

NOUVELLE SYNTHÈSE AISEE ET RAPIDE DU BENZO[b]SELENOPHENE ET DE SES DERIVES

APPLICATION AU BENZOFURANNE ET AU BENZO[b]THIOPHENE

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

Universite de Liege, Laboratoire de Chimie Organique, Institut de Chimie, 4000 Liege, Belgique

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

Résumé—Nous décrivons une nouvelle voie d'accès au benzo[b]séléno-phène non substitué. Cette méthode originale nous a permis également d'obtenir certains dérivés simples de cet hétérocycle. Une approche du mécanisme réactionnel est esquissée.

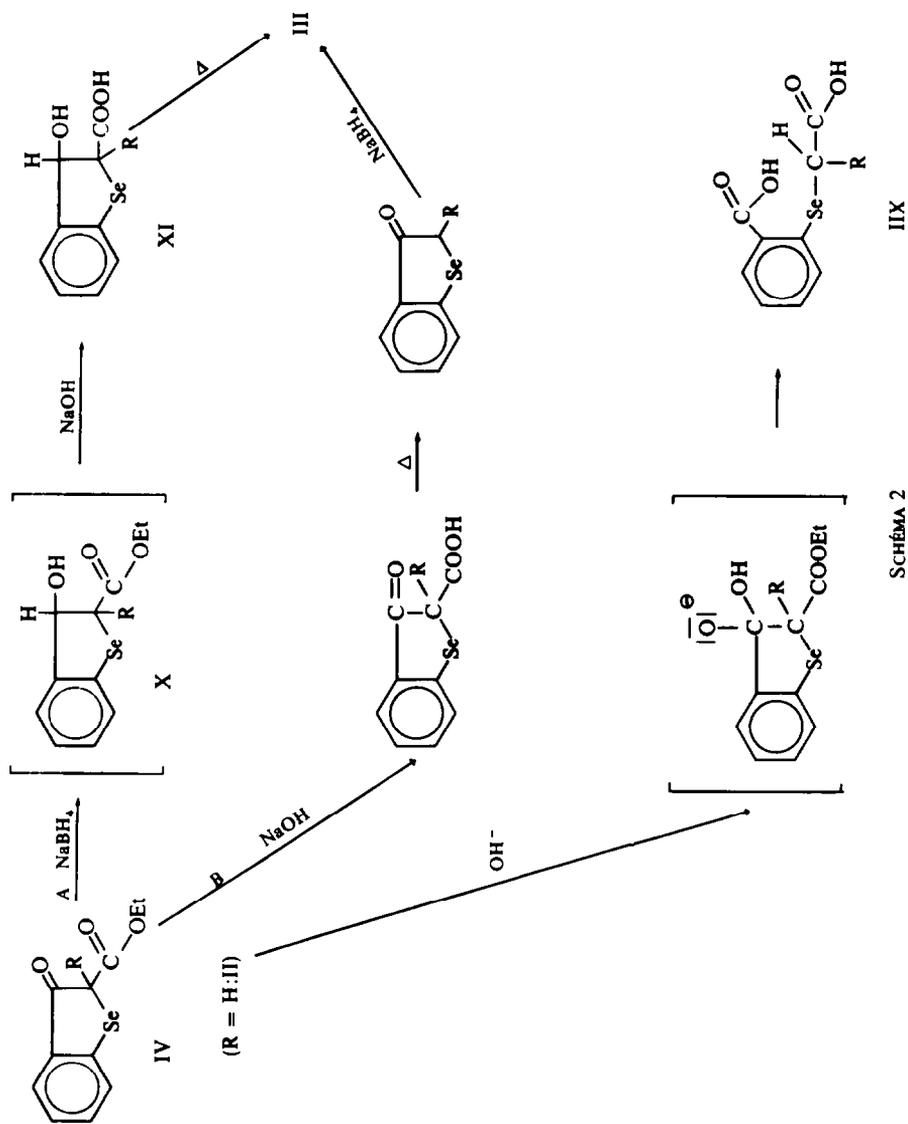
INTRODUCTION

Si le problème de l'obtention de dérivés du benzo[b]séléno-phène a reçu récemment plusieurs solutions originales,^{1,2,3} la préparation de l'hétérocycle fondamental non substitué en quantité appréciable, reste cependant longue par ces méthodes. Nous décrivons ici une possibilité d'accès rapide et aisée au benzo[b]séléno-phène non substitué.

MISE AU POINT DE LA METHODE

Ethoxy carbonyl-2 hydroxy-3 benzo[b]séléno-phène (II)

La méthode mise au point est basée sur la cyclisation selon Dieckman de l'oxyéthoxycarbonyl phénylsélénoacétate d'éthyle (I). Ce diester s'obtient par estérification du diacide correspondant⁶ au moyen d'alcool absolu et *p*-TsOH. La synthèse de Dieckman sur I conduit au produit cyclisé II de manière quantitative. Nous avons essayé l'acide sulfurique comme catalyseur d'estérification, mais dans ce cas, nous isolons une quantité plus importante (30%) d'acide ester I' (qui peut être recyclé dans l'estérification) à côté d'environ 30% de produit déjà cyclisé II. En solution chloroformique, ce dernier existe uniquement sous forme hydroxy ester (IIb) comme le révèlent d'ailleurs ses spectres IR et RMN. Nous avons également essayé de cycliser l'acide ester I'. Seul l'anhydride acétique a donné un résultat intéressant. Dans ce cas, on isole l'acétoxy-3 éthoxycarbonyl-2 benzo[b]séléno-phène (IX), produit d'action ultérieure du réactif sur l'hydroxyester II. Si dans la réaction de Dieckman nous traitons le mélange réactionnel anhydre par l'iodure de méthyle, nous isolons principalement un produit de C-alcoylation; il s'agit du dihydro-2,3 éthoxycarbonyl-2 méthyl-2 oxo-3 benzo[b]séléno-phène (IV; R = —Me). Par contre, si nous introduisons de l'eau dans le milieu et ensuite du sulfate de diméthyle nous isolons préférentiellement un produit de O-alcoylation, l'éthoxycarbonyl-2 méthoxy-3 benzo[b]séléno-phène (IV') R = —Me. Un tel comportement a d'ailleurs déjà été observé en série sulfurée.⁴ L'obtention de l'ester IV' (R = —Me) nous a permis par saponification basique de passer à l'acide méthoxy-3 benzo[b]séléno-phène carboxylique-2 (VI). Ce dernier se décarboxyle spontanément à la fusion pour donner avec de bons rendements le méthoxy-3 benzo[b]séléno-phène (VII).



Benzo[b]sélénophène et dérivés

La saponification de l'éthoxycarbonyl-2 hydroxy-3 benzo[b]sélénophène (II) en milieu acide ou en milieu basique est très lente. Elle s'accompagne d'une décarboxylation en sélénoindoxyle (XII; R = H) avec apparition d'une coloration violette (oxydation en sélénoindigo, rendements faibles). Afin de pallier à cet inconvénient, nous avons pensé introduire dans le milieu un réducteur, mais l'action du NaBH₄ en milieu basique nous a permis d'isoler directement après acidification l'hétérocycle fondamental III' avec un rendement de 65%. Cette réaction constitue une préparation simple et rapide de cet hétérocycle de base. Nous avons pu montrer que la réduction pouvait se faire directement sur le milieu de la réaction de Dieckmann sans isoler le produit de cyclisation II.

DISCUSSION DES MECANISMES

Nous avons cherché à élucider le mécanisme de cette réaction. Parmi les produits intermédiaires, nous avons pu mettre en évidence et isoler le dihydro-2,3 hydroxy-3 benzo[b]sélénophène (III) et l'acide *o*-carboxy phényl sélénoacétique (XII; R = H). Tous ces éléments nous ont amenés à proposer le mécanisme suivant (Schéma 2). La réaction peut en fait procéder par deux voies différentes: réduction préalable de la fonction cétonique (voie A) de IIa suivie de saponification et de décarboxylation ou saponification-décarboxylation préalable pour passer par un dérivé du sélénoindoxyle (XIII) lequel réduit par NaBH₄ donnerait III (voie B). Nous avons pu montrer que le sélénoindoxyle (XIII; R = H) placé dans les conditions de la réaction donne quantitativement III.* Cette réaction a d'ailleurs déjà été réalisée en série sulfurée.⁸ D'autre part, le rôle effectivement réducteur de NaBH₄ a été prouvé à l'aide de NaBD₄. Nous isolons en effet dans ce cas l'alcool III deutéré en position 3. Par contre nous n'avons malheureusement jamais réussi à obtenir l'intermédiaire X. Nous avons en effet tenté sans succès de préparer cet ester par réduction de II en milieu neutre mais il n'y a pas de réduction dans ces conditions dans le cas où R = —H, et X n'a pas pu être isolé lorsque R = —Me. Il n'est donc pas possible de trancher avec certitude en faveur de l'une ou l'autre voie, mais la voie A nous semble la plus probable. L'obtention d'acide *o*-carboxy phénylsélénoacétique (XII; R = H) comme produit secondaire de la réaction est un exemple classique du comportement des esters cétoniques en milieu alcalin.

EXTENSION DE LA REACTION

Nous avons réalisé la même suite d'opérations en séries oxygénée et sulfurée. Nous avons isolé le benzofuranne et le benzo[b]thiophène avec des rendements de l'ordre de 70%. D'autre part, la réaction est également applicable aux produits de C-alcoylation du type IV: l'éthoxycarbonyl-2 dihydro-2,3 méthyl-2 oxo-3 benzo[b]-sélénophène (IV R = Me) isolé précédemment, donne le méthyl-2 benzo[b]-sélénophène (V; R = Me) mais avec un rendement beaucoup plus faible et de l'ordre de 20%, la proportion du produit secondaire XII (R = Me) croissant de

* Au moment où notre travail était soumis à la publication, cette dernière réaction a été décrite également par P. Cagniant et G. Kirsch, *C.R. Acad. Sci.* 274, 1394 (1972).

façon appréciable. Lorsque R = Et, nous reproduisons sensiblement les mêmes résultats.

Par contre, si R = Bz, nous n'avons isolé que 5% de benzyl-2 benzo[b]séléno-phène (V; R = Bz).

Nous avons montré que l'ester cétonique IV (R = Me), contrairement à son homologue non méthylé, se saponifie assez rapidement dans la soude à reflux pour donner le dihydro-2,3 méthyl-2 oxo-3 benzo[b]séléno-phène (VIII) isolé récemment par des chercheurs russes.⁵

PARTIE EXPERIMENTALE

Acide o-carboxyphénylsélénoacétique. L'acide disélénosalicyclique est préparé et réduit suivant⁷ puis condensé avec l'acide chloracétique suivant⁶ (Rdt: 96%); F: 231°.

o-Ethoxycarbonylphénylsélénoacétate d'éthyle (I). Par estérification de 500 g (1.92 mole) du diacide précédent par l'alcool et H₂SO₄ concentré, on isole après distillation (Eb: 210°/2 mm), et recristallisation fractionnée dans l'hexane: 200 g (32%) d'*o*-éthoxycarbonylphénylsélénoacétate d'éthyle (I), 100 g (20%) d'éthoxycarbonyl-2 hydroxy-3 benzo[b]séléno-phène (II) (voir ci-dessous). Par action de *p*-TsOH (30 g) et d'alcool absolu, on obtient 500 g (80%) de I sous forme d'une huile jaunâtre (Eb: 185°/1 mm). (C, 49.3; H, 4.9. Calculé pour C₁₃H₁₆O₄Se: C, 49.52; H, 5.07%). $\nu_{\text{C=O}}$ (IR): 1720 cm⁻¹ et 1690 cm⁻¹. RMN*: 7-8 (m, 4, ArH); 4.35 et 4.15 (2qu, 4, —O—CH₂—); 3.58 (s, 2, Se—CH₂—); 1.38 et 1.2 (2 t, 6, —CH₃). En outre dans chacune des deux méthodes, en acidifiant la solution aqueuse, nous avons isolé 20% environ d'*o*-carboxyphénylsélénoacétate d'éthyle (I'). F: 129-130° (benzène). (C, 46.2; H, 4.4. Calculé pour C₁₁H₁₂O₄Se:

C, 45.99; H, 4.18%). RMN 10 (s, 1, —C(=O)—OH); 7-8 (m, 4, ArH); 4.16 (qu, 2, O—CH₂—); 3.58 (s, 2, Se—CH₂—); 1.2 (t, 3, —CH₃).

Ethoxycarbonyl-2 acétoxy-3 benzo[b]séléno-phène (IX). On chauffe à reflux pendant trois heures 30.7 g (0.1 mole) d'*o*-carboxyphénylsélénoacétate d'éthyle I', 150 ml de Ac₂O, 75 ml de AcOH et 30 g de NaOAc fondu. On chasse les solvants et réactifs en excès sous vide. On lave à froid avec une solution de NaHCO₃ à 10%. On filtre et recristallise dans l'hexane-benzène. Rendement: 24.2 g (78%), aiguilles incolores. F: 96-98°. (C, 50.0; H, 3.7. Calculé pour C₁₃H₁₂O₄Se: C, 50.16; H, 3.85%). $\nu_{\text{C=O}}$: 1770 cm⁻¹, (acétate); 1705 cm⁻¹ (ester aromatique). RMN: 7.8 à 7.5 (m, 2, H₄ et H₇); 7.4 à 7.0 (m, 2, H₅ et H₆); 3.77 (qu, 2,

—CH₂); 2.32 (s, 3, —C(=O)—CH₃); 1.12 (t, 3, CH₂—CH₃).

Ethoxycarbonyl-2 hydroxy-3 benzo[b]séléno-phène (II). A du NaOEt préparé à partir de 100 ml EtOH absolu et 4 g de Na, on ajoute, en agitant, une solution de 32 g (0.1 mole) du diester I dans 100 ml EtOH absolu. Après deux heures on verse ensuite dans la glace en milieu acide et on extrait à l'éther. Le résidu de la solution étherée, recristallisé dans l'hexane:benzène, donne 24 g (96%) de cristaux incolores. F: 89-90°. (C, 49.2; H, 3.5. Calculé pour C₁₁H₁₀O₃Se: C, 49.07; H, 3.71%). $\nu_{\text{C=O}}$: 1635 cm⁻¹ (ester chélaté); ν_{OH} : 3,100-3,600 cm⁻¹ (large) RMN: δ = 11.2 (s, 1, —OH); 7.75 (m, 2, H₄ et H₇); 7.32 (m, 2, H₅ et H₆); 4.32 (qu, 2, —CH₂); 1.32 (t, 3, —CH₃). Le singulet à 11.2 ppm disparaît en présence d'eau lourde.

Alcoylation de (II). (a) Par action d'un iodure d'alcoyle dans l'alcool. On cyclise 32 g (0.1 mole) de diester comme au point 4 ci-dessus, puis ajoute 0.2 mole d'iodure d'alcoyle et chauffe à reflux jusqu'à dissolution complète (environ trois heures) du précipité sodique. On dilue ensuite dans 500 ml d'eau, et extrait à l'éther. Après distillation sous vide du soluté, on recristallise dans l'hexane. Si R = Me, on obtient: (a) 17 g (60%) de IV (R = Me): prismes incolores, F: 79°. (C, 50.9; H, 4.2. Calculé pour C₁₂H₁₂O₃Se: C, 50.88; H, 4.16%). $\nu_{\text{C=O}}$: 1680 cm⁻¹ (cétone) et 1730 cm⁻¹ (ester). RMN: 7.5 (m, 4, ArH); 4.15 (qu, 2, —OCH₂—); 1.96 (s, 3, CH₃); 1.12 (t, 3, —CH₂—CH₃).

* RMN: spectres déterminés dans CDCl₃, TMS comme référence interne δ (multiplicité, nombre de protons, attribution). IR: spectres déterminés en phase KBr à 1%.

(b) 5.8 g (20%) de IV': paillettes incolores, F: 64° (voir plus loin Si R = Et, on isole par distillation (Eb: 150°/1 mm) 23.7 g (80%) d'éthoxycarbonyl-2 éthyl-2 dihydro-2,3 oxo-3 benzo[b]séléno-phène (IV, R = Et); F: 57-60° (hexane). (C, 52.6; H, 4.8. Calculé pour $C_{13}H_{14}O_3Se$: C, 52.52; H, 4.71%). ($\nu_{C=O}$ identiques au dérivé méthylé). RMN: 7.5 (m, 4, ArH); 4.15 (qu, 2, $-OCH_2-$); 2.32 (qu, 2, $-CH_2-CH_3$); 1.16 et 0.98 (2t, 6, 2 $-CH_3$).

(b) Par le sulfate de diméthyle en solution aqueuse. On cyclise 32 g de diester comme décrit plus haut, mais on ajoute 200 ml d'eau et on refroidit le ballon au bain de glace. On introduit ensuite goutte à goutte 22 g de Me_2SO_4 . Le sel sodique se dissout complètement après trois heures de chauffage à reflux. Après isolement habituel, on recueille par distillation 22.8 g d'une huile jaunâtre qui passe de 140 à 160° sous 2 mm. Par recristallisation fractionnée dans l'hexane, on isole: (a) 5.8 g (20%) d'éthoxycarbonyl-2 dihydro-2,3 méthyl-2 oxo-3 benzo[b]séléno-phène (voir ci-dessus, IV, R = Me). (b) 17 g (60%) d'éthoxycarbonyl-2 méthoxy-3 benzo[b]séléno-phène (IV', R = Me). (C, 50.8; H, 4.1. Calculé pour $C_{12}H_{12}O_3Se$: C, 50.88; H, 4.16%). $\nu_{C=O}$: 1695 cm^{-1} (ester). RMN = 7.95 à 7.5 (m, 2, $H_4 + H_7$); 7.4 à 7.1 (m, 2, $H_5 + H_6$) 4.1 (qu, 2, $-CH_2-$); 4.1 (s, 3, $-OCH_3$); 1.36 (t, 3, $-CH_3$).

Acide méthoxy-3 benzo[b]séléno-phène carboxylique-2 (VI). 100 g (0.35 mole) de IV' sont saponifiés par une solution de 40 g (1 mole) de NaOH dans 200 ml d'alcool et 400 ml d'eau, jusqu'à dissolution complète. On décolore par le noir animal, filtre et acidifie. On obtient ainsi 85 g (91%) d'un solide qui, après recristallisation dans le benzène, donne des aiguilles incolores fondant à 169°. (C, 47.1; H, 3.3. Calculé pour $C_{10}H_8O_3Se$: C, 47.05; H, 3.13%).

Méthoxy-3 benzo[b]séléno-phène (VII). L'acide VI est décarboxylé par simple chauffage à 170° jusqu'à cessation de dégagement de CO_2 . Par distillation sous vide, on recueille 45 g (64%) d'une huile incolore (Eb: 130°/1 mm). (C, 51.3; H, 3.9. Calculé pour C_9H_8OSe : C, 51.18; H, 3.79%). Picrate: F. 89° (C, 41.0; H, 2.7. Calculé pour $C_{15}H_{11}N_3O_8Se$: C, 40.99; H, 2.50%). RMN: 7.8 à 7.5 (m, 2, $H_4 + H_7$); 7.38 à 7.1 (m, 2, $H_5 + H_6$); 6.3 (s, 1, H_2); 3.61 (s, 3, $-Me$).

Dihydro-2,3 hydroxy-3 benzo[b]séléno-phène (III). Une solution chaude de 107.6 g (0.4 mole) de II dans 300 ml d'alcool est additionnée d'une solution de 45 g de soude et de 22.5 g de $NaBH_4$ dans 800 ml d'eau. Après l'addition on distille l'alcool. On chauffe pendant deux heures et en surveillant la mousse qui peut se produire. On verse sur de la glace et on filtre. F: 75° (hexane). Rdt: 63.4 g (80%). (C, 47.8; H, 4.1. Calculé pour C_8H_8OSe : C, 48.18; H, 4.00%). RMN: 7.4 à 7.8 (m, 4, ArH); 5.5 à 5.15 (m, 1, C—H); 3.8 à 3.12 (2 qu, 2, CH_2); 2.3 à 2.2 (d, 1, OH). La deutération fait disparaître le doublet à champ élevé tandis que le massif vers 5.3 ppm se transforme en triplet. Lorsqu'on remplace $NaBH_4$ par $NaBD_4$, on obtient le dérivé deutéré en 3, qui fond à la même température mais qui ne présente plus de pic vers 5.5 ppm, alors que le massif vers 3.5 ppm se simplifie en deux doublets.

Benzo[b]séléno-phène (III'). Après la réaction décrite au point 8, on acidifie par l'acide chlorhydrique 6 N jusqu'à pH = 1, au lieu de verser sur la glace. On entraîne à la vapeur d'eau. On extrait le distillat à l'éther, sèche sur du Na_2SO_4 et évapore le solvant. On recueille 46 g (65%) de benzo[b]séléno-phène (F: 51°, cf ()). En outre dans le résidu d'entraînement, on récupère 10% d'acide *o*-carboxy phénylséléno-acétique. La pureté du diester et du produit de réaction de Dieckmann est nécessaire pour obtenir les rendements mentionnés.

Alcoyl-2 benzo[b]séléno-phène (V). Si on traite les esters cétoniques IV dans les mêmes conditions qu'aux points 8 et 9, on isole lorsque:

R = Me: 20% de méthyl-2 benzo[b]séléno-phène, identique à un échantillon de structure certaine, et 20% d'acide XII (R = Me) (analyse C, H, spectres IR et RMN corrects F: 220°, cf.° la réaction réalisée avec analogue sulfuré se compose de façon comparable.

R = Et: 25% d'éthyl-2 benzo[b]séléno-phène (Eb: 90°/1 mm). (C, 57.9; H, 4.9. Calculé pour $C_{10}H_{10}Se$: C, 57.41; H, 4.78%). Picrate: F. 91°; C, 44.2; H, 4.1. Calculé pour $C_{16}H_{10}N_3O_7Se$: C, 43.83; H, 4.18%). L'acide XII (R = Et) a également été isolé (solide incolore, F: 200°). (C, 45.7; H, 4.0. Calculé pour $C_{11}H_{12}O_4Se$: C, 45.99; H, 4.18%).

R = Bz: 5% de benzyl-2 benzo[b]séléno-phène; F: 96° (hexane). (C, 66.7; H, 3.7. Calculé pour $C_{15}H_{12}Se$: C, 66.42; H, 3.79%).

Dihydro-2,3 méthyl-2 oxo-3 benzo[b]séléno-phène (VIII). La saponification de IV dans une solution de soude à 15% donne, par entraînement à la vapeur d'eau en milieu acide, 10% de VIII (Eb: 110°/1 mm). (C, 51.2; H, 3.9° Calculé pour C_9H_8OSe : C, 51.18; H, 3.79%).

Les spectres IR ont été déterminés un spectromètre Perkin-Elmer modèle 21, et les spectres de RMN sur un appareil Varian 60 MHz.

Remerciements—Nous remercions le Fonds de la Recherche Fondamentale Collective pour l'aide financière apportée à notre laboratoire.

Nous remercions le Centre Commun de RMN et en particulier Monsieur J. Denoel pour la prise de nos spectres.

L'un de nous (Tran Quang Minh) remercie vivement le Service des Relations Culturelles Internationales pour l'octroi d'une bourse de recherche.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ L. Christiaens et M. Renson, *Bull. Soc. Chim. Belges* **77**, 153 (1968)
- ² A. Ruwet, J. Meessen et M. Renson, *Ibid.* **78**, 459 (1969)
- ³ A. Ruwet et M. Renson, *Ibid.* **79**, 593 (1970)
- ⁴ W. Auwers, *Ann.* **393**, 338 (1912)
- ⁵ N. Magdesieva et V. Vdovin, *Khim. Get. Soedin.* 1475 (1970); *Chem. Abst.* **74**, 53409 (1971)
- ⁶ R. Lesser et R. Weiss, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **45**, 1835 (1912)
- ⁷ A. Ruwet et M. Renson, *Bull. Soc. Chim. Belges* **75**, 260 (1966)
- ⁸ N. Kucharczyk et V. Horak, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **33**, 92 (1968)
- ⁹ B. Muth et J. Kiss, *J. Org. Chem.* **21**, 76 (1956)
- ¹⁰ P. Mazza et L. Solazzo, *Rond. Dell. Acad. Sc. Fis. e Mat. Napoli* **33**, 239 (1929); *Chem. Zentr.* **I**, 1757 (1929)