909, 843, 808, 757, 720, 688, 661, 641, 611, 590 cm^{-1} . 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.54 (s, 3H), 7.32 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.41 (m, 3H), 7.64 (m, 2H), 7.66 (d, 1H, $J=4.0$ Hz). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 26.0, 123.3, 125.7, 128.5, 128.6, 132.8, 132.9, 142.5, 152.3, 190.1.

4.4.2. 1-(5-(4-Methoxyphenyl)thiophen-2-yl)ethanone (3b)

Dark brown solid (77%). Mp 156–157 °C (lit.²⁴ 150–152 °C). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.55 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.95 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J=3.9$ Hz). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 44.2, 56.5, 111.2, 120.2, 121.0, 127.3, 133.8, 140.6, 147.3, 155.7, 190.2.

4.4.3. 1-(5-(4-Ethoxyphenyl)thiophen-2-yl)ethanone (3c)

Dark brown solid (95%). Mp 117–118 °C. IR (Nujol) ν 1651 (C=O), 1603, 1571, 1533, 1509, 1311, 1083, 1034, 962, 921, 893, 838, 797, 748, 723, 695, 642, 628, 610, 591, 535 cm^{-1} . 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (t, 3H, $J=3.1$ Hz), 2.59 (s, 3H), 4.07 (q, 2H, $J=3.1$ Hz), 6.91 (d, 2H, $J=8.85$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J=3.95$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J=8.85$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J=3.95$ Hz). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 12.5, 26.3, 44.4, 111.4, 120.2, 121.0, 127.5, 133.9, 140.3, 148.3, 154.6, 190.3. MS (EI) m/z

(%): 246 (M^+ , 75), 231 (30), 218 (20), 203.0 (100), 189 (10), 175 (11), 147 (11), 131 (12), 121 (5), 102 (7). HRMS: m/z (EI) for $C_{14}H_{14}O_2S$ calcd 246.0715; found: 246.0712.

4.4.4. 1-(5-(4-*N,N*-Dimethylaminophenyl)thiophen-2-yl)ethanone (**3d**)

Dark brown solid (59%). Mp 124–125 °C. IR (Nujol) ν 1699 (C=O), 1650, 1601, 1515, 1354, 1270, 1194, 1155, 1093, 1077, 1033, 1014, 961, 922, 899, 813, 769, 747, 735, 724, 685, 633, 609 cm^{-1} . 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.53 (s, 3H), 3.02 (s, 6H), 6.70 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.53 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J=4.0$ Hz). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 47.6, 55.2, 112.0, 120.5, 121.0, 127.6, 134.2, 140.0, 148.3, 154.8, 190.2. MS (EI) m/z (%): 245 (M^+ , 100), 230 (60), 202 (40), 158 (55). HRMS: m/z (EI) for $C_{14}H_{15}NOS$ calcd 245.0874; found: 245.0871.

4.4.5. 1-(5-(4-*N,N*-Diethylaminophenyl)thiophen-2-yl)ethanone (**3e**)

Dark brown solid (64%). Mp 90–91 °C. IR (Nujol) ν 1651 (C=O), 1608, 1517, 1290, 1231, 1193, 1168, 1090, 1064, 1035, 1008, 963, 945, 922, 869, 813, 798, 722, 614, 514 cm^{-1} . 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (t, 6H, $J=5.47$ Hz), 2.52 (s, 3H), 3.38 (q, 4H, $J=5.47$ Hz), 6.65 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.12 (d, 1H, $J=4$ Hz), 7.50 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J=4$ Hz). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 25.4, 26.3, 47.5, 112.0, 120.4, 120.9, 127.5, 133.5, 140.3, 149.4, 153.8, 190.4. MS (EI) m/z (%): 273 (M^+ , 39), 258 (100), 230 (30). HRMS: m/z (EI) for $C_{16}H_{19}NOS_2$ calcd 273.1187; found: 273.1192.

4.4.6. 1-(5-(4-Pyrrolidinophenyl)thiophen-2-yl)ethanone (**3f**)

Dark brown solid (50%). Mp 198–199 °C. IR (Nujol) ν 1643 (C=O), 1605, 1536, 1519, 1483, 1316, 1288, 1249, 1229, 1214, 1183, 1119, 1087, 1030, 1006, 969, 955, 921, 894, 862, 815, 809, 862, 697, 666, 609, 596, 521 cm^{-1} . 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.03 (qu, 4H, $J=2.5$ Hz), 2.53 (s, 3H), 3.33 (t, 4H, $J=2.5$ Hz), 6.55 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J=5$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J=5$ Hz). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 25.4, 26.3, 47.5, 111.7, 120.4, 120.9, 127.3, 133.9, 140.3, 148.4, 154.8, 190.2. MS (EI) m/z (%): 271 (M^+ , 100), 270 (80), 228 (25), 215 (25), 184 (11). HRMS: m/z (EI) for $C_{16}H_{17}NOS$ calcd 271.1031; found: 271.1032.

4.5. General procedure for the Vilsmeier–Haach–Arnold reaction of ethanones **3a–f** to give β -chloro- β -arylthienyl-propenal **4a–f**

$POCl_3$ (17 ml, 182 mmol) was slowly added to DMF (20 ml, 255 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred for 10 min at 0 °C. After this time a solution of acetophenones **1** (148 mmol) in DMF (150 ml) was added dropwise with stirring. The reaction mixture was then heated 3 h at 60 °C. The solution cooled at room temperature was then poured slowly into a sodium acetate aqueous solution (10%). The pH was adjusted at 4 with sodium acetate. The solid obtained was filtered and washed with water to afford compounds **4**, which were used in the next reaction step without further purification.

4.5.1. β -Chloro- β -(5-phenylthiophen-2-yl)-propenal (**4a**)

Dark brown solid (10%). Mp 105–106 °C. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 6.59 (d, 1H, $J=6.9$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.41 (m, 3H), 7.64 (m, 3H), 10.16 (d, 1H, $J=6.9$ Hz). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 115.5, 122.2, 123.1, 126.4, 127.5, 132.6, 137.4, 145.2, 151.3, 161.3, 190.3.

4.5.2. β -Chloro- β -(5-(4-methoxyphenyl)thiophen-2-yl)-propenal (**4b**)

Dark brown solid (25%). Mp 126–127 °C. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.83 (s, 3H), 6.55 (d, 1H, $J=6.9$ Hz), 6.96 (d, 2H, $J=8.8$ Hz),

7.20 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 10.12 (d, 1H, $J=6.9$ Hz). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 57.5, 115.6, 121.2, 123.1, 126.2, 127.5, 132.5, 137.5, 145.0, 151.2, 160.0, 191.2.

4.5.3. β -Chloro- β -(5-(4-ethoxyphenyl)thiophen-2-yl)-propenal (**4c**)

Dark brown solid (50%). Mp 120–121 °C. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (t, 3H, $J=2.4$ Hz), 3.84 (q, 2H, $J=2.4$ Hz), 6.36 (d, 1H, $J=6.9$ Hz), 6.73 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.34 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 9.93 (d, 1H, $J=6.9$ Hz). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 14.6, 63.3, 115.3, 121.0, 123.8, 126.4, 127.2, 132.3, 137.8, 145.0, 151.2, 160.0, 191.3.

4.5.4. β -Chloro- β -(5-(4-*N,N*-dimethylaminophenyl)thiophen-2-yl)-propenal (**4d**)

Dark brown solid (99%). Mp 74–75 °C. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.00 (s, 6H), 6.04 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 6.65 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.03 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.49 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 10.12 (d, 1H, $J=7.5$ Hz). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 55.4, 114.6, 120.6, 122.7, 125.6, 127.0, 132.1, 137.0, 144.5, 150.6, 160.4, 190.7.

4.5.5. β -Chloro- β -(5-(4-*N,N*-diethylaminophenyl)thiophen-2-yl)-propenal (**4e**)

Dark brown solid (70%). Mp 74–75 °C. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (t, 6H, $J=6.75$ Hz), 3.83 (q, 4H, $J=6.75$ Hz), 6.32 (d, 1H, $J=6.92$ Hz), 6.69 (d, 2H, $J=8.82$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J=4.05$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J=8.82$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J=4.05$ Hz), 9.88 (d, 1H, $J=6.92$ Hz). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 25.5, 43.6, 111.5, 119.3, 120.4, 127.2, 132.6, 134.9, 144.7, 148.4, 152.5, 160.3, 190.7.

4.5.6. β -Chloro- β -(5-(4-(pyrrolidino)phenyl)thiophen-2-yl)-propenal (**4f**)

Dark brown solid (99%). Mp 115–116 °C. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.00 (q, 4H, $J=3.6$ Hz), 3.30 (t, 4H, $J=3.6$ Hz), 6.51 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 6.55 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J=4.1$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J=4.1$ Hz), 10.10 (d, 1H, $J=7.0$ Hz). ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 25.3, 44.3, 111.6, 120.5, 122.6, 127.0, 127.5, 128.1, 133.8, 136.9, 146.8, 147.6, 191.5.

4.6. General procedure for the synthesis of 5-formyl-5'-aryl-2,2'-bithiophenes **5a–f**

To a solution of $Na_2S \cdot 9H_2O$ (30.5 g, 127 mmol) and DMF (200 ml) was added β -chloroacroleine (127 mmol). The mixture was stirred at 60 °C during 2 h. Chloroacetaldehyde (11.7 g, 127 mmol) was added rapidly and the reaction was stirred during 3 h at 60 °C. K_2CO_3 (17.6 g, 127 mmol) was dissolved in water (1 l) and added to the reaction. The mixture was stirred during 10 min at 60 °C, cooled at room temperature and quenched in water. The mixture was filtered and the crude was washed with water. The solid was recrystallized from ethanol and purified through column chromatography on silica with increasing amounts of dichloromethane in light petroleum as eluent.

4.6.1. 5-Formyl-5'-phenyl-2,2'-bithiophene (**5a**)²⁵

Brown solid (22%). Mp 119–120 °C. UV (dioxane): λ_{max} nm (ϵ , $M^{-1} cm^{-1}$) 382.5 (26,609). IR (Nujol) ν 1654 (C=O), 1546, 1516, 1300, 1229, 1152, 1100, 1077, 1052, 1027, 998, 955, 906, 813, 798, 755, 723, 699, 687, 668, 627, 598, 580, 546 cm^{-1} . 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.38 (m, 1H, 4''-H), 7.44 (m, 2H, 3''-H and 5''-H), 7.55 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 4-H), 7.59 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 3'-H), 7.62 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 3-H), 7.72 (m, 2H, 2''-H and 6''-H), 8.00 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 4'-H), 9.88 (s, 1H, CHO). ^{13}C NMR (75.4 MHz, $DMSO-d_6$) δ 125.2, 125.3, 125.4, 128.2, 128.4, 129.2, 132.7, 134.2, 139.2, 141.2, 145.0, 145.3, 183.8. MS (EI) m/z (%): 270 (M^+ , 45), 241 (6), 213 (12), 197 (16), 185 (16), 129

(26), 97 (35), 95 (29), 83 (38), 81 (64), 69 (100). HRMS: m/z (EI) for $C_{15}H_{10}OS_2$ calcd 270.0173; found: 270.0170.

4.6.2. 5-Formyl-5'-(4-methoxyphenyl)-2,2'-bithiophene (**5b**)

Orange solid (44%). Mp 134–135 °C. UV (dioxane): $\lambda_{\max}$ nm (ϵ , $M^{-1} cm^{-1}$) 394.5 (27,936), inf. 323.5 (4816). IR (Nujol) ν 1665 (C=O), 1606, 1571, 1548, 1522, 1504, 1417, 1309, 1287, 1255, 1226, 1213, 1179, 1113, 1051, 1027, 958, 830, 795, 753, 722, 697, 669, 629, 594 cm^{-1} . 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.79 (s, 3H, OCH₃), 7.00 (d, 2H, $J=9.0$ Hz, 3''-H and 5''-H), 7.45 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 4-H), 7.51 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 3'-H), 7.57 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 3-H), 7.63 (d, 2H, $J=9.0$ Hz, 2''-H and 6''-H), 7.98 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 4'-H), 9.87 (s, 1H, CHO). ^{13}C NMR (75.4 MHz, DMSO- d_6) δ 55.3, 79.2, 114.7, 124.1, 124.8, 125.5, 126.9, 128.3, 133.1, 139.3, 145.2, 145.6, 159.5, 183.8. MS (EI) m/z (%): 301 (M^+ , 100), 288 (33), 239 (30), 197 (60). HRMS: m/z (EI) for $C_{16}H_{12}O_2S_2$ calcd 301.03515; found: 301.03501. Anal. Calcd for $C_{16}H_{12}O_2S_2$: C, 63.97; H, 4.03; S, 21.35. Found: C, 63.64; H, 3.99; N, 11.47; S, 20.57.

4.6.3. 5-Formyl-5'-(4-*N,N*-dimethylaminophenyl)-2,2'-bithiophene (**5d**)^{2a,26}

Orange solid (44%). Mp 228–230 °C (lit²⁶ 228–230 °C). UV (dioxane): $\lambda_{\max}$ nm (ϵ , $M^{-1} cm^{-1}$) 424.0 (24,538), 322.0 (10,448), inf. 352.0 (6375). IR (Nujol) ν 1657 (C=O), 1644, 1606, 1553, 1546, 1526, 1507, 1326, 1293, 1230, 1171, 1139, 1071, 1051, 1005 cm^{-1} . 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.94 (s, 6H, (CH₃)₂N), 6.74 (d, 2H, $J=9.0$ Hz, 3''-H and 5''-H), 7.34 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 4-H), 7.47 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 3'-H), 7.51 (d, 2H, $J=9.0$ Hz, 2''-H and 6''-H), 7.54 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 3-H), 7.97 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 4'-H), 9.84 (s, 1H, CHO). ^{13}C NMR (75.4 MHz, DMSO- d_6) δ 39.8, 112.3, 120.4, 122.3, 124.2, 126.4, 128.2, 131.5, 139.3, 140.4, 146.0, 146.6, 150.3, 183.5. MS (EI) m/z (%): 313 (M^+ , 39), 236 (29), 155 (22), 129 (22), 127 (35), 111 (60), 98 (47), 97 (99), 95 (78), 83 (100), 81 (84), 71 (80). HRMS: m/z (EI) for $C_{19}H_{19}NOS_2$ calcd 313.0595; found: 313.0582. Anal. Calcd for $C_{19}H_{19}NOS_2$: C, 65.14; H, 4.82; N, 4.47; S, 20.46. Found: C, 65.32; H, 4.72; N, 4.54; S, 20.14.

4.6.4. 5-Formyl-5'-(4-*N,N*-diethylaminophenyl)-2,2'-bithiophene (**5e**)²⁷

Red solid (13%). Mp 158–160 °C. UV (dioxane): $\lambda_{\max}$ nm (ϵ , $M^{-1} cm^{-1}$) 435.5 (26,966), 325.5 (11,803), inf. 357.5 (6391). IR (Nujol) ν 1652 (C=O), 1601, 1555, 1524, 1505, 1269, 1227, 1196, 1156, 1096, 1072, 1049, 1003, 877, 815, 796, 750, 738, 733, 693, 661, 631 cm^{-1} . 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.1 (t, 6H, $J=6.9$ Hz, CH₃–CH₂–N), 3.35 (q, 2H, $J=6.9$ Hz, CH₃–CH₂–N), 6.68 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, 3''-H and 5''-H), 7.30 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 4-H), 7.47 (m, 3H, 2''-H, 6''-H and 3'-H), 7.53 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 3-H), 7.97 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 4'-H), 9.85 (s, 1H, CHO). ^{13}C NMR (75.4 MHz, DMSO- d_6) δ 12.4, 43.6, 111.5, 119.4, 121.9, 124.1, 126.7, 128.3, 131.1, 139.3, 140.3, 146.1, 146.8, 147.5, 183.5. MS (EI) m/z (%): 341 (M^+ , 60), 326 (100), 312 (4), 297 (54), 224.0 (13), 155.1 (12), 127.1 (34). HRMS: m/z (EI) for $C_{19}H_{19}NOS_2$ calcd 341.0908; found: 341.0907. Anal. Calcd for $C_{19}H_{19}NOS_2$: C, 66.83; H, 5.61; N, 4.10; S, 18.78. Found: C, 66.92; H, 5.45; N, 4.19; S, 18.72.

4.6.5. 5-Formyl-5'-(4-pyrrolidinophenyl)-2,2'-bithiophene (**5f**)

Dark brown solid (10%). Mp 228–229 °C. UV (dioxane): $\lambda_{\max}$ nm (ϵ , $M^{-1} cm^{-1}$) 433.0 (32,976), 326.5 (12,716), inf. 355.0 (8647). IR (Nujol) ν 1645 (C=O), 1605, 1553, 1541, 1525, 1318, 1280, 1248, 1225, 1184, 1163, 969, 951, 925, 877, 809, 792, 750, 723, 699, 682, 663, 637, 629 cm^{-1} . 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.96 (m, 4H, CH₂–CH₂–N), 3.26 (m, 4H, CH₂–CH₂–N), 6.59 (d, 2H, $J=9.0$ Hz, 3''-H and 5''-H), 7.32 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 4-H), 7.46 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 3'-H), 7.51 (d, 2H, $J=9.0$ Hz, 2''-H and 6''-H), 7.53 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 3-H), 7.97 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, 4'-H), 9.85 (s, 1H, CHO). ^{13}C NMR (75.4 MHz, DMSO- d_6) δ 24.9, 47.2, 111.9, 119.7, 121.9, 124.1, 126.5, 128.3, 131.1, 139.3, 140.3, 146.1, 147.0, 147.6, 183.5. MS (EI) m/z (%): 339 (M^+ , 21), 338 (10), 311

(7), 257 (17), 236 (26), 155 (26), 137 (23), 127 (34), 111 (48), 98 (42), 97 (91), 83 (100), 69 (91). HRMS: m/z (EI) for $C_{19}H_{17}NOS_2$ calcd 339.0752; found: 339.0752.

4.7. General procedure for the synthesis of aldehydes **5** through Suzuki coupling

5-Bromo-5'-formyl-2,2'-bithiophene **7** (0.25 mmol, 67 mg) was coupled to boronic acids **6a–d** (0.33 mmol) in a mixture of DME (4 ml), aqueous 2 M Na₂CO₃ (0.2 ml) and Pd(PPh₃)₄ (6 mol %) at 80 °C under nitrogen. The reactions were monitored by TLC, which determined the different reaction times (2–24 h). After cooling, the mixture was filtered. Ethyl acetate and a saturated solution of NaCl were added and the phases were separated. The organic phase was washed with water (3×10 ml) and with a solution of NaOH (10%) (1×10 ml). The organic phase obtained was dried (MgSO₄), filtered, and solvent removed to give a crude mixture, which was submitted to column chromatography on silica with increasing amounts of ether in light petroleum as eluent to afford the coupled products **5**.

4.7.1. 5-Formyl-5'-phenyl-2,2'-bithiophene (**5a**)

Yellow solid (78%). Mp 116–117 °C. Other analytical data were identical to those described above for the same compound.

4.7.2. 5-Formyl-5'-(4-methoxyphenyl)-2,2'-bithiophene (**5b**)

Yellow solid (53%). Mp 156–157 °C. Other analytical data were identical to those described above for the same compound.

4.7.3. 5-Formyl-5'-(4-ethoxyphenyl)-2,2'-bithiophene (**5c**)

Yellow solid (80%). Mp 140–141 °C. UV (dioxane): $\lambda_{\max}$ nm (ϵ , $M^{-1} cm^{-1}$) 395.5 (18,965), 323.5 (6220). IR (Nujol) ν 1672 (C=O), 1604, 1570, 1549, 1522, 1504, 1400, 1310, 1284, 1254, 1224, 1212, 1181, 1118, 1048, 958, 921, 881, 835, 830, 795, 753, 670 cm^{-1} . 1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 4.06 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 7.00 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.45 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 9.86 (s, 1H, CHO). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl₃) δ 14.5, 63.2, 115.1, 123.9, 124.7, 125.3, 126.9, 128.1, 133.0, 139.2, 140.8, 145.3, 145.6, 158.8, 183.7. HRMS: m/z (EI) for $C_{17}H_{14}O_2S_2$ calcd 314.0435; found: 314.0440.

4.7.4. 5-Formyl-5'-(4-*N,N*-dimethylaminophenyl)-2,2'-bithiophene (**5d**)

Orange solid (64%). Mp 226–227. Other analytical data were identical to those described above for the same compound.

Acknowledgements

Thanks are due to the *Fundação para a Ciência e Tecnologia* (Portugal) for financial support through Centro de Química—Universidade do Minho and through project PTDC/QUI/66251/2006. The authors are also indebted to bilateral program Acções Integradas Luso-Francesas/CRUP-CPU, for the bilateral agreements numbers F-36/06 and F-37/08. C.H. acknowledges the l'Université Paul Verlaine–Metz for a travel grant.

References and notes

- (a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Bird, C. W., Ed.; Pergamon: Oxford, 1996; Vol. 2, p 1; (b) Lescot, E.; Buu-Hoi Ng, Ph.; Xuong, N. D. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3234; (c) Meth-Cohn, O.; Ashton, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2749; (d) Raimundo, J.-M.; Blanchard, P.; Frère, P.; Mercier, N.; Ledoux-Rak, I.; Hierle, R.; Roncali, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1507; (e) Raimundo, J.-M.; Blanchard, P.; Gallego-Planas, N.; Frère, P.; Mercier, N.; Ledoux-Rak, I.; Hierle, R.; Roncali, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 205; (f) Parakka, J. P.; Cava, M. P. *Tetrahedron* **1995**, 51, 2229; (g) Kromer, J.; Bauerle, P. *Tetrahedron* **2001**, 57, 3785; (h) Wei, Y.; Wang, B.; Wang, W.; Tian, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 665.

2. (a) Mignani, G.; Leising, F.; Meyrueix, R.; Samson, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4743; (b) Kim, D. S. H. L.; Ashendel, C. L.; Zhou, Q.; Chang, C.; Lee, E.-S.; Chang, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2295; (c) Chan, H. S. O.; Choon, S. *Prog. Polym. Sci.* **1998**, *23*, 1167; (d) Blockhuys, F.; Hoefnagels, R.; Peten, C.; Alsenoy, C. V.; Geise, H. J. *J. Mol. Struct.* **1999**, 485–486, 87.
3. (a) For some examples see: Mapathy, P.; Budhkar, A. P.; Dorai, C. S. *Ind. J. Chem.* **1986**, *63*, 714; (b) Toba, M.; Takeoka, Y.; Rikukawa, M.; Sanui, K. *Synthetic Met.* **2005**, *152*, 197; (c) Turbiez, M. P.; Frère, P.; Roncali, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3045; (d) Lukevics, E.; Ignatovich, L.; Sleiksha, I.; Shestakova, I.; Domrachova, I.; Popelis, J. *Appl. Organomet. Chem.* **2005**, *19*, 1109; (e) Zheng, C.; Pu, S.; Xu, J.; Luo, M.; Huang, D.; Shea, L. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5437; (f) Qi, T.; Liu, Y.; Qiu, W.; Zhang, H.; Gao, X.; Liu, Y.; Lu, K.; Du, C.; Yua, G.; Zhua, D. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 1131; (g) Hammond, S. R.; Clot, O.; Firestone, K. A.; Bale, D. H.; Lao, D.; Haller, M.; Phelan, G. D.; Carlson, B.; Jen, A. K.-Y.; Reid, P. J.; Dalton, L. R. *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 3425; (h) Qin, P.; Zhu, H.; Edvinsson, T.; Boschloo, G.; Hagfeldt, A.; Sun, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8570; (i) Zajac, M.; Hrobárik, P.; Magdolen, P.; Foltínová, P.; Zahradník, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10605; (j) Cornelis, D.; Peeters, H.; Zrig, S.; Andrioletti, B.; Rose, E.; Verbiest, T.; Koeckelberghs, G. *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 2133.
4. (a) Raposo, M. M. M.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4891; (b) Raposo, M. M. M.; Fonseca, A. M. C.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4071.
5. Costa, S. P. G.; Batista, R. M. F.; Cardoso, P.; Belsey, M.; Raposo, M. M. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *17*, 3938.
6. Raposo, M. M. M.; Sousa, A. M. R. C.; Fonseca, A. M. C.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3493.
7. Raposo, M. M. M.; Sousa, A. M. R. C.; Kirsch, G.; Ferreira, F.; Belsey, M.; Matos Gomes, E.; Fonseca, A. M. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3681.
8. Fonseca, A. M. C.; Raposo, M. M. M.; Sousa, A. M. R. C.; Kirsch, G.; Beley, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *21*, 4361.
9. (a) Batista, R. M. F.; Costa, S. P. G.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2825; (b) Batista, R. M. F.; Costa, S. P. G.; Malheiro, E. L.; Belsey, M.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4258; (c) Pina, J.; Seixas de Melo, J.; Burrows, H. D.; Batista, R. M. F.; Costa, S. P. G.; Raposo, M. M. M. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 8574.
10. Batista, R. M. F.; Costa, S. P. G.; Belsley, M.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9842.
11. (a) Costa, S. P. G.; Oliveira, E.; Lodeiro, C.; Raposo, M. M. M. *Sensors* **2007**, *7*, 2096; (b) Costa, S. P. G.; Oliveira, E.; Lodeiro, C.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5258; (c) Costa, S. P. G.; Batista, R. M. F.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9733.
12. (a) Batista, R. M. F.; Oliveira, E.; Costa, S. P. G.; Lodeiro, C.; Raposo, M. M. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3201.
13. (a) Batista, R. M. F.; Costa, S. P. G.; Lodeiro, C.; Belsley, M.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9230; (b) Batista, R. M. F.; Costa, S. P. G.; Belsley, M.; Raposo, M. M. M. *Dyes Pigments* **2009**, *80*, 329.
14. Batista, R. M. F.; Oliveira, E.; Nuñez, C.; Costa, S. P. G.; Lodeiro, C.; Raposo, M. M. M. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, doi:10.1002/poc.1440
15. (a) Batista, R. M. F.; Oliveira, E.; Costa, S. P. G.; Lodeiro, C.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6575; (b) Pedras, B.; Fernandes, L.; Rodriguez, L.; Raposo, M. M. M.; Capelo, J. L.; Lodeiro, C. *Inorg. Chem. Commun.* **2009**, *12*, 79–85.
16. Raposo, M. M. M.; Kirsch, G. *Heterocycles* **2001**, *55*, 1487.
17. (a) Arnold, Z.; Zemlicka, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 2385; (b) Cagniant, P.; Cagniant, D.; Paquer, D.; Kirsch, G. Thiophene and its Derivatives. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Gronowitz, S., Ed.; John Wiley & Sons: New York, NY, 1986; Vol. 44, p 129; (c) Kirsch, G.; Prim, D.; Leising, F.; Mignani, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 1005; (d) Reichardt, C. *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 609.
18. Karger, M. H.; Mazur, Y. *J. Org. Chem.* **1971**, *86*, 532.
19. Badera, H.; Hansen, A. R.; McCarty, F. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2319.
20. Kauffman, J. M.; Moyna, G. *J. J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 839.
21. Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5164.
22. Satya, P.; Mukta, G.; Rajive, G. *Synthetic Commun.* **2002**, *32*, 3541.
23. (a) Hassan, J.; Hathroubi, C.; Gozzi, C.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7845; (b) Kohta, S.; Kashinath, D.; Lahiri, K.; Sunoj, R. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4003; (c) Bai, L.; Zhang, Y.; Wang, J.-X. *QSAR Comb. Sci.* **2004**, *23*, 875; (d) Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302.
24. Meslin, J. C.; N'Guessan, Y. T.; Quiniou, H.; Tonnard, F. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2679.
25. (a) Burkart, S. E.; Phillips, R. B.; Roush, D. M. World Patent 8,605,949, 1986; *Chem. Abstr.* **1986**, *106*, 98155j; (b) Zhong, Y. L.; Loh, K. P.; Midya, A.; Chen, Z.-K. *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 3137.
26. Quist, F.; Vande Velve, C. M. L.; Didier, D.; Teshome, A.; Clays, K.; Sergeyev, S. *Dyes Pigments* **2008**, doi:10.1016/j.dyepig.2008.10.004
27. Sato, W.; Nakai, T.; Yoneyama, T. JP Patent 2,004,155,665, 2004; *Chem. Abstr.* **2004**, *141*, 14248.
28. Oliva, M. M.; Casado, J.; Raposo, M. M. M.; Fonseca, A. M. C.; Hartmann, H.; Hernandez, V.; Navarrete, J. T. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7509.
29. See, for example: (a) Effenberger, F.; Wurthner, F.; Steybe, F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2082; (b) Eckert, K.; Schroder, A.; Hartmann, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1327.
30. (a) Varanasi, P. R.; Jen, A. K.-Y.; Chandrasekhar, J.; Namboothiri, I. N. N.; Rathna, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12443; (b) Bradamante, S.; Facchetti, A.; Pagani, G. A. *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 514; (c) Breitung, E. M.; Shu, C.-F.; McMahon, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1154.