

## Synthèse d'Isosélénazoles et de Benzisosélénazoles-1,2

R. Weber (1) et M. Renson

Université de Liège, Institut de Chimie Organique,  
1 bis, quai Roosevelt 4000 Liège, Belgique

Reçu 1 Février 1973

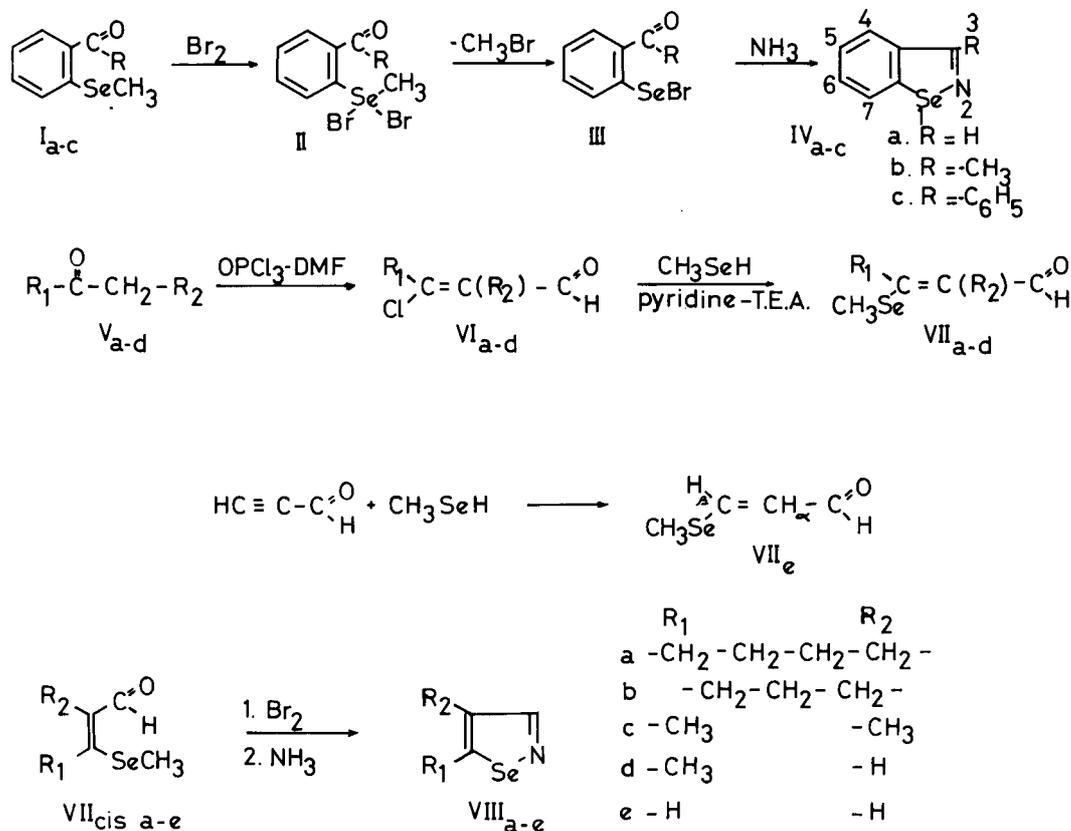
Si la chimie de l'isothiazole est largement étudiée, il n'en est pas de même de celle de l'isosélénazole. Très peu de travaux sont connus sur ce sujet: seuls sont décrits: l'obtention de l'oxo-6 anthrano[9,1]isosélénazole (2), la préparation de quelques *N*-alcoyl benzisosélénazole-1,2 ones-3 (3) et dans une brève note (4) l'obtention de l'isosélénazole et du méthyl-3 isosélénazole sans description du mode opératoire.

Ces deux derniers composés sont synthétisés par action de l'ammoniac respectivement sur la  $\beta$ -cyanosélénocrotonéine et la  $\beta$ -cyanosélénobuténone, elles-mêmes obtenues par addition d'acide sélénocyanique sur les acétyléniques correspondants selon une méthode analogue à la synthèse de l'isothiazole (5).

Le but de notre travail est de mettre au point une

méthode générale de synthèse d'isosélénazoles, et de réaliser la synthèse du benzisosélénazole-1,2 encore inconnu.

Vu la très grande instabilité de l'acide sélénocyanique et son emploi malaisé, nous nous sommes tournés vers d'autres fonctions séléniées plus accessibles et capables de jouer le même rôle que la fonction sélénocyanate. Nous avons montré que la fonction bromure de sélényyle SeBr peut jouer ce rôle. C'est ainsi que les *o*-bromosélénobenzaldéhyde, acétophénone et benzophénone III, obtenus aisément à partir des sélénioéthers méthylés I, donnent, par action de l'ammoniac et avec de bons rendements, les benzisosélénazoles-1,2 IV. La réaction passe probablement par l'intermédiaire d'un groupement sélénamide Se-NH<sub>2</sub> qui subit une cyclodéshydratation sur le groupement carbonyle.



Une cyclisation par l'intermédiaire d'un halogénure de sulfényle analogue a été utilisée une fois pour la synthèse du nitro-5 benzisothiazole-1,2 (6). Cependant, la rupture d'un thioéther par le brome ne se fait pas, et le groupement S-Br a dû être formé par action du brome sur le disulfure aromatique, dont l'obtention n'est aisée que par substitution nucléophile d'un halogénure aromatique activé. En traitant l'analogue sulfuré de I par le chlorure de sulfuryle, le chlorure de sulfényle correspondant ainsi obtenu (7) a pu être cyclisé aisément en benzisothiazole-1,2. Cet accès nouveau à ce cycle de base à partir de produits facilement préparés permet une obtention aisée en quantités importantes.

Si les composés aromatiques du type I sont aisément accessibles (8), les composés éthyléniques du type VII, qui conduiraient aux isosélénazoles non condensés, n'étaient pas connus. Nous les avons préparés par action du méthylsélénol sur les aldéhydes chlorés VI en milieu pyridine-triéthylamine selon une technique décrite récemment (9) dans l'action du thioglycolate d'éthyle sur ces aldéhydes chlorés.

Les composés VIa-d sont obtenus par une réaction de Vilsmeier-Haack sur les cétones correspondants V (10,11). Les sélénioéthers VIIc et VIId se présentent sous forme d'un mélange d'isomères *cis* et *trans*. Le composé VIIe ( $\beta$ -méthylsélénacroléine) a été obtenu sous forme d'un mélange d'isomères *cis-trans* par addition de méthylsélénol sur l'aldéhyde propargylique. Le pourcentage relatif de dérivé *cis* est plus élevé lorsque la réaction est conduite à  $-80^\circ$ .

Par distillation sur colonne à bande tournante, nous avons pu isoler des fractions pures en dérivés *cis* et *trans* de VIIc et VIIe et nous avons constaté que dès la température ordinaire, le dérivé *cis* s'isomérisait lentement en dérivé *trans*.

L'attribution de la structure *cis* et *trans* se réalise sur la base des constantes de couplage et des déplacements chimiques en RMN (Tableau I) et est confirmée par l'existence ou l'absence d'une réaction de cyclisation.

La cyclisation des composés VII n'a pu se réaliser dans les conditions utilisées pour la préparation des benzisosélénazoles-1,2. A  $0^\circ$  et même à  $-15^\circ$ , on observe une perte de sélénium lors de l'addition du brome en raison peut-être de l'instabilité de l'halogénure de sélénényle éthylénique qui n'a jamais pu être isolé. Nous avons par contre obtenu d'excellents résultats en effectuant toutes les opérations à  $-80^\circ$ ; dans ces conditions, la cyclisation par l'ammoniac s'effectue probablement sur le sel de sélénonium intermédiaire. Le benzisosélénazole-1,2 peut être obtenu également avec de très bons rendements en utilisant ces dernières conditions opératoires.

Les dérivés de l'isosélénazole ont des spectres UV très semblables à ceux des isothiazoles correspondants; par

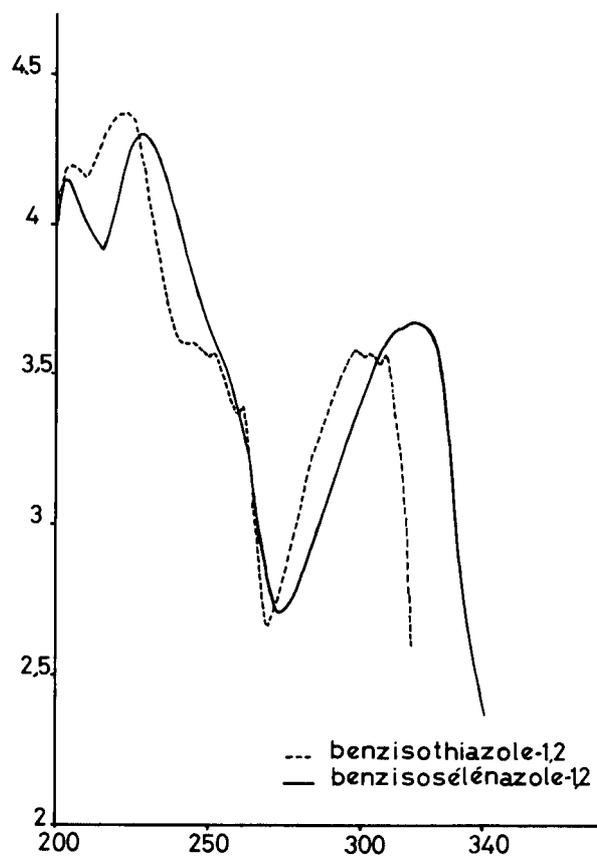


FIG.1: Spectre UV.

rapport à ceux-ci, ils présentent le déplacement bathochrome attendu comme nous le montre par exemple le spectre du benzisosélénazole-1,2 comparé à celui du benzisothiazole-1,2 dans la figure 1. Les valeurs des  $\lambda_{\max}$  et  $\epsilon_{\max}$  trouvées pour les autres isosélénazoles sont données dans la partie expérimentale.

En RMN, les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage des isosélénazoles VIII sont résumées dans le tableau II.

La comparaison des valeurs observées et de celles signalées pour les isothiazoles (12,13) correspondants fait apparaître un déblindage de l'ordre de 0,3 ppm pour le proton H3, de l'ordre de 0,7 ppm pour le proton H5; par contre, la position du proton H4 est peu influencée par l'isostérie.

Le proton H3 est caractérisé par une structure mal résolue semblable à celle du proton H3 des isothiazoles correspondants.

Le proton H3 du benzisosélénazole-1,2 est également déblindé par rapport au massif aromatique et se trouve à  $\delta = 9,18$  ppm (benzisothiazole-1,2 = 8,73 ppm); les protons du  $-\text{CH}_3$  du méthyl-3 benzisosélénazole-1,2 donnent un singulet à  $\delta = 2,60$  ppm.

TABLEAU I  
spectres RMN des sélénures éthyléniques VII  
( $\delta$  en ppm, J en Hz)

	Solv.	CH <sub>3</sub> $\alpha$	CH <sub>3</sub> $\beta$	H $\alpha$	H $\beta$	H ald.	-Se-CH <sub>3</sub>	J
VIIa	CDCl <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -:1,3 à 2,6		-	-	9,93	2,12	
VIIb	CDCl <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -:1,4 à 2,9		-	-	9,66	2,18	
VIIc <i>cis</i>	CCl <sub>4</sub>	1,77	2,25	-	-	9,90	2,14	JCH <sub>3</sub> $\alpha$ -CH <sub>3</sub> $\beta$ : 0,9
VIIc <i>trans</i>	CCl <sub>4</sub>	1,66	2,47	-	-	9,72	2,20	JCH <sub>3</sub> $\alpha$ -CH <sub>3</sub> $\beta$ : 1,3
VIIId <i>cis</i>	CCl <sub>4</sub>	-	2,24	6,45	-	9,53	2,09	JH $\alpha$ -CH <sub>3</sub> $\beta$ : 1,2; JH $\alpha$ -H ald.: 3,2
VIIId <i>trans</i>	CCl <sub>4</sub>	-	2,40	5,84	-	9,66	2,14	JH $\alpha$ -CH <sub>3</sub> $\beta$ : 1,1; JH $\alpha$ -H ald.: 7,4
VIIe <i>cis</i>	CCl <sub>4</sub>	-	-	6,67	7,80	9,60	2,13	JH $\alpha$ -H $\beta$ : 9,5; JH $\alpha$ -H ald.: 1,5; JH $\beta$ -H ald.: 1,5
VIIe <i>trans</i>	CCl <sub>4</sub>	-	-	6,13	8,05	9,27	2,22	JH $\alpha$ -H $\beta$ : 15,5; JH $\alpha$ -H ald.: 7,5; JH $\beta$ -H ald.: 0

TABLEAU II  
spectres RMN des isosélénazoles VIII  
( $\delta$  en ppm, J en Hz)

	Solv.	-CH <sub>3</sub> -5	-CH <sub>3</sub> -4	-H <sub>5</sub>	-H <sub>4</sub>	-H <sub>3</sub>	J
VIIIa	CDCl <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -:2,2 à 2,9 1,3 à 2,0		-	-	8,47	
VIIIb	CDCl <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -:2,2 à 3,0		-	-	8,62	
VIIIc	CCl <sub>4</sub>	2,38	2,05	-	-	8,53	
VIIIId	CCl <sub>4</sub>	2,53	-	-	6,83	8,58	JCH <sub>3</sub> -H <sub>4</sub> : 1,1; J CH <sub>3</sub> -H <sub>3</sub> : 0,6; J H <sub>4</sub> -H <sub>3</sub> : 1,7
VIIIe	CCl <sub>4</sub>	-	-	9,26	7,35	8,98	J H <sub>5</sub> -H <sub>4</sub> = 5,3; J H <sub>4</sub> -H <sub>3</sub> : 1,8; J H <sub>5</sub> -H <sub>3</sub> : non observé

Les spectres de masse des benzisosélénazoles-1,2 IV ont été comparés à ceux des benzosélénazoles isomères et à celui du benzisothiazole-1,2.

Leur étude détaillée fait l'objet d'une publication actuellement sous presse (14). La masse moléculaire observée, la fragmentation, la présence et l'intensité des différents pics correspondants aux isotopes naturels du sélénium confirment en tous points leur structure.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

##### 1. Benzisosélénazole-1,2 (IVa).

A une solution refroidie à 0° de 50 g. (0,25 mole) d'*o*-méthylsélénobenzaldéhyde (8) dans 300 ml. de tetrachlorure de carbone, on ajoute goutte à goutte sous agitation 40 g. (0,25 mole) de brome dans 100 ml. du même solvant. On porte ensuite à reflux pendant une heure. Après refroidissement, on fait passer un courant d'ammoniac gazeux, en excès, sur bain d'eau froide au début, à reflux de la solution pendant 5 minutes en fin de réaction. Après addition d'eau puis isolement habituel, le produit brut est entraîné à la vapeur d'eau. Le benzisosélénazole-1,2

entraîné est recristallisé dans un mélange eau-alcool. (Cristaux incolores: F. 56-57°, Rdt. 70%); Spectre UV:  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ): 203 (4,15); 228 (4,30); 318 (3,67).

Analyse: calculé pour C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>NSe: C: 46,15; H: 2,74; N: 7,69. trouvé C: 46,3; H: 2,5; N: 7,7.

##### 2. Méthyl-3-benzisosélénazole-1,2 (IVb).

Méthode analogue à la précédente. (Cristaux incolores: F. 48-49°, Rdt. 60%) (eau-alcool); Spectre UV:  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ): 202 (4,35); 229 (4,34); 319 (3,69).

Analyse: calculé pour C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NSe: C: 48,98; H: 3,57. trouvé C: 48,9; H: 3,7.

##### 3. Phényl-3-benzisosélénazole-1,2 (IVc).

Méthode analogue, mais le produit brut de réaction a été distillé (180°/1 mm) et ensuite recristallisé dans un mélange hexane-benzène. (Cristaux incolores, F. 68-69°, Rdt. 55%); Spectre UV:  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ): 203 (4,35); 226 (4,48); 325 (3,88).

Analyse: calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NSe: C: 60,46; H: 3,49. trouvé C: 60,7; H: 3,5.

##### 4. Benzisothiazole-1,2.

Dans un tricol de 250 ml. contenant 20 g. (0,13 mole) d'*o*-méthylthiobenzaldéhyde (8) dans 100 ml. de chloroforme, on

ajoute goutte à goutte sous agitation à température ordinaire 20 g. de chlorure de sulfuryle dans 20 ml. de chloroforme; après une heure à 40°, on chasse le solvant sous vide et le résidu est dissous dans 150 ml. de benzène sec. On fait passer dans cette solution un courant d'ammoniac gazeux et purifie selon le même mode opératoire que pour IVa. On obtient après entraînement 9 g. (52%) de benzisothiazole-1,2 pratiquement pur.

#### 5. Sélénioéthers éthyléniques (VII).

##### a) A partir d'un dérivé halogéné.

Dans un tricol de 1 l. refroidi par un bain glace-sel, on place 200 ml. de pyridine et 70 ml. (0,5 mole) de triéthylamine et on y ajoute en 10 minutes 0,5 mole de dérivé chloré VI (10-11). Immédiatement après, une solution de 50 g. de méthylsélénoél dans 50 ml. de pyridine préalablement refroidie est ajoutée goutte à goutte; après addition, le mélange est agité quelques heures à 0° puis laissé au repos une nuit à t° ordinaire. On isole de manière habituelle et distille à la pompe à huile:

##### Formyl-1 méthylséléno-2 cyclohexène (VIIa).

Eb.: 115°/0,5 mm, F.: 42-43° (pentane), Rdt.: 86%; IR  $\nu$  C=O: 1674 cm<sup>-1</sup>.

Analyse: calculé pour C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>OSe: C: 47,29; H: 5,91. trouvé C: 47,4; H: 5,9.

##### Formyl-1 méthylséléno-2 cyclopentène (VIIb).

Eb.: 105°/1 mm, Rdt.: 58% (à partir de 0,2 mole): IR  $\nu$  C=O: 1671 cm<sup>-1</sup>.

Analyse: calculé pour C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>OSe: C: 44,44; H: 5,29. trouvé C: 44,6; H: 5,3.

##### Cis et trans $\beta$ méthylséléno $\alpha$ méthylcrotonaldéhyde (VIIc).

Après une première distillation, on obtient, à partir de 0,2 mole, 29 g. (Rdt.: 82%) d'un mélange d'isomères *cis* et *trans*: par rectification sur colonne à bande tournante, on a isolé 6,25 g. d'isomère *cis* pur (Eb.: 76°/0,5 mm) une fraction intermédiaire et 17,2 g. d'isomère *trans* pur (Eb.: 83°/0,5 mm).

Analyse: calculé pour C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>OSe: C: 40,68; H: 5,65. trouvé C: 40,5; H: 5,5.

##### $\beta$ Méthylsélénoacrolaldéhyde (VIIId).

Rendement en mélange d'isomères *cis-trans*: 52% (à partir de 0,4 mole) Eb.:  $\cong$  70°/0,5 mm). Par distillation sur colonne à bande tournante, nous n'avons pas pu réaliser la séparation complète et n'avons isolé qu'une fraction un peu plus enrichie en dérivé *cis*.

Analyse: calculé pour C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>OSe: C: 36,81; H: 4,91. trouvé C: 36,8; H: 4,9.

##### (b) A partir d'un acétylénique.

##### Cis et trans $\beta$ méthylséléno acroléine (VIIe).

Dans un tricol contenant 21,6 g. (0,4 mole) d'aldéhyde propargylique dans 80 ml. de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte à -80° et sous agitation 38 g. (0,4 mole) de méthylsélénoél dans 20 ml. de dichlorométhane. On laisse ensuite quelques heures à cette température puis un jour à t° ordinaire; le solvant est évaporé et le produit distillé à la pompe à huile sur colonne de vigreux: on obtient 50,5 g. (Rdt.: 85%) d'un mélange de *cis* et *trans*  $\beta$  méthylséléno acroléine. Par rectification sur une colonne à bande tournante, on obtient 4 g. de l'isomère *cis* pur (Eb.: 38°/0,3 mm; IR:  $\nu$  C=O: 1686 cm<sup>-1</sup>), 18,5 g. de fraction intermédiaire contenant surtout l'isomère *trans* et 25 g. de l'isomère *trans* pur (Eb.: 42°/0,3 mm.; IR:  $\nu$  C=O: 1686 cm<sup>-1</sup>).

Analyse: calculé pour C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>OSe: C: 32,21; H: 4,03. trouvé C: 32,5; H: 4,1.

#### 6. Isosélénozoles (VIII).

Dans un ballon cylindrique à 3 tubulures plongé dans un bain réfrigérant à -80°, on place une solution de 0,1 mole de sélénoether VII de forme *cis* ou enrichie en *cis* dans 100 ml. de dichlorométhane et on ajoute goutte à goutte une solution de 0,1 mole de brome dans 30 ml. de dichlorométhane; cinq minutes après la fin de l'addition, on fait passer à la même température un courant d'ammoniac en excès. On laisse alors revenir à température ordinaire, ajoute de l'eau, extrait, sèche et distille le solvant avec précaution pour les composés les plus volatils. Le produit brut est purifié suivant les indications ci-dessous.

##### Tétraméthylène-4,5 isosélénozole (VIIIa).

Eb.: 90°/0,3 mm (Rdt.: 82%); F.: 54-55° (éther de pétrole 40-60); UV:  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ): 203 (3,43); 226 (3,55); 272 (3,72).

Analyse: calculé pour C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NSe: C: 45,16; H: 4,83. trouvé C: 45,5; H: 4,9.

##### Triméthylène-4,5 isosélénozole (VIIIb).

Purification par recristallisation (se détruit à la distillation) (F. 69-71°, éther de pétrole 40-60, Rdt.: 61%); UV:  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ): 202 (3,48); 226 (3,59); 272 (3,69).

Analyse: calculé pour C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NSe: C: 41,86; H: 4,07. trouvé C: 42,1; H: 4,3.

##### Diméthyl-4,5 isosélénozole (VIIIc).

Liquide incolore, Eb.: 78°/12 mm, Rdt.: 68% à partir de 0,03 mole d'isomère *cis* pur; UV:  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ): 225 (3,48); 272 (3,71).

Analyse: calculé pour C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>NSe: C: 37,50; H: 4,37. trouvé C: 37,1; H: 4,5.

##### Méthyl-5 isosélénozole (VIIIId).

Purification par distillation une première fois sur colonne de Vigreux à la pompe à eau, puis rectification sur colonne à bande tournante pour le séparer du diméthylséléniure formé au cours de la réaction. (Eb.: 58°/12 mm); UV:  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ): 224 (3,51); 266 (3,72).

Analyse: calculé pour C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NSe: C: 32,87; H: 3,43. trouvé C: 32,5; H: 3,4.

##### Isosélénozole (VIIIe).

Purification par une première distillation sur colonne de Vigreux sous une pression de 60 mm. Le mélange d'isosélénozole et de diméthylséléniure obtenu est dissous dans un peu d'éther sec. On précipite le chlorhydrate de VIIIe par un courant d'acide chlorhydrique sec, on le filtre, lave à l'éther sec et le dissout immédiatement dans un peu d'eau; après neutralisation au bicarbonate de sodium, on extrait 3 fois à l'éther, sèche et distille: Liquide incolore de caractéristiques analogues à l'isosélénozole obtenu par une autre voie (4). (Eb.: 70°/50 mm, Rdt.: 22% à partir de 0,024 mole d'isomère *cis* pur). UV:  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ): 212 (3,29); 266 (3,69).

#### Spectres.

Les spectres ultra-violetts ont été déterminés dans l'éthanol absolu, à l'aide d'un spectrographe Beckman DB-T.

Les spectres infra-rouges ont été pris en solution dans le tétrachlorure de carbone à l'aide d'un appareil Beckman IR 20A.

Les spectres RMN ont été déterminés sur un appareil Varian

T 60 dans les conditions décrites dans les tableaux I et II au Centre Commun de RMN de l'Université de Liège, que nous remercions vivement.

Remerciements.

L'un de nous (R.W.) remercie le Fonds National de la Recherche Scientifique pour l'octroi d'un mandat d'Aspirant.

Nous remercions le Fonds de la Recherche Fondamentale Collective pour l'octroi de subsides à notre laboratoire.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) Aspirant du Fonds National de la Recherche Scientifique.
- (2) R. Lulek, *Chem. Abstr.*, **30**, 6577 (1936); *ibid.*, **30**, 6578 (1936); I. G. Farbenindustrie, *Chem. Abstr.*, **31**, 2616 (1937).
- (3) R. Lesser et R. Weiss, *Ber.*, **57**, 1077 (1924).
- (4) F. Wille, A. Ascherl, G. Kaupp et L. Capeller, *Angew. Chem.*, **74**, 753 (1962).
- (5) R. Raap, *Can. J. Chem.*, **44**, 1324 (1966).

(6) K. Fries, K. Eishold et B. Vahlberg, *Ann. Chem.*, **454**, 264 (1927).

(7) A. Ruwet et M. Renson, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **79**, 593 (1970).

(8) A. Ruwet et M. Renson, *ibid.*, **78**, 571 (1969).

(9) S. Hauptmann, M. Weissenfels, M. Scholz, E. M. Werner, H. J. Köhler et J. Weissflog, *Tetrahedron Letters*, **11**, 1317 (1968).

(10) W. Zeigenbein et W. Lang, *Chem. Ber.*, **93**, 2743 (1960).

(11) K. Bodendorf et R. Mayer, *ibid.*, **98**, 3554 (1965).

(12) R. C. Anderson, *J. Heterocyclic Chem.*, **1**, 279 (1964).

(13) H. A. Staab et A. Mannschreck, *Chem. Ber.*, **98**, 1111 (1965).

(14) A. Croisy, P. Jacquignon, R. Weber et M. Renson, *Org. Mass Spectrometry*, **6**, 1321 (1972).

English Summary.

A general preparation of the isoselenazole ring by addition of bromine followed by ammonia on *cis*- $\beta$ -methylseleno-2-propenal is described. This reaction was successfully applied to 1,2-benzisoselenazole, a new heterocyclic system.