

Patrick Geneste, Jean-Louis Olivé et Sak Neng Ung

Laboratoire de Chimie Organique Physique Appliquée. Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, 8, rue Ecole Normale, 34075 Montpellier Cédex, France

Reçu le 18 Février 1977

Dans la réaction avec le benzothiophène, l'hypochlorite de tertio-butyle intervient comme réactif d'oxydation et de chloration: c'est en effet une source d'acide hypochloreux et de chlore. L'étape primaire de la réaction est une S-oxydation conduisant au sulfoxyde du benzothiophène qui réagit très rapidement avec le chlore formé pour donner des composés d'addition. Le passage intermédiaire par le benzothiophène 1-oxyde a été mis en évidence par la technique du flux stoppé en spectroscopie uv.

J. Heterocyclic Chem., 14, 953 (1977)

Dans nos articles précédents (1-2) nous avons montré que la voie la meilleure pour l'obtention de sulfoxydes dans la série du benzo[b]thiophène consiste à utiliser l'hypochlorite de tertio-butyle comme réactif d'oxydation.

Avec le benzothiophène (1), nous observons une variété de produits résultant de réactions de chloration et de S-oxydation dont les rendements dépendent des conditions expérimentales (2). La nature et la diversité des composés isolés traduisent la complexité du mécanisme réactionnel qui semble faire intervenir plusieurs processus dûs à la décomposition de l'hypochlorite et à la nécessité d'une "activation" préliminaire de la molécule de benzothiophène. Cette étude a été entreprise afin de proposer un mécanisme réactionnel raisonnable qui rende compte de la formation des différents dérivés obtenus et des relations entre eux.

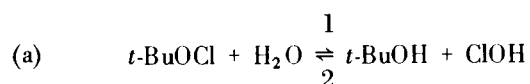
1. Analyse de la réaction de l'hypochlorite de tertio-butyle sur le benzothiophène.

Cinq types d'expériences ont été effectués dont nous avons résumé les résultats dans le tableau I.

L'oxydation en sulfoxydes du benzothiophène par l'hypochlorite de tertio-butyle s'effectue avec de bons rendements dans le solvant tertio-butanol-eau (95-5). La réaction est exothermique et très rapide; le mélange réactionnel devient acide (pH de 1 à 2) et il est possible

de mettre en évidence, par rmn, la présence de chlorure de tertio-butyle.

L'eau nécessaire intervient probablement par son action sur l'hypochlorite selon la réaction bien connue (3) qui constitue d'ailleurs une méthode de préparation de ce réactif (4).



Par suite de l'existence de l'équilibre (a), les deux réactifs, hypochlorite de tertio-butyle et/ou acide hypochloreux peuvent être l'agent oxydant de la réaction. Lorsque l'oxydation du benzothiophène est effectuée dans le tertio-butanol (expérience 4), l'équilibre (a) est fortement déplacé dans le sens 2; la concentration en acide hypochloreux reste probablement faible dans le milieu et l'oxydation s'arrête toujours au stade du sulfoxyde. Dans le méthanol (expérience 1), l'équilibre doit être moins déplacé dans le sens 2 et l'obtention de sulfone peut s'expliquer par une concentration plus importante en acide hypochloreux dans le mélange réactionnel. Cette observation semble vérifiée par les résultats que nous avons obtenus pour l'oxydation du benzothiophène avec cet acide dans le chloroforme. Cette réaction donne en effet très peu de sulfoxydes dichlorés

Tableau I

Modes de réaction de l'hypochlorite de tertio-butyle sur le benzothiophène selon les conditions expérimentales (a)

Expérience No.	Rapport molaire: hypochlorite/benzothiophène	Solvant	Composés isolés (%)											
			2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1	1	méthanol/eau	16	-	4	8	tr	-	-	15	-	-	-	
2	1	tertio-butanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3	1	tertio-butanol/eau	15	-	4	20	2	tr	-	-	-	-	-	
4	2	tertio-butanol/eau	33	-	12	43	5	3-5	-	-	-	-	-	
5	>3	tertio-butanol/eau	-	30	-	-	-	-	15	-	20	15	tr	

(a) Référence 2

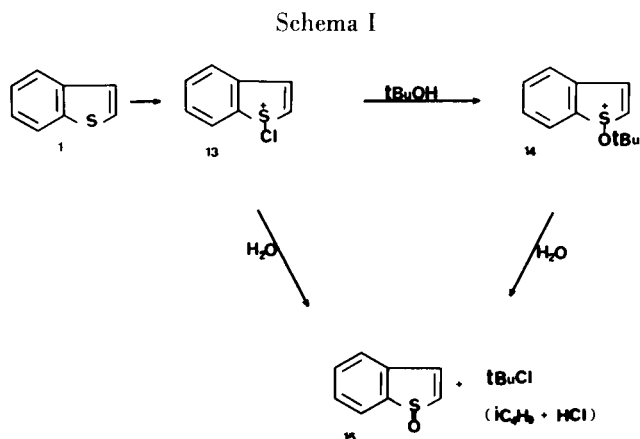
isomères 4, 5 et 6 et conduit surtout à une proportion importante (40 à 50%) de sulfone du benzothiophène (9); ce dernier résultat est tout-à-fait comparable à celui rapporté par Klemm et coll. (5) pour l'oxydation de thiéno [2,3-*b*]pyridines par ce réactif.

Dans la réaction de l'hypochlorite de tertio-butyle sur le benzothiophène, il semble donc que l'agent oxydant soit l'acide hypochloreux dont la concentration dans le mélange réactionnel est contrôlée à tout instant par l'équilibre (a).

2. Proposition d'un mécanisme pour la réaction de l'hypochlorite de tertio-butyle sur le benzothiophène.

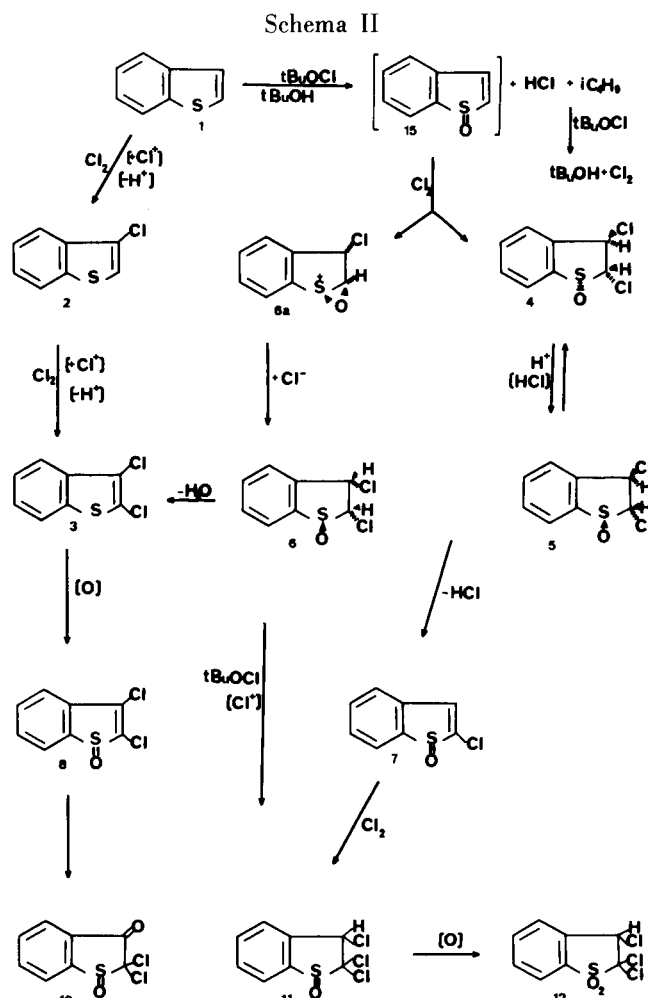
Nous avons dit en introduction que, pour expliquer les résultats obtenus, le mécanisme de la réaction devait commencer par une "activation" de la molécule de benzothiophène. Comme la sulfoxydation se fait avec de bons rendements dès que le benzothiophène est substitué (1), la première étape du processus pouvait être l'attaque de Cl^+ (provenant de l'acide hypochloreux formé) sur l'atome de carbone en position 3 pour donner, par substitution électrophile, le chloro-3 benzothiophène (2). Cette hypothèse a dû cependant être rapidement abandonnée car nous n'avons jamais pu, à partir du benzothiophène, isoler ou simplement mettre en évidence le sulfoxyde du chloro-3 benzothiophène, pourtant suffisamment stable, et, de plus, lorsque la réaction a été effectuée sur le benzothiophène deutérié en 3 ou en 2, elle a toujours conduit aux sulfoxydes dichlorés correspondants sans perte de deutérium (2).

Une deuxième hypothèse a été finalement retenue. La réaction commence par l'attaque de Cl^+ sur l'atome de soufre pour former un sel de chlorosulfonium (13), qui peut réagir ensuite avec l'alcool tertio-butyle (ou l'eau) et donner le chlorure de tertio-butoxy (ou d'hydroxy) sulfonium. Ce chlorure est instable (6) et conduit à la formation du sulfoxyde du benzothiophène, (15) (7) avec libération de chlorure de tertio-butyle (ou acide chlorhydrique et isobutylène). Un tel processus est généralement admis pour l'oxydation des sulfures non aromatiques

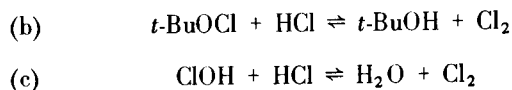


par l'hypochlorite de tertio-butyle (8,9,10); il a également été proposé par Oae et coll. (11) pour l'oxydation de sulfures par le *N*-bromo succinimide en solution aqueuse. Le passage par un chlorure d'alkoxysulfonium et l'instabilité de ces sels ont été vérifiés par Skell et Epstein (12) et par Johnson (13) qui ont pu isoler certains ions alkoxysulfonium sous forme d'hexafluoroantimoniate ou de tétrafluoroborate.

Il est alors tout-à-fait possible d'expliquer l'obtention des divers produits que nous avons pu isoler: résultat de chlorations, d'oxydations ou de déshydratations comme le montre le mécanisme représenté dans le schéma II.



Les réactions de chloration sont dues au chlore formé dans le milieu réactionnel à partir de l'acide chlorhydrique; celui-ci réagit en effet très facilement avec l'hypochlorite de tertio-butyle en excès selon (b) et (c):

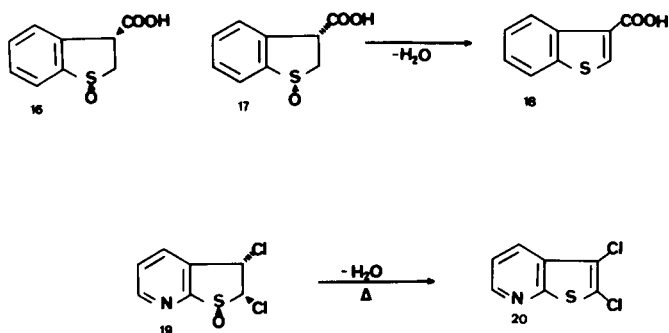


D'après le schéma réactionnel proposé, les sulfoxydes dichlorés, **4** (*trans-syn*) et **6** (*cis-anti*) sont le résultat de la chloration directe du sulfoxyde **15**; cette chloration commence par une attaque électrophile en 3 et semble conduire de préférence à l'isomère *trans-syn*, **4**. La formation de **6** s'explique encore par la fixation de Cl^+ en position 3 avec stabilisation de la charge positive en position 2 par l'oxygène, **6a**, suivie d'une attaque par Cl^- sur la face opposée à $\text{S}=\text{O}$; ce processus a été proposé par Klemm et coll. pour expliquer l'obtention d'un sulfoxyde de thiéno[2,3-*b*]pyridine analogue à **6** (5). Enfin le troisième isomère, **5**, peut être obtenu selon un processus analogue à celui proposé pour la formation de **6** ou résulter comme nous avons pu le vérifier (2) de l'isomérisation de **4** par l'acide chlorhydrique présent dans le milieu réactionnel (14) (15).

La formation, en proportion très faible, de sulfoxyde du chloro-2 benzothiophène, (**7**) est sans doute due à une déshydrohalogénéation spontanée des isomères dichlorés précédents, facilitée par la présence de l'hydrogène particulièrement mobile en position 2. Le chloro-3 benzothiophène, (**2**), ne peut provenir que d'une chloration de **1** par le chlore libéré (9).

Enfin, les composés que nous avons pu isoler en utilisant un excès d'hypochlorite de tertiobutyle résultent de réactions secondaires à partir du sulfure chloré, **2**, des sulfoxydes dichlorés, **4**, **5** et **6** et du sulfoxyde du chloro-2 benzothiophène (**7**), ce que nous avons vérifié aisément. Le dichloro-2,3 benzothiophène, (**3**), tout d'abord, est obtenu par chloration de **2**, (16) et par déshydratation en milieu acide des isomères **4**, **5** et **6**. Cette dernière réaction est comparable à la déshydratation des sulfoxydes *cis* et *trans* **16** et **17**, réalisée par Jonsson (17), qui conduit au sulfure insaturé correspondant, **18**, sans rupture de liaisons C-S (18-19), ou à la déshydratation du sulfoxyde dichloré, **19**, analogue aux sulfoxydes isomères **4**, **5** et **6**, effectuée par Klemm et coll. (5) par simple chauffage; ce résultat a été interprété par une migration sigmatropique [1-5] de l'hydrogène en position 3 au groupe sulfoxyde suivie d'une élimination d'eau entre l'hydrogène en 2 et le OH porté par l'atome de soufre (20).

Schema III



L'oxydation par l'hypochlorite de tertiobutyle du sulfure **3**, préalablement isolé, fournit le sulfoxyde correspondant **8** et le sulfoxyde du dichloro-2,2 oxo-3 benzothiophène (**10**) et il est vraisemblable que cette réaction a lieu lorsque nous effectuons l'oxydation du benzothiophène avec un large excès de réactif. La formation de **10** peut être envisagée à partir de **8**: l'addition de chlore, présent dans le milieu réactionnel sur ce dernier composé, conduit à un intermédiaire tétrachloré dont l'hydrolyse donne **10**.

Enfin, le sulfoxyde trichloré **11**, peut résulter d'une réaction secondaire sur **7** et sur les deux isomères **5** et **6**. Ces deux derniers composés mis en présence d'hypochlorite de tertiobutyle dans l'alcool tertiobutylique conduisent par chloration en α du $\text{S}=\text{O}$ (21) (22) à **11**. Ce sulfoxyde a été obtenu également avec un excellent rendement par addition de chlore sur **7**.

Le mécanisme proposé pour la réaction de l'hypochlorite de tertiobutyle sur le benzothiophène est donc confirmé a posteriori par les divers processus réactionnels secondaires que nous avons pu vérifier. Cependant, l'étape primaire de la réaction est la formation du sulfoxyde du benzothiophène, **15**, qui n'a jamais pu être isolé (**7**) et n'est pas connu. Pour justifier pleinement notre mécanisme, nous avons cherché à caractériser et à mettre en évidence cet intermédiaire réactionnel.

3. Mise en évidence du passage par le sulfoxyde du benzothiophène.

Nous avons vu que la réaction du benzothiophène avec l'hypochlorite de tertiobutyle est rapide; pour observer la formation éventuelle du sulfoxyde **15**, nous avons utilisé une technique de flux stoppé, par spectrométrie uv. Le sulfoxyde **15** bien plus conjugué que les autres produits de la réaction, **7** et **8** exceptés, doit en effet présenter une absorption importante à une longueur d'onde de 320 nm environ, donc différente de celle des principaux composés isolés. En effet le benzothiophène ne comporte aucune bande d'absorption vers 300 nm de même que les méthyl-2 et -3 benzothiophènes, alors que les sulfoxydes de ces derniers composés présentent une bande d'absorption vers 320 nm, $\epsilon \sim 2700$ (1).

En se plaçant au maximum de l'absorption de **15**, on pourra, si le mécanisme proposé est exact, suivre la formation puis la disparition de ce sulfoxyde.

L'utilisation de cette méthode se heurte cependant à une difficulté, le fait que **7** et **8**, formés au cours de la réaction, présentent une absorption importante à une longueur d'onde certainement proche de celle de **15**. Cette difficulté a pu être levée aisément en effectuant la réaction avec une concentration en réactif double de celle de **1**, conditions dans lesquelles **8** ne se forme pas et **7** n'est obtenu qu'en proportions très faibles (Expérience 4).

Les courbes obtenues présentent un maximum de

densité optique (DO) pour un temps d'environ 3,5s, décroissent ensuite très rapidement et croissent à nouveau après une quinzaine de secondes pour atteindre une valeur de densité optique finale correspondant à l'apparition de 7. Ces mesures ont été répétées plusieurs fois pour des temps de réaction variant de 8 à 80s et des solutions fraîches de benzothiophène et d'hypochlorite: dans tous les cas, la reproductibilité est meilleure que 0,2s sur l'échelle de temps et que 0,05 unité en densité optique.

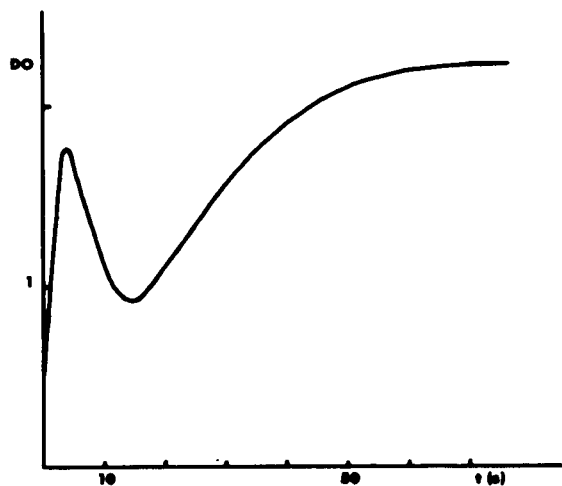


Figure 1: Cinétique rapide
(hypochlorite de tertiobutyl) = $8 \cdot 10^{-2} M$
(benzothiophène) = $4 \cdot 10^{-2} M$
temps de réaction: 80s

Ces résultats permettent de confirmer l'hypothèse du passage par l'intermédiaire réactionnel 15. La nécessité d'utiliser des concentrations assez élevées en sulfure et réactif pour observer le passage par un maximum sur les courbes $DO=f(t)$ indique que le sulfoxyde 15 n'est jamais en proportion importante dans le milieu; formé très rapidement au début de la réaction, il réagit immédiatement avec le chlore présent pour donner les divers sulfoxydes que nous avons isolés.

PARTIE EXPERIMENTALE

Tous les composés ont été préparés et décrits précédemment (2). L'appareil Aminco utilisé pour les mesures en spectrométrie uv est construit de façon à donner en fonction du temps la différence entre la densité optique obtenue pour une longueur d'onde de référence et celle obtenue pour une longueur d'onde de mesure. La longueur d'onde de référence a été fixée à 360 nm, c'est-à-dire dans une région où aucun des produits de la réaction ne présente d'absorption; pour des raisons techniques, liées au spectromètre utilisé, la longueur d'onde de mesure a été placée à

330 nm valeur à laquelle l'intensité de l'absorption de 15 est encore assez proche de celle du λ max des sulfoxydes modèles.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) P. Geneste, J. Grimaud, J. L. Olivé et S. N. Ung, *Bull. Soc. Chim. France*, 271 (1977).
- (2) P. Geneste, J. L. Olivé et S. N. Ung, *J. Heterocyclic Chem.*, 14, 449 (1977).
- (3) M. Anbar et D. Ginsburg, *Chem. Rev.*, 54, 925 (1954).
- (4) C. Walling, *Bull. Soc. Chim. France*, 1609 (1968). F. D. Chattaway et O. G. Backeberg, *J. Chem. Soc.*, 2999 (1963).
- (5) L. H. Klemm, R. E. Merrill et F. H. W. Lee, *J. Heterocyclic Chem.*, 11, 535 (1974).
- (6) C. R. Johnson et J. J. Rigau, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 5398 (1969).
- (7) M. Bonnet et P. Geneste, (Résultats non publiés). En oxydation anodique en présence d'ion sulfate [voltampérométries linéaire et cyclique: électrode de Platine; solvant acide acétique-eau (20-80)] on observe une vague à un potentiel comparable aux potentiels obtenus pour les méthyl-2 et méthyl-3 benzothiophène 1-oxydes (1,1-1,6 V/E.C.S.).
- (8) L. Skattebol, B. Boulette et S. Solomon, *J. Org. Chem.*, 32, 3111 (1967).
- (9) C. Walling et M. J. Mintz, *ibid.*, 32, 1286 (1967).
- (10) M. Kishi et T. Lomeno, *Int. J. Sulfur Chem. A*, 2, 1 (1972).
- (11) S. Oae, K. Ando, W. Tagaki et K. Kikukawa, *Chem. Ind. (London)*, 1624 (1964).
- (12) P. S. Skell et M. F. Epstein, Abstracts, 147th National Meeting of the American Chemical Society, Philadelphia, Pa. Avril, 26 (1964).
- (13) C. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 1020 (1963).
- (14) K. K. Mislou, T. Simmons, J. T. Melillo et A. L. Ternay, *ibid.*, 86, 1452 (1964).
- (15) I. Ookuni et A. Fry, *J. Org. Chem.*, 36, 4097 (1971).
- (16) A. H. Schlesinger et D. T. Mowry, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 2614 (1951).
- (17) E. Jonsson, *Arkiv Kemi*, 26, 357 (1967).
- (18) D. Walker et J. Leib, *Can. J. Chem.*, 40, 1242 (1962).
- (19) W. J. Kenny, J. A. Walsh et D. A. Davenport, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 4019 (1961).
- (20) R. E. Lehr et A. P. Marchand, "Orbital Symmetry", Academic Press, Inc., New York, N.Y., 1972, p. 13.
- (21) S. Iriuchijima et G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Letters*, 5259 (1969).
- (22) J. Klein et H. Stollar, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 7437 (1973).

English Summary.

In the reaction with benzothiophene, *t*-butyl hypochlorite acts simultaneously as a smooth oxidizing agent and as a chlorinating agent since it is a source of both hypochlorous acid and chlorine. The mixture of all the products obtained imply that the reaction intermediate is the unstable benzothiophene 1-oxide which was shown to be present by the stop flow technique. The chlorine formed traps the highly reactive benzothiophene 1-oxide *in situ* to give the observed products.