

Jean-Marie Webert, Denise Cagniant*, Paul Cagniant, Gilbert Kirsch,
et Jean-Victor WeberLaboratoire de Chimie Organique, Université de Metz, Ile du Sauley
57045 Metz Cédex, France
Reçu le 7 Septembre 1981

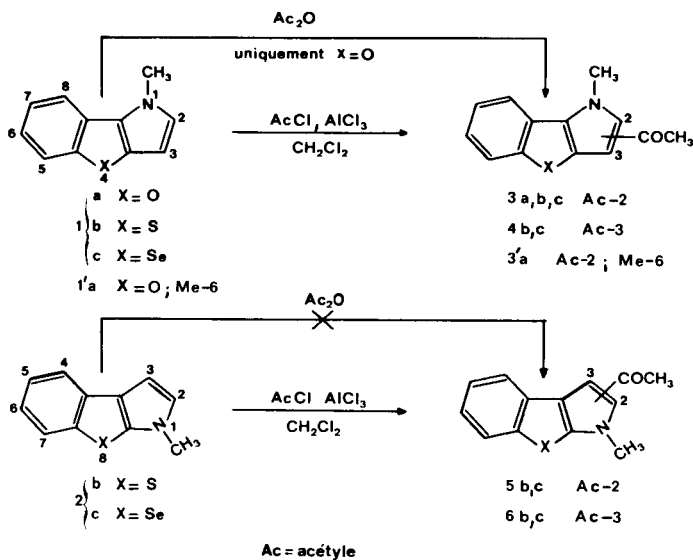
Les méthyl-1 [1]benzofuro, [1]benzothiéo et [1]benzosélénolo[3,2-*b*]pyrroles de même que les méthyl-1 [1]benzothiéo et [1]benzosélénolo[2,3-*b*]pyrroles présentent une réactivité partagée entre leurs positions-2 et 3 vis-à-vis de la réaction d'acétylation. La réaction de lithiation n'affecte pas ou affecte très peu les quatre premiers composés; quant au méthyl-1 [1]benzosélénolo[2,3-*b*]pyrrole, il subit une ouverture du cycle sélénophénique et fournit après carbonatation et estérification au diazométhane le méthyl-1 méthoxycarbonyl-2 *o*-méthylsélénophényl-3 pyrrole.

J. Heterocyclic Chem., 20, 61 (1983).

Nous présentons ici la réactivité vis-à-vis des agents d'acétylation et de lithiation de quelques analogues bihétérocycliques pyrroliques du phénanthrène récemment décrits (2). Dans la série des composés tricycliques bihétérocycliques apparentés au phénanthrène un certain nombre d'études de réactivité ont été réalisées notamment sur les thiéno[2,3-*b*] et [3,2-*b*] [1]benzothiophènes (3,4) sur les [1]benzosélénolo[2,3-*b*] et [3,2-*b*]thiophènes (5,6), sur les sélénolo[2,3-*b*] et [3,2-*b*] [1]benzothiophènes ou [1]benzosélénophènes (5) et enfin sur le [1]benzothiéo[3,2-*b*]pyrrole (7). Les résultats de ces travaux, établis à partir des réactions d'acétylation, de formylation, de bromuration et de nitration, font état de la réactivité de la seule position -2.

En ce qui concerne le pyrrole lui-même et son dérivé *N*-méthylé, il est bien connu qu'ils réagissent très facilement en position -2, face aux agents d'acétylation (8). Par contre, si l'indole réagit tout aussi facilement par simple chauffage dans l'anhydride acétique, la réaction affecte cette fois la position -3 (3).

Schéma 1



Les composés pyrroliques tricycliques **1** et **2**, objet de cette étude, n'ont pas manifesté une réactivité comparable à celle du pyrrole lui-même ou de l'indole. La réactivité dépend en outre de la nature de l'hétéroatome X.

En série oxygénée **1a** et **1'a** l'acétylation est univoque en position -2. Les composés **3a** et **3'a** sont obtenus par chauffage soit dans l'anhydride acétique (rendement 15 à 20%) soit dans le dichlorométhane en présence de chlorure d'acétyle et de chlorure d'aluminium (rendement 40-50%). Les analogues sulfurés **1b**, **2b** et sélénés **1c**, **2c** n'ont pu être acétylés que dans ces dernières conditions en fournissant le mélange des dérivés acétylés en -2 et -3.

L'identification des dérivés acétylés est aisément réalisée à partir des déplacements chimiques des groupements *N*-méthyles relevés sur les spectres de rmn du proton. En effet, si l'on prend comme référence le déplacement chimique du *N*-méthyle des composés de départ (2), l'introduction du groupement acétyle en position -2 aura une action déblindante sur celui-ci, effet qui ne se retrouvera pas si le groupement acétyle est en position -3. Par ailleurs les spectres de rmn des dérivés acétylés en -2 s'apparentent fort bien à ceux des dérivés éthoxycarbonyl-2 correspondants (2).

Dans le tableau 1, nous avons porté les pourcentages respectifs de dérivés acétylés en position -2 et -3.

Tableau 1

Pourcentages respectifs en isomères acétylés

Composé	Acétylation en -2 (%)	Acétylation en -3 (%)
1a	3a:100	
1'a	3'a:100	
1b	3b:32	4b:68
1c	3c:42	4c:58
2b	5b:66	6b:34
2c	5c:66	6c:34

On constate que pour les composés **2**, les pourcentages respectifs en dérivés acétylés en -2 et -3, identiques pour X

= S et X = Se, sont en faveur de la position -2. Par contre pour les composés **1**, on observe une augmentation de la réactivité en -3 aux dépens de celle en -2 lorsqu'on passe de X = O à X = Se puis à X = S.

Si l'on considère à présent la réactivité préférentielle selon le type d'annélation pour X = S et X = Se, on constate une interversion de celle-ci de la position -2 à la position -3 en passant de l'annélation [2,3-*b*] à l'annélation [3,2-*b*].

Une approche théorique de la réactivité de ces différents systèmes tricycliques, réalisée à partir de calculs CNDO (9), n'a pas permis d'expliquer ce comportement particulier, l'évaluation des densités de charge étant en faveur d'une substitution préférentielle en -3 dans tous les cas.

Il est à souligner que de tous les analogues bihétérocycliques du phénanthrène ayant fait l'objet d'une étude de réactivité (3-7), ceux étudiés ici sont les seuls à montrer une certaine réactivité en position -3. En particulier le [1]-

benzothiéno[3,2-*b*]pyrrole, dont notre composé **1b** est le dérivé *N*-méthylé, réagit de façon sélective en position -2 (7).

En ce qui concerne la réaction de lithiation, il est bien connu que la réactivité du pyrrole est faible si on la compare à celle de ses analogues oxygéné, sulfuré ou sélénié: le pyrrole fournit après carbonatation le seul carboxy-1 pyrrole, même lorsque l'agent de lithiation est utilisé en excès (10). Quant à ses dérivés *N*-substitués ils réagissent lentement en position -2 avec des rendements moyens. L'indole présente le même comportement (11).

Pour ce qui est des composés **1** et **2**, nous avons constaté une faible réactivité, voire une inertie totale face aux agents de lithiation. Les essais menés au sein de l'éther à reflux en présence de butyl ou de méthyllithium et après addition de *N,N*-diméthylacétamide n'ont pas touché les composés **1b**, **1c**, et **2b** retrouvés inchangés après traitement du mélange réactionnel.

Dans les mêmes conditions, les hétérocycles oxygénés

Tableau 2

Annélation [3,2-*b*]

Composé	Formule brute (Masse molaire)	F°C (solvant)	Analyse Calculé/trouvé			rmn (deutériorchloroforme)	ir ν C=O (cm ⁻¹)
			C%	H%	N%		
3a	C ₁₃ H ₁₁ NO ₂ (213,22)	130 (méthanol)	73,22	5,20	6,56	2,38 (s, 3), 4,10 (s, 3), 6,65 (s, 1), 7,00-7,30 (m, 2, H ₆ + H ₇), 7,30-7,65 (m, 2, H ₅ + H ₈)	1640
			73,49	4,98	6,62		
3'a	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂ (227,25)	138 (éthanol)	73,99	5,77	6,16	2,40 (s, 6), 4,08 (s, 3), 6,61 (s, 1), 6,95 (d, 1, H ₇), 7,16 (s, 1, H ₃), 7,40 (d, 1, H ₈), J _{7,8} = 7,8 Hz	1640
			73,76	5,54	6,13		
3b	C ₁₃ H ₁₁ NOS (229,28)	183 (éthanol)	68,09	4,84	6,10	2,45 (s, 3), 4,30 (s, 3), 7,05 (s, 1), 7,15-7,45 (m, 2, H ₆ + H ₇), 7,55-8,00 (m, 2, H ₅ + H ₈)	1630
3c	C ₁₃ H ₁₁ NOSe (276,18)	191 (sublimé: 170)	56,53	4,02	5,07	2,44 (s, 3), 4,33 (s, 3), 7,00-7,45 (m, 2, H ₆ + H ₇), 7,12 (s, 1), 7,65-8,10 (m, 2, H ₅ + H ₈)	1640
			56,79	3,71	5,00		
4b	C ₁₃ H ₁₁ NOS (229,28)	176 (éthanol)	68,09	4,84	6,10	2,28 (s, 3), 3,80 (s, 3), 7,00-7,35 (m, 2, H ₆ + H ₇), 7,10 (s, 1), 7,40-7,85 (m, 2, H ₅ + H ₈)	1640
			67,99	4,68	5,82		
4c	C ₁₃ H ₁₁ NOSe (276,18)	182 (sublimé: 170)	56,53	4,02	5,07	2,31 (s, 3), 3,85 (s, 3), 7,00-7,40 (m, 2, H ₆ + H ₇), 7,13 (s, 1), 7,50-7,90 (m, 2, H ₅ + H ₈)	1642
			56,80	3,95	5,00		

Tableau 3

Annélation [2,3-*b*], ester d'ouverture 7

Composé	Formule brute (Masse molaire)	F°C (solvant)	Analyse Calculé/trouvé			rmn (deutériorchloroforme)	ir ν C=O (cm ⁻¹)
			C%	H%	N%		
5b	C ₁₃ H ₁₁ NOS (229,28)	120 (éthanol)	68,09	4,84	6,10	2,44 (s, 3), 3,93 (s, 3), 7,00-7,30 (m, 2, H ₆ + H ₇), 7,18 (s, 1), 7,50-7,70 (m, 2, H ₄ + H ₇)	1637
			68,29	5,00	6,13		
5c	C ₁₃ H ₁₁ NOSe (276,18)	125 (éthanol)	56,53	4,02	5,07	2,42 (s, 3), 3,90 (s, 3), 7,00-7,35 (m, 2, H ₆ + H ₇), 7,20 (s, 1), 7,50-7,80 (m, 2, H ₄ + H ₇)	1637
			56,38	3,90	4,82		
6b	C ₁₃ H ₁₁ NOS (229,28)	162 (éthanol)	68,09	4,84	6,10	2,30 (s, 3), 3,40 (s, 3), 7,00 (s, 1), 7,10-7,40 (m, 2, H ₅ + H ₆), 7,50-7,75 (m, 1, H ₇), 8,70-8,95 (m, 1, H ₄)	1640
			67,87	4,67	6,00		
6c	C ₁₃ H ₁₁ NOSe (276,18)	178 (éthanol)	56,53	4,02	5,07	2,32 (s, 3), 3,43 (s, 3), 7,00-7,40 (m, 2, H ₅ + H ₆), 7,12 (s, 1), 7,50-7,75 (m, 1, H ₇), 8,85-9,10 (m, 1, H ₄)	1647
			56,23	3,81	4,89		
7	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ Se (307,96)	86 (éther)	54,55	4,88	4,54	2,15 (s, 3), 3,51 (s, 3), 3,92 (s, 3), 6,05 (d, 1, H ₄), 6,74 (d, 1, H ₅), 7,02-7,45 (m, 4), J _{4,5} = 2,67 Hz	1690
			54,29	4,60	4,48		

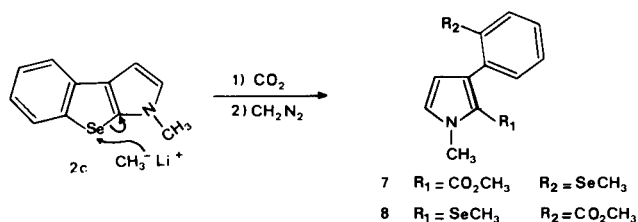
Tableau 4
Calcul CNDO

Composés	$\delta q(C_2)$	$\delta q(C_3)$	$\delta q(X)$	δqN
1a	0,0138	-0,1686	-0,0200	0,0186
1'a	0,0116	-0,1681	-0,2006	0,0181
1b	0,0213	-0,0690	-0,1144	-0,0167
1c	0,0229	-0,0693	-0,1145	-0,0311
2b	0,0493	-0,0547	-0,1151	-0,0714
2c	0,0581	-0,0857	-0,1247	-0,0344

1a et **1'a** fournissent une faible quantité (15 à 20%) des dérivés acétylés en position -2 **3a** et **3'a**.

Quant au méthyl-1 [1]benzosélénolo[2,3-*b*]pyrrole (**2c**), il subit à -80° la réaction bien connue d'ouverture du cycle sélénophénique dans l'annélation [2,3-*b*] (12-14) et fournit, après carbonatation et estérification au diazométhane, le méthyl-1 méthoxycarbonyl-2 *o*-méthylsélénophényl-3 pyrrole (**7**).

Schéma 2



La structure proposée pour le composé **7** est en accord avec le mécanisme de "RO II substitution" suggéré par Gronowitz (15) et avec les résultats établis en série analogue sulfurée et sélénée (13). Elle résulte des données analytiques et spectroscopiques: la valeur du déplacement chimique en rnm du proton du groupement N-CH₃ (3,92 ppm) est conforme à ce que l'on peut attendre en présence d'un groupement ester en α de l'azote (2). Ceci tend à exclure la structure isomère **8** dans laquelle il y aurait eu coupure entre le sélénium et l'homocycle.

PARTIE EXPERIMENTALE

1) Réaction d'acétylation.

Acétylation par l'anhydride acétique.

Méthyl-1 et diméthyl-2,6 acétyl-2 [1]benzofuro[3,2-*b*]pyrrole (**3a**, **3'a**).

Une solution de 1 g de composé **1a** ou **1'a** dans 20 ml d'anhydride acétique est chauffée à reflux pendant une nuit. Le mélange est alors concentré sous vide et le résidu recristallisé dans l'alcool. Les dérivés **3a** et **3'a** obtenus avec un rendement de 15-20% sont décrits au tableau 2.

Acétylation par le mélange chlorure d'acétyle, chlorure d'aluminium. Méthyl-1 acétyl-2 (ou -3) [1]benzothiéno, [1]benzosélénolo[3,2-*b*]pyrroles (**3b**, **3c**, **4b**, **4c**). Méthyl-1 acétyl-2 (ou -3) [1]benzothiéno [1]benzosélénolo[2,3-*b*]pyrroles (**5b**, **5c**, **6b**, **6c**).

Une solution de 1 g de composé **1** ou **2** dans 20 ml de dichlorométhane est refroidie dans un bain de glace sous agitation. On ajoute alors un équivalent de chlorure d'acétyle puis un équivalent de chlorure d'alumi-

nium. On laisse revenir à température ambiante puis chauffe à reflux pendant quatre heures. Après refroidissement, on verse dans de l'eau acidulée et extrait au chloroforme. Après évaporation de celui-ci, on recueille les produits d'acétylation correspondants. Seuls les composés **1a** et **1'a** (série oxygénée) conduisent à une acétylation univoque en position -2. Les hétérocycles sulfurés ou sélénés **1b**, **1c**, **2b**, **2c** fournissent un mélange de dérivés acétylés en position -2 ou -3. Leur séparation est effectuée sur plaques de 2 mm de Kieselgel PF 254 sur lesquelles nous déposons 150 mg de produit dissous dans du chloroforme. Le solvant d'éluion est dans tous les cas le mélange ether, cyclohexane (60:40).

Dans ces conditions, les dérivés acétylés en -2 présentent un R_f compris entre 0,56 et 0,60; leurs isomères acétylés en -3 ont par contre un R_f compris entre 0,11 et 0,15, ce qui rend la séparation particulièrement aisée. Le rendement global de la réaction d'acétylation est compris entre 40 et 50%. Après séparation les isomères acétylés sont soit recristallisés dans le méthanol ou l'éthanol, soit sublimés sous 0,01 mm de mercure. Ces composés sont décrits aux tableaux 2 et 3.

2) Réaction de lithiation.

Méthyl-1 méthoxycarbonyl-2 *o*-méthylsélénophényl-3 pyrrole (**7**).

La métallation des composés **1** et **2b** est conduite au sein de l'éther à reflux (24 heures) en présence de 1,1 équivalents de méthyllithium. Après acétylation du lithien au moyen du *N,N*-diméthylacétamide (12 heures), on verse dans de l'eau, extrait au chloroforme et concentre. On obtient, dans la série oxygénée uniquement, les dérivés correspondants acétylés en position -2 **3a** et **3'a** avec un rendement de 15 à 20%. Les hétérocycles sulfurés et sélénés **1b**, **1c** et **2b** ne réagissent pas dans ces conditions. La métallation du composé **2c** est conduite au sein de l'éther à -80° en présence de 1,1 équivalents de méthyllithium. Le mélange est ensuite agité deux heures jusqu'à température ambiante. Le lithien est alors carbonaté et l'acide correspondant estérifié au diazométhane. L'ester d'ouverture **7**, recristallisé dans l'éther est obtenu avec 60% de rendement global. Il est décrit au tableau 3. Dans les tableaux 2 et 3, les valeurs des déplacements chimiques en rnm du proton sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé en référence interne. Les abréviations suivantes ont été utilisées: s (singulet), d (doublet), m (multiplet).

3) Résultats des calculs CNDO.

Dans le tableau 4, nous avons porté la différence δq correspondant à un excédent (-) ou un déficit (+) de la densité de charge totale (électrons π et σ) par rapport à l'atome neutre.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) Ce travail fait partie de la thèse de IIIème cycle de J. M. Webert, Metz 22 mai 1981.
- (2) J. M. Webert, D. Cagniant, P. Cagniant, G. Kirsch et J. V. Weber, *J. Heterocyclic Chem.*, (sous presse).
- (3) A. Ricci, D. Balucani et M. Betteli, *Gazz. Chim. Ital.*, **101**, 774 (1971).
- (4) N. B. Chapmann, C. G. Hugues et R. M. Scrowston, *J. Chem. Soc. (C)*, 463 (1971).
- (5) F. B. Iteke, L. Christiaens et M. Renson, *Bull. Soc. R. Sci. Liège*, **44**, 640 (1975).
- (6) G. Kirsch et P. Cagniant, *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **274**, 2179 (1972).
- (7) O. P. Shkurko, *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim.*, 184 (1968); *Chem. Abstr.*, **69**, 2664u (1968).
- (8) G. A. Olah, "Friedel-Crafts and Related Reactions", Vol. III, John Wiley and Sons, 1964.
- (9) Nous remercions Monsieur le Docteur Baiwir de l'Université de Liege qui a réalisé ces calculs.
- (10) D. A. Shirley, B. H. Gross et P. A. Roussel, *J. Org. Chem.*, **20**, 225 (1955).

- (11) D. A. Shirley et P. A. Roussel, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 375 (1953).
- (12) V. P. Litvinov, I. P. Konjaeva et Y. L. Gol'dfarb, *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim*, 447 (1976); *Chem. Abstr.*, **84**, 180105d (1976).
- (13) F. B. Itke, L. Christiaens et M. Renson, *Tetrahedron*, **32**, 689 (1976).
- (14) M. Baiwir, G. Llabres, J. L. Piette et L. Christiaens, *Org. Magn. Reson.*, **14**, 293 (1980).
- (15) S. Gronowitz et T. Frejd, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 435 (1978).

English Summary.

The influence of annelation and of the heteroatom upon the reactivity of some heterocyclic analogues of phenanthrene with a pyrrole nucleus was tested toward acetylation and lithiation. If methyl-1[1]benzofuro-[3,2-*b*]pyrrole was acetylated only in the 2-position, the sulfur and selenious analogues with [3,2-*b*] and [2,3-*b*] annelation were acetylated in the -2 and -3 positions. No reaction at all or only with poor yield (in the oxygenated series) was observed with butyllithium except in the case of 1-methyl[1]benzoselenolo[2,3-*b*]pyrrole, where the opening of the selenophene nucleus gives, after carbonatation and action of diazomethane, 1-methyl-2-methoxycarbonyl-3-(*o*-methylselenophenyl)pyrrole.