

SÉLÉNOLOQUINOLÉINES ET AUTRES DÉRIVÉS* D'AMINO BENZO[b]SÉLÉNOPHÈNES

GEORGES MARÉCHAL^a, LEON CHRISTIAENS^a, MARCEL RENSON^a et
PIERRE JACQUIGNON^b

^a Université de Liège,

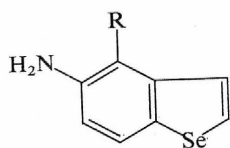
Institut de Chimie Organique, 4000 Liège, Sart-Tilman, Belgique et

^b Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 911 90 Gif-sur-Yvette, France

Manuscrit reçu le 12. septembre 1977

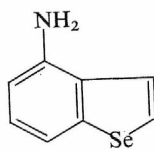
Nous étudions la préparation des sélénoloquinoléines; la formation des différents isomères est examinée au cours de diverses réactions chimiques d'accès au noyau quinoléine; des molécules de type benzacridine et benzocarbazole ont également été synthétisées.

Nous avons décrit antérieurement les méthodes de préparation des amino-4, -5, -6 et -7 benzo[b]sélénophènes (BbSe), des méthyl-2 et méthyl-3 amino-5 benzo[b]sélénophènes²⁻⁴, puis du diamino -4,5 benzo[b]sélénophène⁵, enfin dans l'optique générale de l'examen des relations structure-activité dans le domaine de la cancérogénèse chimique, nous avons élaboré quelques molécules sélénées appartenant au groupe des benzacridines issues de l' amino-5 benzo[b]sélénophène⁶ (Ia).

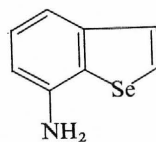


I

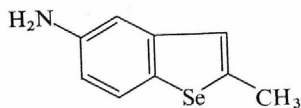
Ia; R = H
Ib; R = Br



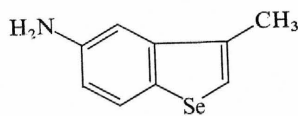
II



III



IV



V

* Partie LXXXVI dans la série Composés cancérogènes azotes. Partie LXXXV ref.¹.

Dans le présent travail bien que nous décrivions quelques composés supplémentaires dans la famille précitée, nous nous sommes surtout attachés à préparer des sélénoquinoléines substituées ou non; en effet aucun composé de cette catégorie n'a jamais été décrit jusqu'à ce jour.

Pour ces synthèses nous avons fait appel à diverses réactions de formation du noyau quinoléine, réaction de Beyer-Combes^{7,8}, Skraup⁹, Conrad-Limpach¹⁰, Doebner¹¹, Pfitzinger¹². Du point de vue de cette formation si pour les amino-4 (*II*) et amino-7 benzo[*b*]sélénoéphènes (*III*) le site de la cyclisation ne souffre aucune ambiguïté, il n'en est pas de même pour les méthyl-2 et méthyl-3 amino-5 benzo[*b*]sélénoéphènes et surtout pour l'amino-5 benzo[*b*]sélénoéphène *III* et *IV* molécule sur lesquelles la cyclisation peut se faire en -4 ou en -6. Dans le but de lever si possible le doute sur cette alternative nous avons examiné le résultat de chacune des réactions citées plus haut en accordant toutefois une attention particulière à la réaction de Beyer-Combes qui conduit à des diméthyl quinoléines.

Réaction de Beyer-Combes

Dans cette synthèse le stade intermédiaire de la cyclisation est un composé de structure anile; c'est à cette substance isolée, que nous avons appliqué sept techniques de cyclisation différentes: acide sulfurique, acide fluorhydrique à 40%, acide acétique saturé de ClH ou contenant 40% de BrH, acide polyphosphorique, éther saturé de ClH, acide iodhydrique; toutefois dans certains cas nous n'avons pas isolé l'anile. Selon l'agent utilisé (Tableau I), nous avons pu obtenir pour les dérivés de l'amino-5

TABLEAU I

Les réactions étudiées

Amine	Anile	Agent utilisé ^a	Quinoléine
<i>Ia</i>	<i>VIa</i>	A, E, F, G ^b	<i>VIIg</i> 44% <i>IXc</i> 56%
<i>II</i>	<i>VI d</i>	F	<i>XI</i>
<i>III</i>	<i>VI e</i>	F	<i>X</i>
<i>IV</i>	<i>VI b</i>	F	<i>VIII h</i> 30% <i>IX d</i> 70%
<i>V</i>	<i>VI c</i>	F	<i>IX e</i>

^a Agents cyclisants A SO₄H₂, B FH 40%, C ClH (éther), D ClH (CH₃COOH), E, Aude Polyphosphorique (CH₃COOH), G IH (H₂O 55%). ^b B, C, D avec *VIa* → *Ia*.

benzo[*b*]sélénophène l'un ou l'autre des isomères possibles, soient les deux; par ailleurs nous avons accédé à des substances non identifiables ou récupéré les substances de départ.

Dans la plupart des cas les structures des molécules formées ont été déterminées avec précision après examen détaillé des spectres de R.M.N. (Tableau II). Il est intéressant de noter que selon l'agent cyclisant les proportions des différents isomères (cyclisation en 4 ou en 6) varient énormément. N'ayant pour l'instant obtenu l'amino-6 benzo[*b*]sélénophène qu'en quantité réduite il n'a pas été soumis aux réactions décrites. Enfin quelques molécules appartenant aux familles des benzacridines (réaction d'Ullmann-Fetvadjian¹³) et aux familles des benzocarbazoles (réaction de Fischer¹⁴) ont été synthétisées mais leurs spectres R.M.N. n'ont pas été toujours facilement interprétables.

TABLEAU II

Les spectres de R.M.N. des composés *IXc*—*IXe*

Sur appareil HA 100, référence interne hexaméthylidisiloxane.

Composé	Solvant ^a	H ₂	H ₃	H ₄	H ₆	H ₇	H ₈	H ₉	Autres
<i>IXc</i>	A ^b	7,88	7,53	8,34	—	6,92	—	8,26	CH ₃ (6) : 2,58 CH ₃ (8) : 2,50
<i>IXd</i>	A ^c	—	7,13	8,17	—	6,95	—	8,17	CH ₃ (2) : 2,57 CH ₃ (6) : 2,60 CH ₃ (3) : 2,55
<i>IXd</i>	C	—	6,67	8,39	—	6,51	—	7,90	CH ₃ (2) : 2,10 CH ₃ (6) : 2,46 CH ₃ (8) : 2,06
<i>IXe^d</i>	B	7,40	—	8,12	—	6,82	—	8,12	CH ₃ (3) : 2,35 CH ₃ (6) : 2,53 CH ₃ (8) : 2,47
<i>IXe</i>	C	7,02	—	8,40	—	6,51	—	7,96	CH ₃ (3) : 1,97 CH ₃ (6) : 2,46 CH ₃ (8) : 1,97

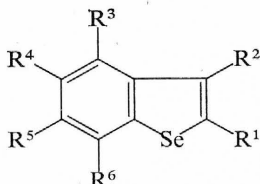
^a Solvants A CDCl₃, B CCl₄, C C₆D₆; ^b constantes de couplage $J_{2,3} = 6,0$, $J_{3,9} = 0,7$, $J_{(\text{CH}_3(8)-\text{H}_7)} = 1,0$; ^c $J_{3,9}$ non observé, $J_{(\text{CH}_3(8)-\text{H}_7)} = 0,9$, $J_{(\text{CH}_3(2)-\text{H}_3)} = 1,4$; ^d $J_{(\text{CH}_3(8)-\text{H}_7)} = 0,9$, $J_{(\text{CH}_3(3)-\text{H}_2)} = 1,2$ Hz.

La présence d'un système AB (deux doublets) faiblement couplés ($J_{ortho} = 6$ Hz) dans le spectre de IXc correspondant aux protons 2 et 3, de trois singulets correspondant aux protons 4, 7 et 9 et enfin de deux signaux (un doublet et un singulet) correspondant aux deux groupements méthyles inclinent en faveur du dérivé linéaire. L'attribution du doublet le plus déblindé du proton 2 est logique étant donné sa position *ortho* par rapport à l'atome de sélénium et de plus il présente après étalement deux raies fines que suggèrent l'absence d'un couplage à longue distance entre le proton 2 et celui qui serait le proton 5 dans un dérivé angulaire. Un couplage à longue distance est en effet observé entre les protons 2 et 6 du benzo[b]séléno-phène¹⁵. Cette observation fournit un argument supplémentaire en faveur de la structure linéaire. Les raies correspondant aux protons 3, 4, 7 et 9 se présentent sous forme de massifs élargis et mal résolus au point que l'on ne peut y distinguer les différents couplages. L'attribution de manière certaine des différentes raies par le seul examen du spectre n'étant pas possible, il a fallu recourir à la technique d'irradiation et à l'utilisation des sels de lanthanides.

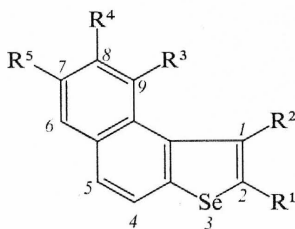
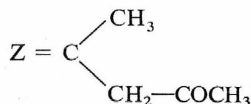
Par irradiation à la fréquence de la raie se présentant à 8,43 ppm (la plus déblindée), on constate que le doublet mal résolu correspondant au proton 3 se sépare en 4 raies bien résolues, par suite de la suppression du couplage *péri* 3,4. La valeur de la constante de couplage ainsi observée ($J = 0,7$ Hz) correspond à celle du couplage intra-annulaire (zig-zag) entre les protons 3 et 7 du benzo[b]séléno-phène. Les raies correspondant aux protons 3 et 4 sont ainsi attribuées de manière certaine. Par irradiation à la fréquence de la raie se présentant à 6,92 ppm (la plus blindée) le doublet correspondant à l'un des deux groupements méthyles se transforme en singulet, par suite de la suppression du couplage allylique entre le proton aromatique irradié et ce groupement méthyle. Ce proton aromatique doit donc être le proton 7 et la raie correspondant au proton 7 est ainsi attribuée car il est le seul à pouvoir présenter un couplage allylique.

La seule raie non attribuée dans la zone correspondant aux protons aromatiques doit nécessairement correspondre au signal du proton 9. L'irradiation de ce proton entraîne d'ailleurs une simplification du doublet correspondant au proton 3 (rétrécissement du massif par suite de la suppression du couplage intraannulaire 3,9). En ce qui concerne l'attribution des raies correspondant aux groupements méthyles, l'irradiation du proton 7 a prouvé que l'un d'eux (le plus blindé) occupait nécessairement une position *ortho* par rapport à ce proton 7, suite à la suppression du couplage allylique. Par ailleurs il est connu^{16,17} que les groupements méthyles en position 2 de la quinoléine ne donnent pas lieu à des couplages allyliques apparents avec le proton en *ortho*. On a également observé¹⁸ que le groupement CH_3 en positions 2 de la quinoléine est plus déblindé que le groupement CH_3 en position 4, ce qui est logique compte tenu de sa position *ortho* par rapport à l'azote. Compte tenu de ces observations, nous avons attribué le singulet (plus déblindé) au groupement CH_3 en positions 6 et le doublet (plus blindé) au groupement CH_3 en position 8.

L'addition de sel d'euprium à la solution benzénique a confirmé ces attributions. En effet, ce sont dans l'ordre décroissant les protons 4, 7, 9 et 2, 3 qui subissent la plus importante variation de déplacement chimique. De même, le groupement CH_3 en position 6 subit une variation de déplacement chimique plus importante que le groupement CH_3 en position 8. L'attribution de manière non ambiguë des diverses raies au dérivé linéaire a prouvé par le fait même de cette attribution que la substance isolée répond à la formulation *IXc*.



- VIa*; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Z}$
VIb; $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Z}$
VIc; $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Z}$
VI d; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Z}$
VIe; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^6 = \text{Z}$
VI f; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{NH-NH}_2$

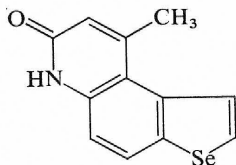


- VIIa*; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$
VIIb; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{CH}_3$
VIIc; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$
VII d; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{COOH}$, $\text{R}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$
VIIe; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^5 = \text{OH}$
VII f; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^5 = \text{Cl}$
VII g; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{CH}_3$
VII h; $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{CH}_3$
VII i; $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{CH}_3$
VII j; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{CH}_3$, $\text{R}^5 = \text{C}_2\text{H}_5$
VII k; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{COOH}$, $\text{R}^5 = \text{CH}_3$

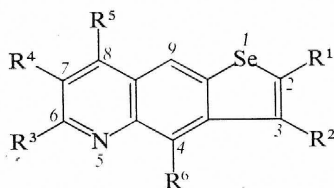
Dans le spectre R.M.N. du mélange, on observe la présence de deux singulets et deux doublets dans la région des signaux correspondant aux protons aliphatiques. Suite à la démonstration que nous avons établie ci-avant, nous pouvons attribuer l'un de ces singulets et l'un de ces doublets au dérivé linéaire. L'autre doublet, le plus déblindé, dont il subsiste un faible signal dans le spectre R.M.N. du dérivé isolé, ainsi que l'autre singulet peuvent être attribués respectivement aux groupements CH_3 en position 9 et en position 7 du dérivé angulaire *VIIg*. Comme on le constate le groupement méthyle en *para* de l'azote dans le dérivé angulaire est plus déblindé que le groupement méthyle en *para* de l'azote dans le dérivé linéaire. Ce fait peut trouver une explication dans l'existence d'interactions possibles entre le groupement CH_3 en position 9 du dérivé angulaire et le proton en position 1 de ce même dérivé par suite de leur disposition spatiale très rapprochée. La valeur de l'intégration correspondant au groupement CH_3 en position 9 du dérivé angulaire, par rapport à la valeur de l'intégration correspondant aux trois autres groupement méthyles, nous a permis de doser ($\pm 3\%$) la présence de chacun des constituants au sein du mélange. (56% de dérivé linéaire et 44% de dérivé angulaire.)

En ce qui concerne la cyclisation de *IV* nous avons obtenu un mélange d'isomères *VIIIh* et *IXd* (70% de *IXd*) qui a été séparé par recristallisation. Nous avons prouvé par R.M.N. que le produit séparé par recristallisation répond à la formulation *IXd*. En solution dans CDCl_3 , on observe pour la partie aromatique la présence d'un singulet correspondant à deux protons et de deux doublets correspondant respectivement à un proton: pour la partie aliphatique, on observe deux doublets et un singulet correspondant respectivement à trois protons dans la zone des champs forts. En solution dans le benzène, il y a disparition de la superposition des deux raies correspondant aux deux protons aromatiques, pour faire place à deux pics mal résolus, en raison de l'existence de couplages simultanés zig-zag 3,9, et *péri* 3,4. L'irradiation de l'un ou l'autre de ces protons n'a pas permis de faire apparaître de manière nette et exclusive l'un de ces deux couplages comme ce fut le cas pour le dérivé linéaire *IXc*. Par irradiations successives à la fréquence des raies se situant à 6,67 et 6,52 ppm dans le benzène, on observe respectivement la disparition des couplages avec les groupements méthyles à 2,10 et 2,06 ppm. Les valeurs des constantes de couplages (1,4 et 0,9 Hz, respectivement) étant de l'ordre de grandeur des valeurs de constante de couplage allylique, les deux protons et les deux groupements méthyles se trouvent nécessairement et respectivement en position *ortho* l'un par rapport à l'autre. Par addition de sel d'europlum à la solution benzénique, on observe que ce sont dans l'ordre décroissant les raies situées à 8,39, 6,51, 7,80 et 6,67 ppm d'une part et celles situées à 2,46, 2,06 et 2,10 ppm d'autre part qui subissent la plus importante variation de déplacement chimique, ce qui permet de les attribuer respectivement aux protons 4, 7, 9 et 3 et aux groupements méthyles en position 6,8 et 2 dans le dérivé linéaire.

Une fois de plus par le fait même de ces diverses attributions, nous avons prouvé que le composé isolé par recristallisation du mélange obtenu après réaction de cyclisation de l'anile *VIb* possède effectivement la structure linéaire. En traitant l' amino-5 méthyl-2 benzo[*b*]séléno-phène selon le procédé de Beyer-Combes sans isoler l'anile *VIb*, on obtient également un mélange de dérivé linéaire et angulaire. Par concentrations successives des eaux mères de la recristallisation, nous avons cependant pu isoler une faible quantité (10 mg) du dérivé angulaire *VIIIh*.



VIII



- IXa*; $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$
IXb; $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H, R^6 = Br$
IXc; $R^1 = R^2 = R^4 = R^6 = H, R^3 = R^5 = CH_3$
IXd; $R^2 = R^4 = R^6 = H, R^1 = R^3 = R^5 = CH_3$
IXe; $R^1 = R^4 = R^6 = H, R^2 = R^3 = R^5 = CH_3$
IXf; $R^1 = R^2 = R^4 = R^6 = H, R^3 = C_6H_5, R^5 = COOH$
IXg; $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = R^6 = H, R^3 = C_6H_5$
IXh; $R^1 = R^2 = R^4 = R^6 = H, R^3 = CH_3, R^5 = COOH$
IXi; $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = R^6 = H, R^3 = CH_3$

La cyclisation de *V* via l'anile *VIc* conduit de manière certaine à la triméthylquino-*IXe* comme l'a montrée l'étude R.M.N. En solution dans CCl_4 on note dans la région des champs faibles la présence d'un singulet correspondant à deux protons et deux doublets correspondant chacun à un proton; dans la zone des champs forts, on note la présence des méthyles sous forme de deux doublets et en singulet. En solution dans le benzène, il y a résolution du singulet aromatique en deux singulets très fins en raison de l'absence de couplage zig-zag 3,9 et *péri* 3,4, ce qui permet d'attribuer ces deux raies soit au proton en 4, soit au proton en 9. Nous trancherons plus loin par l'utilisation de sels d'euprium. En ce qui concerne les doublets de la partie aromatique, par irradiations successives à la fréquence des raies se situant à 7,40 et 6,82 ppm, on observe respectivement la disparition des couplages avec les groupements méthyles à 2,35 et 2,47 ppm. Les valeurs des constantes de couplage (1,2 Hz et 0,9 Hz, respectivement) étant de l'ordre de grandeur des valeurs de constante de couplage allylique, les deux protons et les deux groupements méthyles se trouvent nécessairement et respectivement en position *ortho* l'un par rapport à l'autre. Par addition de sel d'euprium à la solution benzénique, on observe que ce sont dans l'ordre décroissant les raies situées à 8,40, 6,51, 7,96 et 7,02 ppm d'une

part et celles situées à 2,47, 2,06 et 1,97 ppm d'autre part qui subissent la plus importante variation de déplacement chimique, ce qui permet de les attribuer respectivement aux protons 4, 7, 9 et 2 et aux groupements méthyles en position 6, 8 et 3 dans le dérivé linéaire. En confirmation, c'est bien le CH₃ en *ortho* de l'azote, étant rarement couplé, qui se présente sous la forme d'un singulet. Par le fait même de ces diverses attributions, nous avons prouvé que le composé isolé par cyclisation de l'anile *VIc* possède effectivement la structure linéaire.

En traitant l'amino-5 méthyl-3 benzo[*b*]séléno-phène selon le procédé de Beyer-Combes sans isoler l'anile, on obtient également le seul dérivé linéaire identifié ci-avant. Cette première synthèse prouve déjà à suffisance l'importance du facteur stérique dans le cas de la réaction de Beyer-Combes. On conçoit en effet aisément que l'encombrement stérique existant au sein de la molécule angulaire *VIII* entre deux groupements méthyles en position 1 et 9, défavorise la formation de ce dernier. Les amines *II* et *III* fournissent sans ambiguïté respectivement *XI* et *X*. Le spectre de R.M.N. de *XI* présente quatre doublets pour deux systèmes AB (protons 1, 2, 4, 5), un singulet pour le proton 7, un groupement méthyle en position 8 ne présentant pas de couplage allylique contrairement au groupement méthyle en position 6. Pour la molécule *X* nous observons deux doublets pour les protons 2 et 3 (*J ortho* 6 Hz), en doublet pour les protons 4,5 (système A, B dégénère, un singulet massif mal résolu) qui par la irradiation supprime le couplage du proton 7 avec le groupement méthyle en position 8. Dans les deux cas ceci est en accord avec la formule angulaire.

Réaction de Skraup

Appliquée à *Ia* elle ne nous a permis que d'isoler la sélénolo[3,2-*f*]quinoléine (*VIIa*); par contre nous n'avons pu mettre en évidence la sélénolo[2,3-*g*]quinoléine (*IXa*); par ailleurs en bloquant par du brome la position 4 (matière première bromo-4 amino-5 benzo[*b*]séléno-phène (*Ib*)) nous avons obtenu la bromo-4 sélénolo[2,3-*g*]quinoléine (*IXb*); les valeurs comparées de R.M.N. montrent que une structure angulaire certaine: le tableau III précisent les valeurs obtenues.

Sur le spectre de *VIIa* (CDCl₃) on observe en système AMX caractéristique des trois protons de l'anneau pyridine¹⁹, un singulet dont l'intégration correspond à deux protons et un système AB (deux doublets) dont la constante de couplage est 8,9 Hz. Compte-tenu de cette valeur, le système AB correspond à deux protons en *ortho* de l'anneau benzénique et non pas aux deux protons en *ortho* de l'hétérocycle sélénié. *VIIa* a donc une structure angulaire. L'enregistrement à 100 MHz dans le benzène puis avec addition de sels d'europium a confirmé cette affirmation.

Dans le cas de *IXb* où la cyclisation a obligatoirement lieu en 6 (présence du brome en 4) on a en spectre de molécule linéaire très différent: système AMX correspondant aux protons 6,7 et 8 en système AB (deux doublets) correspondant aux protons

2 et 3 dont un doublet H_3) présentant un couplage intraannulaire avec le proton 9 (singulet pour ce dernier).

Réaction de Conrad-Limpach

En condensant avec l'acétylacétate d'éthyle (modification de Knorr) nous aurions dû obtenir une méthyl-hydroxysélénoloquinoléine mais l'examen de la substance isolée ($M_{m/e} = 263$; pic à $m/e = M - CO$; IR: Bande $\nu(C=O)$ à 1650 cm^{-1}) montre qu'une forme tautomère existe en quantité non négligeable.

Par ailleurs nous avons dû transformer pour des facilités d'étude R.M.N. le phénol en composé chloré; de cette étude nous avons pu conclure (par comparaison également avec les spectres décrits et commentés plus haut) que ce dernier a la structure angulaire *VII f* donc que l'hydroxyquinoléine cherchée correspond à la formule *VII e* et la forme tautomère à la structure *VIII*; tableau III.

Réaction de Doebner

Cette réaction permet d'accéder à des quinoléines substituées en *ortho* de l'azote via l'acide cinchoninique correspondant (amine + aldéhyde + acide pyruvique). En condensant l'amino-5 benzo[*b*]sélénophène (*Ia*) avec le benzaldéhyde nous pouvons isoler soit *VII d*, soit *IX f*. En fait nous avons obtenu une substance dont l'analyse centésimale correspond à l'un des deux isomères mais la R.M.N. des produits dicarboxylés n'a pas permis de trancher en faveur de l'une ou de l'autre (interférence des protons du groupement phényle) soit *VII c* ou *IX g*. Pour tenter de simplifier le spectre nous avons donc: condensé avec le propionaldéhyde, ce qui n'a pas conduit comme espéré à *VII b* via *VII k*, ni à *IX i* via *IX h* mais à une substance à laquelle nous avons pu attribuer la formule *VII j* (éthyl-7 méthyl-8 sélénolo[3,2-*f*]quinoléine). Le tableau III précise les valeurs R.M.N. qui permettent d'étayer cette affirmation car dans le cas de cette molécule le méthyle n'apparaît pas sous forme d'un singulet bien résolu mais sous forme d'un doublet possédant une valeur de constante de couplage de l'ordre de 0,8 Hz (couplage allylique).

Réaction de Pfitzinger

Nous avons condensé le sélénolo[3,2-*e*]dioxo-2,3 indole⁵ avec l'acétone en milieu alcool-alcalin, ce qui a formé l'acide méthyl-7 sélénolo[3,2-*f*]quinoléine carboxylique-9 (*VII k*) facilement décarboxylé en *VII b*. L'examen du spectre de R.M.N. conduit à adopter la forme angulaire pour cette quinoléine (Tableau III); les constantes observées sont incompatible avec une structure linéaire telle que mais correspondant à la méthyl-7 sélénolo[3,2-*f*]quinoléine identique au composé isolé par la réaction de Doebner et Miller²⁰.

Réaction d'Ullmann-Fetvadjian

Cette méthode permet d'accéder à des benzacridines non substituées en *para* de l'azote (amine + phénol + trioxyméthylène). Nous avons déjà préparé quelques molécules appartenant à cette série afin de comparer leur éventuelle activité cancérogène avec celle de leurs analogues soufrés. Des résultats préliminaires il ressort que cette activité décroît lorsque'on passe des seconds aux premiers. En condensant l'hydroxy-4 benzo[b]thiophène et l'amino-5 benzo[b]séléno-phène nous avons obtenu la thieno-

TABLEAU III

Les spectres de R. M. N. des composés *VIIa*, *VIIb*, *VIIc*, *VIIj* et *IXb* (Sur appareil T 6000, référence interne tétraméthylsilane)

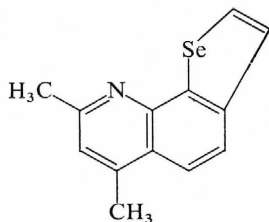
Composé	Solvant	H ₁	H ₂	H ₄	H ₅	H ₇	H ₈	H ₉	Autres
<i>VIIa</i>	A	8,22	8,22	7,95	8,17	8,93	7,45	8,58	—
<i>VIIa</i>	C ^a	7,63	7,54	7,53	7,96	8,68	6,76	7,88	—
<i>IXb</i>	A	—	8,08	—	—	7,31	8,03	8,14	H ₃ 7,92 H ₆ 8,96
<i>VIIc</i>	A	8,42	8,17	7,80	8,01	—	7,22		CH ₃ en 9 2,88
<i>VIIj</i>	A	8,12	8,12	7,83	8,02	—	—	8,23	CH ₃ 8 : 2,53
<i>VIIb</i>	A	8,18	8,18	7,87	8,13		7,32	8,48	CH ₃ = 1,37; CH ₂ : 3,00 CH ₃ -7 : 3,75

Composé	Solvant	J _{1,4}	J _{1,2}	J _{4,5}	J _{7,8}	J _{8,9}	J _{7,9}	Autres
<i>VIIa</i>	A	0,7	—	8,5	4,3	8,2	1,6	J _{5,9} = 0,6
	C ^a	0,6	6,0	8,3	4,2	8,3	1,7	J _{2,5} 0,3
<i>VIIc</i>	C	non observé	6,0	8,8	—	—	—	—
<i>VIIj</i>	A	—	—	8,7	—	—	—	J _{(CH₃(8)-H₉)} = 0,8
<i>VIIb</i>	A	0,6	—	8,8	—	8,5	—	J _{CH₃-CH} = 8

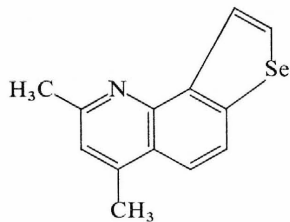
Composé	Solvant	J _{2,3}	J _{6,7}	J _{7,8}	J _{6,8}	J _{3,9}	—	—
<i>IXb</i>	A	6,0	4,0	8,2	1,7	0,7	—	—

^a Sur appareil HA 100, référence interne hexaméthylsiloxane.

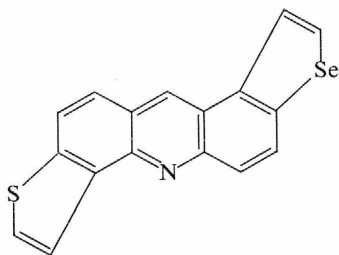
[3,2-*j*]sélénophéno[3,2-*a*]acridine (XII). De même l'action des hydroxy-3 benzo[*b*]thiophène et hydroxy-3 benzo[*b*]sélénophène a conduit à des molécules dans lesquelles une zone mésophénanthrénique était supprimée, tout d'abord la benzothiéno[5,6-*b*]sélénolo[3,2-*f*]quinoléine (XIII) et la benzo sélénolo[5,6-*b*]sélénolo[3,2-*f*]-



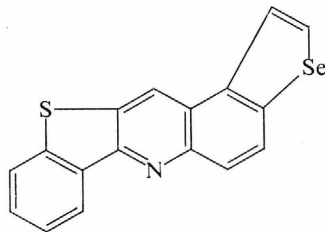
X



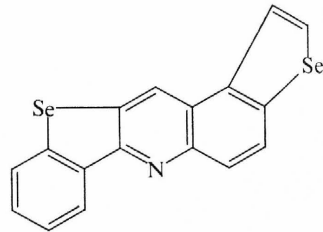
XI



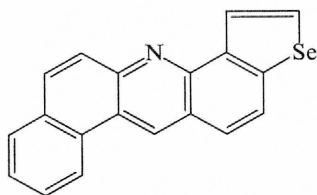
XII



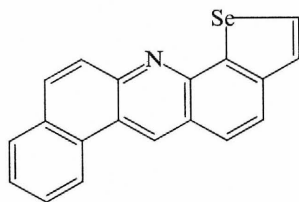
XIII



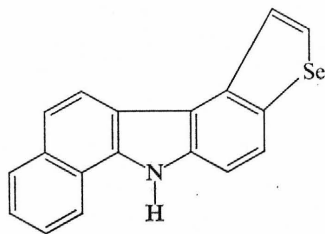
XIV



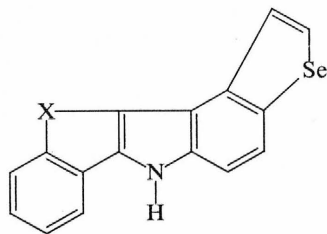
XV



XVI



XVII



XVIII; X = S
XIX; X = Se

quinoléine (XIV). Enfin à partir des amino-4 et amino-7 benzo[b]séléno-phènes nous avons obtenu la benzo[j]sélénolo[2,3-c]acridine (XV) et la benzo[j]sélénolo[3,2-c]acridine (XVI). Ces structures ont été attribuées en corollaire aux observations antérieures⁶ ayant montré que l' amino-5 et l'hydroxy-5 benzo[b]séléno-phène réagissent en position 4 lors des cyclisations.

Réaction de Fischer

Nous avons complété notre étude en condensant l'hydrazino-5 benzo[b]séléno-phène avec diverses molécules réagissant sous forme cétonique pour obtenir des structures indole et carbazole. L'intérêt de telles synthèses réside dans le fait qu'elles complètent les études entreprises depuis longtemps par notre groupe sur les dibenzocarbazoles; plus récemment nous nous sommes attachés à examiner la métabolisation de ces molécules en présence de microsomes de foies de souris (cas du dibenzo[c,g]carbazole), l'hydrazino-5 benzo[b]séléno-phène (VI f) a été condensée avec l' α tétralone, ce qui a donné le 6 H(1) benzo[a]sélénolo[3,2-g]carbazole (XVII); avec les hydroxy-3 benzo[b]thiophène et séléno-phène la même hydrazine a permis d'isoler respectivement le 6 H(1) benzothiéno[3,2-b]sélénolo[3,2-c]indole (XVIII) et le 6 H(1) benzo-sélénolo[3,2-b]sélénolo[3,2-e]indole (XIX).

En résumé, l'application des techniques de Skraup, Conrad-Limpach, Doebner, Pfitzinger et Beyer-Combes à l' amino-5 benzo[b]séléno-phène et à ses homologues méthylés nous a permis de préparer de nombreuses molécules dérivées de la sélénolo[3,2-f] et de la sélénolo[3,2-g]quinoléine. Nous avons pu établir de manière non ambiguë si les structures étaient linéaires ou angulaires; par ailleurs dans la réaction de Beyer-Combes nous avons pu préciser les rôles joués par l'agent cyclisant sur les différents aniles et par l'encombrement stérique. Lors de la cyclisation des amino-4 et -7 benzo[b]séléno-phène les produits angulaires ont été isolés dans d'excellentes conditions. Des molécules à structure carbazole et quinoléine ont également été aisément préparées.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les microanalyses sont uniformes aux pourcentages théoriques en ce qui concerne les éléments C, H, N, Cl, Se à $\pm 0,2\%$ (déterminations effectuées à Liège et Gif-sur-Yvette). Les spectres de R. M. N. ont été enregistrés selon les normes précisées sous les différents tableaux.

Matières premières

Pour les molécules I—V et VI f voir²⁻⁴.

Bromo-4 amino-5 benzo[b]séléno-phène (Ib) ($C_8H_6BrNSe = 275,012$). A une solution à 15°C de 10 g (0,05 mol) de Ia dans 40 ml de CH_3COOH on ajoute progressivement une solution froide de 2 ml de brome dans 20 ml de CH_3COOH (restée en dessous de 20°C). Après trente

minutes on verse sur l'eau; le précipité est filtré puis redissout dans 15 ml de ClH bouillant (3M). L'insoluble est filtré (dérivé dibromé) et le filtrat est neutralisé par la soude diluée ou extrait à CHCl_3 ; on chasse; le résidu est recristallisé. Aiguilles (hexane), $F = 63^\circ\text{C}$; $R = 5 \text{ g (36\%)}$. R.M.N. (CDCl_3 , référence interne hexamethyldisiloxane, 60 MHz) $\text{H}_2 = 7,93$; $\text{H}_3 = 7,60$; $\text{H}_6 = 6,64$; $\text{H}_7 = 7,50 \text{ ppm}$; couplages $J_{2,3} = 6 \text{ Hz}$; $J_{6,7} = 8 \text{ Hz}$.

Sélénoloquinoléines non substituées

On mélange 22 ml de glycérine anhydre (0,3 mol) 6 ml d' H_2SO_4 concentré, 5 g (0,035 mol) d'acide arsénique, 0,015 mol d'amine *Ia* ou *Ib*. On chauffe 5 à 140°C . On refroidit, verse sur l'eau, neutralise par NH_4OH , extrait à CHCl_3 , chasse, redissout dans l'éthanol, forme le picrate. Ce dernier est décomposé et on recristallise. Sélénolo[3,2-*f*]quinoléine (*VIIa*) ($\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NSe} = 232,134$) obtenue à partir de *Ia*; $F = 103^\circ\text{C}$ (hexane); $R = 1,7 \text{ g (47\%)}$.

Bromo-4 sélénolo[2,3-g]quinoléine ($\text{C}_{11}\text{H}_6\text{BrNSe} = 311,042$) venant de *Ib* aiguilles jaune pâle (hexane), $F = 144^\circ\text{C}$; $R = 1,5 \text{ g (32\%)}$.

Sélénoloquinoléines substituées

Hydroxy-7 méthyl-9 sélénolo[3,2-f]quinoléine (*VIIe*) ($\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NOSe} = 262,016$). Un mélange de 3 g (0,015 mol) de *Ia*, 7 ml d'acétylacétate d'éthyle et 5 ml d' H_2SO_4 concentré est chauffé 10 min. à 20°C . On refroidit, verse sur l'eau et neutralise; filtre le précipité, lave, sèche et recristallise. Jaune pâle (éthanol): $F = 32^\circ\text{C}$ (comme nous l'avons indiqué dans la partie théorique, cette substance existe aussi sous sa forme tautomère *VIII*; $R = 1,5 \text{ g (40\%)}$.

Chloro-7 méthyl-9 sélénolo[3,2-f]quinoléine (*VIIIf*) ($\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClNSe} = 260,605$). On traite *VIIe* ou *VIII* par 20 ml de POCl_3 (4 h au reflux) ce qui donne après traitement des cristaux jaunes (hexane), $F = 197^\circ\text{C}$, $R = 26\%$.

Acide phényl-7 sélénolo[3,2-f]quinoléine carboxylique-9 (*VIIId*) ($\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Se} = 352,236$). On mélange 3 g (0,015 mol) de *Ia* 3 ml (0,03 mol) de benzaldéhyde 2 ml 2 (0,03 mol) d'acide pyruvique fraîchement distillé et 40 ml d'éthanol; on chauffe 4 h au reflux. Après refroidissement le mélange est versé sur l'eau; l'acide est filtré, purifié au carbonate et reprécipité. On recristallise. Cristaux jaunes (acide acétique), $F = 312^\circ\text{C}$, $R = 3,5 \text{ g (67\%)}$.

Phényl-7 sélénolo[3,2-f]quinoléine (*VIIc*) ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NSe} = 306,226$). Un mélange de 2,5 g (0,007 mol) d'acide et 0,5 g de chromite de cuivre sont chauffés à la flamme jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On purifie en dissolvant dans CHCl_3 et lavant au carbonate. Paillettes (hexane), $F = 197^\circ\text{C}$; $R = 2 \text{ g (93\%)}$.

Ethyl-7 méthyl-8 sélénolo[3,2-f]quinoléine (*VIIj*) ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NSe} = 274,212$). On reflux pendant 4 h un mélange de 3 g (0,065 mol) de 1,2 ml (0,015 mol) de propanal, 1,2 ml (0,015 mol) d'acide pyruvique et 25 ml d'éthanol. On verse sur l'eau, neutralise: l'huile est extraite avec CHCl_3 : on purifie par la picrate, décompose ce dernier. Prismes vert pâle (hexane), $F = 107^\circ\text{C}$; $R = 1 \text{ g (24\%)}$.

Acide méthyl-7 sélénolo[3,2-f]quinoléine carboxylique-9 (*VIIk*) ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2\text{Se} = 290,17$). On mélange 1,5 g de sélénolo[3,2-*e*]dioxo-2,3 indole⁵, 20 ml d'acétone, 1 g de KOH (15 ml éthanol à 96%); on reflux 10 h; on verse sur l'eau, acidifie à CH_3COOH , purifie par le sel de sodium, l'acide est libéré, filtré, séché. Cristaux jaunes (acide acétique), $F > 370^\circ\text{C}$; $R = 0,6 \text{ g (34\%)}$.

Méthyl-7 sélénolo[3,2-f]quinoléine (VIIb) ($C_{12}H_9NSe = 246,17$). *VIIk* (0,5 g; 0,002 mol) est décarboxylé de la même manière que *VIIId*. Cristaux jaunes (hexane), $F = 85^\circ C$, $R = 0,2$ g (41%).

Diméthyl-6,8 sélénolo[2,3-h]quinoléine (XI) ($C_{13}H_{11}NSe = 260,186$). Anile *VIId* ($C_{13}H_{13}NOSe = 278,202$) obtenu quantitativement par chauffage au reflux 1 h de 0,01 mol de *II* avec l'acétyl-acétone (excès de 100%). $F = 93^\circ C$ (hexane). On chauffe *VIId*, 3 h au bain marie (0,005 mol) avec 25 ml de BrH en solution à 30% dans CH_3COOH ; on verse sur H_2O , filtre, lave, sèche. $F = 102^\circ C$ (hexane).

Diméthyl-6,8 sélénolo[3,2-h]quinoléine (X) ($C_{13}H_{11}NSe = 260,106$). Anile *VIe* ($C_{13}H_{13}NOSe = 278,202$) préparé comme *VIId* mais à partir de *III*. $F = 67^\circ C$. *X* préparé comme *XI*. $F = 89^\circ C$ (hexane).

Diméthyl-6,8 sélénolo[2,3-g]quinoléine (IX) ($C_{13}H_{11}NSe = 260,186$). Anile *VIe* ($C_{13}H_{15}NOSe = 278,202$). $F = 82^\circ C$ (hexane). *VIa* \rightarrow *IXc*, voir ci-dessous. On chauffe 10 min à $140^\circ C$ (0,015 mol) de *Ia*, 10 ml d'acétyl-acétone, 5 ml d' SO_4H_2 concentré; après refroidissement on verse sur l'eau et purifie *IXc* comme pour *IXb*. $F = 82^\circ C$ (hexane). Ce composé correspondant à la cyclisation linéaire a pu être isolé (50 mg) par chromatographie sur couche mince de gel de silice. RF de *IXc* RF de *VIIg* qui représente la forme angulaire. La séparation des deux isomères a été très difficile.

Triméthyl-2,7,9 sélénolo[3,2-f]quinoléine (VIIh) ($C_{14}H_{13}NSe = 274,212$) et triméthyl-2,6,8 sélénolo[2,3-g]quinoléine (*IXd*) ($C_{14}H_{13}NSe = 274,212$). Anile *VIIb* ($C_{14}H_{15}NOSe = 292,228$) obtenu à partir de *IV*. Cristaux jaune pâle (toluène-hexane). $F = 108^\circ C$.

En traitant l'anile par l'acide acétique contenant du BrH nous avons pu montrer par chromatographie sur couche mince l'existence d'un mélange de *VIIh* et *IXd*. Les valeurs voisines des RF n'ont pas permis de les séparer par chromatographie. Cependant la R.M.N. a permis de montrer que le dérivé linéaire est le plus abondant (72%) et que c'est lui qui est récupéré le premier lors de la recristallisation, car il est moins soluble dans le toluène. *VIIh* cristaux jaune clair (hexane + toluène): $F = 155^\circ C$; *IXd* cristaux jaune pâle (hexane): $F = 124^\circ C$. On peut procéder également sans isoler l'anile. On purifie et on obtient aussi *IXd* et *VIIh*.

Triméthyl-3,6,8 sélénolo[2,3-g]quinoléine (*IXe*) ($C_{14}H_{13}NSe = 274,212$). Anile *VIc* obtenu à partir de *V* ($C_{14}H_{15}NOSe = 292,228$). $F = 90^\circ C$ (hexane). On isole uniquement le dérivé linéaire *IX* par cyclisation de l'anile; l'empêchement stérique dans ce cas particulier (2 groupements méthyle en 1 et 9 pour la forme angulaire *VIIIi*) joue un rôle important. $F = 105^\circ C$. A partir de *V* elle conduit directement à la quinoléine linéaire *IXe* $F = 105^\circ C$.

Sélénoacridines

Elles ont été synthétisées selon la technique d'Ullmann-Fetvadjan: on porte à $240^\circ C$ un mélange contenant 0,03 mol d'aminobenzo[b]sélénoéphène, et 0,03 mol de dérivé phénolique approprié, on ajoute par petites fractions 0,6 g de paraformaldéhyde. La benzosélénoacridine (ou quino-léine) est distillée sous vide, purifiée par le picrate, puis la base est libérée.

Thiéno[3,2-j]sélénoéphéno[3,2-a]acridine (XII) ($C_{17}H_9NSeS = 329,204$). Préparé à partir de *Ia* et de l'hydroxy-4 benzo[b]thiophène. Cristaux jaunes (hexane + toluène), $F = 248^\circ C$.

Benzothiéno[5,6-b]sélénolo[3,2-f]quinoléine (XIII) ($C_{17}H_9NSeS = 329,204$). Issue de *Ia* et de l'hydroxy-3 benzo[b]thiophène. Cristaux jaunes (chlorobenzène), $F = 246^\circ C$.

Benzosélénolo[5,6-b]sélénolo[3,2-f]quinoléine (XIV) ($C_{17}H_9NSeS = 329,204$). Issue de *Ia* et de l'hydroxy-3 benzo[b]sélénoéphène. Cristaux jaunes (chlorobenzène), $F = 265^\circ C$. L'attribution

des formes angulaires a été faite à partir des spectres R.M.N. qui bien que difficiles à interpréter sont compatibles avec une cyclisation sur le sommet 4 de *Ia*. Ceci a été clairement confirmé dans le cas de la disélénophéno[3,2-*a*:2'-3'-*j*]acridine (H_5 et H_7 : 8,20; H_4 et H_8 : 8,00; H_2 et H_{10} : 8,26; H_1 et H_{11} : 8,42; H_{12} : 9,46 ppm; $J_{4,5} = J_{8,7} = 9$ Hz; $J_{2,3} = J_{10,11} = 6$ Hz).

Benzo[j]sélénolo[2,3-c]acridine (XV) ($C_{19}H_{11}NSe = 332,246$). Action de *IV* sur le β -naphthol. Cristaux jaunes (ethanol + toluène); $F = 230^\circ C$.

Benzo[j]sélénolo[3,2-c]acridine (XVI) ($C_{19}H_{11}NSe = 332, 246$). Action de *V* sur le β -naphthol. Paillettes jaunes (hexane + toluène), $F = 212^\circ C$.

Indoles et Carbazoles Séléniés

6H(1) Benzo[a]sélénolo[3,2-g]carbazole (XVII) ($C_{18}H_{11}NSe = 320,236$). La technique d'indolisation classique a été appliquée en condensant l' α -tétralone et l'hydrazine *Vif*. L'hydrazine formée n'est ni isolée, ni purifiée mais cyclisée par CH_3COOH saturé de ClH ; on traite, purifie par élution sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane 40 : 60. Le dihydrocarbazole instable est traité directement par du charbon palladié à 10% (0,1 g pour 0,5 g de dihydrobenzocarbazole), ce qui après recristallisation fournit cristaux jaunes (toluène + hexane), $F = 312^\circ C$.

6H(1) Benzothiéno[3,2-b]sélénolo[3,2-e]indole (XVIII) ($C_{16}H_9NSe = 204,201$). Même technique pour *XVII* mais en condensant *Vif* avec l'hydroxy-3 benzo[*b*]thiophène. Cristaux jaunes (toluène + hexane), $F = 267^\circ C$.

6H(1) Benzosélénolo[3,2-a]indole (XIX) ($C_{16}H_9NSe = 254,201$). Même technique que pour *XVIII* mais en condensant *Vif* avec l'hydroxy-3 benzo[*b*]sélénophène. Cristaux jaunes (toluène + hexane), $F = 297^\circ C$.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thang D. C., Kossof E. K., Jacquignon P., Dufour M.: Ce Journal *41*, 1212 (1976).
2. Maréchal G., Ruwet A., Renson M., Buu-Hoi N. P.: Bull. Soc. Chim. Belg. *79*, 601 (1970).
3. Maréchal G., Christiaens L., Renson M., Jacquignon P., Croisy A.: Bull. Soc. Chim. Fr. *1977*, 157.
4. Laitem L., Thibaut Ph., Christiaens L.: J. Heterocycl. Chem. *1976*, 469.
5. Jacquignon P., Maréchal G., Renson M., Ruwet A., Do Phuoc Hien: Bull. Soc. Chim. Fr. *1973*, 677.
6. Buu-Hoi N. P., Dufour M., Jacquignon P., Renson M., Maréchal G., Ruwet A.: J. Chem. Soc. *1971*, 2308.
7. Beyer C.: J. Prakt. Chem. *33*, 402 (1894).
8. Combes A.: Bull. Soc. Chim. Fr. *49*, 89 (1888); C. R. Acad. Sci. *106*, 142 (1888); *106*, 1536 (1888).
9. Skrap Z. H.: Monatsh. Chem. *1*, 316 (1880); *2*, 139 (1881).
10. Conrad M., Limpach L.: Ber. Deut. Chem. Ges. *20*, 948 (1887).
11. Doebner O.: Liebigs Ann. *242*; 265 (1887).
12. Pfitzinger W.: J. Prakt. Chem. *33*, 100 (1886); *38*, 582 (1888).
13. Ullmann F., Fetvadjan A.: Ber. Deut. Chem. Ges. *36*, 1027 (1903).
14. Fischer E., Jourdan F.: Ber. Deut. Chem. Ges. *16*, 2241 (1883).
15. Buu-Hoi N. P., Mangane M., Renson M., Christiaens L.: J. Chem. Soc. (C), *1969*, 971.

16. Chakrabarty M. R., Hanrahan E. S.: *J. Mol. Spectrosc.* *30*, 350 (1969).
17. Rottendorf H., Sternhell S.: *Aust. J. Chem.* *17*, 1319 (1964).
18. Batterham I.: *NMR Spectra of Simple Heterocycles*, p. 307. Wiley-Intersciences, New York 1973.
19. Jackman L. M., Sternhell S.: *NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, p. 211, 2ème Ed. Pergamon Press, Oxford 1969.
20. Doebner O., Miller W. von: *Ber. Deut. Chem. Ges.* *16*, 2464 (1883).