

SYNTHESES DANS LE DOMAINE DES METHOXY OXO-4 ET OXO-7 TETRAHYDRO-4,5,6,7 BENZO(b)THIOPHENES

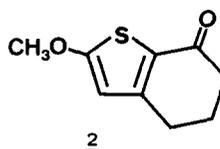
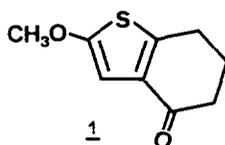
Jean-Pierre CONJAT*, Paul CAGNIANT**, Denise CAGNIANT** et Marcel MIRJOLET*

(*) - Laboratoire de Chimie Analytique et Toxicologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de NANCY I - 54001 Nancy.

(**) - Laboratoire de Chimie Organique, U.E.R. des Sciences Exactes et Naturelles de l'Université de METZ, île du Saulcy - 57000 Metz.

(Received in France 21 May 1975; received in UK for publication 7 July 1975)

Notre propos était de réaliser la synthèse des méthoxy-2 oxo-4 et méthoxy-2 oxo-7 tétrahydro-4,5,6,7 benzo(b)thiophènes 1 et 2 non encore décrits.

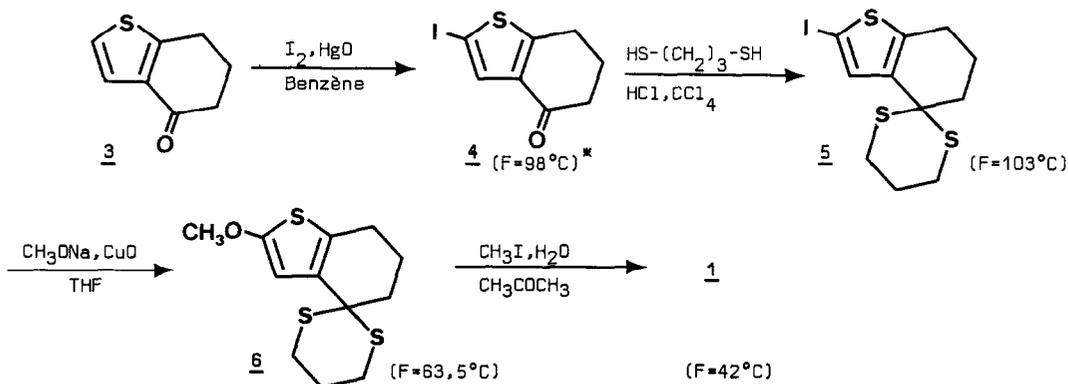


Rappelons qu'en série thiophénique, l'introduction du groupement méthoxy se fait généralement par action du méthanolate de sodium sur le dérivé iodé (ou bromé) (1). Des méthodes plus récentes permettent l'accès aux hydroxy-2 ou -3 thiophènes et à leurs éthers par l'intermédiaire des acides boroniques (2) ou du perbenzoate de tertio-butyle (3).

Pour notre part, en série thiénocyclénique, nous avons réalisé la substitution de l'iode par le radical méthoxy, et décrivons ici les différentes voies utilisées pour l'introduction de la fonction carbonyle.

1ère voie = Méthylation des oxo-4 et oxo-7 tétrahydro-4,5,6,7 benzo(b)thiophènes 3 et 8 - Méthoxy-2 oxo-4 tétrahydro-4,5,6,7 benzo(b)thiophène 1

Nous avons réalisé l'iodation de la cétone 3, aisément accessible (4), soit par la méthode à l'oxyde jaune de mercure (5), soit par celle à l'iode et acide iodique (6). Cette dernière s'est révélée être plus efficace et a permis l'isolement du composé 4 avec un rendement de 84%.



(*) - Avec fusion à 77,5°C suivie de resolidification.

Après protection du groupement carbonyle à l'aide du propane dithiol-1,3 selon (7), (rendement : 79%), la méthyloxylation de 5 a été réalisée par le méthanolate de sodium (1) (solvant= THF, rendement : 80%). Après hydrolyse de l'ether 6 au moyen de l'acétone humide en présence d'un excès d'iodure de méthyle (7), la cétone 1 est obtenue avec un rendement global de 48%, à partir de 3 ; (dinitro-2,4 phénylhydrazone, F=296°C).

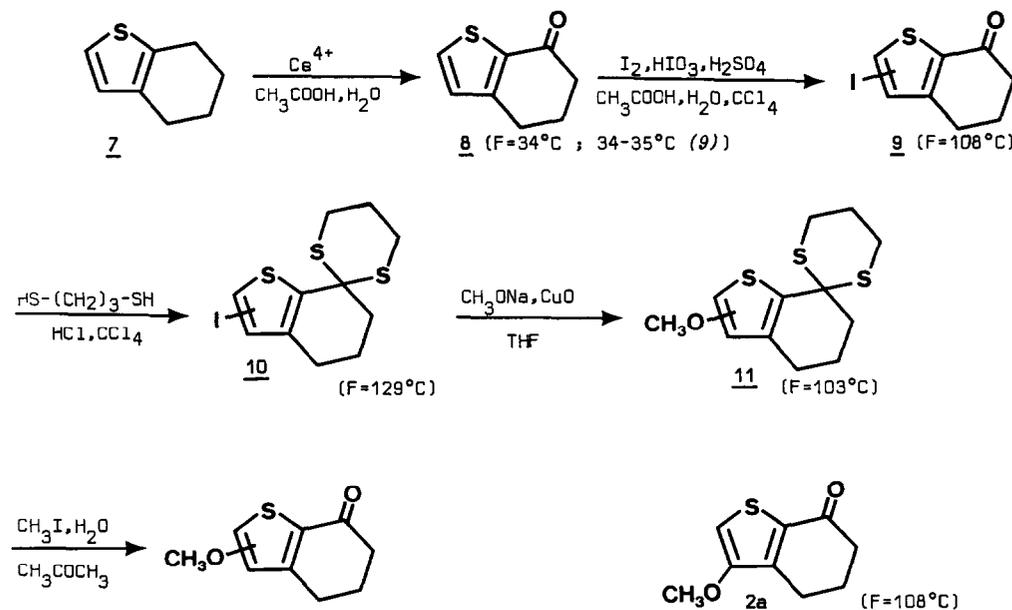
La spectroscopie de R.M.N. permet de vérifier que l'iodation de la cétone 3 affecte bien la position -2 du thiophène, résultat en accord avec l'effet -I -M du groupement carbonyle en -4 (8) et avec l'effet orienteur de l'hétéroatome (Tableau I).

- Méthoxy-2 oxo-7 tétrahydro-4,5,6,7 benzo(b)thiophène 2

La transposition du mode opératoire précédent à la préparation de la cétone isomère 2 a été envisagée à partir de l'oxo-7 tétrahydro-4,5,6,7 benzo(b)thiophène 8 (9, 10). Nous avons réalisé une voie d'accès à cette cétone plus rapide que celle décrite dans la bibliographie à partir du bromo-3 thiophène (9) ou du méthyl-3 thiophène (10).

Nous avons tenté l'oxydation sélective du tétrahydro-4,5,6,7 benzo(b)thiophène 7 dans diverses conditions (oxydation catalytique par O_2 (11), action de CrO_3 (12), de SeO_2 (13), des sels de cerium IV (14). Seule la méthode au Ce IV a donné des résultats exploitables et constitue une nette amélioration pour la préparation de la cétone 8 (rendement : 80%). Toutefois, les conditions expérimentales restreignent son utilisation à la mise en jeu de quantités limitées.

Le schéma réactionnel précédent nous a conduits à la cétone méthyloxyée avec un rendement global de 21%, via les composés 9 (rdt : 40%), 10 (rdt : 70%), et 11 (rdt : 80%).



Si la composition centésimale de la cétone isolée et celle de sa dinitro-2,4 phénylhydrazone (F = 241°C) sont conformes à la structure attendue 2, la spectroscopie de R.M.N. établit de façon indiscutable qu'il s'agit en fait du méthoxy-3 oxo-7 tétrahydro-4,5,6,7 benzo(b)thiophène isomère 2a (Voir Tableau I)

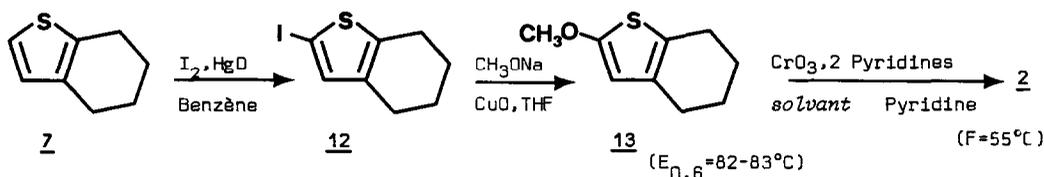
L'iodation de la cétone 8, sous l'influence de l'effet -I -M du groupement carbonyle en -7 a donc été orientée de façon univoque en -3. GRONOWITZ (8, pp. 52 à 54) a montré que la compétition entre cet effet et celui directeur de l'hétéroatome favorisait soit la substitution en -2, soit celle en -3.

Tous les dérivés 9, 10 et 11 sont donc substitués en -3 et la synthèse de la cétone 2 s'est révélée être impossible par cette voie.

Signalons que les essais d'obtention du composé 5 par iodation du dithioacétal de la cétone 3 ainsi que ceux d'obtention de 10 par iodation du dithioacétal de la cétone 8, ont échoué.

2ème voie = Oxydation du méthoxy-2 tétrahydro-4,5,6,7 benzo(b)thiophène

L'oxydation de 7 par la méthode aux sels de Ce IV ayant aisément permis la synthèse de 8, nous avons envisagé l'accès à la cétone 2 par une oxydation analogue du tétrahydro-4,5,6,7 benzo(b)thiophène précédemment méthoxylé en 2, de façon univoque.



La préparation du méthoxy-2 tétrahydro-4,5,6,7 benzo(b)thiophène 13 n'a pu être réalisée par l'action du perbenzoate de tertiobutyle sur le bromure de tétrahydro-4,5,6,7 benzo(b) thienyl-2 magnésium. Par contre, la méthoxylation de l'iodo-2 tétrahydro-4,5,6,7 benzo(b)thiophène 12 (5) se fait selon (1) avec un rendement de 85%.

L'oxydation de 13 en cétone 2 au moyen des sels de Ce IV n'a conduit qu'à des échecs.

Par contre, la même réaction réalisée au moyen d'un excès du complexe CrO₃, 2 pyridines, dans des conditions expérimentales voisines de celles utilisées pour l'oxydation du thiochromène (16), a permis l'obtention de la cétone attendue 2 avec un rendement de 60% ; (dinitro-2,4 phénylhydrazone, F = 271°C).

Les caractéristiques physiques et spectroscopiques (U.V., R.M.N.) différencient nettement cet échantillon de son isomère 2a. De plus, le spectre de R.M.N. de 2 (Tableau I) est conforme à la structure proposée.

Les structures de tous les composés intermédiaires cités dans ce travail ont été vérifiées par spectrographie I.R. et R.M.N., et par analyse centésimale conforme à $\pm 0,3\%$ près de la théorie.

Tableau I

δ ppm EXPERIMENTAUX ET CALCULES SELON (15) DES IODO ET METHOXY OXO-4 ET OXO-7
TETRAHYDRO-4,5,6,7 BENZO(b)THIOPHENES
(Solvant $CDCl_3$, Spectrographe PERKIN-EIMER R 12 A, 60 MHz, TMS référence interne)

Composé	δ ppm des protons thiophéniques			δ ppm expérimental des protons	
	δ exp.	H ₃ (subst. en 2)	H ₂ (subst. en 3)	alicycliques	méthoxyliques
<u>4</u>	<u>7,60</u> (s*)	<u>7,39</u>	6,96	2,00 à 2,80 (m, 4H) 3,02 (t, 2H) (J=5,5 Hz)	
<u>1</u>	<u>6,32</u> (s)	<u>6,28</u>	5,80	2,00 à 2,70 (m, 4H) 2,87 (t, 2H) (J=5,5 Hz)	3,88 (s)
<u>9</u>	<u>7,81</u> (s)	6,93	<u>7,42</u>	2,00 à 2,90 (m, 6H)	
<u>2a</u>	<u>6,62</u> (s)		<u>6,26</u>	1,85 à 2,90 (m, 6H)	3,89 (s)
<u>2</u>	<u>6,18</u> (s)	<u>5,86</u>		1,85 à 2,95 (m, 6H)	3,99 (s)

(*) - J=constante de couplage, en Hz , s=singulet , t=triplet , m=massif.

REFERENCES

- (1) - SICE J., *J. amer. chem. Soc.*, 1953, 75, 3897
(2) - HORNFIELDT A.B., *Ark. Kemi.*, 1968, 29, 427, et références citées.
(3) - PEDERSEN E.B., LAWESSON S.O., *Tetrahedron Letters*, 1971, 27, 3861, et références citées
(4) - SHOJI NISHIMURA, et coll., *Chem. Abstr.*, 1963, 59, 3862.
NAPIER R., CHIN-CHIUN CHU, *Int. J. Sulfur. Chem.*, 1971, A, volume 1, number 1, 62.
(5) - CAGNIANT P., CAGNIANT D., *Bull. Soc. chim.*, 1955, 1252.
(6) - WIRTH H.O., KONIGSTEIN O., KERN W., *Liebig's Annalen*, 1960, 634, 84
(7) - FETIZON M., JURION M., *J. chem. Soc., Chem. Comm.*, 1972, 382.
(8) - GRONOWITZ S., *Advances in heterocyclic Chemistry*, Ed. by
KATRITZKY A.R. and BOULTON A.J., 1963, 1, 52.
(9) - MAC DOWELL D.W.H., GREENWOOD J., *J. Hetero. Comp.*, 1965, 2, 44.
(10) - MERLE G., *Thèse doctorat, Strasbourg*, 1969.
(11) - MARTAN M., MANASSEN J., VOFSI D., *Tetrahedron Letters*, 1970, 26, 3815.
(12) - BURNOP V.C E., ELLIOT G.H., LINSTERS R.P., *J. chem. Soc.*, 1940, 727.
(13) - TRACHTENBERG E.N., *Oxidation*, Ed by Augustine R.L., 1969, 1, 119 et suivantes
(14) - SYPER L., *Tetrahedron Letters*, 1966, 37, 4493.
(15) - GRONOWITZ S. et HOFFMAN R.A., *Ark. Kemi.*, 1960, 539.
- HOFFMAN R.A. et GRONOWITZ S., *Ark. Kemi.*, 1960, 563.
(16) - VAN COPPENOLLE J., *Thèse doctorat, Liège*, 1974-1975.