

## REDUCTION PAR $H_3PO_2$ D'ANALOGUES HETEROCYCLIQUES DE L'ETHOXYCARBONYL-2 THIO-INDOXYLE

### NOUVELLE SYNTHÈSE D'HYDROXY-4 SELENO-1 COUMARINES

R. WEBER,<sup>a</sup> L. CHRISTIAENS, PH. THIBAUT et M. RENSON\*  
Institut de Chimie Organique, Université de Liège, 1 Bis, quai Roosevelt, 4000 Liège, Belgique

et

A. CROISY et P. JACQUIGNON  
Institut de Chimie des Substances Naturelles, 91170 Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 21 February 1974; Received in the UK for publication 2 May 1974)

**Résumé**—L'action de l'acide hypophosphoreux sur les analogues oxygéné et sulfuré d'indoxyles substitués en position 2 par un groupement ester conduit directement aux benzo[b]furanne et thiophène. L'application de cette même réaction au dérivé sélénié conduit par contre à une réaction d'expansion de cycle avec formation d'hydroxy-4 séléno-1 coumarines. Cette dernière réaction se passe par l'intermédiaire d'une rupture réductrice carbone-sélénium, absente dans les analogues oxygéné et sulfuré. Le mécanisme de la réaction de réduction des analogues des indoxyles eux-mêmes est discuté, par comparaison avec la réduction de la sélénochromannone, dont un intermédiaire phosphoré a pu être isolé.

Dans un travail précédent,<sup>1</sup> nous avons montré que la réduction par  $NaBH_4$  des esters cétoniques hétérocycliques du type 1 ( $X = O, S, Se$ ) conduit en une étape et avec de bons rendements aux benzo[b]furannes, thiophènes et sélénothiophènes 3. Lors d'une étude de réduction parallèle des dérivés 1 par l'acide hypophosphoreux, dont nous avions apprécié antérieurement les propriétés réductrices dans la chimie du soufre et du sélénium,<sup>2</sup> nous avons mis en évidence une différence de comportement intéressante entre les dérivés oxygénés et sulfurés d'une part, les dérivés séléniés d'autre part.

#### Série sulfurée et oxygénée

Les dérivés 1a et 1b restent inchangés en présence de ce réactif (solution aqueuse à 50%) en solution éthanolique à reflux. Au reflux prolongé du glycol, ils donnent, comme avec  $NaBH_4$ , les hétérocycles 3 avec des rendements respectifs de 25% pour 3a,1 (polymérisation partielle en milieu acide), 60% pour 3b,1 et 70% pour 3b,2.

Les analogues de l'indoxyle 2a, 2b mais aussi 2c, résultant d'une décarboxylation préalable, donnent aisément avec  $H_3PO_2$  les mêmes hétérocycles 3; ils peuvent donc être des intermédiaires dans cette réaction, contrairement aux esters en 2 résultant

d'une réduction préalable sur le carbone 3, qui restent inchangés. La transformation de 2 en 3 peut s'imaginer: (a) soit par hydrogénolyse du OH de la forme tautomère 2': en effet, les diaryl ou dihéteroarylcarbinols se transforment aisément par ce réactif au reflux du glycol en diaryl méthanes. La réaction est cependant facilitée par la présence d'un promoteur de radicaux tel le diséléniure de diphenyle. (b) soit par réduction du carbonyle. En effet, d'une part des composés cétoniques non énolisables peuvent être réduits par ce réactif: ainsi, les arylidène-2 oxo-3 dihydro-2,3 benzo[b]sélénothiophènes (sélénoaurones) donnent avec de bons rendements les aryl(benzo[b]séléniényl-2)-méthanes.

D'autre part, par action de  $H_3PO_2$  sur la sélénochromannone 6 dans des conditions de température plus douces (reflux de l'éthanol), nous avons pu obtenir un intermédiaire phosphoré de réduction sur le  $C=O$ , et qui, traité dans le glycol à reflux en présence du même réactif, donne notamment du sélénochromène 8. Ce dernier se forme principalement si on traite directement la sélénochromannone par  $H_3PO_2$  dans le glycol à reflux prolongé. Cette dernière réaction peut être considérée comme parallèle à la formation des benzo[b]furanne, thiophène ou sélénothiophène 3 à partir des dérivés 2.

L'intermédiaire phosphoré isolé présente en spectrométrie de masse un pic moléculaire à 260

\*Aspirant du Fonds National de la Recherche Scientifique.

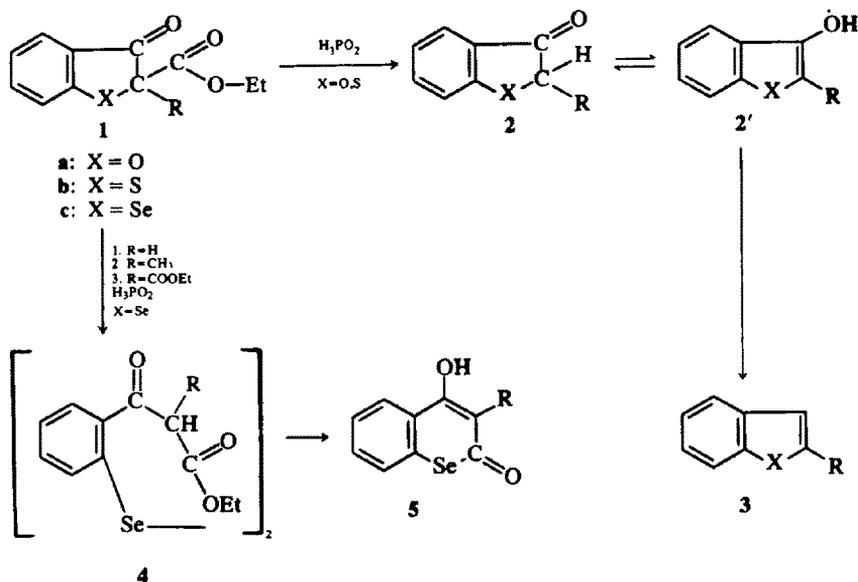


SCHÉMA 1.

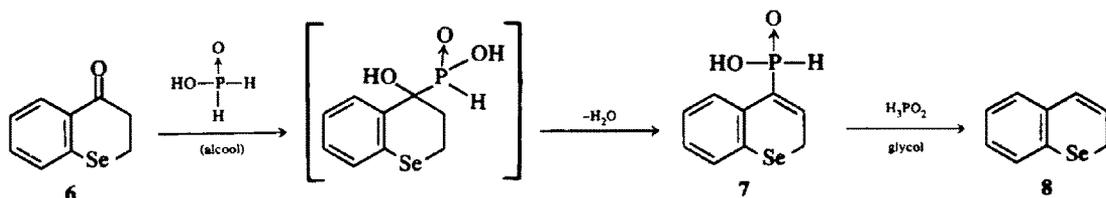


SCHÉMA 2.

basé sur <sup>80</sup>Se, et montre la présence d'un atome de sélénium et d'un atome de phosphore par molécule. Couplés avec l'analyse centésimale C, H, ces faits sont en accord avec une formule moléculaire C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>PSe. Les principales fragmentations en spectrométrie de masse (perte de H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> → *m/e* 195, abondance 56.2, puis perte de Se → *m/e* 115, pic de base), le spectre de résonance magnétique nucléaire et des arguments chimiques sont en faveur de la formule 7. Le spectre RMN, déterminé à 60 et 100 MHz, (DMSO) montre 4 protons aromatiques (δ: 6.7–7.9 ppm, m), un proton d'un groupement P–H (δ: 7.20 ppm, d, J<sub>P-H</sub> = 553 Hz), un proton à 10.2 ppm disparaissant par deutériation (OH), un proton vinylique à δ = 6.70 ppm (H<sub>3</sub>) sous forme d'un double triplet (en raison d'un couplage <sup>3</sup>J = 25 Hz avec le phosphore et un couplage J<sub>H<sub>2</sub>H<sub>3</sub></sub> = 6.0 Hz) ligne tautée dans le manuscrits deux protons H<sub>2</sub> et <sup>4</sup>J<sub>P,H</sub> = 2.4 Hz).

Le spectre RMN ainsi que la résistance de ce composé à l'hydrolyse, aussi bien acide que basique, militent en faveur de la structure 7 plutôt que de la structure isomère de l'ester hypophosphoreux de la sélénochromannone. La formation de 7 pourrait s'interpréter, soit par une attaque

nucléophile du phosphore sur le carbonyle, par analogie avec l'action de H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>,<sup>3</sup> soit par action radicalique de H<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>. Ce dernier s'unit en effet par le phosphore sur le carbone β de dérivés acryliques.<sup>4</sup>

#### Série sélénée: expansion de cycle en hydroxy-4 séléno-1 coumarine

La réaction évolue de manière totalement différente pour les substances 1c (X = Se). Au reflux du glycol, on n'obtient qu'une trace de benzo[b]sélénophène, et des produits de décomposition. Au reflux de l'alcool, on obtient quantitativement des hydroxy-4 séléno-1 coumarines. Cette méthode nouvelle de synthèse d'hydroxy-4 séléno-1 coumarines semble générale et est nettement plus avantageuse que les méthodes actuellement décrites,<sup>5,6</sup> au double point de vue du rendement et de la facilité de synthèse.

Nous avons ainsi préparé les hydroxy-4 sélénocoumarines 5<sub>1</sub>, 5<sub>2</sub> et 5<sub>3</sub>. Les deux premières, déjà décrites,<sup>5,6</sup> ont été identifiées à des échantillons de structure certaine (point de fusion mixte, spectres IR et RMN identiques). La substance 5<sub>3</sub> encore inconnue, présente des caractéristiques

spectrales logiques et une analyse élémentaire C, H ainsi qu'un spectre de masse (pic moléculaire et présence d'un atome de sélénium par molécule) en accord avec la structure proposée. Le cas particulier de cette dernière substance est intéressant car nous avons réussi à obtenir dans des conditions plus douces un intermédiaire de réaction (F 168-170°) chromatographiquement pur qu'on peut transformer ultérieurement en  $5_3$  de manière quantitative. Cet intermédiaire résulte d'une rupture réductrice de la liaison carbone-sélénium de  $1c_3$  qui ne se produirait pas pour les liaisons plus stables carbone-oxygène et carbone-soufre correspondantes.

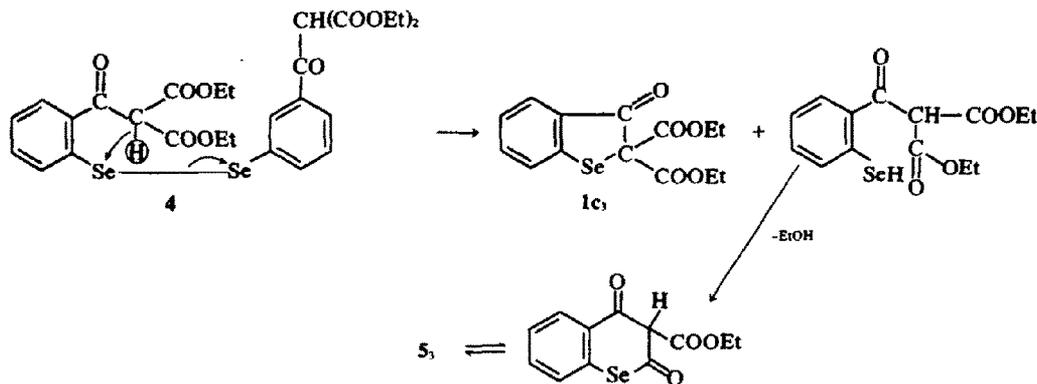


SCHÉMA 3.

Le spectre RMN de l'intermédiaire isolé montre sans ambiguïté le groupement  $CO-CH-(COOEt)_2$ , absent dans la substance  $1c_3$  de départ et dans la substance  $5_3$  finale. Ce groupement a en effet les mêmes caractéristiques en RMN que celui du dérivé Se-méthylé correspondant, l'*o*-méthylsélénobenzoylmalonate d'éthyle, obtenu par une synthèse indépendante.<sup>7</sup>

On y décèle notamment dans les deux cas, et à des valeurs de  $\delta$  très voisines (DMSO, Fig 1), l'existence de deux formes tautomères, l'une énolique ( $\delta_{O-H} = 13.6$ ), l'autre cétonique ( $\delta_{C-H} = 5.3$ ). Le signal à  $\delta = 5.3$  ppm disparaît par deutériation (en même temps bien sûr que le OH) dans le sulfoxyde de diméthyle  $d_6$ , mais non dans  $CDCl_3$ . Les spectres IR des deux substances sont eux-mêmes très voisins. L'absence de phosphore, et l'analyse centésimale (C: 49.38; H: 4.43; Se: 23.39), ajoutées aux précisions précédentes ne peuvent être compatibles que, soit avec la formule du diséléniure 4 (calc pour  $C_{28}H_{30}O_{10}Se_2$ : C, 49.12; H, 4.39; Se, 23.09), soit avec celle du séléniol SeH correspondant (calc pour  $C_{14}H_{16}O_5Se$ : C, 48.97; H, 4.66; Se, 23.03). L'absence d'un signal SeH visible en RMN, l'absence d'une vibration vers  $2300\text{ cm}^{-1}$  en infra-rouge et le fait qu'aucun séléno-phénol substitué en ortho par un carbonyle n'a jamais pu être isolé, nous font pencher pour le diséléniure 4. Sa transformation en sélénocoumarine  $5_3$  se ferait

par une transestérification. Cette réaction devrait être aisée, car lorsque nous essayons de préparer ce diséléniure par une synthèse malonique à partir du dichlorure de l'acide disélénosalicylique,<sup>8</sup> nous obtenons en réalité la substance  $5_3$ .

#### Discussion de la structure de 4 obtenue par spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse à basse et haute résolution ne donne cependant pas le pic moléculaire de 4 ou du séléniol correspondant. La haute résolution donne à la température minimale de  $140^\circ$  deux pics à  $m/e = 342$  ( $C_{14}H_{16}O_5^{80}Se$ ) et 298

( $C_{12}H_{10}O_4^{80}Se$ ) dans un rapport 3:2 inchangé à 70 ou à 12 eV. Ceci indique dans le spectre de masse la présence d'un mélange. Ces deux pics correspondent, l'un à  $1c_3$  qui est la substance de départ, l'autre à  $5_3$  qui est la substance finale de la synthèse. Le rapport est de 3:11 à  $200^\circ$  et 70 eV en basse résolution. Les différentes fragmentations du composé 4 à basse résolution comparées à celles de  $1c_3$  et  $5_3$  (voir plus loin), semblent effectivement très proches d'une superposition des fragmentations de ces deux substances. Le pic de base ( $m/e = 224$ ) est le même que celui du spectre de  $1c_3$ , et le deuxième ion par ordre d'abondance est situé à  $m/e = 184$ , ce qui correspond au pic de base de  $5_3$ . Comme la substance 4 est différente chimiquement et spectroscopiquement (IR, RMN) de  $1c_3$  et  $5_3$ , il faut supposer un réarrangement de 4 au moment de la prise du spectre de masse.

L'hypothèse de la formation aisée d'un ion demi-diséléniure ( $m/e: 343$  basé sur  $^{80}Se$ ) qui se réarrangerait immédiatement en un mélange d'ions correspondant à  $1c_3$  et  $5_3$ , ne peut pas être retenue; en effet, cet ion à une abondance de 61 dans le spectre de masse du composé Se-méthylé correspondant (perte de  $CH_3$ , confirmée par un pic métastable) alors que les pics de masse 342 et 298 peuvent être considérés comme absents compte-tenu de la répartition isotopique. Il en est de même d'un certain nombre d'ions de moindre importance,

tels  $m/e = 193$  et  $m/e = 189$ . De plus, le spectre de masse de ce dérivé Se-méthylé, dont le pic de base est à  $m/e = 199$ , est nettement différent (Schéma 6). Nous pensons donc que la décomposition est d'ordre thermique et se réalise lors du chauffage conduisant à l'évaporation préalable à la prise du spectre. Une chromatographie sur couche mince et en phase vapeur après chauffage du composé intermédiaire pendant 2 h à  $140^\circ$  montre effectivement une décomposition thermique, avec présence des composés **1c**<sub>3</sub> et **5**<sub>3</sub>. On pourrait envisager une dégradation thermique du type (Schéma 3).

#### Intensité relative des ions relevés dans le spectre de 4:

344 (6), 343 (5.5), 342 (26), 341 (2), 340 (12.5), 339 (4.5), 338 (5), - 300 (2), 299 (2), 298 (9), 297 (2.5), 296 (4.5), 295 (2.5), 294 (2) - 272 (1.5), 271 (1.5), 270 (3.5), 269 (5.5), 268 (2.5), 267 (3), 266 (1.5), 265 (1) - 227 (3.5), 226 (20.5), 225 (13.5), 224 (100), 223 (7), 222 (52.5), 221 (17), 220 (18) - 215 (0.5), 214

(0.25), 213 (2.5), 211 (1.5), 210 (1), 209 (1) - 199 (5), 198 (5.5), 197 (12), 196 (3), 195 (6.5), 194 (3), 193 (2.5) - 187 (2.5), 186 (9), 185 (12.5), 184 (50), 183 (6.5), 182 (26), 181 (10), 180 (9) - 171 (1.5), 170 (3), 169 (7.5), 168 (12.5), 167 (4.5), 166 (7), 165 (3.5), 164 (2.5) - 159 (1), 158 (2.5), 157 (7.5), 156 (12.5), 155 (3), 154 (9.5), 153 (3.5), 152 (2) - 135 (7), 133 (9) - 117 (4.5), 115 (10) - 105 (10), 104 (4) - 92 (18.5), 91 (25), 89 (7), 87 (4) - 78 (12), 77 (11) 76 (8.5), 75 (5), 74 (4) - 65 (4), 63 (6.5), 60 (3.5) - 57 (7), 56 (3.5), 55 (5), 51 (6.5), 50 (9.5) - 46 (7), 45 (16), 44 (14).

#### Discussion des spectres de masse des substances **1c**<sub>3</sub>, **5**<sub>3</sub> et o-méthyl sélénobenzoylmalonate d'éthyle

Dans ces composés, non étudiés à notre connaissance dans la littérature on ne retrouve pas les dégradations les plus classiques des monoesters (perte de  $C_2H_4$ , de  $CH_2O$ , ...). En revanche, des procédés secondaires deviennent prépondérants. C'est le cas des ruptures  $\alpha$  qui se traduisent par la perte de  $C_2H_5CO_2$ . Ces coupures peuvent

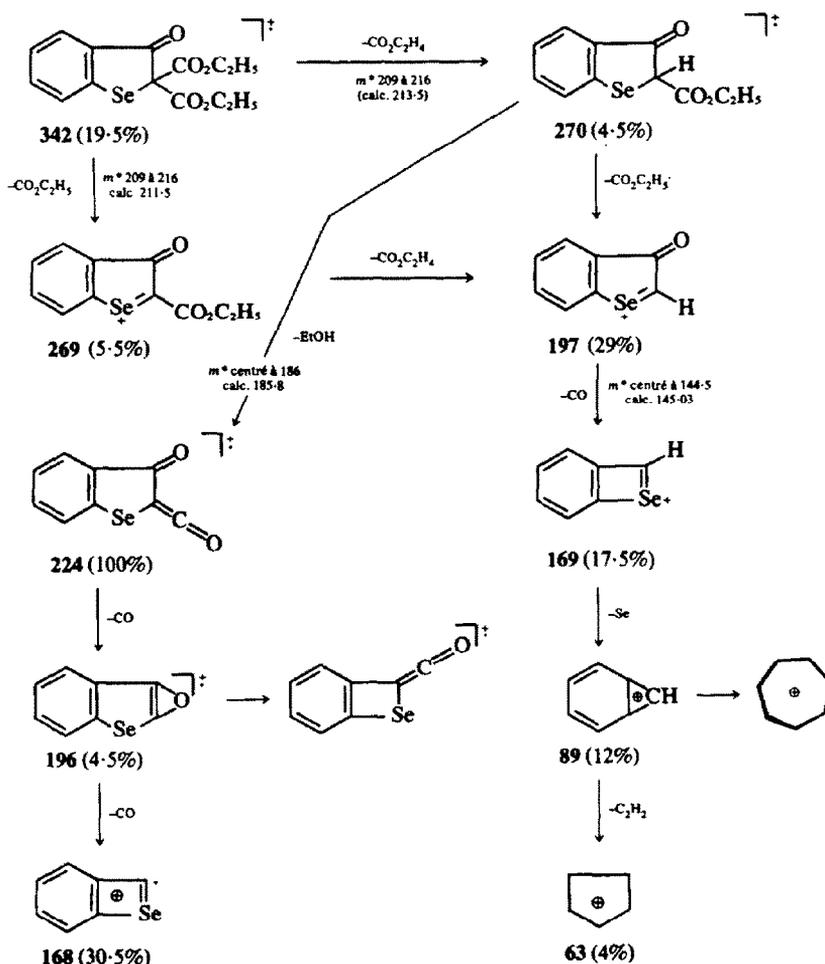
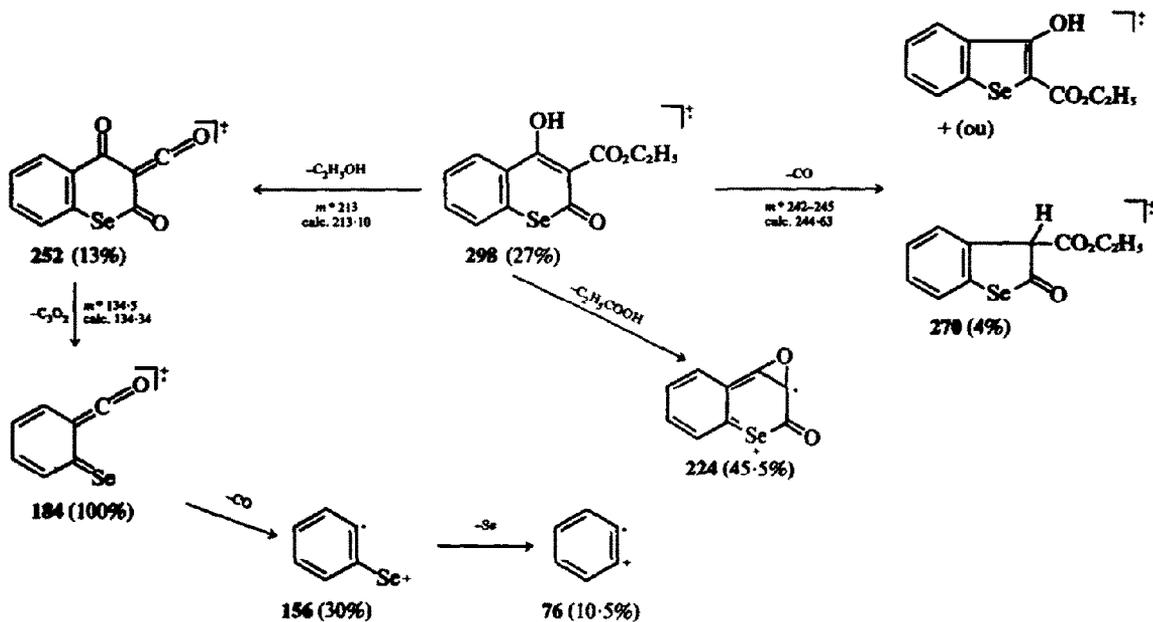
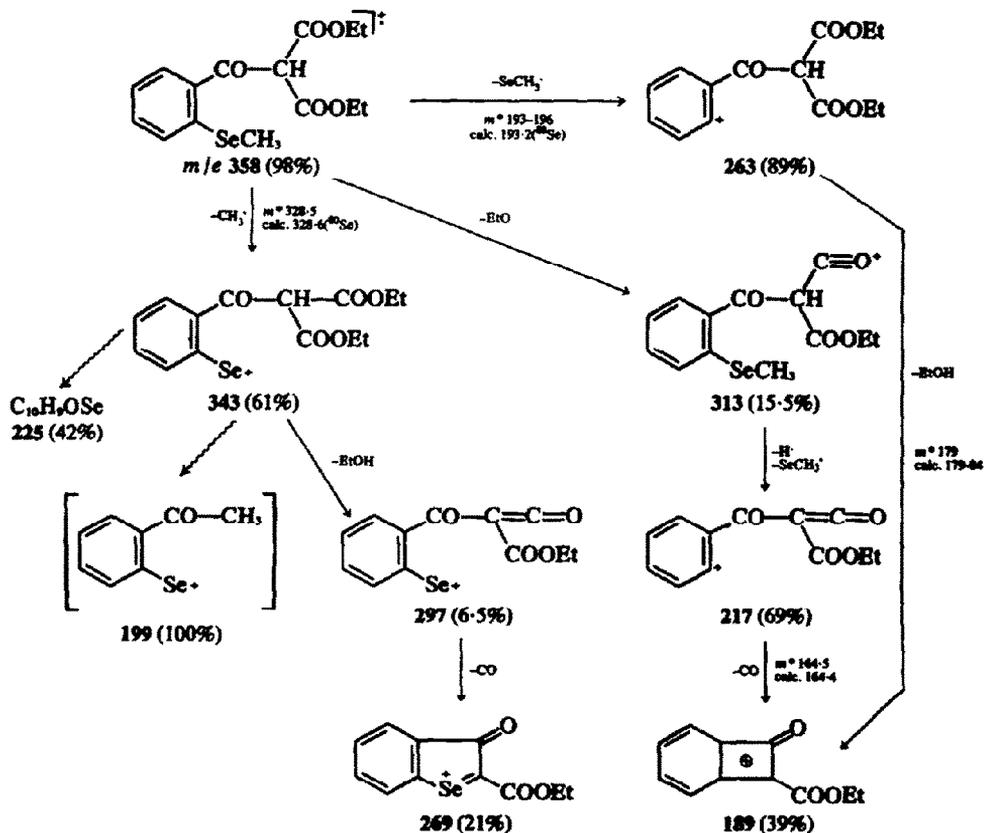


SCHÉMA 4.



SCHEMA 5.



SCHEMA 6.

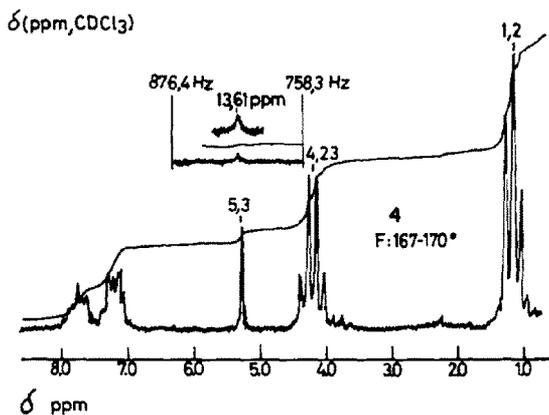


Fig 1.

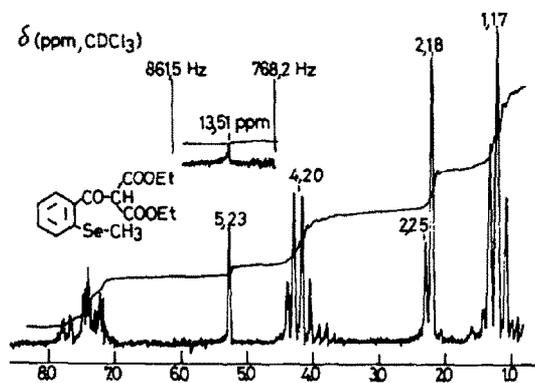


Fig 2.

également être accompagnées d'un transfert d'un hydrogène  $\gamma$  de l'ester pour conduire à des pertes moléculaires telles  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ .

Dans la substance **1c**, les principales fragmentations sont résumées dans le Schéma 4 (les pics métastables sont calculés sur  $^{80}\text{Se}$ ); leur définition est cependant mauvaise du fait que chaque isotope donne son propre métastable.

D'autres fragmentations moins importantes, telle celle qui conduit à l'ion 213 et à ses dérivés par perte successive de deux CO (185 et 157) existent également.

Les principales fragmentations proposées pour la substance **5**, et l'*o*-méthylsélénobenzoylmalonate d'éthyle sont données dans les Schémas 5 et 6.

## PARTIE EXPERIMENTALE

### Synthèse des cétones $\beta$ esters 1

**1a**, **1b**, **1c**, **1c** sont obtenues suivant la référence 2.

### Di (éthoxycarbonyl) - 2,2 oxo - 3 dihydro - 2,3 [1]-benzósélénophène (**1c**)

Dans un tricol, on place 34.1 g (0.1 mole) d'*o*-méthylsélénobenzoylmalonate d'éthyle<sup>2</sup> dans 200 ml de chloroforme, et on ajoute goutte à goutte sous reflux 16 g

de brome dans 30 ml du même solvant. Après 2 h à reflux, on chasse le solvant et distille. Eb. 185°/1 mm. Rdt. 31.5 g (88%). Trouvé: C, 49.2; H, 4.0; Calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Se}$ : C, 49.26; H, 4.10%. RMN ( $\text{CDCl}_3$ , Réf interne HMDS):  $\delta$  ppm (multiplicité, intégration, attribution) 1.13 (t, 6,  $\text{CH}_3$ ); 4.17 (qu, 4,  $\text{CH}_2$ ); 7.0-7.7 (m, 4, ArH).

### Hydroxy-4 séléno-1 coumarines 5

Après reflux pendant 20 à 30 h de 0.05 mole des composés **1c** dans une solution éthanolique renfermant un excès de  $\text{H}_3\text{PO}_2$  à 50% dans l'eau, on élimine l'alcool, verse dans l'eau et filtre le précipité obtenu qui est ensuite recristallisé. Le rendement est quantitatif.

**Hydroxy-4 séléno-1 coumarine 5**. F 205° (littérature<sup>4</sup> 205°). RMN (DMSO, HMDS):  $\delta$  = pic large entre 4.5 et 5 (OH); 5.78 (s, 1,  $\text{H}_3$ ); 7.3-7.7 (m, z, ArH); 7.85-8.25 (m, 1,  $\text{H}_3$ ).

**Hydroxy-4 méthyl-3 séléno-1 coumarine 5**, F 208° (la valeur de 132° est une erreur de copie) F du produit préparé suivant<sup>4</sup>: 208°. RMN (DMSO, HMDS):  $\delta$  = 2.03 (s, 3,  $\text{CH}_3$ ); 6.0 (pic large, 1, OH); 7.25-7.75 (m, 3, ArH); 8.1-8.4 (m, 1,  $\text{H}_3$ ).

**Hydroxy-4 éthoxycarbonyl-3 séléno-1 coumarine 5**, F 98-100° (hexane + toluène). Trouvé: C, 48.48; H, 3.65; Calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_6\text{Se}$ : C, 48.48; H, 3.36%.  $\nu_{\text{C=O}}$  (IR): 1650  $\text{cm}^{-1}$  (KBr)  $\nu_{\text{C-H}}$ : 2000-3200  $\text{cm}^{-1}$ . RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS):  $\delta$  = 1.35 (t, 3,  $\text{CH}_3$ ); 4.4 (qu, 2,  $\text{CH}_2$ ); 7.15-7.60 (m, 3, ArH); 8.25-8.60 (m,  $\text{H}_3$ , 1); 15.4 (pic large, OH, 1).

**Bis(o-sélénobenzoylmalonate d'éthyle) 4**. A une solution bien agitée de **1c**, dans l'éthanol, on ajoute à température ordinaire, un excès d'acide hypophosphoreux à 50% dans l'eau. Après une heure d'agitation, le précipité jaunâtre apparu de manière quasi quantitative est purifié par recristallisation. F 168-170° (hexane + toluène). IR (KBr)  $\nu_{\text{C=O}}$  ester: 1720 et 1735  $\text{cm}^{-1}$  (légèrement dédoublé),  $\nu_{\text{C=O}}$  cétonique: 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

***o*-Méthylsélénobenzoylmalonate d'éthyle**. IR  $\nu_{\text{C=O}}$  ester: 1720 et 1735  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=O}}$  cétonique: 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

### Dérivé phosphoré 7

Une solution de 16 g de sélénochromannone **6**, dans 150 ml d'éthanol est refluxé pendant 100 h en présence de 35 ml d'acide hypophosphoreux à 50% dans l'eau. Après élimination partielle de l'alcool, on verse dans l'eau et agite en présence d'un peu de chloroforme. Le précipité apparu (13 g, Rdt. 67%) F (benzene) 145-146°. Trouvé: C, 41.7; H, 3.8; Calculé pour  $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2\text{PSe}$ : C, 41.69; H, 3.47%.

### Réduction des "sélénourones"

Ont été obtenus par action de  $\text{H}_3\text{PO}_2$ , au reflux du glycol avec des rendements de l'ordre de 50% et en travaillant sur 0.1 mole d'aurone: les phényl, *o* et *p*-tolyl,  $\alpha$  et  $\beta$  naphthyl benzo(b)sélényl-2 méthanes. Ces substances présentent une analyse C. H correcte et leurs points de fusion sont identiques à ceux décrits dans la littérature.<sup>10</sup>

### Spectres

Les spectres IR ont été déterminés à l'aide d'un appareil à réseau Beckman IR 20 A. Les spectres RMN ont été pris au laboratoire commun de Résonance Magnétique Nucléaire de l'Université de Liège, sur un appareil Varian T-60, ou dans certains cas sur un Varian HA-100. Les spectres de masse ont été relevés sur un appareil A E I MS-9 à 70 eV au département de spectrométrie de masse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (Dr B. C. Das). Le spectre de masse à haute résolution de **4** a été

déterminé au service de Chimie Organique de la Vrije Universiteit te Brussel (Professeur Van Binst).

Nous remercions vivement Messieurs B. C. Das et van Binst, ainsi que le Fonds National Belge de la Recherche Scientifique.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>Tran Quang Minh, L. Christiaens et M. Renson, *Tetrahedron* **28**, 5397 (1972)
- <sup>2</sup>L. Christiaens et M. Renson, *Ibid.* **28**, 5405 (1972)
- <sup>3</sup>J. Mathieu et R. Panico, *Mécanismes Réactionnels en Chimie Organique*, Hermann, Paris (1972)
- <sup>4</sup>A. Beckwith, *Austr. J. Chem.* **25**, 188 (1972)
- <sup>5</sup>E. Ziegler et H. Junck, *Monatsh Chem.* **86**, 29 (1955)
- <sup>6</sup>A. Ruwet et M. Renson, *Bull. Soc. Chim. Belges* **79**, 639 (1970)
- <sup>7</sup>A. Ruwet et M. Renson, *Ibid.* **75**, 157 (1966)
- <sup>8</sup>R. Lesser et A. Schoeller, *Ber.* **47**, 2295 (1914)
- <sup>9</sup>H. Budzikiewicz, C. Djerassi et D. H. Williams, *Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds*, 11, Holden Day, San Francisco (1964)
- <sup>10</sup>F. Girardin, L. Christiaens et P. Faller, *C. R. Acad. Sci. Paris série C* **277**, 113 (1973)