

SUBSTITUTION DE HALOGENES ACTIVES DANS L'HETEROCYCLE DES BENZO[b]THIOPHENE ET SELENOPHENE

T. Q. MINH, P. THIBAUT, L. CHRISTIAENS et M. RENSON

Université de Liège, Institute de Chemie Organique, Quai Roosevelt, 4000 Liège Belgique

(Received in France 25 April 1972; Received in the UK for publication 25 June 1972)

Résumé— L'halogène fixé en 2 ou 3 sur le benzo[b]thiophène (ou sélénophène) substitué sur la position voisine par un groupement formyle, est aisément substitué par des thio et des sélénomercaptans pour donner les thio et sélénioéthers formylés correspondants. Nous discutons les facteurs qui influencent cette réaction.

INTRODUCTION

L'*o*-MÉTHYLSÉLÉNO benzaldéhyde constitue en série benzénique, une des matières premières les plus intéressantes pour l'obtention d'hétérocycles séléniés. Les benzo[b]thiophène et sélénophène étant maintenant accessibles en quantités importantes,¹ nous avons voulu examiner les possibilités d'obtention de thio (ou séléno) éthers formylés analogues sur les positions 2 et 3 de ces hétérocycles, en vue de la synthèse d'hétérocycles sulfurés ou séléniés tricondensés à deux hétéroatomes.

DISCUSSION DES RESULTATS

Formylation de thio (ou séléno) éthers (voie A)

La voie d'accès la plus rapide aux aldéhydes désirés est la formylation d'un thio (ou séléno) éther méthylé (I).^{2, 3, 4} Cette réaction peut se réaliser au moyen du réactif de Rieche,⁵ mais c'est surtout le mélange OPCl_3 -DMF, qui nous a donné les meilleurs résultats. C'est d'ailleurs ainsi qu'a été réalisée la formylation de l'éthylthio-2 benzo[b]thiophène.⁶ La seule limitation à cette voie d'accès est, à côté des faibles rendements parfois obtenus, l'impossibilité actuelle de préparer les méthylthio et méthylséléno-3 benzo[b]sélénophènes. Cette lacune nous a fait rechercher une synthèse plus générale.

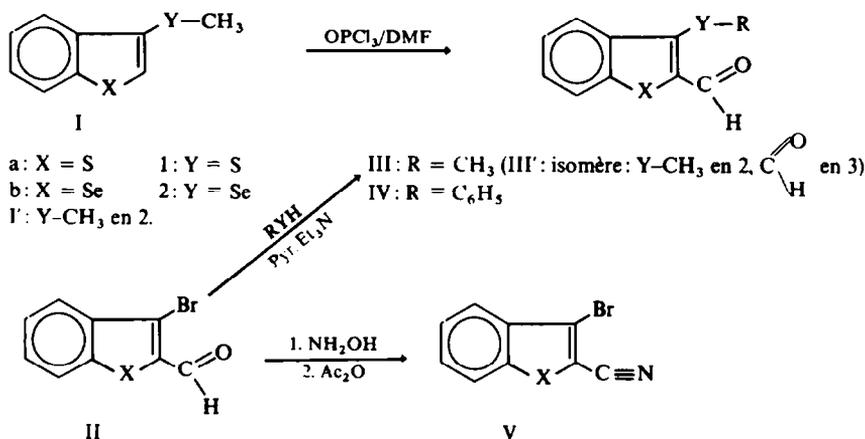
Substitutions d'halogènes (voie B)

Nous basant sur un travail récent⁷ relatif à la substitution de chlorovinylaldéhydes par des thiols, nous avons testé une réaction analogue sur les halogéno-2 (ou 3) formyl-3 (ou 2) benzo[b]thiophènes et sélénophènes (II). Bien qu'il s'agisse d'un halogénure aromatique, l'action du méthane séléno⁸ sur II_b ,⁹ II'_b ,¹⁰ II_a ,¹¹ et II'_a (non encore décrit) en présence de pyridine-triéthylamine, a donné effectivement les composés III recherchés avec de bons rendements. A l'exception d'un travail de Ricci¹² paru tout récemment, cette réaction de substitution d'halogène sur ce genre d'hétérocycle est, à notre connaissance, le premier exemple décrit dans la littérature. Nous avons étudié les extensions possibles et les limites de cette réaction.

Nature du nucléophile. Le méthane-thiol donne des rendements nettement moins satisfaisants que le méthane-séléno, en raison probablement de son pouvoir nucléo-

phile plus faible et de sa volatilité plus grande. Par contre, les thio (et sélénio) phénols donnent les composés IV (ou IV') avec d'excellents rendements. La préparation de IV (ou IV') par une autre voie serait très aléatoire. De manière surprenante, les rendements sont beaucoup plus faibles (10%) avec des thio ou sélénophénolates sodiques. Par contre, les phénols et les amines ne réagissent pas sur II ou II', pas plus que les thio ou sélénocyanates potassiques.

Nature du groupement capteur dans II. L'activation du brome par un groupement capteur est indispensable. Ainsi, si on essaie de former in situ le nucléophile par réduction d'un diséléniure ou d'un ditellurure¹³ par H_3PO_2 ,⁸ en vue d'appliquer éventuellement cette réaction aux tellurophénols non isolables, on obtient simplement réduction du carbonyle en alcool sans substitution. Le capteur doit de plus être suffisamment puissant. Ainsi, la réaction de substitution ne se fait pas avec un capteur ester. Par contre, le groupement nitrile convient, mais la réaction est souvent très incomplète.



Influence du milieu réactionnel. En l'absence de triéthylamine, la réaction en milieu pyridinique se réalise encore, mais beaucoup plus lentement. Par contre, on n'observe aucune réaction en solution aqueuse ou hydroalcoolique neutre ou basique, en présence de triéthylamine.

La grande difficulté de réaliser la substitution par des anions $R-Y^-$, cependant plus nucléophiles que les réactifs $R-YH$, semblerait en défaveur d'une substitution nucléophile classique. Cette différence pourrait s'expliquer par contre par une addition préalable, assez étonnante cependant, de $R-YH$ suivie de déhydrobromuration par le solvant basique. Le rôle de la Et_3N semble assez obscur. Hauptmann *et al.*⁷ suggèrent qu'elle pourrait attaquer l'halogène dans un premier stade, avec formation intermédiaire de sel d'ammonium quaternaire, mais cette hypothèse expliquerait mal également la faible réaction avec les anions RY^- .

En conclusion, la substitution de l'halogène de bromoaldéhydes en 2, 3 ou 3, 2 sur les cycles benzo[b]thiophène et benzo[b]sélénophène constitue la méthode la meilleure et la plus générale d'obtention d'aldéhydes substitués par un groupement thioéther ou sélénioéther. Ces aldéhydes seront destinés à la synthèse de polyhétéro-

TABLEAU 1.

Composé	Voie	Rdt%	F	Formule brute	Analyse				$\nu_{C=O}$ (IR) CHCl ₃ cm ⁻¹	F DNPh*
					C%		H%			
					Calc	Trouvé	Calc	Tr		
III _{b,2}	B	43	93°	C ₁₀ H ₈ OSe ₂	39.73	39.7	2.64	2.6	1640	268°
III _{b,1}	B	10	89°	C ₁₀ H ₈ OSSe	47.05	47.0	3.11	3.1	1650	261°
III _{a,2}	A	12	67°	C ₁₀ H ₈ OSSe	47.05	47.2	3.11	3.3	1660	
	B	78								
III _{b,2}	A	21.5	122°	C ₁₀ H ₈ OSe ₂	39.73	39.8	2.64	2.6	1640	292°
	B	faible								
III _{b,1}	B	faible	93°	C ₁₀ H ₈ OSSe	47.05	47.3	3.11	3.4	1640	
III _{a,2}	A	64	97°	C ₁₀ H ₈ OSSe	47.05	47.0	3.11	3.1	1640	285°
	B	40								
III _{a,1}	A	57	52°	C ₁₀ H ₈ OS ₂	57.76	57.9	3.81	3.8	1645	273°
	B	faible								
IV _{b,2}	B	52	100°	C ₁₅ H ₁₀ OSe ₂	49.56	50.4	2.71	2.5	1655	248°
IV _{b,1}	B	63	96°	C ₁₅ H ₁₀ OSSe	56.82	56.6	3.24	3.3	1660	253°
IV _{a,2}	B	54	99°	C ₁₅ H ₁₀ OSSe	56.82	57.0	3.24	3.0	1660	245°
IV _{a,1}	B	77	98°	C ₁₅ H ₁₀ OS ₂	66.63	66.5	3.72	3.8	1660	250°
IV _{b,2}	B	faible	89°	C ₁₅ H ₁₀ OSe ₂	49.56	49.6	2.71	3.0	1636	202°
IV _{b,1}	B	49	71°	C ₁₅ H ₁₀ OSSe	56.82	56.4	3.24	3.3	1645	288°
IV _{a,2}	B	57	87°	C ₁₅ H ₁₀ OSSe	56.82	56.6	3.24	3.1	1648	273°
IV _{a,1}	B	59	70°	C ₁₅ H ₁₀ OS ₂	66.63	66.6	3.72	4.0	1645	260°

* DNPh = dinitro-2,4 phénylhydrazone.

cycles. La méthode décrite ici est indispensable pour la formation de thio et séléno-éthers phényles. De plus, elle est la seule qui permette jusqu'à présent l'introduction d'un atome de Se en position 3 dans le benzo[b]séléno-phène. L'introduction d'un atome de soufre sur la même position par une méthode différente a été réalisée tout récemment.¹⁴

PARTIE EXPERIMENTALE

Aldéhydes bromés. Les aldéhydes sont tous décrits⁹⁻¹¹ sauf II_a, préparé comme suit: une solution de 21.3 g (0.1 mole) de bromo-2 benzo[b]thiophène dans 300 ml de CH₂Cl₂ contenant 20 g (0.12 mole) de dichlorométhyl butyléther est refroidie au bain de glace et additionnée goutte à goutte de 30 ml de TiCl₄. Après agitation puis hydrolyse et isolement habituel, on recristallise dans l'heptane: F: 70° Rdt: 34%. (C, 44.8; H, 2.1. Calculé C₉H₅BrOS; C, 44.8; H, 2.7%). RMN (CDCl₃) TMS, ppm) δ = 7.4-8 (m, 2, H₅ + H₆); 8.2-8.6 (m, 1, H₇); 8.7-9.1 (m, 1, H₄); 10.5 (s, 1, H ald.).

Nitriles bromés (V) (a) *Oximes de II_a et II_b*. II_b est décrit.⁹ II_a est obtenu par la méthode classique; F: 158°. (C, 42.6; H, 2.6. Calculé C₉H₆BrNOS; C, 42.2; H, 2.67%).

(b) *Nitriles*. On porte à reflux pendant 5 h une solution de 4.6 g d'oxime dans 75 ml Ac₂O. On chasse le réactif sous vide et recristallise le résidu. V_a: F: 125° (heptane): Rdt: 78%. (C, 45.1. Calculé C₉H₄BrNS; C, 45.37%). $\nu_{C\equiv N}$ (IR): 2100 cm⁻¹. V_b: F: 147° (heptane). Rdt: 82%. (C, 37.8%; H, 1.7. Calculé C₉H₄BrNSe; C, 37.9; H, 1.4%). $\nu_{C\equiv N}$ (IR): 2100 cm⁻¹.

Thioéthers et sélénoéthers aldéhydiques. (a) *Par formylation (voie A)*. Dans un ballon à trois tubulures contenant 0.1 mole de I_a ou I_b, on introduit 0.1 mole de N,N-diméthylformamide et 0.11 mole d'oxychlorure de phosphore. On chauffe quatre heures à 100°. On verse ensuite dans un mélange d'acide chlorhydrique et de glace, extrait au CHCl₃, sèche, évapore le solvant et recristallise (Tableau 1).

(b) *Par substitution (voie B)*. Une solution de 0.1 mole d'aldéhyde, 160 ml de pyridine et 22 ml de Et_3N est refroidie à 0° et additionnée goutte à goutte sous bonne agitation de 0.105 mole du nucléophile dissous dans 25 ml de pyridine préalablement refroidie à 0° . On maintient une hr à 0° et on laisse revenir à la température ordinaire. Dans le cas des thio (ou séléno) phénols, on termine la réaction en chauffant une heure à 100° et dix min. à reflux. On verse sue de la glace contenant de l'acide chlorhydrique et isole comme en a (Tableau 1).

La structure des aldéhydes III et IV obtenus est établie par l'analyse élémentaire, la présence d'une fréquence $\nu_{\text{C=O}}$ en IR dans le domaine attendu (voir Tableau), la formation d'une dinitro-2,4 phénylhydrazone, l'analyse élémentaire correcte de celle-ci pour tous les cas, ainsi que par les spectres de RMN. Les aldéhydes III et III' sont caractérisés par les δ suivant (CDCl_3 , TMS, ppm): 2.4-2.8 (s, 3, YCH_3); 7.2-7.8 (m, 2, $\text{H}_5 + \text{H}_6$); 7.6-8.3 (m, 1, H_7); 8.1-8.7 (m, 1, H_4); 10.2-10.8 (s, 1, C—H aldéhydique). Pour les aldéhydes IV et IV': 6.8-7.4 (m, 7, $\text{H}_5 + \text{H}_6 + \text{Y-C}_6\text{H}_5$); 7.5-8.1 (m, 2, $\text{H}_4 + \text{H}_7$); 10.2-10.4 (s, 1, C—H aldéhydique).

Remerciements—Nous remercions le Centre Commun de R.M.N. de l'Université de Liège pour les déterminations spectrographiques, et le Fonds de la Recherche Fondamentale Collective pour l'octroi d'un subside à notre laboratoire.

L'un de nous (T.Q.M.) remercie les Relations Culturelles Internationales pour l'octroi d'une bourse de doctorat.

REFERENCES

- ¹ T. Q. Minh, L. Christiaens et M. Renson, *Tetrahedron* **28**, 5397 (1972)
- ² P. Cagniant et J. Trierweiler, *Bull. Soc. Chim. France* 596 (1969)
- ³ P. Cagniant, G. Kirsch et M. Renson, *C.R. Acad. Sc. Paris* **272**, 1363 (1971)
- ⁴ A. Tadino, L. Christiaens, M. Renson et P. Cagniant, *Bull. Soc. Chim. Belges* (1972) sous presse.
- ⁵ A. Rieche, H. Gross et E. Hoft, *Chem. Ber.* **93**, 88 (1960)
- ⁶ Y. L. Gol'dfarb, S. Ozolin et V. Litvinor, *Zh. Obsch. Khim.* **37**, 2220 (1967); *Chem. Abs.* **68**, 87218 (1968)
- ⁷ S. Hauptmann, M. Weisenfels, M. Scholy, E-M. Werner, H-J. Köhler et J. Weisflog, *Tetrahedron Letters* 1317 (1968)
- ⁸ W. H. Gunther, *J. Org. Chem.* **31**, 1202 (1966)
- ⁹ L. Christiaens, R. Dufour et M. Renson, *Bull. Soc. Chim. Belges* **79**, 143 (1970)
- ¹⁰ T. Q. Minh, L. Christiaens, M. Renson, P. Faller et F. Mantovani, *Bull. Soc. Chim. France* (1972)
- ¹¹ W. Ried, *Chem. Ber.* **88**, 37 (1955)
- ¹² A. Ricci, D. Balucani et M. Bettelli, *Gazz. Chim. Ital.* **101**, 774 (1971)
- ¹³ J-L. Piette et M. Renson, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **79**, 353 (1970)
- ¹⁴ P. Cagniant, G. Kirsch et D. Cagniant, *C.R. Acad. Sci.* **274**, 711 (1972)