



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE METZ

THESE

présentée en vue de l'obtention du

GRADE DE DOCTEUR DE
L'UNIVERSITE DE METZ

Mention : Chimie Moléculaire

par

Stéphanie DEPRETS

**FONCTIONNALISATION
DES 3-OXO-BENZO[B]FURANE , -SELENOPHENE , - THIOPHENE ET
DE L'INDOXYLE POUR DES REACTIONS DE COUPLAGE
CATALYSEES PAR LE PALLADIUM
APPLICATION A LA SYNTHESE DE SYSTEMES TETRACYCLIQUES**

Soutenue le 26 Novembre 1998 devant la commission d'examen

J.Y. MEROUR : Professeur à l'Université d'Orléans (Rapporteur)
G. QUEGUINER : Professeur à l'Université de Rouen (Rapporteur)
G. BALME : Directeur de Recherche au CNRS à Villeurbanne
P. COUTROT : Professeur à l'Université de Nancy I
M. WIERZBICKI : Directeur de Division de l'Institut de Recherche Servier à Suresnes
G. KIRSCH : Professeur à l'Université de Metz (Directeur de thèse)

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE DE METZ



022 255092 3

B 140750

UNIVERSITE DE METZ

THESE

présentée en vue de l'obtention du

GRADE DE DOCTEUR DE
L'UNIVERSITE DE METZ

Mention : Chimie Moléculaire

par

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE SCIENCES ET TECHNIQUES - METZ -	
N° inv	1998.1045
Cote	S/M3 98/50
Lac.	Magasin
Cat.	

Stéphanie DEPSETS

**FONCTIONNALISATION
DES 3-OXO-BENZO[B]FURANE , -SELENOPHENE , - THIOPHENE ET
DE L'INDOXYLE POUR DES REACTIONS DE COUPLAGE
CATALYSEES PAR LE PALLADIUM
APPLICATION A LA SYNTHESE DE SYSTEMES TETRACYCLIQUES**

Soutenue le 26 Novembre 1998 devant la commission d'examen

J.Y. MEROUR : Professeur à l'Université d'Orléans (Rapporteur)
G. QUEGUINER : Professeur à l'Université de Rouen (Rapporteur)
G. BALME : Directeur de Recherche au CNRS à Villeurbanne
P. COUTROT : Professeur à l'Université de Nancy I
M. WIERZBICKI : Directeur de Division de l'Institut de Recherche Servier à Suresnes
G. KIRSCH : Professeur à l'Université de Metz (Directeur de thèse)

RESUME

L'intérêt présenté par les 3-oxobenzobenzofurane, -thiophène et sélénophène, ainsi que l'indoxyle pour la préparation de composés à visées thérapeutiques nous a conduits, après avoir judicieusement fonctionnalisé ces dérivés au niveau du cycle B à étudier la réactivité de ces ceux-ci vis-à-vis des réactions de couplage croisé, catalysées par le palladium.

Nous avons alors étudié les potentialités offertes par les produits issus des réactions de couplage afin de synthétiser des composés à squelette tétracyclique original. Nous avons mis au point une méthode de synthèse simple et générale (indépendante de la nature de l'hétéroatome du cycle B) de préparation de nombreux tétracycles linéaires et angulaires.

MOTS-CLES

- Cétones hétérocycliques
- Vilsmeier-Haack-Arnold
- Triflates
- Couplages croisés (Stille, Suzuki, Heck)
- Mc Murry
- Isocoumestane
- Benzohétérarylquinoléines
- Benzohétérarylquinolinones

REMERCIEMENTS

Le présent travail a été effectué au laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de l'Université de Metz, sous la direction du Professeur G. Kirsch.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude au Professeur G. Kirsch pour son aide, ses conseils et pour l'intérêt qu'il n'a cessé de manifester tout au long de ces années.

J'adresse ma profonde gratitude au Professeur J.Y. Mérour, de l'Université d'Orléans, ainsi qu'au Professeur G. Quéguiner, de l'Université de Rouen, pour avoir accepté de juger ce travail et d'honorer de leur présence le jury de cette thèse.

Je remercie Madame G. Balme, Directeur de Recherche au CNRS à Villeurbanne, Monsieur P. Coutrot, professeur à l'Université de Nancy I, et Monsieur M. Wierzbicki, Directeur de Division à l'Institut de Recherches Servier à Suresnes, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de faire partie de ce jury.

Ces travaux n'auraient pu voir le jour sans l'aide des techniciennes d'analyse : V. Poddig pour les spectres RMN, C. Lucas pour les spectres de masse, D. Cateloin pour les spectres IR.

Je remercie enfin tous mes camarades chercheurs : C. Bermand, A. Comel, A.L. Cerruti, A. Fuss, N. Jarkas, D. Joseph, L. Martarello, D. Prim, J.C. Raboin et H. Royer.

Sommaire

RESUME ET MOTS-CLES	I
REMERCIEMENTS	II
CHAPITRE 1 : Introduction	
1.1 Les benzo[b]furanes, -thiophène, -sélénophène et l'indole : motifs de base de nombreux composés biologiquement actifs	1
1.2 Méthodes d'introduction du benzo[b]furane, -thiophène, -sélénophène et de l'indole	4
1.2.1 Utilisation du 2,3-dihydro-3-oxobenzob[b]furane	6
1.2.2 Utilisation du 2,3-dihydro-3-oxobenzob[b]thiophène	9
1.2.3 Utilisation du 2,3-dihydro-3-oxobenzob[b]sélénophène	13
1.3 Conclusions	14
CHAPITRE 2 : Stratégies de synthèse	15
CHAPITRE 3 : Etude bibliographique sur la synthèse des cétones bicycliques	19
3.1 Préparation du 2,3-dihydro-3-oxobenzob[b]furane	19
3.1.1 A partir du salicylate d'éthyle	19
3.1.2 A partir des o-haloacylphénols	20
3.1.3 A partir du phénol	20
3.1.4 A partir d'acides 2-méthoxy benzoïques	21
3.2 Préparation du 2,3-dihydro-3-oxobenzob[b]thiophène	21
3.2.1 A partir de l'acide anthranilique	21
3.2.2 A partir du thiophénol	22
3.3 Préparation du 2,3-dihydro-3-oxobenzob[b]sélénophène	22
3.3.1 A partir de l'acide anthranilique	22
3.3.2 A partir de la 2-bromo-5-méthoxyacétophénone	23
3.3.3 Par cyclisation de diazocétones	23

3.4 Préparation de l'indoxyle	24
3.4.1 A partir d'acide anthranilique	24
3.4.2 A partir des 1-(2-aminoaryl)-2-halogénoéthanones	25
3.4.3 Par oxydation directe de l'indole	25
CHAPITRE 4 : Préparation des cétones bicycliques	
4.1 Préparation des 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]furanés	26
4.2 Synthèse du 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]thiophène	28
4.2.1 A partir de l'acide anthranilique	29
4.2.2 A partir du thiophénol	30
4.3 Préparation du 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]sélénophène	30
4.4 Préparation du N-acétylindoxyle	32
4.5 Synthèse des 2-acétyl-3-hydroxybenzo[b]furanés et -thiophène	33
4.6 Conclusion	35
CHAPITRE 5 : Fonctionnalisation du sommet 3 des cétones bicycliques par un groupe partant	36
5.1 Introduction	36
5.2 Préparation des 2-formyl-3-halogénobenzo[b]hétéroaryles	36
5.2.1 Introduction	36
5.2.2 Application aux cétones bicycliques	36
5.2.2.1 Préparation des 3-chloro-2-formylbenzo[b]hétéroaryles	37
5.2.2.2 Préparation des 3-chloro-2-formylbenzo[b]hétéroaryles	37
5.2.2.3 Tableau récapitulatif	38
5.3 Préparation des 2-bromo-3-formylbenzo[b]thiophène et du 3-formyl-2-bromo indole	39
5.3.1 Préparation du 2-bromo-3-formylbenzo[b]thiophène	39
5.3.2 Préparation du 2-bromo-3-formyl indole	39
5.4 Conclusion	40
5.5 Préparation des 3-bromobenzo[b]furane, -thiophène	40
5.6 Préparation des 3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]benzo[b]hétéroaryles	41
5.6.1 Introduction	41

5.6.2 Synthèses des triflates	42
5.7 Préparation de 2-acétyl-3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]benzo[b]furanes et du 2-acétyl-3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]benzo[b]thiophène	44
5.8 Conclusion	44
CHAPITRE 6 : Etude bibliographique de la réaction de couplage croisé	
6.1 Introduction	45
6.2 Réactions de couplage de Stille	45
6.2.1 Préparation des organostannanes	45
6.2.2 Couplages aryle-aryle	46
6.2.2.1 Mécanisme du couplage	46
6.2.2.2 Catalyseurs et ligands	48
6.2.2.3 Les électrophiles	49
6.2.2.4 Rôle du CuI	50
6.2.2.5 Rôle du solvant	50
6.2.2.6 Utilisation de la réaction de Stille pour la synthèse de molécules complexes	51
6.3 Réactions de type Suzuki	52
6.3.1 Introduction	52
6.3.2 Préparation des organoboroniques	52
6.3.2.1 La réaction d'échange halogène-métal	52
6.3.2.2 Par lithiation directe	53
6.3.2.3 Par ortho-méallation	53
6.3.2.4 Remarque	54
6.3.3 Réactions de Suzuki	54
6.3.3.1 Mécanisme	55
6.3.3.2 Bases	55
6.3.3.3 Catalyseurs	56
6.3.3.4 Solvants	57
6.3.3.5 Nature de l'électrophile	57
6.3.3.6 Utilisation de la réaction de Suzuki pour la synthèse de molécules complexes	58

6.4 Réactions de Heck	60
6.4.1 Mécanisme	60
6.4.2 Nature du groupe partant	62
6.4.3 Rôle de LiCl et Bu ₄ NHal	62
6.4.4 Solvants	62
6.4.5 Choix du catalyseur	63
6.4.6 Choix de la base	63
6.4.7 Remarque	63
6.4.8 Utilisation de la réaction de Heck pour la synthèse de molécules complexes	64
6.4.8.1 Réaction intramoléculaire	64
6.4.8.2 Réaction intermoléculaire	65

CHAPITRE 7 : Fonctionnalisation du sommet 3 des benzo[b]furanes, - thiophènes,

-sélénophènes et de l'indole par réaction de couplage croisé	66
7.1 Introduction	66
7.2 Réactions de couplage de Stille	66
7.2.1 Préparation des organostannanes	66
7.2.2 Réactions de couplage de Stille	68
7.2.2.1 Couplages mettant en jeu les 3-chloro-2-formylbenzo[b]-hétéroaryles	68
7.2.2.2 Couplage des 3-bromo-2-formylbenzo[b]hétéroaryles	69
7.2.2.3 Réaction de Stille sur les 3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]benzo[b]hétéroaryles	72
7.2.2.4 Réaction de Stille sur les 2-acétyl-3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]benzo[b]hétéroaryles	73
7.2.3 Conclusion	75
7.3 Réactions de couplage de Suzuki	76
7.3.1 Synthèse des acides boroniques	76
7.3.2 Réactions de couplage de Suzuki	79
7.3.2.1 Entre les 3-chloro-2-formylbenzo[b]furane, -thiophène et -sélénophène et l'acide phénylboronique	81

7.3.2.2	Entre les 3-bromo-2-formylbenzo[b]furane, -thiophène et -sélénophène et des acides phénylboroniques diversement substitués	81
7.3.2.2.1	Couplage croisé entre les dérivés bromés et l'acide phénylboronique	81
7.3.2.2.2	Couplage croisé entre les dérivés bromés et l'acide 2-méthoxyphénylboronique	85
7.3.2.2.3	Couplage croisé entre les dérivés bromés et l'acide 2-méthylthiophénylboronique	87
7.3.2.2.4	Couplage croisé entre les dérivés bromés et l'acide 2-formylphénylboronique	88
7.3.2.2.5	Couplage avec l'acide (2-pivaloylaminophényl) boronique	92
7.3.2.2.6	Couplage croisé entre les dérivés bromés et des acides hétéroaryl-boroniques	94
7.3.2.3	Couplage entre les triflates aromatiques et un acide aryl boronique	97
7.3.2.3.1	Réaction de Suzuki sur les 3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]benzo[b]furane, -thiophène et -sélénophène	97
7.3.2.3.2	Réaction de Suzuki sur les 2-acétyl-3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]benzo[b]furanes	98
7.4	Réactions de couplage de Heck	101
7.4.1	Réactions de couplage de l'acrylate de méthyle	101
7.4.1.1	Avec les 3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]benzo[b]hétéroaryles	101
7.4.1.2	Avec le 3-bromobenzo[b]furane et le 3-bromobenzo[b]thiophène	103
7.4.2	Avec l'alcool allylique	103
7.4.2.1	Introduction	103
7.4.2.2	Résultats des couplages	104
7.5	Conclusion	105

CHAPITRE 8 : Application à la synthèse de dérivés tetracycliques

8.1	Introduction	108
-----	--------------	-----

8.2 Utilisation des 3-aryl-2-formyl (ou 2-acétyl)-benzo[b]furanes, -thiophènes et -sélénophènes en tant que précurseurs de tétracycles variés	111
8.2.1 Préparation des benzo[b]naphto[1,2-d]furanes, -thiophènes et -sélénophènes et du 11-méthyl-11H-benzo[a]carbazole	111
8.2.2 Préparation d'analogues hétérocycliques de benzofluorénones	114
8.2.2.1 Etude bibliographique	114
8.2.2.2 Préparation des cétones tétracycliques	116
a Préparation des acides 3-aryl- benzo[b]furanes, (-thiophènes et -sélénophènes)-2-carboxyliques	117
b Cyclisation intramoléculaire des acides	120
8.2.3 Préparation des lactones tétracycliques, analogues de l'isocoumestane	125
8.2.3.1 Etude bibliographique	125
8.2.3.2 Préparation des 2H-benzohétéraryl[2,3-c][1]benzopyran-6-ones	128
8.2.3.2.1 Préparation des acides [3-(2-méthoxyphényl)benzo[b] hétéraryl]-2-carboxyliques	128
8.2.3.2.2 Cyclisation des acides	129
8.2.4 Préparation des thiolactones tétracycliques	131
8.2.4.1 Etude bibliographique	131
8.2.4.2 Préparation des 2H-benzohétéraryl[2,3-c]benzothiopyran-6-ones	132
a Préparation des [3-(2-méthylthiophényl)benzo[b]hétéroaryl]-2- carboxyliques	132
b Cyclisation des acides	133
c Cyclisation des chlorures d'acide	134
8.2.5 Préparation des benzohétéraryl[2,3-c]quinoléines	135
8.2.5.1 Etude bibliographique	135
a Les benzo[b]thièno[2,3-c]quinoléines	135
b Les benzofuro[2,3-c]quinoléines	136
8.2.5.2 Préparation des benzo[2,3-c]quinoléines	137
a Cyclisation en milieu acide d'amides	137
b Cyclisation thermique d'oximes	138
c Cyclisation en milieu acide d'aldoximes	142
d Activation des oximes	144

e Remarque	145
f Conclusion	145
8.2.6 Préparation des 6-méthyl-benzo[b]hétéraryl[2,3-c]quinoléines et des 5-méthyl-hétéraryl[3,2-b]benzo[b]hétéraryl[3,2-d]pyridines	145
8.2.6.1 Etude bibliographique	145
8.2.6.2 Préparation des 6-méthyl-benzo[b]hétéraryl[2,3-c]quinoléines	146
a Par cyclisation d'oximes	146
b Conclusion	154
8.2.7 Préparation de l'indolo[3,2-c]quinoléine et de la benzo[b]thiéno- [3,2-c]quinoléine	154
8.2.7.1 Etude bibliographique	154
8.2.7.2 Préparation de l'indolo[3,2-c]quinoléine et de la benzo[b]thiéno- [3,2-c]quinoléine	155
8.2.7.2.1 Par cyclisation d'amides	155
8.2.7.2.2 Par cyclisation d'oximes	156
8.2.8 Accès aux 5-méthyl-benzohétéraryl[2,3-c]isoquinoléines	156
8.2.8.1 A partir des 2-acétyl-3-phénylbenzo[b]furanes, -thiophène et -sélénophène	156
8.2.8.1.1 Préparation des oximes	157
8.2.8.1.2 Transposition de Beckmann des oximes	157
8.2.8.1.3 Cyclisation des amides	157
8.2.8.2 A partir des acides 3-phénylbenzo[b]furane (-thiophène et -sélénophène)-2-carboxyliques	161
8.2.8.2.1 Préparation des azidures d'acyle	161
8.2.8.2.2 Préparation des amines par réarrangement de Curtius des azidures d'acyle en présence d'eau	163
8.2.8.2.3 Préparation des acétamides	164
8.2.8.2.4 Remarque	165
8.2.8.2.5 Cyclisation de Bischler-Napieralski	165
8.2.9 Préparation des benzo[b]hétéraryl[2,3-c]isoquinoléin-5(6H)-ones	165
8.2.9.1 Etude bibliographique	165
8.2.9.2 Préparation des benzo[b]hétéraryl[2,3-c]isoquinoléin-5(6H)-ones	166

8.2.9.2.1 Préparation des azidures d'acyle	166
8.2.9.2.2 Construction de cycle C pyridonique	166
8.2.10 Conclusion	169
CHAPITRE 9 : Conclusion et perspectives	
9.1 Conclusion générale	170
9.2 Perspectives	173
CHAPITRE 10 : Partie expérimentale	
10.1 Généralités	175
10.2 Préparation des 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]furanes et des 2-acétyl-3-hydroxy-benzo[b]furanes	177
10.3 Préparation du 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]thiophène	182
10.4 Préparation du 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]sélénophène	183
10.5 Préparation du N-acétylindoxyle	186
10.6 Réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold	188
10.7 Préparation du 2-bromo-3-formylbenzo[b]thiophène	194
10.8 Préparation des triflates	196
10.9 Bromation du benzo[b]furane et du benzo[b]thiophène	199
10.10 Préparation des acides boroniques	201
10.11 Préparation des stannanes	208
10.12 Réactions de couplage de Suzuki	211
10.13 Réactions de couplage de Stille	241
10.14 Réactions de couplage de Heck	242
10.15 Réaction de Mac Murry	243
10.16 Réaction pinacolique	246
10.17 Oxydation des aldéhydes en acides	248
10.18 Cyclisation intramoléculaire d'acides	259
10.19 Préparation des 2H-benzohétéaryl[2,3-c][1]benzopyran-6-ones	262
10.20 Préparation des 2H-benzohétéaryl[2,3-c][1]benzothiopyran-6-ones	264
10.21 Transformation aldéhydes ou cétones en oximes	266
10.22 Préparation des benzo[b]hétéaryl[2,3-c]quinoléines	274

10.23 Activation des oximes	277
10.24 Cyclisation des oximes activées	283
10.25 Préparation des amides et des trifluoroacétamides	288
10.26 Cyclisation de Bischler-Napieralski des amides : accès aux 5-méthylbenzohétéraryl- [2,3-c]isoquinoléines	295
10.27 Préparation des benzo[b]hétéraryl[2,3-c]isoquinolin-5(6H)ones	296
CODE DES OUVRAGES	299
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	301
ABREVIATIONS ET ACRONYMES	312

Chapitre 1

Introduction

La chimie des hétérocycles en général et plus particulièrement celle des hétérocycles à noyau pentagonal, ou de leurs benzo dérivés, a retenu l'attention des chimistes organiciens depuis de nombreuses années (Schéma 1).



X = O, S, Se, NH (NR)

Schéma 1

Cet attrait est lié notamment à la présence des motifs benzofurane, -thiophène, -sélénophène ainsi que de l'indole dans de nombreux composés naturels, ou de synthèse, présentant une activité biologique intéressante.

1.1) Les benzo[b]furane, -thiophène, -sélénophène et l'indole : motifs de base de nombreux composés biologiquement actifs

En ce qui concerne le benzo[b]furane, citons par exemple le psoralène ou le thiopsoralène (à l'étude actuellement), composés employés dans le traitement de certaines maladies de la peau ; le Coumestol, produit extrait de *Ladino clover et alfalfa*, connu pour son activité oestrogénique < 60MI(88)262 > ; les benzo[b]naphthoquinones I, actives in vitro dans de nombreux tests biologiques (inhibiteurs de croissance des cellules cancéreuses du poumon, inhibiteurs du clivage de l'ADN par la topoisomérase II...) <93JMC(36)4108> (Schéma 2).

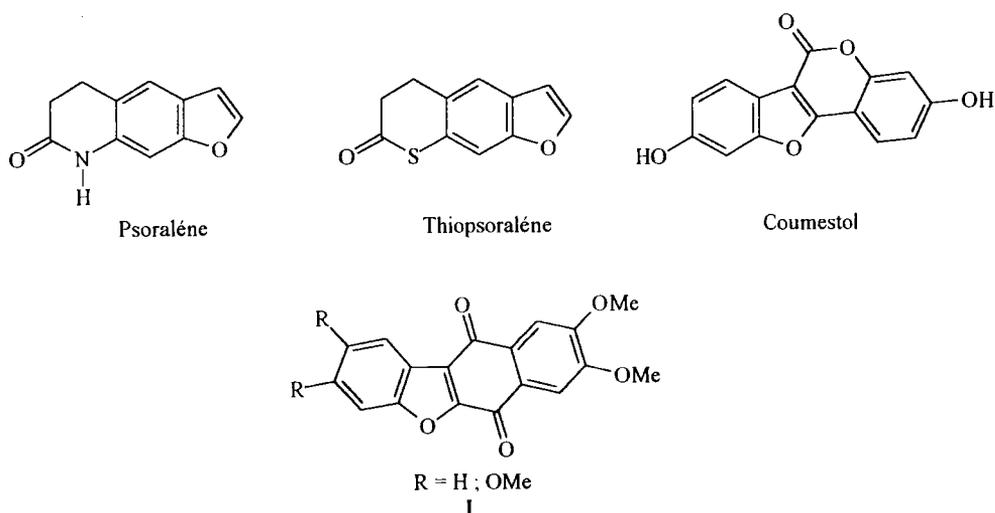


Schéma 2

L'indole est présent dans une grande variété de produits naturels, en particulier des alcaloïdes, actifs dans des domaines aussi divers que les pesticides, les hypnotiques, les tranquillisants, les cancérostatiques, les stéroïdes...

Par exemple, la Réserpine, molécule extraite de *Rauwolfia serpentina* utilisée dès 1950 dans le traitement de l'anxiété <58T(2)1> ; l'Oxypertine, molécule de synthèse, active sur le système cardiovasculaire ou sur le système nerveux central est employée dans le traitement de l'hypertension ; le Zindoxifène, utilisé dans le traitement de tumeurs mammaires <84JMC(27)1439>, <90JMC(33)2635> et enfin l'Ellipticine, extraite des feuilles d'*Ochrosia elliptica*, connue pour son activité anti-tumorale, utilisée dans le traitement de certaines tumeurs cancéreuses et plus particulièrement pour le cancer du sein métastatique <94MI(41)371> ; <92CSR113> (Schéma 3).

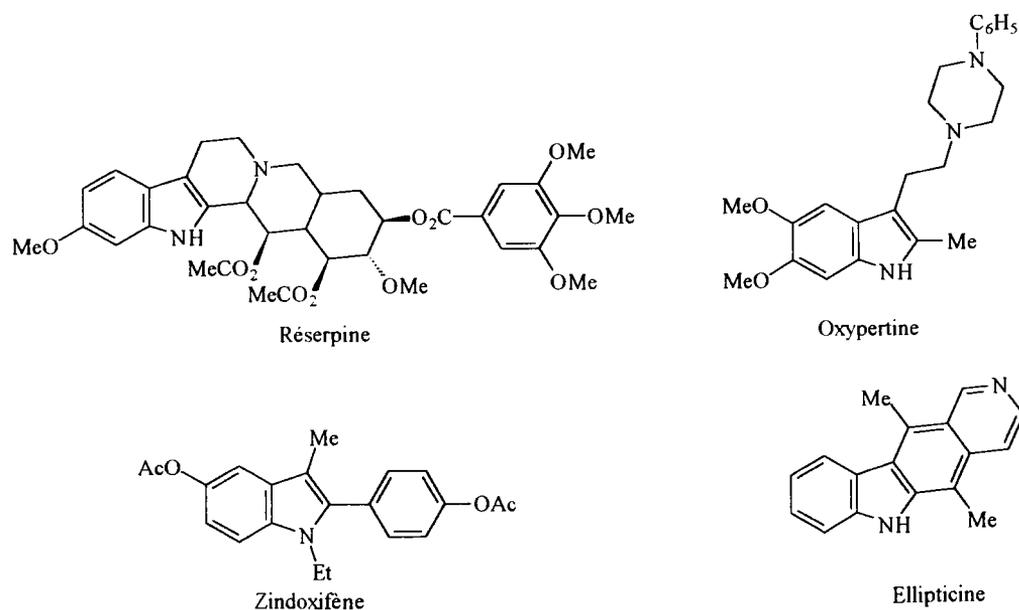


Schéma 3

Quant au motif benzo[b]thiophène, nous le retrouvons dans plusieurs esters de l'acide benzo[b]thiophène-3-carbamique **II** présentant à la fois une activité antibactérienne et fongicide <81JPS(70)566>. Des analogues soufrés de la Terbinafine **III**, agent anti-mycotique, ont également été rapportés <91JMC(34)65>. Le Raloxifène (LY 139481 HCl), en test clinique actuellement, devrait être employé pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose <84JMC(27)1057> ; <96MI(11)835> ; pour finir, nous citerons les 2-aryl-3-hydroxyméthylbenzo[b]thiophènes **IV**, composés présentant une activité anti-mycotique vis-à-vis de *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon cutaneum* et *Torulopsis glabrata* <92MI(27)971> (Schéma 4).

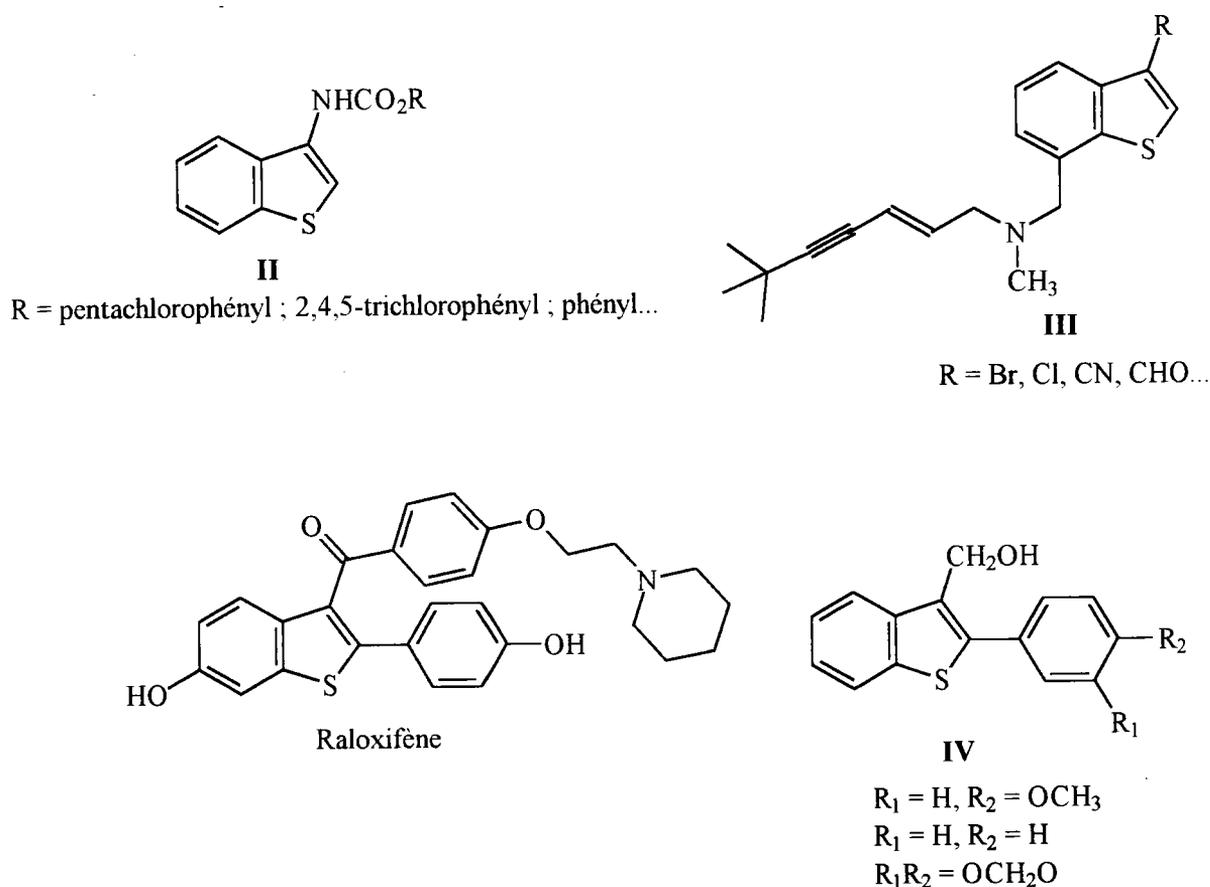


Schéma 4

Le benzo[b]sélénothiophène a, quant à lui moins retenu l'attention, car aucun dérivé naturel présentant ce motif n'a été décrit et très peu de molécules contenant du sélénium ont montré des propriétés biologiques remarquables, à l'exception de la glutathion peroxydase et de l'Ebselen <90MI(45)322>.

1.2) Méthodes d'introduction des benzo[b]-furane, -thiophène, -sélénophène et de l'indole :

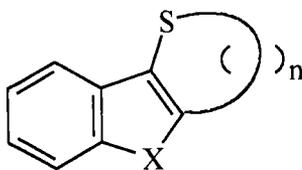
Plusieurs méthodes sont employées afin d'introduire les motifs benzo[b]furanyl, benzo[b]thiophényl, benzo[b]sélénophényl et indolyl dans des molécules plus complexes.

→ Ils sont élaborés en fin de synthèse par construction de l'hétérocycle.

→ Les molécules présentant les motifs benzohétérocycliques peuvent être construites directement à partir du benzo[b]furane, benzo[b]thiophène, benzo[b]sélénophène, de l'indole ou de leurs dérivés. Parmi les dérivés utilisés comme produit de départ, figurent les 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]-furane, -thiophène, -sélénophène et le N-acétyl indoxyle. Dans le cadre des recherches entreprises au laboratoire, de nombreux travaux ont été effectués dans ce sens:

→ L. Perrin dès 1973 <73TH1> a étudié la réactivité du 3-oxobenzo[b]furane afin de synthétiser :

- d'une part des analogues hétérocycliques de dihydro indénothiines et de tétrahydro indénothiépines (Schéma 5).

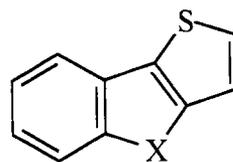
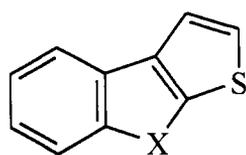


X = O

n = 3 ou 4

Schéma 5

- d'autre part des analogues hétérocycliques du phénanthrène <73TH1> (Schéma 6).

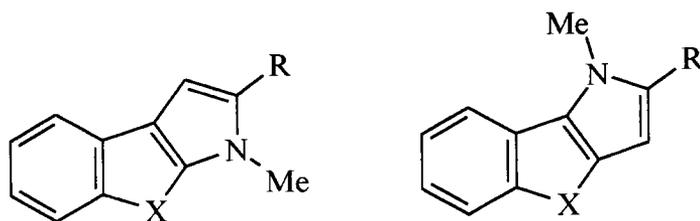


X = O

Schéma 6

→ G.Kirsch s'est quant à lui intéressé aux analogues soufrés et séléniés de ces composés (X = S, Se) <73TH2 >.

↳ En 1981, J.M. Webert a préparé des analogues bihétérocycliques du phénanthrène < 81TH1 > ; < 83JHC(20)49 > (Schéma 7).

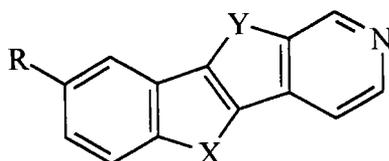


X = O, S, Se

R = H, CO₂Et

Schéma 7

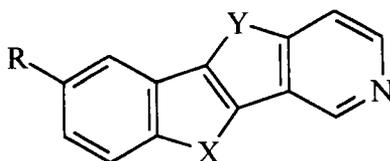
↳ Plus récemment, N. Jarkas a consacré ses recherches à la préparation d'analogues bihétérocycliques de l'ellipticine, de la 9-méthoxyellipticine, et de l'isoellipticine à partir des 2,3-dihydro-3-oxobenzofurane, -thiophène, -sélénophène et du N-acétyl indoxyle <97TH1> (Schéma 8).



X et / ou Y = O, S, Se, NH, NCOCH₃

R = H : analogues de l'Ellipticine

R = OMe : analogues de la 9-méthoxyellipticine



X et / ou Y = O, S, Se, NH, NCOCH₃

R = H, OMe

analogues de l'Isoellipticine

Schéma 8

Dans la littérature également, de nombreux articles décrivent l'utilisation des dérivés 3-oxo pour introduire les motifs benzo[b]-furane, -thiophène, -sélénophène et indole. Nous allons présenter ici quelques exemples d'utilisation de ces composés.

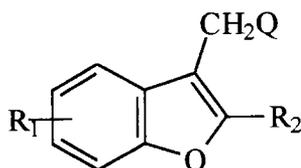
1.2.1) Utilisation du 3-oxo-2,3-dihydro benzo[b]furane :

Nous allons essayer dans cette partie de montrer la diversité des potentialités offertes par cette cétone bicyclique oxygénée. Vu le grand nombre d'articles consacrés à l'étude de la réactivité de ce composé, nous ne donnerons pas ici d'étude bibliographique exhaustive mais nous nous limiterons à quelques utilisations du 3-oxobenzo[b]furane :

- pour la préparation de dérivés actifs biologiquement ;
- pour la synthèse de structures polycycliques originales.

De nombreux brevets sont consacrés à la préparation de molécules biologiquement actives à partir de la 3(2H)benzo[b]furanone.

- Les dérivés du benzofurane de type **V** sont des antagonistes des récepteurs D₄ de la dopamine. Ceux-ci sont utilisés dans le traitement de désordres psychotiques comme la schizophrénie <96CA(124)202001r> (Schéma 9).



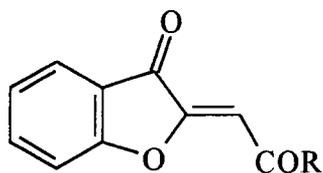
V

Q = piperazin-1-yl ; 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl ; 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléin-2-yl...

R₁ , R₂ = H ; alkyl ; alkoxy...

Schéma 9

- Les composés de type **VI**, préparés en une seule étape à partir du 2,3-dihydroxy-3-oxobenzo[b]furane, sont employés dans le traitement d'ulcères. Ces dérivés permettent, en effet, d'inhiber les sécrétions gastriques acides <94CA(121)318844j> (Schéma 10).

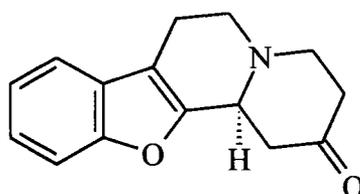


VI

R = OH ; C₁₋₄(alkoxycarbonyl)méthoxy ; C₁₋₄alkylamino ; cyclohexylamino ; (halo)phénylamino

Schéma 10

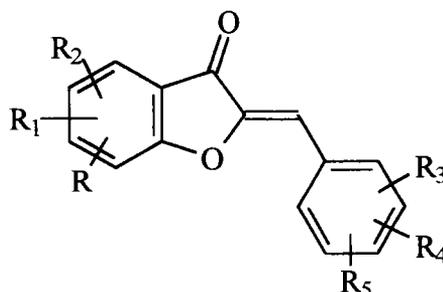
- La 1,3,4,6,7,12b(S)-hexahydro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolizin-2-one **VII**, intermédiaire dans la synthèse d'un antagoniste du récepteur α_2 adrénergique (le (2R, 12bS)-N-(1,3,4,6,7,12b(S)-hexahydro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolizin-2-yl)-N-méthyl-2-hydroxyéthanesulfonamide), est préparée en onze étapes à partir de la 3-(2H)-benzo[b]furanone <86CA(104)168446q> (Schéma 11).



VII

Schéma 11

- D'autres composés, préparés au départ de 3-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]furanes diversement substitués, comme les auronnes **VIII** peuvent présenter des propriétés anti-allergiques < 84CA(101)7019a> (Schéma 12).

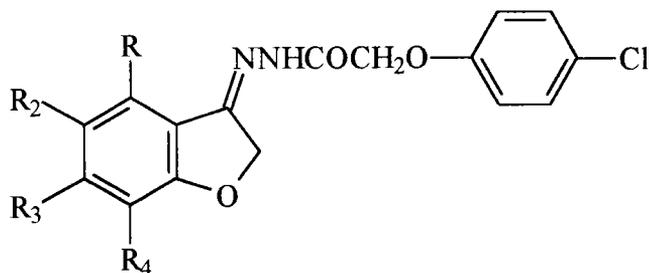


VIII

R, R₁, R₂, R₃, R₄ = H, halogéno, alkyl, alkoxy, cycloalkyl, phényl, NH₂, cyano, OH, NO₂...

Schéma 12

- D'autres structures, comme les dérivés de la N-[(2H)-3-benzofuranylidène]-p-chlorophénoxyacétohydrazide **IX**, ont des propriétés bactéricides et fongicides <88MI(24)17> (Schéma 13).



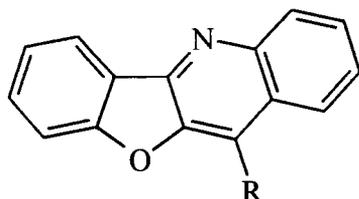
$R_1, R_4 = H, Me$; $R_2 = H, OMe$; $R_3 = H, Me, OH...$

IX

Schéma 13

De nombreux composés polycycliques ont également pu être préparés à partir de la 3(2H)benzo[b]furanone. Parmi tous ces composés, nous trouvons par exemple :

- des benzofuro[3,2-b]quinoléines **X**, préparées par condensation de la cétone bicyclique avec le 2-aminobenzaldéhyde, la 2-amino-acétophénone, la 2-amino-benzophénone ou l'isatine < 89JHC(26(2))285 > (Schéma 14).

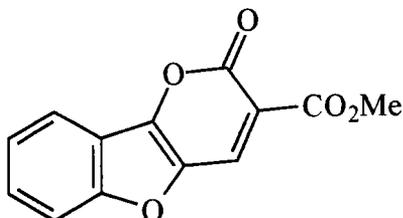


X

$R = H, Me, Ph, CO_2H$

Schéma 14

- des dérivés du pyranobenzofurane **XI**, préparés en deux étapes, à partir du 3-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]furane <91JHC(28(8))1875> (Schéma 15).



XI

Schéma 15

- la spiro(benzofuranonecyclohexenone) **XII**, obtenue par cyclisation diastéréosélective en présence d'une base métallique de l'oxohexenyliène benzofuranone, elle-même préparée à partir du 3-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]furane <91MI(39(11))3048> (Schéma 16).

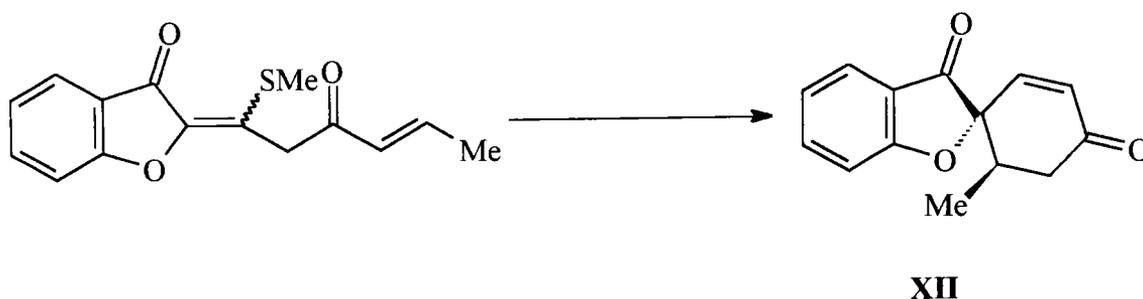


Schéma 16

- et pour finir, nous citerons la préparation d'anthrabenzofuranoquinones **XIV** par réaction de Diels-Alder entre le 3-vinylbenzofurane **XIII**, préparé en six étapes à partir de la 3(2H)benzo[b]furanone, et la 1,4-naphtoquinone <91AJC(44(7))907> (Schéma 17).

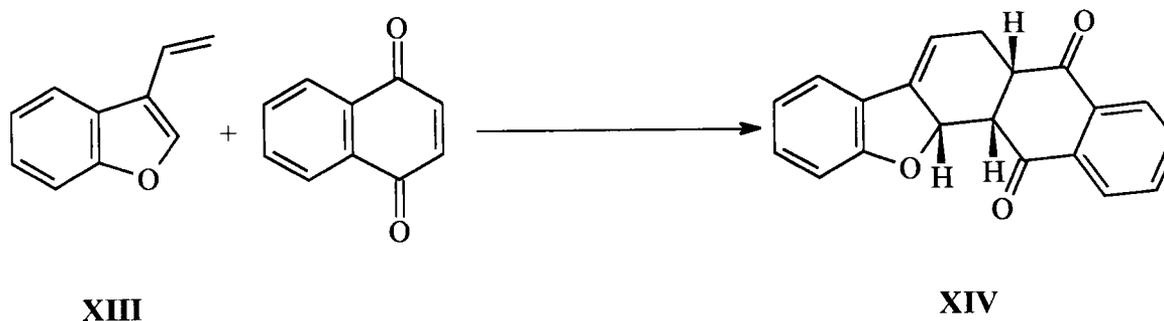
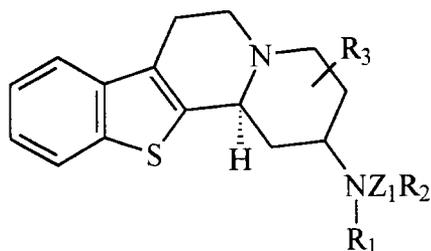


Schéma 17

1.2.2) Utilisation du 3-oxobenzo[b]thiophène :

Tout comme son analogue oxygéné, le 3-oxobenzo[b]thiophène a fait l'objet de nombreux travaux.

- Les hexahydrobenzo[b]thiënoquinolizines **XV**, utilisées comme anti-diabétiques, anti-dépresseurs, anti-hypertenseurs et inhibiteurs de l'aggrégation des plaquettes sanguines sont synthétisées à partir du dérivé cétonique en position 3 <86CA(104)168446q> (Schéma 18).



XV

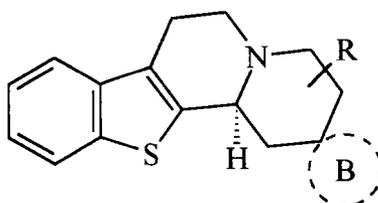
$Z_1 = \text{CO}, \text{CS}, \text{SO}_2$

$R_2 = \text{OH}, \text{alkoxy}, \text{amino}, \text{CO}_2\text{H}, \text{alkyl}, \text{alkényl}, \text{aryl}, \text{hétéroaryl} \dots$

$R_3 = \text{H}, \text{alkyl}, \text{CO}_2\text{H}, \text{carbamoyl} \dots$

Schéma 18

- Les spirohexahydrobenzothieno[2,3-a]quinolizines **XVI**, préparées à partir de la 3(2H)benzothiophénone, sont des antagonistes des récepteurs α_2 adrénergiques. Ces composés sont notamment utilisés comme anti-dépresseurs <88CA(109)73354x> (Schéma 19).



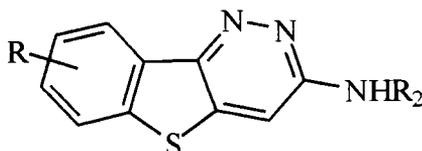
XVI

B = hétérocycle à 5, 6 ou 7 chaînons

$R = \text{H}, \text{CO}_2\text{R}_1, \text{CONR}_2\text{R}_3$

Schéma 19

- D'autres dérivés du 2,3-dihydro-3-oxo-benzo[b]thiophène, comme les thiadiazaphénanthrènes **XVII** sont utilisés comme agonistes cholinergiques <89CA(111)232848w> (Schéma 20).



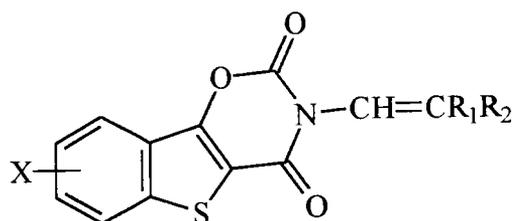
XVII

$R = \text{H}, \text{halo} \dots$

$R_2 = \text{ZNR}_3\text{R}_4$; Z = alkylidène ; $R_3, R_4 = \text{H}, \text{alkyl C}_{1-4} \dots$

Schéma 20

- Les 3-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiophènes, différemment substitués, sont des intermédiaires intéressants pour la préparation de N-alkénylbenzo[b]thiéo[3,2-b]oxazine-2,4-diones substituées **XVIII**, inhibiteurs de la cycloxygénase et de la 5-lipoxygénase <87 CA(106)32748y> (Schéma 21).



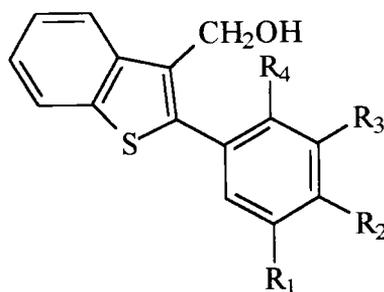
XVIII

$R_1, R_2 = H, Ph$ substitué, furyl, thiényl...

$X = H, alkyl, F, Cl, CCl_3, Ph...$

Schéma 21

- Certains 2-aryl-3-(hydroxyméthyl)benzo[b]thiophènes **XIX** peuvent présenter une activité fongicide et beaucoup de ces dérivés sont actifs vis-à-vis de *Cryptococcus neoformans*, *Torulopsis glabrata* et *Trichosporon cutaneum* <92MI(27(9))971> (Schéma 22).



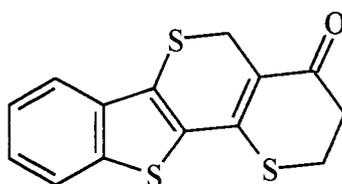
XIX

$R_1 = H, OMe, Cl, Br$; $R_2 = H, NMe_2, OH, OMe$; $R_1R_2 = OCH_2O$; $R_3 = OMe, H$; $R_4 = OH, H...$

Schéma 22

De nombreux composés polycycliques ont également été préparés en mettant à profit la réactivité du 2,3-dihydro-3-oxo-benzo[b]thiophène. Parmi tous les polycycliques synthétisés, nous trouvons, par exemple :

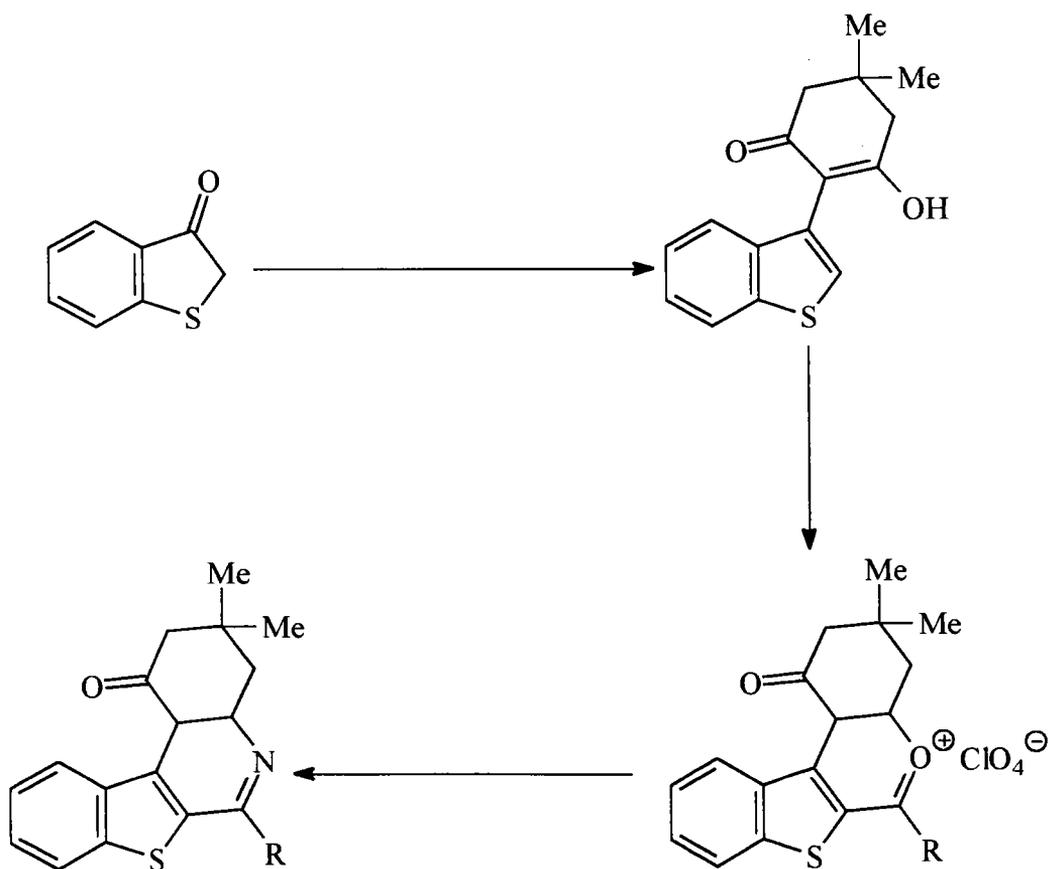
- la 3,4-dihydro-2H,5H-thiopyrano[2',3':4,3]thiopyrano[3,2-b]benzothiophen-4-one **XX**, préparée en quatre étapes au départ de la benzothiophén-3-one <93MI(34B(5))427> (Schéma 23).



XX

Schéma 23

- des dérivés de la benzothiéno[2,3-c]quinoline **XXI**, préparés par condensation de la cétone bicyclique soufrée avec la dimédone, réaction de l'intermédiaire avec $\text{RCO}^+\text{ClO}_4^-$ puis avec NH_3 <94KGS(3)321> (Schéma 24).

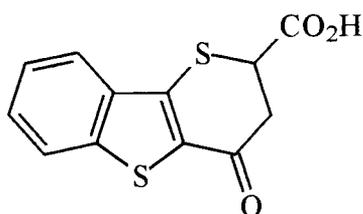


XXI

R = Me, Et, Pr

Schéma 24

- la cyclocondensation du thioindoxyle avec l'acide thionalique racémique conduit à l'acide thiopyranonecarboxylique **XXII** <90MI847> (Schéma 25).



XXII

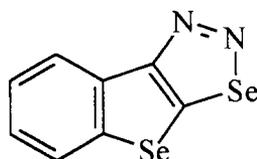
Schéma 25

1.2.3) Utilisation du 2,3-dihydro-3-oxo-benzo[b]sélénophène :

Contrairement aux analogues oxygéné et soufré, aucune publication ne décrit l'utilisation du 2,3-dihydro-3-oxo-benzo[b]sélénophène pour la préparation de dérivés actifs biologiquement.

Quelques dérivés polycycliques ont été préparés au départ de ce bicyclic sélénié :

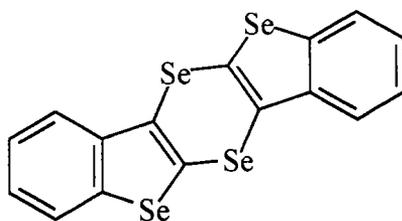
- Le benzo[b]sélénophéno[3,2-d]-1,2,3-sélenodiazole **XXIII**, est préparé en deux étapes à partir du 2,3-dihydro-3-oxo-benzo[b]sélénophène <79MI478> (Schéma 26).



XXIII

Schéma 26

- ces mêmes auteurs ont préparé le dibenzosélénophénodiséline **XXIV** au départ du 2,3-dihydro-3-oxo-benzo[b]sélénophène <85MI861> (Schéma 27).

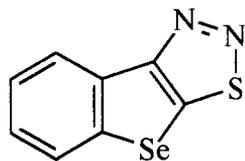


XXIV

Schéma 27

- G. Kirsch et P. Cagniant ont décrit la préparation de sélénourones à partir de la cétone bicyclique séléniée <72CR(C)1029>.

- Le benzo[b]sélénophénothiadiazole **XXV** peut également être synthétisé à partir du 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]sélénophène <85MI861> (Schéma 28).



XXV

Schéma 28

1.2.4) Utilisation du N-acétyl-indoxyle :

Le N-acétyl-indoxyle est un précurseur dans la synthèse de nombreuses molécules à activité pharmacologique potentielle <52MI(3)4>. Ce dérivé est notamment employé dans la synthèse de tryptamines <82S1053>; <89S458>; <91H(32)849>, de δ -carbolines <97T(53)987>.

1.3) Conclusions :

A travers ces quelques exemples tirés de la littérature, nous pouvons constater :

- qu'un grand nombre de composés présentant les motifs benzo[b]furane, -thiophène et l'indole possèdent des activités pharmacologiques intéressantes,

- que les 2,3-dihydro-3-oxo-benzo[b]furane, -thiophène et le N-acétyl-indoxyle sont des précurseurs de choix dans la synthèse de ces molécules à visées thérapeutiques.

Nous nous attacherons, au cours de ce travail, à montrer les potentialités offertes par les dérivés 3-oxo pour la préparation de molécules polycycliques originales en utilisant une stratégie basée sur des réactions de couplage croisé, catalysées par le Pd.

Chapitre 2

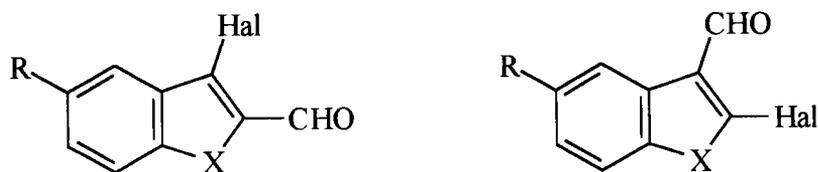
Stratégies de synthèse

Notre groupe de recherche, depuis plusieurs années, a montré tout l'intérêt des dérivés du 3-oxobenzo[b]-furane, -thiophène et -sélénophène, comme précurseurs dans la synthèse de nombreux dérivés polycycliques. Comme nous l'avons vu précédemment (chapitre 1), ces composés sont des motifs de base pour la préparation de systèmes tricycliques et tétracycliques (notamment des analogues bihétérocycliques de l'ellipticine, agent anti-tumoral).

Afin de compléter ces travaux, nous avons décidé de fonctionnaliser ces cétones bicycliques pour réaliser des réactions de couplage de type Stille, Suzuki et Heck. Comme nous le verrons par la suite, dans le chapitre consacré à l'étude des réactions de couplage croisé, il est nécessaire, en effet, de modifier ces cétones afin d'introduire un groupement partant (halogène ou triflate) en position 2 ou 3 sur le cycle B.

Ceci nous a amené, dans un premier temps, à préparer deux groupes de synthons :

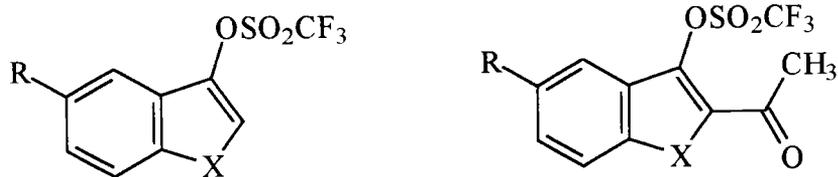
- les 2-formyl-3-halogéno benzo[b]furane, -thiophène et -sélénophène, les 2-formyl-3-halogéno-N-acétyl-indole (halogénure = chlore ou brome), accessibles en une étape à partir des 3-oxobenzo[b]furane, -thiophène et -sélénophène et du 3-oxo-N-acétyl-indole respectivement. Nous avons étendu notre étude au 3-formyl-2-halogéno benzo[b]thiophène et au 3-formyl-2-halogéno indole bien que ceux-ci ne soient pas accessibles directement à partir des dérivés 3-oxo correspondants (Schéma 29).



X = O, S, Se, NH (NR)

Schéma 29

- les 3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]benzo[b]-furane, -thiophène et -sélénophène ainsi que les dérivés fonctionnalisés en position 2 par un groupement acétyle (Schéma 30).



X = O, S, Se, NR

Schéma 30

Le noyau B étant correctement fonctionnalisé, nous avons alors étudié la réactivité de ces composés vis-à-vis des réactions de couplage avec différents organométalliques (Stille ou Suzuki) ou avec des alcènes activés (Heck).

Cette étude nous a notamment conduits à la préparation de nombreux benzo[b]-furanes, -thiophènes et -sélénophènes ainsi que des indoles fonctionnalisés en position 3 (ou 2) par un noyau aromatique et en position 2 (ou 3) par un groupement carboxaldéhyde ou acétyle (Schéma 31).

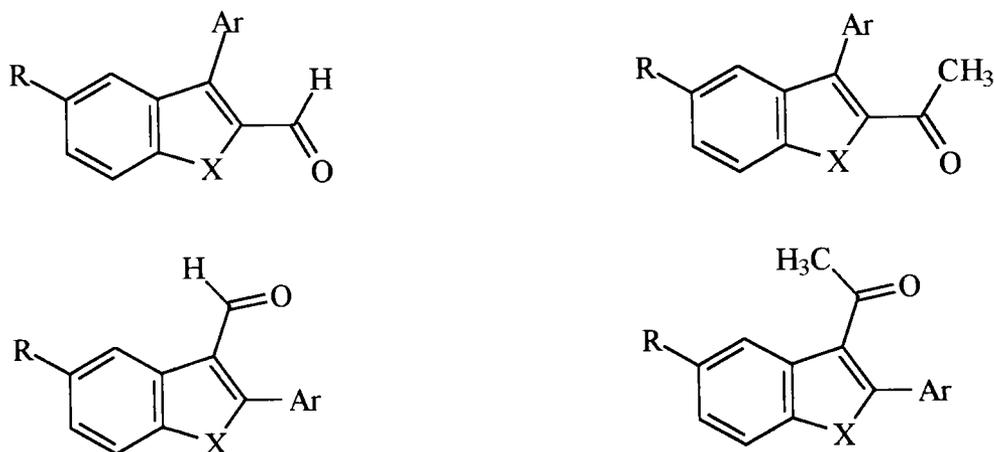
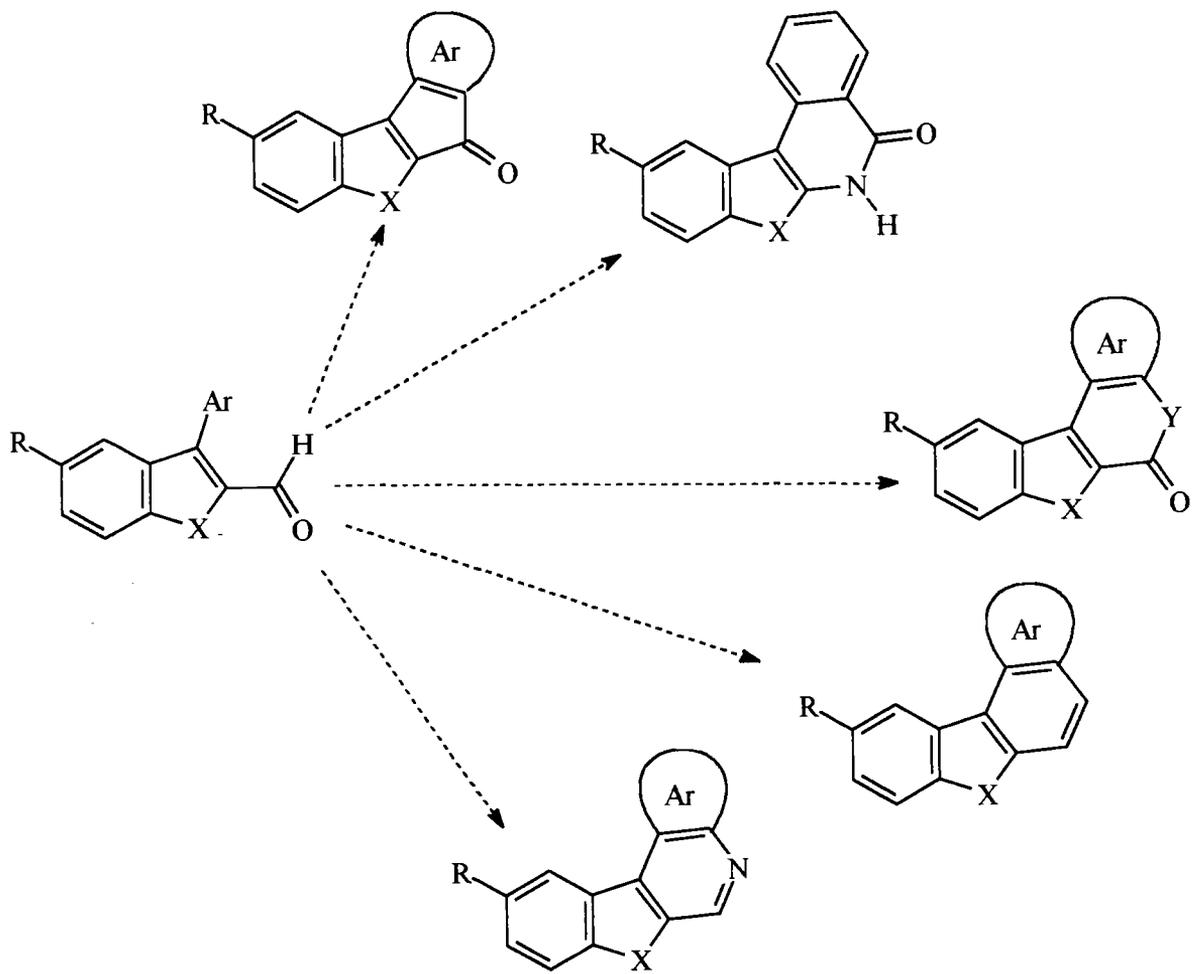


Schéma 31

La troisième partie de notre travail a été consacrée à la transformation chimique des dérivés précédents, bifonctionnalisés en positions 2 et 3 sur le noyau B, afin d'accéder à des composés polycycliques originaux. Nous avons plus particulièrement orienté notre travail vers la préparation de systèmes tétracycliques « linéaires » ou « angulaires » par une stratégie de type C (formation du cycle C en dernier) (Schémas 32 et 33).



X = O, S, Se ; Y = O, S, NH

Schéma 32

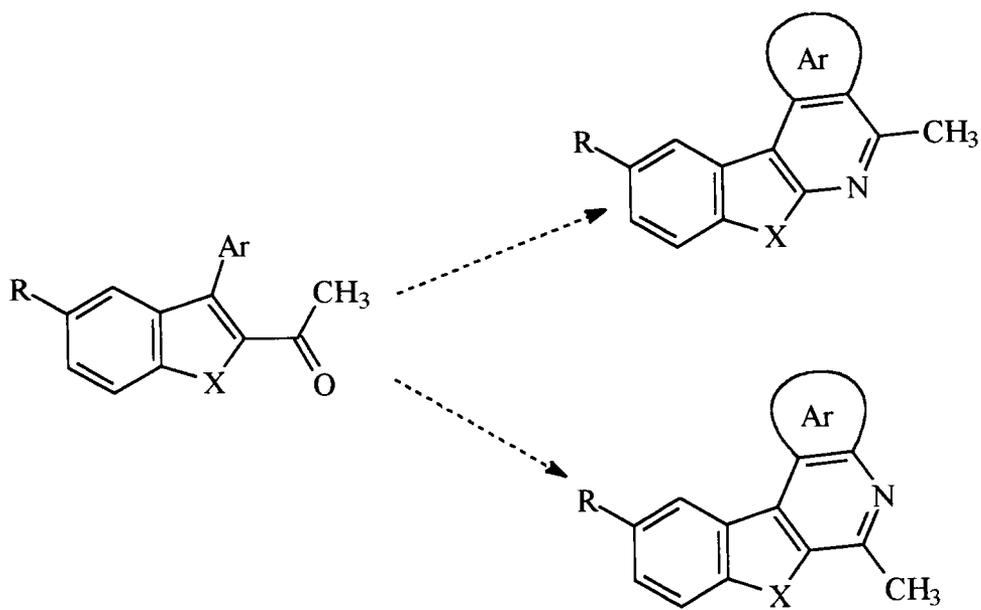


Schéma 33

Remarque : ces deux schémas réactionnels seront également appliqués au 2-aryl-3-formylbenzo[b]-thiophène et au 2-aryl-3-formyl-indole.

Les voies de synthèse présentées dans cette partie seront développées dans les chapitres suivants en proposant une étude bibliographique suivie d'une présentation de nos travaux originaux.

Chapitre 3

Etude bibliographique sur les synthèses des 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]furane, -thiophène, -sélénophène et de l'indolin-3-one

3.1) Préparation du 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]furane :

Nous présenterons différentes voies de synthèse, décrites dans la littérature, donnant accès aux cétones furaniques.

3.1.1) A partir du salicylate d'éthyle :

↳ Le 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]furane peut être obtenu par cyclisation de Dieckmann du 2-hydroxy-benzoate d'éthyle suivie d'une hydrolyse et d'une décarboxylation de l'ester formé (Schéma 34).

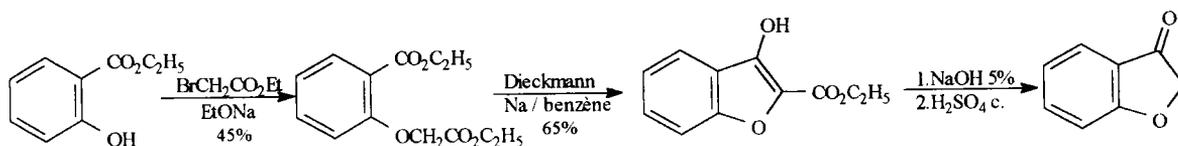


Schéma 34

Cette méthode de synthèse décrite en 1897 puis en 1899 par Friedländer <1897B(30)1081> ; <1899B(32)1867> permet d'accéder à la cétone bicyclique. Cependant, l'hydrolyse et la décarboxylation présentent de sérieuses difficultés <12MI(393)354>. Celles-ci ont été partiellement surmontées par Schroeder et ses collaborateurs <62JOC(27)586>.

↳ En 1976, Cagniant et son équipe <76CR(282C)993> ont synthétisé des 3-oxobenzo[b]furanes différemment substitués par cyclisation décarboxylative de Rössing d'acides O-carboxyphénoxyacétiques (Schéma 35).

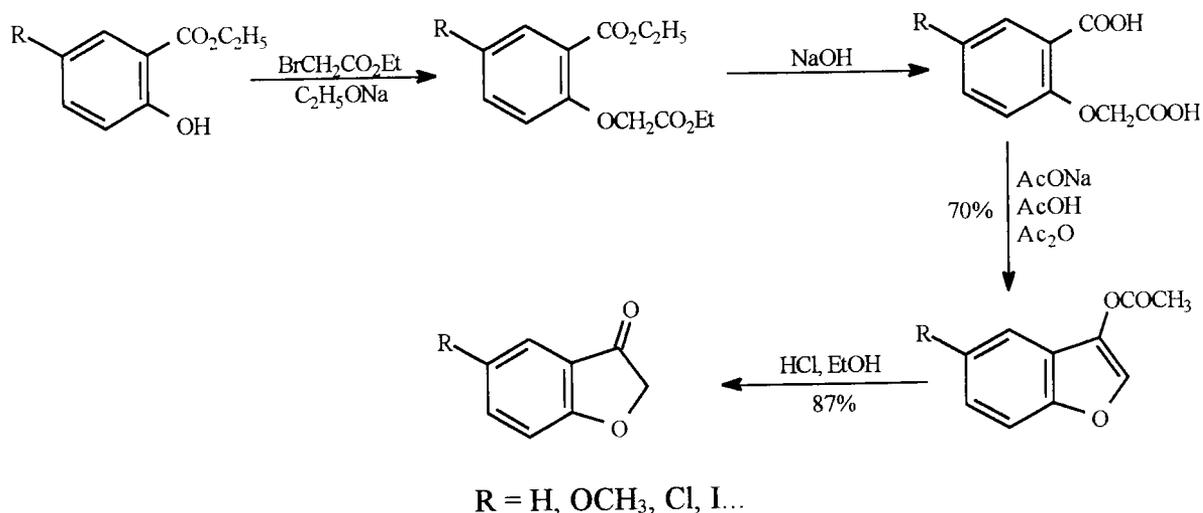


Schéma 35

3.1.2) A partir des *o*-haloacylphénols :

Différents 3-oxobenzob[*b*]furanes ont été préparés par condensation intramoléculaire de chloroacétone <10B(43)214> (Schéma 36).

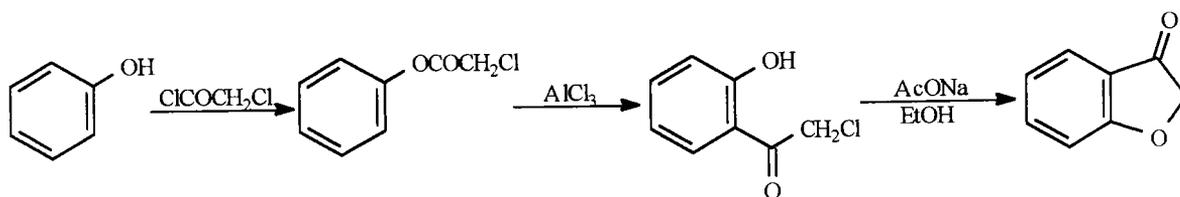


Schéma 36

Cette réaction a permis la préparation de différents 3-oxo-benzo[*b*]furanes par Fries et Pfaffendorf dès 1910 <10B(43)214>. L'*o*-hydroxychloroacétone est obtenue à côté de l'isomère *para*, par transposition de Fries du chloroacétate de phényle.

3.1.3) A partir du phénol :

L'application de la méthode de Higginbotham <20JCS(117)1534> aux acides phénoxyacétiques permet d'accéder aux 3-oxobenzob[*b*]furanes avec de bons rendements (Schéma 37).

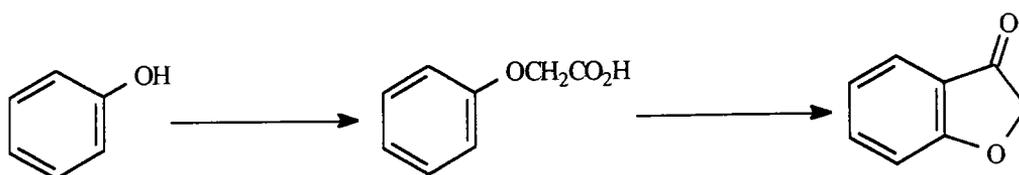
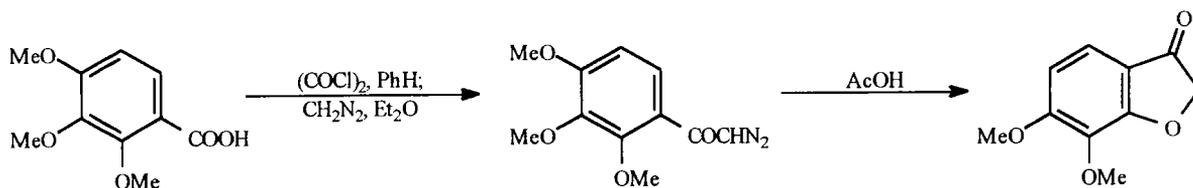


Schéma 37

3.1.4) A partir d'acides 2-méthoxy benzoïques :

Plus récemment, Jung et Abrecht <88JOC(117)1534> ont mis au point une nouvelle voie de synthèse de la 6,7-diméthoxybenzo[b]furanone. L'acide 2,3,4-triméthoxybenzoïque est transformé en la diazométhylcétone correspondante qui se cyclise en 6,7-diméthoxybenzo[b]furanone par traitement en milieu acétique (Schéma 38).



Rendement global : 77%

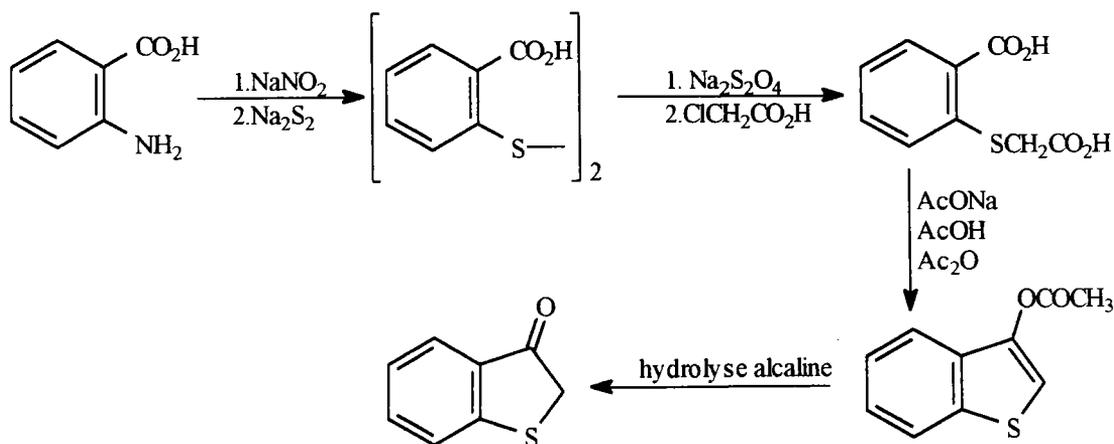
Schéma 38

3.2) Préparation du 2,3-dihydro-3-oxo benzo[b]thiophène :

De nombreuses méthodes, décrites dans la littérature, permettent d'accéder aux 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]thiophène. Parmi toutes les voies répertoriées dans la littérature, nous en avons retenu trois.

3.2.1) Synthèse à partir de l'acide anthranilique :

Le 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]thiophène est obtenu par cyclisation décarboxylative de Rössing de l'acide [2-(carboxyphényl)]thioglycolique puis hydrolyse alcaline de l'acétate d'énol résultant <74TH16> (Schéma 39).



Rendement global : 30%

Schéma 39

3.2.2) Synthèse à partir du thiophénol :

Le 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]thiophène peut également être synthétisé par cyclisation de type Friedel et Crafts de l'acide phénylthioacétique, obtenu par condensation du thiophénolate de sodium avec l'acide bromoacétique <74MI(6)184>, <57JCS2624>, <75CJC(53)2880>, <12B(44)2424> (Schéma 40).

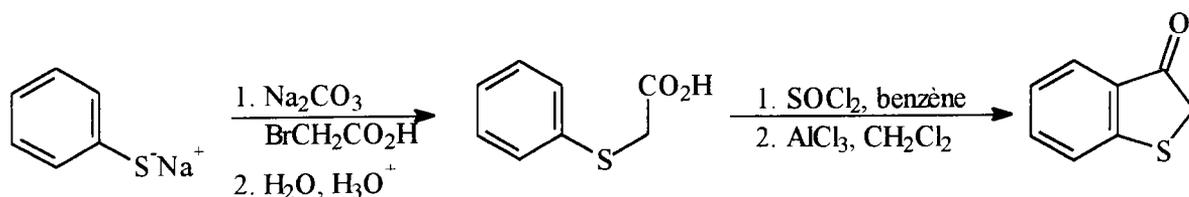


Schéma 40

3.3) Préparation du 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]sélénoophène :

3.3.1) La synthèse de ce bicycle sélénié n'est pas envisageable à partir des o-haloarylsélénophénols par suite de l'aptitude des sélénophénols à se transformer en diséléniures.

3.3.2) A partir d'acide anthranilique :

- Par cyclisation de Dieckmann :

La cyclisation de Dieckmann appliquée au 2-carbéthoxyphénylsélénoacétate d'éthyle, obtenu à partir d'acide anthranilique (Schéma 42) permet d'accéder au benzo[b]sélénoophène-3-hydroxy-2-carboxylate d'éthyle. Les difficultés liées à la saponification et la décarboxylation de cet ester ont cependant rendu cette voie de synthèse peu applicable (Schéma 41).

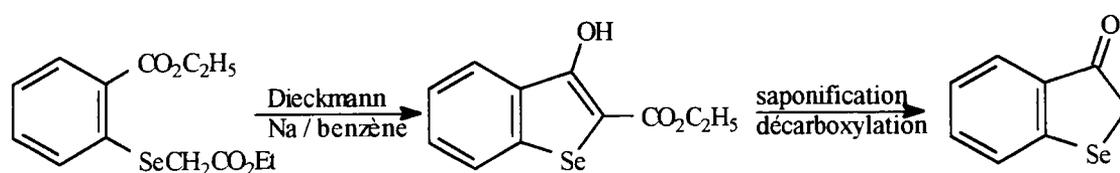


Schéma 41

- Par cyclisation de Rössing :

La diazotation de l'acide anthranilique par le nitrite de sodium en milieu acide suivie d'une condensation entre le diazoïque formé et Na₂Se₂ <84S439> permet d'accéder à l'acide 2,2'-disélénosalicyclique <66MI(75)157>. Cet acide, réduit en milieu basique, puis condensé

avec l'acide monochloroacétique conduit à l'acide 2-(carboxyméthylsélén)benzoïque. Ce dernier est cyclisé selon Rössing. L'acétate d'énol résultant est alors hydrolysé en milieu acide (Schéma 42).

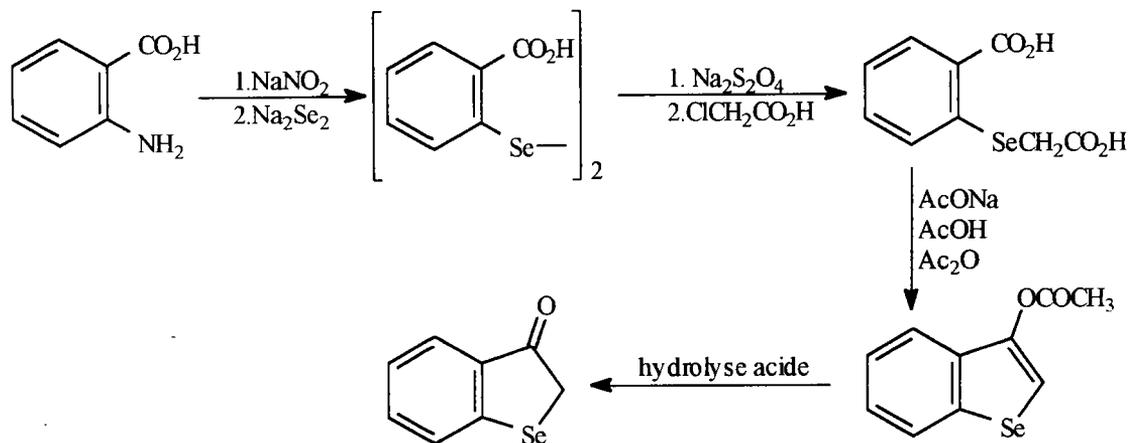


Schéma 42

3.3.4) Synthèse à partir de la 2-bromo-5-méthoxyacétophénone :

Dans sa thèse de doctorat, L.Laitem <74TH1> décrit la synthèse du 5-méthoxysélénoindoxyle au départ de la 2-bromo-5-méthoxyacétophénone (Schéma 43).

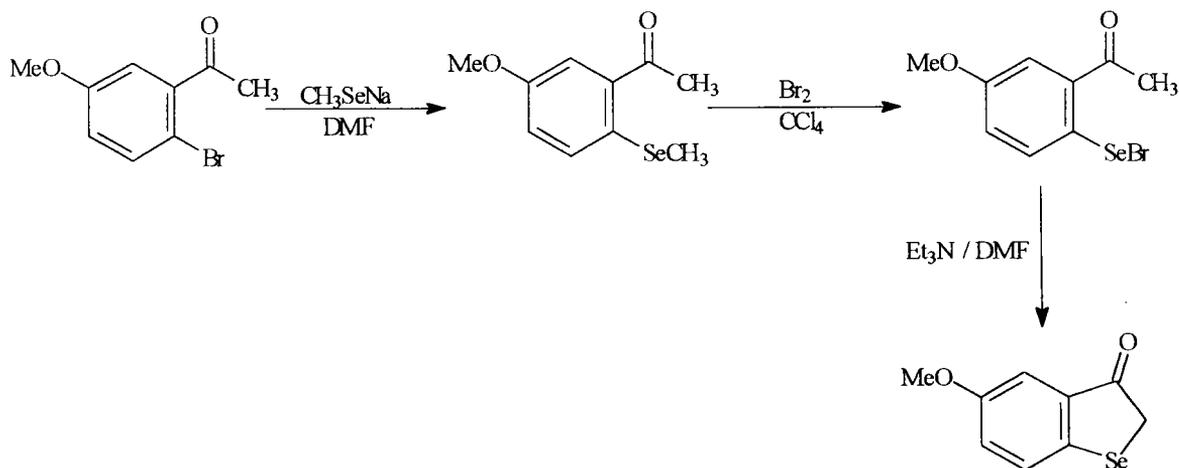


Schéma 43

3.3.5) Par cyclisation de diazocétones <80JOM173> :

Le 2,3-dihydro-3-oxo-benzo[b]séléno-phène peut être préparé par cyclisation, en présence d'oxyde de cuivre, de diazocétones (Schéma 44).

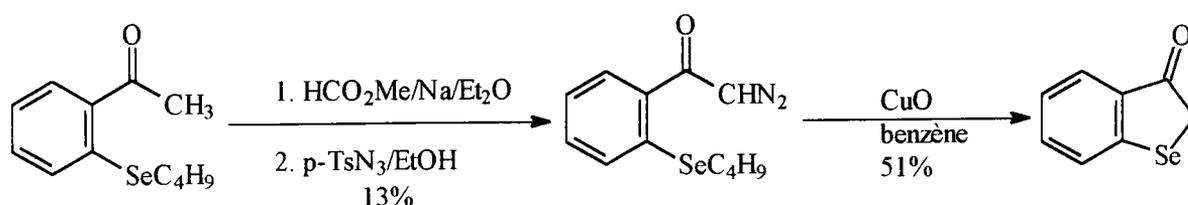


Schéma 44

3.4) Préparation de l'indoxyle :

De nombreuses voies de synthèse donnant accès aux indolinones sont répertoriées dans la littérature.

3.4.1) A partir de l'acide anthranilique :

↳ La p-toluènesulfonylindolinone est obtenue par cyclisation de la diazocétone, elle-même obtenue par action du diazométhane sur le chlorure d'acide <69MI(311)78> (Schéma 45).

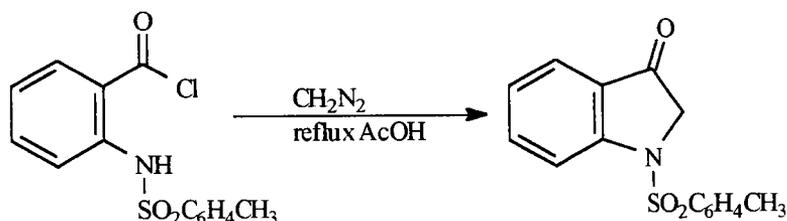


Schéma 45

↳ Une des préparations des indolinones consiste à cycliser le diacide (acide o-phénylglycine carboxylique), préalablement N-acétylé, dans un mélange Ac₂O, Et₃N. Le N-O diacétylindoxyle résultant est alors hydrolysé dans une solution de sulfite de sodium <67RRC(12)105> (Schéma 46).

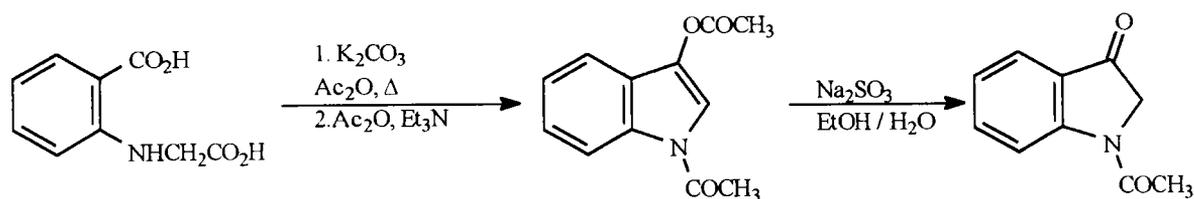


Schéma 46

3.4.2) A partir des 1-(2-aminoaryl)-2-halogénoéthanones :

Les indolinones peuvent également être obtenues par condensation intramoléculaire de chloroacétones <87MI765> ; <79JOC(44)578> ; <90H(30)627> (Schéma 47).

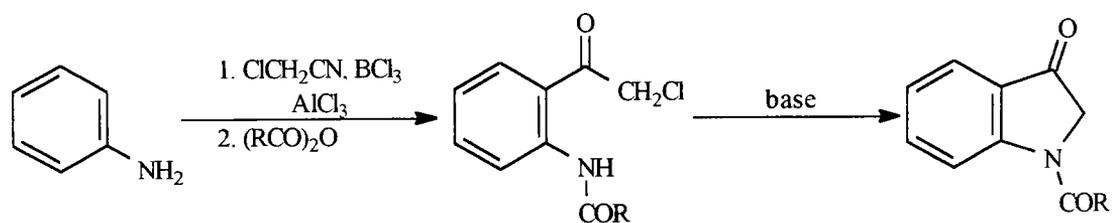


Schéma 47

3.4.3) Par oxydation directe de l'indole :

Gribble décrit la préparation de l'indolinone avec 60% de rendement par oxydation du 1-phénylsulfonylindole avec du MMPP au reflux de l'acide acétique <90H(30)627> (Schéma 48).

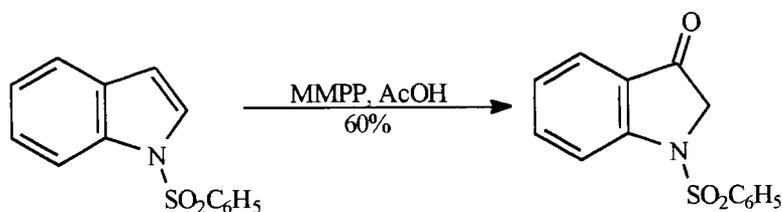


Schéma 48

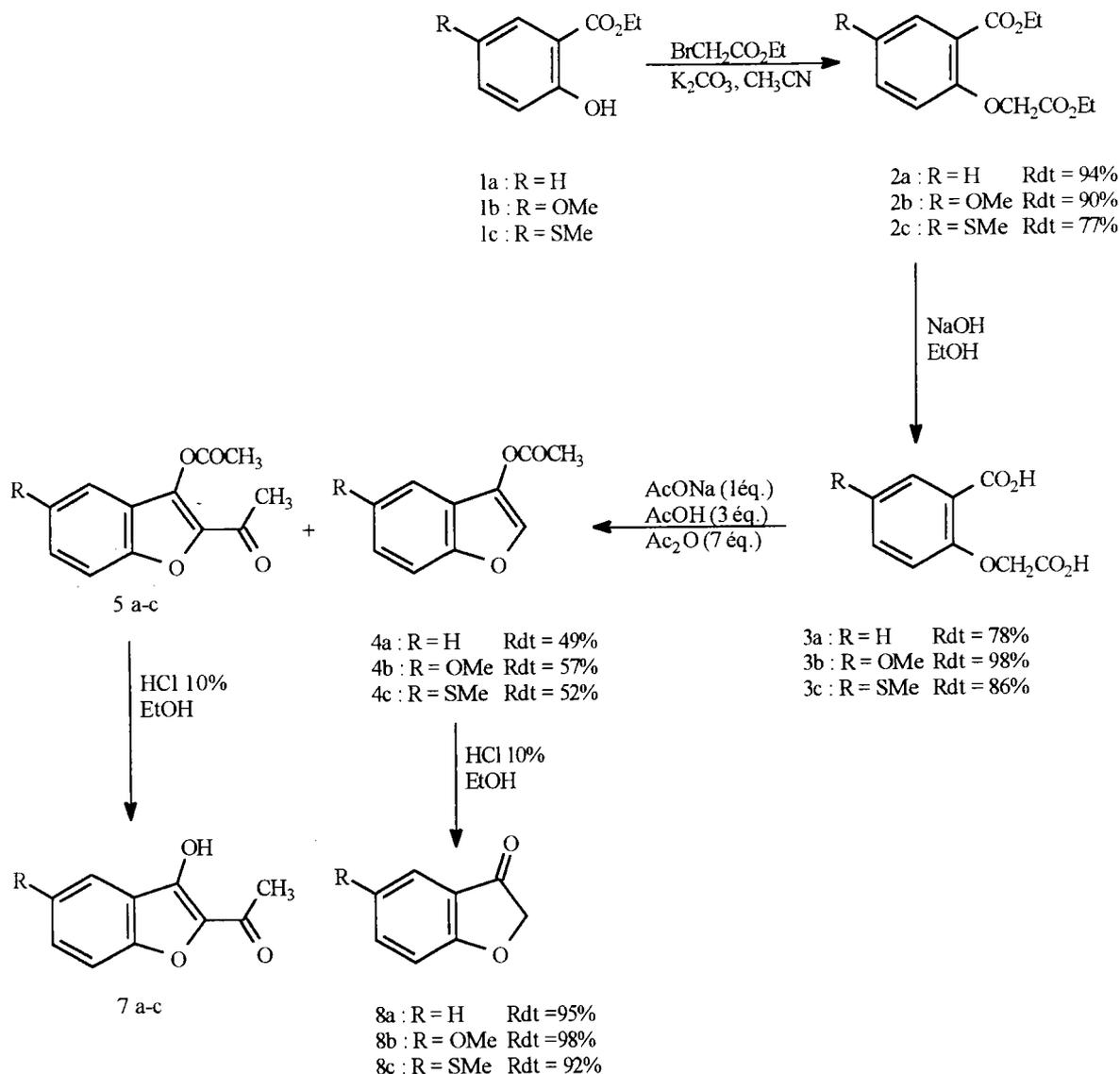
Chapitre 4

Synthèses des 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]furane, -thiophène, -sélénophène et du N-acétyl-indoxyle

4.1) Préparation des 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]furanes :

Parmi les différentes voies de synthèse des dérivés 3-oxobenzo[b]furanes décrites précédemment (chapitre 3.1), nous avons opté pour la synthèse à partir des salicylates d'éthyle diversement substitués, mettant en jeu une cyclisation décarboxylative de Rössing (chapitre 3.1.1).

↳ Les salicylates d'éthyle différemment substitués **1a-c** sont condensés, dans une première étape, avec le bromoacétate d'éthyle en présence de carbonate de potassium dans l'acétonitrile. Les diesters **2a-c** résultants, après saponification, sont cyclisés selon les conditions utilisées par Rössing <1884MI(17)2988>, au moyen d'acétate de sodium anhydre, dans un mélange acide acétique-anhydride acétique. Les 3-acétoxy benzo[b]furanes **4a-c** sont hydrolysés en milieu acide éthanolique (HCl 10%) et fournissent quantitativement les cétones bicycliques oxygénées **8a-c**. Le rendement global des suites de réactions varie entre 32 % et 49 % selon la nature du substituant sur le cycle A (Schéma 50).

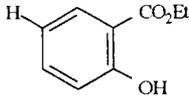
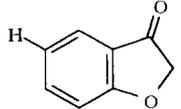
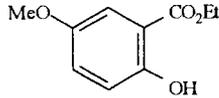
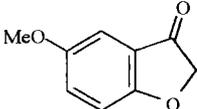
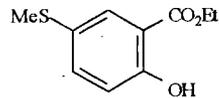
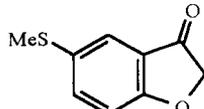


Sch\u00e9ma 50

Comme nous le montre le sch\u00e9ma 50, nous obtenons lors de la cyclisation de R\u00f6ssing, \u00e0 c\u00f4t\u00e9 des ac\u00e9tates d'\u00e9nol attendus **4a-c**, un faible pourcentage de 3-ac\u00e9toxy-2-ac\u00e9tylbenzo[b]furanes **5a-c**. L'hydrolyse acide de ces ac\u00e9tates d'\u00e9nol fournit les 2-ac\u00e9tyl-3-hydroxybenzo[b]furanes **7a-c** de mani\u00e8re quantitative. Ces produits secondaires pr\u00e9sentent un potentiel de synth\u00e8se int\u00e9ressant (Voir chapitre 6).

\u2192 Les rendements globaux des suites de r\u00e9actions sont r\u00e9pertori\u00e9s dans le tableau n\u00b0 1.

Tableau n°1 : Préparation des 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]furanes à partir des salicylates d'éthyle

Salicylate d'éthyle	Produit obtenu majoritairement	Numéro de produit	Rendement (%)
		8a	34
		8b	49
		8c	32

↳ Conclusion :

Comme nous venons de le voir, les différentes cétones bicycliques **8a-c** ont été obtenues avec de bons rendements à partir des salicylates d'éthyle différemment substitués. La cyclisation de Rössing représente l'étape limitante de cette voie de synthèse. Différents temps de réaction ont été étudiés (de 3 heures à 15 heures de reflux) afin d'améliorer le rendement de cette étape. Une prolongation du temps de chauffage conduit à une augmentation de la proportion de 3-acétoxy-2-acétylbenzo[b]furane. Un chauffage excédent 15 heures conduit à une résinification importante <76CR(282C)993>.

4.2) Synthèse du 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]thiophène :

Le 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]thiophène **11** a été préparé selon deux méthodes différentes :

- à partir de l'acide anthranilique (§ 3.2.1),
- à partir du thiophénol (§ 3.2.2).

4.2.1) Préparation à partir de l'acide anthranilique :

La diazotation de l'acide anthranilique par le nitrite de sodium en milieu HCl concentré fournit le diazoïque qui réagit alors avec le disulfure de sodium, fraîchement préparé, pour conduire à l'acide 2,2'-dithiosalicylique <44 OS(2)580> ; <45 JOC(10)381>. Cet acide, après réduction par le dithionite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) en sel sodique, est condensé avec l'acide monochloroacétique pour conduire, avec de très bons rendements à l'acide 2-(carboxyméthylsélén)benzoïque **9**. Le diacide **9** est cyclisé selon les conditions de Rössing (AcONa - AcOH - Ac_2O) ; l'hydrolyse alcaline de l'acétate d'énol formé **10** fournit la cétone bicyclique soufrée **11** (Schéma 51).

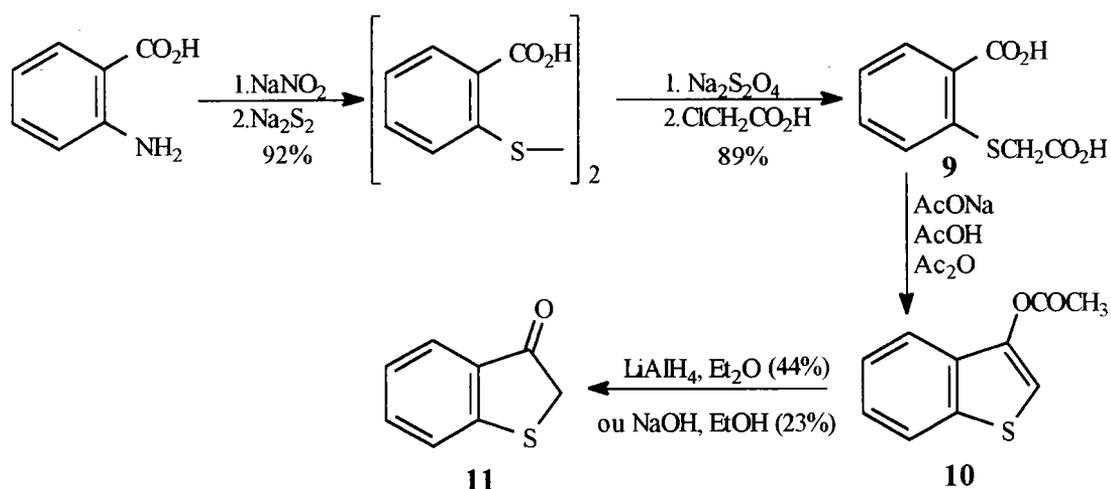
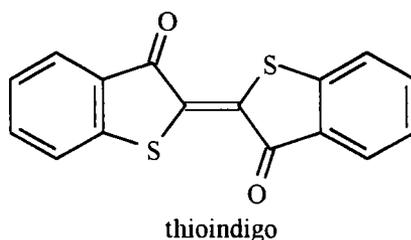


Schéma 51

Parmi les différentes méthodes de déprotection envisagées, la réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther, suivie d'une hydrolyse, a donné les meilleurs rendements. Quelle que soit le réactif employé pour effectuer la déprotection, nous observons toujours, à côté de la cétone soufrée, la formation de thioindigo.



Vu les faibles rendements obtenus lors de l'hydrolyse de l'acétate d'énol en série soufrée, nous avons envisagé la préparation de la cétone bicyclique soufrée à partir du thiophénol.

4.2.3) A partir du thiophénol :

La condensation entre le thiophénol et le bromoacétate d'éthyle a été effectuée dans l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium. L'ester **12** obtenu, préalablement saponifié en milieu basique, est transformé en chlorure d'acide par le chlorure de thionyle. La cyclisation du chlorure d'acide, réalisée en présence de chlorure d'aluminium dans le dichlorométhane conduit à la benzo[b]thiophénone **11** avec un rendement global de 51% (Schéma 52).

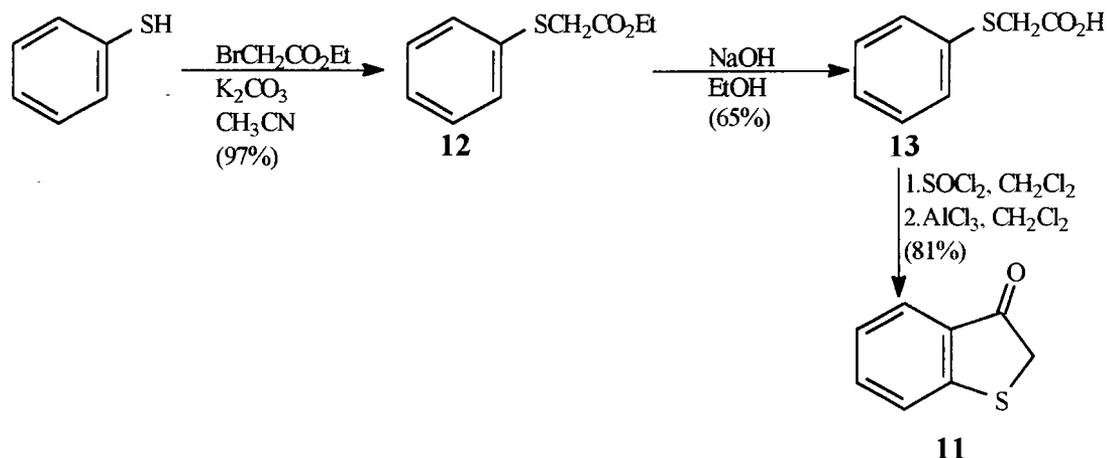


Schéma 52

La cyclisation directe de l'acide **13**, en présence d'APP (acide polyphosphorique) <95MI427> conduit à la cétone bicyclique **11** avec 78% de rendement.

4.3) Préparation du 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]sélénoène :

Tout comme en série thiophénique, nous avons préparé la cétone cyclique séléniée à partir de l'acide anthranilique.

Le diazoïque, obtenu par diazotation de l'acide anthranilique est condensé avec le diséléniure de sodium (Na_2Se_2), fraîchement préparé <84S439>. L'acide 2,2'-disélénosalicyclique résultant <66MI(75)157> est réduit en milieu basique par le dithionite de sodium avant d'être condensé avec l'acide monochloacétique (Schéma 53).

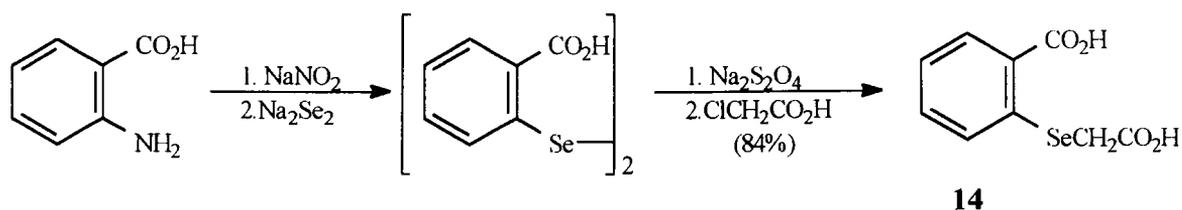


Schéma 53

Le diacide **14** est cyclisé, tout comme en série oxygénée ou soufrée, en présence d'acétate de sodium dans un mélange acide acétique et anhydride acétique avec 52% de rendement (Schéma 54).

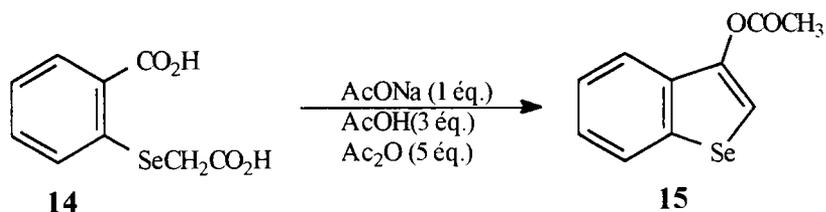


Schéma 54

A côté de l'acétate d'énol attendu **15**, nous obtenons un faible pourcentage de 3-acétoxy-2-acétyl benzo[b]sélénophène **16** (Schéma 55).

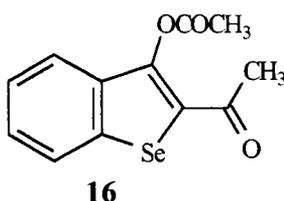


Schéma 55

L'acétate d'énol **15**, chauffé au reflux de l'éthanol en présence d'acide chlorhydrique 10% conduit quantitativement à la cétone sélénée **17** (Schéma 56).

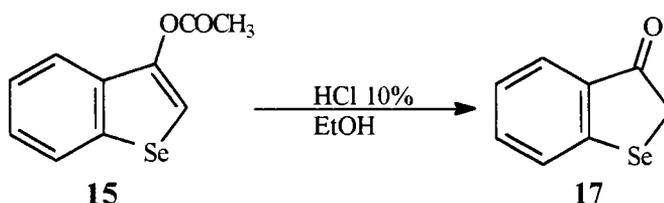


Schéma 56

Dans les mêmes conditions, nous hydrolysons quantitativement le 3-acétoxy-2-acétylbenzo[b]sélénophène **16**.

Cette voie de synthèse permet la préparation du 2,3-dihydro-3-oxo-benzo[b]sélénophène **17** avec 43% de rendement au départ de l'acide anthranilique. Nous obtenons également, en proportions moindres, le 2-acétyl-3-hydroxybenzo[b]sélénophène **18**, composé intéressant puisqu'il possède une fonctionnalité supplémentaire (-COCH₃) en position 2 (voir chapitres 5 et 8).

4.4) Préparation du N-acétylindoxyle :

Parmi toutes les méthodes décrites dans la littérature, nous avons envisagé la synthèse du N-acétylindoxyle **22** selon la méthode décrite par Raileanu et al. <67RRC(12)105>. Cette voie de synthèse utilise également l'acide anthranilique comme produit de départ.

La condensation de cet acide avec l'acide monochloroacétique, neutralisé au préalable avec du carbonate de sodium, en milieu basique conduit à l'acide o-phényl glycine carboxylique **19** (Schéma 57).

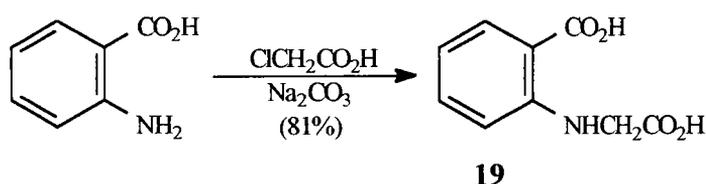


Schéma 57

Le diacide **19**, acétylé dans un premier temps par l'anhydride acétique, est cyclisé au moyen du mélange anhydride acétique-triéthylamine pour conduire au N-O diacétylindoxyle **21** (Schéma 58).

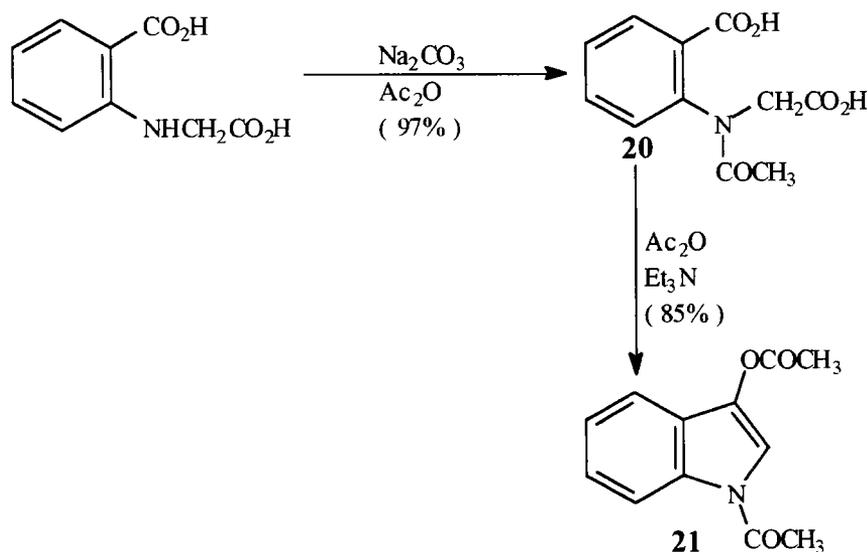


Schéma 58

L'hydrolyse de l'acétate d'énol **21**, effectuée en présence d'une solution de sulfite de sodium fournit le N-acétylindoxyle **22** avec 85% de rendement (Schéma 59).

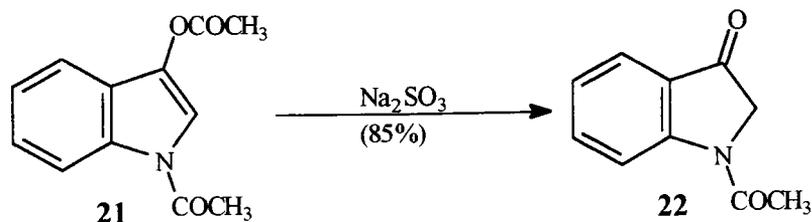


Schéma 59

Cette voie de synthèse permet la préparation du N-acétylindoxyle **22** avec un rendement global de 63%.

4.5) Synthèse des 2-acétyl-3-hydroxybenzo[b]furanes et -thiophène :

4.5.1) *Préparation de 2-acétyl-3-hydroxybenzo[b]furanes différemment substitués sur le cycle A :*

Certains 2-acétyl-3-hydroxybenzo[b]furanes **7** ont été obtenus comme sous-produit lors de la cyclisation de Rössing des diacides (§ 4.1.1). Cependant, les rendements en 2-acétyl-3-hydroxybenzo[b]furanes **7a-c** ne sont pas élevés (\cong 5%). Nous avons envisagé la préparation de ces dérivés, toujours à partir du salicylate d'éthyle différemment substitué en position 5 mais selon une autre voie de synthèse .

L'alkylation de salicylate d'éthyle, substitués en position 5, par la bromoacétone est effectuée dans le DMF, en présence de carbonate de potassium, à température ambiante. Les dérivés **23** ainsi obtenus, chauffés au reflux du toluène en présence de tertiobutylate de potassium se cyclisent selon le mécanisme de la réaction de Dieckmann, pour conduire avec de bons rendements aux différents 2-acétyl-3-hydroxybenzo[b]furanes **7a,c** (Schéma 60).

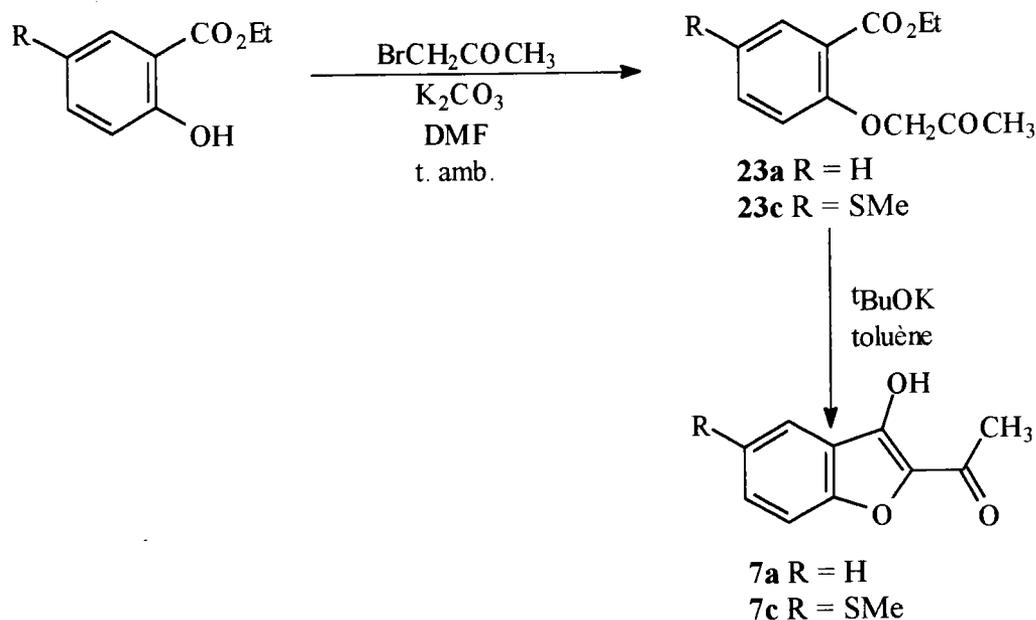


Schéma 60

Dans le tableau n° 2, nous avons fait figurer les rendements des différentes étapes ainsi que les rendements globaux de synthèse des 2-acétyl-3-hydroxybenzo[b]furanes **7a, c**.

Tableau n°2 : Préparation des 2-acétyl-3-hydroxybenzo[b]furanes

Salicylate d'éthyle	Rendement (%)		Rendement global (%)	Numéro de produit
	de l'étape de condensation avec la bromoacétone	Rendement (%) de la cyclisation		
	87	78	68	7a
	79	82	65	7c

4.5.2) Préparation du 2-acétyl-3-hydroxybenzo[b]thiophène **25** :

La méthode utilisée pour la synthèse des 2-acétyl-3-hydroxybenzo[b]furanes **7** présente l'avantage d'être généralisable aux analogues soufrés. Le même schéma réactionnel, à partir du thiosalicylate d'éthyle conduit au 2-acétyl-3-hydroxybenzo[b]thiophène **25** avec un rendement global de 76 % (Schéma 61).

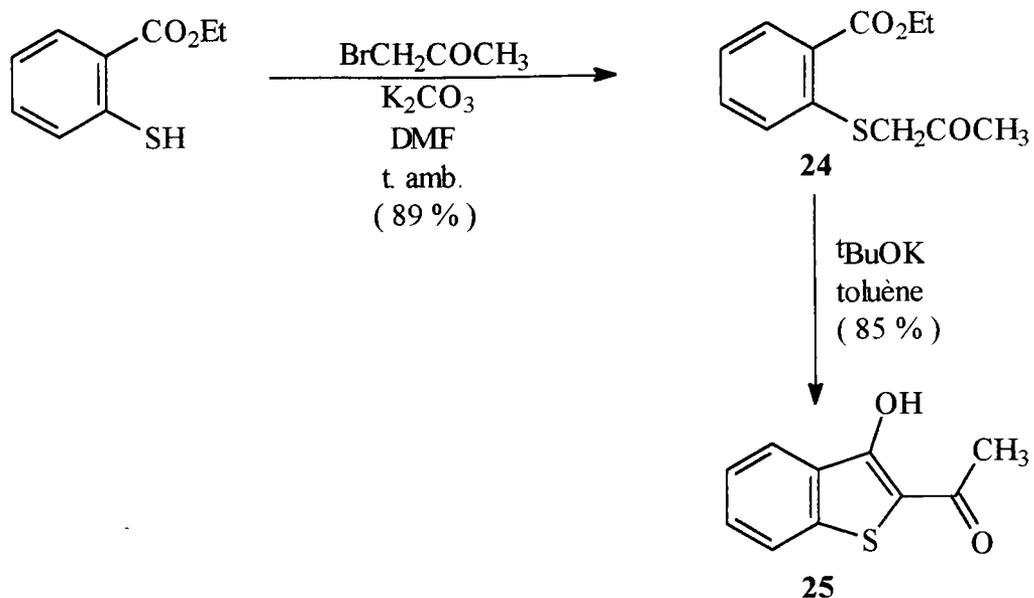


Schéma 61

4.6) Conclusion :

Les méthodes de synthèse des 2,3-dihydro-3-oxo-benzo[b]hétéroaryles et du N-acétyl-indoxyle, décrites dans la littérature, ont permis la synthèse des cétones bicycliques nécessaires à notre étude avec de bons rendements. Nous pouvons maintenant envisager la fonctionnalisation de ces cétones en position 3(ou 2) par un groupe partant (halogène ou triflate).

Chapitre 5

Fonctionnalisation du sommet 3 (ou 2) des benzo[b]furanes, -thiophène, -sélénophène et de l'indole par un groupe partant (-Cl, -Br, -OTf)

5.1) Introduction :

Pour réaliser les réactions de couplage au palladium qui permettront de fonctionnaliser le sommet 3 (ou 2) des benzo[b]furanes, -thiophène, -sélénophène et indole par un aryle ou un hétéraryle (chapitre 7), il est nécessaire d'introduire sur le noyau B, un groupe partant en position 3 (ou 2). Nous avons retenu deux possibilités :

- ↳ introduction d'un halogène (-Cl, -Br) ;
- ↳ introduction d'un groupe trifluorométhanesulfonyloxy (triflate).

Ces dérivés seront obtenus directement à partir des 3-oxo-benzo[b]furanes, -thiophène, -sélénophène ainsi que de l'indoxyle.

5.2) Préparation des 2-formyl-3-halogénobenzo[b]furanes, -thiophènes, -sélénophènes et des 2-formyl-3-halogéno-N-acétyl-indoles

5.2.1) Introduction :

Une méthode classique de préparation de dérivés présentant le motif « β -haloacroléine » à partir de cétones est la réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold. L'action du réactif de Vilsmeier-Haack sur les fonctions carbonylées conduit à des composés de structure β -chloro ou bromo acroléines <59MI(24)2385> (Schéma 62).

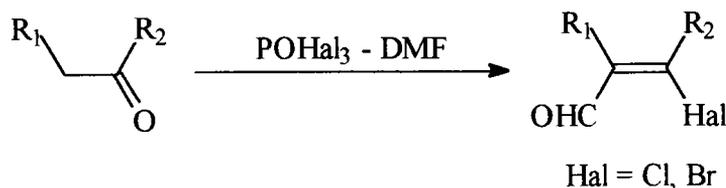


Schéma 62

5.2.2) Application aux cétones bicycliques 8-11-17-22 :

Nous avons employé la méthode décrite par RICCI et ses collaborateurs <69MI(27)279> pour la préparation du 2-formyl-3-halogénobenzo[b]thiophène.

5.2.2.1) Préparation des 3-chloro-2-formyl benzo[b]furanes, -thiophène, -sélénophène et du 3-chloro-2-formyl-N-acétyl-indole :

Les cétones préparées précédemment **8-11-17-22** sont chauffées, en présence du réactif de Vilsmeier-Haack (obtenu à partir de POCl_3 et de DMF) dans le DMF pendant 6 heures à 60°C . Les différents « chloroformyles » **26** ont été synthétisés avec de bons rendements (variant de 83 à 94 %), exception faite du 3-chloro-2-formyl-N-acétyl indole **26e**. Malgré plusieurs modifications des conditions réactionnelles (modification du temps de réaction, de la température...), ce dérivé n'a pu être synthétisé avec un rendement supérieur à 50% (Schéma 63).

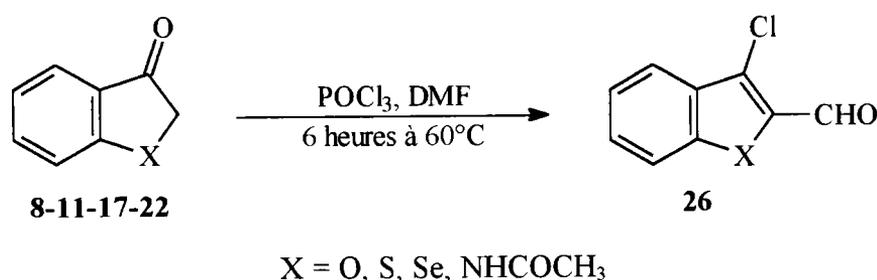


Schéma 63

5.2.2.2) Préparation des 3-bromo-2-formyl benzo[b]furanes, -thiophène, -sélénophène et du 3-bromo-2-formyl-N-acétyl-indole :

Les dérivés **27** sont synthétisés de la même façon que leurs analogues **26**, chlorés en position 3, en remplaçant l'oxychlorure de phosphore par l'oxybromure de phosphore. Nous avons utilisé dans ce cas le chloroforme comme solvant. Les dérivés **27** sont obtenus avec de bons rendements (de 72 à 94%). En série azotée, nous n'avons pu isoler le 3-bromo-2-formyl-N-acétyl-indole **27h** qu'avec un rendement moyen (inférieur à 50%) (Schéma 64).

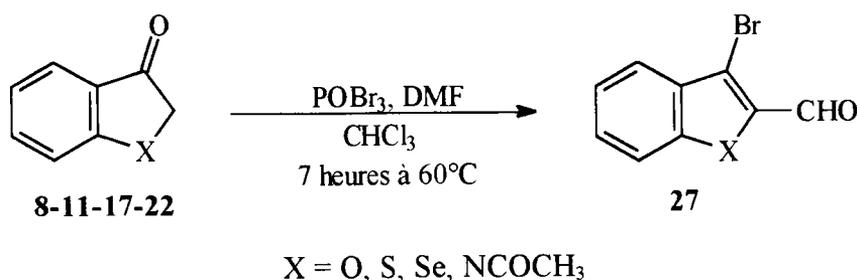
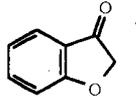
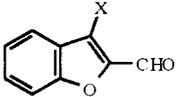
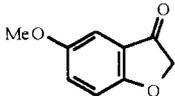
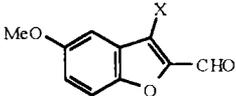
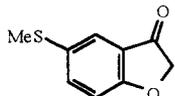
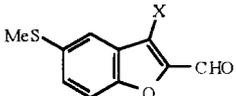
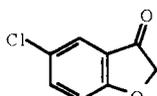
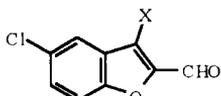
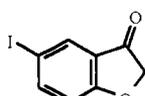
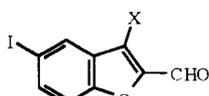
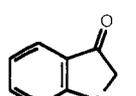
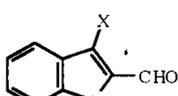
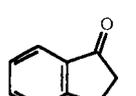
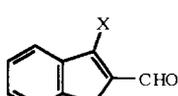
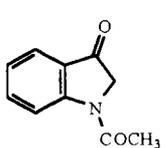
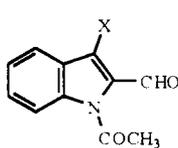


Schéma 64

5.2.2.3) Tableau récapitulatif :

Le tableau suivant présente les différents 2-formyl-3-halogéno-benzo[b]furanes, -thiophène, -sélénophène et les 2-formyl-3-halogéno-N-acétyl-indoles **26**, **27** synthétisés en utilisant la méthode de Vilsmeier-Haack-Arnold.

Tableau n°3 : Préparation des 2-formyl-3-halogéno-benzo[b]furanes, -thiophènes, -sélénophènes et des 2-formyl-3-halogéno-N-acétyl-indoles

Cétone	Produit obtenu	Numéro de produit	Rendement (%)
		X = Cl 26a X = Br 27a	88 72
		X = Cl 26b X = Br 27b	83 94
		X = Br 27c	80
		X = Br 27d	81
		X = Br 27e	89
		X = Cl 26c X = Br 27f	87 93
		X = Cl 26d X = Br 27g	94 84
		X = Cl 26e X = Br 27h	48 46

5.3) Préparation des 2-bromo-3-formylbenzo[b]thiophène et 2-bromo-3-formylindole :

Nous avons étendu notre étude à ces dérivés, bien que ceux-ci ne soient pas accessibles directement à partir des cétones bicycliques.

5.3.1) Synthèse du 2-bromo-3-formyl benzo[b]thiophène 32 :

La synthèse du 2-bromo-3-formylbenzo[b]thiophène 32 a été décrite pour la première fois en 1977 par Heid et Neidlein <77S65> à partir du 3-méthylbenzo[b]thiophène 29, lui-même préparé par Campaigne <65JHC(2)231>. La première étape consiste en une bromuration en position 2 sur le noyau thiophène suivie d'une double bromuration radicalaire sur le groupement méthyle. L'hydrolyse alcaline du composé correspondant 31 fournit le 2-bromo-3-formyl benzo[b]thiophène 32 (Schéma 65).

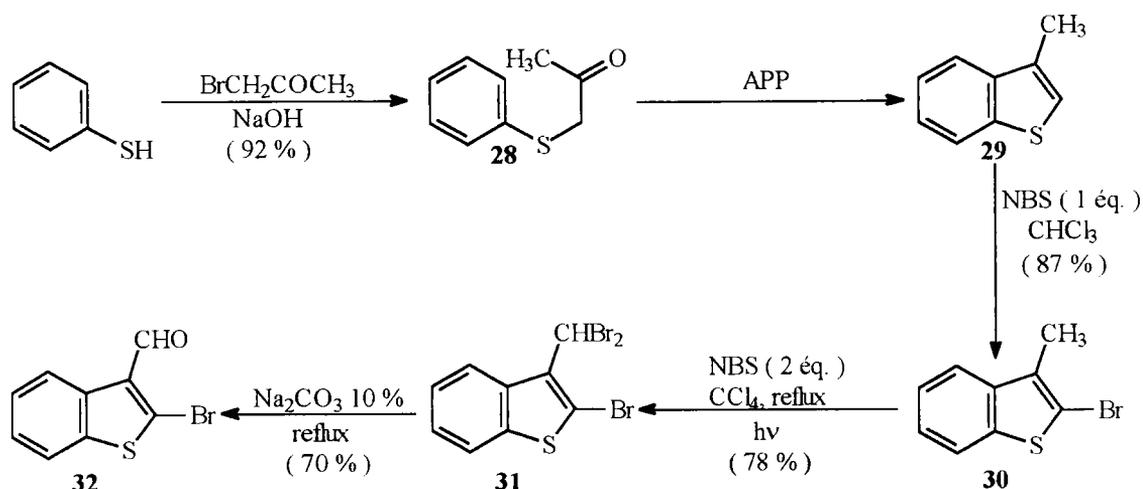


Schéma 65

5.3.2) Synthèse du 2-bromo-3-formylindole :

La réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold, en présence de diméthylformamide et d'oxybromure de phosphore, appliquée à l'oxindole, permet d'obtenir le 2-bromo-3-formylindole 33 avec un bon rendement <72MI523> (Schéma 66).

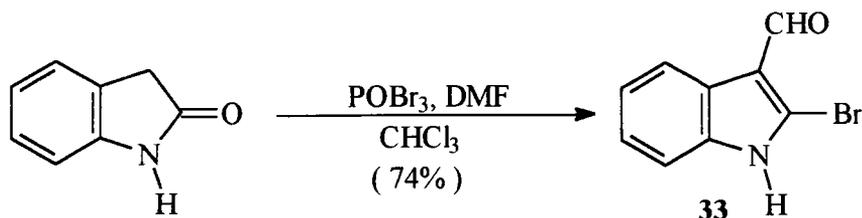


Schéma 66

5.4) Conclusion:

Cette méthodologie nous a permis d'introduire un halogène de type chlore ou brome en position 3 (ou 2) sur l'hétérocycle du système bicyclique. De plus, nous avons fonctionnalisé le sommet 2 (ou 3) par un groupement carboxaldéhyde, fonction à la base de nombreuses réactions en chimie organique.

5.5) Préparation des 3-bromobenzo[b]furane, -thiophène :

↳ Les dérivés bromés **34**, **36** sont obtenus par réaction entre le benzo[b]furane, -thiophène et le brome dans le tétrachlorure de carbone à température ambiante. Le benzo[b]thiophène conduit, dans ces conditions uniquement au 3-bromobenzo[b]thiophène **34** (Schéma 67).

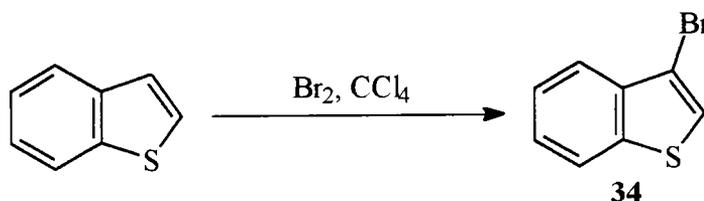


Schéma 67

Le benzo[b]furane conduit, dans un premier temps, au 2,3-dibromo-2,3-dihydrobenzo[b]furane **35**. Le dérivé **35**, traité en milieu basique est deshydrobromé en 3-bromobenzo[b]furane **36** <1902B(35)1633>. Par contre, la distillation du 2,3-dibromo-2,3-dihydrobenzo[b]furane **35** fournit le 2-bromobenzo[b]furane **37** (Schéma 68).

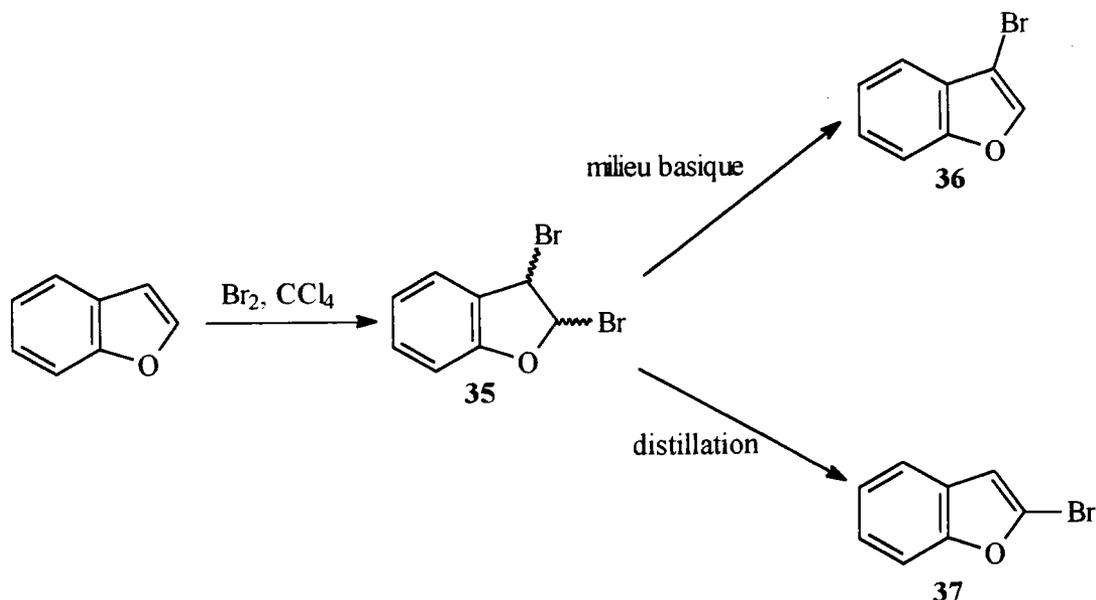


Schéma 68

5.6) Préparation des 3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]benzo[b]furane, -thiophène, -sélénophène et du 3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]-N-acétylindole :

5.6.1) Introduction :

Les triflates sont généralement obtenus par réaction entre une cétone énolesable et l'anhydride trifluorométhanesulfonique <82S89> en présence d'une base, dans un solvant inerte.

→ De nombreux solvants peuvent être employés : CH_2Cl_2 , CCl_4 , CHCl_3 , pentane... sont les plus couramment utilisés. Par contre, le tétrahydrofurane ne peut servir de solvant ; en effet, l'anhydride trifluorométhanesulfonique réagit avec le THF pour conduire à des ditriflates <73JOC(38)3673> (Schéma 69) ou à des polymérisations <56CA(50)13982>.



Schéma 69

→ Les bases couramment employées sont la pyridine, la lutidine, la triéthylamine, le carbonate de sodium. Dans le cas où la pyridine et la triéthylamine sont utilisées comme base, l'agent « triflatant » est le sel de la base plutôt que l'anhydride lui-même <80S283> (Schéma 70).



Schéma 70

La réaction a lieu en milieu hétérogène. Par contre, l'utilisation d'une base encombrée et non nucléophile, comme la 2,6-di-t-butyl pyridine permet d'effectuer la réaction en milieu homogène. L'agent de sulfonation est, dans ce cas, l'anhydride triflique lui-même.

→ D'autres agents de sulfonation comme le N-phényl triflimide <73TL(14)4607> sont également employés.

5.6.2) Synthèse du trifluorométhanesulfonate des 2,3-dihydro-3-oxobenzofurane, -thiophène et -sélénophène **38a-c** ainsi que du N-acétyl-2,3-dihydro-3-oxo-indole **38d** :

5.6.2.1) Etude bibliographique :

→ Le trifluorométhanesulfonate de 1-benzènesulfonyl-1H-3-indolyte a été préparé par Gribble <92SC(22)2987> avec 84% de rendement en faisant réagir la cétone bicyclique correspondante avec l'anhydride triflique en présence de 2,6-di-tert-butyl-4-méthylpyridine (Schéma 71).

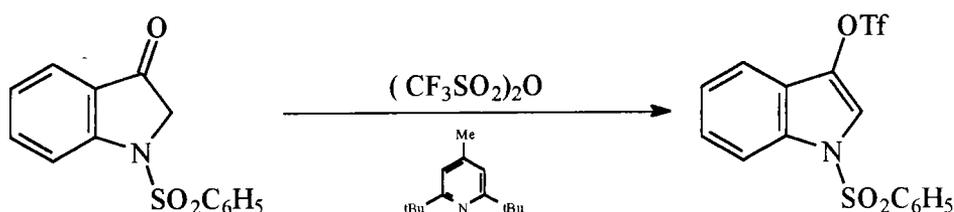


Schéma 71

L'inconvénient de cette méthode est l'utilisation d'une base onéreuse.

Ce dérivé, ainsi que son analogue N-acétylé ont également été synthétisés par Malapel en utilisant le N-phényl-triflimide comme agent triflatant, dans le THF, en présence de diisopropylamine amidure de lithium comme base avec de très bons rendements <97TH2> (Schéma 72).

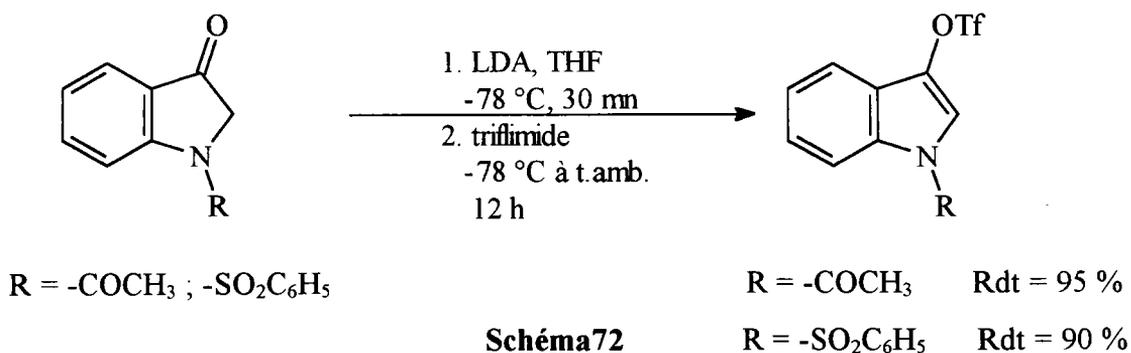


Schéma72

→ Michael et al. <96CA(124)202001r> ont synthétisé le triflate du benzo[b]furanoylé avec 96 % de rendement par réaction de la cétone bicyclique oxygénée avec l'anhydride triflique en présence de 2,6-diterbutylpyridine dans le dichlorométhane (Schéma 73).

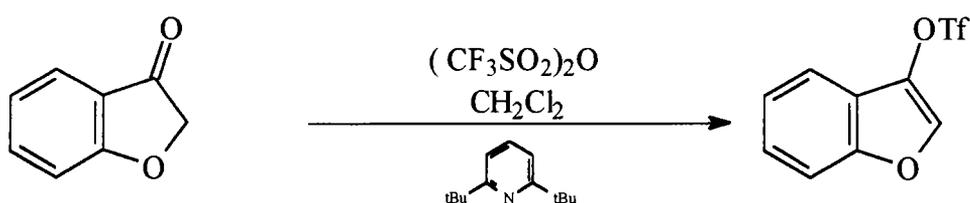
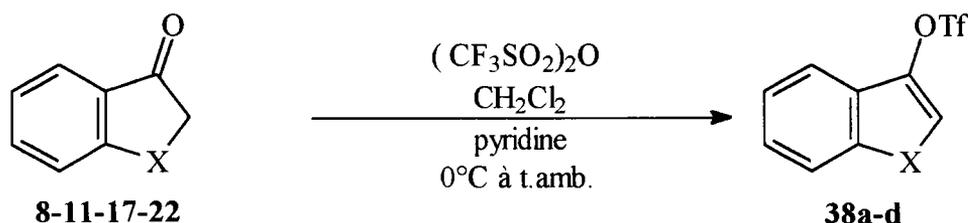


Schéma 73

Les autres triflates n'ont, à notre connaissance, jamais été décrits.

5.6.2.2) Préparation des trifluorométhanesulfonates des 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]furane, -thiophène et -sélénophène 38a-c ainsi que du N-acétyl-2,3-dihydro-3-oxo-indole 38d :

→ De façon générale, les triflates **38** ont été préparés en faisant réagir les cétones bicycliques **8-11-17-22**, dans le dichlorométhane, en présence de pyridine comme base et d'anhydride trifluorométhanesulfonique comme agent « triflatant ». Ces conditions classiques de sulfonation nous ont permis d'accéder aux différents triflates **38** avec de bons rendements (Schéma 74).



X = O, S, Se, NHCOCH₃

Schéma 74

Dans le tableau n°4, nous avons représenté les différents triflates synthétisés ainsi que les rendements correspondants.

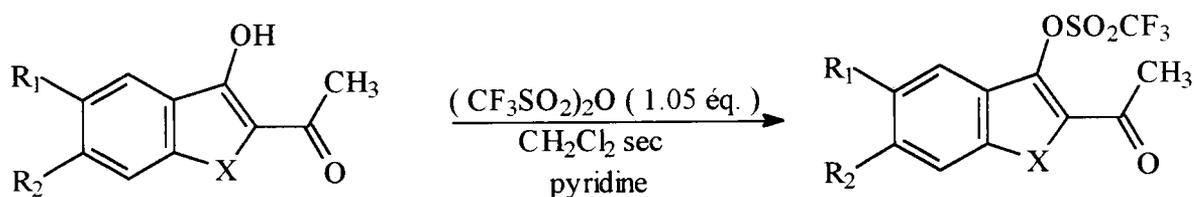
Tableau n°4 : Préparation des triflates bicycliques 38a-d

Cétone bicyclique	Triflate	Numéro de produit	Rendement (%)
		38a	72
		38b	67
		38c	68
		38d	76

Les rendements sont inférieurs à ceux obtenus par Gribble, Michael ou Malaprel mais nous évitons l'utilisation de la 2,6-diterbutylpyridine, base très onéreuse.

5.7) Préparation de 2-acétyl-3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]benzo[b]furanes différemment substitués sur le cycle A et du 2-acétyl-3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]benzo[b]thiophène :

La réaction entre les 2-acétyl-3-hydroxybenzo[b]furanes **7** différemment substitués sur le cycle A ou le 2-acétyl-3-hydroxybenzo[b]thiophène **25** et l'anhydride triflique a lieu dans le dichlorométhane, en présence de pyridine. Les triflates **39** sont obtenus avec d'excellents rendements. Dans les composés **7** et **25**, la présence du groupement acétyle favorise la forme énol : la réaction se trouve alors facilitée, il n'est plus nécessaire, en effet, de déplacer l'équilibre tautomère de la forme cétone vers la forme énol (Schéma 75).



7a R₁ = R₂ = H ; X = O

7c R₁ = SMe ; R₂ = H ; X = O

7d R₁ = H ; R₂ = Cl ; X = O

7e R₁ = Br ; R₂ = H ; X = O

25 R₁ = R₂ = H ; X = S

39a Rdt = 91 %

39b Rdt = 90 %

39c Rdt = 95 %

39d Rdt = 91 %

39e Rdt = 83 %

Schéma 75

5.8) Conclusion :

Les benzo[b]furane, -thiophène, -sélénophène et l'indole fonctionnalisés en position 3 (ou 2) par un groupe partant (Cl, Br, OTf) étant synthétisés, nous pouvons étudier leur réactivité vis-à-vis des réactions de couplage de type Stille, Suzuki et Heck.

Chapitre 6

Etude bibliographique de la réaction de couplage croisé

6.1) Introduction

Les réactions de couplage, catalysées par le palladium (0) ou le palladium (II), entre des dérivés halogénés aromatiques ou vinyliques (Cl, Br, I) et des organométalliques (organostannanes, organoboroniques, organozinciques) ou des alcènes ont été largement développées au cours des dernières années. Ces réactions permettent de créer de nouvelles liaisons carbone-carbone et sont utilisées pour aboutir à des structures relativement complexes.

Il existe trois grands types de réactions de couplage catalysées par le palladium :

⇒ les réactions de STILLE : couplage entre un dérivé halogéné aromatique ou vinylique et un organostannane

⇒ les réactions de SUZUKI : couplage entre un dérivé halogéné aromatique ou vinylique et un organoboronique

⇒ les réactions de HECK : couplage entre un dérivé halogéné aromatique ou vinylique et un alcène.

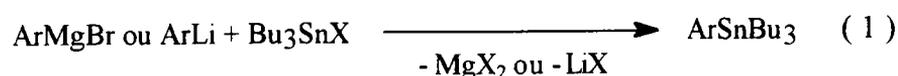
6.2) Réactions de couplage de type STILLE

La réaction de couplage, catalysée par le palladium, d'organostannanes avec une variété d'électrophiles est un processus efficace de formation de liaison carbone-carbone et tolère une grande variété de groupements fonctionnels sur les partenaires du couplage.

6.2.1) Préparation des organostannanes:

De nombreuses méthodes d'accès aux dérivés stanniques sont proposées dans la littérature :

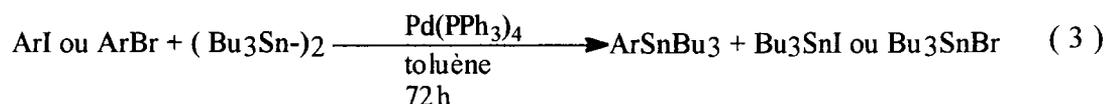
↳ Par réaction d'un organométallique (lithien ou magnésien) avec un halogénure de triorganostannane (Equation 1).



→ Par réaction d'un organolithien de type $(\text{Bu})_3\text{SnLi}$ avec un halogénure d'aryle (Equation 2).



→ Par réaction de l'hexabutyldiétain avec l'iodure ou le bromure d'aryle correspondant <83BCJ(56)3855>, en présence d'une quantité catalytique de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (Equation 3). Cette méthode convient particulièrement aux arylstannanes portant des groupements fonctionnels sensibles aux attaques nucléophiles ($-\text{NO}_2$; $-\text{COR}$; $-\text{CN}\dots$).



6.2.2) Couplages aryle-aryle :

Les arylstannanes peuvent être impliqués dans des réactions de couplage avec des halogénures (I, Br et éventuellement Cl) ou des sulfonates d'aryles (le plus souvent des triflates) (équation 4). Des exemples de couplage d'organostannanes avec des électrophiles carbonés, catalysé par le Pd, ont été rapportés pour la première fois en 1977 <77TL1423> ; <77MI(129)C36> ; <77CL301>.



X = -OTf ; I ; Br ; (Cl)

6.2.2.1) Mécanisme du couplage :

Le cycle catalytique proposé pour la réaction de Stille comporte trois étapes :

- addition oxydante du Pd(0) sur le dérivé halogéné ou le triflate ;
- transmétallation du palladium sur l'étain ;
- élimination réductrice du produit couplé et régénération du

catalyseur.

Ces étapes sont décrites sur le schéma 76.

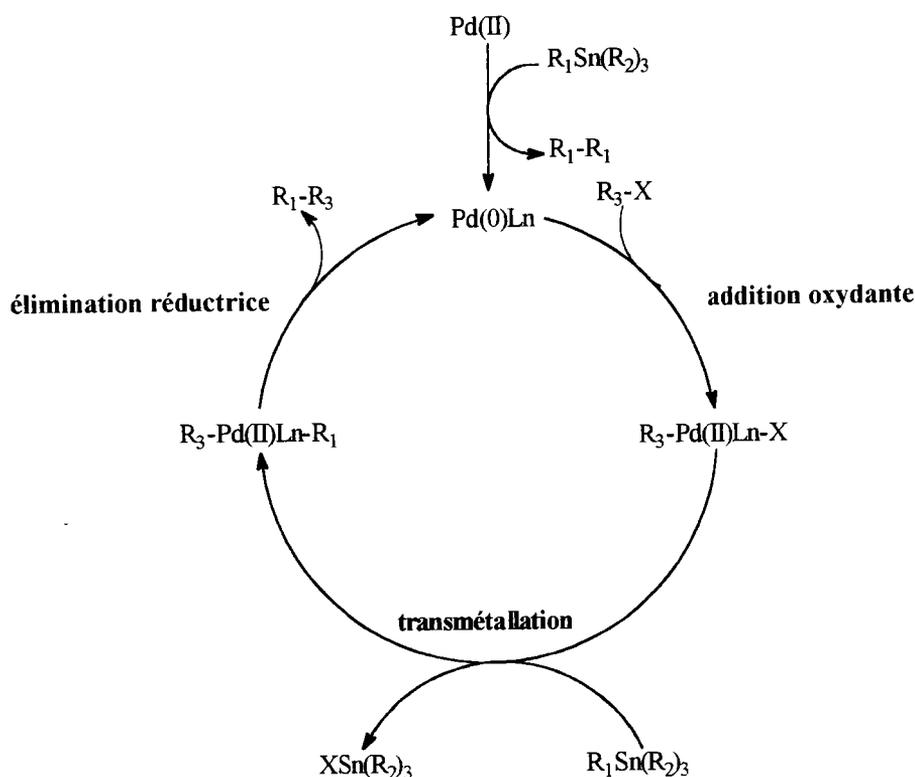


Schéma 76

Remarque : lorsque le catalyseur palladié introduit a un degré d'oxydation II, une première étape rapide de réduction par le stannane a lieu.

Un échange entre le groupement phényle du ligand triphénylphosphine avec l'intermédiaire de l'addition oxydante a été décrit par Kong et Cheng <91JACS(113)6313>. Ces derniers ont observé une compétition entre le groupe aryle dans les complexes Pd(II) et le ligand phosphine. Une modification du cycle catalytique de Stille a été suggérée : la formation d'un ion tétraarylphosphonium précédant l'étape de transmétallation peut expliquer cet échange phényle-aryle.

Ces cycles catalytiques ont été étudiés pour des halogénures d'aryle (comme électrophiles). Dans le cas des triflates, l'addition du catalyseur sur le triflate conduit à un intermédiaire Ar-Pd-OTf. Après l'addition oxydante, en présence de LiCl, un échange anion triflate-anion chlorure prend place. LiCl est nécessaire pour réaliser le couplage d'un triflate avec un organostannane dans le THF. Il a été postulé que le produit d'addition oxydative est catalytiquement inefficace alors que la substitution de l'anion triflate par un anion chlorure conduit à une espèce réactive (Schéma 77).

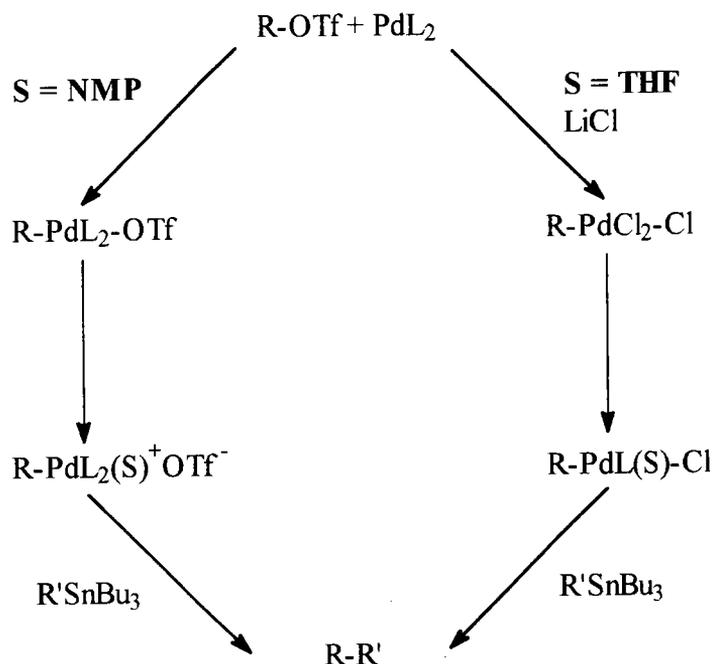


Schéma 77

Plus récemment, il a été montré qu'en fait, LiCl n'est pas nécessaire au couplage si celui-ci est réalisé dans des solvants plus polaires tel la NMP. LiCl peut même dans certains cas être un inhibiteur de la réaction. En présence de LiCl, la réaction est accélérée si l'organostannane contient des groupes attracteurs d'électrons ; en son absence, la réaction est accélérée par la présence de groupes donneurs d'électrons sur l'arylstannane.

6.2.2.2) Catalyseurs et ligands :

Le Pd(0) et le Pd(II) peuvent être utilisés pour catalyser cette réaction. Le Pd(II) présente l'avantage d'être stable à l'air mais doit être réduit avant d'entrer dans le cycle catalytique. Les catalyseurs les plus souvent utilisés sont Pd(PPh₃)₄ et PdCl₂(PPh₃)₂. A côté de ces catalyseurs, nous trouvons également PdCl₂(CH₃CN)₂, PhCH₂PdCl(PPh₃)₂ et Pd(dba)₂ (palladium(0) bis(dibenzylidèneacétone)).

En ce qui concerne les ligands, à côté de la traditionnelle triphénylphosphine, d'autres dérivés peuvent être employés : la tri(2-furyl)phosphine, la triphénylarsine, la tri(o-tolyl)phosphine...

Roth et Farina <95TL(13)2191> ont effectué la réaction de couplage, dans la NMP (N-méthyl-4-pyrrolidinone), en utilisant du Pd / C comme source de Pd(0). A côté du produit de couplage croisé, ils obtiennent une quantité importante de produit d'homocouplage. La proportion du produit de couplage croisé par rapport à l'homocouplage peut être modifiée, en faveur du couplage croisé, par l'addition de CuI comme cocatalyseur et de triphénylarsine. Si l'on

additionne de la triphénylphosphine à la place de la triphénylarsine, le rendement chute et l'on obtient uniquement le produit d'homocouplage.

6.2.2.3) Les électrophiles :

Les électrophiles utilisés dans la réaction de Stille sont les triflates d'aryle, les iodures, les bromures et dans certains cas les chlorures d'aryle.

↳ Les triflates d'aryle :

La réaction se fait dans des conditions neutres <87JACS(109)5478>, en présence de chlorure de lithium (indispensable pour éviter la décomposition du catalyseur) et d'un catalyseur palladié. Le dioxane et le DMF sont des solvants de choix.

Dans le cas d'un triflate d'aryle encombré <90TL(31)2357>, le système catalytique convenable s'est révélé être : PdCl₂(PPh₃)₂ (0.1-0.15 mole), PPh₃ (0.4 mole), LiCl (8 moles) au reflux du DMF.

Dans certains cas, lorsque ceux-ci sont activés, des mésylates ou des tosylates peuvent être employés.

Des arylfluorosulfonates <91JOC(56)3493> ont également été utilisés avec succès dans la réaction de Stille en présence de Pd(PPh₃)₂Cl₂ comme catalyseur et de LiCl dans le DMF.

↳ Les halogénures d'aryle :

Le couplage des bromures d'aryle nécessite des conditions plus vigoureuses que le couplage des iodures d'aryle et est facilité par la présence de substituants attracteurs d'électrons en para de l'halogénure.

Des études de réactivité des différents halogénures ont permis de classer ceux-ci dans l'ordre : I > Br >> Cl.

La réactivité du groupe triflate par rapport aux halogénures dépend du catalyseur employé. En effet, avec Pd(PPh₃)₄, l'ordre de réactivité est le suivant : I > Br > OTf >> Cl alors qu'avec PdCl₂(PPh₃)₂, la réactivité est : I > OTf > Br >> Cl. Dans ce cas, la sélectivité vers le groupe triflate par rapport au brome est due à une coordination du catalyseur avec l'oxygène du triflate qui dirige l'addition oxydative sur la liaison C-O du triflate d'aryle (Schéma 78).

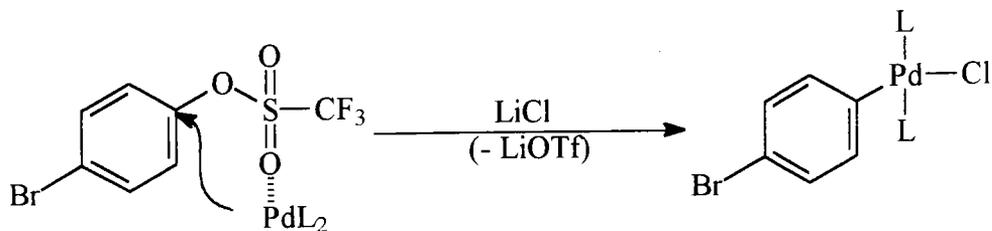


Schéma 78

6.2.2.4) Rôle du CuI :

L'utilisation de CuI comme co-catalyseur dans la réaction de Stille a été rapportée pour la première fois par Liebesking et Fengl en 1990 <90JOC(55)5359>. Des études plus récentes <94JOC(59)5905> ont montré que CuI joue un double rôle :

↳ dans les solvants de type THF, dioxane et en présence de ligands très coordinants (PPh₃), Cu(I) agit comme « piègeur » de ligand pour faciliter la formation de l'intermédiaire nécessaire à la réaction de transmétallation.

↳ dans les solvants plus polaires (NMP) en présence de ligand « doux » (AsPPh₃), la formation d'un organocuprate est possible. L'organostannane peut être en équilibre avec un organocuprate (Schéma 79).



Schéma 79

6.2.2.5) Solvants :

Le benzène, le toluène, le DME, le dioxane, le DMF, le DMA , le NMP et le DMSO sont couramment employés. Il n'est pas nécessaire d'éliminer toute trace d'humidité du solvant car le Pd(0) utilisé est normalement à l'état d'oxydation (II), stable à l'air, au cours du cycle catalytique.

Collum et ses collaborateurs <95TL3111> ont effectué la réaction de couplage en milieu aqueux entre des halogénures solubles dans l'eau et des stannanes (Schéma 80).

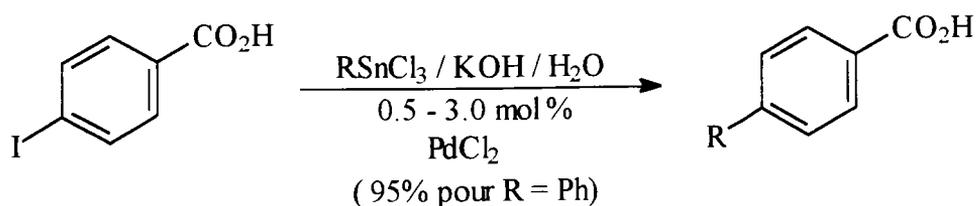


Schéma 80

L'addition de $\text{PhP}(\text{m-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na})_2$ permet d'augmenter le rendement.

6.2.2.6) Utilisation de la réaction de Stille pour la synthèse de molécules complexes :

De nombreuses voies de synthèse de produits complexes font intervenir au moins une réaction de couplage de type Stille. Nous avons fait figurer en pointillés les liaisons formées par réaction de couplage.

Nicolaou et al. <93JACS(115)4419> ont décrit la synthèse de la Rapamycine, molécule connue pour ses propriétés immunosuppressives, antibiotique ou encore cytotoxique. La synthèse de ce dérivé met en jeu plusieurs réactions de Stille.

Un autre agent antiviral (antirhinoviral) est obtenu par couplage entre un iodoaryl et un dérivé de l'étain <92JMC(35)4628> (Schéma 81).

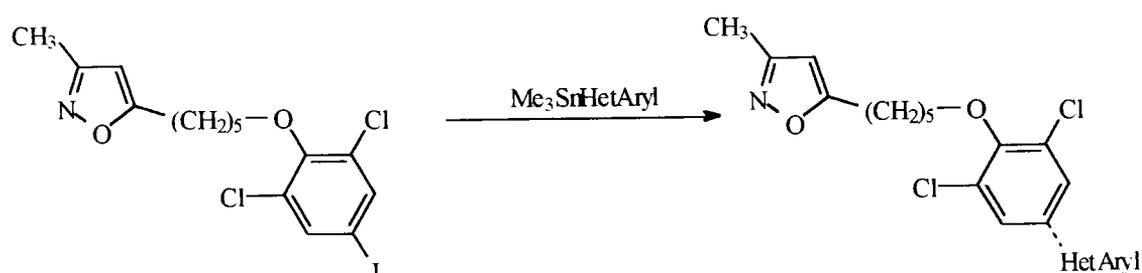
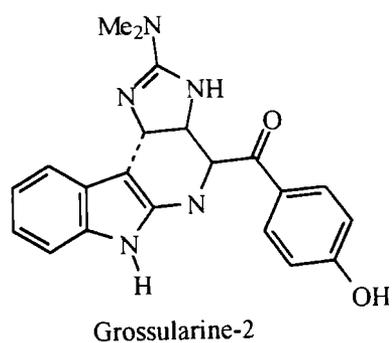
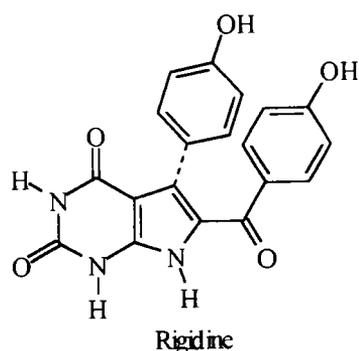


Schéma 81

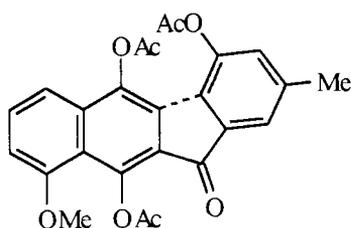
Les couplages de type Stille sont également très utilisés dans la synthèse de produits naturels.

Nous pouvons entre autres citer :

→ la synthèse de plusieurs alcaloïdes comme la Rigidine <93JOC(58)403>, la Grossularine-2 (agent antitumoral isolé de *Dendrodoa grossularia*) <94PAC(66)2223>.

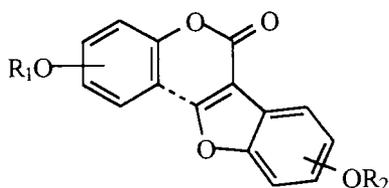


↳ la préparation de la Kinafluorénone (isolée de *Streptomyces murayamaensis*)



Kinafluorénone

↳ la synthèse du Coumestan <93H(35)1425>



6.3) Reactions de type SUZUKI <95CR(95)2457>

6.3.1) Introduction :

Les réactions de couplage de Suzuki, catalysées par le palladium, consistent à former une liaison C-C par réaction entre un dérivé halogéné ou triflaté et un dérivé du bore.

6.3.2) Préparation des organoboroniques :

6.3.2.1) La réaction d'échange halogène-métal : <84JOC(49)5237>

Le métal le plus couramment employé est le lithium. Le dérivé lithié est condensé dans une deuxième étape avec le triéthylborate. Enfin, une étape d'hydrolyse acide de l'ester permet d'accéder aux divers acides boroniques (Schéma 82).

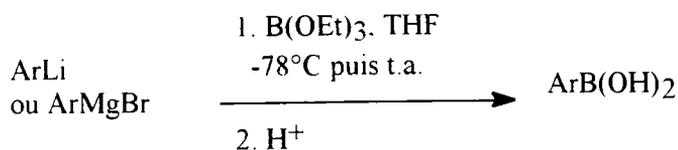


Schéma 82

Les acides arylboroniques peuvent également être préparés par réaction d'organomercuriques avec le borane (BH₃) suivie d'une hydrolyse <74TL(42)3719>.

6.3.2.2) Par lithiation directe :

Les acides 2-thiényl boronique <63MI(21)239>, 2-furyl boronique <76BSCF1999> et 2-sélényl boronique <74BSC3547> peuvent être obtenus par lithiation directe du thiophène, du furane et du sélénothiophène (l'agent de lithiation le plus souvent employé est le n-BuLi en présence ou non de TMEDA), suivie d'une condensation avec le triéthylborate et d'une hydrolyse de l'ester résultant (Schéma 83).

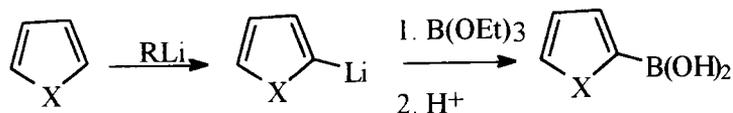


Schéma 83

6.3.2.3) Par ortho-méallation :

↳ Une autre méthode de préparation possible des acides arylboroniques est l'ortho-méallation dirigée par un GDM (groupement directeur de méallation) suivie par l'action du borate de triéthyle puis d'une hydrolyse acide <85TL5997> (Schéma 84).

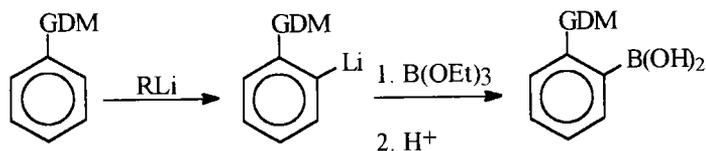


Schéma 84

↳ La séquence silylation-ipso, borodésilylation puis hydrolyse acide décrite par Snieckus et al. permet également l'obtention d'acides arylboroniques <87TL(43)5093> (Schéma 85).

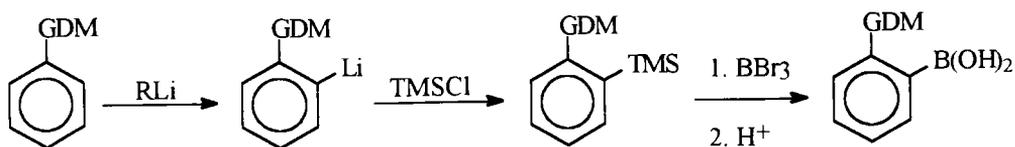


Schéma 85

6.3.2.4) Remarque :

Suzuki et al. <93JACS(115)11018> ; <96MI(15)713> ont décrit en 1993 la préparation d'esters boroniques (cis-diborylalcènes) par réaction entre un alcyne et un tétraalkoxydiborane. Cette méthodologie a été employée par Ishiyama et al. <95JOC(60)7508> afin de préparer de nombreux arylboronates. L'alkoxydiborane est thermiquement stable et permet la formation d'arylborationates portant des groupements fonctionnels sensibles aux attaques nucléophiles (NO_2 , CO_2R , $\text{CN}\dots$). Prasad <97TL(22)3841> a préparé de nombreux arylboronates afin d'effectuer le couplage de ces derniers avec divers halogénures (Schéma 86).

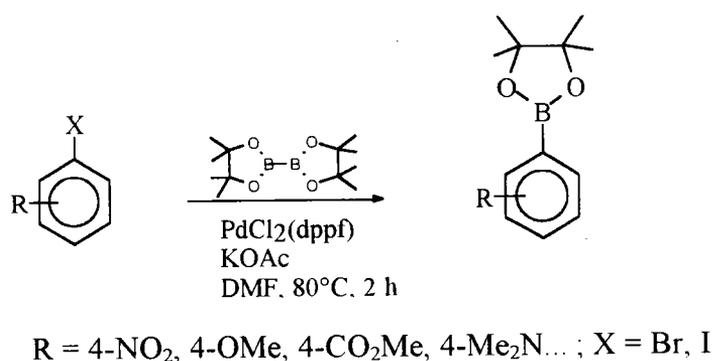


Schéma 86

L'inconvénient majeur de cette dernière méthode est le coût relativement élevé ($1\text{g} \approx 2235\text{F}$) du tétraalkoxydiborane (ester pinacolique du diborane).

6.3.3) Réactions de Suzuki :

En 1981, Suzuki et ses collaborateurs <81SC(11)513> ont décrit le couplage d'acides phénylboroniques avec des halogénures d'aryles, catalysé par le complexe palladium-triphénylphosphine (tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0)). Cette réaction est effectuée en présence de deux équivalents de base (Na_2CO_3 2N selon les conditions initiales de Suzuki) dans le toluène ou le benzène à 80°C (Schéma 87).

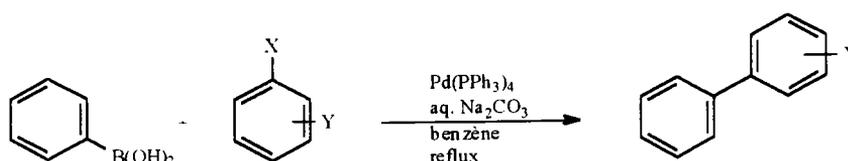


Schéma 87

Peu après la découverte de Suzuki, Gronowitz et al. <83MI.(22)265> ; <84MI(23)120 > ; <84MI(24)5> ont étendu cette réaction à une variété de biaryles, d'hétéroaryles... Ces auteurs ont montré que l'utilisation d'un solvant aprotique comme le DME, permet d'éviter la protodéboronation des acides arylboroniques hétérocycliques, observée sous les conditions de Suzuki. Cette modification a été nommée le processus de Gronowitz.

6.3.3.1) Mécanisme :

Le mécanisme de la réaction de Suzuki est sensiblement identique à celui de la réaction de Stille. L'addition oxydative est souvent l'étape limitante du cycle catalytique (Schéma 88).

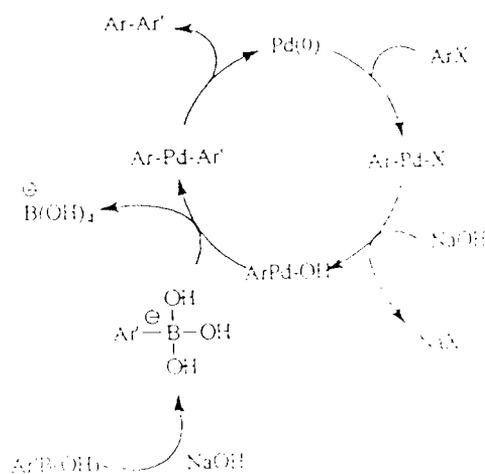


Schéma 88

La réaction de transmétalement est favorisée par la formation du bore tétravalent et de l'hydroxyde d'organopalladium. Deux équivalents de base sont nécessaires dans le cycle catalytique. Un équivalent est utilisé dans l'activation de l'acide boronique pour la formation du bore tétravalent, le second dans la métathèse pour former l'hydroxyde d'organopalladium.

6.3.3.2) Bases :

Le couplage de Suzuki nécessite la présence d'une base. L'addition de bases dans la réaction de Suzuki facilite le couplage croisé en augmentant la vitesse de l'étape de transmétalement. En effet, lors de l'utilisation d'organoboroniques, la vitesse de la réaction de transmétalement est faible à cause de la faible nucléophilie du groupe organique sur le bore <93JOC(58)2201>.

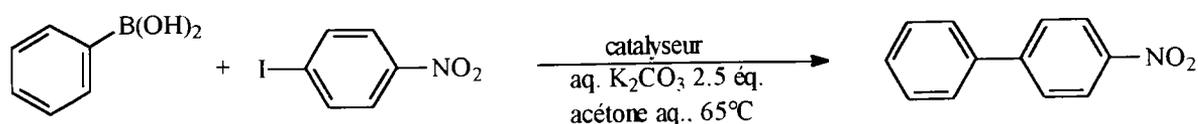
L'utilisation d'autres bases minérales que Na_2CO_3 comme NaHCO_3 <84MI(23)120 >, Cs_2CO_3 <87JOC(52)3932>, Ti_2CO_3 <88BCJ(61)3008>, CsF <94JOC(59)6095>, K_3PO_4 <93TL(34)2225> ou de bases organiques comme Et_3N <92MI(75)855>, en présence ou en absence de Bu_4NCl <84S936> et de 18-crown-6 <87JOC(52)3932> a également été étudiée. L'utilisation des ions fluorures (sous forme de CsF <94JOC(59)6095>), dans un mélange (1:2) de méthanol et de DME, permet de réaliser les réactions de couplage dans des conditions plus douces : en effet, la faible basicité et la pauvre nucléophilie de l'ion F^- ainsi que la faiblesse de la liaison Pd-fluor expliquent l'intérêt vis à vis des réactions de Suzuki.

Le choix de la base s'avère très important, par exemple, pour des réactions de couplage entre l'acide phénylboronique et le p-iodo anisole, catalysées par l'acétate de palladium et effectuées en milieu aqueux (eau-acétonitrile), les bases inorganiques se sont avérées inefficaces et par contre, les bases organiques, comme la triéthylamine et la diisopropylamine permettent d'obtenir les biphényles avec de bons rendements <95TL1443>.

Dans certains cas cependant, l'utilisation d'une base n'est pas nécessaire : Maddaford et Keay <91TL(32)5881> ; <94JOC(59)6501> ont effectué des réactions de couplage entre le phényldiméthoxyborane et l'iodobenzène sans addition d'aucune base. Ces auteurs ont montré que le phényldiméthoxyborane est hydrolysé lors de la réaction de couplage par l'eau en phényldihydroxyborane.

6.3.3.3) Catalyseurs :

Les complexes phosphine-palladium sont le plus souvent utilisés comme catalyseurs puisque ceux-ci sont stables lors d'un chauffage prolongé. Cependant, de bons rendements peuvent être obtenus en utilisant des catalyseurs à base de Pd sans additionner de phosphine tels que $(\text{Pd}(\text{OAc})_2)$, $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$ et $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$. Les catalyseurs palladiés sans phosphine se sont même révélés être plus réactifs que les systèmes tels que $\text{ArPd}^{\text{II}}\text{I} \cdot \text{P}(\text{Ph}_3)_2$ et beaucoup plus réactifs que $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ <94JOC(59)5034> (Schéma 89).



Catalyseurs : $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: 8 h : 23%

$\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$: 0.33 h : 53%

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$: 0.75 h : 98%

Schéma 89

Des réactions de couplage d'acides phénylboroniques avec des halogénures d'aryle et des triflates ont été également réalisées en présence de catalyseur simple d'hydrogénation Pd/C en présence de PPh_3 <94TL(35)3277>.

Les réactions de type Suzuki peuvent également être effectuées en milieu aqueux <90JACS(112)4324>, en présence d'un catalyseur soluble dans l'eau (préparé in situ à partir de $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{OAc})_2$ et de TPPTS) <95TL1443>.

6.3.3.4) Solvants :

Wallow et Novak <94JOC(59)5034> ont montré que les réactions de couplage sont accélérées en présence de solvants polaires et à pH élevé. Des solvants miscibles à l'eau, polaires et faiblement coordinants comme l'acétone ou le THF sont optimaux. Le DME et l'acétonitrile inhibent légèrement la réaction de couplage croisé. Des co-solvants non polaires ralentissent sensiblement les réactions de couplage croisé.

Les réactions de couplage effectuées en présence d'eau peuvent conduire à des réactions secondaires. En effet, il existe, dans ce cas, une réaction compétitive de déboronation hydrolytique

6.3.3.5) Nature de l'électrophile :

↳ Le triflate d'aryle :

Bien que les réactions de couplage avec des halogénures aient été étudiées plus particulièrement, Huth <89T(45)6679>, Snieckus <90TL(31)1665> et plus récemment Suzuki ont montré que les trifluorométhanesulfonates d'aryle se couplent avec les acides arylboroniques et les borates correspondants <93JOC(58)2201> .

Les triflates sont sensibles à la présence de bases fortes et sont thermiquement labiles, d'où le développement de conditions plus douces : K_3PO_4 anhydre dans du THF ou du dioxane est suffisant pour accélérer le couplage entre un arylboronate ou un acide boronique et un triflate.

Le couplage avec des triflates échoue souvent à cause de la décomposition du catalyseur qui précipite sous forme de palladium noir dès le début de la réaction. Ceci est certainement dû à la réaction entre le triflate et la triphénylphosphine conduisant à un sel de phosphonium <93JOC(58)2201>.

L'addition d'un halogénure métallique (LiBr, KBr, LiCl, KCl) peut prévenir cette décomposition prématurée du catalyseur. KBr est plus efficace que LiCl ou LiBr <93JOC(58)2201>.

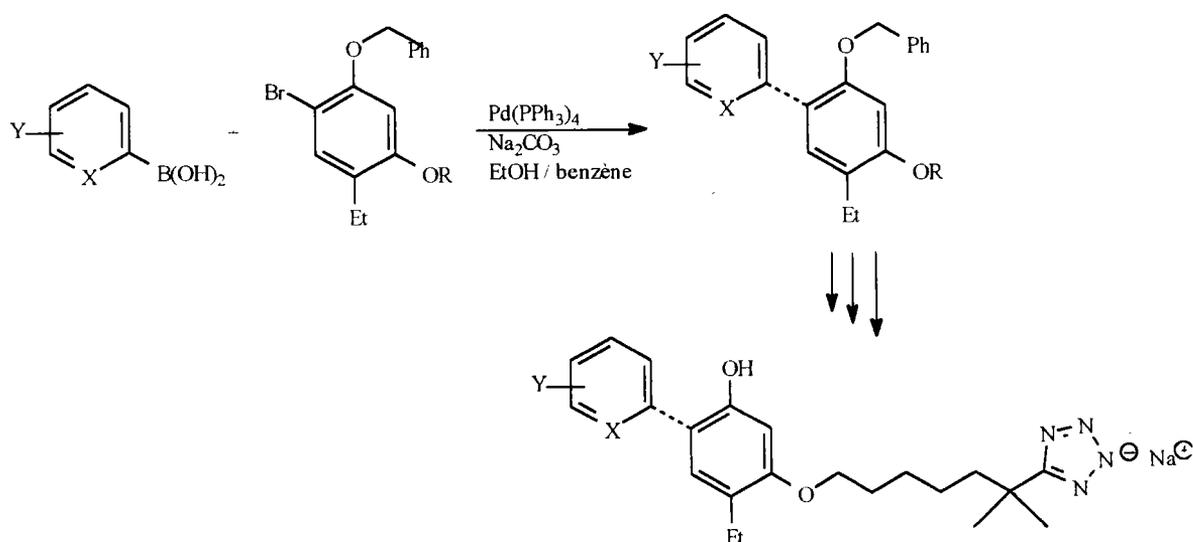
↳ D'autres groupements partants <95JOC(60)1060> comme les mésylates, les benzènesulfonates ou les tosylates d'aryles ont été étudiés. Ceux-ci sont inertes lors de l'utilisation de Pd(0) comme catalyseur mais ont été couplés avec succès en présence de Ni(0), généré in situ, de zinc, de K₃PO₄ comme base dans du THF.

↳ Plus récemment, des réactions de couplage faisant intervenir des sels (tétrafluoroborate d'arénédiagonium) ont été effectuées avec succès à température ambiante en présence de Pd(OAc)₂ comme catalyseur en absence de base et de ligand dans le dioxane <96TL(37)3857>

6.3.3.6) Utilisation de la réaction de Suzuki dans la synthèse de molécules complexes :

[En pointillés, nous avons fait figurer les liaisons formées par couplage].

Un antagoniste des récepteurs des leukotriènes B₄ a été synthétisé en utilisant la réaction de Suzuki comme étape clef <93JMC(36)3978> (Schéma 90).



Y = H, p-F, m-Cl, p-Cl, p-Me, m-Me, o-Me, p-OMe, m-OMe, p-NMe₂.

Schéma 90

Nous trouvons également dans la littérature la synthèse d'antagonistes du PAF mettant en jeu la réaction de Suzuki <94JMC(37)4423> (Schéma 91).

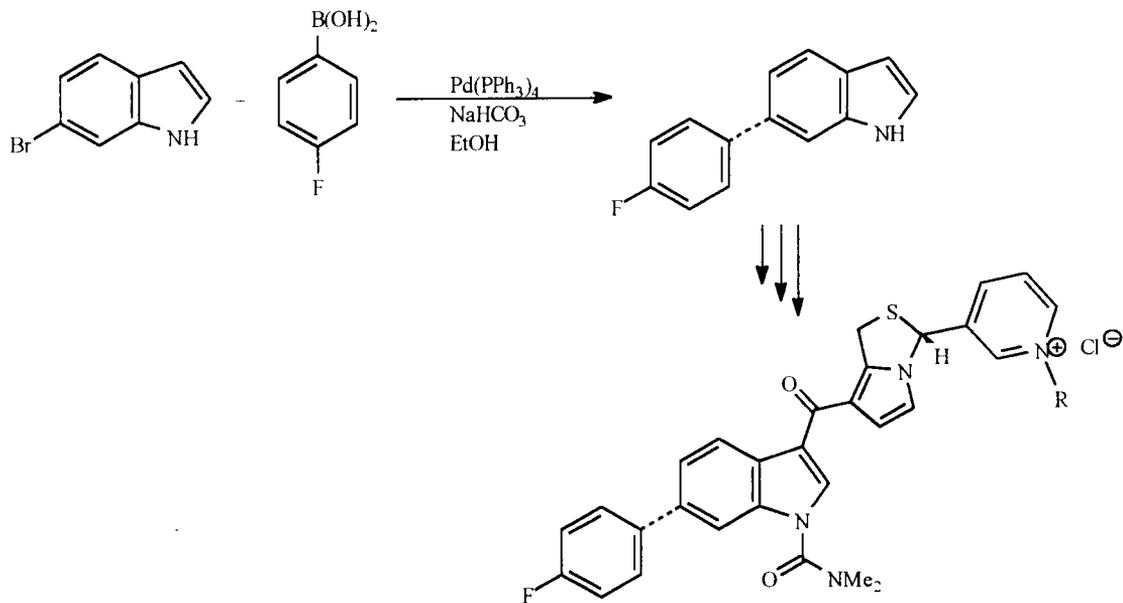


Schéma 91

La synthèse d'inhibiteurs de polymérisation de la tubuline a pu être effectuée en utilisant cette méthodologie <92JMC(35)1058> (Schéma 92).

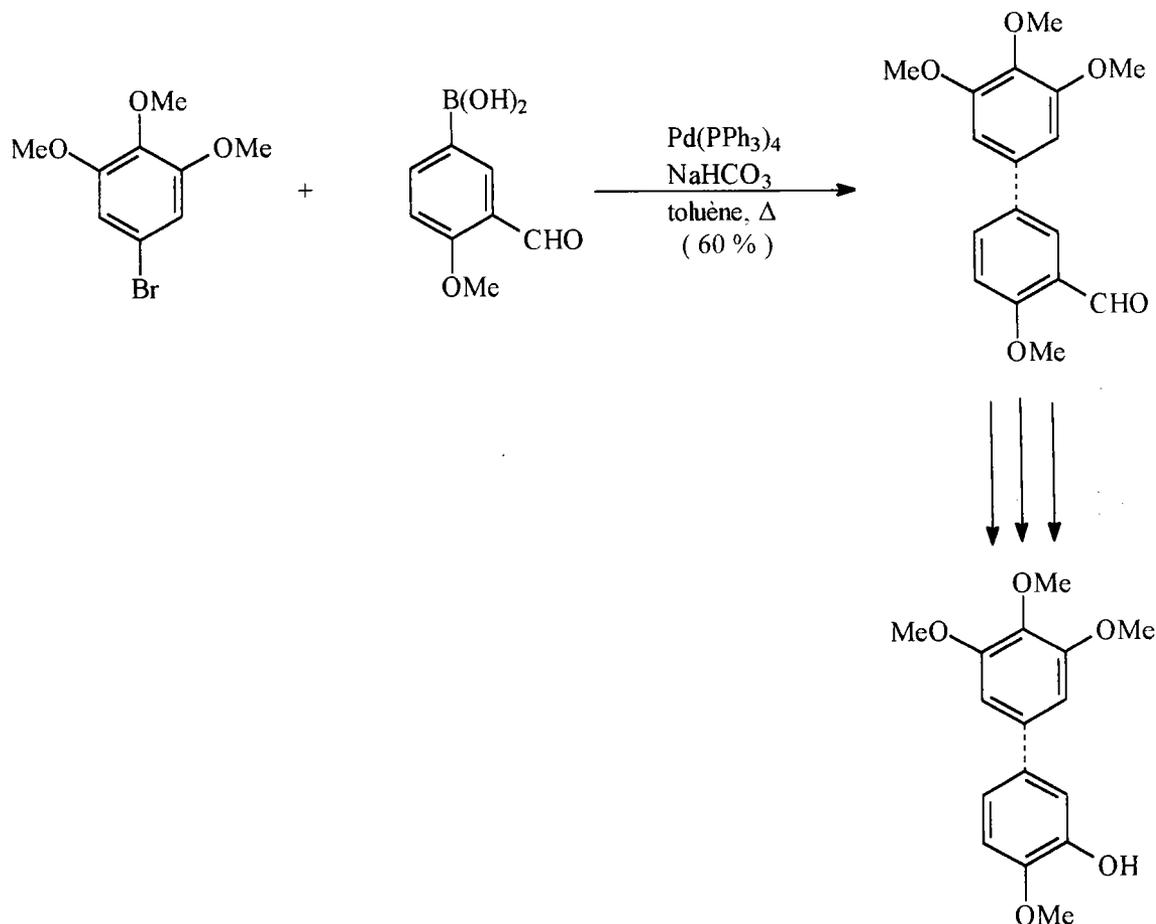


Schéma 92

En 1995, Hacksell et al. ont réalisé la synthèse d'antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 et d'agonistes des récepteurs sérotoninergique 5-HT1a en couplant un triflate d'aryle et l'acide 2-furyl boronique selon les conditions de Suzuki <95JMC(38)150> (Schéma 93).

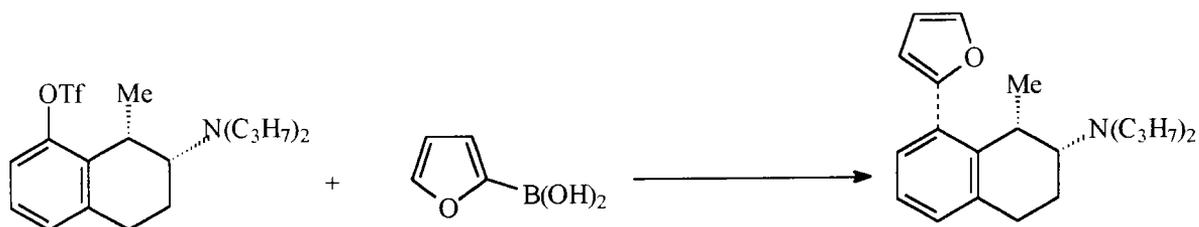


Schéma 93

Les couplages de type Suzuki ont été largement utilisés pour l'obtention de produits naturels. Nous pouvons entre autres, citer la synthèse de nombreux alcaloïdes, la Nortopsentine (Schéma 94) <94JCS(CC)2085>, la Norsegoline <93JCS(P1)879>, l'Amphimedine <94TL(35)6489>...

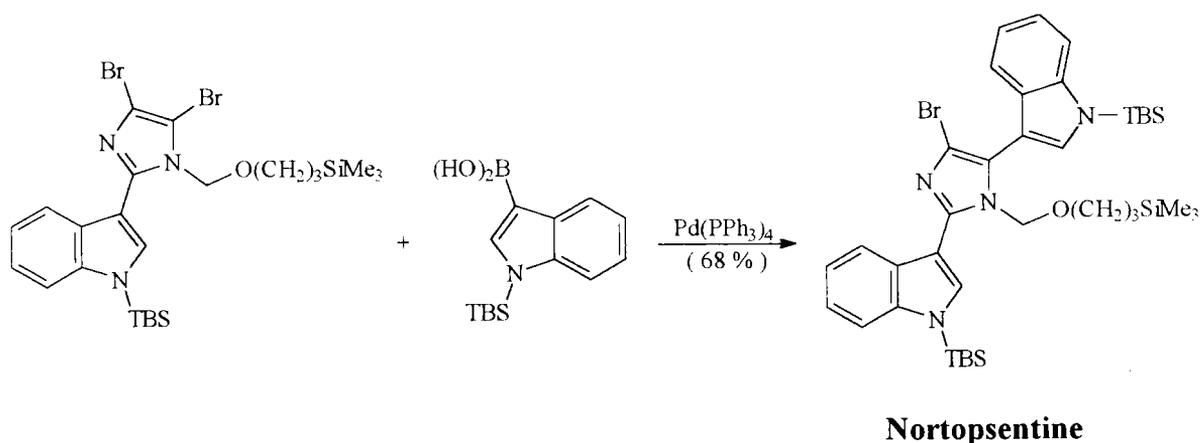


Schéma 94

6.4) Réactions de HECK

Ces réactions permettent de créer de nouvelles liaisons carbone-carbone et mettent en jeu un dérivé halogéné et un alcène <94AG(E)(33)2379>.

6.4.1) Mécanisme :

Les réactions de Heck font souvent intervenir un catalyseur au palladium de degré d'oxydation (0). Le mécanisme de ces réactions est décrit sur le schéma 95 <96MI(3)447 > :

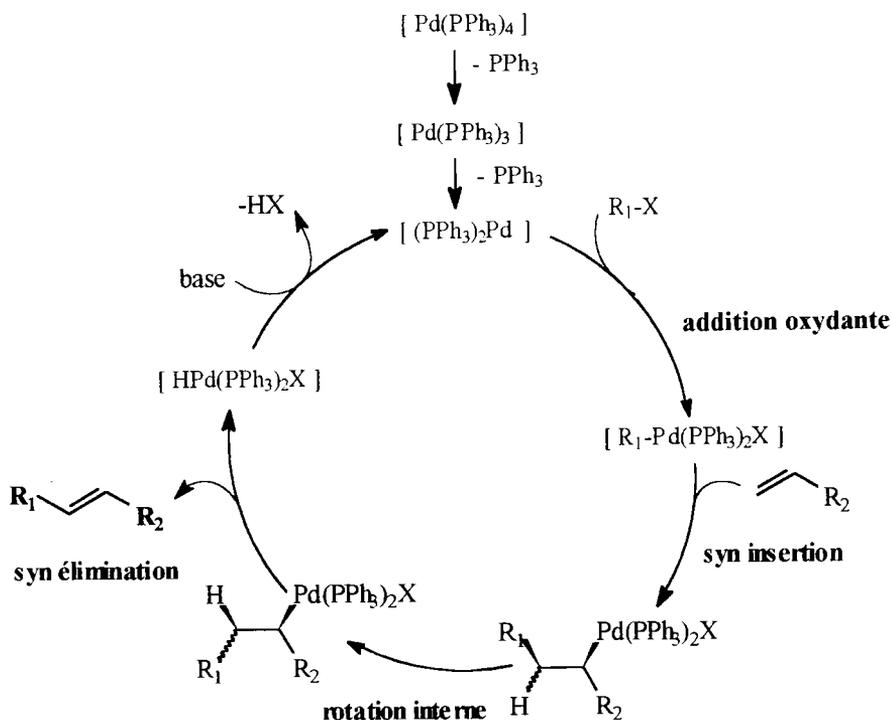


Schéma 95

R_1 = alkényl, aryl R_2 = aryl, alkyl, alkényl, CO_2R' ...

Le tétrakis triphényl phosphine Pd(0) perd deux groupes phosphine pour conduire à l'espèce active au niveau du cycle catalytique : le bis(triphénylphosphine)palladium(0). Dans la première étape du cycle catalytique, les haloalcènes ou haloarènes s'additionnent oxydativement sur le bis(triphénylphosphine)palladium(0) conduisant à un complexe σ -alkényl ou σ -aryl palladium(II). Cette réaction conduit au trans- σ -alkényl ou σ -aryl palladium(II), plus stable thermodynamiquement.

Dans l'étape suivante, la coordination de l'éthylénique conduit à un complexe π qui évolue vers la formation d'un complexe σ -alkyl palladium possédant un H libre en position β . La réaction suivante de syn élimination ne peut généralement n'avoir lieu qu'après la rotation interne du complexe alkyl palladium. L'orientation "syn" de l'hydrogène en β est nécessaire pour l'élimination. Le catalyseur est régénéré après l'élimination réductrice de HX en présence d'une base.

6.4.2) Nature du groupe partant :

La nature du groupe partant affecte la vitesse de la réaction ($\text{ArI} > \text{ArBr} \gg \text{ArCl}$) car l'addition oxydante d'haloarènes (ou haloalcènes) au Pd(0) est, dans la plupart des cas, l'étape cinétiquement déterminante. La réaction a lieu à une température comprise entre 70°C et 100°C : les chloroarènes et chloroalcènes sont souvent non réactifs à ces températures.

Des réactions de couplage faisant intervenir des chloroarènes ont été effectuées avec succès en travaillant à haute pression, en utilisant des ligands basiques qui facilitent l'addition oxydante ou en activant les chloroarènes grâce au système $\text{NiBr}_2 / \text{NaI}$ <88JACS(110)2655>.

De nombreuses réactions avec des alkényl trifluorométhanesulfonates sont également décrites dans la littérature. Dans ce cas, l'addition de LiCl évite l'inhibition de la réaction due à l'addition oxydante du triflate sur le Pd(0).

La réaction de Heck peut être réalisée à température < 50°C, dans l'eau, avec des sels de diazonium <95SYN441> ; <95TL(36)4475>.

6.4.3) Rôle de LiCl ou de Bu_4NHal :

Bu_4NHal (Hal = Cl, Br, HSO_4) affecte à la fois la vitesse et la sélectivité de la réaction de Heck. Amatore et al. <91JACS(113)8375> ont montré que l'ion halogénure (le chlorure en particulier) stabilise le complexe de Pd(0) faiblement liganté (complexe de Pd ayant moins de 4 équivalents de PPh_3). Jeffery <96T(30)10113> propose une assistance des sels de tétraalkylammonium dans la régénération du catalyseur au degré d'oxydation 0.

Dans de nombreux cas, la réaction de Heck est également accélérée par l'addition de sels d'argent (I) ou de thallium (I).

6.4.4) Solvants :

Des solvants dipolaires aprotiques comme le DMF, le NMP, le DMSO et l'acétonitrile sont couramment utilisés pour effectuer la réaction de Heck. Les réactions de couplage peuvent également être effectuées en solution aqueuse, en utilisant des ligands triarylphosphines solubles dans l'eau. Jeffery <84JCS(CC)1287> a, quant à lui, montré que la réaction de Heck est accélérée dans l'eau, surtout en présence de sels d'ammonium quaternaires, agents de transfert de phase.

6.4.5) Choix du catalyseur :

Les catalyseurs utilisés sont variés, les plus couramment employés sont $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ou encore $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.

6.4.6) Choix de la base :

Les bases peuvent être organiques (par exemple, la triéthylamine) ou inorganiques (hydrogénocarbonate de sodium, carbonate de sodium ou de potassium...). Les bases, dans certains cas, jouent un rôle important sur l'orientation d'une réaction de couplage entre un alcène et un dérivé iodé comme le montre le schéma 96 <95TL(36)6287> :

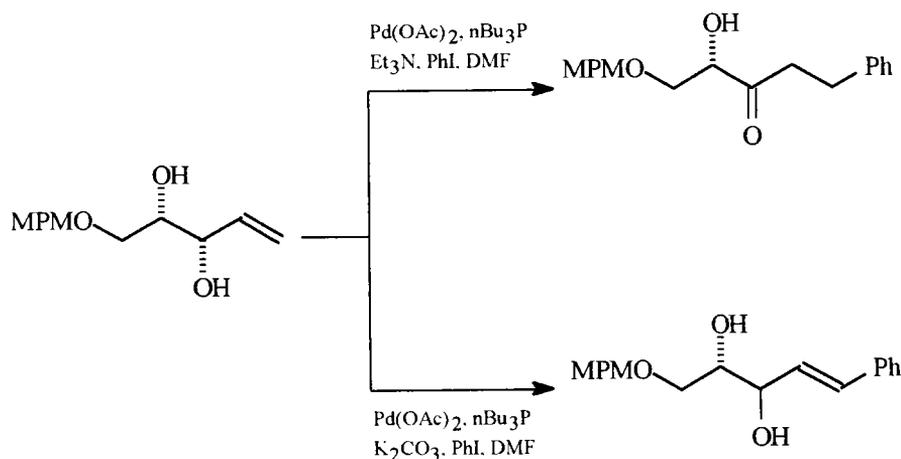


Schéma 96

L'utilisation d'une base organique (Et_3N) conduit à une α -hydroxy cétone alors que la base minérale (K_2CO_3) permet d'obtenir le diol attendu.

6.4.7) Remarque :

Récemment, Vasquez et al. <97SYN269> ont décrit l'utilisation de micro-ondes lors de la réaction de couplage de Heck ; les produits de couplage sont obtenus avec de bons rendements et avec une durée de réaction très réduite.

La réaction de couplage peut également être accélérée en travaillant à haute pression <94SYN189>.

6.4.8) Utilisation de la réaction de Heck pour la synthèse de molécules complexes :

6.4.8.1) Réaction intramoléculaire:

Le (R,R)-Crinan <97JACS(119)5773>, un alcaloïde extrait de plantes de la famille des Amaryllidaceae a été préparé par une synthèse totale dont l'étape clef est la formation régiosélective de l'hétérocycle central (Schéma 97).

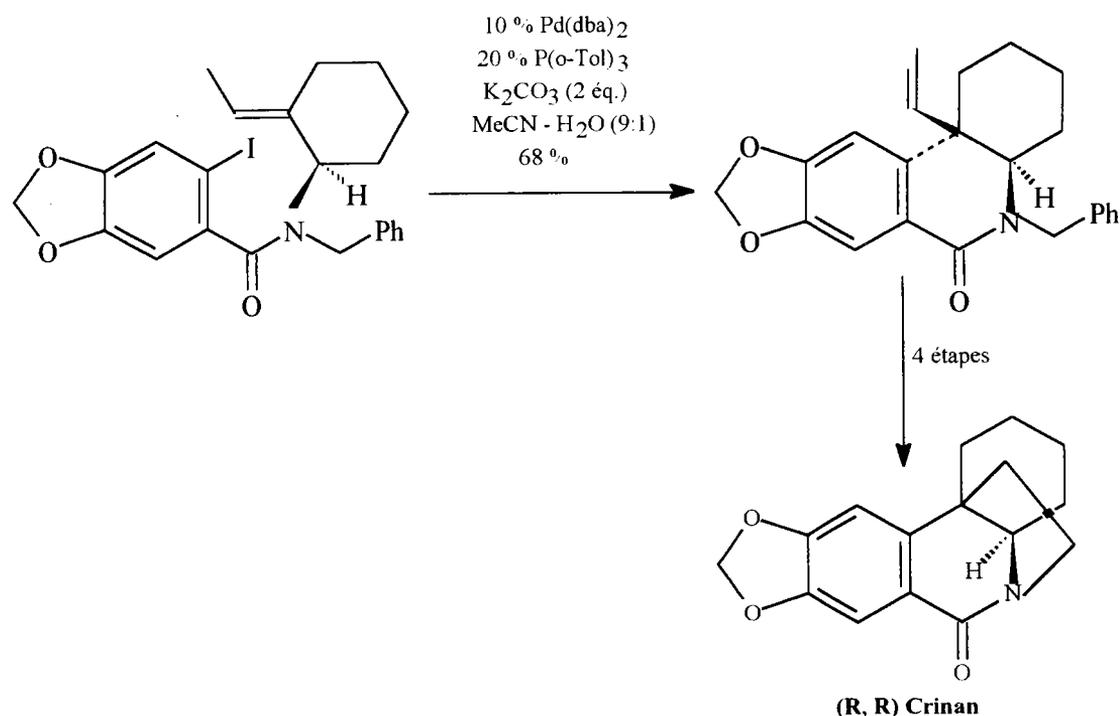


Schéma 97

La réaction de Heck a également permis la synthèse d'hétérocycles, molécules moins complexes, mais intermédiaires de synthèse intéressants. Des furo[3,2-b]pyridines <86S746>, des benzo[b]furanes <92JOC(57)2213>, substitués en position 3, ou des indoles <87TL(28)529>, <92TL(33)8011>, <93TL(34)8365> ; <93SYN743> ont pu être obtenus grâce à cette méthodologie (Schéma 98).

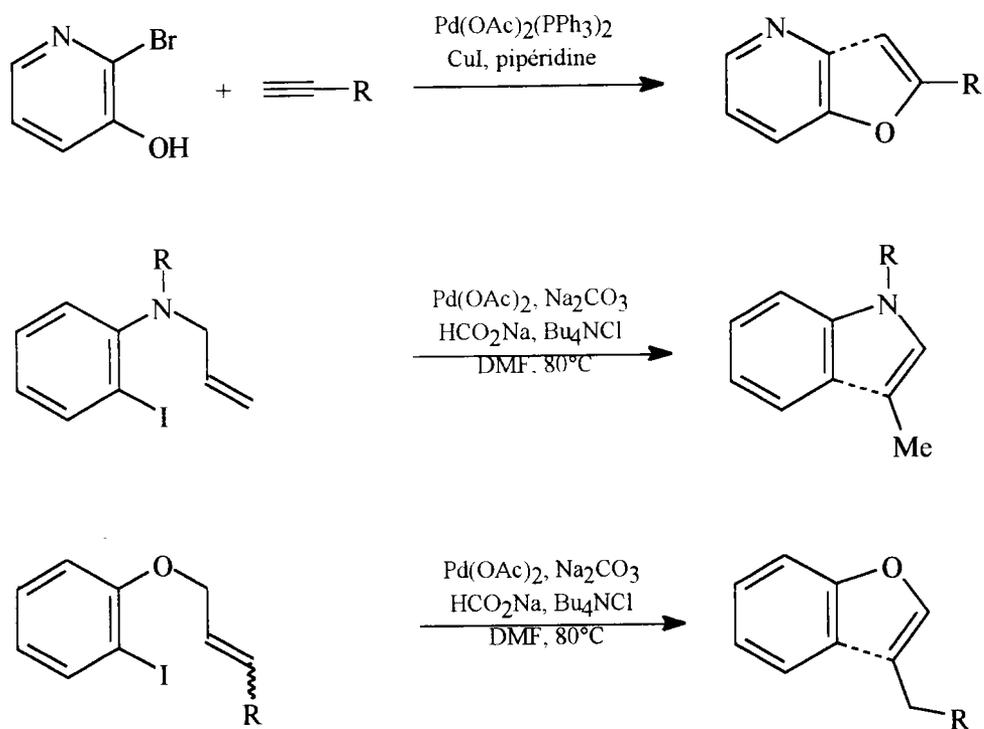


Schéma 98

6.4.8.2)Réactions intermoléculaires :

Comme nous venons de le voir, les réactions intramoléculaires de Heck sont très employées dans la synthèse de molécules complexes. Les réactions intermoléculaires de Heck ont suscité moins d'intérêt. Récemment, la synthèse d'un antibiotique de type β -lactame a été décrite <96TL(37)2987> (Schéma 99).

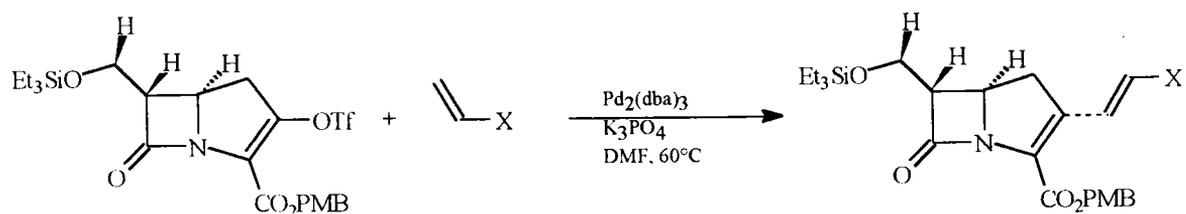


Schéma 99

Chapitre 7

Fonctionnalisation du sommet 3 (ou 2) des benzo[b]-furanes, -sélénophènes, -thiophènes et de l'indole par réaction de couplage croisé

7.1) Introduction :

La préparation de benzo[b]-furanes, -thiophènes et d'indoles fonctionnalisés en position 3 (ou 2) par un aryle ou un hétéroaryle a donné lieu à de nombreux travaux. En effet, ces dérivés peuvent présenter des propriétés pharmacologiques intéressantes <91TL(32)2061>, <79JOC(44)4710>, <91MI(1)711>, <93MI(3)589>, <95SYN147>, <95JOC(60)6224>.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre consacré aux stratégies de synthèse, nous avons essentiellement envisagé la préparation des benzo[b]furanes, -sélénophènes et -thiophènes fonctionnalisés par un aryle ou un hétéroaryle, par réaction de couplage croisé (Stille, Suzuki ou Heck).

7.2) Réactions de couplage de Stille :

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 6, les réactions de couplage de Stille font intervenir un dérivé de l'étain et un dérivé halogéné (I, Br et éventuellement Cl) ou un triflate.

Nous avons envisagé d'étudier la réactivité des dérivés halogénés (bromés ou chlorés) ainsi que des triflates dont nous disposons (chapitre 5) vis-à-vis de la réaction de couplage de Stille. Ces composés ont été couplés avec plusieurs dérivés de l'étain. Nous allons dans un premier temps nous intéresser à la préparation des différents organostannanes.

7.2.1) Préparation des organostannanes :

↳ La plupart des organostannanes nécessaires aux couplages de type Stille ont été obtenus par réaction du chlorure de tributylstannane avec un arylmagnésien au reflux du toluène. Les organostannanes **40a-b** sont obtenus avec d'excellents rendements (Schéma 100).

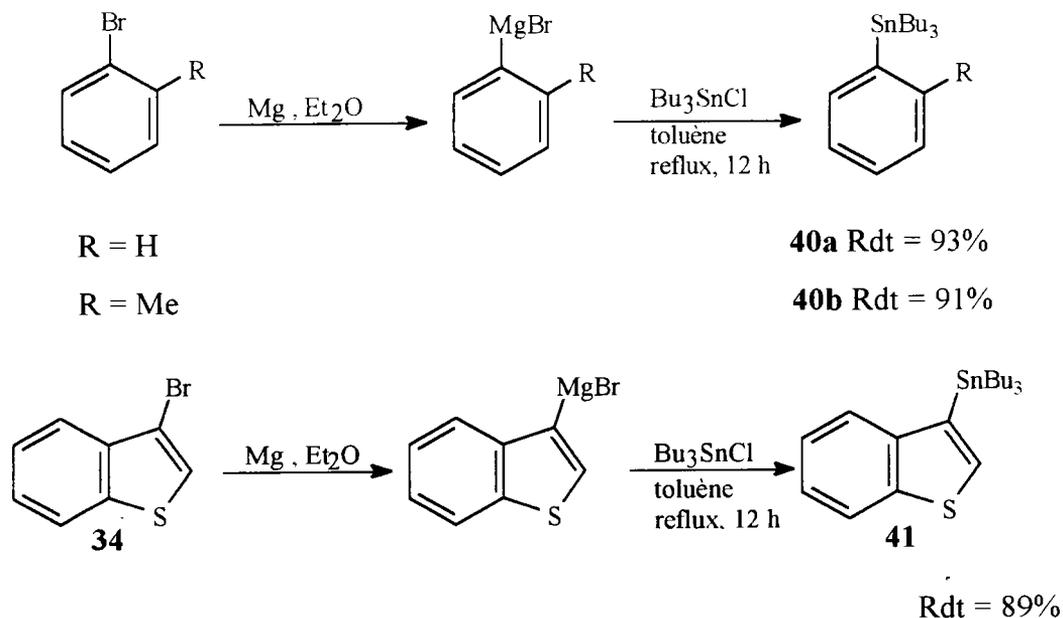


Schéma 100

↳ L'*o*-bromonitrobenzène, mis en réaction avec l'hexabutyldistannane, en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0), dans le toluène à 60°C conduit au 2-nitro-phényltributylstannane **40c** avec 45% de rendement selon le schéma 101.

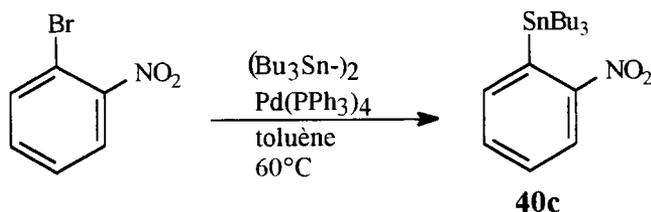


Schéma 101

La présence du groupement nitro, sensible aux attaques nucléophiles, ne permet pas, en effet, d'utiliser la première méthode.

↳ Le 2-(tributylstannyl)furane **42a** <77MI(47)802> et le 2-(tributylstannyl)thiophène **42b** <74MI(12)623> ont été préparés par une séquence lithiation-piégeage du lithien par le chlorure de tributylstannane à partir du furane et du thiophène respectivement (Schéma 102).

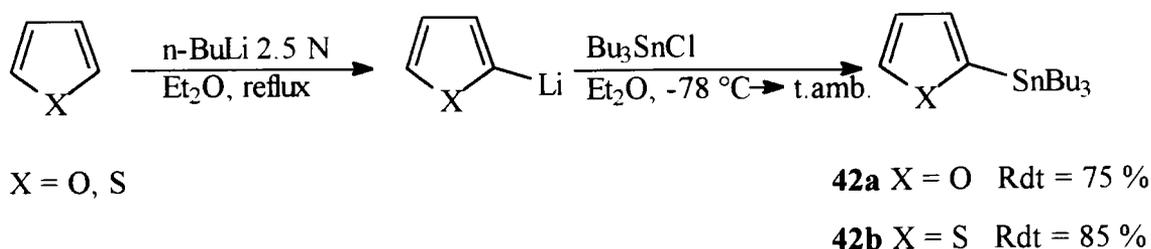


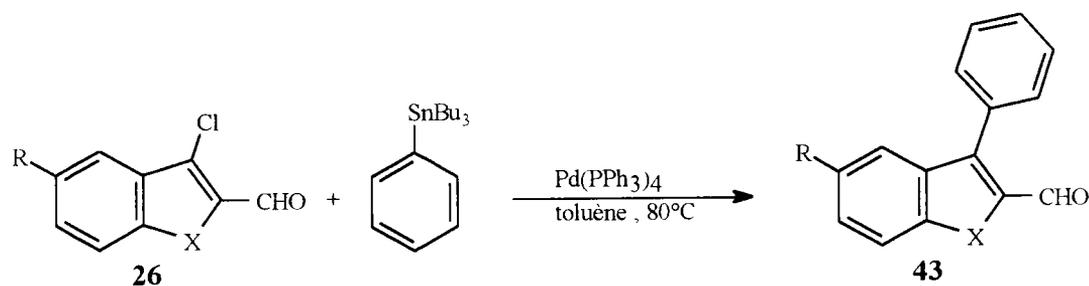
Schéma 102

Les différents partenaires du couplage étant préparés (organostannanes et dérivés halogénés ou triflates), nous pouvons étudier leur réactivité vis-à-vis de la réaction de Stille.

7.2.2) Réactions de couplage de Stille :

7.2.2.1) Couplages mettant en jeu les 3-chloro-2-formyl benzo[b]hétéraryles **26** :

Dans un premier temps, nous avons effectué les réactions de couplage entre les 3-chloro-2-formyl-benzo[b]-furanes, -thiophène et -sélénophène **26** et le phényltributylstannane. Les conditions opératoires sont usuelles : utilisation de Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur, en présence de 1,1 équivalent d'organostannane, au reflux du toluène (Schéma 103).



X = O, S, Se

R = H, OMe

Schéma 103

Les résultats des couplages sont consignés dans le tableau n°5.

Tableau n°5 : Couplage entre les dérivés chlorés et le phényltributylstannane

Numéro de produit	X	R	Temps de réaction	Rendement (%)
43a	O	H	24 h	35
43b	O	OMe	30h	32
43c	S	H	20h	39
43d	Se	H	24h	42

Les faibles rendements obtenus lors de la réaction de couplage avec les dérivés chlorés étaient prévisibles : en effet, la grande stabilité de la liaison C_{Ar}-Cl (énergie de dissociation : 96 kcal / mole à 298 K) est l'obstacle majeur pour l'utilisation des chlorures d'aryle comme partenaires de couplage.

Devant la difficulté rencontrée pour réaliser les couplages de Stille sur les dérivés chlorés, nous pouvions envisager deux possibilités :

- modifier la nature du groupe partant ,
- modifier le catalyseur (utilisation des palladacycles).

Nous avons, dans un premier temps, choisi de modifier le groupe partant. Ceci nous a amené à remplacer le chlore par le brome, groupe partant facilement accessible par réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold sur les cétones bicycliques, comme nous l'avons vu dans le chapitre 5.

7.2.2.2) Couplage des 3-bromo -2-formyl-benzo[b]hétéraryles :

La réaction de couplage peut également être effectuée avec des dérivés bromés. Compte tenu du nombre de 3-bromo-2-formyl-benzo[b]hétéraryles préparés (chapitre 5), nous avons choisi de développer cette synthèse (Schéma 104).

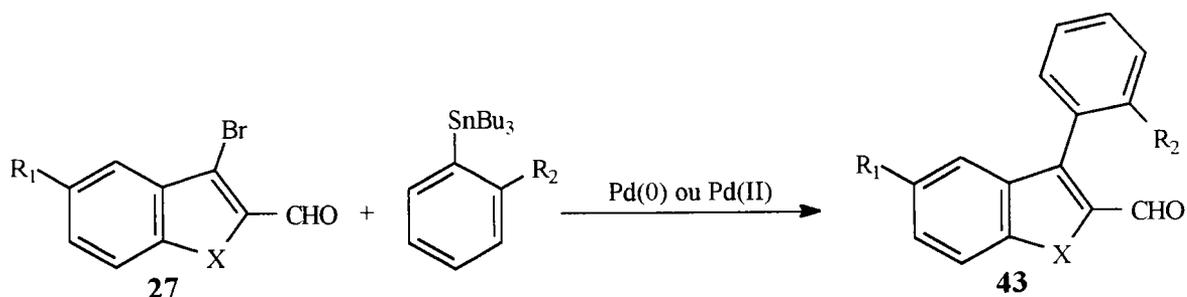


Schéma 104

Plusieurs conditions de couplage ont été mises en oeuvre :

- utilisation de Pd(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) en présence de 1.1 équivalent d'organostannane au reflux du toluène <87JOC(52)422> ,
- utilisation de Pd(II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) en présence de TPPTS (5% mol), de 1.5 équivalent d'organostannane en milieu aqueux ($\text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3\text{CN}$) <95TL1443> ,
- utilisation de Pd(II) ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) en présence de 1.2 équivalent d'organostannane au reflux du THF <86TL(27)4407> .

a) Utilisation de Pd(0) :

La réaction de couplage, catalysée par $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, est effectuée dans les conditions classiques mises au point par Stille : le dérivé bromé 27 est chauffé au reflux du toluène en présence de 1.1 équivalent d'organostannane. Nous avons toujours fait réagir des

organostannanes aromatiques, connaissant tout l'intérêt des composés 3-aryl benzo[b]-furane, -thiophène et -sélénophène (§ 7.1) (Schéma 105).

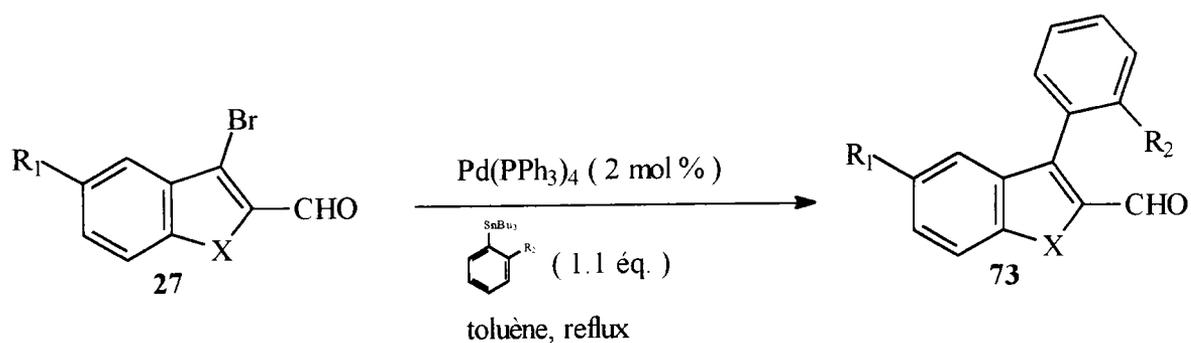


Schéma 105

Les différents produits obtenus ainsi que les rendements des réactions de couplage sont répertoriés dans le tableau n° 6.

Tableau n°6 : Couplages entre les dérivés bromés et différents organostannanes, catalysés par le palladium (0)

Numéro de produit	R ₁	R ₂	X	Temps de réaction	Rendement (%)
43a	H	H	O	16h	66
43b	OMe	H	O	19h	90
43e	SMe	H	O	20h	84
43c	H	H	S	19h	92
43d	H	H	Se	21h	81
43f	H	Me	Se	48h	61
43g	H	NO ₂	S	48h	0

Dans les mêmes conditions, nous avons couplé le 2-bromo-3-formyl-indole avec le phényltributylstannane avec un rendement de 79 % (Schéma 106).

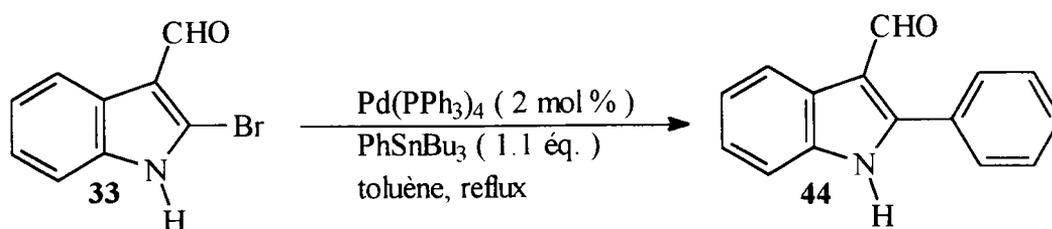


Schéma 106

Les réactions de type Stille, catalysées par le Pd(0), donnent dans l'ensemble des résultats satisfaisants. Seule la réaction avec l'o-nitro-phényl tributylstannane ne permet pas d'obtenir le produit de couplage attendu dans ces conditions. Nous récupérons les produits de départ et des produits de dégradation. Des essais ont également été menés en remplaçant le toluène par le DMF : à nouveau, nous n'obtenons pas de produit de couplage. Des essais supplémentaires ont été effectués en présence de palladium de degrés d'oxydation II.

b) Utilisation du Pd(II) :

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, plusieurs catalyseurs Pd(II) sont envisageables. Pour notre part, nous avons effectué les réactions de couplage catalysées par Pd(OAc)₂ et PdCl₂(PPh₃)₂.

Ainsi, dans le premier cas, le bromure d'aryle est mis en réaction avec 1.5 équivalent d'organostannane, 2.5 % mol de Pd(OAc)₂, 2.5 équivalents de triéthylamine, 5% mol de TPPTS dans un mélange eau-acétonitrile. Les réactions ont lieu au reflux de ce mélange <95TL1443>. Lorsque PdCl₂(PPh₃)₂ est utilisé comme catalyseur, la réaction est effectuée dans le THF, en présence de 1.2 équivalent d'organostannane <86TL(27)4407>. Les résultats obtenus lors des couplages entre les dérivés bromés et le phényltributylstannane en présence de Pd(II) sont répertoriés dans le tableau n° 7 .

Tableau n°7 : Couplages entre les dérivés bromés et le phényltributylstannane, catalysés par le palladium (II)

Numéro de produit	R ₁	R ₂	X	Utilisation de Pd(OAc) ₂	Rendement (%)	Utilisation de PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Rendement (%)
				Temps de réaction		Temps de réaction	
43e	SMe	H	O	24 h	23	6h	67
43c	H	H	S	/	/	10h	72
43d	H	H	Se	21 h	56	6h	61
43h	H	NO ₂	S	/	/	20h	24

Les rendements obtenus sont inférieurs à ceux obtenus lors de l'utilisation du Pd(0). Par contre, dans ces conditions, nous observons le couplage de l'o-nitro-phényl tributylstannane avec le 3-bromo-2-formyl benzo[b]thiophène ; les rendements de couplage ne sont cependant pas élevés.

7.2.2.3) Réaction de Stille sur les 3-[trifluorométhylsulfonyl]oxy]benzo[b]-furane, -sélénophène et -thiophène :

Nous avons tenté la synthèse des 3-phénylbenzo[b]-furane, -sélénophène et -thiophène **45** par réaction de Stille entre les triflates **36a-d** et le phényltributylstannane. Soumis aux conditions décrites dans la littérature (LiCl, Pd(PPh₃)₄, reflux dans le 1,4-dioxane) <86JACS(108)3033>, <87JACS(109)5478>, les différents triflates **36**, se couplent avec le phényltributylstannane (Schéma 107).

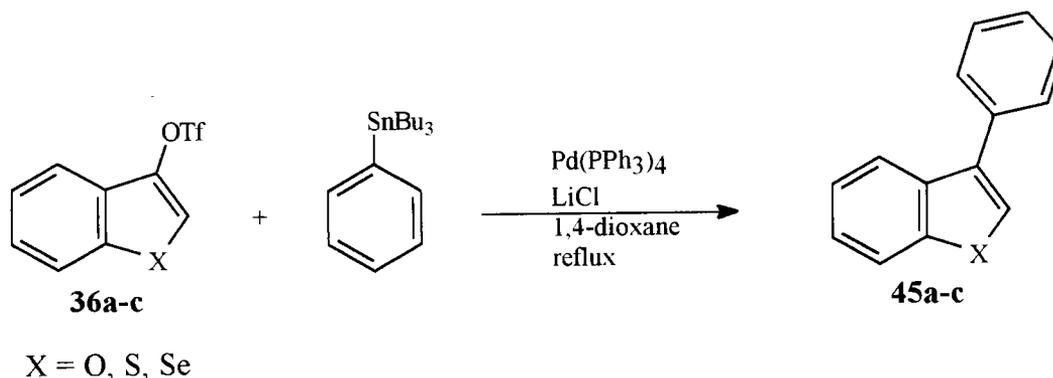


Schéma 107

Les résultats des couplages sont regroupés dans le tableau n°8.

Tableau n°8 : Couplage de Stille entre les triflates 36a-c et le phényltributylstannane

Numéro de produit	X	Temps de réaction	Rendement (%)
45a	O	24h	52
45b	S	24 h	76
45c	Se	24h	62

L'addition de 0.05 équivalent de CuBr₂ a permis de diminuer le temps de réaction et de ce fait d'augmenter les rendements en minimisant les produits de dégradation des triflates aryliques. Les rendements ainsi que les temps de réaction sont précisés dans le tableau n° 9.

Tableau n°9 : Effet de l'addition de 0.05 mol% de sel de cuivre (II) (CuBr₂)

Numéro de produit	X	Temps de réaction	Rendement (%)
45a	O	4h30	82
45b	S	3h	76

Différents 3-phénylbenzo[b]-furane, -sélénophène et -thiophène **45a-c** ont ainsi pu être synthétisés avec des rendements satisfaisants lors de la réaction de couplage de type Stille.

7.2.2.4) Réaction de Stille sur les 2-acétyl-3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]benzo[b]furanes 39a-e :

Différents 2-acétyl-3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]benzo[b]furanes **39a-e** ont été couplés avec le phényltributylstannane dans le dioxane, en présence de tétrakistriphénylphosphine palladium (3%mol), de 3 équivalents de chlorure de lithium et de 0.05 équivalents de CuBr₂ (Schéma 108).

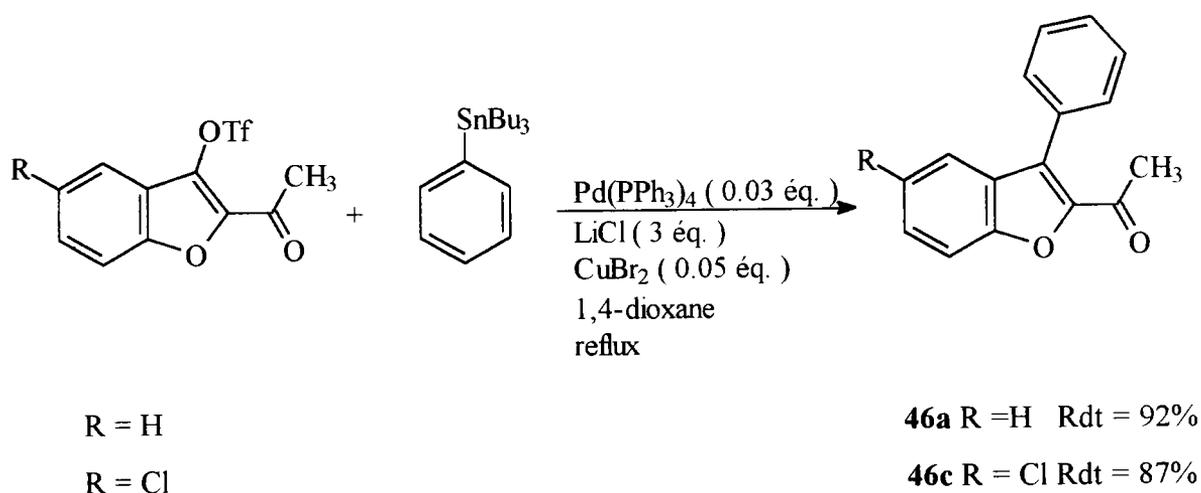


Schéma 108

Lorsque le substituant sur le cycle A est un chlore (composé **39c**), nous avons deux groupes partants : le chlore et le trifluorométhanesulfonyloxy. Cependant, comme nous l'avons vu dans l'introduction sur les réactions de couplage, le triflate est plus réactif que le chlore ; le couplage n'a lieu qu'au niveau du triflate.

Nous avons alors voulu comparer la réactivité entre un brome et un triflate vis-à-vis des réactions de couplage. Pour cela, nous avons envisagé le couplage entre le 2-acétyl-5-bromo-3-[(trifluorométhanesulfonyl)oxy]benzo[b]furane **39d** et le phényltributylstannane en présence de Pd(0) (Schéma 109). Les proportions des produits de couplage obtenus figurent sur le schéma 109.

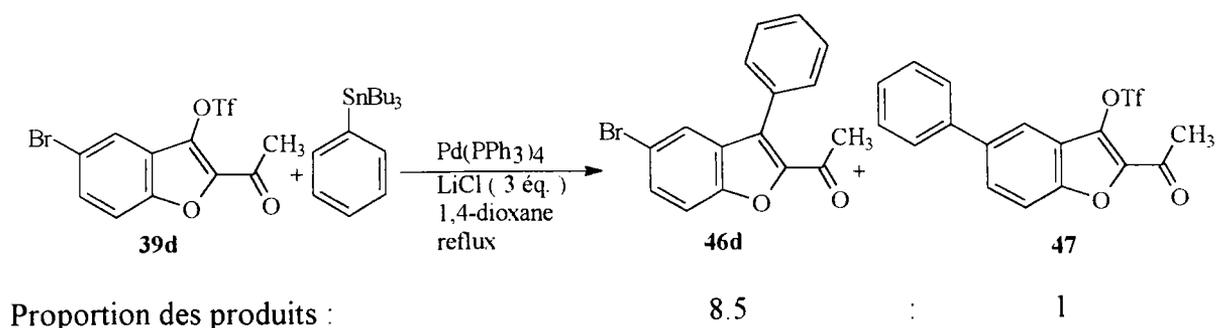
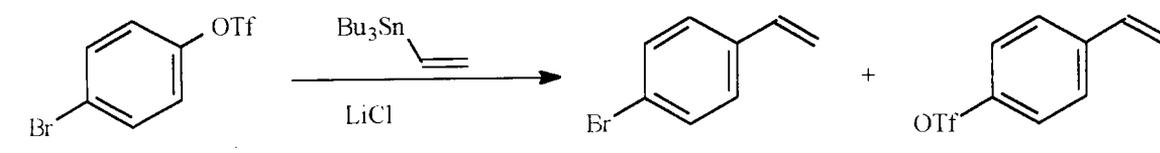


Schéma 109

Comme le montre le schéma 109, le couplage a lieu préférentiellement au niveau du groupe triflate. En théorie, la réactivité du -OTf est comparable à celle du -Br. Cependant, dans ce cas précis, nous avons un groupement chélatant (COCH₃) du palladium sur le C en α du carbone porteur du OTf qui va favoriser l'addition oxydative sur la liaison C-O du triflate.

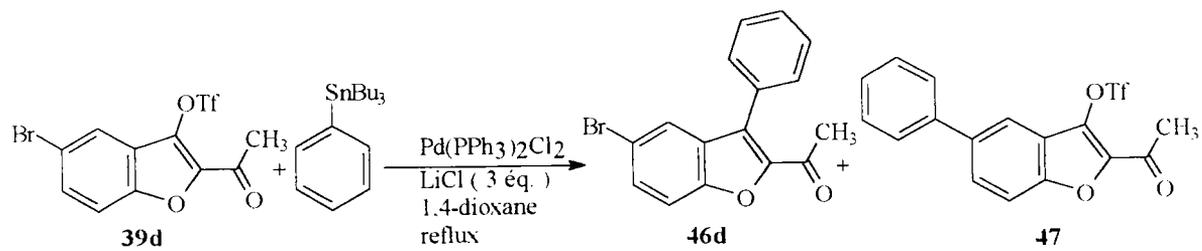
Farina et al. <93JOC(58)5434> ont remarqué que la sélectivité du groupement triflate par rapport au brome dépend du niveau de coordination du catalyseur (Schéma 110).



Catalyseur : Pd(PPh ₃) ₄ , dioxane	1	6
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , DMF	5	1

Schéma 110

Comme le montre le schéma 110, l'utilisation du Pd(II) permet de déplacer la sélectivité vers le groupe triflate. En combinant les deux effets, présence du groupement acétyle et utilisation du Pd(II), nous devrions encore augmenter la sélectivité du couplage au niveau du triflate. Afin d'étudier l'effet du catalyseur sur la sélectivité brome / triflate dans la réaction de couplage de Stille, nous avons donc également effectué le couplage entre le 2-acétyl-5-bromo-3-[(trifluorométhanesulfonyl)oxy]benzo[b]furane **39d** et le phényltributylstannane en utilisant Pd(PPh₃)₂Cl₂ comme catalyseur. Contrairement à Farina et al., nous avons conservé le même solvant ; en effet, le solvant est également un facteur clef au niveau de l'étape d'addition oxydative (Schéma 111).



Proportion des produits :	1	0
---------------------------	---	---

Schéma 111

Dans ces conditions, nous effectuons sélectivement le couplage au niveau du triflate : nous avons à la fois une coordination du catalyseur avec l'oxygène du triflate (§6.2.2.3) et une chélation du métal au niveau de l'acétyle.

Nous avons également étendu le couplage de Stille à deux stannanes hétérocycliques, à savoir le 2-(tributylstannyl)furane **42a** et le 2-(tributylstannyl)thiophène **42b**. Nous avons mis en réaction les triflates **39** avec le 2-(tributylstannyl)furane et le 2-(tributylstannyl)thiophène en respectant le protocole mis au point pour le couplage de ces dérivés avec le phényltributylstannane (Schéma 112).

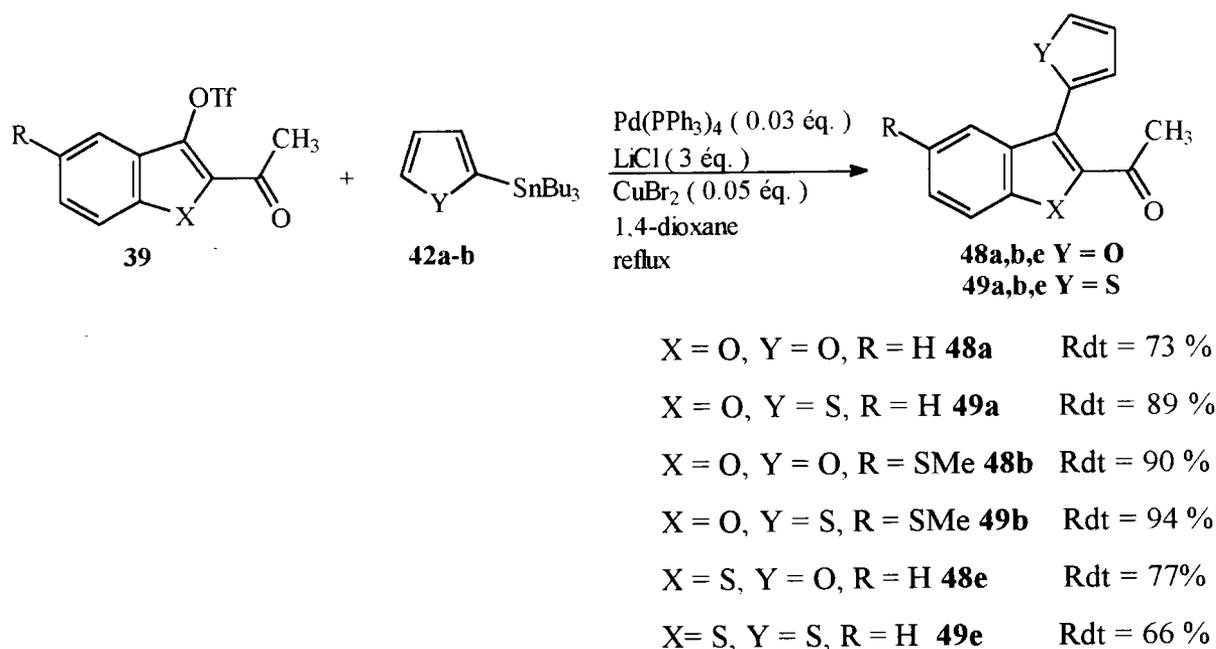


Schéma 112

7.2.3) Conclusion :

Les réactions de couplage croisé de type Stille ont, dans l'ensemble, donné des résultats satisfaisants. Nous avons, dans un premier temps, effectué essentiellement les couplages avec des aryltributylstannane (facilement accessibles) afin de déterminer les conditions optimales de réaction. Nous pourrions envisager de mettre en oeuvre des couplages avec des arylstannanes plus complexes ou avec différents stannanes allyliques.

L'inconvénient majeur de cette méthode est cependant la toxicité reconnue des dérivés de l'étain <89 MII>.

Afin de préparer les dérivés du benzo[b]-furane, -sélénophène, -thiophène et de l'indole substitués en position 3 (ou 2) par un système aromatique et de palier cette toxicité, nous avons étudié la réactivité des dérivés chlorés, bromés et des triflates dont nous disposons vis-à-vis des réactions de couplage de type Suzuki.

7.3) Réactions de couplage de Suzuki :

Cette méthode de couplage se base sur la formation d'une liaison carbone-carbone par couplage d'un organoboronique et d'un halogénure ou triflate d'aryle, en présence d'une base et d'un catalyseur à base de Pd.

7.3.1) Préparation des acides boroniques :

7.3.1.1) Synthèse de l'acide phénylboronique, de l'acide 2-méthoxyphénylboronique, de l'acide 2-thiométhoxyphénylboronique et de l'acide 2-formylphénylboronique 50a-d :

Ces différents acides boroniques **50a-d** ont été obtenus respectivement à partir du bromobenzène, du 2-méthoxybromobenzène, du 2-thiométhoxybromobenzène et de l'acétal de l'o-bromobenzaldéhyde <32JACS(54)4415>.

Une première étape d'échange entre le brome et le lithium est effectuée en utilisant le n-BuLi comme agent d'échange au sein du THF à -78°C. Le dérivé lithié est alors condensé avec le triéthylborate ; l'ester résultant est hydrolysé en milieu acide et conduit à l'acide boronique (Schéma 114). Dans le tableau n°10, nous avons fait figurer les rendements de synthèse des organoboroniques.

Les différents acides boroniques ont également été préparés par action du triéthylborate à -78°C sur les bromures d'arylmagnésien (Schéma 114).

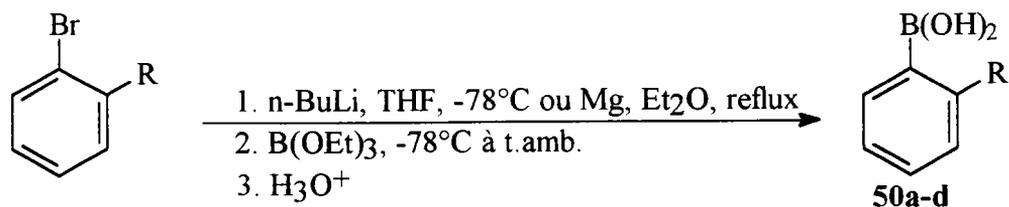
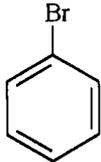
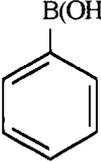
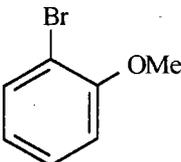
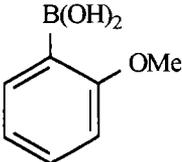
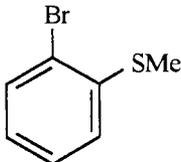
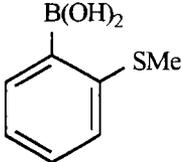
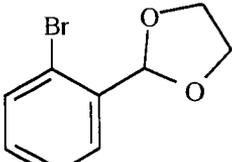
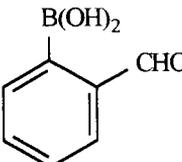


Schéma 114

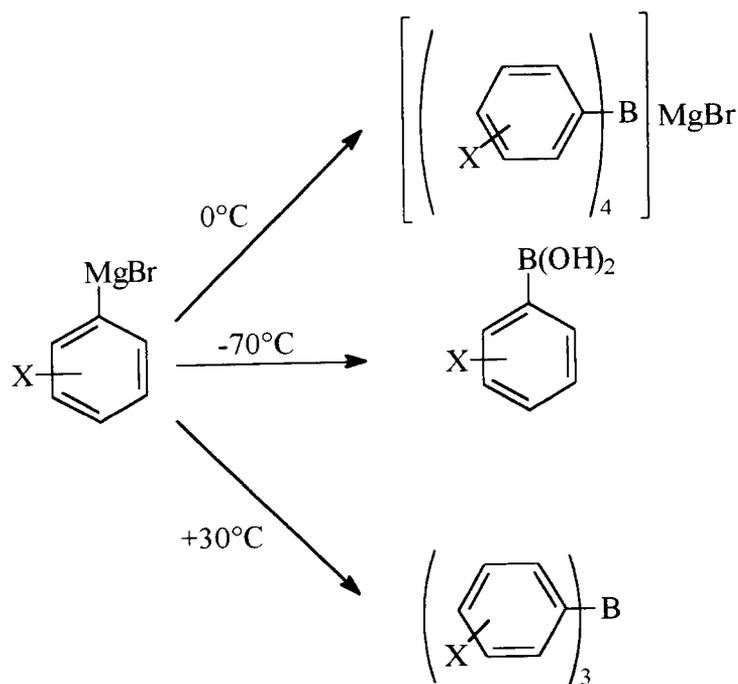
Tableau n° 10 : Résultats des synthèses des acides arylboroniques à partir des organolithiens

Dérivé bromé	Acide phénylboronique	Numéro de produit	Rendement (%)
		50a	51
		50b	76
		50c	87
		50d	54

Remarque :

Il est nécessaire de respecter la température de -78°C lors de l'addition du triéthylborate. En effet, il a été récemment montré que d'autres espèces se forment en fonction de la température lors de l'addition du triéthylborate sur les bromures de phénylmagnésium (Schéma 115).

Schéma 115 : Espèces formées lors de l'addition de triéthylborate en fonction de la température



X = -CH₃; -CF₃; -Cl; -OCH₃

7.3.1.2) Préparation de l'acide benzo[b]thiophène-3-boronique et de l'acide benzo[b]furane-3-boronique 51:

La même méthodologie qu'en 7.3.1.1) est employée pour la synthèse des acides hétérarylboroniques 51a-b (Schéma 116).

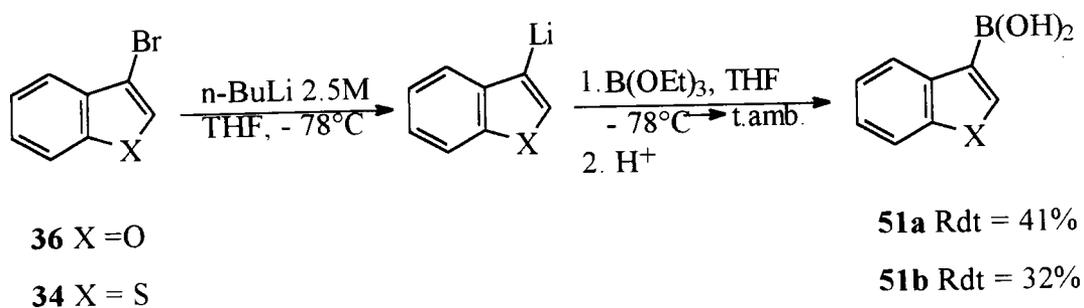


Schéma 116

7.3.1.3) Préparation de l'acide (2-pivaloylaminophényl)boronique 54 :

L'acide (2-pivaloylaminophényl)boronique 54 est préparé par ortho métallation du 2,2-diméthyl-N-phénylpropanamide 52, lui-même obtenu à partir de l'aniline <93T(49)49>

suivie de l'action du borate de triméthyle et d'une hydrolyse en milieu acide de l'ester résultant (Schéma 117).

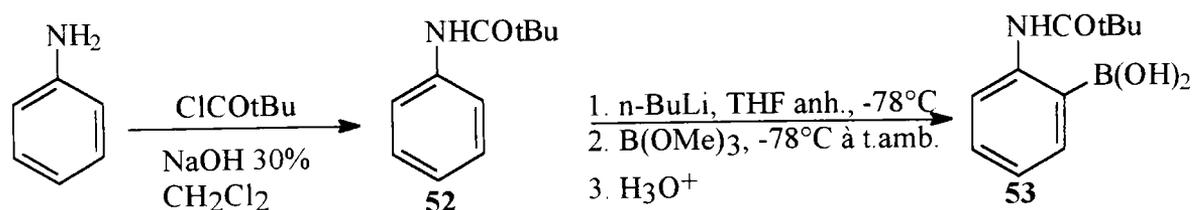
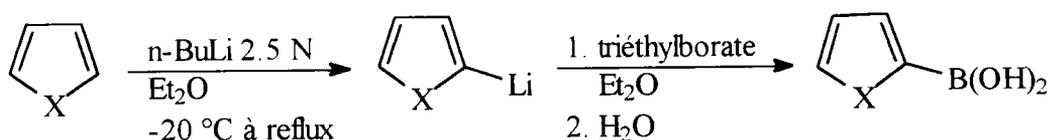


Schéma 117

L'acide (2-pivaloylaminophényl)boronique **53** est récupéré avec 53% de rendement. Le rendement moyen de cette réaction semblerait dû à une réaction parasite de protodéboronation <63CJC3081>.

7.3.1.4) Préparation des acides 2-thiophène, 2-furane et 2-sélénophène boroniques **54** :

Les acides 2-furane boronique **54a** <76BSC1999>, 2-thiophène boronique <63MI(21)239> **54b** et 2-sélénophène boronique **54c** <76BSC72> ont été préparés par une séquence lithiation-piégeage du lithien par le triéthylborate, hydrolyse, à partir du furane, du thiophène et du sélénophène respectivement (Schéma 118).



54a X = O Rdt = 44 %
54b X = S Rdt = 63 %
54c X = Se Rdt = 66 %

Schéma 118

7.3.2) Réactions de couplage de Suzuki :

Dans le but de développer la synthèse de benzo[b]-furanes, -sélénophènes et -thiophènes substitués en position 2 ou 3 par un groupe aryle, nous avons mis au point une méthode générale basée sur la réaction de couplage de Suzuki, catalysée par le palladium. Dans

les couplages de type de Suzuki, de nombreux facteurs interviennent : la base, le solvant, le catalyseur et la température de réaction ; il est nécessaire pour chaque substrat de déterminer les conditions optimales.

7.3.2.1) Entre les 3-chloro-2-formyl-benzo[b]-furane, -sélénophène et -thiophène et l'acide phénylboronique 26 :

Nous avons envisagé de coupler les différents « chloroformyles » **26** dont nous disposons (chapitre 5) avec l'acide phénylboronique dans les conditions usuelles de la réaction de Suzuki : 2 équivalents de base (Na_2CO_3 aq. 2N), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ comme catalyseur dans le toluène (Schéma 119).

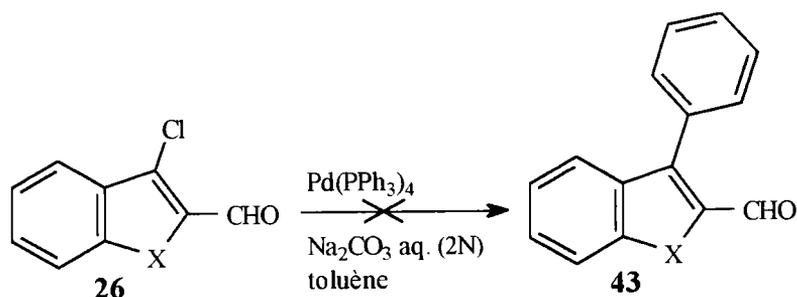


Schéma 119

Dans ces conditions de réaction, nous obtenons toujours les dérivés chlorés **26** de départ comme produits majoritaires à côté d'une petite quantité d'acide phénylboronique ; nous observons en fait uniquement une protodéboronation de l'acide phénylboronique.

Nous avons également effectué cette réaction en modifiant le solvant (utilisation de DME) ou en employant une base organique (la triéthylamine) sans observer d'amélioration.

Contrairement au couplage des dérivés chlorés avec les organostannanes, nous n'observons pas la formation du produit de couplage dans les conditions de la réaction de Suzuki.

Après l'échec de la réaction de couplage avec les dérivés chlorés, nous proposons maintenant le couplage croisé entre les dérivés bromés, plus réactifs, et différents acides boroniques.

7.3.2.2) Couplage entre les 3-bromo-2-formyl-benzo[b]furanes, -sélénophène et -thiophène 27 et des acides phénylboroniques diversement substitués :

En ce qui concerne les 3-bromo-2-formylbenzo[b]furanes, -sélénophène et -thiophène 27, les premiers essais, effectués en couplant ces dérivés avec l'acide phénylboronique, facilement accessible, ont permis de déterminer les conditions optimales pour créer la liaison carbone-carbone (Schéma 120).

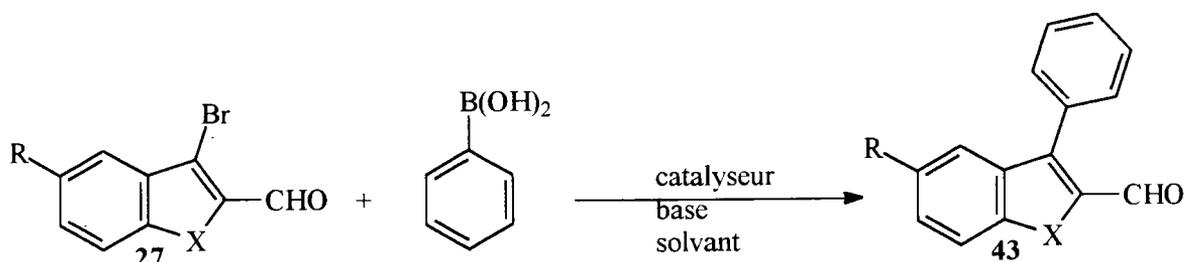
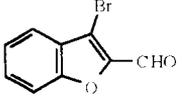
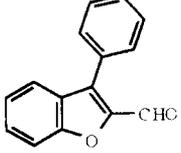
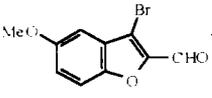
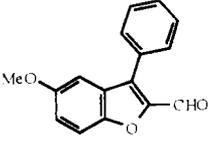
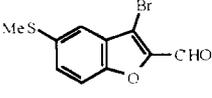
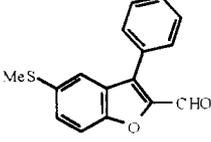
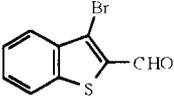
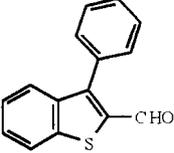
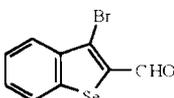
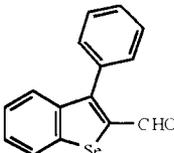
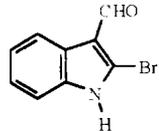
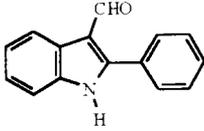


Schéma 120

7.3.2.2.1) Couplage croisé entre les dérivés bromés et l'acide phénylboronique :

La réaction de couplage croisé a été menée initialement en se plaçant dans les conditions mises au point par Suzuki. Ainsi, les dérivés bromés 27 sont chauffés au reflux du toluène en présence de deux équivalents de Na₂CO₃ 2N et de 3 mol% de Pd(PPh₃)₄. Les produits de couplage sont obtenus avec de bons rendements (variants de 65 à 87 %) mais nous observons une dégradation du catalyseur (apparition de Pd noir dans le milieu réactionnel) ainsi qu'une protodéboronation de l'acide phénylboronique (tableau n°11).

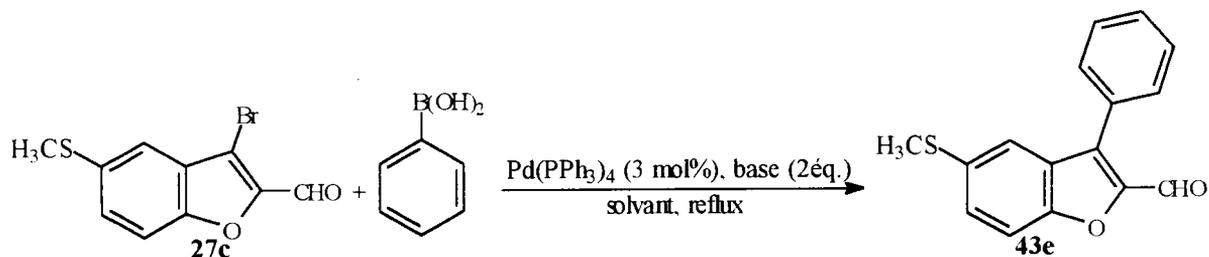
Tableau n°11 : Couplage entre les dérivés bromés et l'acide phénylboronique dans les conditions initiales de Suzuki

Dérivé bromé	Produit de couplage	Numéro de produit	Temps de réaction	Rendement (%)
		43a	8 h	80
		43b	12 h	65
		43e	7 h	66
		43c	8h	82
		43d	8 h	81
		44a	24 h	87

Nous avons alors voulu déterminer l'effet de la base et du solvant sur la réaction de couplage croisé d'un de nos dérivés bromés, le 3-bromo-2-formyl-5-thiométhoxy-benzo[b]furane **27c**, avec l'acide phénylboronique.

Comme nous le voyons dans le tableau n°12 les meilleurs rendements sont obtenus en utilisant Na_2CO_3 comme base et le diméthoxyéthane comme solvant ; cela revient en fait, à se placer dans les conditions de Gronowitz <84MI(23)120>. L'utilisation d'une base plus forte, l'hydroxyde de baryum n'a pas permis d'accéder au produit de couplage attendu.

Tableau n°12 : Effet de la base et du solvant sur la réaction de couplage croisé entre le 3-bromo-2-formyl-5-méthylthiobenzo[b]furane et l'acide phénylboronique

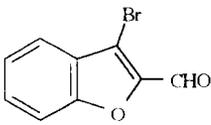
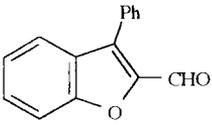
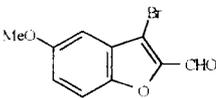
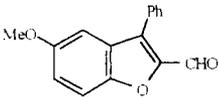
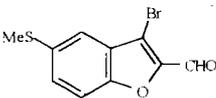
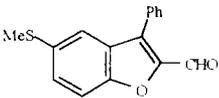
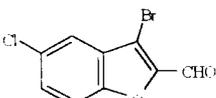
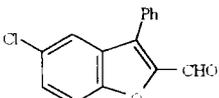
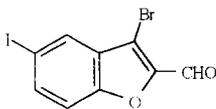
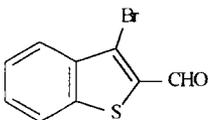
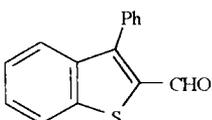
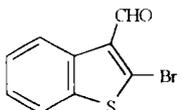
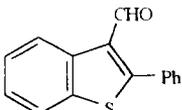
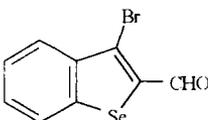
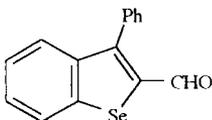
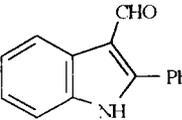


Base	solvant	Température °C	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
Na_2CO_3 2N	Toluène	110	7	65
Na_2CO_3 2N	DME	80	3	91
$\text{Ba}(\text{OH})_2$	Toluène	110	24	/
$\text{Ba}(\text{OH})_2$	DME	80	24	/

Nous avons alors envisagé le couplage des différents dérivés bromés dont nous disposions avec l'acide phénylboronique selon le processus de Gronowitz.

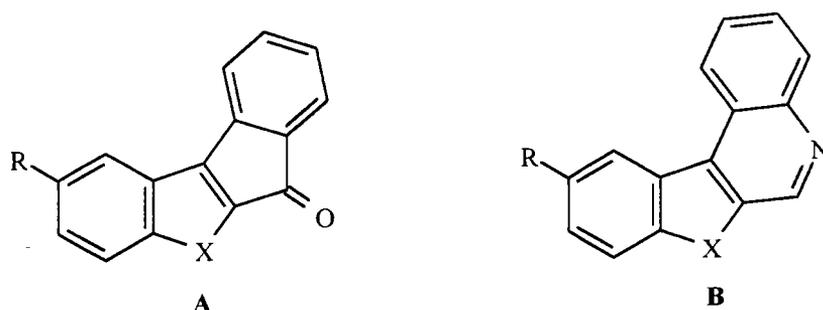
Comme le tableau n°13 le montre, la réaction entre les réactifs bromés bicycliques portant une grande variété de substituants (méthoxy, thiométhoxy, chloro) et l'acide phényl boronique conduit aux produits couplés avec de bons rendements (variant de 79% à 95%) (tableau n°13).

Tableau n°13 : Couplage entre les dérivés bromés 27 et l'acide phénylboronique selon le processus de Gronowitz

Dérivé bromé	Produit de couplage	Numéro du produit	Temps de réaction	Rendement (%)
		43a	4h	80
		43b	4h30	87
		43e	3h	91
		43h	2h15	85
	mélange complexe	/	10h	/
		43c	3h	82
		44b	3h	79
		43d	4 h	89
		44a	7 h	95

Les réactions de Suzuki avec l'acide phénylboronique conduisent aux produits couplés avec de bons rendements, exception faite du couplage avec le 3-bromo-2-formyl-5-iodobenzo[b]furane **27e**. Dans ce cas, nous obtenons un mélange complexe composé de produit couplé au niveau du brome, au niveau de l'iode, de produit dicouplé, de réactif et de produits de dégradation.

Théoriquement, vue la différence de réactivité entre l'iode et le brome, nous aurions dû récupérer majoritairement le composé correspondant au couplage au niveau de l'iode. Ces produits seront utilisés comme matières premières pour la préparation de systèmes tétracycliques de type 6H-benzo[b]indéno[1,2-d]-furan-6-one (-sélénophén-6-one ou -thiophén-6-one) **A** ou de benzohétéraryl[2,3-c]quinoléines **B**.



L'obtention de ces dérivés tétracycliques sera discutée ultérieurement (chapitre 8).

Dans les mêmes conditions réactionnelles, nous avons envisagé le couplage entre les 2-acétyl-3-bromo-benzo[b]thiophène et sélénophène avec l'acide phénylboronique (Schéma 121).

Schéma n°121 : Couplage entre les 2-acétyl-3-bromobenzo[b]thiophène ou -sélénophène et l'acide phénylboronique

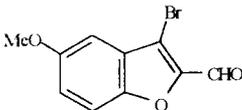
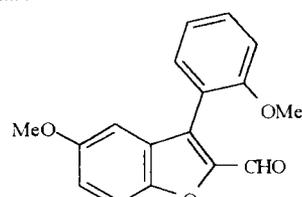
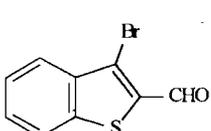
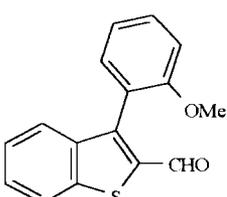
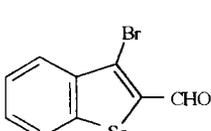
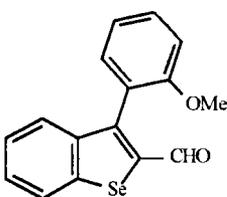
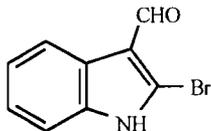
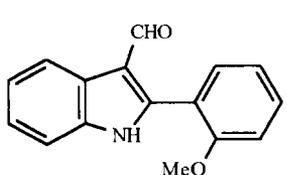
dérivé bromé	produit de couplage	numéro de produit	temps de réaction	rendement (%)
		46e	6 h	76
		46f	7 h	94

Devant les bons résultats obtenus lors de ces couplages, nous avons étendu la réaction à des acides phénylboroniques diversement substitués.

7.3.2.2.2) Couplage croisé entre l'acide 2-méthoxyphénylboronique 50b et les dérivés bromés :

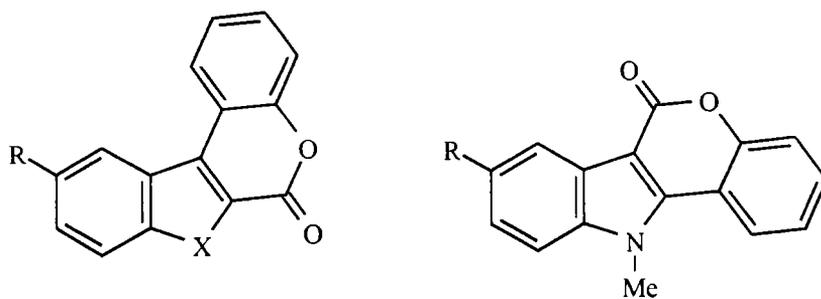
Dans les mêmes conditions que précédemment (Pd(PPh₃)₄ 3 mol %, DME, 2 équivalents de Na₂CO₃ 2N), nous avons effectué le couplage entre différents dérivés **27** et **61** présentant le motif β-bromo-acroléine et l'acide 2-méthoxyphénylboronique **50b**. Les résultats sont rassemblés dans le tableau n°15.

Tableau n°15 : Couplage entre les dérivés « bromoformylés » 27 et 61 et l'acide 2-méthoxyphénylboronique 50b

Dérivé bromé	Produit obtenu	Numéro de produit	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
		55a	4	97
		55b	5	91
		55c	4h30	60
		56a	7h	76

Quelle que soit la nature de l'hétéroatome du cycle B, nous obtenons les produits couplés avec de bons rendements.

Ces produits de couplage sont des intermédiaires intéressants pour la synthèse de lactones tétracycliques de type C.



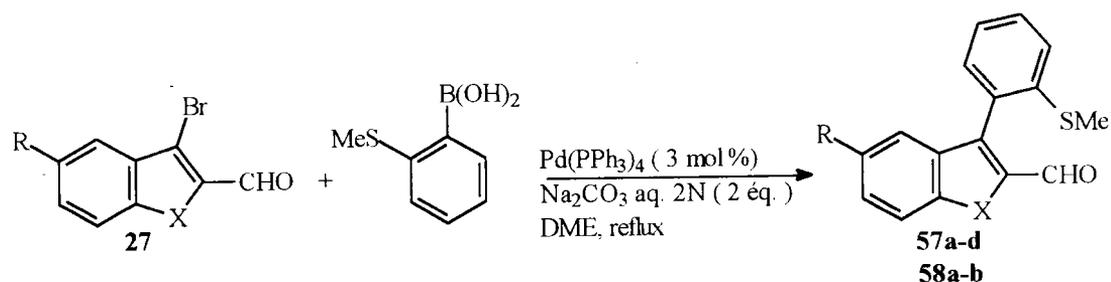
C

7.3.2.2.3) Couplage croisé entre l'acide 2-méthylthiophénylboronique

boronique 50c et les dérivés bromés 27, 61:

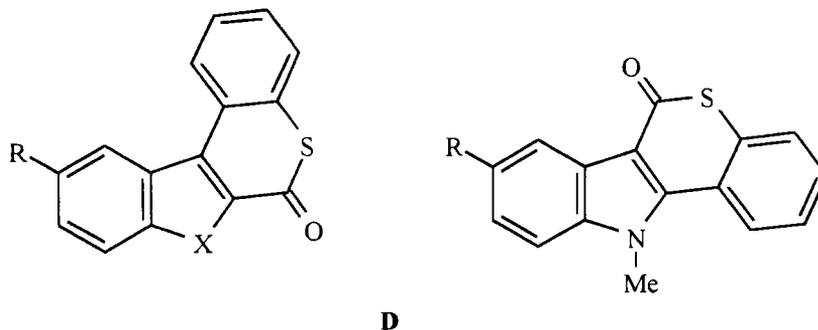
Dans les conditions modifiées de Suzuki (modification de Gronowitz) mais en présence d'acide 2-méthylthiophénylboronique 50c, nous obtenons les produits couplés avec de bons rendements (Schéma 122).

Schéma n°122 : Couplage entre les dérivés « bromoformylés » 27, 61 et l'acide 2-méthylthiophénylboronique 50c



Dérivé bromé	Produit obtenu	Numéro de produit	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
		57d	3h15	68
		57a	4h	81
		57b	3h	69
		57c	3h15	79
		58a	6h	71

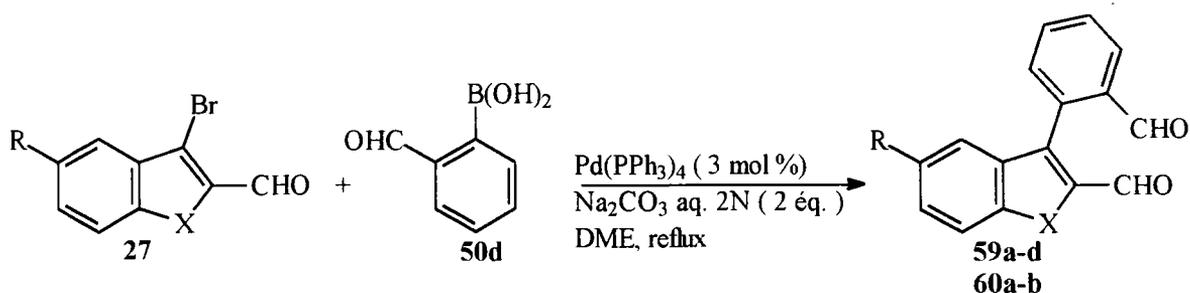
Nous avons envisagé le couplage entre l'acide 2-méthylthiophényl boronique et les différents « bromoformyles » en vue de préparer l'acide correspondant, précurseur direct par simple cyclisation de thiolactones tétracycliques de type **D**.

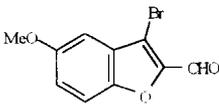
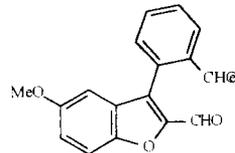
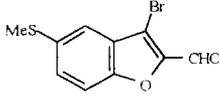
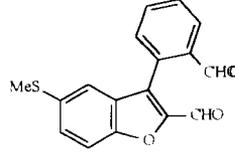
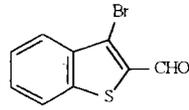
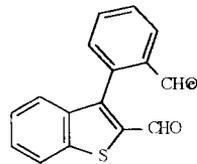
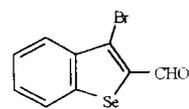
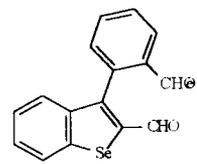
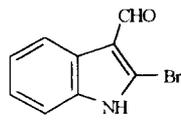
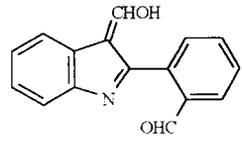
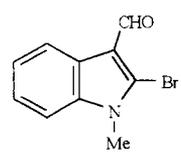
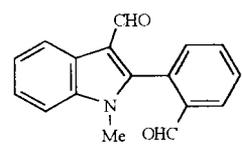


7.3.2.2.4) Couplage croisé entre l'acide 2-formylphénylboronique **50d** et les dérivés bromés **27** :

La réaction de couplage entre l'acide 2-formyl-phénylboronique **50d** et différents « bromoformyles » **27**, permet d'accéder à de nombreux dialdéhydes, intermédiaires intéressants dans la réaction de Mc Murry. Le couplage est effectué dans les conditions usuelles, c'est-à-dire en présence de deux équivalents de Na_2CO_3 2N comme base, de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ comme catalyseur dans le DME. Les produits de couplage ont été obtenus avec de bons rendements comme le montre le schéma 123 .

Schéma n°123 : Couplage entre les dérivés « bromoformylés » **27** et l'acide 2-formylphénylboronique **50d**



Dérivé bromé	Produit obtenu	Numéro de produit	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
		59a	3	87
		59b	4h30	89
		59c	3h30	72
		59d	4h30	86
		60a	7h	83
		60b	6h	43

Les essais réalisés aux dépens du 2-bromo-3-formyl-indole ont abouti, non pas à la formation du dialdéhyde attendu, mais au dérivé totalement conjugué. Le dérivé formé est stabilisé par liaison hydrogène entre l'hydrogène de l'énol et l'oxygène de l'aldéhyde (Schéma 124).

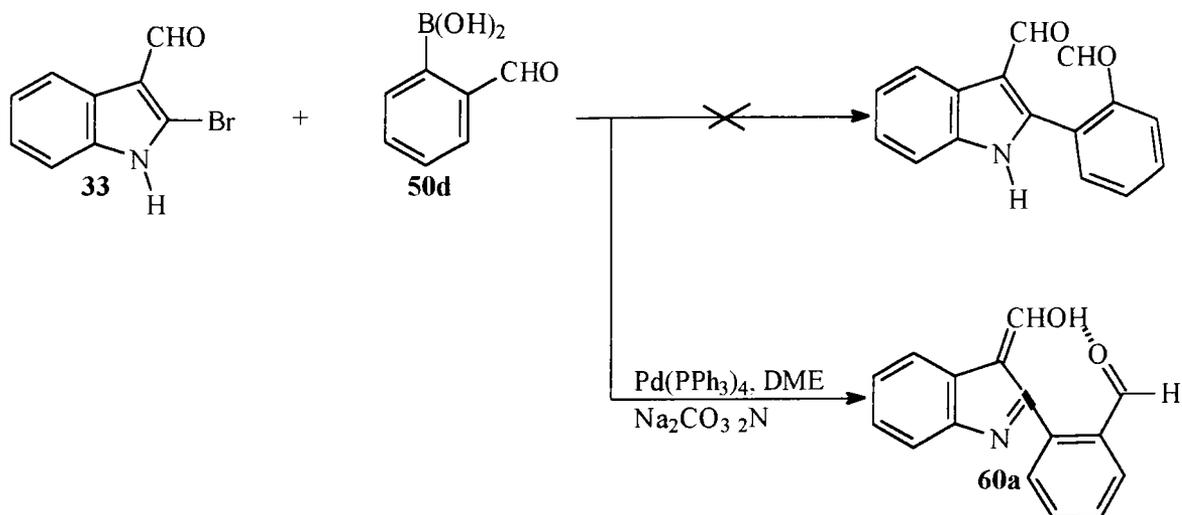


Schéma 124

Le schéma 125 met en évidence la possibilité de délocalisation de la double liaison

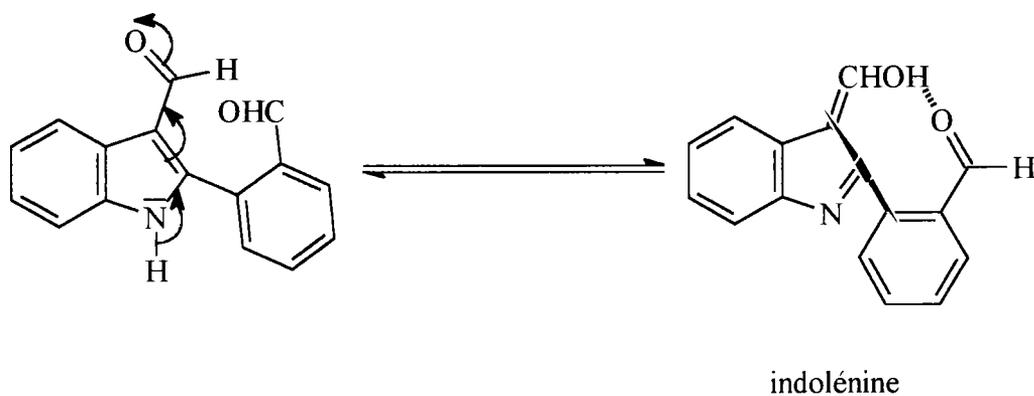


Schéma 125

Le spectre de RMN¹H permet de déterminer sans ambiguïté la structure du produit de couplage:

- disparition du singulet large de l'hydrogène du groupe NH (échangeable par D₂O) ;
- apparition d'un doublet correspondant à un H à 6.41 ppm (H de type éno) ;
- l'hydrogène du OH de l'éno apparaît sous forme d'un doublet à 6.85 ppm (échangeable par D₂O) ;

- le déplacement chimique du CHO restant est de 10.33 ppm dans le cas de ce composé alors qu'il est de 9.86 ppm dans le cas du dérivé correspondant où le NH est protégé. Ce déblindage est caractéristique de la présence d'une liaison hydrogène.

La forme correspondant à la délocalisation de la double liaison du cycle indolique est favorisée par la liaison hydrogène entre l'hydrogène de l'éno ainsi formé et l'oxygène de l'aldéhyde. En

effet, si le substituant en position 2 sur l'indole est un phényle (Schéma 126), nous n'observons plus cette forme obtenue par prototropie.

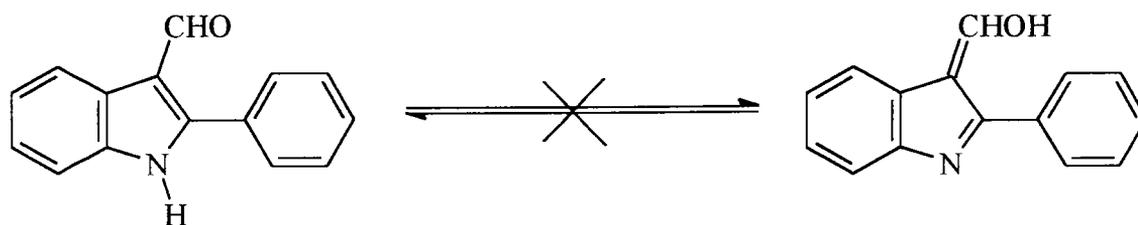


Schéma 126

Afin d'éviter la formation de ce dérivé, nous avons envisagé la protection de l'azote en position 1 du 2-bromo-3-formyl-indole. Plusieurs groupements protecteurs sont couramment employés. Les groupements $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{Ph}$ et $-\text{CH}_3$ sont les plus souvent utilisés.

Notre choix s'est porté sur le groupement méthyle, facile à introduire. Le 2-bromo-3-formyl indole **33** est, dans un premier temps, transformé en son sel de sodium par action, à froid, d'hydruure de sodium puis, N-méthylé par addition d'iodure de méthyle (Schéma 127).

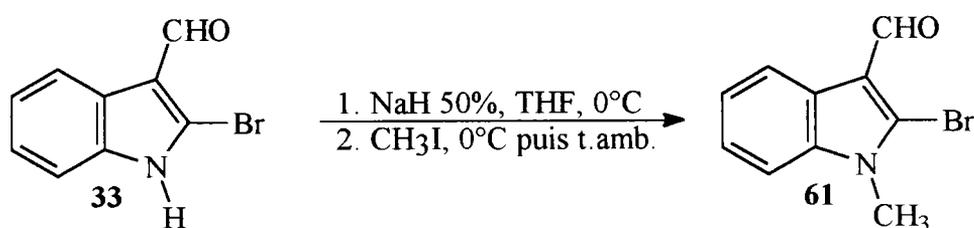


Schéma 127

Le composé N-méthylé **61** est obtenu quantitativement.

Le couplage entre le dérivé azoté N-méthylé **61** et l'acide 2-formyl-phénylboronique **50d** permet, dans des conditions similaires à celles employées lors du couplage du dérivé azoté non N-méthylé, la préparation, avec un rendement moyen, du dialdéhyde (Schéma 128).

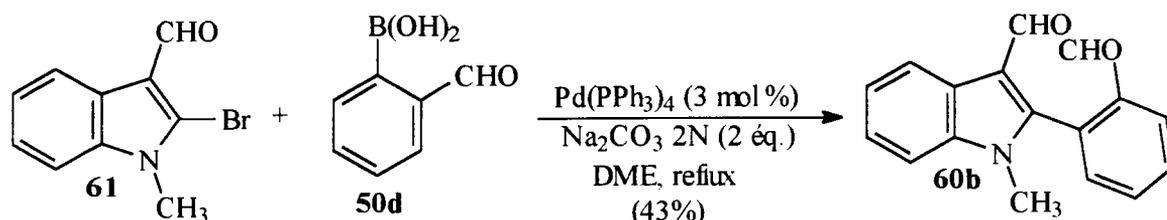
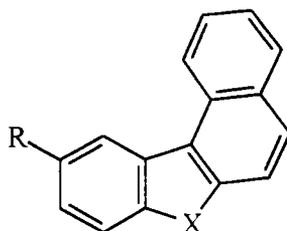


Schéma 128

Les dialdéhydes **59a-d** et **60**, préparés par réaction de couplage, seront soumis aux conditions de réaction de Mc Murry et pourront ainsi conduire aux tétracycles **F**.

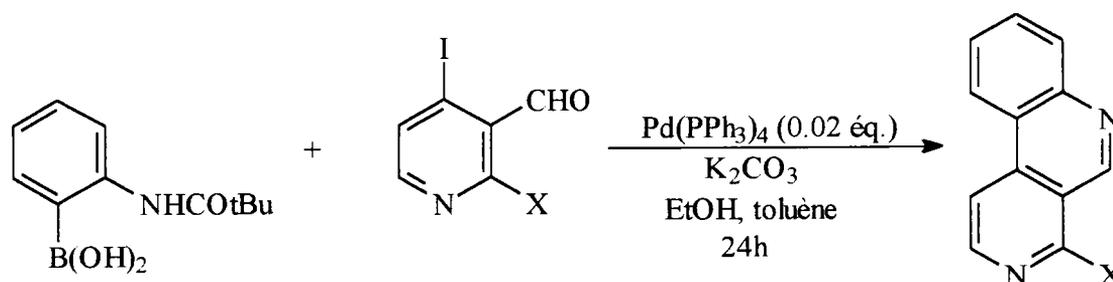


F

7.3.2.2.5) *Couplage avec l'acide (2-pivaloylaminophényl)boronique :*

a) Introduction :

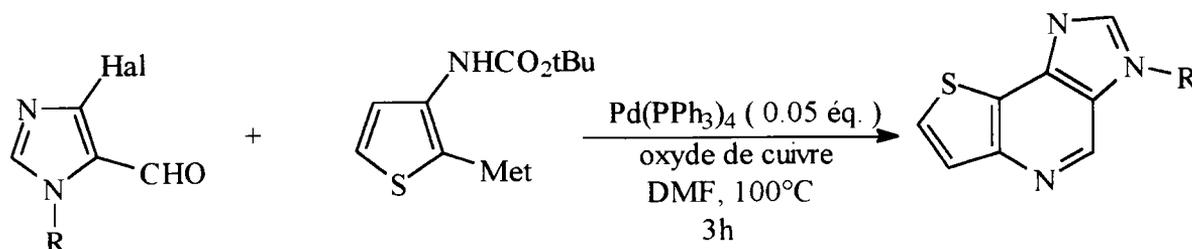
De nombreux auteurs dont Quéguiner et al. <95JCS(P1)979 > ont décrit la formation d'hétérocycles tricycliques contenant un cycle pyridinique par couplage, catalysé par le Pd(0) entre un dérivé « haloformylé » et l'acide (2-pivaloylaminophényl)boronique, suivi d'une cyclisation entre -CHO et NHCOtBu in situ (Schéma 129).



X = F (71%), X = Cl (94%), X = CONPrⁱ₂ (83%).

Schéma 129

Récemment, Gronowitz et al. <97MI(3)7> ; <94JHC(31)1116> ; <94JHC(31)641> ont utilisé une méthodologie similaire mettant en jeu un organostannane ou un organoboronique afin de préparer plusieurs tricycles biologiquement intéressants (Schéma 130).



Met = SnMe₃ ; B(OH)₂

Schéma 130

L'aromatisation est effectuée par réaction avec de l'acide chlorhydrique dilué lorsque celle-ci ne se produit spontanément.

b) Réactions de couplages :

Lorsque nous avons réalisé le couplage entre nos dérivés « bromoformylés » **27**, **61** et l'acide (2-pivaloylaminophényl)boronique **53**, dans les conditions décrites par Quéguiner et al. <95JCS(P1)979 >, nous avons obtenu majoritairement les dérivés couplés mais non cyclisés **62**. La cyclisation subséquente n'a pas eu lieu (Schéma 131).

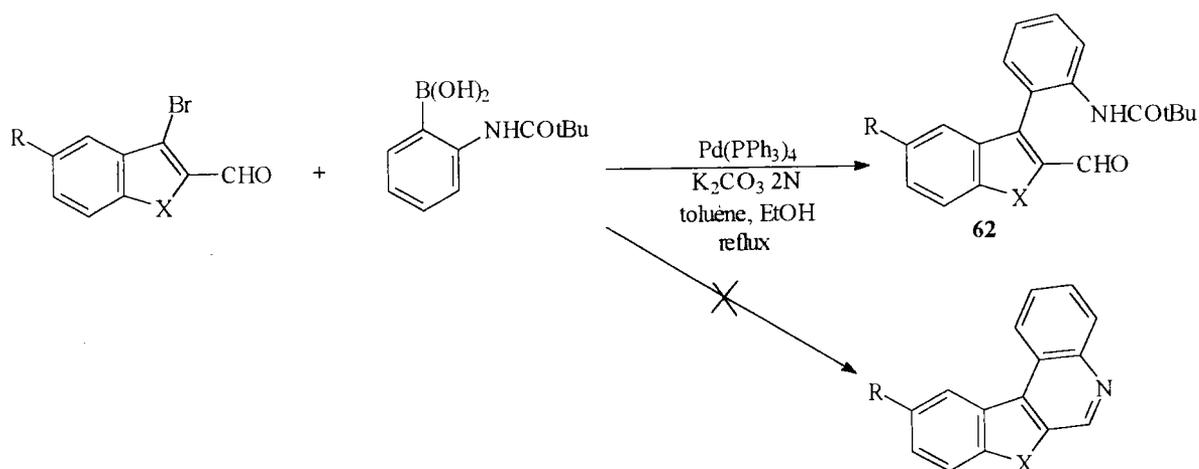


Schéma 131

Cette synthèse a été appliquée aux différents « bromoformyles » et les résultats sont résumés dans le tableau n° 16.

Tableau n°16 : Couplage entre les dérivés « bromoformylés » **27, **61** et l'acide (2-pivaloylaminophényl)boronique **50d****

Bromoformyle	Produit obtenu	Numéro de produit	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
		62a	8 h	79
		62b	7 h	98
		62c	4h15	79
		63b	7h	55

La cyclisation des composés issus du couplage sera décrite ultérieurement, dans la partie consacrée à la préparation des composés tétracycliques (chapitre 8).

Afin d'effectuer le couplage et la cyclisation en une étape, nous avons envisagé de modifier les conditions opératoires. Ainsi, le couplage a été effectué en employant l'hydroxyde de baryum comme base, à la place du carbonate de potassium, dans le toluène : dans ces conditions, nous obtenons un mélange de produit cyclisé et de produit non cyclisé (Schéma 132).

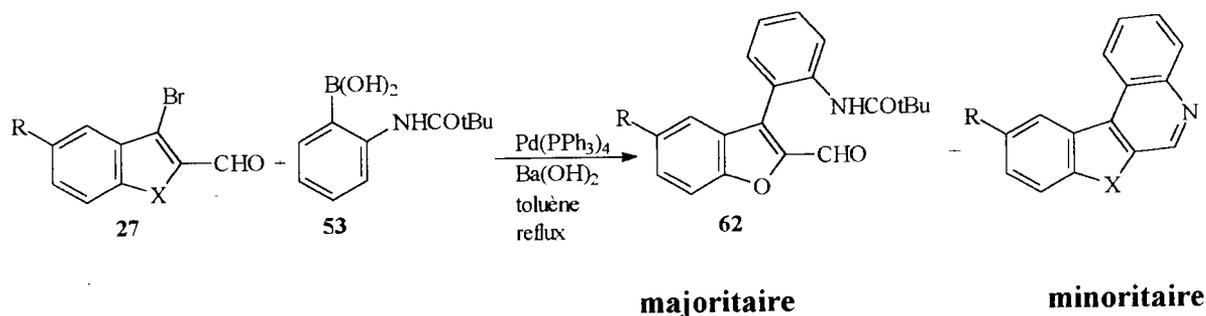


Schéma 132

Le 3-bromobenzo[b]thiophène **34**, mis en réaction avec l'acide (2-pivaloylaminophényl)boronique **53** en présence de carbonate de potassium et de tétrakis-triphénylphosphine palladium(0) au reflux du toluène permet d'accéder au produit de couplage **64** avec 85% de rendement (Schéma 133).

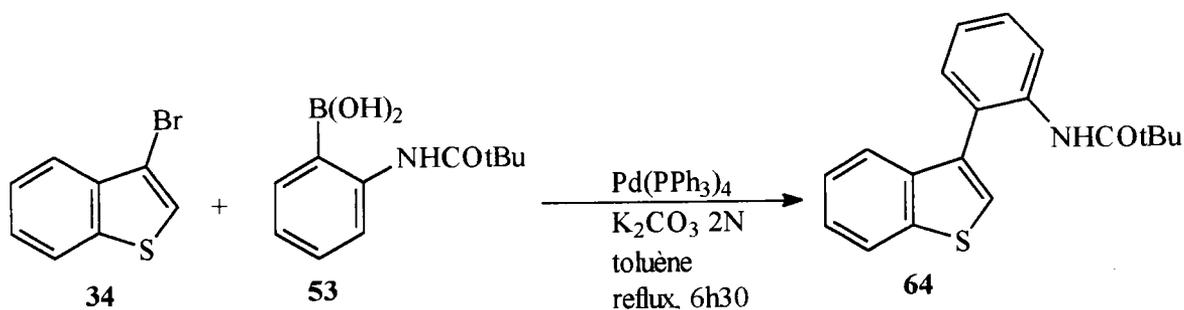


Schéma 133

7.3.2.2.6) Couplage entre les dérivés bromés **27**, **61** et des acides hétéroaryl boroniques :

Les réactions de Suzuki faisant intervenir un acide hétéroaryl boronique, notamment des acides 2-furyl boroniques <92MIC60>, <91T(32)5881>, <88JOC(53)2052> et des acides 2-thiényl boroniques <86CCA(59)313>, <MI(23)120 >, <94JCS(CC)2085> sont largement décrites dans la littérature.

De nombreux couplages mettant en jeu des acides hétéroaryl boroniques sont effectués selon le processus de Gronowitz.

Gronowitz et al. ont en effet montré que la réaction parasite de protodéboronation des acides hétéroaryl-boroniques, sous les conditions de Suzuki, peut être supprimée en remplaçant le toluène par du diméthoxyéthane (DME).

Ces conditions de couplage (utilisation de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ comme catalyseur, d'une solution aqueuse de Na_2CO_3 , comme base au reflux du DME) se sont révélées les plus efficaces lors de la réaction des différents « bromoformyles » **27** avec les acides furanyl- **54a** et thiényl-boroniques **54b**. Quelques essais de couplage ont également été réalisés avec l'acide sélényl-boronique **54c**.

Nous avons ainsi pu accéder à une grande variété de benzo[b]-furanes, -sélénohènes et -thiophènes, fonctionnalisés en position 3 par un hétérocycle (Schéma 134).

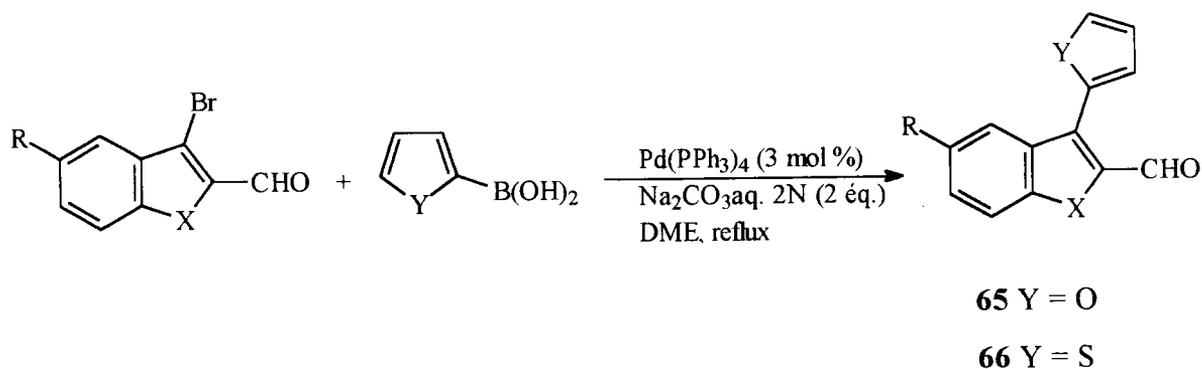
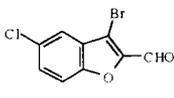
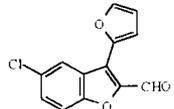
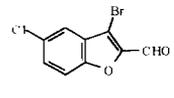
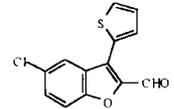
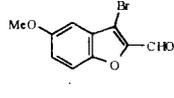
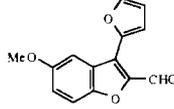
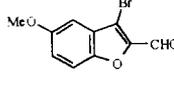
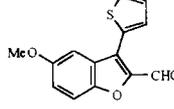
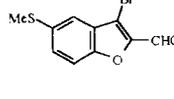
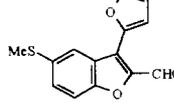
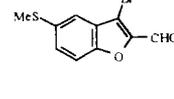
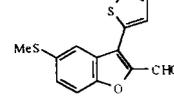
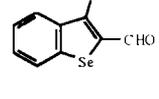
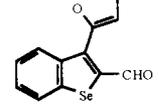
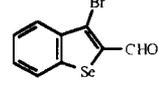
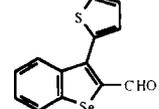


Schéma 134

Les différents produits sont répertoriés dans le tableau n°17.

Tableau n°17 : Couplage entre les dérivés bromés 27, 61 et les acides furanyl et thiényl boroniques

Bromoformyl	Produit obtenu	Numéro de produit	Temps de réaction	Rendement (%)
		65a	2h30(12h)	89(58)
		66a	3h30	84
		65b	3h15(14h)	81(50)
		66b	3h(14h)	83(38)
		65c	4h30(14h)	84(56)
		66c	3h(12h)	77(47)
		65d	6h	81
		66d	3h15(8h)	89(48)

Entre parenthèses, nous avons fait figurer les rendements obtenus lorsque la réaction de couplage est effectuée au reflux du toluène. Comme nous pouvions le prévoir d'après les données de la littérature, une importante protodéboronation de l'acide aryl-boronique hétérocyclique **54** a lieu. 1.1 équivalent d'acide aryl-boronique hétérocyclique ne suffit pas pour que la réaction soit totale.

Comme le montre le tableau n°17, les réactions de couplage selon le processus de Gronowitz ont donné, dans l'ensemble, des résultats satisfaisants. Les produits obtenus peuvent être les

précurseurs de dérivés tétracycliques intéressants, notamment des composés de type **A** ou **B** (Schéma 135).

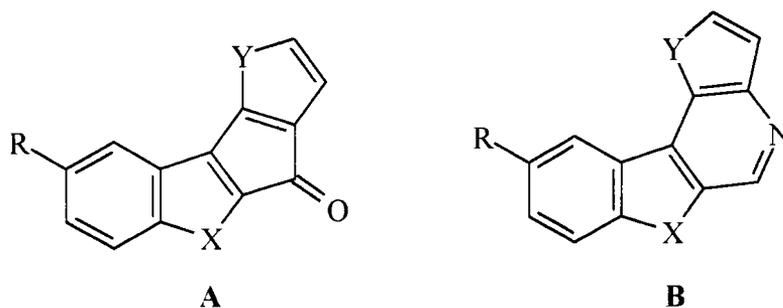


Schéma 135

L'obtention des tétracycliques de type **A** ou **B** sera discutée ultérieurement (Chapitre 8).

Dans les mêmes conditions réactionnelles, nous avons envisagé le couplage entre les 2-acétyl-3-bromo-benzo[b]-sélénophène et -thiophène et les acides hétéroaryl boroniques (tableau n°18).

Tableau n° 18 : Couplage entre les 2-acétyl-3-bromobenzo[b]-sélénophène et -thiophène et les acides hétéroaryl boroniques

Dérivé bromé	Produit de couplage	Numéro de produit	Rendement (%)
		49a	78
		48f	91
		49f	94

7.3.2.3) Couplage entre un triflate aromatique et un acide aryl boronique :

7.3.2.3.1) Réaction de Suzuki sur les 3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]benzo[b]furane, -sélénophène et -thiophène 36a-c :

a) Introduction :

La difficulté inhérente à ce type de couplage est la faible vitesse de l'étape de transmétallation due à la faible nucléophilie des groupes organiques sur le bore.

Suzuki et al. <93JOC(58)2201> ont montré que les conditions optimales pour réaliser le couplage entre un triflate d'aryle et un acide aryl-boronique sont l'utilisation d'une base minérale (K_3PO_4) dans le dioxane en présence de 2.5 mol% de $Pd(PPh_3)_4$ comme catalyseur. L'addition de 1.1 équivalent de bromure de potassium permet d'éviter la décomposition du catalyseur. Le chlorure de lithium ou l'iodure de potassium se sont révélés moins efficaces <93JOC(58)2201>.

b) Couplage avec les 3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]benzo[b]-furane, -sélénophène et -thiophène **36a-c** :

Nous avons, pour notre part, appliqué cette procédure au couplage entre les 3-[trifluorométhylsulfonyl]oxybenzo[b]-furane, -sélénophène et -thiophène **38a-c** et l'acide phényl boronique **50a** (Schéma 136).

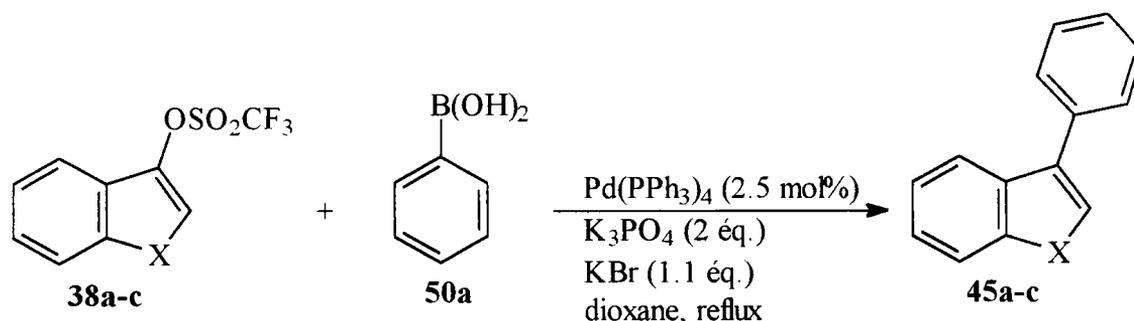


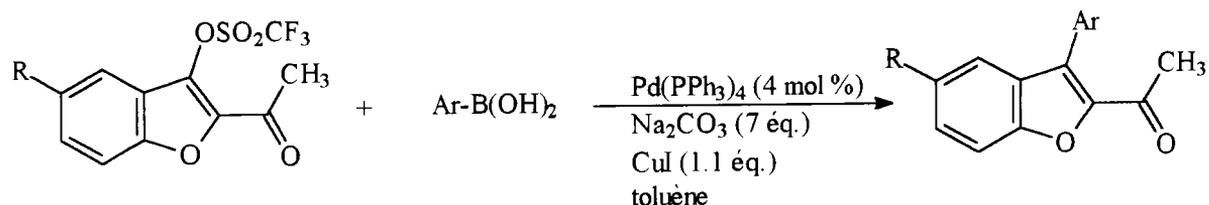
Schéma 136

Ces conditions de couplage n'ont permis d'accéder aux 3-phénylbenzo[b]-furane, -thiophène et sélénophène qu'avec de faibles rendements (< 25%). Nous avons alors décidé d'utiliser les conditions modifiées de Rea et al. <96JCS(P1)2591> pour effectuer les couplages entre les triflates **39** et différents acides boroniques.

7.3.2.3.2) Réaction de Suzuki sur les 2-acétyl-3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]benzo[b]furanes 39 :

Les dérivés triflates **39** sont couplés avec 3 équivalents de différents acides aryl-boroniques **54a-b** selon les conditions modifiées de Rea et al. <96JCS(P1)2591> . La réaction de couplage est réalisée au reflux du toluène en présence d'une quantité catalytique

de Pd(PPh₃)₄ (4 mol%), de 7 équivalents de Na₂CO₃ et de 1.1 équivalent d'iodure de cuivre (Schéma 137).



39

46 Ar = phényl

48 Ar = 2-furyl

49 Ar = 2-thiényl

Schéma 137

Les réactions ont lieu à une température de 100°C.

Les produits obtenus sont rassemblés dans le tableau n°19.

Tableau n°19 : Couplage entre les 2-acétyl-3-[(trifluorométhylsulfonyl)oxy]benzo[b]furanes et des acides aryl boroniques :

Triflate	Acide aryl boronique	Numéro de produit	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
		46a	4	72
		48a	1h45	57
		49a	4h30	71
		46c'	2	98(48)
		49c	5	69(37)

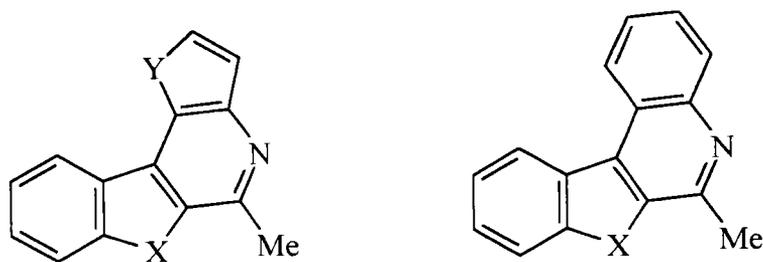
Entre parenthèses figure le rendement de la réaction lorsque celle-ci est effectuée dans les conditions classiquement employées pour coupler un triflate d'aryle et un acide boronique

(1.1 éq. d'acide aryl-boronique, 0.03 éq. de Pd(PPh₃)₄, 2.5 éq. de K₂CO₃ 2N, 3 éq. de LiCl, au reflux du toluène).

Les produits de couplage **46-48-49** sont obtenus avec des rendements satisfaisants en utilisant la méthode décrite par Rea et al. <96JCS(P1)2591>. Cependant, cette méthodologie présente l'inconvénient de nécessiter trois équivalents d'acide aryl-boronique. Des essais réalisés avec 1.1 équivalent d'acide aryl-boronique ont montré que cette quantité d'organométallique ne suffit pas pour que la réaction soit totale. En effet, nous observons une importante déboronation dans le toluène. Nous pourrions envisager d'effectuer cette réaction de couplage dans le DME, solvant dans lequel la protodéboronation est moins importante, tout comme nous l'avons fait avec les dérivés bromés.

Ces produits de couplage, par suite de la présence sur le sommet 2 d'un groupe acétyle, possèdent un potentiel de synthèse important.

Nous les avons notamment utilisés pour la préparation de dérivés tétracycliques de type **E** (chapitre 8).



7.4) Réactions de couplage de Heck

Cette méthode se base sur la formation d'une liaison C-C par couplage, catalysé par le Pd(II) entre un dérivé halogéné ou un triflate aromatique ou vinylique et une double liaison.

En ce qui nous concerne, nous avons employé comme éthylénique, l'acrylate de méthyle ainsi que l'alcool allylique. Ces éthyléniques ont été couplés avec les 3-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]benzo[b]furanes, -thiophène et -sélénophène **38a-c** ainsi qu'avec leurs analogues bromés en position 3 **34-36**.

7.4.1) Réactions de couplage de l'acrylate de méthyle :

7.4.1.1) Avec les 3-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]benzo[b]furane, -thiophène et -sélénophène **38a-c** :

La réaction de couplage entre les 3-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]benzo[b]furane, -thiophène et -sélénophène **38** et l'acrylate de méthyle permet d'accéder aux (E)-3[benzo[b]furan-3-yl]acrylate de méthyle, (E)-3[benzo[b]thiophén-3-yl]acrylate de méthyle, (E)-3[benzo[b]sélénophén-3-yl]acrylate de méthyle **67a-c**, dérivés pouvant être engagés dans des réactions de Diels-Alder.

Afin de déterminer les conditions optimales de couplage, nous avons effectué de nombreux essais en choisissant le 3-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]benzo[b]furane **38a** comme partenaire de couplage. Seules deux tentatives ont permis de récupérer le produit attendu :

- Pd(OAc)₂ comme catalyseur, PPh₃ comme ligand, la triéthylamine comme base au reflux du DMF,

- PdCl₂(PPh₃)₂ comme catalyseur, la triéthylamine comme base, au reflux du DMF < 93S735 >.

Le produit de couplage n'est cependant pas obtenu avec de bons rendements (Schéma 138 et tableau n°20).

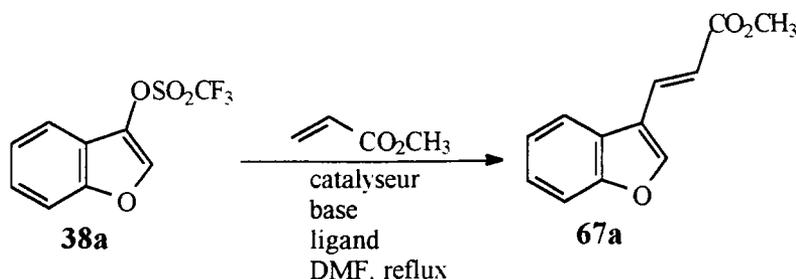


Schéma 138



Tableau n° 20 : Couplage entre le triflate oxygéné 38a et l'acrylate de méthyle

Numéro de produit	Catalyseur	Ligand	Base	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
67a	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	/	Et ₃ N	22	37
67a	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Et ₃ N	22	32

Le composé de configuration E est obtenu majoritairement.

Nous avons alors étendu la réaction de couplage avec l'acrylate de méthyle aux analogues soufré et sélénié en nous basant sur les résultats obtenus avec le dérivé oxygéné.

Les triflates soufré et sélénié **38b** et **38c** sont mis en réaction avec :

- PdCl₂(PPh₃)₂ comme catalyseur (0.02 éq.),
- la triéthylamine comme base (2.7 éq.),
- le DMF comme solvant (Schéma 139).

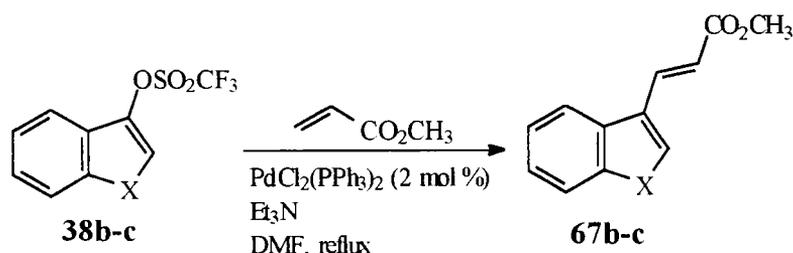


Schéma 139

Ces conditions ont permis d'obtenir les analogues soufré et sélénié avec des rendements moyens comme le montre le tableau n°21 .

Tableau n°21 : Couplage entre les triflates soufrés et séléniés et l'acrylate de méthyle

X	Numéro de produit	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
S	67b	24h	39
Se	67c	24h	24

Les rendements moyens obtenus lors des réactions de couplage avec l'acrylate de méthyle à pression atmosphérique nous ont poussé à envisager la réalisation de cette réaction sous pression, dans un tube scellé. En effet, des auteurs ont montré que que la réaction de Heck

était accélérée sous pression. Nous n'avons cependant pas observé d'amélioration des rendements en travaillant sous pression.

7.4.1.2) Couplage avec le 3-bromobenzo[b]furane **36**, et le 3-bromobenzo[b]thiophène **34** :

Afin de comparer la réactivité entre le groupement trifluorométhanesulfonyloxy et le brome vis-à-vis des réactions de couplage de Heck avec l'acrylate de méthyle, nous avons remplacé les 3-{[(trifluorométhyl)sulfonyl]oxy}benzo[b]furane, -thiophène **38a-b** par les dérivés bromés en position 3 **34**, **36** (Schéma 140).

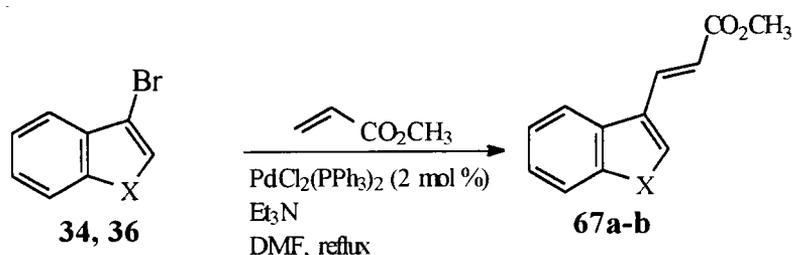


Schéma 140

Les produits de couplage **67a** (X = O) et **67b** (X = S) sont obtenus avec 72 et 83% de rendement respectivement. Le dérivé bromé est donc plus réactif vis-à-vis de l'acrylate de méthyle, en présence de Pd(II), que le triflate correspondant.

Devant le succès des réactions de couplage avec l'acrylate de méthyle, nous avons envisagé l'utilisation d'un autre éthylénique : l'alcool allylique.

7.4.2.) Avec l'alcool allylique :

7.4.2.1) Introduction :

L'alcool allylique est un partenaire intéressant dans les réactions de couplage de Heck. En effet, cet éthylénique réagit, en présence de Pd avec un triflate aromatique pour conduire, selon les conditions réactionnelles, soit à un alcool allylique soit à un aldéhyde (Schéma 141).

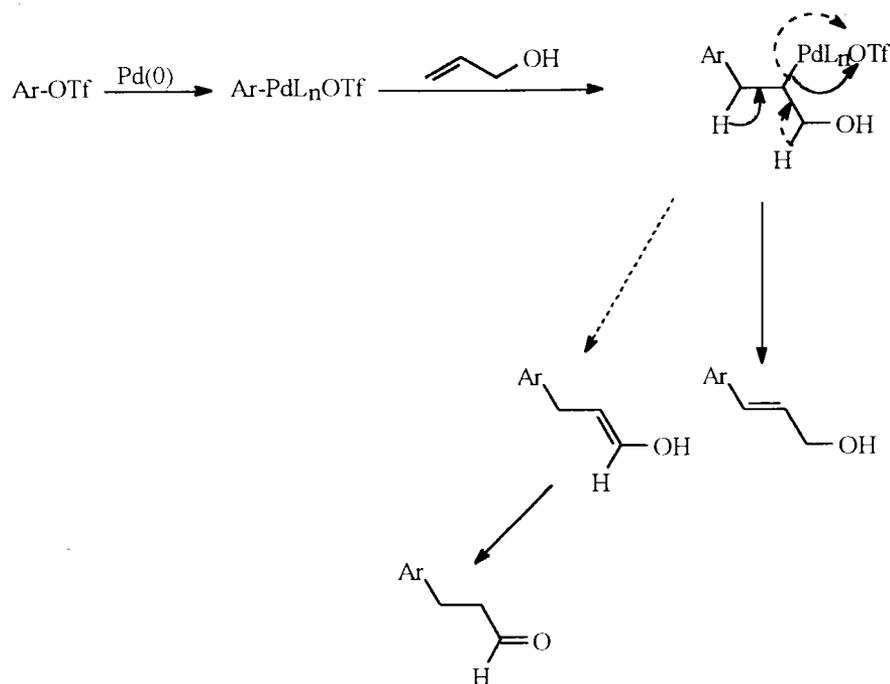
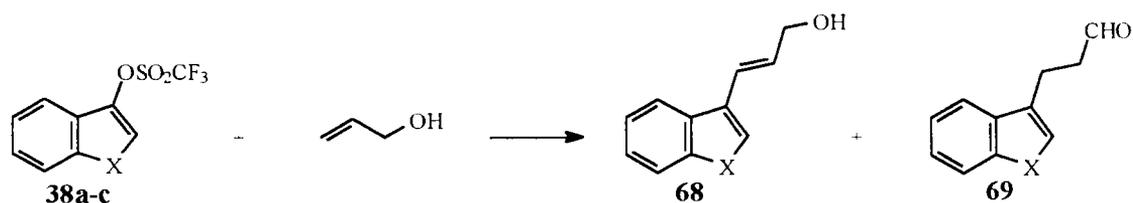


Schéma 141

Si nous appliquons cette théorie aux dérivés triflates **38**, nous devrions accéder à deux familles de composés :



7.4.2.2) Résultats des couplages :

Les réactions de couplage entre les 3-{[(trifluorométhyl)sulfonyl]oxy}benzo[b]-furane, -thiophène et -sélénophène **38** et l'alcool allylique ont été réalisées dans les mêmes conditions que pour l'acrylate de méthyle :

- Pd(OAc)₂ comme catalyseur,
- PPh₃ comme ligand,
- la triéthylamine comme base,
- le DMF comme solvant,

ou

- PdCl₂(PPh₃)₂ comme catalyseur (0.02 éq.),
- la triéthylamine comme base (2.7 éq.),
- le DMF comme solvant.

Quelle que soit le catalyseur employé ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$), nous n'observons pas la formation des produits attendus. Un suivi par chromatographie sur couche mince montre qu'au bout de 24 heures tout le triflate est consommé. Le produit formé de Rf 0 correspond certainement à la dégradation du triflate.

7.5) Conclusion

↳ Les 3-bromo-2-formylbenzo[b]furane, -thiophène et -sélénophène ont montré une bonne réactivité vis-à-vis des réactions de couplage de type Stille ou Suzuki. Nous avons ainsi pu greffer en position 3 plusieurs groupes aromatiques (Schéma 142)



M = $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{SnBu}_3$

R = $-\text{H}$, $-\text{OMe}$, $-\text{SMe}$, $-\text{Cl}$

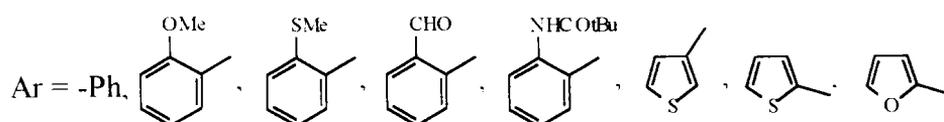
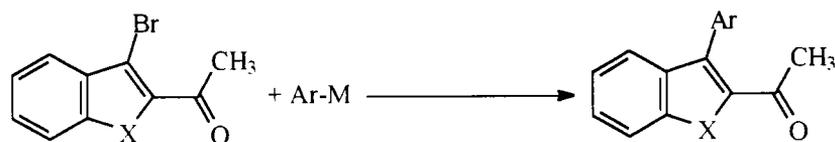


Schéma 142

Ces dérivés, qui possèdent en supplément du groupe aryle en position 3, un carboxaldéhyde en position 2 sont des précurseurs intéressants de nombreux dérivés tétracycliques (chapitre 8).

↳ A partir des 2-acétyl-3-bromobenzo[b]-thiophène et -sélénophène, les couplages de Stille et Suzuki ont également permis la fonctionnalisation du sommet 3 (Schéma 143)



X = S, Se

Schéma 143

↳ Les 2-acétyl-3-aryl benzo[b]furanes, analogues oxygénés, ont été préparés par réaction de couplage de Suzuki à partir des différents 2-acétyl-3-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy}benzo[b]furanes (Schéma 144).

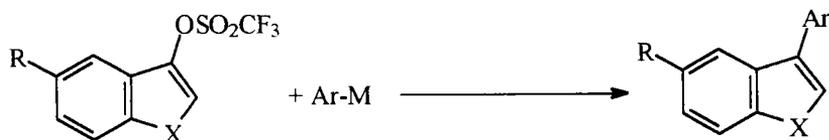


R = -H, -OMe, -SMe, -Cl, -Br.

Schéma 144

Cette méthodologie nous a permis de préparer des benzo[b]-furanes, -thiophène et -sélénophène bifonctionnalisés au niveau du cycle B, précurseurs de plusieurs dérivés tétracycliques (chapitre 8).

↳ Les 3-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy}benzo[b]furanes, -thiophène et -sélénophène se sont également révélés être des partenaires de couplage intéressants. Les 3-phénylbenzo[b]furane, -thiophène et -sélénophène ont ainsi pu être préparés (Schéma 145).

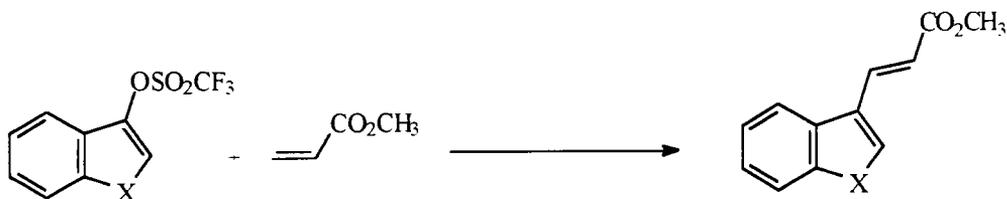


X = S, Se, O

Ar = -Ph

Schéma 145

↳ Les réactions de couplage de Heck nous ont permis d'accéder au (E)-3-[benzo[b]furan-3-yl]acrylate de méthyle, au (E)-3-[benzo[b]thiophèn-3-yl]acrylate de méthyle, au (E)-3-[benzo[b]sélénophèn-3-yl]acrylate de méthyle et au aux (E)-3-[N-acétyl-indol-3-yl]acrylate de méthyle (Schéma 146).



X = S, Se, O, NHC(O)CH₃

Schéma 146

Notons que ces dérivés pourraient être engagés dans des réactions de Diels-Alder en tant que diénophiles ou de diènes.

Comme nous l'avons vu tout au long de ce chapitre, les produits issus des réactions de couplage sont des précurseurs, facilement accessibles, de nombreux tétracycles originaux. Dans le chapitre suivant, nous allons développer les transformations chimiques de ces dérivés afin de préparer ces différents tétracycles.

Chapitre 8

Application à la synthèse de dérivés tétracycliques

8.1) Introduction :

Nous nous sommes intéressés à la préparation de divers dérivés tétracycliques à partir des 3-aryl-2-formylbenzo[b]furanes, -thiophènes et -sélénophènes ainsi que des 2-aryl-3-formylindole et 2-aryl-3-formylbenzo[b]thiophène et des 3-aryl-2-acétyl benzo[b]furanes, -thiophènes et -sélénophènes. Ces dérivés, préparés à partir des cétones bicycliques en mettant en jeu des réactions de couplage croisé (chapitre 7), sont des précurseurs de choix de nombreux systèmes polycycliques. En effet, ceux-ci possèdent une double fonctionnalisation au niveau du cycle B : en plus du groupement aryle en position 3 (ou 2), introduit par réaction de couplage croisé (chapitre 7), ils présentent un groupement acétyle ou carboxaldéhyde en position 2 (ou 3).

Nous mettrons à profit la réactivité des groupements acétyle et carboxaldéhyde situés en position 3 (ou 2) sur le cycle B (Schéma 147).

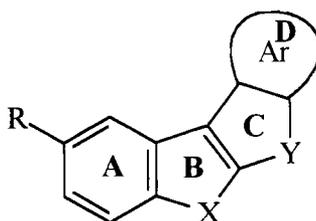
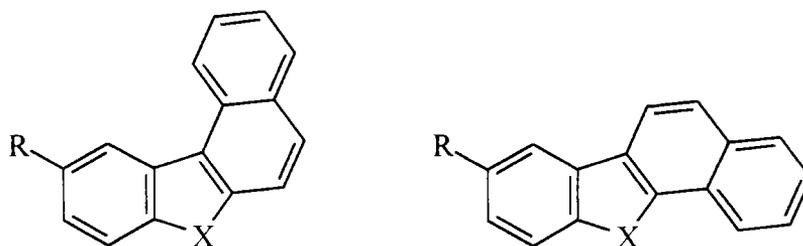


Schéma 147

⇒ Nous nous intéresserons à la construction d'hétérocycles tétracycliques à partir des 3-aryl-2-formylbenzo[b]furanes, -thiophène et -sélénophène ainsi que des 3-formyl-2-aryl benzo[b]thiophène et indole.

Nous envisagerons :

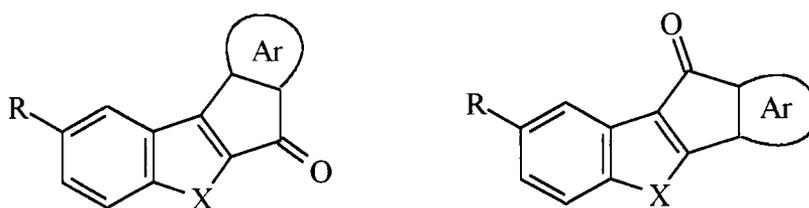
* la réaction de Mac Murry intramoléculaire sur les bis(carbaldéhydes) **59**, afin d'accéder aux benzo[b]naphto[1,2-d]furane, -thiophène et -sélénophène ainsi qu'aux benzo[b]naphto[1,2-b]thiophène et indole, composé de type **F** (Schéma 148),



F

Schéma 148

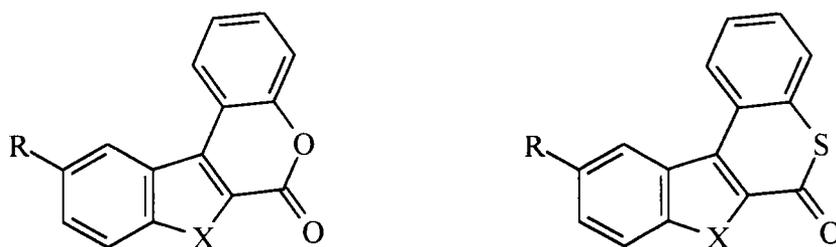
* la préparation de 6H-benzo[b]indeno[1,2-d]furan-6-ones (-thiophén-6-one et -sélénophén-6-one) **A** différemment substituées sur le cycle A et des analogues hétérocycliques où le cycle D, de type phényle, sera remplacé par un hétérocycle (furane ou thiophène) (Schéma 149),



A

Schéma 149

* la synthèse de lactones **C** et thiolactones tétracycliques **D** (Schéma 150),

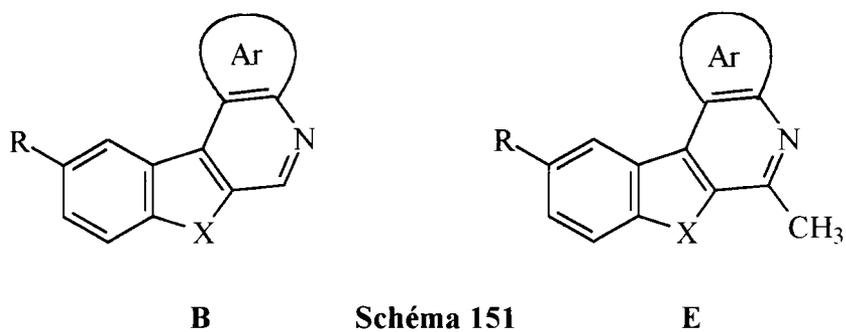


C

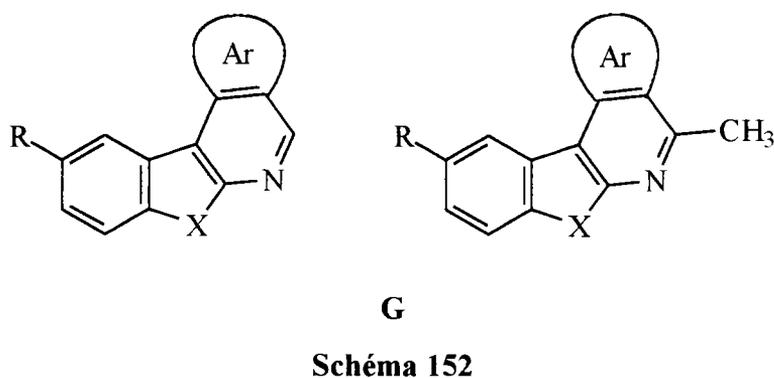
D

Schéma 150

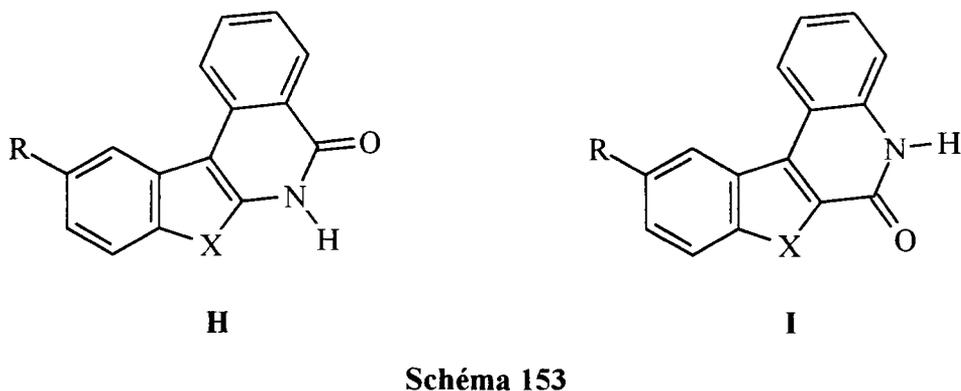
* l'obtention de benzofurano(-thiéno ou -séléno)[2,3-c]quinoléines **B**, des dérivés **E** correspondants méthylés en α de l'atome d'azote et des analogues hétérocycliques dont le cycle phényl D est remplacé par un hétérocycle (furane ou thiophène) (Schéma 151),



* l'accès aux benzofurano(-thiéno ou -séléno)[2,3-c]isoquinoléines, aux composés méthylés en α de l'azote et aux analogues hétérocycliques **G** (Schéma 152),



* et pour finir, la synthèse des lactames isomères **H** et **I** (Schéma 153),



⇒ Nous présenterons également les différents tétracycles préparés à partir des 2-acétyl-3-aryl benzo[b]furanes, -thiophène et -sélénophène. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à l'obtention des 6-méthyl-benzohétéraryl[2,3-c]isoquinoléines **E** et des 5-méthyl-benzohétéraryl[2,3-c]quinoléines **G** ainsi qu'à leurs analogues hétérocycliques (Schéma 154).

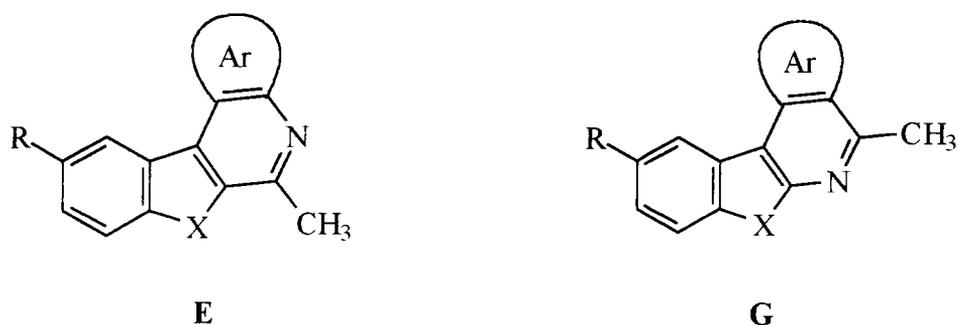


Schéma 154

8.2) Utilisation des 3-aryl-2-formyl (ou 2-acétyl) benzo[b]furanes, -thiophènes et -sélénophènes ainsi que des 2-aryl-3-formylbenzo[b]thiophènes et des 2-aryl-3-formyl-N-acétyl-indoles en tant que précurseurs de tétracycles variés :

8.2.1) Préparation des benzo[b]naphto[1,2-d]furanes, -thiophène et -sélénophène et du 11-méthyl-11H-benzo[a]carbazole :

Les différents bis(carbaldéhydes) **59a-d**, obtenus par réaction de couplage de type Suzuki sont mis en présence du réactif de Mac Murry <96MI(35)2442>, <98MI149>, <89CR(89)1513>, <77S553> afin de former une liaison C=C entre les cycles B et D.

La cyclisation des bis(carbaldéhydes) **59a-d** a été réalisée dans le THF en présence de zinc en poudre et de tétrachlorure de titane à différentes températures.

Nous avons observé que la chimiosélectivité de la cyclisation induite par le titane est influencée par la température du milieu réactionnel. La réaction de Mac Murry est favorisée au reflux du THF alors qu'à 0°C, la réaction de couplage pinacolique devient majoritaire (Schéma 155).

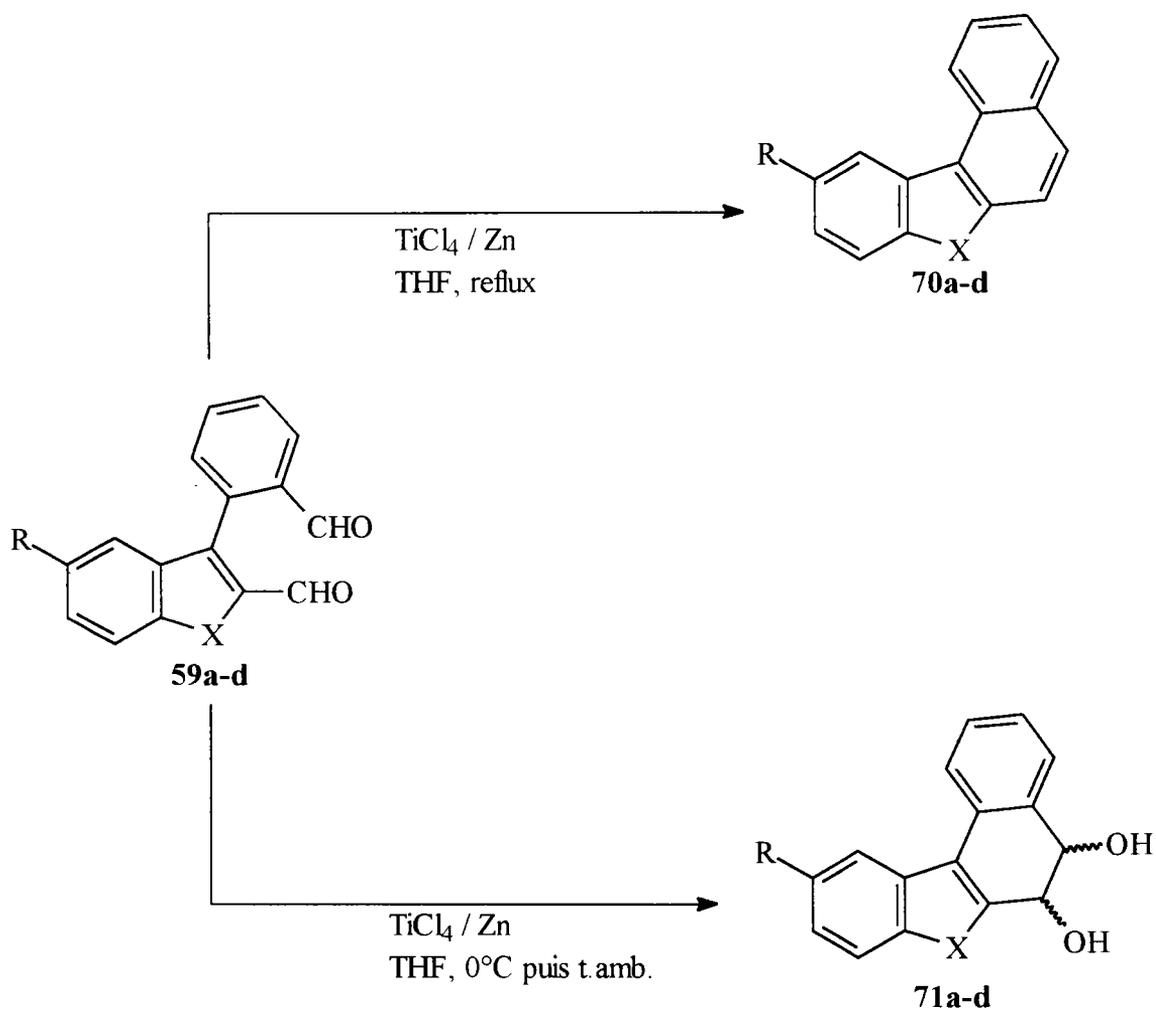


Schéma 155

Les résultats obtenus en fonction de la température du milieu réactionnel sont rassemblés dans le tableau n°22 .

Tableau n°22 : Conditions de cyclisation expérimentées et résultats

Bis(carbaldéhyde)	Température de réaction	Produit obtenu majoritairement	Numéro de produit	Rendement (%)
	reflux du THF		70a	87
	reflux du THF		70b	93
	0°C puis t. amb.		71b	66
	reflux du THF		70c	67
	0°C puis t. amb.		71c	82
	reflux du THF		70d	78
	0°C puis t. amb.		71d	87
	reflux du THF		72	79

Récemment Stirner et al. <98MI149> ont également observé cette chimiosélectivité liée à la température de réaction lors de la synthèse de dérivés macrocycliques du stilbène.

Remarque : des essais supplémentaires ont été effectués en additionnant à -10°C le bis(carbaldéhyde) au réactif de Mc Murry puis en chauffant progressivement le mélange réactionnel jusqu'au reflux du THF. Dans ce cas, nous obtenons un mélange d'alcène et de diol. Les proportions des produits dépendent alors de la nature de l'hétéroatome du cycle **B** :

- lorsque le cycle B est de type furane, l'alcène est obtenu majoritairement,
- lorsque le cycle B est de type thiophène ou sélénophène, nous obtenons majoritairement les diols correspondant à la réaction pinacolique.

Conclusion :

↳ Nous avons montré que la chimiosélectivité de la réaction de cyclisation induite par le titane est dépendante de la température :

→ à basse température (0°C), la réaction de couplage pinacolique est largement majoritaire ;

→ au reflux du THF, la réaction de Mc Murry conduisant aux benzo[b]naphto[1,2-d]furanes, -thiophène et -sélénophène est prépondérante.

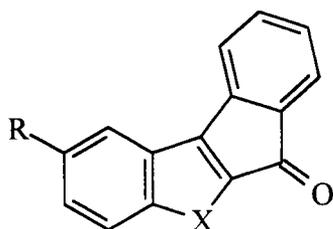
↳ Nous pourrions envisager par la suite, la réaction des diols obtenus avec différents sucres afin d'augmenter la solubilité de ces dérivés.

8.2.2) Préparation d'analogues hétérocycliques de benzofluorénones :

8.2.2.1) Etude bibliographique :

Nous avons limité notre étude bibliographique aux cétones tétracycliques envisagées, à savoir :

- la 6H-benzo[b]indeno[1,2-d]furan-6-one (différents substituants seront envisagés sur le cycle A) ;
- la 6H-benzo[b]indeno[1,2-d]thiophén-6-one ;
- la 6H-benzo[b]indeno[1,2-d]sélénophén-6-one (Schéma 156).

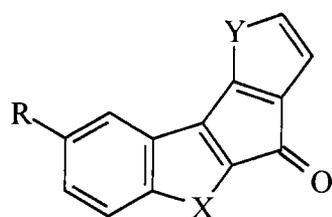


X = O, S, Se

R = -H, -SMe, -OMe, -Cl

Schéma 156

ainsi qu'aux analogues hétérocycliques dont le noyau phényle D est remplacé par un furane ou un thiophène (Schéma 157).



X = O, S, Se

R = -H, -OMe, -SMe, -Cl.

Schéma 157

Peu d'articles traitent des dérivés tétracycliques dont nous avons envisagé la synthèse. Seules la 6H-benzo[b]indeno[1,2-d]thiophén-6-one et la 6H-benzo[b]indeno[1,2-d]sélénophén-6-one sont décrites dans la littérature.

*** la 6H-benzo[b]indéno[1,2-d]sélénophén-6-one :**

Iteke, Christiaens et Renson <72CR(C)277> ont décrit la préparation de la 6H-benzo[b]indéno[1,2-d]sélénophén-6-one par cyclisation intramoléculaire de Friedel et Crafts à partir de l'acide 3-phénylbenzo[b]sélénophène-2-carboxylique lui-même obtenu à partir de l'indano[2,3-b]benzo[b]sélénophén-6-one.

*** 6H-benzo[b]indéno[1,2-d]thiophén-6-one :**

Deux méthodes sont proposées pour préparer cette cétone tétracyclique :

- Higa et Krubsack <76JOC(21)3399> ont synthétisé la 6H-benzo[b]indéno[1,2-d]thiophén-6-one par cyclisation du chlorure de 2-chloro-2-chlorosulfényl-3,3-diphénylpropanoyle dans le benzène en présence de chlorure d'aluminium (Schéma 158).

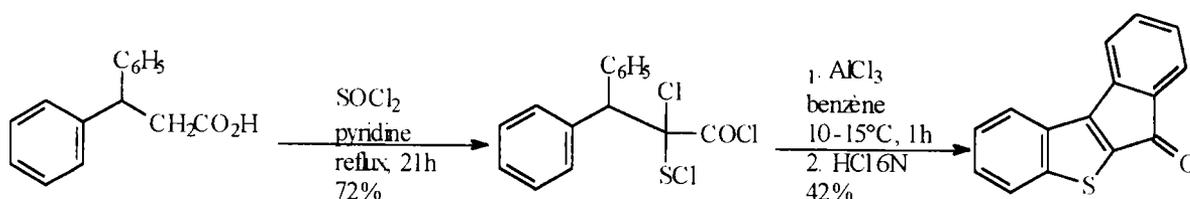


Schéma 158

- Sauter, Fritz et Dzenovicz <69MI(3)913> ainsi que Krusback et al. <72TL(47)48236> ont synthétisé la cétone tétracyclique par cyclisation intramoléculaire du

chlorure d'acide de l'acide 3-phénylbenzo[b]thiophène-2-carboxylique, lui-même préparé à partir de l'acide 3,3-diphénylpropanoïque <72TL(47)48236> (Schéma 159).

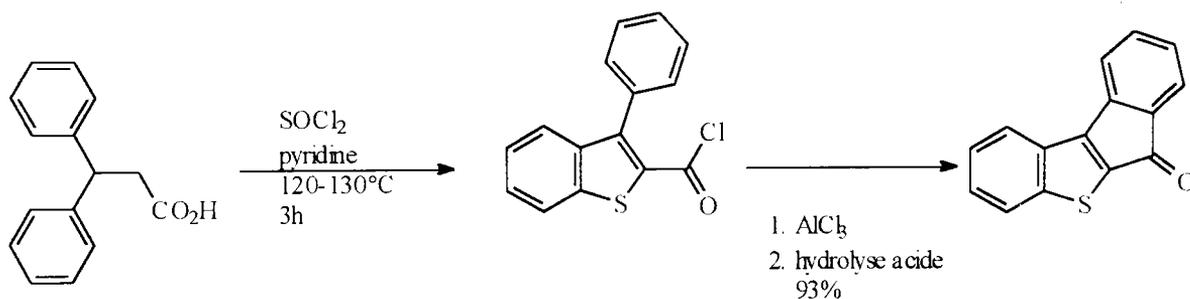


Schéma 159

8.2.2.2) Préparation des cétones tétracycliques à partir des 3-aryl-2-formyl benzo[b]furanes,- thiophènes et -sélénophènes 43, 65, 66 :

Nous avons envisagé la construction des cétones tétracycliques 77 à partir des acides 3-aryl benzo[b]furane (-thiophène, -sélénophène)-2-carboxyliques 74-75-76 par cyclisation intramoléculaire de Friedel et Crafts (Schéma 160).

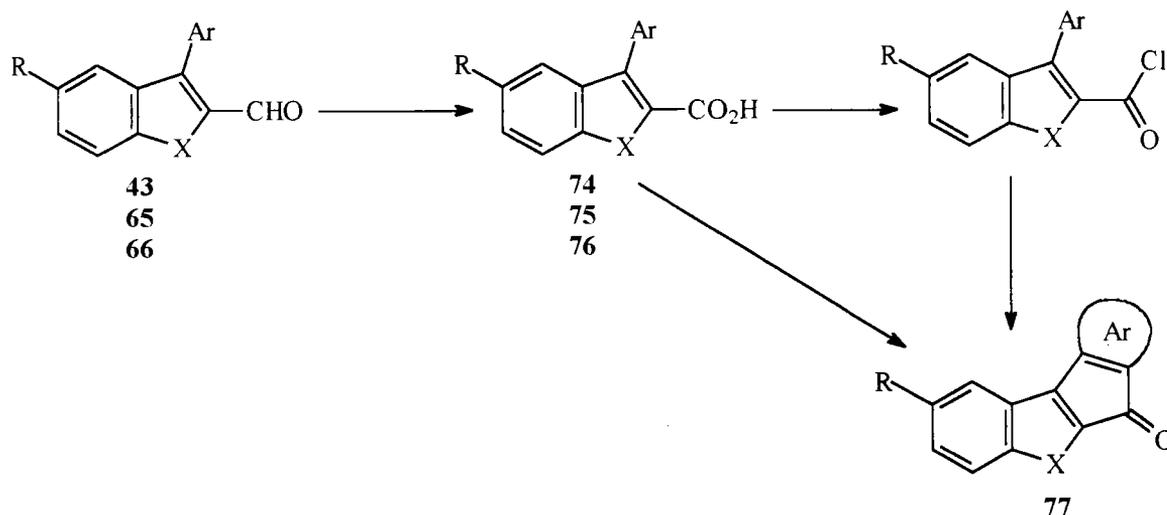


Schéma 160

a) Préparation des acides 3-aryl-benzo[b]furane(-thiophène, -sélénophène)-2-carboxyliques 74-75-76 :

Les acides carboxyliques sont obtenus par oxydation des aldéhydes correspondants. Parmi tous les oxydants envisageables nous avons choisi l'utilisation du chlorite de sodium en présence d'eau oxygénée à 30%. Cette méthode, peu onéreuse, est utilisée dès 1986 <86JOC(51)567> par Dalcarade et Montanari pour l'oxydation d'aldéhydes α , β -insaturés. L'oxydation est effectuée en agitant à température ambiante l'aldéhyde dans l'acétonitrile en présence de 1.4 équivalent de NaClO_2 et de 5 équivalents d' H_2O_2 30% (Schéma 161).

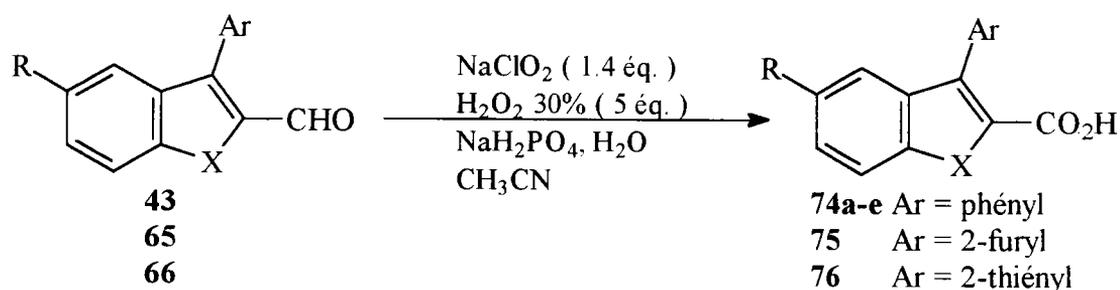
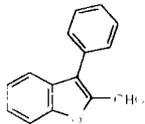
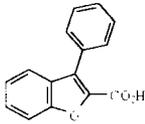
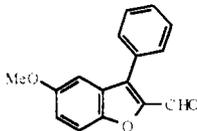
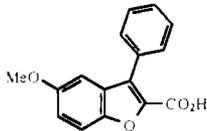
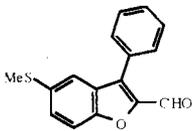
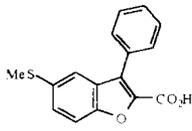
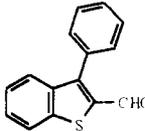
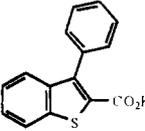
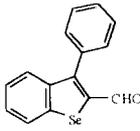
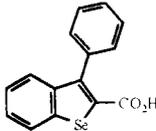
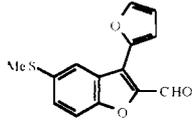
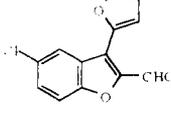
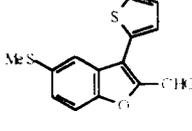
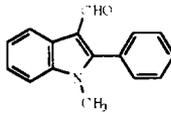
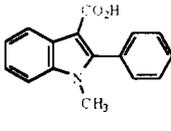
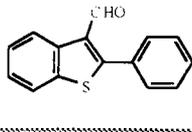
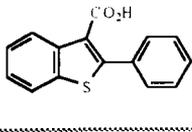


Schéma 161

Cette synthèse a été appliquée aux différents aldéhydes 43-65-66 ; les résultats sont regroupés dans le tableau n°23 .

Tableau n°23 : Oxydation des 3-aryl benzo[b]furane(-thiophène et -sélénophène)-2-carbaldéhydes 43-65-66 :

Aldéhyde	Produit obtenu	Numéro de produit	Rendement (%)
		74a	87
		74b	88
		74c	/
et oxydation du -SMe			
		74d	95
		74e	91
	dégradation	75c	0
	dégradation	75d	0
	dégradation	76c	0
		77	38
		78	75

Comme le montre le tableau n°23, le système NaClO_2 , H_2O_2 30% s'est révélé être un oxydant de choix dans le cas des 3-phényl-2-formylbenzo[b]furane(-thiophène et -sélénophène)-2-carbaldéhydes (rendements > 70%).

Par contre, lorsque le sommet 3 des benzo[b]furane, -thiophène et -sélénophène est fonctionnalisé par un hétérocycle (furane ou thiophène), nous observons majoritairement la dégradation de cet hétérocycle (ouverture sous l'action de l'oxydant).

Afin de remédier à cette dégradation, nous avons employé l'oxyde d'argent (Ag_2O), oxydant plus doux, spécifique d'aldéhydes (Schéma 162).

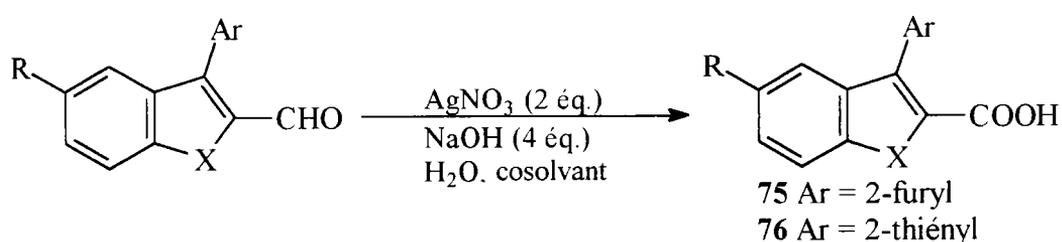
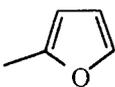
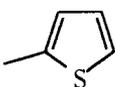
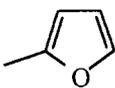
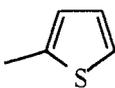
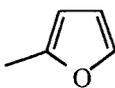
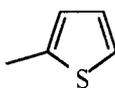
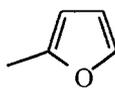
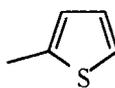


Schéma 162

Les premiers essais ont été effectués en présence de méthanol comme cosolvant ; nous rencontrons des problèmes de solubilité de certains de nos aldéhydes dans le mélange eau-méthanol, d'où des rendements moyens d'oxydation dans ces cas. Le DMSO s'est par contre révélé être un cosolvant de choix dans la réaction d'oxydation par l'oxyde d'argent ; les aldéhydes, solubles dans le mélange eau-DMSO conduisent quantitativement aux acides correspondants.

Les résultats obtenus lors de l'oxydation des 3-arylbenzo[b]furane(-thiophène et -sélénophène)-2-carbaldéhydes par l'oxyde d'argent sont résumés dans le tableau n°24.

Tableau n°24 : Oxydation des 3-arylbenzo[b]furane(-thiophène et -sélénophène)-2-carbaldéhydes par l'oxyde d'argent en présence de DMSO comme co-solvant :

R	X	Ar	Temps de réaction	Numéro de produit	Rendement (%)
-Cl	O		5mn	75a	81
-Cl	O		10 mn	76a	85
-OMe	O		5 mn	75b	97
-OMe	O		5 mn	76b	76
-SMe	O		15 mn	75c	73
-SMe	O		10 mn	76c	85
-H	Se		15 mn	75d	78
-H	Se		40 mn	76d	83

Les acides 3-arylbenzo[b]furanes(-thiophène et -sélénophène)-2-carboxyliques préparés, nous pouvons maintenant effectuer la cyclisation intramoléculaire de Friedel et Crafts.

b) Cyclisation intramoléculaire des acides carboxyliques :

Plusieurs agents de cyclisation ont été envisagés :

- l'acide polyphosphorique (APP),
- le réactif d'Eaton (P₂O₅, CH₃SO₃H),
- un acide de Lewis (à partir des chlorures d'acide).

b.1) Cyclisation des acides 3-phénylbenzo[b]furanes(-thiophène,

-sélénophène)-2-carboxyliques :

α) Utilisation de l'acide polyphosphorique <58CR(58)321> ; <60MI(1)35> :

L'acide carboxylique est chauffé au reflux du toluène en présence de 10 équivalents d'APP pendant 3 heures. La cétone tétracyclique **79** n'est obtenue que minoritairement ; nous observons essentiellement, dans ces conditions réactionnelles, une décarboxylation (Schéma 163).

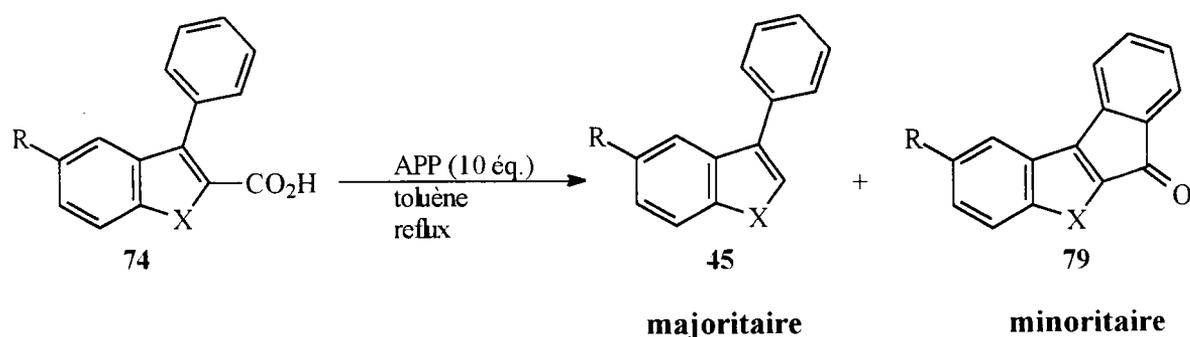


Schéma 163

Les caractéristiques physiques des produits de réaction (3-phénylbenzo[b]furane, -thiophène et sélénophène **45**) sont identiques à celles obtenues lors des réactions de couplage entre les triflates et l'acide phénylboronique (Chapitre 7).

Tableau n°27 : Obtention des 3-phénylbenzo[b]furane, -thiophène et -sélénophène

R	X	Numéro de produit	Rendement en produit de décarboxylation (%)
H	O	45a	74
H	S	45b	81
H	Se	45c	68

β) Utilisation du réactif d'Eaton (CH₃SO₃H / P₂O₅) :

Le mélange acide méthanesulfonique et anhydride phosphorique dans les proportions 10:1 est couramment employé pour effectuer la cyclisation intramoléculaire d'acides carboxyliques <73JOC(23)4071> ; <97JMC(40)2140>.

Les acides carboxyliques **74**, mis en réaction avec le réactif d'Eaton ($P_2O_5 / CH_3SO_3H : 1/10$), à température ambiante conduisent aux tétracycles attendus avec des rendements modestes. A côté de ces cétones, nous récupérons une résine provenant de la dégradation des acides (Schéma 164).

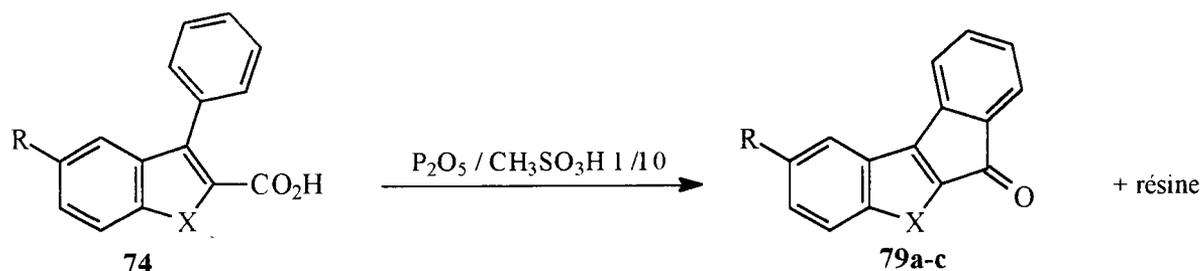


Schéma 164

Dans le tableau n°26, nous avons fait figurer les rendements en cétone.

Tableau n°26 : Cyclisation des acides **74 à l'aide du réactif d'Eaton**

R	X	Numéro de produit	Rendement (%)
H	O	79a	9
H	S	79b	17
H	Se	79c	21

Devant les faibles rendements en cétones obtenus lors des essais de cyclisation directe des acides carboxyliques, nous avons envisagé le passage par un chlorure d'acide intermédiaire.

χ) Utilisation d'un acide de Lewis :

Les acides carboxyliques, transformés en chlorure d'acide correspondant par action du chlorure de thionyle au reflux du dichlorométhane, sont cyclisés en cétones en présence de chlorure d'aluminium, dans le dichlorométhane (Schéma 165).

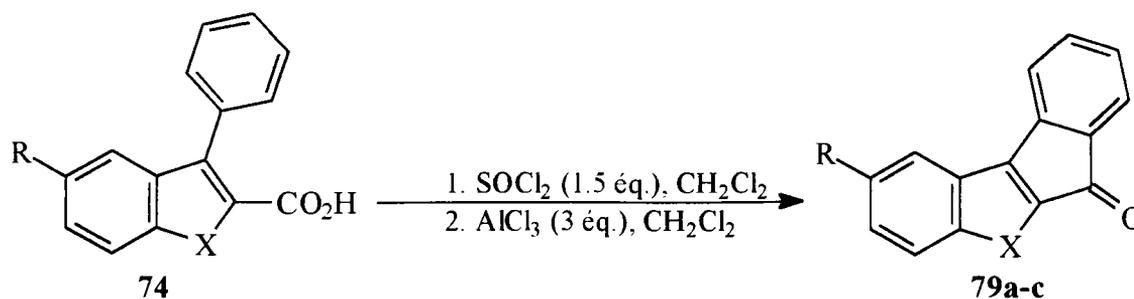
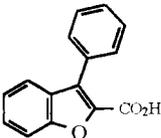
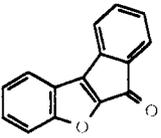
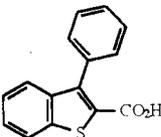
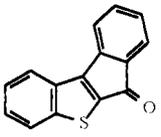
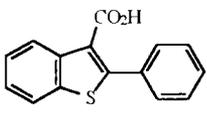
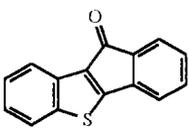
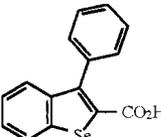
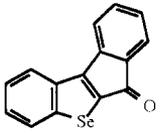


Schéma 165

Les cétones sont obtenues avec de très bons rendements (variant de 72 à 97 %) par cyclisation intramoléculaire en présence d'un acide de Lewis, exception faite du dérivé **79a** pour lequel le cycle B est un furane. Dans le tableau n°27, nous avons fait figurer les cétones obtenues par cette méthode.

Tableau n°27 : Cyclisation des acides en présence de chlorure d'aluminium

Acide carboxylique	Produit obtenu	Numéro de produit	Rendement (%)
		79a	35
		79b	94
		80	72
		79c	97

b.2) Tentatives de cyclisation des 3-hétéroaryl benzo[b]furanes (-thiophène, -sélénophène)-2-carboxyliques **75-76** :

Nous avons tenté de cycliser les acides 3-arylbenzo[b]furane(-thiophène, -sélénophène)-2-carboxyliques **75-76** par action d'un acide de Lewis sur les chlorures d'acide correspondants, condition s'étant révélée optimale pour la cyclisation des 3-phénylbenzo[b]furane (-thiophène et -sélénophène)-2-carboxyliques **74** (Schéma 166).

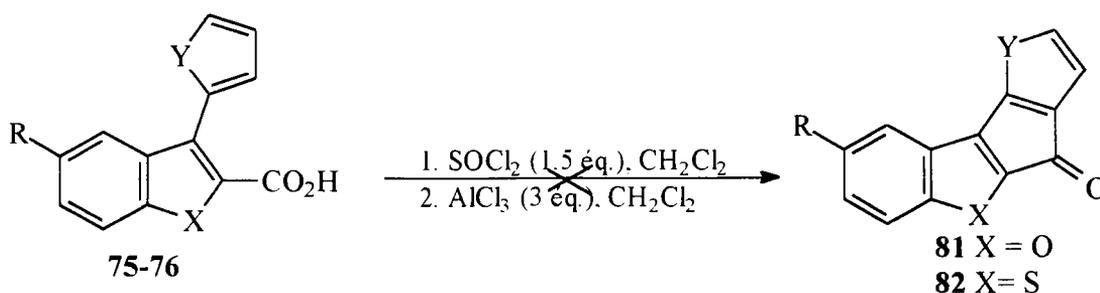


Schéma 166

Dans ces conditions, nous récupérons uniquement des produits de dégradation.

Dans le cas des dérivés substitués en position 3 par un furane, le problème se situe certainement déjà au niveau de la formation du chlorure d'acide et peut être expliqué par la sensibilité des acides **75** (ou des chlorures d'acide correspondants) à l'acide chlorhydrique généré in situ par les réactifs. En effet, d'après les données de la littérature, nous pensons que lorsque les acides possédant un furane en position 3 sont mis en présence de chlorure de thionyle, le furane est chloré en positions 2 et 3.

Des conditions plus douces pour former des chlorure d'acide sont décrites dans la littérature <66JACS(88)3440>, <97TL(37)6489>, <79TL3037>, <79JCS(CC)1180>.

Parmi toutes ces méthodologies, nous avons testé l'utilisation de tétrachlorure de carbone en présence de triphénylphosphine <66JACS(88)3440> (Schéma 167).

Cette méthode présente l'avantage de ne pas générer d'acide.

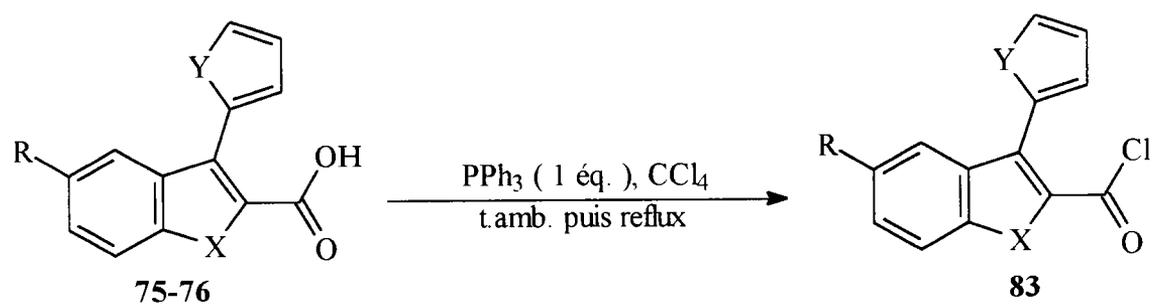


Schéma 167

Afin de vérifier si les chlorures d'acide sont bien formés, nous avons piégé une partie du milieu réactionnel avec du méthanol et ainsi pu suivre la réaction par chromatographie sur couche mince.

Malgré de nombreux essais de cyclisation des chlorures d'acide en présence de différents acides de Lewis (AlCl_3 , SnCl_4) ou directement des acides (APP, réactif d'Eaton), nous n'avons, à ce jour, pas pu accéder aux tétracycles attendus.

b.3) Remarque :

Récemment, Seoane et al. ont décrit la cyclisation de plusieurs acides 2-thénylbenzoïque, catalysée par des argiles et activée par des micro-ondes <95TL136>. Nous pourrions envisager ces conditions, plus douces, pour effectuer la cyclisation de Friedel et Crafts des acides **75** et **76**.

8.2.3) Préparation des lactones tétracycliques **86, analogues de l'isocoumestane :**

8.2.3.1) Etude bibliographique :

Cette étude bibliographique sera limitée :

- à l'isocoumestane (2H-benzofuro[2,3-c]benzopyran-6-one) ainsi qu'aux dérivés de l'isocoumestane substitués sur le cycle A par un groupe méthoxy, méthylthio ou chloro (Schéma 168),
- aux analogues hétérocycliques de l'isocoumestane dont le noyau B de type furane a été remplacé par un thiophène ou un sélénophène (Schéma 168).

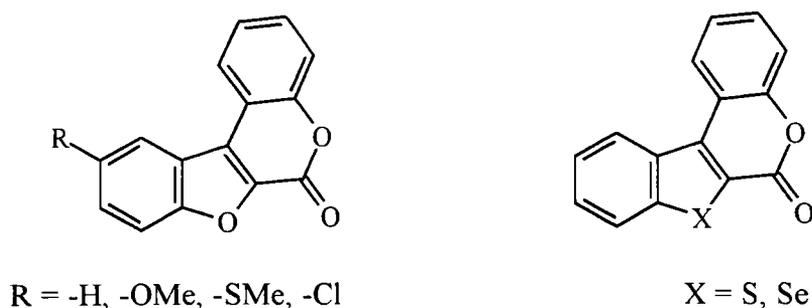


Schéma 168

8.2.3.1.1) Synthèse de l'isocoumestane et de ses dérivés :

a) Préparation de l'isocoumestane :

α A partir de la dihydroxybenzophénone :

M.V. Paradkar et al. ont décrit la préparation de la 2H-benzofuro[2,3-c]benzopyran-6-one en chauffant à reflux la dihydroxybenzophénone et le diéthyl

bromomalonate en présence de K_2CO_3 dans la méthyléthylcétone <84MI(51)456> (Schéma 169).

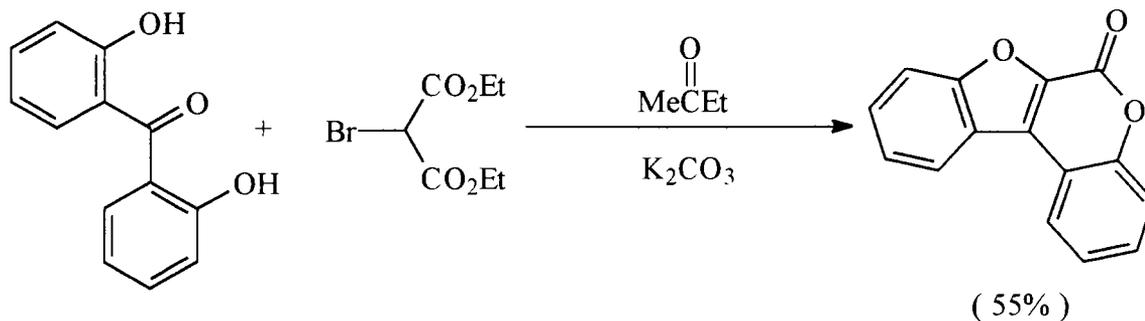


Schéma 169

Ces mêmes auteurs ont également synthétisé l'isocoumestane par cyclisation de l'acide 3-(*o*-méthoxyphényl)-benzo[*b*]furane-2-carboxylique en présence de chlorhydrate de pyridinium <84MI(51)456> (Schéma 170).

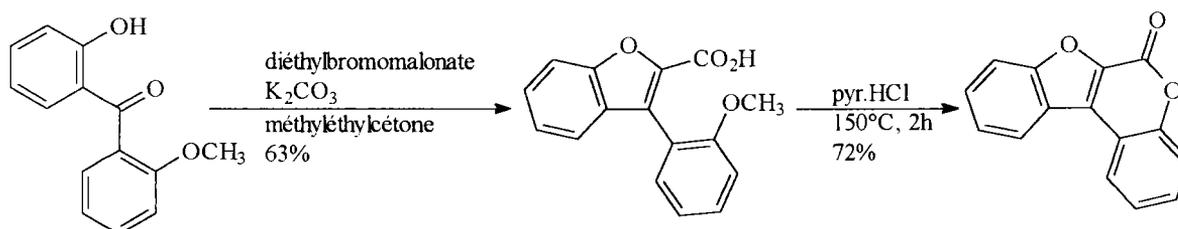


Schéma 170

β) A partir de la 2-hydroxybenzophénone :

S. Murzban et al. <87MI(12)1180> ont préparé l'isocoumestane en deux étapes. Une première étape consiste à synthétiser la coumarine par condensation entre la 2-hydroxybenzophénone et le 2-chloro-N,N-diéthylacétamide. La coumarine est traitée par de la potasse pour donner l'isocoumestane (Schéma 171).

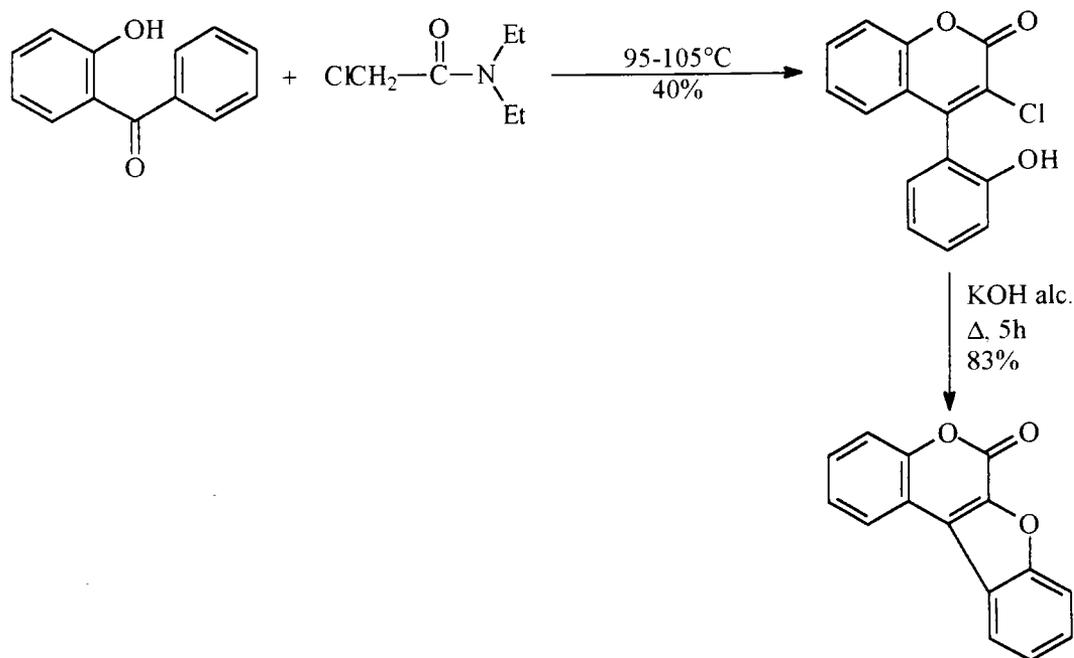


Schéma 171

γ) Par une cyclisation de Castro :

M.Nilsson et O.Haglund ont préparé des isocoumestanes substitués sur les cycles A et D par une nouvelle extension de la réaction de Castro d'o-iodophénols et de propiolate d'éthyle <91SYN(10)723> (Schéma 172).

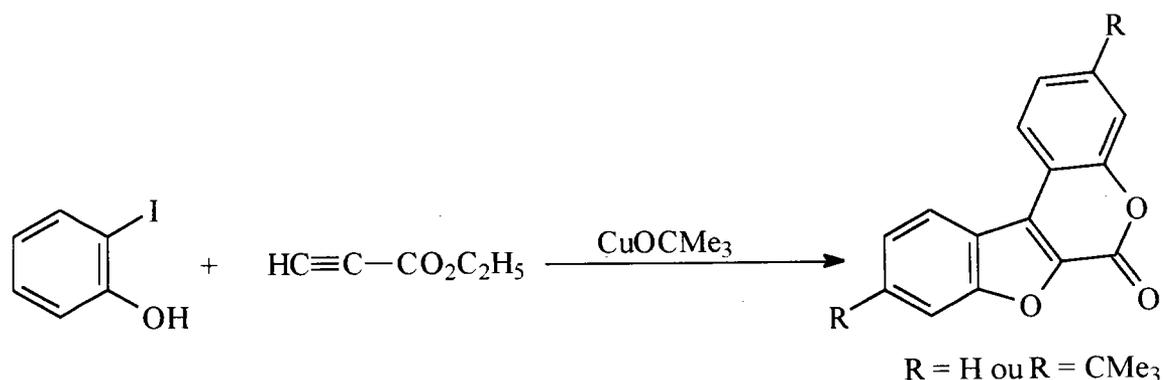


Schéma 172

δ) A partir du résorcinol :

Divers 3-hydroxybenzofuro[2,3-c][1]benzopyran-6(H)-one ont été obtenues par S.Sharma et al. <80MI129 > par condensation entre des résorcinols et le 2,3-dihydro-3-oxobenzofurane-2-carboxylate d'éthyle en présence de POCl₃ (Schéma 173).

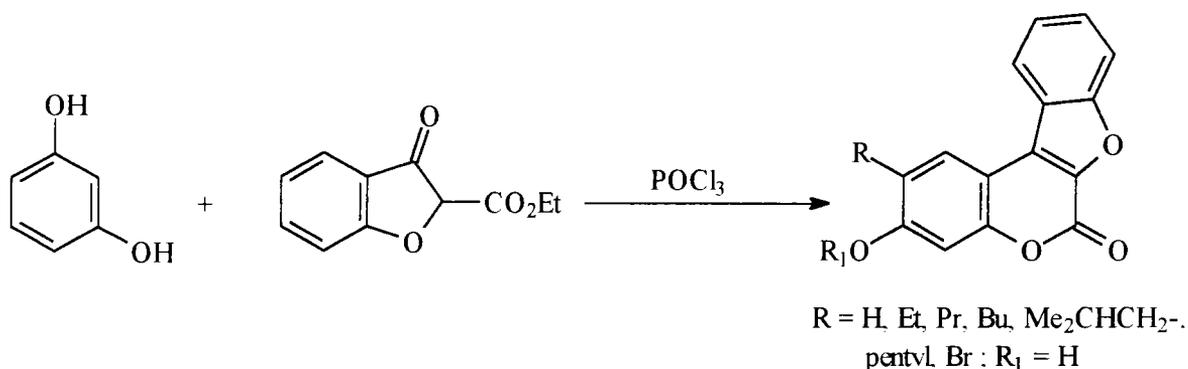


Schéma 173

8.2.3.1.2) Préparation des analogues soufrés et séléniés de l'isocoumestane :

Aucune préparation des analogues soufrés et séléniés de l'isocoumestane, à savoir les 2H-benzothiéno[2,3-c][1]benzopyran-6-one et 2H-benzoséleno[2,3-c][1]benzopyran-6-one n'a, à notre connaissance, été décrite dans la littérature.

8.2.3.2) Préparation des 2H-benzohétéraryl[2,3-c][1]benzopyran-6-one 86a-d :

Nous avons préparé les lactones tétracycliques par réaction de cyclisation des acides [3-(2-méthoxyphényl)benzo[b]hétéraryl]-2-carboxyliques **84a-d** en présence d'un acide de Lewis, sans déprotection préalable du groupement méthoxy (Schéma 174) .

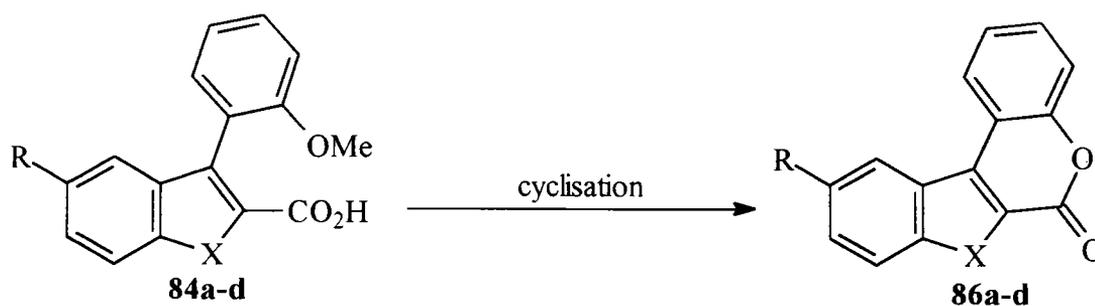


Schéma 174

8.2.3.2.1) Préparation des acides [3-(2-méthoxyphényl)benzo[b]hétéraryl]-2-carboxyliques 84a-d :

L'oxydation des aldéhydes **55a-d** par le chlorite de sodium en présence d'eau oxygénée à 30% dans l'acétonitrile à température ambiante a donné accès aux acides correspondants quasi-quantitativement. Dans certains cas, des problèmes de solubilité des

aldéhydes dans l'acétonitrile, nous ont conduits à utiliser le méthanol comme solvant (Schéma 175).

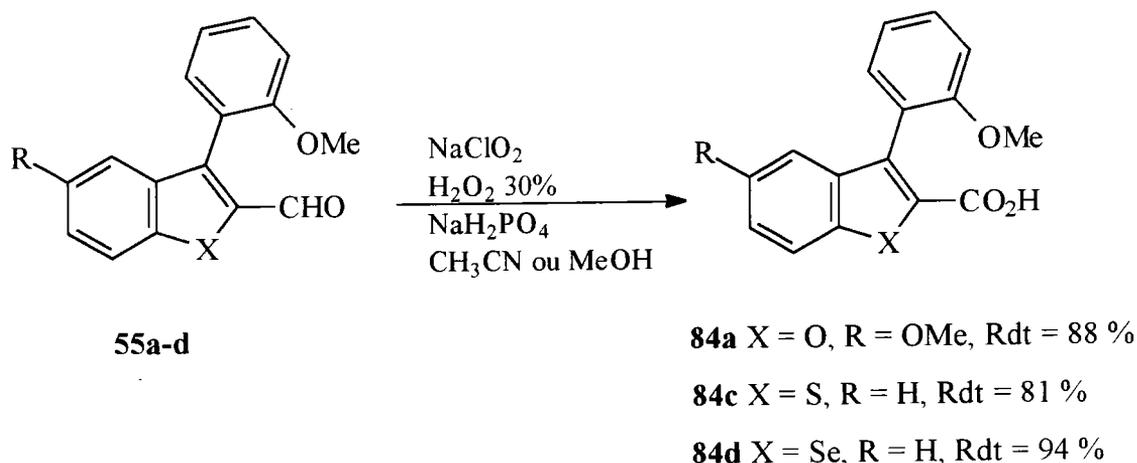


Schéma 175

Dans les mêmes conditions, nous avons oxydé le 2-(2-méthoxyphényl)-N-méthylindole-3-carbaldéhyde **56b** avec un rendement modeste de 12 %.

8.2.3.2.2) Cyclisation des acides [3-(2-méthoxyphényl)benzo[b]hétéraryl]-2-carboxyliques **84a-d** :

De nombreuses lactones tétracycliques **86** ont été préparées par cyclisation des chlorures des acides [3-(2-méthoxyphényl)benzo[b]hétéraryl]-2-carboxyliques **84a-d** en présence d'un acide de Lewis. La réaction a été menée en présence de 3 équivalents de AlCl_3 dans le dichlorométhane à température ambiante. Nous accédons majoritairement à l'isocoumestane **86a-b** ainsi qu'aux analogues hétérocycliques **86c-d** à côté de traces de 6H-benzo[b]indéno-furan-6-one (-thiophén-6-one, -sélénophén-6-one) méthoxylées sur le cycle D (Schéma 176).

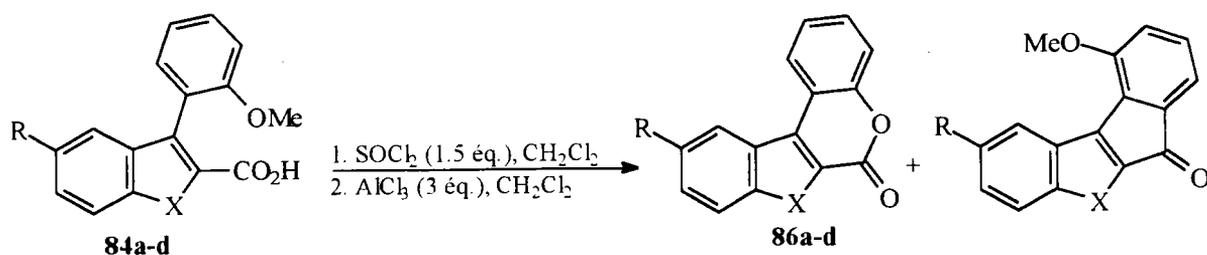


Schéma 176

Nous pouvons proposer un mécanisme pour la formation de ces lactones :

l'acide de Lewis catalyse l'attaque nucléophile de l'oxygène sur le carbonyle du chlorure d'acide (Schéma 177).

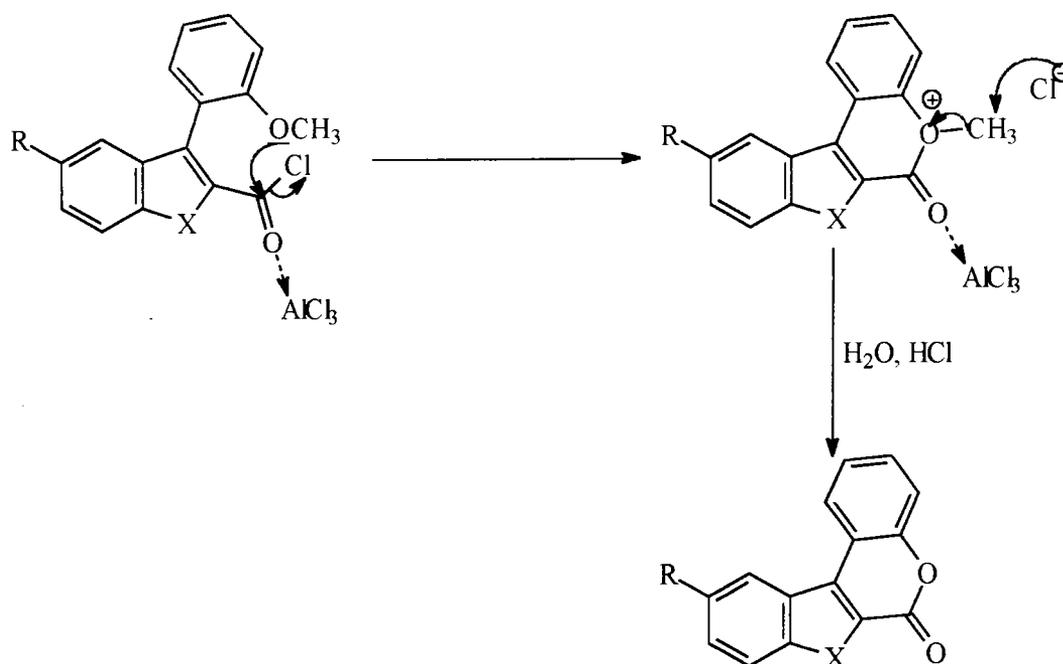


Schéma 177

Les lactones **86a-d** ont été obtenues avec de bons rendements (variant de 83 à 97 %). Les résultats sont résumés dans le tableau n°28.

Tableau n°28 : Cyclisation des chlorure d'acide [3-(2-méthoxyphényl)benzo[b]hétéraryl]-2-carboxyliques **84a-d** en présence de chlorure d'aluminium

Acide	Lactone	Numéro de produit	Rendement (%)
		86a	97
		86c	83
		86d	94

Quelle que soit la nature du cycle B (furane, thiophène ou sélénophène), la réaction de cyclisation est effectuée quantitativement. L'utilisation d'un acide de Lewis nous a permis d'améliorer les rendements de cyclisation par rapport aux données de la littérature :

- utilisation de pyr.HCl <84MI(51)456> : rendement de 72%,
- utilisation de HBr / AcOH <70MI(47)590> : rendement de 43%.

8.2.4) Préparation des thiolactones tétracycliques :

8.2.4.1) Etude bibliographique :

Nous avons consacré notre étude bibliographique :

- d'une part, aux analogues de l'isocoumestane pour lesquels le motif lactone est remplacé par un groupe thiolactone (Schéma 178).

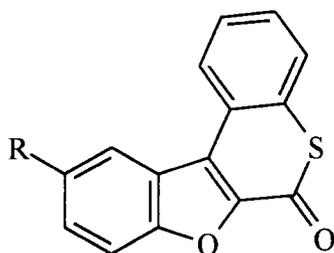
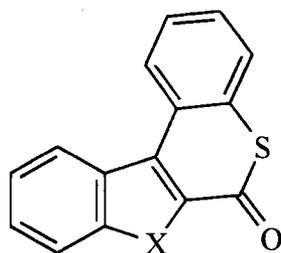


Schéma 178

- d'autre part, aux analogues bihétérocycliques de l'isocoumestane pour lesquels nous avons envisagé de remplacer le cycle furane par un thiophène ou un sélénophène et de modifier le motif lactone par un groupe thiolactone (Schéma 179).



X = S, Se

Schéma 179

Quelle que soit la nature du cycle B (O, S, Se ou N), nous n'avons recensé aucune synthèse de ces dérivés dans la littérature.

8.2.4.2) Préparation des 2H-benzohétéro[2,3-c][1]benzopyran-6-ones :

Ces thiolactones tétracycliques sont préparées par réaction de cyclisation des acides 2-[2-méthylthiophénylbenzo[b]hétéraryl]carboxyliques **87a-d** (Schéma 180).

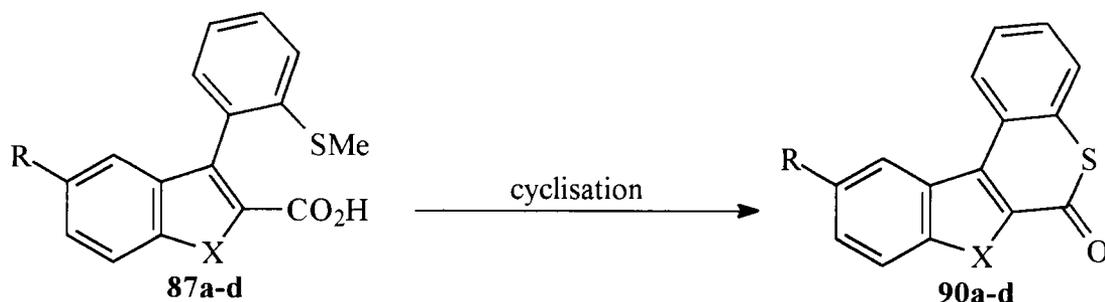


Schéma 180

a) Préparation des acides 2-[2-méthylthiophénylbenzo[b]hétéraryl]carboxyliques **87a-d** :

Les acides sont préparés par oxydation des aldéhydes **57a-d**. L'utilisation de chlorite de sodium en présence d'eau oxygénée ne s'est pas révélée être une méthode efficace pour l'oxydation des aldéhydes : nous observons, en effet, une réaction parasite d'oxydation du groupe méthylthio (Schéma 181).

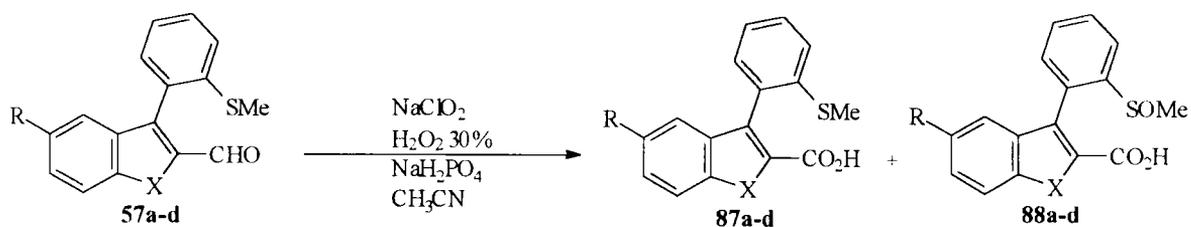


Schéma 181

Un oxydant spécifique de la fonction aldéhyde, l'oxyde d'argent dans un mélange eau-DMSO nous a permis de préparer les acides **87a-d** avec de très bons rendements (tableau n°29), sans observer la formation de produit résultant de l'oxydation du groupe méthylthio (Schéma 182).

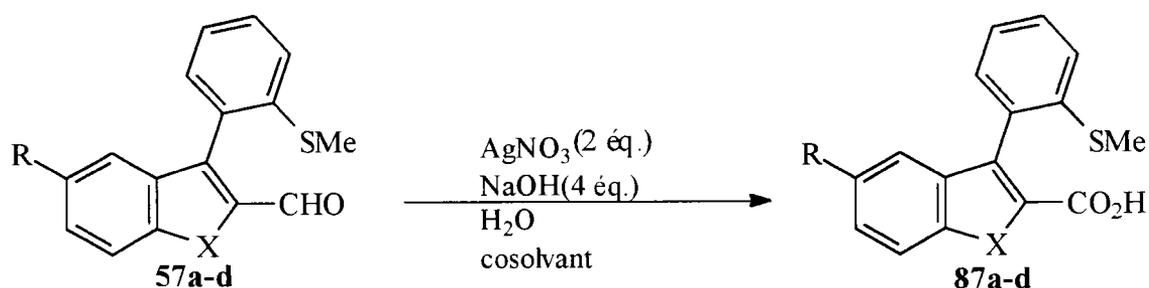


Schéma 182

Tableau n°29 : Oxydation des aldéhydes 57a-d par l'oxyde d'argent dans un mélange eau-DMSO

R	X	Numéro de produit	Rendement (%)
SMe	O	87b	88
OMe	O	87a	83
H	S	87c	91
H	Se	87d	78

b) Cyclisation des acides 87a-d :

Les acides [3-(2-méthylthiophényl)benzo[b]hétéraryl]-2-carboxyliques **87a-d** se cyclisent majoritairement, par action d'acide sulfurique concentré, en thiolactones **90** (Schéma 183).

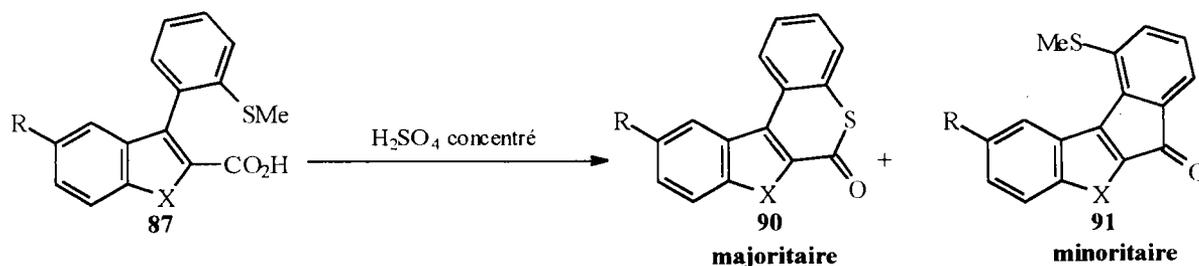


Schéma 183

Nous obtenons à côté des thiolactones **90**, une petite quantité de composés **91** résultant de la cyclisation de Friedel et Crafts des acides.

c) Cyclisation du chlorure des acides [3-(2-méthylthiophényl)benzo[b]hétéraryl]-2-carboxyliques **87a-d** :

Les acides **87a-d** sont transformés en chlorures d'acide correspondants, par action du chlorure de thionyle au reflux du dichlorométhane.

Ces chlorures d'acide, en présence d'un acide de Lewis (chlorure d'aluminium) se cyclisent en thiolactones **90a-d** majoritairement, à côté de traces de 1-méthylthio-6H-benzo[b]indénofuran-6-one (-thiophén-6-one, -sélénothiophén-6-one) **91** (Schéma 184).

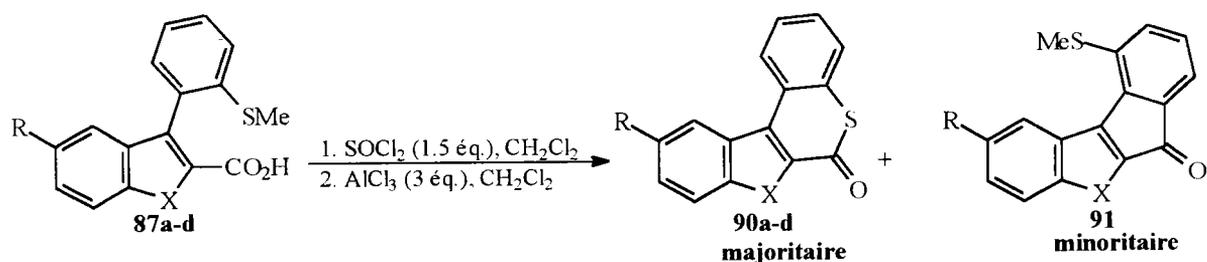


Schéma 184

Mécanisme de formation des thiolactones :

L'acide de Lewis catalyse l'attaque nucléophile du soufre sur le carbonyle du chlorure d'acide (Schéma 185).

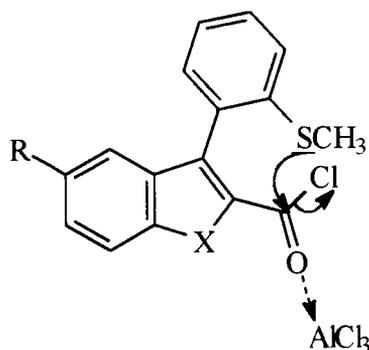


Schéma 185

Les acides **87a-d** cyclisés dans ces conditions sont regroupés dans le tableau n°30.

Tableau n°30 : Cyclisation des chlorures d'acide [3-(2-méthylthiophényl)benzo[b]hétéraryl]-2-carboxyliques 87a-d en présence de chlorure d'aluminium

Acide	Thiolactone	Numéro de produit	Rendement (%)
		90b	83
		90c	81
		90d	67

8.2.5) Préparation des benzohétéraryl[2,3-c]quinoléines :

8.2.5.1) Etude bibliographique :

a) Les benzo[b]thièno[2,3-c]quinoléines :

R.N. Castle et al. ont décrit la préparation de la benzothièno[2,3-c]quinoléine par photocyclisation du 3-chloro-N-phényl[1]thiophène-2-carboxamide, suivie d'une aromatisation via une chloration -déchloration <87JHC(24)1525> (Schéma 186).

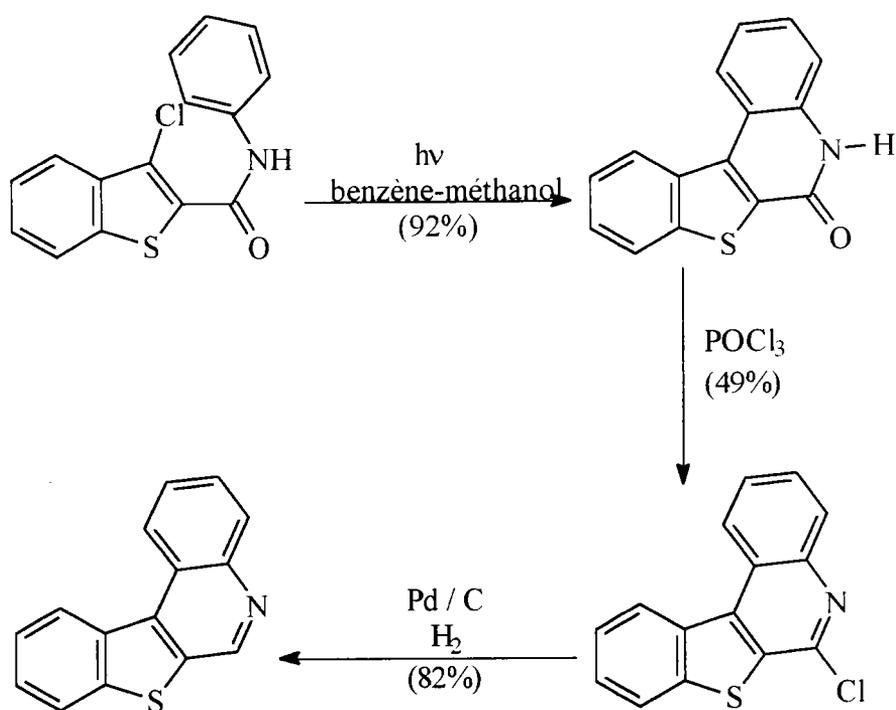


Schéma 186

Castle et al. ont ainsi préparé la benzothiéno[2,3-c]quinoléine à partir de l'acide cinnamique avec un rendement global de 21%.

b) Les benzofuro[2,3-c]quinoléines :

En 1980, Kanaoka et San-nohe <80TL(21)3893> ont décrit la synthèse de la benzofuro[2,3-c]quinoléine par photocyclisation du N-benzyl-N-phényl-2-benzofuranecarboxamide suivie d'une déshydrogénation et d'une débenzylation dans l'acide méthanesulfonique (Schéma 187).

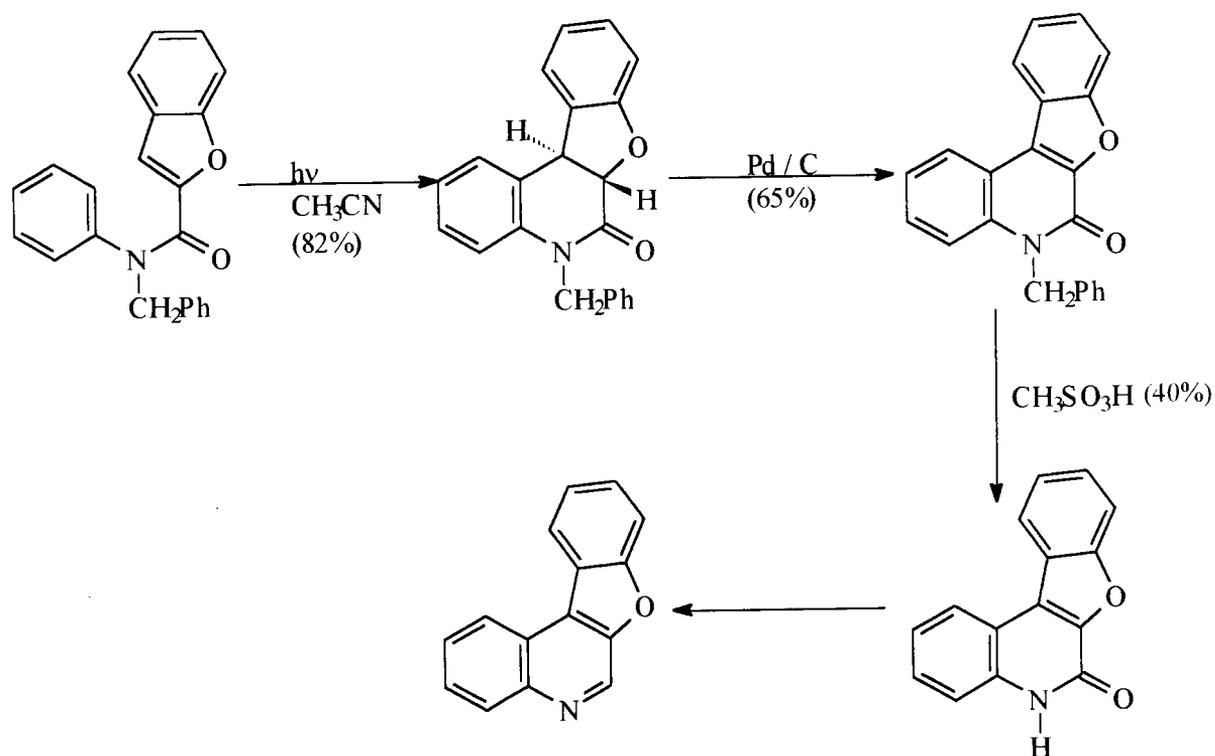


Schéma 187

8.2.5.2) Préparation des benzohétéraryl[2,3-c]quinoléines :

a) Cyclisation en milieu acide des amides 62a-c :

Le chauffage des amides **62a-c** au reflux de l'acide sulfurique à 20% permet la déprotection des amines. Les amines résultantes se cyclisent alors dans le milieu pour conduire aux benzohétéraryl[2,3-c]quinoléines **92a-c** quasi-quantitativement (Schéma 188).

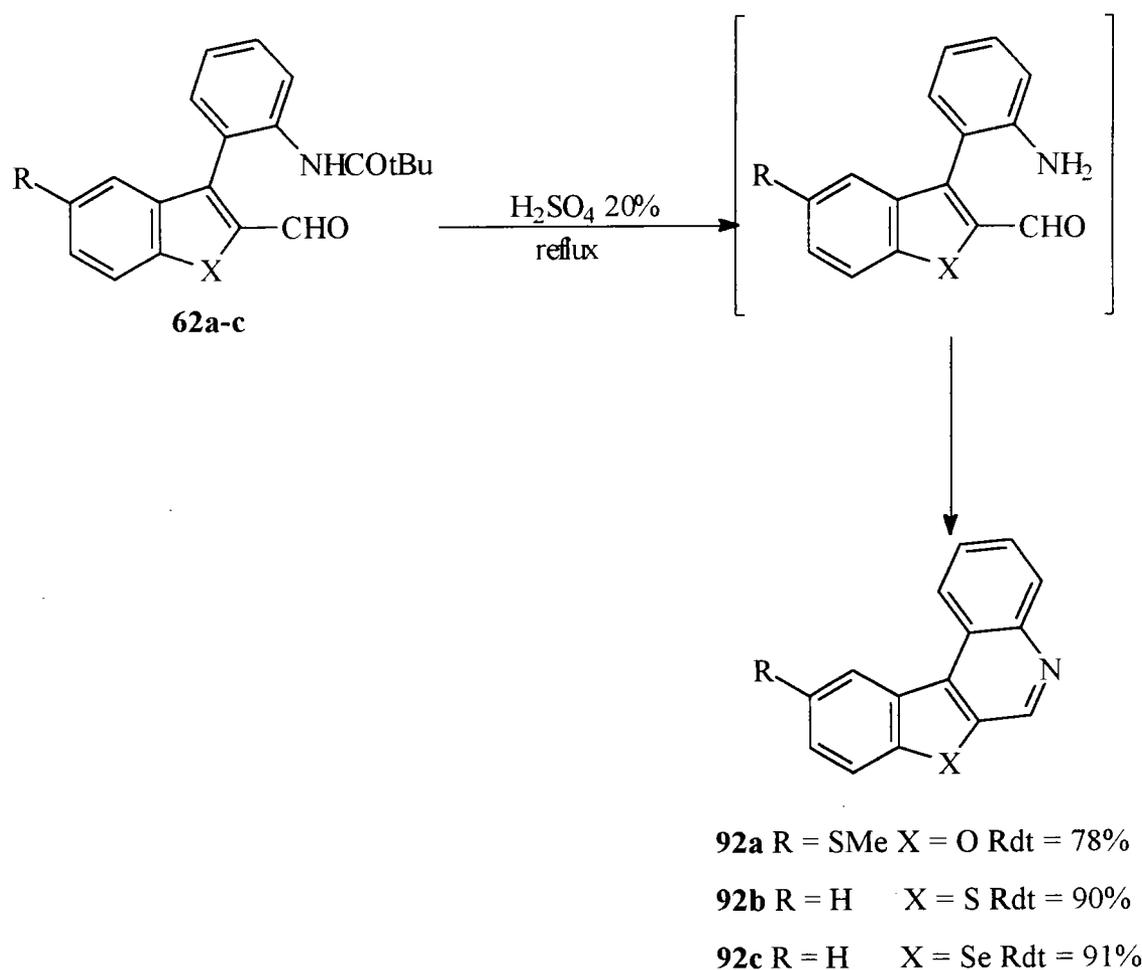


Schéma 188

b) Cyclisation thermique d'oximes :

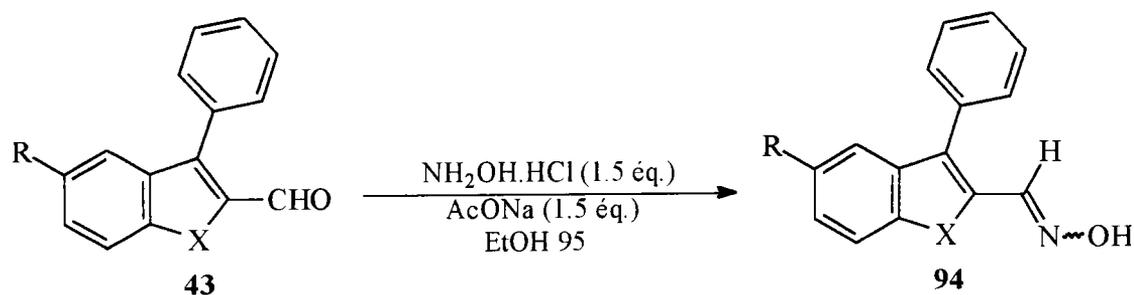
Une autre méthode envisageable pour la formation du cycle pyridinique C est la cyclisation thermique d'oximes.

Plusieurs conditions réactionnelles ont été envisagées :

- cyclisation dans le diphenyléther à 230°C,
- cyclisation en milieu acide,
- activation de l'oxime par le 2,4-dinitrobenzène puis cyclisation.

α) Préparation des oximes :

Les oximes **94** sont préparées à partir des aldéhydes **43** par chauffage de ceux-ci au reflux de l'éthanol, en présence de 1.5 équivalent d'acétate de sodium et de 1.5 équivalent de chlorhydrate d'hydroxylamine. Les oximes **94** sont préparées quantitativement (Schéma 189 et tableau 31).



Sch\u00e9ma 189

Les oximes sont obtenues sous forme d'un m\u00e9lange d'isom\u00e8res Z et E. Il n'est pas n\u00e9cessaire de s\u00e9parer ces deux formes avant d'effectuer la cyclisation car les deux isom\u00e8res r\u00e9agissent de la m\u00eame fa\u00e7on lors de la fermeture du cycle C.

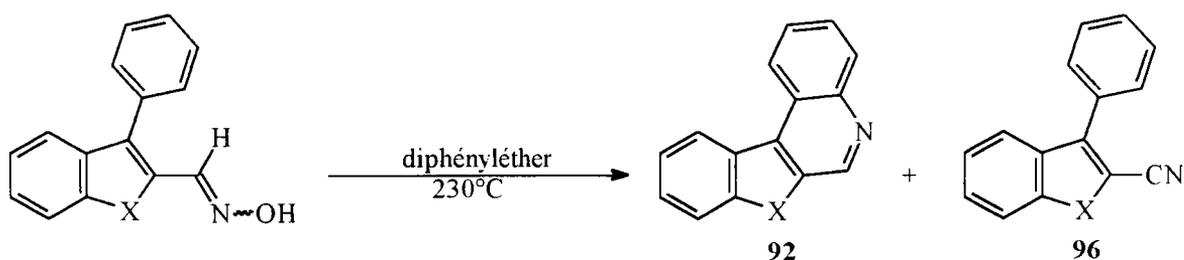
Tableau n\u00b031 : Pr\u00e9paration des oximes 94

Ald\u00e9hyde	Oxime	Num\u00e9ro de produit	Rendement (%)
		94a	87
		94b	97
		94c	98
		94d	96
		94e	96
		94f	92
		95a	89

β) Cyclisation thermique des oximes dans le diphenyléther <89H(28)275> :
<97SYN603> :

L'oxime **94** doit, pour être cyclisée, être chauffée à 230°C dans l'éther de diphenyle. Lors de la première tentative, nous avons introduit en même temps l'oxime **94** et le diphenyléther que nous avons chauffés à 230-240°C pendant dix minutes. Dans de telles conditions, nous avons constaté une dégradation totale de l'oxime de départ.

Nous avons alors envisagé une autre méthode : l'oxime **94** est dissoute dans l'éther de diphenyle, chauffé à 30°C, puis cette solution est additionnée lentement au reste d'éther de diphenyle chauffé à 230°C. Dans ces conditions, nous obtenons un mélange de produit cyclisé **92** et de nitrile **96**, résultant de la déshydratation de l'oxime (Schéma 190).



Nous avons rencontré des problèmes lors de la purification du produit de réaction. Après dix minutes à 230°C, le produit de départ a été entièrement transformé (suivi par chromatographie sur couche mince). Cependant, le tétracycle ne précipite pas à froid dans l'éther de diphenyle, même après addition d'éther de pétrole. Il est alors nécessaire de chauffer le milieu réactionnel en présence d'acide chlorhydrique à 10% afin de faire passer les benzo[b]hétéroaryll[2,3-c]quinoléines **92** sous forme de sel de pyridinium (Schéma 191).

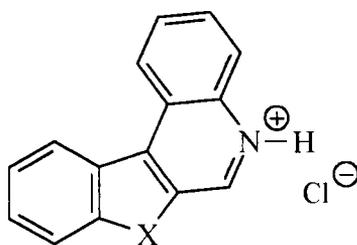


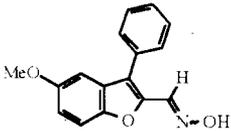
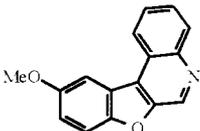
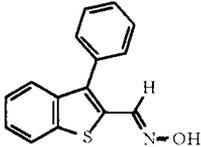
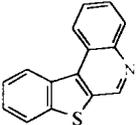
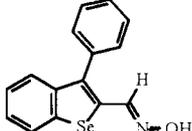
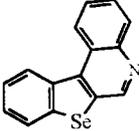
Schéma 191

Nous ne récupérons les tétracycles **92**, après alcalinisation de la phase aqueuse, qu'avec de faibles rendements. Nous avons une compétition entre la déshydratation des aldoximes en

nitriles et l'électrocyclisation thermique. A 230°C, la déshydratation est plus rapide que l'électrocyclisation.

Dans le tableau n°32, nous avons fait figurer les rendements en benzo[b]hétéraryl[2,3-c]quinoléines **92**.

Tableau n°32 : Préparation des benzo[b]hétéraryl[2,3-c]quinoléines **92 par cyclisation thermique des oximes **94** dans le diphenyléther**

Oxime	Tétracycle obtenu	Numéro de produit	Rendement (%)
		92d	22
		92b	31
		92c	18

La formation du cycle pyridinique C se fait par électrocyclisation thermique. Le mécanisme de cette réaction est présenté sur le schéma 192.

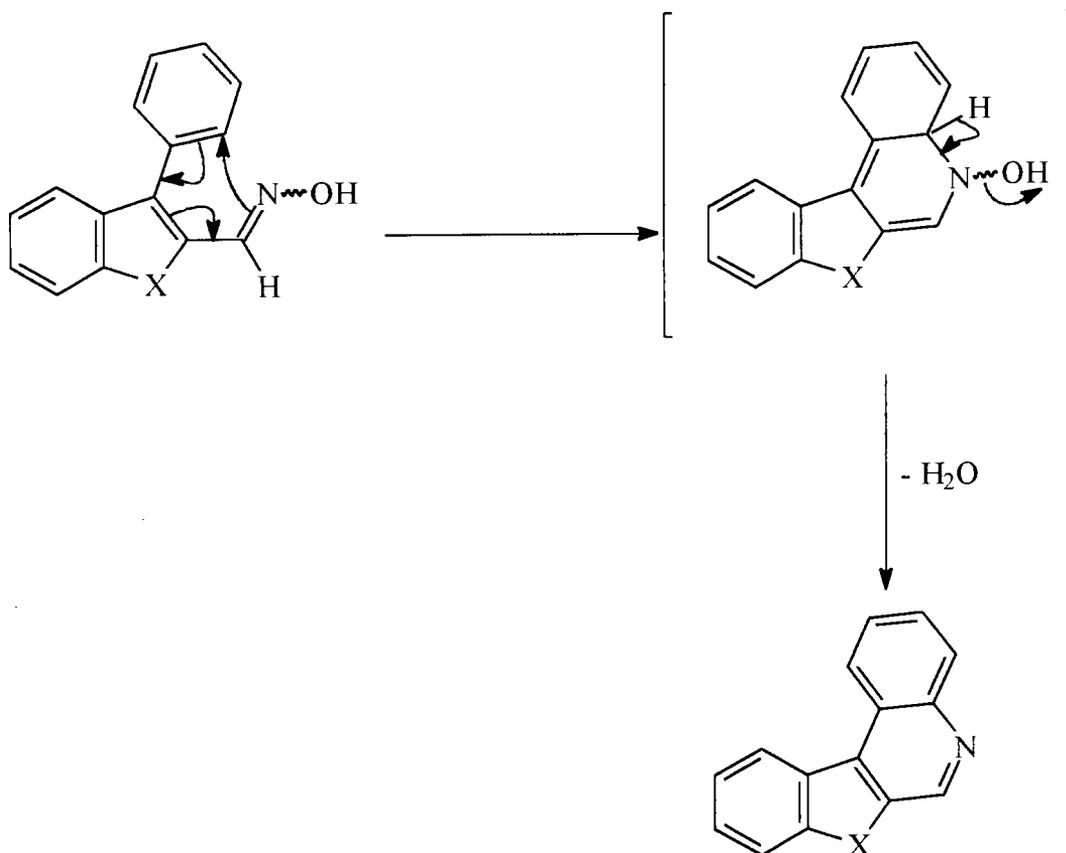


Schéma 192

Devant les faibles rendements obtenus lors de la cyclisation thermique des oximes, nous avons envisagé la cyclisation en milieu acide des aldoximes **94**.

c) Cyclisation en milieu acide des aldoximes **94 :**

Plusieurs acides ont été envisagés afin d'effectuer la cyclisation des aldoximes **94** :

- l'acide sulfurique,
- l'oxychlorure de phosphore.

α) En présence d'acide sulfurique :

Nous avons tenté de cycliser les oximes **94** en présence d'acide sulfurique concentré au reflux de l'éthanol. Le produit majoritairement obtenu est à nouveau le nitrile **96** <82MI(21)249>.

Remarque : Lorsque Purohit et al. <85MI1235> ont cyclisé le 5-méthyl-3-phénylindole-2-carboxaldoxime au reflux de l'acide sulfurique en solution dans de l'éthanol, ils n'ont pas obtenu le produit résultant de la cyclodeshydratation mais le dérivé issu d'une transposition de Beckmann postérieure (Schéma 193).

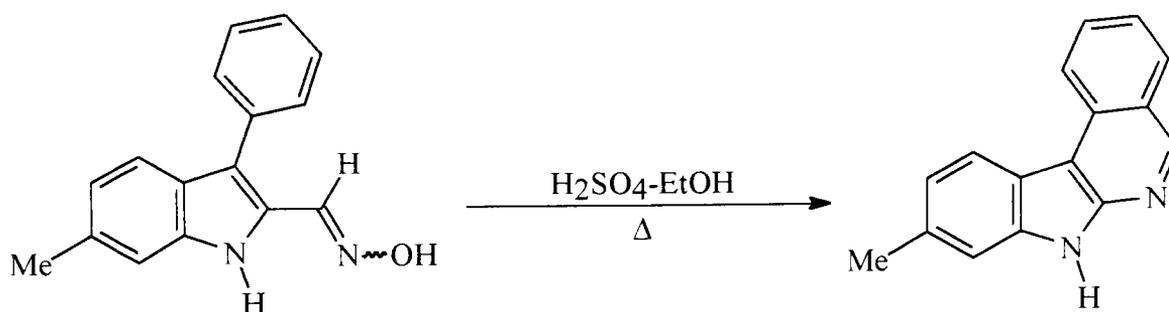


Schéma 193

Dans ces mêmes conditions, nous n'avons jamais observé cette transposition-cyclisation à partir des aldoximes **94**.

β) En présence d'oxychlorure de phosphore :

La cyclisation d'aldoximes peut également être réalisée en présence d'oxychlorure de phosphore dans le dichlorométhane.

Ces conditions réactionnelles appliquées aux aldoximes **94** ont conduit à la formation unique du nitrile **96** par fragmentation de Beckmann (Schéma 194).

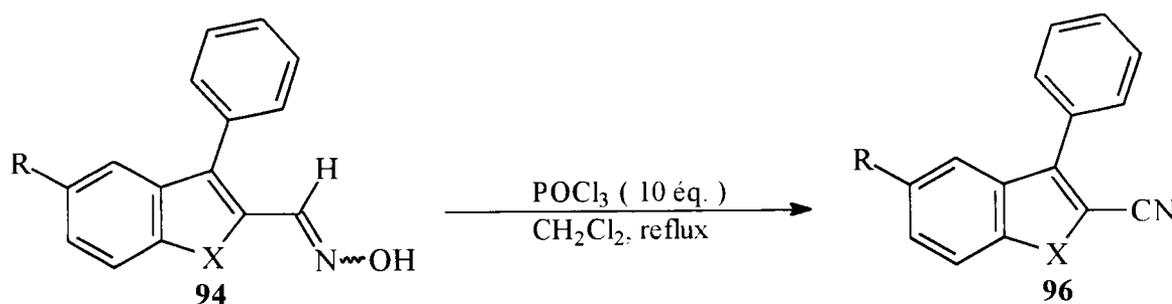
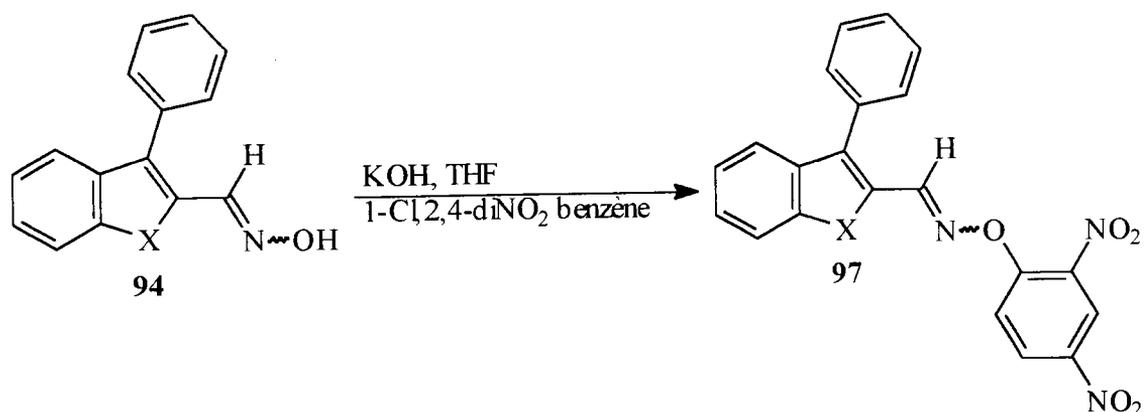


Schéma 194

Devant les faibles rendements obtenus lors de la cyclisation directe des aldoximes, nous avons envisagé d'activer les aldoximes avant de les cycliser.

d) Activation des oximes :

K. Uchiyama, Y. Hayashi et K. Narasaka ont récemment montré <97SYN445> que les oximes pouvaient être activées par l'introduction d'un groupe 2,4-dinitrobenzène au niveau de l'hydroxy. Les dérivés 2,4-dinitrobenzène se sont révélés être les meilleurs composés pour les réactions de cyclisation <97SYN445>. La réaction entre les oximes **94** et le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène est effectuée à température ambiante, au sein du tétrahydrofurane en présence d'hydroxyde de potassium comme base (Schéma 195).



97a X = O (Rdt = 82 %)

97b X = S (Rdt = 76 %)

Schéma 195

La cyclisation des oximes **97a** et **97b** est réalisée selon les conditions décrites par K. Uchiyama, Y. Hayashi et K. Narasaka <97SYN445>. Les dérivés 2,4-dinitrophényl des oximes sont chauffés au reflux du dioxane en présence de 10 équivalents d'hydrure de sodium (Schéma 196).

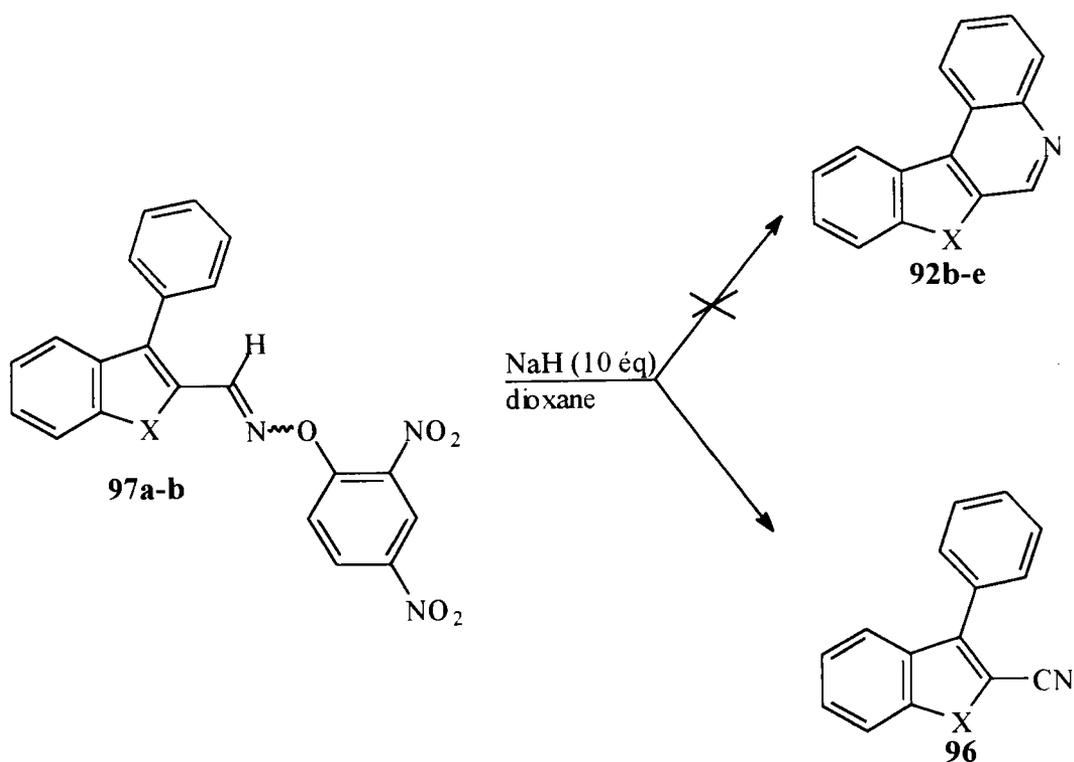


Schéma 196

Comme le montre le schéma 196, la cyclisation des aldoximes activés **97** n'a pas lieu, nous observons la formation du nitrile **96** <97SYN445>.

Devant les difficultés rencontrées lors de la synthèse des benzo[b]hétéraryl[2,3-b]quinoléines **92** à partir des aldoximes **94**, nous n'avons pas envisagé la formation, dans ces conditions, des analogues hétérocycliques (cycle D de type phényle remplacé par un thiophène ou un furane).

e) Remarque :

A.M. Healy et al. ont montré que l'électrocyclisation thermique de diméthylhydrazones, accessibles également à partir des aldéhydes est une alternative possible à la cyclisation d'oximes <90TL(31)5807>.

f) Conclusion :

Nous avons mis en évidence la difficulté pour former le cycle C pyridinique par cyclisation d'oxime. Par contre, la cyclisation des amides **62** en milieu acide sulfurique conduit aux benzo[b]hétéraryl[2,3-b]quinoléines **92** avec de très bons rendements.

8.2.6) Préparation des 6-méthyl-benzo[b]hétéraryl[2,3-c]quinoléines et des 5-méthyl-hétéraryl[3,2-b]benzo[b]hétéraryl[3,2-d]pyridines :

8.2.6.1) Etude bibliographique :

Peu d'articles traitent de la synthèse des dérivés tétracycliques dont nous avons envisagé la synthèse.

8.2.7.1.1) Préparation des 6-méthylbenzohétéraryl[2,3-c]quinoléines :

- Kawase et al. <90BCJ(63)952> ont préparé la 6-méthylbenzofuro[2,3-c]quinoléine à partir de 2-amino-2'-hydroxybenzophénone avec un rendement global de 56% (Schéma 197).

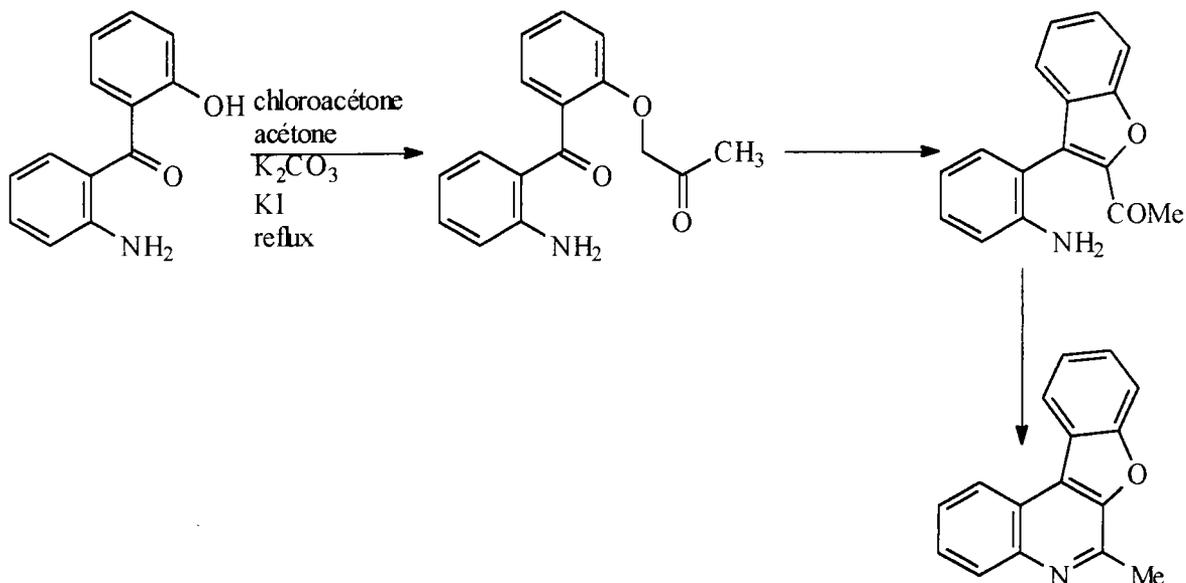


Schéma 197

* Les autres dérivés n'ont, à ce jour, jamais été publiés.

8.2.7. 2) Préparation des 6-méthylbenzohétéraryl[2,3-c]quinoléines 103 :

a) Par cyclisation d'oximes :

Nous avons envisagé la formation du cycle pyridinique méthyloxy en α de l'azote par cyclisation d'oximes par les mêmes méthodes que celles employées lors de la préparation des benzo[b]hétéraryl[2,3-c]quinoléines **92** :

- cyclisation thermique dans le diphenyléther à 230°C,
- cyclisation en milieu acide,
- activation d'oxime puis cyclisation.

α) Préparation des oximes :

Les cétones nécessaires à notre étude ont été obtenues soit directement par réaction de couplage (chapitre 7) soit à partir des aldéhydes ou des acides correspondants.

α .1) Synthèse des 2-acétyl-3-arylbzeno[b]furane, -thiophène et -sélénophène

46:

* A partir des aldéhydes :

Les cétones peuvent être obtenues à partir des aldéhydes correspondants par action du réactif de Grignard (CH_3MgI) dans le THF, suivie de l'oxydation de l'alcool secondaire formé (Schéma 198).

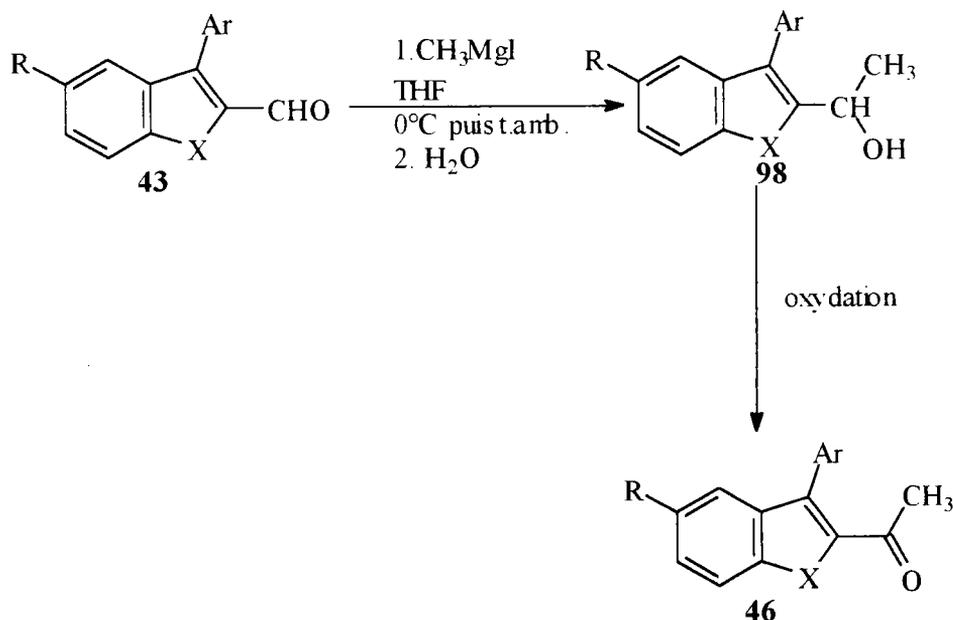


Schéma 198

Les alcools secondaires **98** sont obtenus avec de bons rendements (variant de 72 à 89 %) selon la nature de l'hétéroatome du cycle B et du substituant R.

Plusieurs conditions d'oxydation ont été étudiées :

- utilisation du PCC (chlorochromate de pyridium) dans le dichlorométhane,
- utilisation du réactif de Jones (CrO_3 , H_2SO_4) dans l'acétone,
- le dioxyde de manganèse dans le chloroforme.

Les rendements d'oxydation en cétone **46** en présence de PCC comme agent d'oxydation sont bons lorsque l'hétéroatome du cycle B est un S ou un Se (> 80%). Des rendements plus faibles (<25%) sont obtenus dans le cas des analogues oxygénés et sont dus à la présence de produits de dégradation.

Devant les faibles rendements obtenus lors de l'oxydation des alcools secondaires **98** lorsque le cycle B est un furane, nous avons envisagé la formation des dérivés 2-acétyl **46** à partir des acides correspondants.

* A partir des acides **74** :

De nombreuses méthodes permettant le passage d'un acide ou de son chlorure d'acide à une cétone méthylée sont répertoriées dans la littérature <60JOC(25)1016>.

Afin de déterminer les conditions optimales pour accéder aux cétones **46** à partir des acides **74**, nous avons fait des essais sur l'acide benzo[b]furane-2-carboxylique **74a** (Schéma 199).

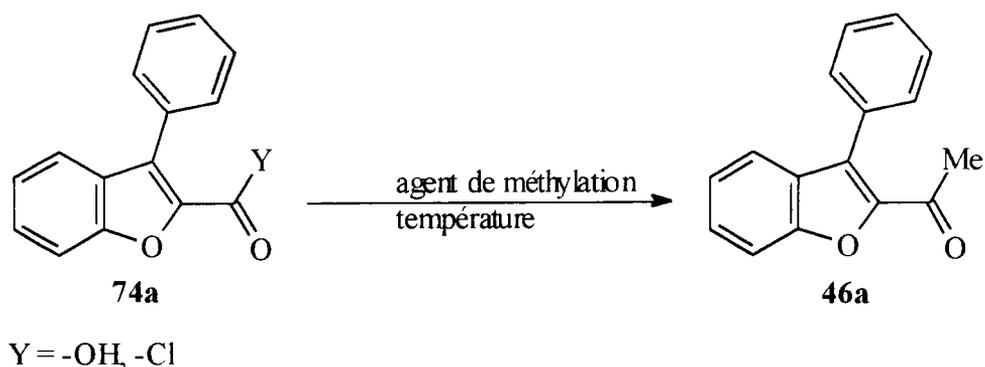


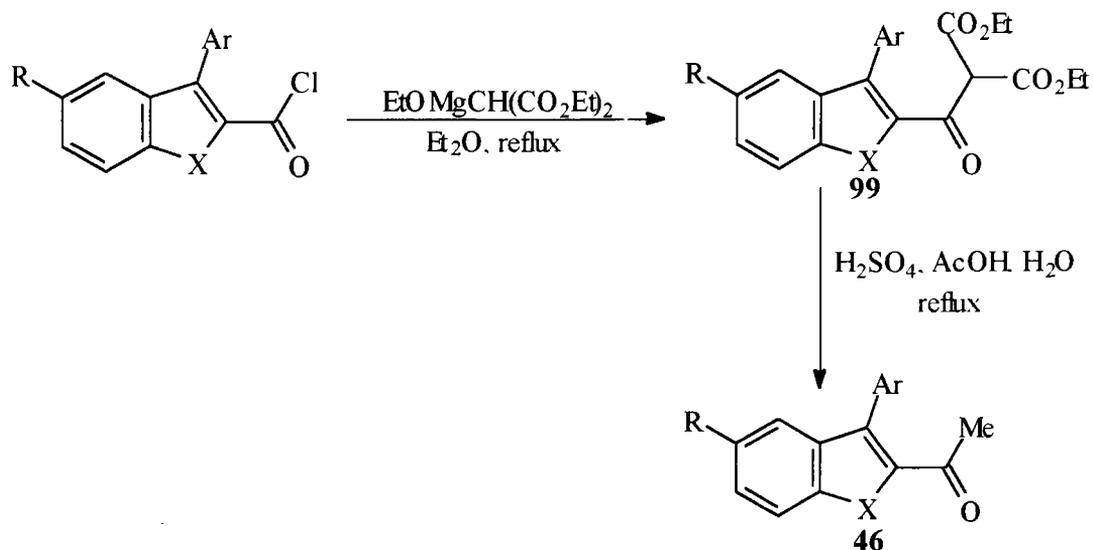
Schéma 199

Nous reprenons dans le tableau n°33 les différentes méthodes testées ainsi que les résultats obtenus.

Tableau n°33 : Comparaison de différentes méthodes de préparation des cétones méthylées

Agent de méthylation	Température	Réactif	Produit	Rendement (%)
MeLi-Me ₃ SiCl	-78°C	acide	acide	0
<83JOC(48)1550>				
malonate d'éthyle				
<78JOC(43)2087>	reflux de l'éther	chlorure d'acide	cétone méthyliée	92
<80SC(10)221>				
CH ₃ SnBu ₃	reflux	chlorure d'acide	acide	0
<82JOC(47)2549>				

Les meilleurs résultats ont été obtenus par réaction entre le chlorure d'acide de l'acide benzo[b]furane-2-carboxylique **74a** et l'éthoxymagnésium malonate d'éthyle au reflux du diéthyléther, suivie d'une hydrolyse et d'une décarboxylation en milieu acétique-acide sulfurique. Cette méthode appliquée aux acides **74** nous a permis d'accéder, avec de bons rendements, aux cétones méthylées **46** (Schéma 200 et tableau 34).



Les rendements sont répertoriés dans le tableau n°34 .

Tableau n°34 : Préparation des 2-acétyl-3-arylbenzo[b]furane, -thiophène et -sélénophène 46 par la méthode utilisant le malonate d'éthyle

Chlorure d'acide	Cétone	Numéro de produit	Rendement (%)
		46a	92
		46e	59
		46f	58

α.2) Préparation des oximes :

Les cétones **46-48-49**, chauffées en présence d'acétate de sodium et de chlorhydrate d'hydroxylamine, au reflux de l'éthanol, conduisent quantitativement aux oximes **100-101-102** (Schéma 201).

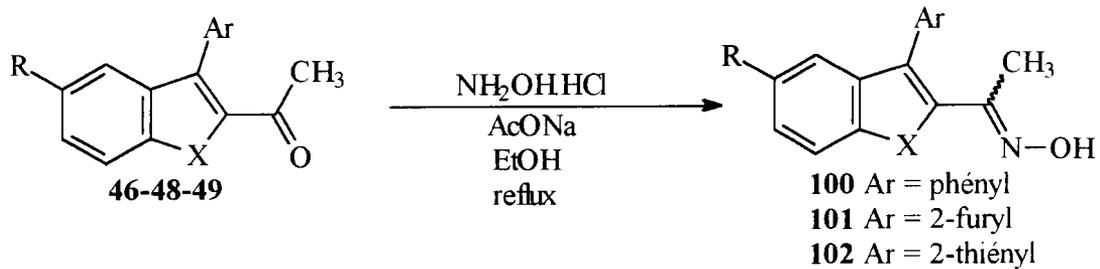


Schéma 201

Les oximes préparées sont regroupées dans le tableau n°35.

Tableau n°35 : Préparation des oximes 100-101-102

R	X	Ar	Numéro de produit	Rendement (%)
H	O		100a	87
H	O		102a	91
Br	O		100b	97
Cl	O		100c	91
H	S		100e	94
H	S		101d	71
H	S		102d	81
H	Se		100f	81
SMe	O		101f	88
SMe	O		102f	79

β) Cyclisation thermique des oximes **100-101-102** :

Les oximes **100-101-102**, chauffées à 230°C en présence d'éther de diphenyle se cyclisent majoritairement en 6-méthylbenzohétéaryl[2,3-c]quinoléines **103** d'après le suivi en chromatographie sur couche mince (disparition de l'oxime et formation d'un seul produit correspondant au R_f du tétracycle). Cependant, tout comme pour les dérivés non méthylés en position 6 (§ 8.2.6.2.b), il est très difficile d'isoler le tétracycle. De ce fait, les tétracycles **103** sont récupérés avec de faibles rendements (Schéma 202).

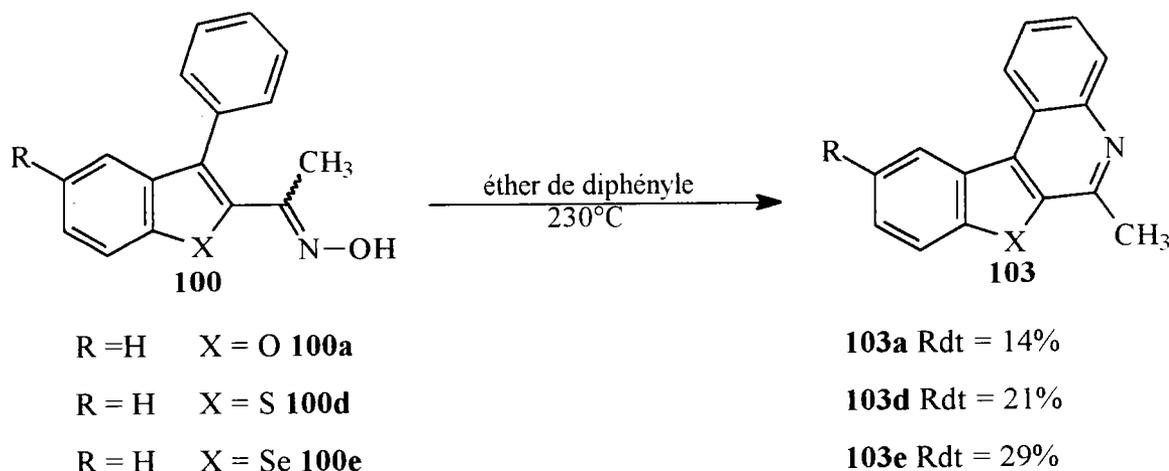


Schéma 202

χ) Activation des oximes **100-101-102** et cyclisation :

Les oximes méthylées réagissent avec le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène dans le tétrahydrofur en présence de KOH comme base à température ambiante. Les dérivés 2,4-dinitrophényl des oximes **104-105-106** sont obtenus avec de bons rendements (Schéma 203).

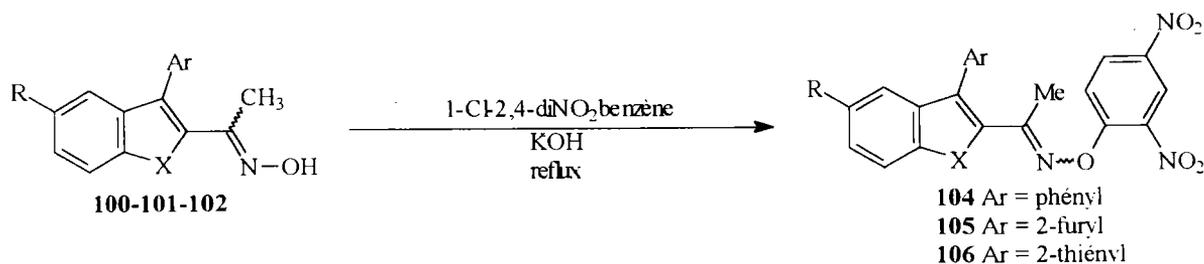


Schéma 203

Les oximes activées **104-105-106**, préparées selon cette méthodologie, sont rassemblées dans le tableau n°36.

Tableau n°36 : Préparation des oximes activées par un groupement 2,4-dinitrobenzène

R	X	Ar	Numéro de produit	Rendement (%)
H	O		104a	82
H	O		106a	38
H	O		105a	52
Cl	O		104c	88
Cl	O		106c	42
Br	O		104b	82
H	S		104d	77
H	Se		104e	41
H	S		106d	56
SMe	O		105f	52
SMe	O		106f	76

Afin de synthétiser les 6-méthylbenzo[b]hétéraryl[2,3-c]quinoléines et leurs analogues hétérocycliques (cycle D de type phényle remplacé par un furane ou un thiophène) **103**, les oximes activées **104-105-106** sont chauffées au reflux du dioxane en présence de 10 équivalents d'hydruure de sodium <97SYN445> (Schéma 204).

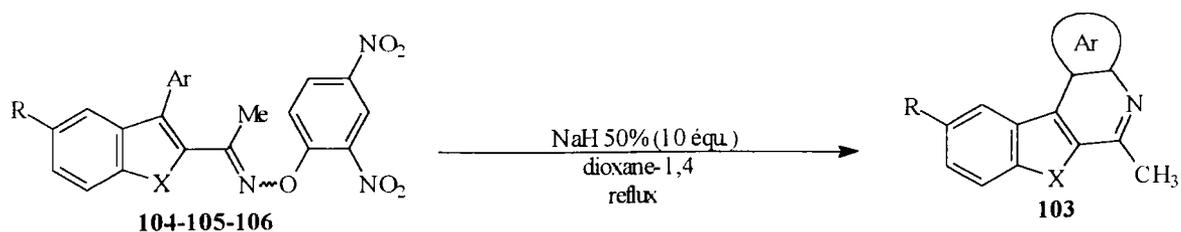


Schéma 204

Le passage par les oximes activées **104-105-106** nous a permis de préparer les dérivés tétracycliques **103** avec de très bons rendements (Tableau n°37).

Tableau n°37 : Cyclisation des oximes activées 104-105-106

Oxime	Tétracycle formé	Numéro de produit	Rendement (%)
		103a	96
		103b	98
		103c	64
		103d	95
		103e	89
		103f	63
		103g	82
		103h	84

δ) cyclisation en milieu acide :

La cyclisation des oximes méthylées **100** peut également être réalisée par chauffage de l'oxime en présence de 10 équivalents d'oxychlorure de phosphore au reflux du dichlorométhane. A côté des dérivés tétracycliques **103**, nous observons une dégradation de l'oxime (résinification). De ce fait, les tétracycles **103** sont isolés avec des rendements faibles (<10%).

Les essais ont uniquement été réalisés à partir des dérivés substitués en position 3 par un groupement phényle.

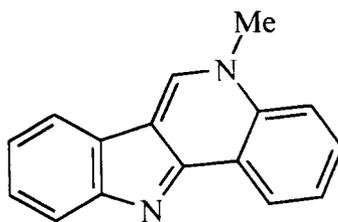
b). Conclusion :

A partir des oximes méthylées **100-101-102**, nous avons préparé des 6-méthylbenzo[b]-furo (-thiéno ou -séléno) quinoléines **103a-d** ainsi que leurs analogues où le noyau D est remplacé par un hétérocycle aromatique **103e-h**. La construction du cycle C de type pyridine (méthylé en α de l'azote) se fait plus aisément par activation de l'oxime avant la cyclisation en présence d'hydrure de sodium.

8.2.7) *Préparation de l'indolo[3,2-c]quinoléine et de la benzo[b]thiéno[3,2-c]quinoléine :*

8.2.7.1) *Etude bibliographique :*

↳ Récemment, la Cryptosanguinolentine, analogue méthylé au niveau de l'azote de l'indolo[3,2-c]quinoléine a été isolée de *Cryptolepsis sanguinolenta* <96JHC(33)239>, <96TL(37)1703>.



Cryptosanguinolentine

↳ Jacquignon et al. <65JCS5498> ont préparé l'indolo[3,2-c]quinoléine par indolisation de Fischer de la 1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-1-toluène-p-sulfonylquinoléine phényl hydrazone en présence d'acide sulfurique dans l'acide acétique.

8.2.7.2.2) Par cyclisation des oximes 108a-b :

Les aldéhydes **44b** et **44c**, chauffés en présence d'acétate de sodium et de chlorhydrate d'hydroxylamine au reflux du THF conduisent quasi-quantitativement aux oximes **108a-b**, sous forme d'un mélange de deux isomères Z et E (Schéma 207).

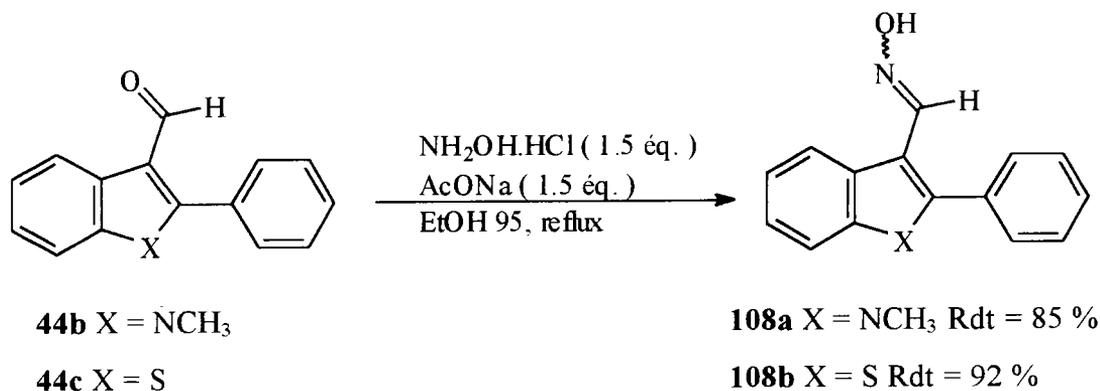


Schéma 207

La cyclisation thermique des oximes **108a-b** est effectuée dans les conditions déjà envisagées au paragraphe 8.2.6.2.b) pour la synthèse des benzo[b]hétéraryl[2,3-c]quinoléines **92** par chauffage de celles-ci dans le diphenyléther à 230 °C (Schéma 208).

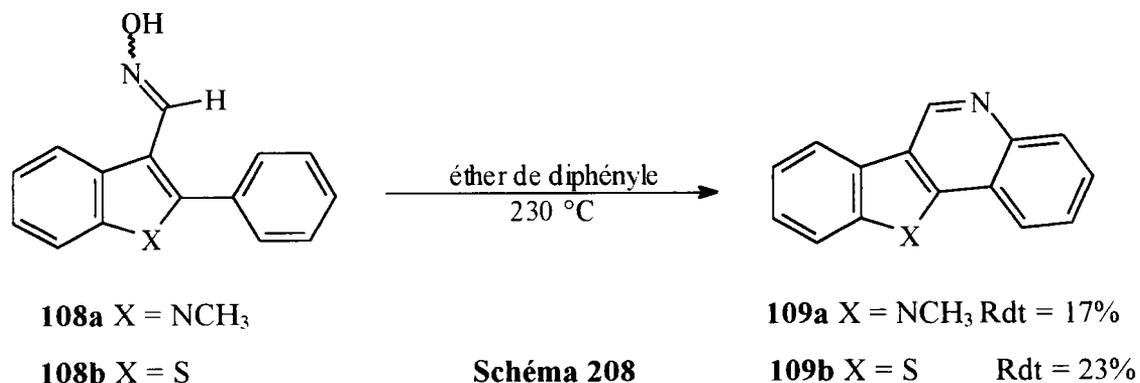


Schéma 208

Tout comme leurs isomères (benzo[b]hétéraryl[2,3-c]quinoléines **92**), les oximes sont entièrement transformées (suivi en chromatographie sur couche mince) en deux produits : le tétracycle **109** minoritairement et le nitrile résultant de la déshydratation de l'oxime.

8.2.8) Accès aux 5-méthyl-benzohétéraryl[2,3-c]isoquinoléines :

8.2.8.1) A partir des 2-acétyl-3-phénylbenzo[b]-furane, -thiophène et -sélénophène :

Les différentes 5-méthylbenzohétéraryl[2,3-c]isoquinoléines **110** sont préparées à partir des 2-acétyl-3-phénylbenzo[b]-furane, -thiophène et -sélénophène **46**. En se basant sur la réactivité du groupement acétyle en position 2, nous avons construit le cycle pyridinique C.

Trois étapes sont nécessaires à la synthèse des 5-méthylbenzohétéaryl[2,3-c]isoquinoléines **110** :

- préparation des oximes,
- transposition de Beckman des oximes,
- cyclisation des amides par réaction de Bischler-Napieralski.

8.2.8.1.1) Préparation des oximes :

La préparation des oximes a déjà été décrite au paragraphe 8.2.6.2.

8.2.8.1.2) Transposition de Beckman des oximes :

Afin de préparer les amides **111** selon la transposition de Beckman des oximes **99** <60OR(11)5>, nous avons fait réagir les oximes **99** avec dix équivalents d'acide polyphosphorique au reflux du toluène <58CR(58)321>, <67MI894>, <60MI(1)35>. Dans de telles conditions, les amides correspondant aux oximes **99d** et **99e** (cas où le cycle B est un cycle thiophénique ou sélénophénique) sont obtenus avec de bons rendements (Schéma 209).

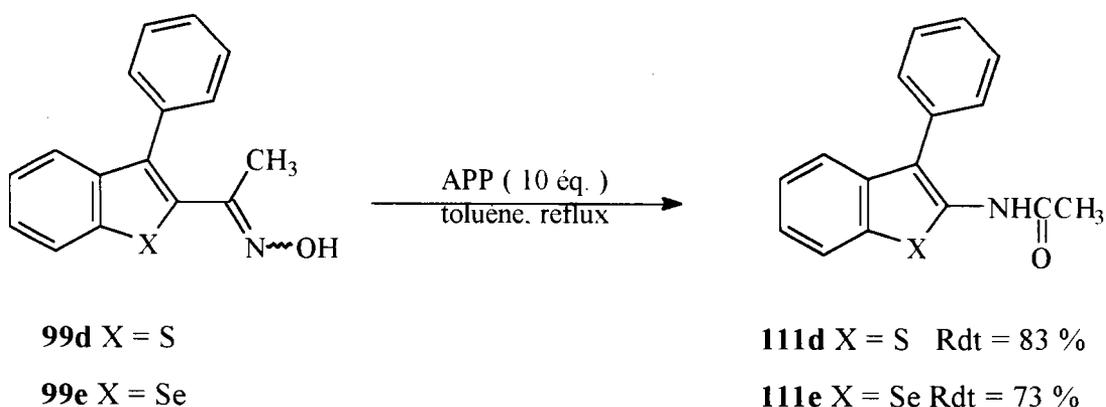


Schéma 209

Par contre, dès lors que le cycle B est un cycle furanique **99a-c**, nous n'observons pas la formation des amides **111a-c**. Seule une dégradation de l'oxime de départ a lieu.

Remarque : l'acide polyphosphorique au reflux du toluène ne permet pas d'effectuer en une étape la transposition de Beckman et la cyclisation de Bischler-Napieralski.

8.2.8.1.3) Cyclisation des amides 111d-e :

Plusieurs agents de cyclisation ont été testés afin d'anneler les acétamides :

- ↳ l'acide polyphosphorique,
- ↳ différents acides de Lewis (POCl_3 , PCl_5) (Schéma 210) .

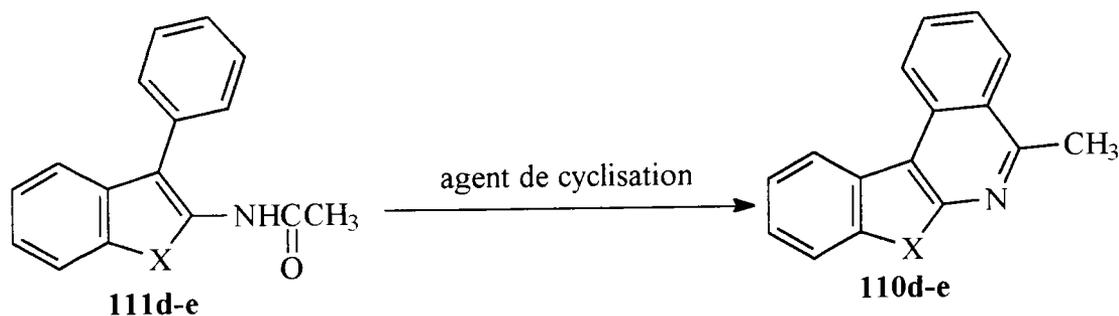
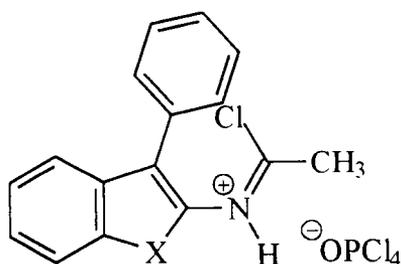


Schéma 210

Le tableau 38 résume les réactifs utilisés, les conditions réactionnelles ainsi que les rendements obtenus.

Tableau n°38 : Cyclisation de Bischler-Napieralski des amides 111

Agent de cyclisation	Conditions opératoires	Résultats obtenus
Acide polyphosphorique (80 équivalents)	5 heures à 150°C	Récupération d'une partie de l'amide de départ et résinification
Oxychlorure de phosphore (30 équivalents)	8 heures au reflux du toluène <97CR(97)449>	cyclisation
Pentachlorure de phosphore (2 équivalents)	une nuit à température ambiante dans le chloroforme	chlorure d'imidoyle A
Oxychlorure de phosphore (20 équivalents) et 10 équivalents de pentoxyde de phosphore <97JCS(P1)2217>	5 heures au reflux du toluène	cyclisation



Les amides **111**, en présence de pentachlorure de phosphore conduisent à un sel qui pourrait correspondre à **A**, sans cyclisation ultérieure <80T(36)1279>.

La cyclisation des amides **111** au moyen d'oxychlorure de phosphore <81H(15)207>, <81MI(29)1606> au reflux du toluène permet d'accéder aux tétracycles **110** envisagés avec des rendements moyens (35 et 39 % respectivement) (Schéma 211).

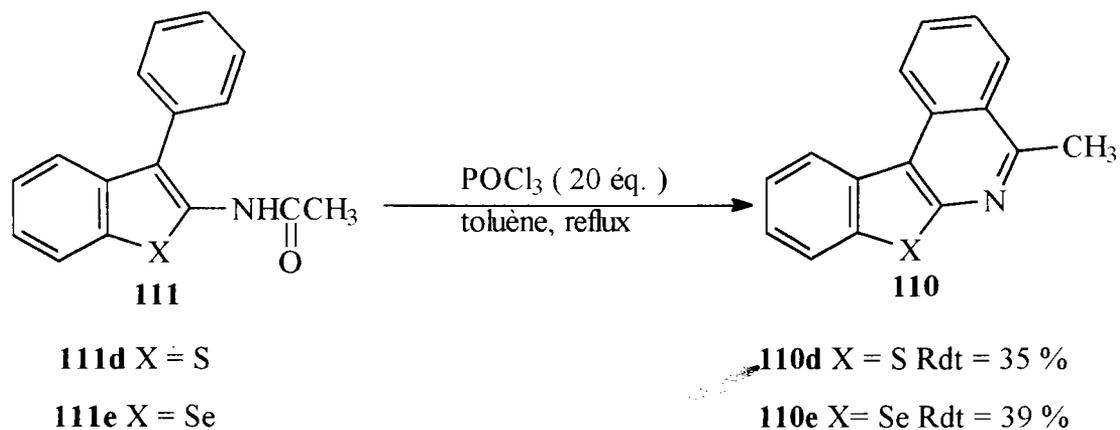


Schéma 211

L'utilisation du mélange $\text{POCl}_3\text{-P}_2\text{O}_5$ au reflux du toluène nous a permis d'améliorer le rendement de la cyclisation (Schéma 212).

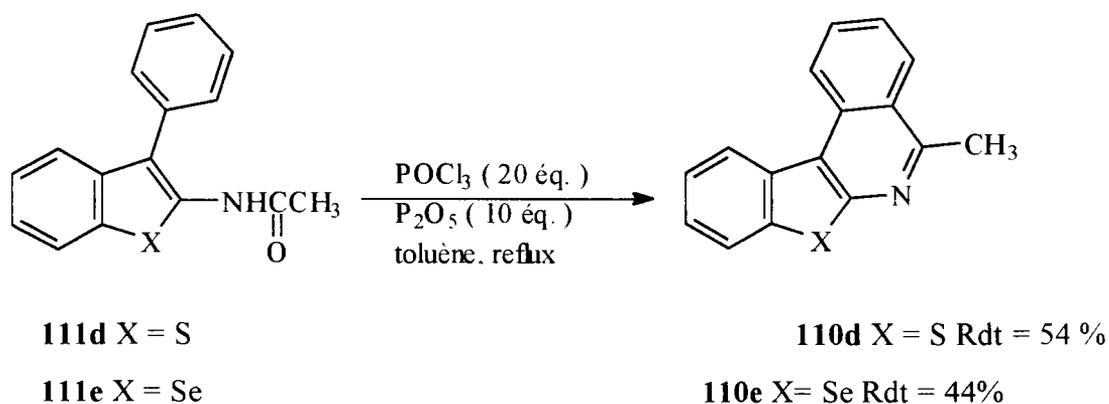
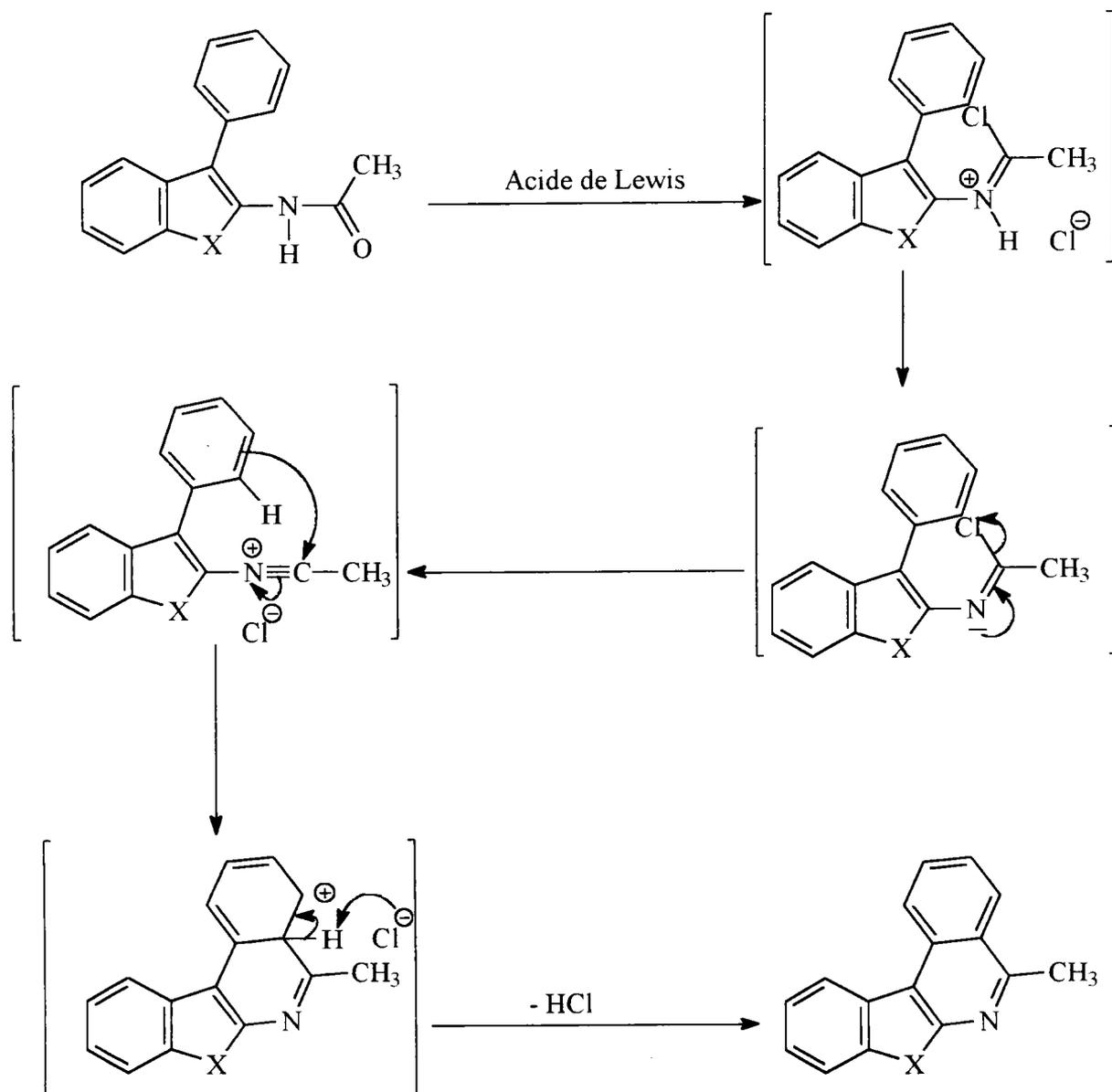


Schéma 212

Sur le schéma 213, nous proposons un mécanisme pour la réaction de cyclisation d'amides selon Bischler-Napieralski.

Schéma 213 : Mécanisme de la réaction de Bischler-Napieralski <80T(36)1279> :



Lorsque le pentoxyde de phosphore est utilisé comme agent de cyclisation, un imidoyle phosphate est formé à la place du chlorure d'imidoyle.

Lors de l'utilisation du mélange $\text{P}_2\text{O}_5\text{-POCl}_3$, il se forme probablement un pyrophosphate d'imidoyle qui présente un meilleur groupement partant que le chlorure. Ceci permet d'expliquer l'amélioration des rendements observée lorsque l'on emploie le mélange $\text{POCl}_3\text{-P}_2\text{O}_5$ comme agent de cyclisation.

Remarque :

Nous aurions pu, comme le préconisent Fodor et al. <80T(36)1279>, <72MI(11)919> effectuer la cyclisation de Bischler-Napieralski en deux étapes :

- isolement du chlorure d'imidoyle,

- cyclisation du sel de nitrilium.

La réaction est menée dans des conditions plus douces, à une température variant entre 20°C et 80°C.

8.2.8.2) A partir des acides 3-phénylbenzo[b]-furane (-thiophène et -sélénophène)-2-carboxyliques 74 :

Cette voie de synthèse a lieu en cinq étapes : préparation des azidures d'acyle, réarrangement de Curtius de ceux-ci, hydrolyse en amine de l'isocyanate, préparation de l'acétamide, cyclisation de Bischler-Napieralski (Schéma rétrosynthétique).

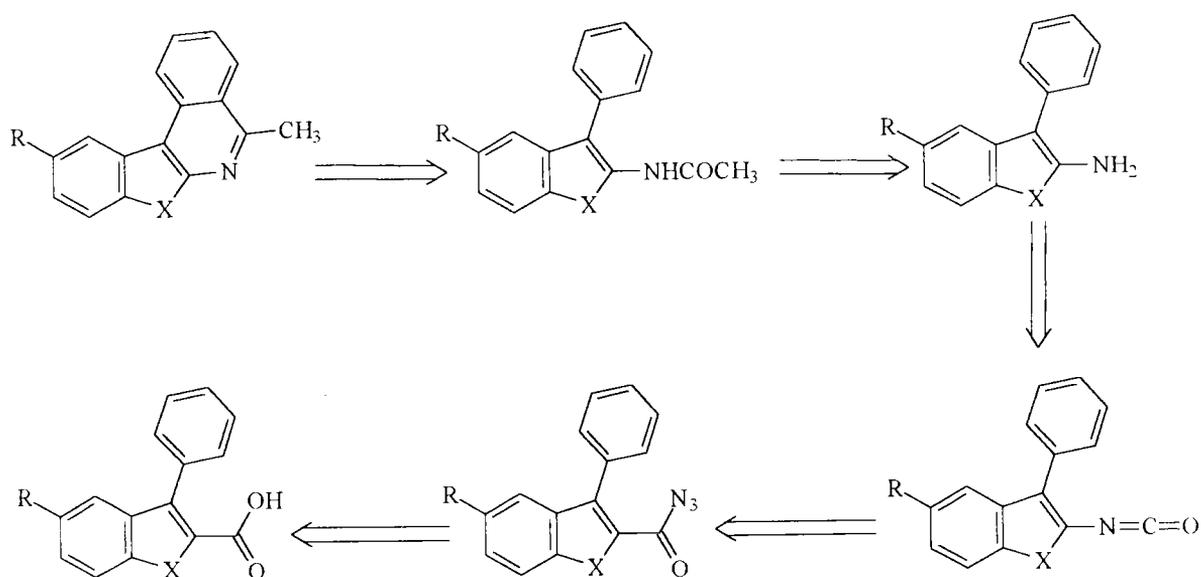


Schéma rétrosynthétique

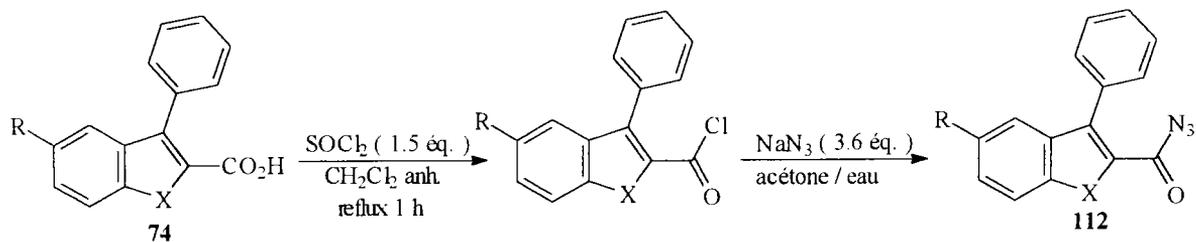
Cette méthode de synthèse, plus longue que la précédente (à partir des 2-acétyl-3-phénylbenzo[b]-furane, -thiophène et -sélénophène), ne fait cependant pas intervenir d'étapes nécessitant des conditions aussi drastiques que celles nécessaires à la transposition de Beckman des oximes. Nous pourrions ainsi appliquer cette méthode au cas où le cycle B est un furane, sans dégradation.

8.2.8.2.1) Préparation des azidures d'acyle :

Pour fixer le groupement azido, il est nécessaire d'activer la fonction carboxylique des acides de départ. Pour cela, il est possible d'utiliser le chlorure de thionyle, pour former le chlorure d'acide ou le chloroformiate d'éthyle afin de préparer un anhydride mixte.

Les chlorures d'acide ou les anhydrides mixtes réagissent avec l'azidure de sodium dans un mélange eau-acétone pour conduire quasi-quantitativement aux azidures d'acyle correspondants (Schéma 214).

Activation par le chlorure de thionyle <84TL(25)3515> :



Activation par le chloroformiate d'éthyle :

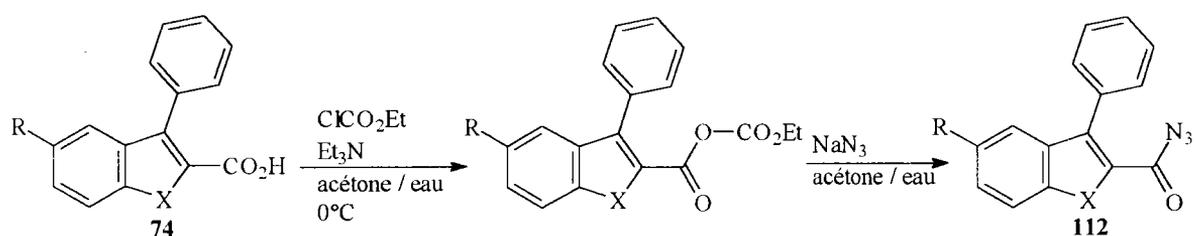


Schéma 214

Tableau n°39 : Préparation des azidures d'acyle 112 à partir des chlorures d'acide

Acide	Azidure d'acide	Numéro de produit	Rendement (%)
		112a	81
		112b	89
		112c	97

Remarque : S. Elmorsy a décrit en 1995 <95TL(36)1341> la synthèse d'azidure d'acyle directement à partir d'aldéhydes par utilisation de triazido-chlorosilane et d'oxyde de manganèse (Schéma 215).

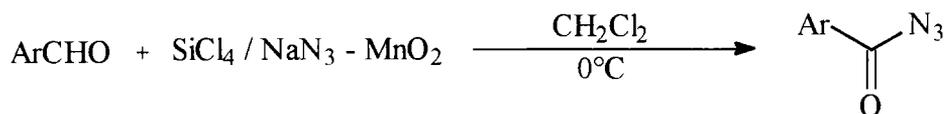


Schéma 215

Nous avons soumis divers aldéhydes à ces conditions mais nous n'avons jamais pu observer la formation de l'azidure d'acide attendu. Une explication possible est le manque d'activité de l'oxyde de manganèse employé ; en effet, nous avons tenté, sans succès, de reproduire une des réaction décrite dans la publication à l'aide de nos réactifs.

8.2.8.2.2) Préparation des amines par réarrangement de Curtius des azidures d'acyle suivie d'une hydrolyse de l'isocyanate :

Les réactions de réarrangement de Curtius et d'hydrolyse de l'isocyanate intermédiaire ont été effectuées en une étape en chauffant les azidures d'acyle **112** dans du DMF, en présence d'eau <83S38> ; <84(25)3515> (Schéma 216).

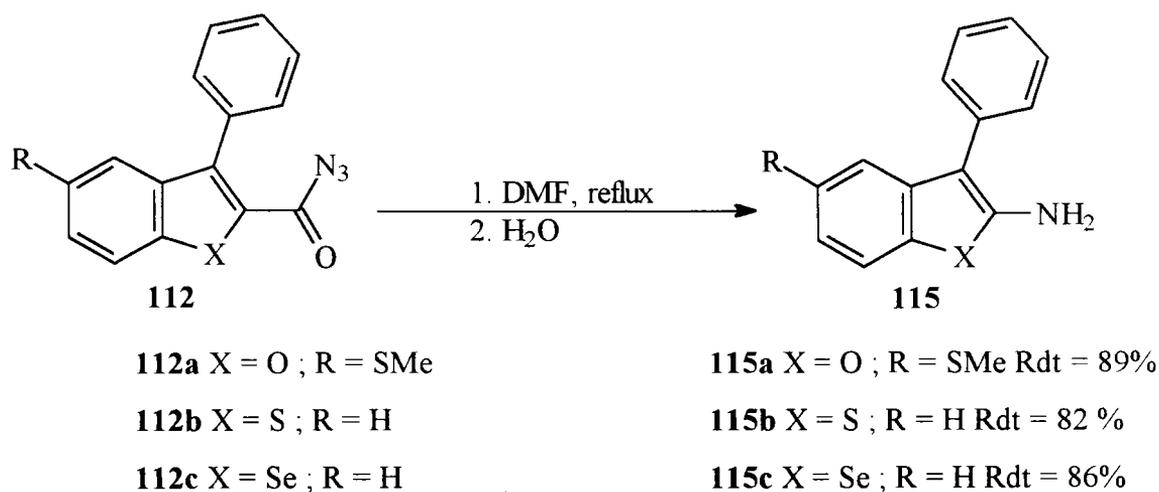


Schéma 216

Remarque : une méthode de préparation en une étape d'amines à partir d'acides carboxyliques a été décrite par M.L. Wood et al. <90S1143>. Cette méthode consiste à faire réagir l'acide hydroxylamine-O-sulfonique sur le chlorure d'acide dans le toluène (Schéma 217).

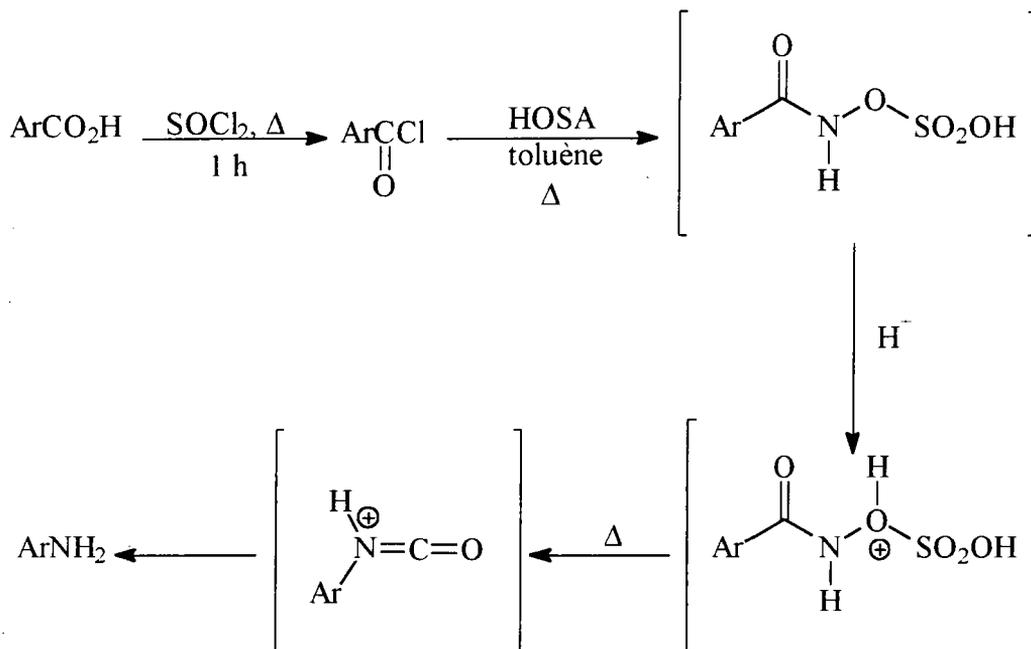


Schéma 217

Les essais effectués à partir des différents acides 3-phénylbenzo[b]-furane(-thiophène et -sélénophène)-2-carboxyliques **74** n'ont pas permis de récupérer les amines correspondantes.

8.2.8.2.3) Préparation des acétamides :

Les amines **115** réagissent avec l'anhydride acétique en présence de pyridine <95JMC(38)4234> pour conduire aux amides **111** avec de bons rendements (Schéma 218).

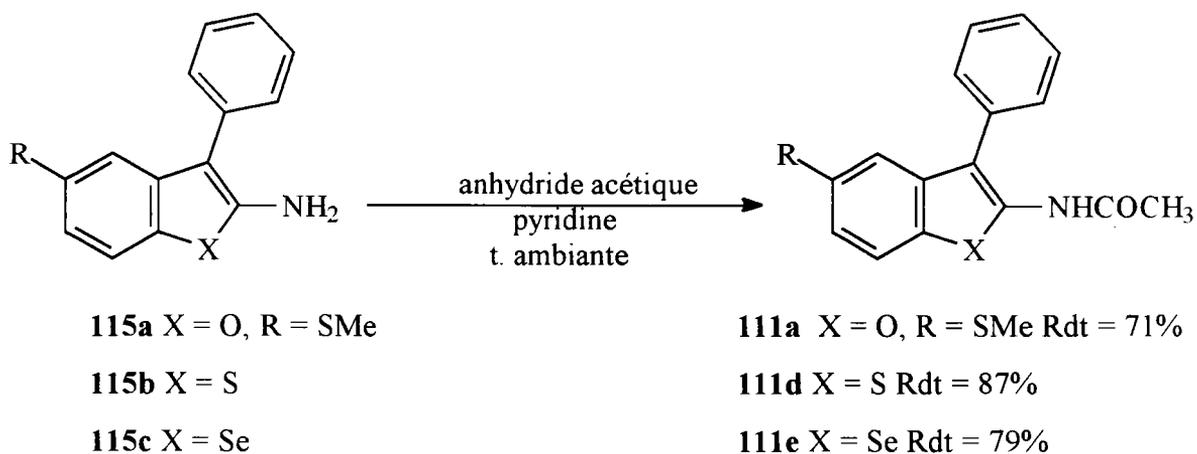


Schéma 218

8.2.8.2.4) Remarque :

Nous avons également préparé les N-[(3-phényl)-benzo[b]-furane (-thiophène et -sélénophène)]-2-trifluoroacétamides **111'** avec de bons rendements en faisant réagir les azidures d'acyle avec l'acide trifluoroacétique au reflux du dichlorométhane.

8.2.8.2.5) Cyclisation de Bischler-Napieralski :

En nous basant sur les résultats obtenus au § 8.2.9.1.3 , seul le mélange POCl₃-P₂O₅ , au reflux du toluène, a été envisagé pour cycliser l'amide **111a** (cycle B de type furane). Dans ces conditions, la cyclisation du composé **111a** n'a pas lieu, nous récupérons des produits de dégradation (Rf = O en chromatographie sur couche mince).

Dans les mêmes conditions, nous avons tenté de cycliser les 1-[(3-phényl)benzo[b]-furane (-thiophène et -sélénophène)]-2-trifluoroacétamides **111'**. La cyclisation n'a pas lieu et nous récupérons les trifluoroacétamides de départ.

8.2.9) Préparation des benzo[b]hétéraryl[2,3-c]isoquinoléin-5(H)-ones **116** :

8.2.9.1) Etude bibliographique :

Seule la 5,6-dihydro-7H-indolo[2,3-c]isoquinoléin-5(6H)-one est décrite dans la littérature. Les analogues oxygéné, soufré et sélénié n'ont, à ce jour, jamais été préparés.

G. Muralidhar et al. ont préparé des 5,6-dihydro-7H-indolo[2,3-c]isoquinoléin-5(6H)-ones par cyclisation de 3-phénylindole-2-carbamates au reflux de l'éther de diphenyle <85MI1235> (Schéma 219).

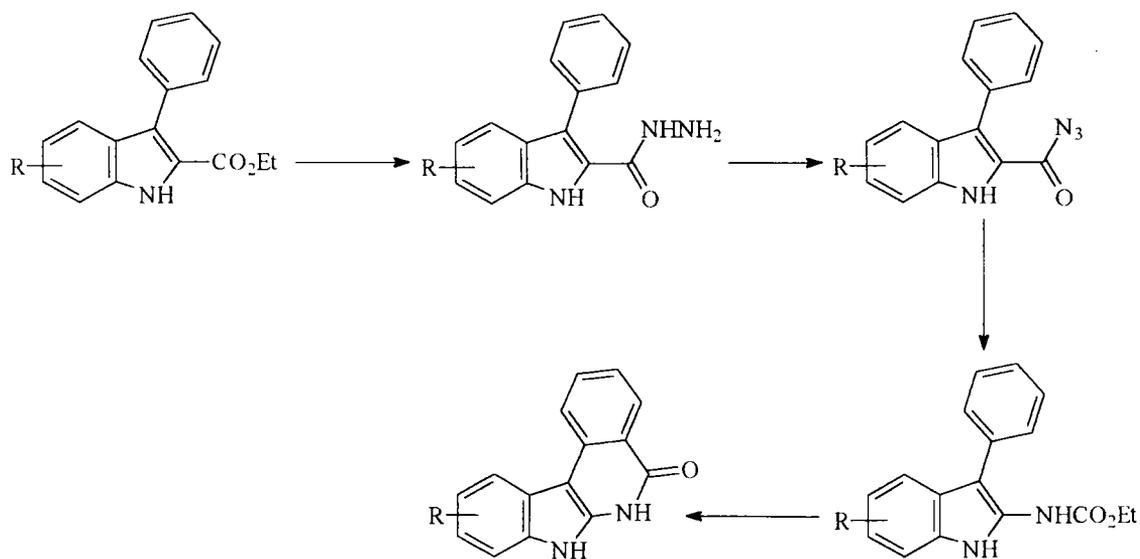


Schéma 219

8.2.9.2) Préparation des benzo[b]hétéraryl[2,3-c]isoquinoléin-5(6H)-ones 116 :

Nous avons, pour notre part, étudié la construction du cycle C de type pyridone aux dépens des acides 74.

Le cycle C est construit par réarrangement de Curtius des azidures d'acyle suivi d'une électrocyclisation in situ de l'isocyanate intermédiaire.

8.2.9.2.1) Préparation des azidures d'acyles 112a-c :

La préparation des azidures d'acyles 112a-c est décrite au paragraphe 8.2.8.2.1.

8.2.9.2.2) Construction du cycle C pyridonique :

Les azidures d'acyle 112a-c, chauffés au reflux d'un solvant à haut point d'ébullition ($> 100^{\circ}\text{C}$) se réarrangent, dans un premier temps, en isocyanates correspondants puis se cyclisent (électrocyclisation) pour conduire aux benzo[b]hétéraryl[2,3-c]isoquinoléin-5(6H)-ones 116a-c (Schéma 220).

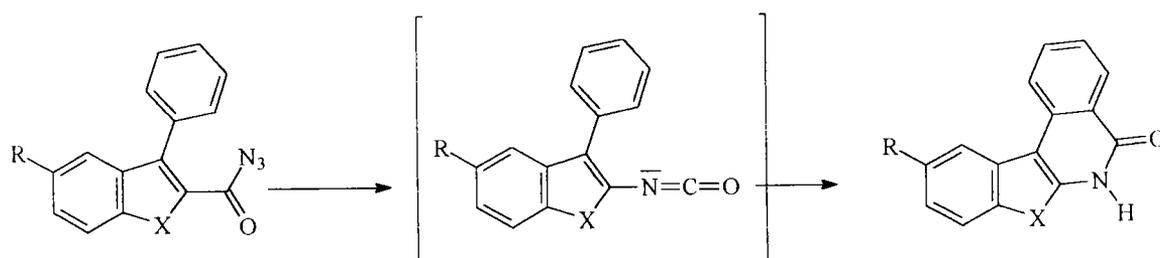
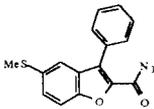
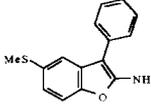
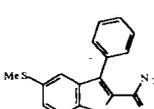
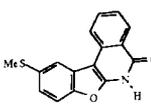
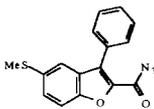
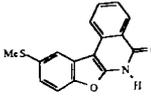
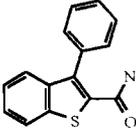
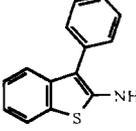
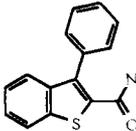
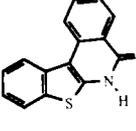
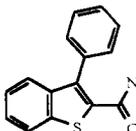
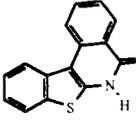


Schéma 220

Les premiers essais de réarrangement-cyclisation, effectués au reflux du diméthylformamide, solvant communément employé pour ce type de cyclisation, n'ont pas permis d'accéder aux benzo[b]hétéraryl[2,3-c]isoquinoléin-5(6H)-ones 116a-c. Le réarrangement des azidures d'acyle en isocyanates s'effectue très rapidement (en 15 minutes d'après le suivi en chromatographie sur couche mince) mais l'électrocyclisation n'a pas lieu, même pour des temps de réaction longs (24 heures). Devant cet échec, nous avons décidé d'utiliser un solvant à plus haut point d'ébullition : l'éther de diphényle. Les azidures d'acyle 112a-c, chauffés dans l'éther de diphényle à 210°C conduisent en 10 minutes aux benzo[b]hétéraryl[2,3-c]isoquinoléin-5(6H)-ones 116a-c avec de très bons rendements. Vus les résultats obtenus avec les deux solvants envisagés, nous avons déduit que l'électrocyclisation n'avait pas lieu dans le DMF car la température du milieu réactionnel n'était pas suffisante. Cependant, des essais ultérieurs menés dans le toluène à 100°C ont permis de générer le cycle de type pyridone en 2 heures ; la non-électrocyclisation dans le DMF n'est donc pas liée,

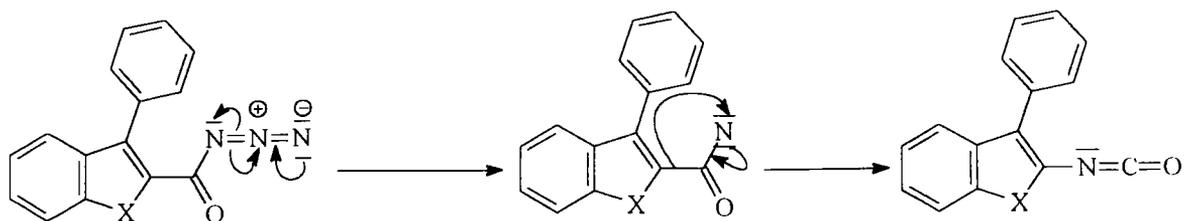
comme nous le pensions à la température d'ébullition de ce solvant. Nous avons résumé les conditions réactionnelles ainsi que les produits obtenus dans le tableau n°40.

Tableau n°40 : Préparation des benzo[b]hétéraryl[2,3-c]isoquinoléin-5(6H)-ones 116a-c

N° de produit	Azidure d'acyle	Solvant	Température	Temps de réaction	Produit obtenu	Rendement t (%)
116a		DMF	100°C	24h		/
116a		toluène	100°C	2h		83
116a		Ph ₂ O	210°C	10 mn		68
116b		DMF	100°C	24h		/
116b		toluène	100°C	2h		96
116b		Ph ₂ O	210°C	10 mn		72

Sur le schéma 221, nous avons fait figurer le mécanisme de formation du cycle de type pyridone.

- Réarrangement de Curtius :



- Electrocyclisation :

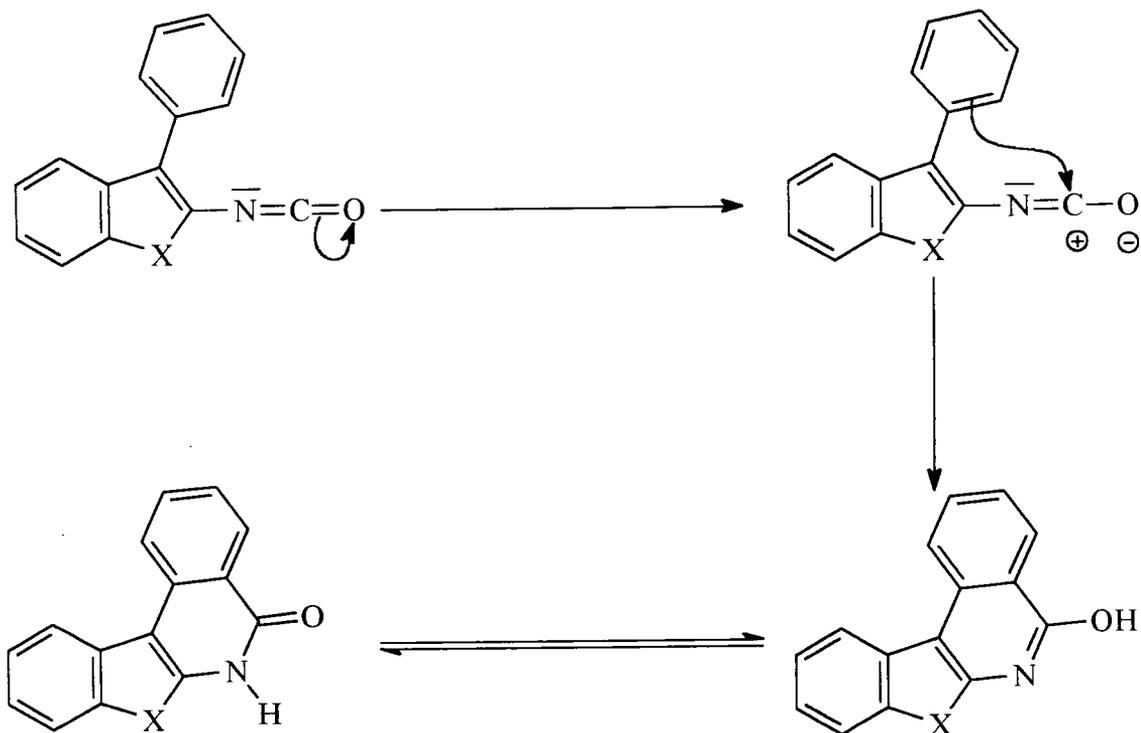


Schéma 222

Remarque :

Des essais sont en cours actuellement pour préparer les benzo[b]hétéraryl[2,3-c]quinolén-5(6H)-ones:

- selon la méthode de Molina des iminophosphoranes ;
- par couplage intramoléculaire de Heck (schéma rétrosynthétique).

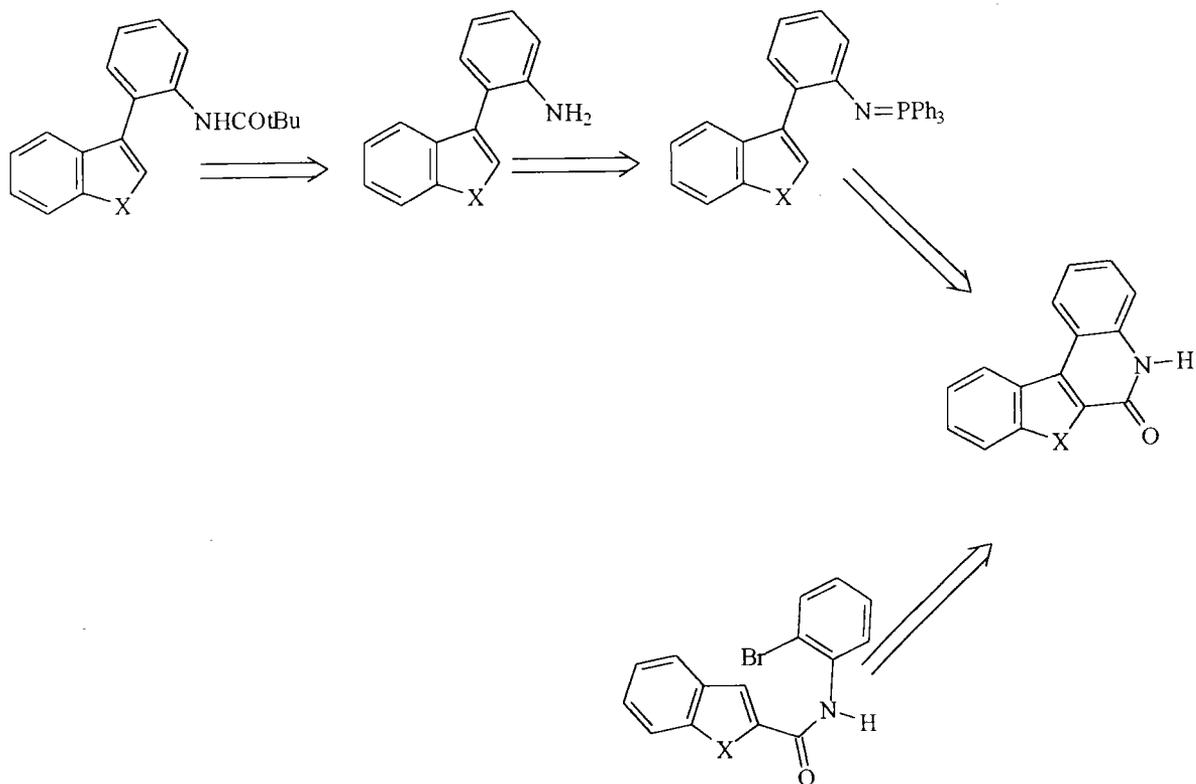


Schéma rétrosynthétique

8.2.10) Conclusion :

Nous avons pu, en utilisant des réactions faciles à mettre en oeuvre, préparer plus de 35 tétracycles, à partir des composés issus des réactions de couplage. Les voies de synthèse envisagées présentent de plus l'avantage d'être applicables aussi bien en série oxygénée que sélénée ou soufrée.

Chapitre 9

Conclusion et perspectives

9.1) Conclusion générale

Le travail que nous avons entrepris avait pour premier objectif de préparer des benzo[b]-furanes, -thiophènes et -sélénophènes ainsi que des indoles fonctionnalisés en position 3 (ou 2) par un groupement partant (halogène ou triflate) et d'étudier la réactivité, encore peu connue, de ces dérivés vis-à-vis des réactions de couplage de Stille, Suzuki et Heck (Schéma 222).

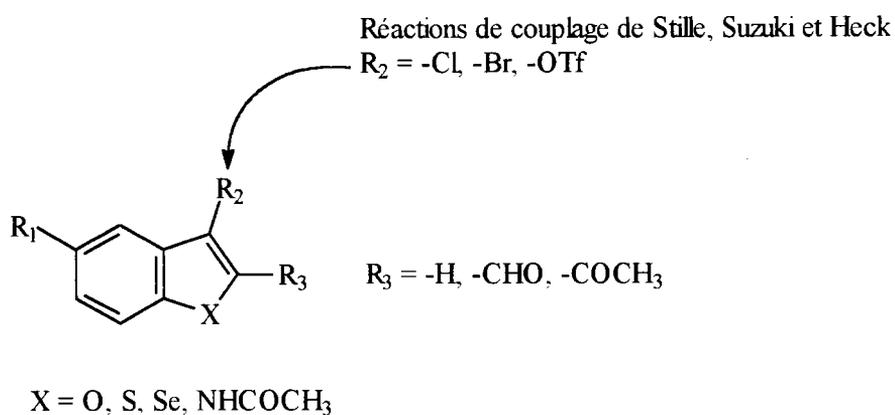


Schéma 222

Cette étude a permis la synthèse de nombreux 3(2)-aryl-2(3)-formylbenzo[b]-furanes, -thiophènes et -sélénophènes ou de 3-aryl-2-acétylbenzo[b]-furanes, -thiophènes et -sélénophènes (Schéma 223).



$X = O, S, Se$

$R_1 = H, Cl, OMe, SMe, Br$

$Ar = \text{phényl}, 2\text{-furyl}, 2\text{-thiényl}$

Schéma 223

Les réactions de couplage de Heck, nous ont notamment permis de préparer des (E)-3-[benzo[b]hétéroaryl-3-yl]acrylate de méthyle, composés qui pourront être utilisés dans des réactions de Diels-Alder (Schéma 224).

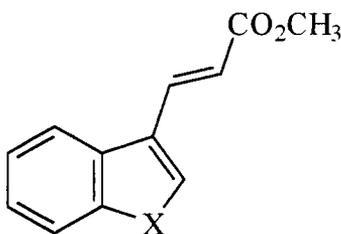


Schéma 224

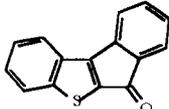
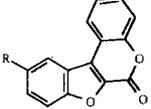
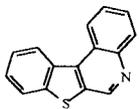
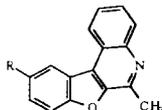
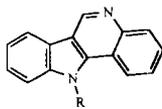
Nous avons donc synthétisé une grande variété de benzo[b]hétéroaryles, bifonctionnalisés en positions 2 et 3 sur le cycle B à partir des 3-oxo-benzo[b]hétéroaryles, synthons facilement accessibles. Cette méthode présente l'avantage, par rapport à celles décrites dans la littérature, d'être générale et de pouvoir être appliquée, comme nous l'avons vu, aussi bien aux benzo[b]-furane, -thiophène, qu'au benzo[b]sélénophène.

Ces dérivés ouvrent de nouvelles perspectives en tant qu'intermédiaires dans la synthèse de molécules polycycliques ayant des activités biologiques potentielles.

Dans la deuxième partie de notre travail, nous avons voulu développer les potentialités des dérivés issus des réactions de couplage dans la synthèse de composés polycycliques. Nous avons orienté nos recherches vers la synthèse de dérivés tétracycliques. Nous avons ainsi pu préparer une grande variété de dérivés tétracycliques aussi bien « linéaires » qu'« angulaires ».

↳ Parmi les tétracycles synthétisés, certains ont déjà été décrits dans la littérature en employant d'autres voies de synthèse : nous avons, dans la plupart des cas, amélioré les rendements globaux en tétracycles. Dans le tableau n°41, nous présentons une étude comparative entre les stratégies décrites dans la littérature et celles que nous avons mises au point.

Tableau n° 41 : Tableau comparatif

Tétracycle	Rendement (%) de la méthode mise au point au cours de ce travail	Rendement (%) des méthodes décrites dans la littérature	La méthode est-elle généralisable aux autres hétéroaryles?
	73% à partir du 3-bromo-2-formylbenzo[b]thiophène	30% à partir de l'acide 3,3-diphényl-propanoïque <76JOC(21)3399>	non
	R = OMe	55% à partir de la	
	83% à partir du 3-bromo-2-formyl-5-méthoxybenzo[b]furane	dihydroxybenzophénone <84MI(51)456> 45% à partir de de l'iodophénol <91SYN(10)723>	non non
	R = Cl		
	88% au départ du 3-bromo-2-formylbenzo[b]thiophène	37% à partir du chlorure de benzo[b]thiophène carbonyle <87JHC(24)1525>	oui
	R = H		
	35% à partir du triflate du 2-acétyl-5-chloro-3-hydroxybenzo[b]furane	56% à partir de la 2-amino-2'hydroxybenzophénone <90BCJ(63)952>	non
	R = Me		
	44% à partir du N-méthyl-2-bromo-3-formylindole	54% à partir de la 3-bromoquinoléine <97SYN1067>	non

↳ Nous avons également pu accéder à de nombreux tétracycles originaux :

- des benzohétéraryl[2,3-c][1]benzothiopyran-6-ones, aux dépens des 3-[(2-thiométhoxy)phényl]-2-formyl-benzo[b]-furane, -thiophène et sélénophène ;

- des benzo[b]hétéraryl[2,3-c][1]benzopyran-6-ones, analogues hétérocycliques de l'isocoumestane, à partir des 3-[(2-méthoxy)phényl]-2-formyl-benzo[b]-furane, -thiophène et sélénothiophène ;
- des benzo[b]hétéraryl[2,3-c]quinoléines par cyclisation en milieu acide des 2,2-diméthyl-N-[2-(2-formyl-hétérar-3-yl)phényl]propanamides ;
- des 6-méthylbenzo[b]hétéraryl[2,3-c]quinoléines à partir des 3-phényl-2-acétyl-benzo[b]hétéraryles et leurs analogues hétérocycliques, à partir des 3-aryl(furyl ou thiényl)-2-acétyl-benzo[b]hétéraryles ;
- des 5-méthyl-benzo[b]hétéraryl[2,3-c]quinoléines par cyclisation de Bischler-Napieralski des 2-acétamido-3-phénylbenzo[b]hétéraryles ;
- des benzo[b]hétéraryl[2,3-c]isoquinoléin-5(6H)-ones à partir des azidures d'acyle suivant une séquence réarrangement de Curtius-électrocyclisation.

9.2) Perspectives

Comme nous venons de le voir, les 3-aryl-2-formyl(ou acétyl)-benzo[b]hétéraryles sont des intermédiaires intéressants pour la synthèse d'une grande variété de composés polycycliques. Nous n'avons pu, au cours de ce travail, explorer toutes les potentialités offertes par ces dérivés. Sur le schéma 225, nous avons fait figurer quelques développements, encore envisageables, de notre sujet.

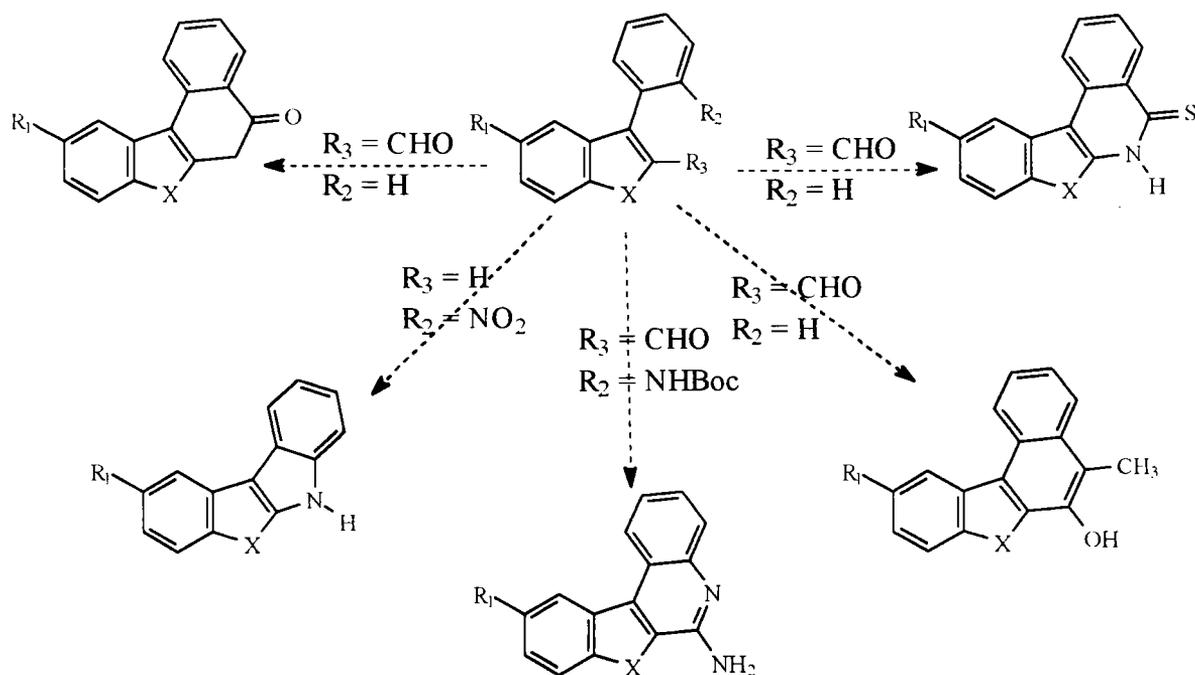


Schéma 225

Enfin, à partir des tétracycles déjà préparés, des études pourront être menées afin d'étudier les transformations envisageables au niveau des substituants sur le cycle A ; par exemple :

- lorsque R = OMe ou SMe : possibilité de déprotection du méthoxy ou du thiométhoxy en alcool et en thiol respectivement. Ces dérivés pourront alors être engagés dans des réactions d'alkylation de Williamson <95DEA1>,

- lorsque R = Br ou Cl : possibilité de réactions de couplage (Stille, Heck, Suzuki) mais également d'aminations catalysées par le palladium.

Chapitre 10

Partie expérimentale

10.1) Généralités

⇒ *Températures de fusion et d'ébullition :*

* Les points de fusion (P.F.), exprimés en degré Celsius ($^{\circ}\text{C}$), sont déterminés par projection sur un banc KOFFLER, préalablement étalonné ($\Delta T = \pm 2^{\circ}\text{C}$) et ne sont pas corrigés.

* Les points d'ébullition ($E_{b_{\text{pression}}}$) sont donnés en degrés Celsius sous une pression exprimée en millibars (mbar).

⇒ *Spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN)*

* Les spectres RMN du proton (RMN ^1H) sont enregistrés sur un spectromètre Bruker AC 250 (250 MHz).

* Les spectres RMN du carbone (RMN ^{13}C) sont effectués sur un appareil Bruker AC 250.

* Les solvants utilisés (CDCl_3 , DMSO-d^6) sont notés entre parenthèses.

* Les déplacements chimiques (δH ou δC) sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport à une référence interne : le deutériochloroforme (CDCl_3).

* Les constantes de couplage, notées J, sont exprimées en Hertz (Hz).

* Les abréviations suivantes ont été utilisées : s : singulet ; sl : singulet « large » ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : multiplet ; ArH : hydrogène aromatique.

⇒ *Infra-rouge (I.R.)*

* Les spectres infrarouges sont enregistrés sur un spectromètre PERKIN ELMER 881.

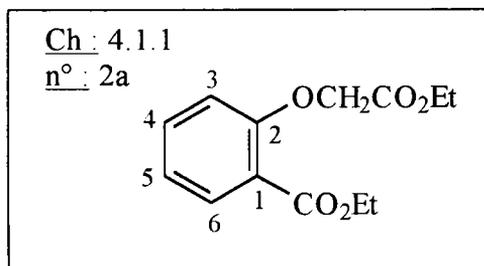
⇒ *Masse*

Les spectres de masse sont réalisés sur un appareil HEWLETT-PACKARD 5971 A en impact électronique (70 eV) après séparation par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire.

⇒ *Les différents composés décrits dans la partie expérimentale seront présentés de la façon suivante :*

Référence au chapitre
et au paragraphe
dans la partie théorique

Numéro du composé
référéncé dans la
partie théorique



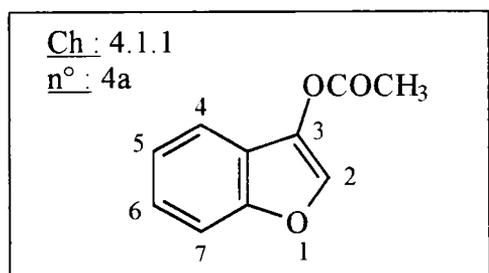
Remarque : la numérotation des carbones des composés ne correspond pas forcément à la numérotation officielle (suivant les règles éditées par l'IUPAC).

10.2) Préparation des 2, 3-dihydro-3-oxo-benzo[b]furanes 8a-c et des 2-acétyl-3-hydroxy-benzo[b]furanes 7a-c :

10.2.1) Préparation des 3-acétoxy-benzo[b]furanes 4a-c par cyclisation de RÖSSING:

Chauffer à doux reflux pendant 4 heures, une solution de diacide **3a-c**, d'acide acétique glacial (trois fois la masse de diacide), d'acétate de sodium (même masse que le diacide) et d'anhydride acétique (cinq fois la masse de diacide). L'acide et l'anhydride acétique sont évaporés sous vide. La solution, refroidie à température ambiante, est décomposée dans de l'eau puis extraite à l'éther. La phase organique est lavée au carbonate de sodium à 10% puis à l'eau, séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par distillation.

3-Acétoxy-benzo[b]furane 4a



Rendement : 49%

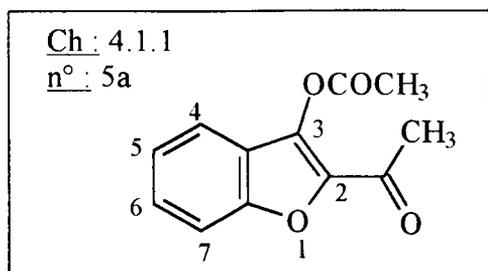
Aspect : huile jaune

Eb_{0,6} : 115°C (Lit. Eb_{0,13} = 110°C < 76CR(282C)993 >)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH = 2.35 (s, 3H, COCH₃) ; 7.28 (m, 1H, H5) ; 7.36 (m, 1H, H6) ; 7.47 (dd, 1H, H4, J = 1.54 Hz, 7.69 Hz) ; 7.58 (dd, 1H, H7, J = 1.78 Hz, 7.84 Hz) ; 8.06 (s, 1H, H2).

A côté de ce produit majoritaire, nous obtenons également le 3-acétoxy-2-acétyl-benzo[b]furane **5a** (5%).

3-Acétoxy- 2-acétyl-benzo[b]furane 5a



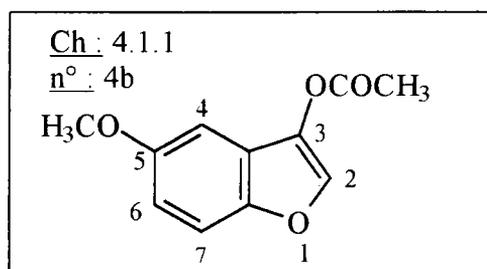
Aspect : solide jaune

Eb₁₅ : 165°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ = 2.32 (s, 3H, CH₃) ; 2.46 (s, 3H, CH₃) ; 6.91-7.43 (m, 4H, ArH).

IR (KBr) : 1690 (CO) ; 1780 (O-C=O) (cm⁻¹).

3-Acétoxy-5-méthoxy-benzo[b]furane 4b



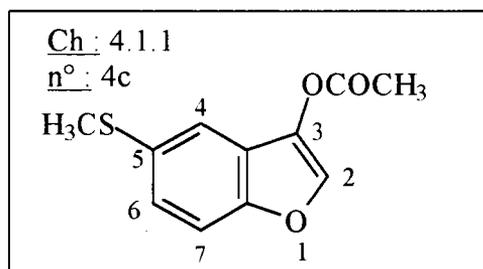
Rendement : 57%

Aspect : huile jaune

Eb_{0.5} : 107°C (Lit. Eb₅ = 154°C)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH = 2.41 (s, 3H, COCH₃) ; 3.89 (s, 3H, OCH₃) ; 7.03 (m, 2H, ArH) ; 7.37 (d, 1H, H7, J = 7.89 Hz) ; 8.05 (s, 1H, H2).

3-Acétoxy-5-méthylthio-benzo[b]furane 4c



Rendement : 52%

Aspect : huile jaune

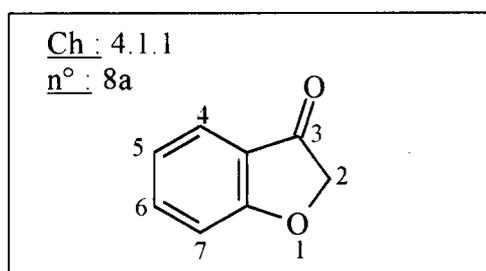
Eb_{0.6} : 118°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH = 2.37 (s, 3H, COCH₃) ; 2.53 (s, 3H, SCH₃) ; 7.32 (dd, 1H, H6, J = 1.62 Hz, 8.80 Hz) ; 7.46 (d, 1H, H4, J = 1.59 Hz) ; 7.35 (d, 1H, H7, J = 8.72 Hz) ; 8.00 (s, 1H, H2).

10.2.2) Synthèse des 2,3-dihydro-3-oxo-benzo[b]furanes 8 :

Chauffer à reflux pendant 2 heures une solution de 3-acétoxy-benzo[b]furane **4a-c** (0.1 mol) dans 200 ml d'éthanol et 50 ml d'acide chlorhydrique à 10%. Laisser refroidir à température ambiante et décomposer sur un mélange eau-glace. Le précipité formé est filtré puis recristallisé dans de l'éthanol à 95%.

2,3-Dihydro-3-oxo-benzo[b]furane **8a**



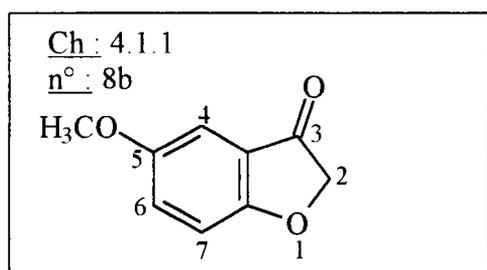
Rendement : 95%

Aspect : solide jaune

P.F.(EtOH) : 100°C (P.F. lit. = 100-101°C < 84JCS(P1)1605 >)

RMN¹H (CDCl₃) : δ H = 4.62 (s, 2H, CH₂) ; 7.09 (m, 1H, H₅) ; 7.13 (d, 1H, H₄, J = 8.59 Hz) ; 7.61 (m, 1H, H₆) ; 7.67 (d, 1H, H₇, J = 8.21 Hz).

2,3-Dihydro-5-méthoxy-3-oxo-benzo[b]furane **8b**



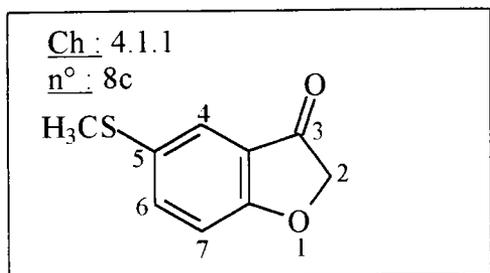
Rendement : 98%

Aspect : solide orange

P.F. (EtOH) : 94°C (P.F. lit. = 93°C < 76CR(282C)993 >)

RMN¹H (CDCl₃) : δ H = 3.80 (s, 3H, CH₃) ; 4.64 (s, 2H, CH₂) ; 7.06 (d, 1H, H₇, J = 8.77 Hz) ; 7.09 (d, 1H, H₄, J = 2.96 Hz) ; 7.24 (dd, 1H, H₆, J = 2.77 Hz, 8.80 Hz).

2,3-Dihydro-5-méthylthio-3-oxo-benzo[b]furane 8c



Rendement : 92%

Aspect : solide orange

P.F. (EtOH) : 81°C

RMN¹H (CDCl₃) : δH = 2.37 (s, 3H, SCH₃) ; 4.62 (s, 2H, CH₂) ; 7.20 (m, 3H, ArH).

10.2.3) Préparation des 2-acétyl-3-hydroxy-benzo[b]furanes 7a-c :

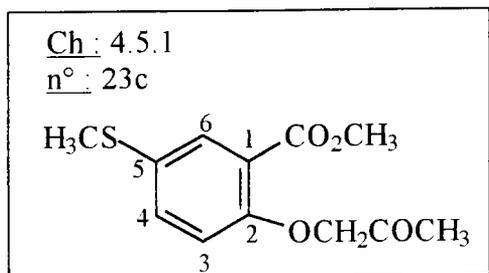
Mode opératoire 1 : par hydrolyse acide des 3-acétoxy-2-acétyl-benzo[b]furanes 5a-b

Chauffer à reflux pendant 2 heures une solution de 3-acétoxy-2-acétyl-benzo[b]furane 5a-b (0.01 mol) dans 20 ml d'éthanol et 5 ml d'acide chlorhydrique à 10%. Laisser refroidir à température ambiante et décomposer sur un mélange eau-glace. Le précipité formé est filtré puis recristallisé dans de l'éthanol à 95%.

Mode opératoire 2 : à partir du salicylate de méthyle

- Condensation avec la bromoacétone :

A une solution de salicylate de méthyle (50.4 mmoles, 1 éq.) et de 9.41 g (1.35 éq., 68.1 mmole) de K₂CO₃ dans 200 ml de DMF, additionner goutte à goutte la bromoacétone (1.3 éq., 8.98 g, 65.6 mmoles). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures puis refroidi à 0°C. Le solide formé est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-hexane.



Rendement : 79%

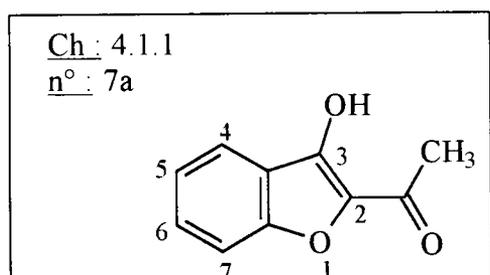
Aspect : solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δH = 2.36 (s, 3H, SCH₃) ; 2.51 (s, 3H, COCH₃) ; 3.91 (s, 3H, COOCH₃) ; 4.54 (s, 2H, CH₂) ; 6.77 (d, 1H, H₄, J = 8.59 Hz) ; 7.37 (d, 1H, H₃, J = 8.54 Hz) ; 7.77 (s, 1H, H₆).

- Cyclisation de **23c** :

Le composé **23c** (1 éq., 0.021 mole) est dissous dans 150 ml de toluène et 2.98 g (1.22 éq., 0.027 mole) de tertibutylate de potassium sont additionnés. La solution est chauffée 16 heures à reflux. Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante et le précipité est filtré. Le solide est alors dissous dans de l'eau et la solution est acidifiée jusqu'à pH = 1 à l'aide d'HCl concentré. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché.

2-Acétyl-3-hydroxy-benzo[b]furane 7a



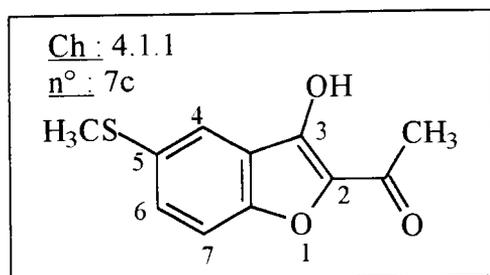
Rendement : 75% (Mode opératoire 1)

Aspect : solide rouge

P.F. (EtOH) : 74°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH = 2.57 (s, 3H, CH₃) ; 7.32 (m, 1H, H₅) ; 7.45 (d, 1H, H₄, J = 8.48 Hz) ; 7.55 (m, 1H, H₆) ; 7.78 (d, 1H, H₇, J = 8.00 Hz).

2-Acetyl-3-hydroxy-5-méthylthio-benzo[b]furane 7c



Rendement : 82% (mode opératoire 2)

Aspect : solide jaune

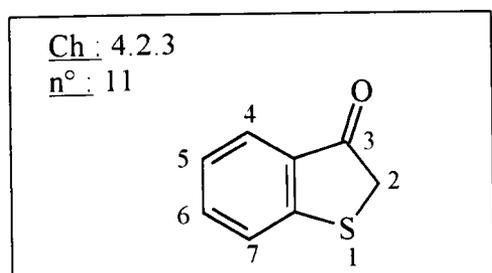
P.F. (H₂O) : 133°C

RMN¹H (CDCl₃) : δH = 2.54 (sl, 6H, SCH₃ et COCH₃) ; 7.34 (d, 1H, H7, J = 8.79 Hz) ; 7.46 (d, 1H, H6, J = 8.73 Hz) ; 7.60 (s, 1H, H4).

10.3) Préparation du 2,3-dihydro-3-oxo-benzo[b]thiophène 11 :

A une solution d'acide phénylthioacétique **13** (0.01 mol, 1 éq.) et de DMF (quelques gouttes) dans du dichlorométhane anhydre (20 ml), additionner 1.5 éq. (0.015 mmol) de chlorure de thionyle. Chauffer la solution 1 heure à reflux et évaporer le dichlorométhane et le chlorure de thionyle en excès. A une suspension de chlorure d'aluminium (3 éq.) dans 10 ml de dichlorométhane anhydre, maintenue à 0°C, additionner le chlorure d'acide (1éq.) dissous dans 10 ml de dichlorométhane. Agiter une nuit à température ambiante et décomposer sur un mélange eau-glace. La phase organique est lavée à l'eau, avec une solution saturée de NaCl puis séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le solide obtenu est recristallisé dans du méthanol.

2,3-Dihydro-3-oxo-benzo[b]thiophène 11



Rendement : 81 %

Aspect : solide rose

P.F. (MeOH) : 66°C (P.F. lit. = 70°C < 92BCJ(65)649 >)

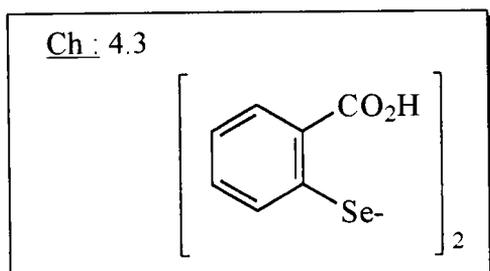
RMN¹H (CDCl₃) : δH = 3.77 (s, 2H, CH₂) ; 7.19 (m, 1H, ArH) ; 7.39 (d, 1H, H4) ;
7.53 (m, 1H, H6) ; 7.75 (d, 1H, H7).

10.4) Préparation du 2,3-dihydro-3-oxo-benzo[b]sélénoène 17 :

10.4.1) Préparation de l'acide 2,2'-disélénosalicyclique :

Une solution de 137 g (1 éq., 1 mole) d'acide anthranilique dans 130 ml d'eau et 200 ml d'acide chlorhydrique concentré est diazotée par une solution de 69 g de nitrite de sodium dans 200 ml d'eau. Le diazoïque formé est alors additionné à froid (température < 10°C) à une solution de diséléniure sodique préparée à partir de 1.1 at.g-1 (87 g) de sélénium, 44 g (1.11 éq., 1.1 mole) de soude, 85 g de rongalite, 600 ml d'eau distillée et préalablement alcalinisée par addition d'une solution de soude (60 g) dans 120 ml d'eau. Une fois l'addition terminée, le milieu réactionnel est agité 10 minutes en présence de 5 g de noir animal. La solution est filtrée puis le filtrat acidifié. Le précipité formé est filtré et séché. L'acide 2,2'-disélénosalicyclique peut être utilisé sans purifications ultérieures.

Acide 2,2'-disélénosalicyclique



Rendement : 95%

Aspect : solide rose

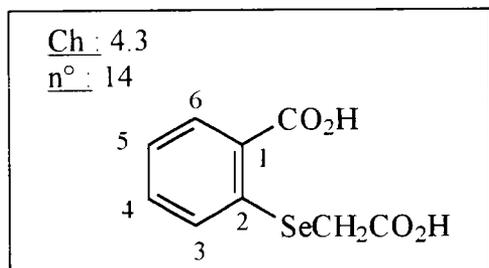
P.F. : 296°C (P.F. lit. = 292-293°C < 66MI(75)157 >)

10.4.2) Préparation de l'acide 2-(carboxyméthylsélén)benzoïque 14 :

Chauffer à 60°C, 0.5 mole (200 g, 1éq.) d'acide 2,2'-disélénosalicyclique dans 1.5 l d'une solution 2.5 N de soude et 3.77 moles (7.5 éq., 400 g) de carbonate de sodium. Réduire le diséléniure par 1.32 mole (2.6 éq., 230 g) de dithionite de sodium, maintenir le pH entre 9 et 10. Chauffer 5 minutes à reflux puis additionner 1.2 mole (2.4 éq., 113.4g) d'acide chloroacétique, neutralisé préalablement par du carbonate de sodium. Le mélange est porté à

reflux pendant 3 heures. Laisser refroidir la solution à température ambiante, acidifier par de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH = 1. Le précipité formé est filtré et séché. Le diacide **14** est directement cyclisé sans purifications ultérieures.

Acide 2-(carboxyméthylsélén)benzoïque 14



Rendement : 84 %

Aspect : solide blanc

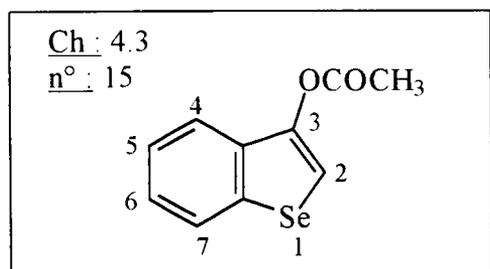
P.F. : 236°C (P.F. lit. = 231°C < 72T(28)5397 >)

RMN¹H (CDCl₃) : δH= 3.45 (s, 2H, CH₂) ; 6.45 (s, 2H, échangeable par D₂O, OH) ; 6.90-8.10 (m, 4H, ArH).

10.4.3) Préparation du 3-acétoxy-benzo[b]sélénophène 15 :

Le mode opératoire général présenté au § 10.2.3) pour la cyclisation de Rössing est appliqué à l'acide 2-(carboxyméthylsélén)benzoïque **14**. L'huile obtenue est purifiée par distillation.

3-Acétoxy-benzo[b]sélénophène 15



Rendement : 52%

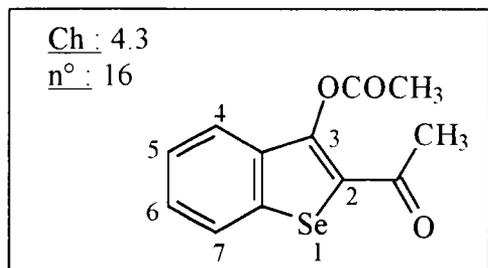
Aspect : huile jaune

Eb_{0.5} : 128°C (Eb₂ lit. = 147°C < 72CR(274C)711 >)

RMN¹H (CDCl₃) : δH= 2.39(s, 3H, COCH₃) ; 7.38 (m, 1H, H5) ; 7.44 (m, 1H, H6) ; 7.71 (d, 1H, H4, J = 7.68 Hz) ; 7.81 (s, 1H, H2) ; 7.88 (d, 1H, H7, J = 7.97 Hz).

A côté du 3-acétoxy-benzo[b]séléno-phène **15**, nous synthétisons, minoritairement, le 3-acétoxy-2-acétyl-benzo[b]séléno-phène **16**.

3-Acétoxy-2-acétyl-benzo[b]séléno-phène **16**



Aspect : solide incolore

Eb_{1.5} : 175°C

P.F. : 132°C

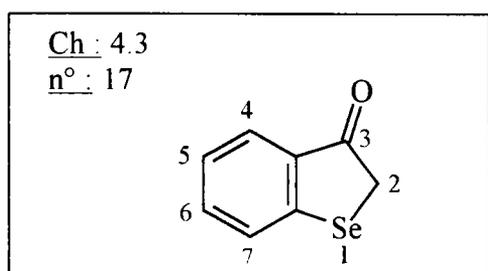
RMN¹H (CDCl₃) : δ H = 2.49 (s, 3H, COCH₃) ; 2.58 (s, 3H, OCOCH₃) ; 7.43 (m, 2H, ArH) ; 7.59 (m, 1H, ArH) ; 7.84 (m, 1H, H7).

IR (KBr) ν = 1660 (CO) ; 1780 (CO) cm⁻¹

10.4.4) Synthèse du 2,3-dihydro-3-oxo-benzo[b]séléno-phène **17** :

Chauffer à reflux pendant 2 heures 0.1 mol de 3-acétoxy-benzo[b]furane **15** dissous dans 200 ml d'éthanol et 50 ml d'HCl 10%. Laisser refroidir à température ambiante et décomposer sur un mélange eau-glace. Le précipité formé est filtré puis recristallisé dans de l'éther.

2,3-Dihydro-3-oxo-benzo[b]séléno-phène **17**



Rendement : 98 %

Aspect : solide rose

P.F. : 75°C (P.F. lit. = 75°C < 72CR(274C)711 >)

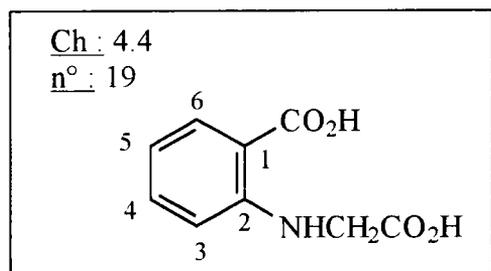
RMN¹H (CDCl₃) : δ H = 3.90 (s, 2H, CH₂) ; 7.28 (m, 1H, ArH) ; 7.53 (dd, 1H, H4, J = 1.09 Hz, 7.83 Hz) ; 7.54 (m, 1H, H6) ; 7.77 (d, 1H, H7, J = 7.81 Hz).

10.5) Préparation du N-acétylindoxyle 22 :

10.5.1) Acide 2-Phénylglycine carboxylique 19 :

A une solution d'acide anthranilique (10 g, 72.8 mmoles) dans 7 ml d'eau, sont additionnés 6.4 ml d'une solution aqueuse de soude à 35 %. Séparément, l'acide chloroacétique (73.4 mmol) est dissous dans 20 ml d'eau ; à cette solution, sont additionnés par fractions, 4 g de carbonate de sodium. Les deux solutions sont mélangées dans un erlen sur lequel est placé un verre de montre. Le milieu réactionnel est agité 4 jours à 40-45°C. Le milieu réactionnel est dissous dans 80 ml d'eau contenant 3 g de NaOH avant d'être chauffé à 60°C pendant 30 minutes.

Acide O-phénylglycine carboxylique 19



Rendement : 81 %

Aspect : solide brun

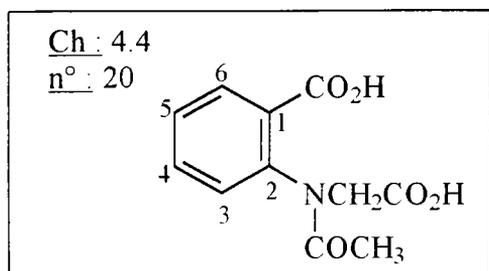
P.F. : 242°C (P.F. lit. = 220°C < 67RRC(12)105>)

RMN¹H (CDCl₃) : δH = 3.95 (s, 2H, CH₂) ; 6.51 (m, 2H, ArH) ; 7.37 (m, 2H, ArH) ; 8.90 (sl, 2H, échangeable par D₂O, OH et NH).

10.5.2) Préparation de l'acide o-(N-acétylphénylglycine) carboxylique 20 :

A une solution de 8.3g (0.078 mole) de carbonate de sodium anhydre dans 83 ml d'eau, additionner par portions une solution alcaline de 10g (0.051 mole) d'acide o-phénylglycine carboxylique 19. Après dissolution complète de 19, additionner, à l'aide d'une ampoule d'addition, 7.3 ml d'anhydride acétique. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante puis acidifié par de l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché. L'acide 20 est utilisé sans purifications ultérieures.

Acide *O*-(*N*-acétylphénylglycine) carboxylique **20**



Rendement : 97 %

Aspect : solide brun

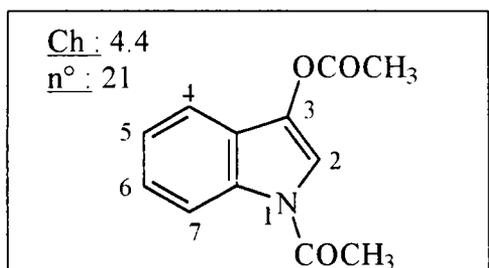
P.F. : 236°C (P.F. lit. = 206°C <67RRC(12)105>)

RMN¹H (CDCl₃ - DMSO-d⁶) : δH = 1.72 (s, 3H, COCH₃) ; 4.71 (s, 2H, CH₂) ; 7.00 (sl, 2H, échangeable par D₂O, OH) ; 7.17-8.17 (m, 4H, ArH).

10.5.3) Synthèse du *N,O*-diacétylindoxyle **21** :

10g (0.042 mole) d'acide **20** sont additionnés à une solution d'anhydride acétique (50 ml) et de triéthylamine (10ml). Le milieu réactionnel est chauffé à 100°C jusqu'à dissolution de l'acide **20** puis 20 minutes à reflux. L'anhydride acétique en excès et la triéthylamine sont évaporés ; l'huile obtenue est versée dans 350 ml d'eau. Filtrer le *N,O*-acétylindoxyle **21**, le laver à l'eau. Le composé **21** est suffisamment pur pour être utilisé sans purifications ultérieures.

N,O-Diacétylindoxyle **21**



Rendement : 85 %

Aspect : solide brun

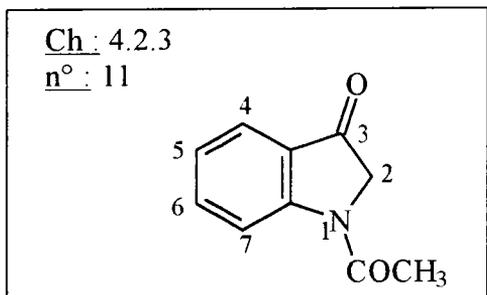
P.F. (H₂O) : 80°C (P.F. lit. = 80°C <67RRC(12)105>)

RMN¹H (CDCl₃) δH = 2.37 (s, 3H, OCOCH₃) ; 2.53 (s, 3H, NCOCH₃) ; 7.00-7.65 (m, 3H, ArH) ; 7.70 (s, 1H, H2) ; 8.47 (m, 1H, H7).

10.5.4) Préparation du N-acétyl-indoxyle **22** :

Additionner le composé **21** à une solution de 25g (0.198 mole) de Na₂SO₃.7 H₂O dans 180 ml d'eau, préalablement chauffée à 75°C. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à 75°C ; le N-acétyl-indoxyle **22** précipite au cours de la réaction. Le précipité est filtré, lavé à l'eau, séché puis purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂).

N-acétyl-indoxyle **22**



Rendement : 85 %

Aspect : solide brun

P.F. (CH₂Cl₂) : 143 °C (P.F. lit. = 138°C)

RMN ¹H (CDCl₃) δH = 2.50 (s, 3H, COCH₃) ; 4.45 (s, 2H, CH₂) ; 7.00-7.50 (m, 2H, ArH) ; 7.60-7.80 (m, 2H, ArH).

10.6) Réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold :

Mode opératoire général :

A une solution, maintenue à 0°C, d'oxychlorure de phosphore (2.29g, 1.5 éq., 15 mmoles) [ou d'oxybromure de phosphore (4.3g, 1.5 éq., 15 mmoles)] dans du chloroforme (5 ml), est additionné goutte à goutte du diméthylformamide (1,1 ml, 1.5 éq., 15 mmoles). Une fois l'addition terminée, le milieu réactionnel est agité 30 minutes à 0°C.

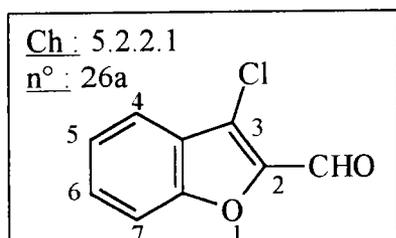
Après retour à température ambiante, une solution de cétone **8a-e**, **11**, **17**, **22** (10 mmoles, 1 éq.) dans du diméthylformamide (15 ml) est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est chauffé 5 heures à 60°C [6 heures à 70°C dans le cas des dérivés bromés]. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé sur un mélange eau et glace puis ramené à pH 4 - 5 par addition d'acétate de sodium. Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'eau.

Une recristallisation dans un mélange éthanol - eau du résidu obtenu, conduit aux composés β-halogénoacroléiniques.

Dans certains cas, le dérivé β -halogénoacroléinique ne précipite pas lors de l'hydrolyse ; le mélange réactionnel est alors extrait à l'éther. Les phases organiques, d'abord lavées à l'eau, sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées.

Une recristallisation dans un mélange éthanol - eau du résidu obtenu, conduit aux composés β -halogénoacroléiniques.

3-Chloro-2-formyl-benzo[b]furane 26a :



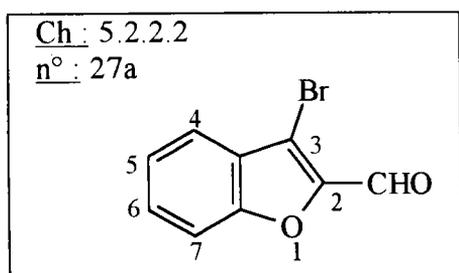
Rendement : 88%

Aspect : solide jaune

P.F. (EtOH/H₂O) : 71°C (P.F. lit. = 72°C < 73TH15 >)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ H = 7.39 (m, 1H, ArH) ; 7.47 (m, 2H, ArH) ; 7.74 (d, 1H, H7) ; 10.02 (s, 1H, CHO).

3-Bromo-2-formyl-benzo[b]furane 27a :



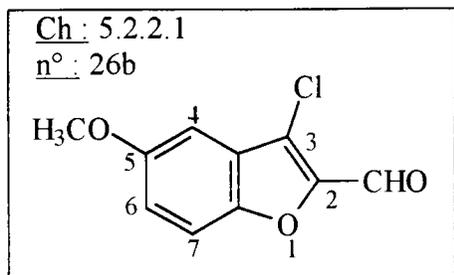
Rendement : 72%

Aspect : solide rose

P.F. (EtOH/H₂O) : 81°C (P.F. lit. = 82°C < 73TH86 >)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ H = 7.41 (m, 1H, H5) ; 7.58 (m, 2H, H4, H6) ; 7.68 (d, 1H, H7, J = 7.88 Hz) ; 9.98 (s, 1H, CHO).

3-Chloro-2-formyl-5-méthoxy-benzo[b]furane 26b:



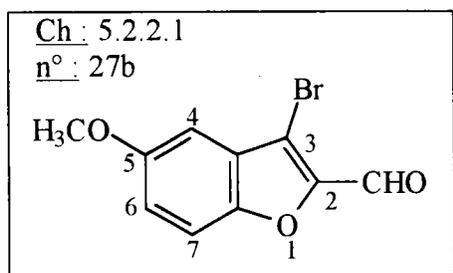
Rendement : 83 %

Aspect : solide jaune

P.F (EtOH/H₂O) : 151°C (P.F. lit. = 149°C <97TH1>)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH = 3.89 (s, 3H, OCH₃) ; 7.08 (d, 1H, H₄, J = 2.6 Hz) ; 7.20 (dd, 1H, H₆, J = 2.53 Hz, J = 8.89 Hz) ; 7.48 (d, 1H, H₇, J = 8.87 Hz) ; 10.00 (s, 1H, CHO).

3-Bromo-2-formyl-5-méthoxy-benzo[b]furane 27b



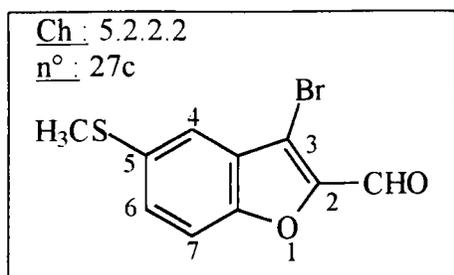
Rendement : 94 %

Aspect : solide orange

P.F (EtOH/H₂O) : 161°C (P.F. lit. = 162°C <97TH1>)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH = 3.89 (s, 3H, OCH₃) ; 7.02 (d, 1H, H₄, J = 2.6 Hz) ; 7.19 (dd, 1H, H₆, J = 2.58 Hz, J = 9.09 Hz) ; 7.47 (d, 1H, H₇, J = 9.08 Hz) ; 9.94 (s, 1H, CHO).

3-Bromo-2-formyl-5-méthylthio-benzo[b]furane 27c



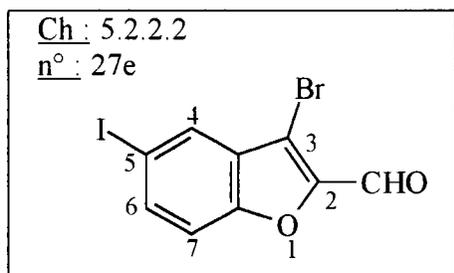
Rendement : 80%

Aspect : solide orange

P.F. (EtOH/H₂O) : 117°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH = 2.57 (s, 1H, SCH₃) ; 7.49 (m, 3H, ArH) ; 9.97 (s, 1H, CHO).

3-Bromo-2-formyl-5-iodo-benzo[b]furane 27e



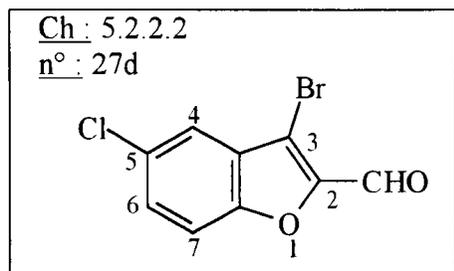
Rendement : 89%

Aspect : solide orange

IR (KBr) : ν = 1675 (CO) cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : δH = 7.26 (d, 1H, H7, J = 8.79 Hz) ; 7.71 (dd, 1H, H6, J = 1.35 Hz, J = 8.85 Hz) ; 7.92 (d, 1H, H4, J = 1.35 Hz) ; 9.85 (s, 1H, CHO).

3-Bromo-5-chloro-2-formyl-benzo[b]furane 27d



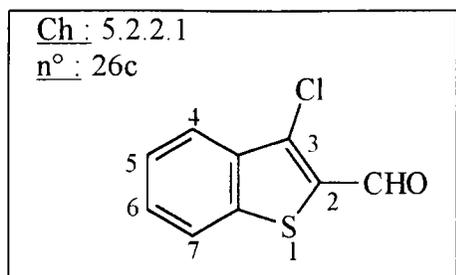
Rendement : 83%

Aspect : solide orange

PF (EtOH/H₂O) : 156°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH = 7.57 (m, 2H, H6, H7) ; 7.72 (s, 1H, H4) ; 10.02 (s, 1H, CHO).

3-Chloro-2-formyl-benzo[b]thiophène 26c



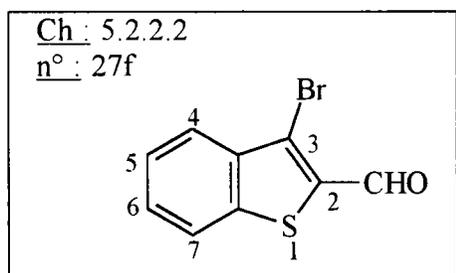
Rendement : 87%

Aspect : solide orange

PF (EtOH/H₂O) : 105°C (P.F. lit. = 102°C <97TH1>)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH = 7.55 (m, 2H, H5-H6) ; 7.87 (dd, 1H, H4, J = 2.07 Hz, J = 8.67 Hz) ; 8.01 (dd, 1H, H7, J = 2.09 Hz, 8.67 Hz) ; 10.34 (s, 1H, CHO).

3-Bromo-2-formyl-benzo[b]thiophène 27f



Rendement : 93%

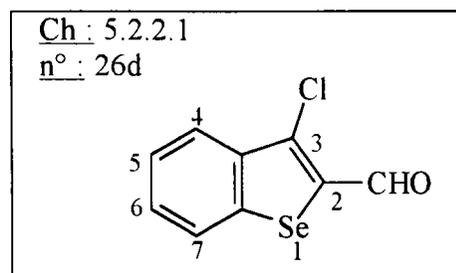
Aspect : solide rosé

PF (EtOH/H₂O) : 115°C (P.F. lit. = 105°C <97TH1>)

IR (KBr) (cm⁻¹) : ν = 1670 (CO)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH = 7.53 (m, 2H, H5-H6) ; 7.93 (dd, 1H, H4, J = 2.09 Hz, J = 8.55 Hz) ; 8.11 (dd, 1H, H7, J = 2.21 Hz, 8.97 Hz) ; 10.21 (s, 1H, CHO).

3-Chloro-2-formyl-benzo[b]sélénophène 26d



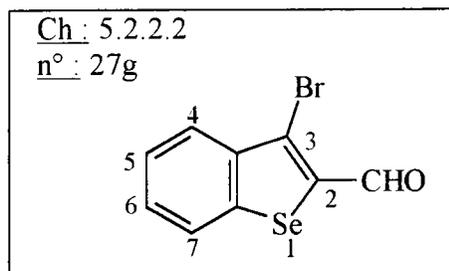
Rendement : 94%

Aspect : solide orange

P.F. (EtOH/H₂O) : 83°C (P.F. lit. = 83°C < 73TH86 >)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH = 7.53 (m, 2H, H5-H6) ; 7.92 (dd, 1H, H4, J = 2.11 Hz, J = 8.87 Hz) ; 8.09 (dd, 1H, H7, J = 2.01 Hz, J = 9.03 Hz) ; 10.27 (s, 1H, CHO).

3-Bromo-2-formyl-benzof[b]sélénophène 27g



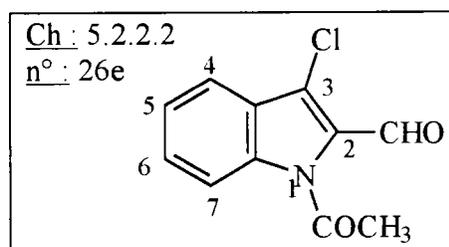
Rendement : 84%

Aspect : solide beige

PF (EtOH/H₂O) : 104°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH = 7.51 (m, 2H, H5-H6) ; 7.91 (dd, 1H, H4, J = 2.05 Hz, J = 7.59 Hz) ; 8.11 (dd, 1H, H7, J = 2.26 Hz, J = 8.10 Hz) ; 10.19 (s, 1H, CHO).

3-Chloro-2-formyl- N-acétyl-indole 26e



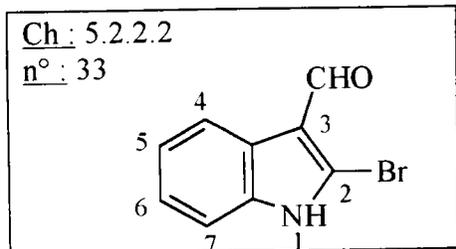
Rendement : 48%

Aspect : solide beige

P.F. (EtOH/H₂O) : 119°C (P.F. lit. = 118°C < 97TH1 >)

RMN ¹H (CDCl₃, DMSO-d⁶) : δH = 2.66 (s, 3H, COCH₃) ; 7.38 (m, 1H, ArH) ; 7.58 (m, 1H, ArH) ; 7.77 (d, 1H, H4, J = 7.83 Hz) ; 8.13 (d, 1H, H7, J = 8.54 Hz) ; 10.19 (s, 1H, CHO).

2-Bromo-3-formyl-indole 33



Rendement : 74%

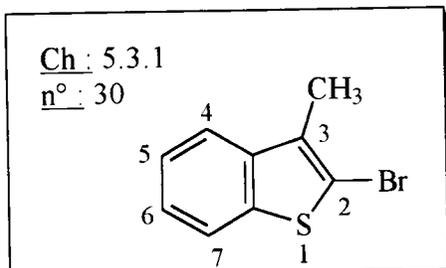
Aspect : solide beige

P.F. (EtOH/H₂O) : 230°C

RMN ¹H (CDCl₃, DMSO-d⁶) : δH = 7.03 (m, 2H, H5-H6) ; 7.19 (dd, 1H, H4) ; 8.00 (dd, 1H, H7) ; 9.77 (s, 1H, CHO) ; 12.16 (sl, 1H, échangeable par D₂O, NH).

10.7) Préparation du 2-bromo-3-formylbenzo[b]thiophène à partir du 2-bromo-3-méthylbenzo[b]thiophène 30

10.7.1) 2-bromo-3-méthylbenzo[b]thiophène 30 :



Rendement : 87%

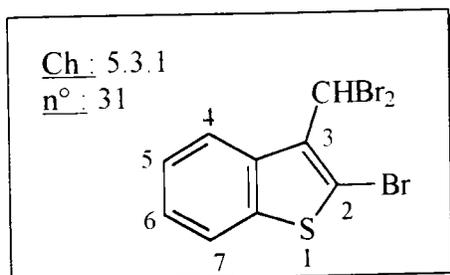
Aspect : huile orange

RMN ¹H (CDCl₃) : δH = 2.39 (s, 3H, CH₃) ; 7.34 (m, 2H, ArH) ; 7.63 (dd, 1H, H4, J = 2.15 Hz, J = 7.65 Hz) ; 7.71 (dd, 1H, H7, J = 2.10 Hz, J = 7.65 Hz).

10.7.2) Préparation du 2-bromo-3-dibromométhylbenzo[b]thiophène 31 :

A une solution de 2-bromo-3-méthylbenzo[b]thiophène **30** (15.6g, 0.068 mol, 1 équ.) dans 320 ml de CCl₄ sont additionnés 24.6 g (0.138 mol, 2 équ.) de NBS. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures (sous l'effet d'une lampe UV). Après retour à température ambiante, le succinimide formé au cours de la réaction est filtré et le CCl₄ évaporé. Le solide obtenu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

2-Bromo-3-dibromométhylbenzo[b]thiophène 31



Rendement : 78%

Aspect : solide blanc

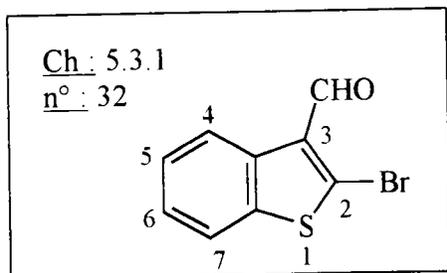
P.F. (AcOEt) : 105°C (PF lit. = 105°C <77S65>)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 7.08 (s, 1H, -CHBr₂) ; 7.41 (m, 1H, H5) ; 7.48 (m, 1H, H6) ; 7.74 (d, 1H, H4, J = 8.00 Hz) ; 7.45 (d, 1H, H7, J = 8.06 Hz).

10.7.3) Préparation du 2-bromo-3-formylbenzo[b]thiophène 32 :

Additionner le 2-bromo-3-dibromométhylbenzo[b]thiophène 31 (5 g, 0.013 mol) à 40 ml d'une solution aqueuse de Na₂CO₃ à 10%. Le milieu réactionnel est chauffé 3 jours à reflux puis refroidi à température ambiante. Extraire au benzène (2 fois 50ml). Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau puis séchées sur Na₂SO₄ et évaporées. Le solide obtenu est purifié par recristallisation dans un mélange éthanol / eau.

2-Bromo-3-formyl-benzo[b]thiophène 32



Rendement : 70%

Aspect : cristaux blancs

P.F. (EtOH/H₂O) : 73°C (P.F. Lit. : 73°C <77S65>)

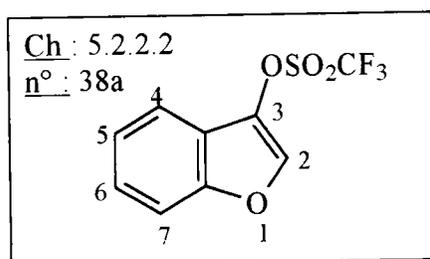
RMN ¹H (CDCl₃) : δH = 7.45 (m, 2H, ArH) ; 7.72 (dd, 1H, H4, J = 1.23 Hz, 8.10 Hz) ; 8.68 (dd, 1H, H7, J = 1.25 Hz, 7.45 Hz) ; 10.21 (s, 1H, CHO).

10.8) Préparation des triflates 38a-d, 39a-e :

Mode opératoire général :

A une solution de cétone **8a**, **11**, **17**, **22** (6.6 mmoles, 1 éq.) et de 2,4,6-triméthylpyridine (7 mmoles, 1.05 éq.) dans 20 ml de dichlorométhane anhydre, maintenue à 0°C, additionner goutte à goutte 1.05 éq. (7 mmoles) d'anhydride trifluorométhanesulfonique. Agiter 30 minutes à 0°C puis une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse d'HCl à 10%, maintenue à 0°C, est extraite rapidement au dichlorométhane. La phase aqueuse est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole).

Benzo[b]furan-3-yl-trifluorométhanesulfonate 38a



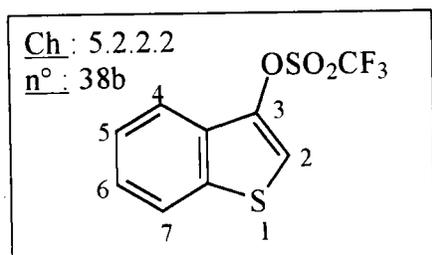
Rendement : 72%

Aspect : huile jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 7.39 (t, 1H, H5, J = 8.06 Hz, 7.05 Hz) ; 7.45 (t, 1H, H6) ; 7.55 (d, 1H, H4, J = 8.06 Hz) ; 7.65 (d, 1H, H7, J = 7.55 Hz) ; 7.85 (s, 1H, H2).

Benzo[b]thiophén-3-yl trifluorométhanesulfonate 38b



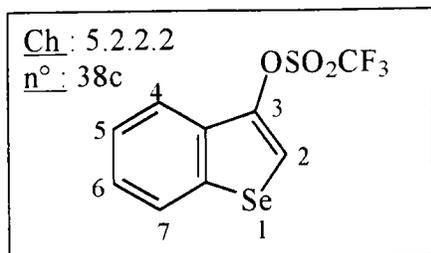
Rendement : 67%

Aspect : huile incolore

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 7.43 (s, 1H, H2) ; 7.49 (m, 2H, H5, H6) ; 7.82 (dd, 1H, H7, J = 1.51 Hz, J = 7.05 Hz) ; 7.86 (dd, 1H, H4, J = 7.05 Hz).

Benzo[b]sélénophén-3-yl-trifluorométhanesulfonate 38c



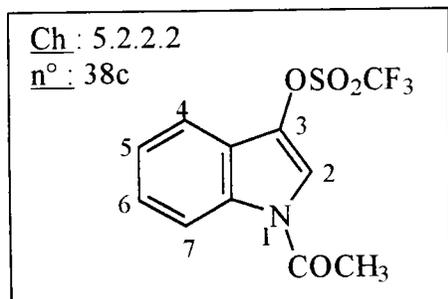
Rendement : 68 %

Aspect : huile rouge

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 7.42 (m, 1H, ArH) ; 7.51 (m, 1H, ArH) ; 7.79 (d, 1H, H7, J = 7.81 Hz) ; 7.86 (s, 1H, H2) ; 7.89 (d, 1H, H4, J = 7.82 Hz).

N-acétylindol-3-yl-trifluorométhanesulfonate 38d



Rendement : 76%

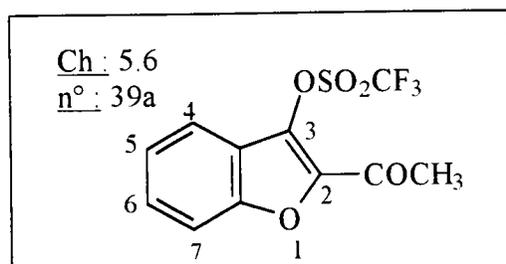
Aspect : solide rouge

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.66 (s, 3H, CH₃) ; 7.44 (m, 2H, H5, H6) ; 7.53 (s, 1H, H2) ; 7.60 (d, 1H, H4, J = 8.27 Hz) ; 8.44 (d, 1H, H7, J = 8.46 Hz).

IR(KBr) : ν = 1723 (CO) cm⁻¹

[(2-Acétyle)-benzo[b]furan]-3-yl-trifluorométhanesulfonate 39a



Rendement : 91%

Aspect : solide jaune

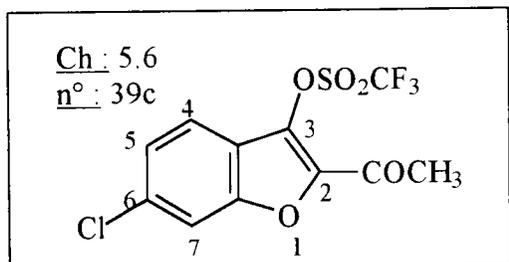
PF (éther de pétrole / CH₂Cl₂ : 1 / 1) : 64°C

Purification : chromatographie sur gel de silice: éluant : éther de pétrole / CH₂Cl₂ (1/1)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.66 (s, 3H, COCH₃) ; 7.43 (m, 1H, H6) ; 7.60 (m, 2H, ArH) ; 7.71 (d, 1H, H4, J = 7.94 Hz).

IR (KBr) : ν = 1692 (CO) cm⁻¹

[(2-Acétyl)-6-chloro-benzo[b]furan]-3-yl-trifluorométhanesulfonate 39c



Rendement : 95%

Aspect : solide orange

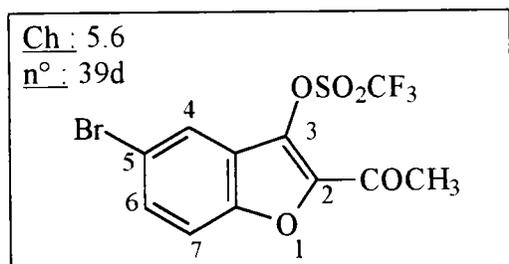
PF (éther de pétrole / CH₂Cl₂ : 1 / 1) : 58°C

Purification : chromatographie sur gel de silice : éluant: éther de pétrole / CH₂Cl₂ (1/1)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.66 (s, 3H, COCH₃) ; 7.44 (dd, 1H, H5, J = 1.96 Hz, J = 8.06 Hz) ; 7.65 (d, 1H, H7, J = 2.01 Hz) ; 7.67 (d, 1H, H4, J = 8.05 Hz).

IR (KBr) : ν = 1697 (CO) cm⁻¹

[(2-Acétyl)-5-bromo-benzo[b]furan]-3-yl-trifluorométhanesulfonate 39d



Rendement : 91%

Aspect : solide orange

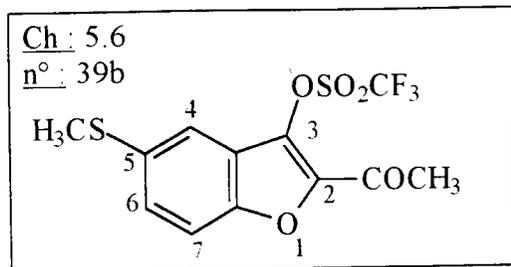
PF (éther de pétrole / CH₂Cl₂ : 1 / 1) : 62°C

Purification : chromatographie sur gel de silice : éluant : éther de pétrole / CH₂Cl₂ (1/1)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.66 (s, 3H, COCH₃) ; 7.48 (d, 1H, H7, J = 8.89 Hz) ; 7.68 (dd, 1H, H6, J = 1.79 Hz, J = 8.85 Hz) ; 7.82 (d, 1H, H4, J = 1.84 Hz).

IR (KBr) : ν = 1699 (CO) cm⁻¹

[(2-Acétyl)-5-méthylthio-benzo[b]furan]-3-yl-trifluorométhanesulfonate 39b



Rendement : 90%

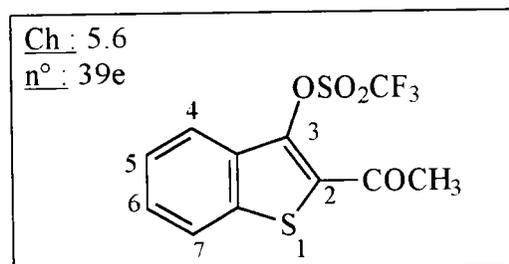
Aspect : solide jaune

PF (éther de pétrole / CH₂Cl₂ : 1 / 1) : 36°C

Purification : chromatographie sur gel de silice : éluant : éther de pétrole/CH₂Cl₂ (1/1)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.55 (s, 3H, SCH₃) ; 2.65 (s, 3H, COCH₃) ; 7.49 (m, 3H, ArH).

[(2-Acétyl)-benzo[b]thiophén]-3-yl-trifluorométhanesulfonate 39e



Rendement : 83%

Aspect : solide rouge

P.F. (cyclohexane / CH₂Cl₂ : 1 / 1) : 58°C

Purification : chromatographie sur gel de silice : éluant : cyclohexane / CH₂Cl₂ (1/1)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.68 (s, 3H, COCH₃) ; 7.54 (m, 1H, ArH) ; 7.60 (m, 1H, ArH) ; 7.85 (dd, 1H, H7, J = 1.65 Hz, 7.86 Hz) ; 7.89 (d, 1H, H4, J = 7.83 Hz).

10.9) Bromation du benzo[b]furane et du benzo[b]thiophène :

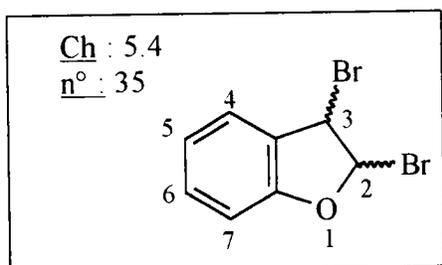
A 0°C, additionner goutte à goutte (1.04éq., 23.2 mmoles) de brome à une solution de benzo[b]furane (1 éq., 22.36 mmoles) ou benzo[b]thiophène (1 éq., 22.36 mmoles) dans 30 ml de CCl₄. Agiter 2 heures à température ambiante puis décomposer dans de l'eau. Extraire à l'éther, laver avec une solution de carbonate de sodium puis à l'eau. Dans le cas du benzo[b]thiophène, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est alors purifié par distillation.

Dans le cas du benzo[b]furane, deux traitements sont envisageables :

- La phase organique est agitée pendant 1 heure en présence d'une solution de potasse à 20 %. Extraire, laver la phase organique à l'eau, la sécher sur Na_2SO_4 , la filtrer et évaporer le dichlorométhane. Le 3-bromobenzo[b]furane **36**, obtenu dans ces conditions, est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole) ;

- La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est distillé : dans ces conditions, le 2,3-dibromobenzo[b]furane **35** intermédiaire conduit au 2-bromobenzo[b]furane **37**.

2,3-Dibromobenzo[b]furane 35



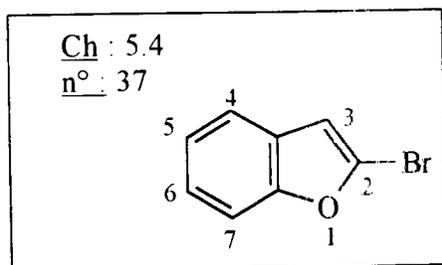
Rendement : 89 %

Aspect : solide jaune

P.F. : 28°C (P.F. lit. : 27°C <1900MI78>)

RMN ^1H (CDCl_3) : δH : 5.77 (d, 1H, H3) ; 6.94 (d, 1H, H2) ; 7.06 (d, 1H, H4, J = 8.10 Hz) ; 7.16 (m, 1H, H5) ; 7.38 (m, 1H, H6) ; 7.51 (d, 1H, H7, J = 7.57 Hz).

2-Bromobenzo[b]furane 37



Rendement : 76 %

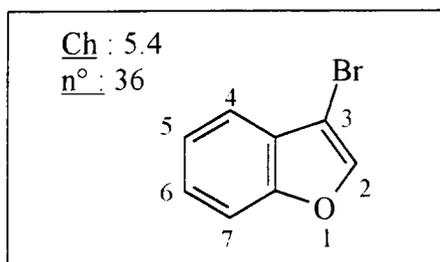
Aspect : solide jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice : éluant : éther de pétrole

P.F. : 28°C (P.F. lit. = 27°C <1900MI78>)

RMN ^1H (CDCl_3) : δH : 7.44 (m, 2H, H5-H6) ; 7.72 (d, 1H, H4, J = 7.59 Hz) ; 7.89 (d, 1H, H7, J = 7.82 Hz) ; 8.03 (s, 1H, H3).

3-Bromobenzofurane 36



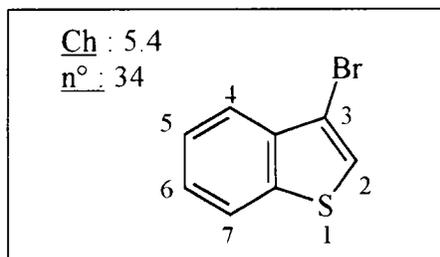
Rendement : 65 %

Aspect : solide blanc

P.F. : 43°C (P.F. lit. : 39°C <1902B(35)1633>)

RMN ¹H (CDCl₃) : 6.78 (s, 1H, H2) ; 7.08 (d, 1H, H4, J = 8.17 Hz) ; 7.17 (t, 1H, H5) ; 7.39 (t, 1H, H6) ; 7.54 (d, 1H, H7, J = 7.59 Hz).

3-Bromobenzofthiophène 34



Rendement : 95%

Aspect : huile jaune

Eb_{0,1} : 62°C (lit. : Eb_{1,5} = 95°C <51CA8000b>)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 7.46 (m, 3H, H2, 5 et 6) ; 7.86 (dd, 2H, H4 et 7 ; J = 1.02Hz, 8.93Hz).

10.10) Préparation des acides boroniques

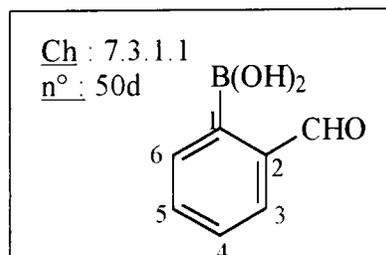
10.10.1) Préparation de l'acide 2-formyl-phénylboronique 50d :

Additionner goutte à goutte 12 ml (19.21 mmol, 1.1 éq.) de n-BuLi 1.6 M dans l'hexane à une solution d'acétal de l'o-bromo-benzaldéhyde (4g, 17.46 mmol, 1 éq.) dans 20 ml de THF anhydre, maintenue à -78°C. Agiter 30 minutes à -78°C une fois l'addition terminée.

A une solution de 3 équivalents de triéthylborate dans 6 ml de THF sec, maintenue à -78°C, additionner goutte à goutte le lithien formé précédemment. Une fois l'addition terminée, agiter 30 minutes supplémentaires à -78°C puis une heure à température ambiante. Additionner 25 ml

d'une solution d'HCl à 10% puis 25 ml d'éther. La phase organique est lavée avec une solution de soude 2.5M (2×20 ml). La phase aqueuse est acidifiée avec HCl 10% puis extraite à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau (2×30 ml) puis séchée et évaporée.

Acide 2-formyl-phénylboronique 50d



Rendement : 54%

Aspect : solide blanc

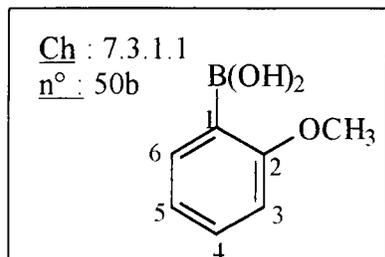
P.F. (Et₂O) : 115-118°C (P.F. lit. =

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δH : 7.37 (m, 2H, H4-H5) ; 7.68 (dd, 1H, H6, J = 1.74Hz, J = 8.45Hz) ; 7.73 (dd, 1H, H3, J = 1.63Hz, J = 8.71Hz) ; 7.81 (sl, 2H, 2 OH) ; 9.97 (s, 1H, CHO).

10.10.2) Préparation des acides 2-méthoxyphényl boronique 50b et 2-méthylthiophényl boronique 50c :

Une solution de n-BuLi 2.5 M dans l'hexane (23.5 ml, 58.8 mmoles, 1.1 équ.) est additionnée sur une période de 15 minutes à une solution 1M de 2-bromo anisole (10g, 53.5 mmoles, 1 équ.) (ou de 2-bromo thioanisole (53.5 mmoles)) dans 55 ml de THF anhydre à -78°C. Le milieu réactionnel est agité 15 minutes à -78°C, traité avec 3 équivalents de triéthylborate (27.3 ml, 160.5 mmoles) puis agité 12 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et acidifié jusqu'à pH = 1-2 à l'aide de HCl 1N. On additionne de l'éther et on agite 15 minutes. La phase étherée est récupérée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées plusieurs fois avec une solution aqueuse de NaOH à 20%. Les phases aqueuses réunies sont acidifiées jusqu'à pH = 1-2 à l'aide d'HCl 2N puis extraites à l'éther. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. L'acide 2-méthoxyphényl boronique **50b** (ou l'acide 2-méthylthiophényl boronique **50c**) est purifié par recristallisation dans de l'eau.

Acide 2-méthoxyphényl boronique 50b



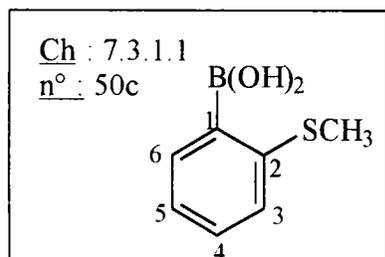
Rendement : 76%

Aspect : solide blanc

P.F.(H₂O) : 105-107°C

RMN¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δH : 3.95 (s, 3H, OCH₃) ; 6.25 (sl, 2H, échangeable par D₂O, OH) ; 6.94 (d, 1H, H₆, J = 8.56Hz) ; 7.07 (m, 1H, ArH) ; 7.48 (m, 1H, ArH) ; 7.88 (dd, 1H, H₃, J = 7.55Hz, 1.51Hz).

Acide 2-méthylthiophényl boronique 50c



Rendement : 87%

Aspect : solide blanc

P.F. (H₂O) : 178°C

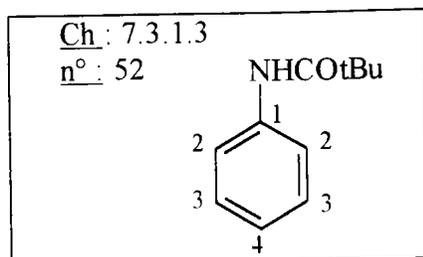
RMN¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : 2.48 (s, 3H, SCH₃) ; 7.32 (m, 1H, H₅) ; 7.41 (m, 1H, H₄) ; 7.49 (d, 1H, H₆, J = 7.58 Hz) ; 8.01 (d, 1H, H₃, J = 7.18 Hz).

10.10.3) Préparation de l'acide (2-pivaloylaminophényl)boronique 53 :

Préparation du 2,2-diméthyl-N-phénylpropanamide 52 :

Additionner 100g (1.07 mole, 1 éq.) d'aniline fraîchement distillée à 200 ml de CH₂Cl₂ et 200 ml de NaOH aq. à 30%. Additionner goutte à goutte à 0°C, 138.9 ml (1.05 éq., 1.12 mmole) de chlorure d'acide triméthylacétique. Après une heure d'agitation à température ambiante, la phase organique est récupérée par décantation, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Le 2,2-diméthyl-N-phénylpropanamide est purifié par recristallisation dans du toluène.

2,2-Diméthyl-N-phénylpropanamide 52



Rendement : 95%

Aspect : solide blanc

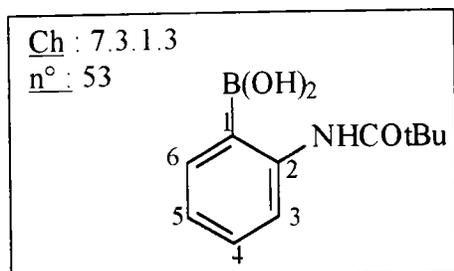
P.F. (toluène) : 135°C (P.F. lit . = 134.5 °C)

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.32 (s, 9H, CH₃) ; 7.09 (t, 1H, H₄) ; 7.31 (m, 2H, ArH) ; 7.53 (d, 2H, H₂, J = 7.99 Hz).

Préparation de l'acide (2-pivaloylaminophényl)boronique 53 :

68 ml (3 équ., 169.2 mmoles) de n-BuLi 2.5 M dans l'hexane sont additionnés goutte à goutte à -30°C à une solution de 2,2-diméthyl-N-phénylpropanamide **52** (10g, 56.4 mmoles) dans 150 ml de THF anhydre. Après agitation pendant 6 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est refroidi à -20°C et 19.2 ml (3 équ., 169.2 mmoles) de triméthylborate sont additionnés. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à -10°C, hydrolysé à -20°C avec 200 ml d'eau puis agité à température ambiante pendant 15 minutes. L'excès de triméthylborate précipite sous forme d'acide. Après filtration et décantation, la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 50 ml d'éther. La phase aqueuse est acidifiée à l'aide d'HCl 2N, on additionne alors 50 ml d'éther et on agite 15 minutes : une partie du produit précipite, le filtrer. La phase étherée est récupérée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases étherées sont réunies, séchées sur Na₂SO₄ et évaporées. L'acide (2-pivaloylaminophényl)boronique est dissous dans le minimum d'acétone ; l'addition d'eau permet la précipitation du produit.

Acide (2-pivaloylaminophényl)boronique 53



Rendement : 47%

Aspect : solide blanc

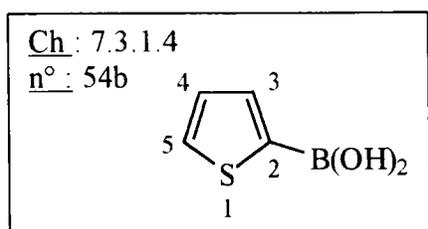
P.F. (acétone - eau) > 260°C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δH : 1.10 (s, 9H, CH₃) ; 3.30 (sl, 2H, échangeable par D₂O, OH) ; 7.07 (m, 1H, H₅) ; 7.28 (m, 1H, H₄) ; 7.89 (d, 1H, H₆, J = 7.06Hz) ; 8.03 (d, 1H, H₃, J = 7.80Hz) ; 10.71 (s, 1H, NH).

10.10.4) Préparation de l'acide 2-thiényl boronique **54b** :

28 ml (71.03 mmoles, 1.2 éq.) de n-BuLi 2.5M dans de l'hexane sont additionnés goutte à goutte à une solution de thiophène (5g, 4.75 ml, 59.42 mmoles, 1 éq.) dans 20 ml d'éther anhydre, maintenue à -20°C. La solution est agitée 15 minutes à -20°C puis 2 heures à température ambiante et portée 30 minutes à reflux. Au mélange réactionnel refroidi à -20°C, on additionne le triéthylborate (12.7 ml, 71.03 mmoles, 1.2 éq.) en solution dans 20 ml d'éther. Une fois l'addition terminée, la solution est chauffée 3 heures à léger reflux. 100 ml d'eau sont additionnés à la solution refroidie à température ambiante ainsi que 50 ml d'éther. La phase étherée est récupérée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées plusieurs fois avec une solution aqueuse de NaOH à 20%. Les phases aqueuses réunies sont acidifiées jusqu'à pH = 1-2 à l'aide d'HCl 2N puis extraites à l'éther. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. L'acide 2-thiényl boronique **54b** est purifié par recristallisation dans l'eau.

Acide 2-thiényl boronique **54b**



Rendement : 63%

Aspect : solide blanc

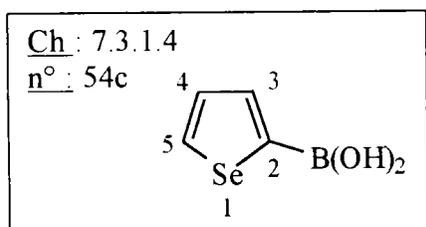
P.F. (H₂O) : 135°C (P.F. lit. = 124°C <64AP513>)

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δH : 7.00 (m, 1H, H₄) ; 7.08 (sl, 2H, échangeable par D₂O, OH) ; 7.40 (d, 1H, H₃, J = 4.46Hz) ; 7.51 (d, 1H, H₅, J = 2.45Hz).

10.10.5) Préparation de l'acide 2-sélényl boronique **54c** :

A une solution de sélénoène (1.6g, 12.20 mmoles, 1 éq.), de TMEDA (1.77g, 15.25 mmoles, 1.25 éq.) dans 15 ml d'éther anhydre, additionner goutte à goutte 5.36 ml (13.42 mmoles, 1.1 éq.) de n-BuLi 2.5 M dans l'hexane de façon à maintenir un léger reflux. La solution est maintenue 30 minutes à reflux puis refroidie à -20°C. Additionner goutte à goutte 2.6 ml (14.64 mmoles) de triéthylborate dissous dans 3 ml d'éther anhydre. Le milieu réactionnel est chauffé 3 heures à reflux, versé sur un mélange eau-glace puis acidifié jusqu'à pH = 1-2 à l'aide d'HCl 1N. La phase étherée est récupérée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées plusieurs fois avec une solution aqueuse de NaOH à 20%. Les phases aqueuses réunies sont acidifiées jusqu'à pH = 1-2 à l'aide d'HCl 2N puis extraites à l'éther. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. L'acide 2-sélényl boronique est purifié par recristallisation dans de l'eau.

Acide 2-sélényl boronique **54c**



Rendement : 66%

Aspect : solide beige

P.F. (H₂O) : 121°C (P.F. lit. = 132°C <71BSC3547>)

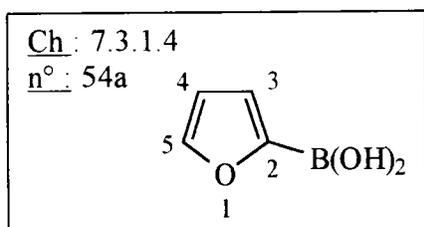
RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : 7.00 (s, 2H, échangeable par D₂O, OH) ; 7.26 (m, 1H, H4) ; 7.80 (d, 1H, H3, J = 3.58Hz) ; 8.13 (d, 1H, H5, J = 5.11Hz).

10.10.6) Préparation de l'acide 2-furyl boronique **54a** :

72 ml (0.18 mol, 1.2 éq.) de n-BuLi 2.5 M dans l'hexane sont additionnés goutte à goutte à une solution de furane (10.2 g, 0.15 mol, 1 éq.) dans 50 ml de THF à -40°C. La solution est agitée 15 minutes à -40°C, 2 heures à température ambiante puis 30 minutes à reflux. Au milieu réactionnel refroidi à -30°C, additionner goutte à goutte le triéthyl borate (30.5 ml, 0.18 mol, 1.2 éq.) dans 60 ml de THF anhydre. Une fois l'addition terminée, la solution est chauffée 3 heures à léger reflux. Le milieu réactionnel, refroidi à température

ambiante, est acidifié jusqu'à pH = 1-2 par addition de HCl 1N. 200ml d'éther sont additionnés et la solution est agitée à température ambiante pendant 30 minutes. La phase étherée est récupérée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées plusieurs fois avec une solution aqueuse de NaOH à 20%. Les phases aqueuses réunies sont acidifiées jusqu'à pH = 1-2 à l'aide d'HCl 2N puis extraites à l'éther. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. L'acide 2-furyl boronique **54a** est purifié par recristallisation dans de l'eau.

Acide 2-furyl boronique 54a



Rendement : 44%

Aspect : solide beige

P.F. (H₂O) : 112°C (P.F. lit. = 110°C <38JAC(60)11>)

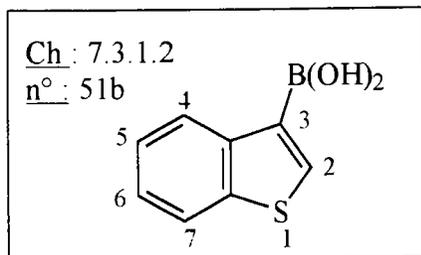
RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δH : 6.28 (m, 1H, H4); 6.94 (d, 1H, H3, J = 3.02Hz) ;

7.05 (sl, 2H, échangeable par D₂O, OH) ; 7.47 (d, 1H, H5, J = 1.51 Hz).

10.10.7) Préparation de l'acide benzo[b]thiophène-3-boronique 51b :

22.9 ml (57.28 mmoles, 1 éq.) de n-BuLi 2.5 M dans l'hexane sont additionnés goutte à goutte à une solution de 3-bromo-benzo[b]thiophène (11.1g, 57.28 mmoles, 1 éq.) dans 60 ml de THF anhydre, maintenue à -78°C. Une fois l'addition terminée, la solution est agitée 15 minutes supplémentaires à -78°C, traitée avec 3 équivalents (27ml, 156.24 mmoles) de triéthylborate puis agitée à température ambiante pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et acidifié jusqu'à pH = 1-2 à l'aide de HCl 1N. On additionne de l'éther et on agite 15 minutes. La phase étherée est récupérée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées plusieurs fois avec une solution aqueuse de NaOH à 20%. Les phases aqueuses réunies sont acidifiées jusqu'à pH = 1-2 à l'aide d'HCl 2N puis extraites à l'éther. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. L'acide 3-benzo[b]thiényl-boronique **51b** est utilisé sans purifications ultérieures.

Acide benzof[b]thiophène-3-boronique 51b



Rendement : 32%

Aspect : solide blanc

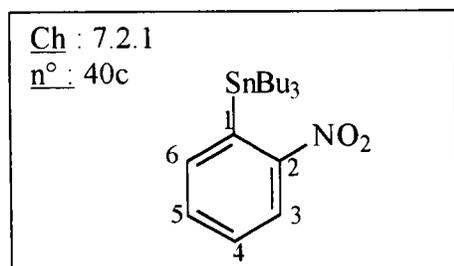
RMN¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : 7.11 (m, 2H, H5 et 6) ; 7.38 (sl, 2H, échangeable par D₂O, OH) ; 7.64 (m, 2H, H4 et 7) ; 7.70 (s, 1H, H2).

10.11) Préparation des stannanes

10.11.2) Préparation de l'*o*-nitrophényltributylstannane 40c :

Introduire 4.64 g (23 mmol, 1 éq.) d'*o*-bromonitrobenzène, 20 g (34.5 mmol, 1.5 éq.) d'hexabutylstannane, 276 mg (0.24 mmol, 1% en mole) de Pd(PPh₃)₄ et 40 ml de toluène. Le milieu réactionnel est chauffé à 60°C pendant 72 h (apparition d'un précipité noir). Après évaporation du solvant, 20 ml d'une solution de KF (0.1N) sont additionnés au résidu. Après extraction au toluène, séchage de la phase organique sur Na₂SO₄ et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole).

o-nitrophényltributylstannane 40c



Rendement : 45%

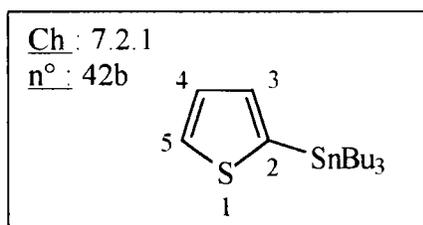
Aspect : huile jaune

RMN¹H (CDCl₃) : δH : 0.92 (t, 9H, CH₃) ; 1.12 (t, 6H, CH₂) ; 1.34 (m, 6H, CH₂) ; 1.50 (m, 6H, CH₂) ; 7.51 (td, 1H, H5, J = 1.77Hz, 8.50Hz) ; 7.63 (td, 1H, H4, J = 0.99Hz, 8.30Hz) ; 7.66 (dd, 1H, H6, J = 1.69 Hz, 8.50Hz) ; 8.29 (dd, 1H, H3, J = 0.94Hz, 8.05Hz).

10.11.3) Préparation du 2-(tributylstannyl)thiophène et du 2-(tributylstannyl)furane 42a-b :

Additionner goutte à goutte 1.08 éq. (0.128 mmole, 51.34 ml) de n-BuLi 2.5M dans l'hexane à une solution de thiophène (1éq., 0.119 mmole, 10 g) [ou de furane] dans 80 ml d'éther anhydre. Une fois l'addition terminée, le milieu réactionnel est chauffé 10 minutes à reflux puis refroidi à -70°C. 1 équivalent (0.119 mmole, 3.2 ml) de Bu₃SnCl dans 80 ml d'éther anhydre est additionné goutte à goutte à -70°C. La solution est agitée une nuit à température ambiante.

2-(Tributylstannyl)thiophène 42b



Rendement : 85%

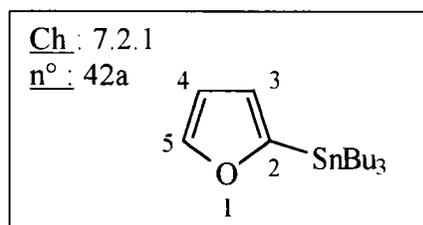
Aspect : huile incolore

Purification : distillation sous pression réduite

Eb_{0.5} : 147°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 0.90 (t, 9H, CH₃) ; 1.12 (t, 6H, CH₂) ; 1.33 (m, 6H, CH₂) ; 1.58 (m, 6H, CH₂) ; 7.19 (d, 1H, H3, J = 2.75 Hz) ; 7.26 (m, 1H, H4) ; 7.65 (d, 1H, H5).

2-(Tributylstannyl)furane 42a



Rendement : 75%

Aspect : huile incolore

Purification : distillation sous pression réduite

Eb_{0.2} : 107°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 0.89 (t, 9H, CH₃) ; 1.07 (t, 6H, CH₂) ; 1.32 (m, 6H, CH₂) ; 1.55 (m, 6H, CH₂) ; 6.41 (m, 1H, H4) ; 6.55 (d, 1H, H3, J = 3.00 Hz) ; 7.72 (d, 1H, H5, J = 1.46 Hz).

10.12) Réactions de couplage de type Suzuki :

10.12.1) *Accès aux 3-aryl-2-formylbenzo[b]furanes, -thiophènes et -sélénophènes ainsi qu'aux 2-aryl-3-formyl-benzo[b]thiophènes et indoles :*

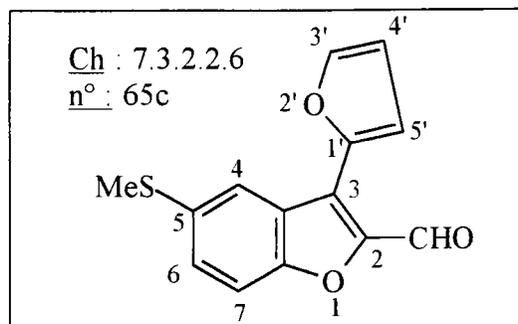
Mode opératoire général du couplage dans le toluène (méthode A) :

Dans un tricol muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une arrivée d'argon sont introduits 3.69 mmoles (1 équ.) d'halogénure d'aryle, 50 ml de toluène et 176 mg (0.1476 mmole, 0.04 équ.) de Pd(PPh₃)₄. La solution est dégazée à l'argon pendant 10 minutes. Sont alors additionnés 4.06 mmoles (1.1 équ.) d'acide boronique dissous dans le minimum d'éthanol et 3.7 ml (2 équ.) d'une solution aqueuse de K₂CO₃ 2N. Le milieu réactionnel est alors chauffé à 80°C jusqu'à disparition de l'halogénure d'aryle de départ. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante, filtré. 50 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl sont additionnés, les deux phases sont séparées ; la phase organique est lavée à l'eau, avec une solution aqueuse de soude à 10%, à l'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et le solvant est évaporé. Le solide obtenu est purifié soit par recristallisation, soit par chromatographie sur silice.

Mode opératoire général du couplage dans le DME (méthode B)

Dans un tricol muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une arrivée d'argon sont introduits 6.95 mmoles (1 équ.) d'halogénure d'aryle, 100 ml de DME anhydre et 249 mg (0.2085 mmole, 0.03 équ.) de Pd(PPh₃)₄. La solution est dégazée à l'argon pendant 10 minutes. Sont alors additionnés 9.03 mmoles (1.3 équ.) d'acide boronique dissous dans le minimum d'éthanol et 7 ml (2 équ.) d'une solution aqueuse de Na₂CO₃ 2N. Le milieu réactionnel est alors chauffé à 80°C jusqu'à disparition de l'halogénure d'aryle de départ. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante, filtré. 50 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl sont additionnés ainsi que 100 ml d'AcOEt. Les deux phases sont séparées ; la phase organique est lavée à l'eau, avec une solution aqueuse de soude à 10%, à l'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et le solvant est évaporé. Le solide obtenu est purifié soit par recristallisation, soit par chromatographie sur gel de silice.

3-(2-furyl)-5-méthylthiobenzofurane-2-carbaldéhyde 65c



Temps de réaction : 14 h (méthode A)

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / éther de pétrole 1:1)

Rendement : 56%

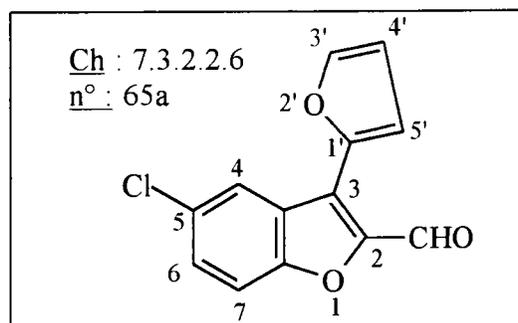
Aspect : solide jaune

P.F. (CH₂Cl₂ / éther de pétrole) : 112-114°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.83 (s, 3H, CH₃) ; 6.68 (m, 1H, H_{4'}) ; 7.28 (d, 1H, H_{5'}, J = 3.6 Hz) ; 7.55 (m, 1H, H₆) ; 7.73 (d, 1H, H₇, J = 8.36Hz) ; 7.77 (sl, 1H, H_{3'}) ; 8.02 (s, 1H, H₄) ; 10.33 (s, 1H, CHO).

IR (KBr) : ν = 1649 (CO) cm⁻¹

5-Chloro-3-(2-furyl)-benzofurane-2-carbaldéhyde 65a



Temps de réaction : 12 h (méthode A)

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/éther de pétrole 1:1)

Rendement : 59%

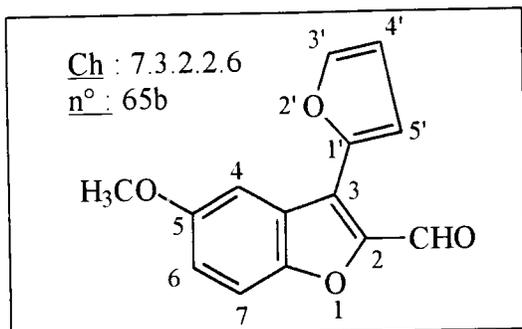
Aspect : solide jaune

P.F. (CH₂Cl₂/éther de pétrole) : 164-167°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 6.68 (m, 1H, H_{4'}) ; 7.30 (d, 1H, H_{5'}, J = 3.60Hz) ; 7.55 (dd, 1H, H₆, J = 0.8 Hz, J = 8.36 Hz) ; 7.57 (d, 1H, H₇, J = 8.40Hz) ; 7.73 (d, 1H, H_{3'}, J = 1.51 Hz) ; 8.12 (d, 1H, H₄, J = 0.8 Hz) ; 10.33 (s, 1H, CHO).

IR (KBr) : $\nu = 1674$ (CO) cm^{-1}

3-(2-furyl)-5-méthoxy-benzo[b]furane-2-carbaldéhyde 65b



Temps de réaction : 12 h (méthode A)

Rendement : 52%

Temps de réaction : 3h15 (méthode B)

Rendement : 81%

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 /éther de pétrole 1:1)

Aspect : solide orange

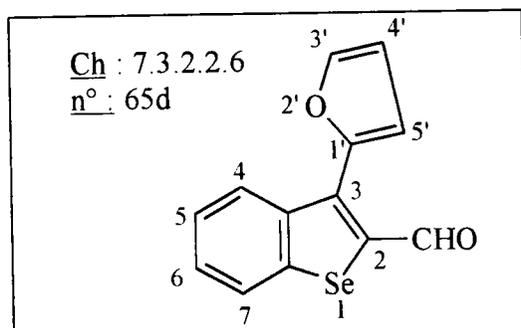
P.F. (CH_2Cl_2 /éther de pétrole) : 135°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δH : 3.93 (s, 3H, OCH_3) ; 6.68 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$) ; 7.19 (dd, 1H, H_6 , $J = 9.06$ Hz, $J = 2.51$ Hz) ; 7.24 (d, 1H, $\text{H}_{5'}$, $J = 4.53$ Hz) ; 7.48 (d, 1H, H_4 , $J = 2.51$ Hz) ; 7.53 (d, 1H, H_7 , $J = 9.06$ Hz) ; 7.72 (d, 1H, $\text{H}_{3'}$, $J = 1.00$ Hz) ; 10.21 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δC : 180.37 (CHO) ; 156.99 ; 150.75 ; 147.38 ; 145.96 ; 144.18 ; 125.27 (C) ; 120.92 ; 119.57 ; 112.46 ; 112.12 ; 104.57 (CH) ; 55.96 (OCH_3).

IR (KBr) : $\nu = 1652$ (CO) cm^{-1}

3-(2-furyl)-benzo[b]sélénophène-2-carbaldéhyde 65d



Rendement : 81 %

Temps de réaction : 6h (méthode B)

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/ éther de pétrole 1:1)

Aspect : solide orange

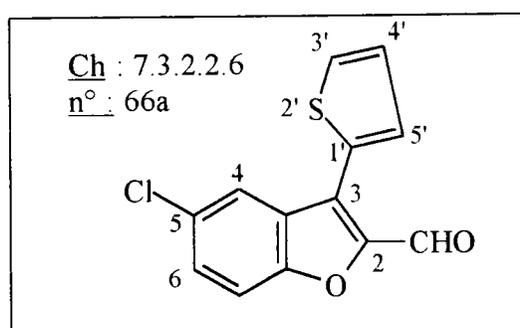
P.F. (CH₂Cl₂/ éther de pétrole) : 76 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 6.65 (m, 1H, H4') ; 6.84 (d, 1H, H5', J = 3.10 Hz) ; 7.47 (m, 2H, H5-H6) ; 7.71 (d, 1H, H3', J = 1.74 Hz) ; 7.94 (dd, 1H, H4, J = 2.07 Hz, 8.11 Hz) ; 8.17 (dd, 1H, H7, J = 2.42 Hz, 8.21 Hz) ; 10.17 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 187.11 (CHO) ; 148.03 ; 144.26 ; 143.12 ; 140.36 ; 137.51 (C) ; 128.28 ; 127.87 ; 126.35 ; 125.59 ; 113.14 ; 111.87 (CH).

IR (KBr) : ν = 1663 (CO) cm⁻¹

5-Chloro-3-(2-thiényl)-benzo[b]furane-2-carbaldéhyde 66a



Temps de réaction : 3h30 (méthode B)

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/ éther de pétrole 1:1)

Rendement : 84%

Aspect : solide jaune

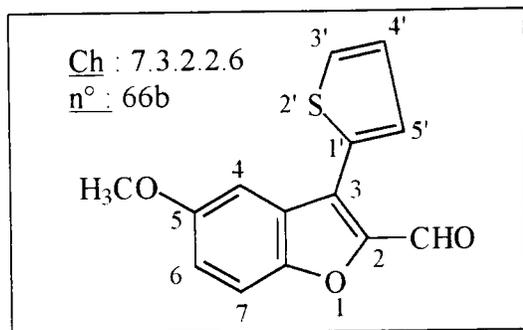
P.F. (CH₂Cl₂/ éther de pétrole) : 164°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 7.27 (m, 1H, H4') ; 7.51 (d, 1H, H5', J = 3.57 Hz) ; 7.55 (d, 1H, H6, J = 9.05 Hz) ; 7.53 (d, 1H, H7, J = 9.07 Hz) ; 7.61 (d, 1H, H3', J = 5.11 Hz) ; 7.92 (s, 1H, H4) ; 10.09 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 179.43 (CHO) ; 153.69 ; 148.41 ; 130.29 ; 129.10 ; 128.40 ; 126.24 (C) ; 130.17 ; 129.70 ; 128.40 ; 122.41 ; 113.98 (CH).

IR (KBr) : ν = 1669 (CO) cm⁻¹

5-Méthoxy-3-(2-thiényl)-benzo[b]furane-2-carbaldéhyde 66b



Temps de réaction : 3h (méthode B)

Rendement : 83%

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/ éther de pétrole 1:1)

Aspect : solide orange

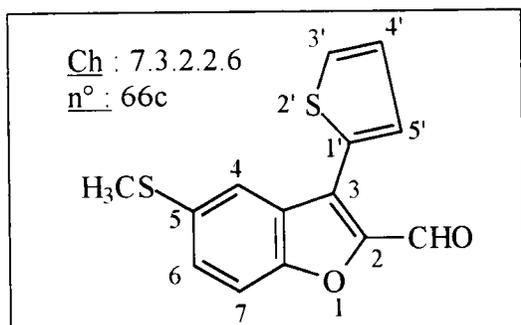
P.F. (CH₂Cl₂/ éther de pétrole) : 95°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.54 (s, 3H, OCH₃) ; 7.27 (m, 2H, ArH) ; 7.51 (m, 2H, ArH) ; 7.59 (d, 1H, H3', J = 4.90Hz) ; 7.79 (s, 1H, H4) ; 10.06 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 179.33 (CHO) ; 153.88 ; 148.07 ; 134.72 ; 129.55 ; 127.41 ; 125.88 (C) ; 130.24 ; 129.58 ; 128.32 ; 120.96 ; 113.19 (CH) ; 57.35 (OCH₃).

IR (KBr) : ν = 1661 (CO) cm⁻¹

3-(2-Thiényl)-5-méthylthio-benzo[b]furane-2-carbaldéhyde 66c



Temps de réaction : 2h15 (méthode B)

Rendement : 77%

Purification : recristallisation : éther - éther de pétrole

Aspect : solide orange

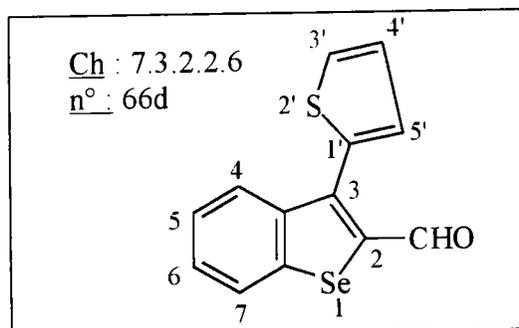
P.F. (éther - éther de pétrole) : 91 °C

IR (KBr) : ν = 1662 (CO) cm⁻¹

RMN ^1H (CDCl_3) : δH : 2.55 (s, 3H, SCH_3) ; 7.27 (m, 1H, $\text{H4}'$) ; 7.52 (d, 1H, $\text{H5}'$, $J = 4.33$ Hz) ; 7.54 (d, 1H, $\text{H3}'$, $J = 3.18$ Hz) ; 7.53 (d, 1H, H7 , $J = 7.67$ Hz) ; 7.61 (dd, 1H, H6 , $J = 0.92$ Hz, $J = 7.64$ Hz) ; 7.82 (s, 1H, H4) ; 10.08 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δC : 179.4 (CHO) ; 153.8 ; 148.0 ; 134.7 ; 129.5 ; 127.4 ; 125.9 (C) ; 130.2 ; 129.6 ; 128.3 ; 120.9 ; 113.2 (CH) ; 17.3 (SCH_3).

3-(2-Thiényl)-benzo[b]sélénoène-2-carbaldéhyde 66d



Temps de réaction : 3h15 (méthode B)

Rendement : 89%

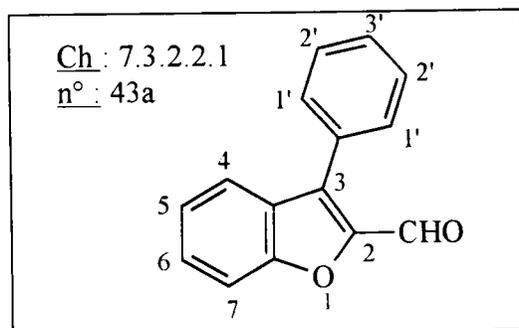
Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH_2Cl_2 / cyclohexane 8:2)

Aspect : huile rouge

RMN ^1H (CDCl_3) : δH : 7.24 (m, 1H, $\text{H4}'$) ; 7.31 (dd, 1H, $\text{H5}'$, $J = 0.88\text{Hz}$, $J = 3.48\text{Hz}$) ; 7.45 (m, 2H, H5 , H6) ; 7.58 (dd, 1H, $\text{H3}'$, $J = 0.88\text{Hz}$, $J = 5.12\text{Hz}$) ; 7.96 (dd, 1H, H4 , $J = 8.68\text{Hz}$) ; 7.98 (dd, 1H, H7 , $J = 8.48\text{Hz}$) ; 9.96 (s, 1H, CHO).

IR (KBr) : $\nu = 1667$ (CO) cm^{-1}

3-Phénylbenzo[b]furane-2-carbaldéhyde 43a



Temps de réaction : 8h (méthode A)

Rendement : 80%

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2)

Aspect : solide rouge

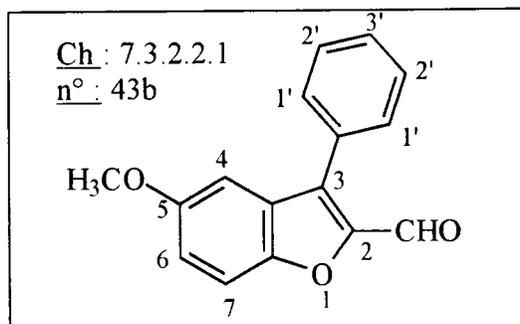
P.F. (CH₂Cl₂) : 58 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 7.38 (td, 1H, H5) ; 7.58 (m, 1H, H6) ; 7.63 (m, 6H, ArH) ;
7.79 (d, 1H, H7, J = 7.98Hz) ; 9.87 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 179.8 (CHO) ; 155.4 ; 147.6 ; 134.3 ; 129.2 ; 127.0 (C) ;
129.9 ; 129.7 ; 129.4 ; 129.2 ; 124.2 ; 122.6 ; 112.8 (CH).

IR (KBr) : ν = 1679 (CO) cm⁻¹

5-Méthoxy-3-phénylbenzo[b]furane-2-carbaldéhyde 43b



Temps de réaction : 12h (méthode A)

Rendement : 65%

Temps de réaction : 4h30 (méthode B)

Rendement : 87%

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂)

Aspect : solide jaune

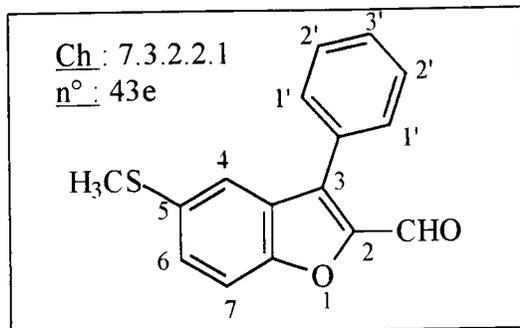
P.F. (CH₂Cl₂) : 163 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 3.84 (s, 3H, OCH₃) ; 7.11 (d, 1H, H4, J = 2.48 Hz) ; 7.18 (dd,
1H, H6, J = 2.51 Hz, 9.05 Hz) ; 7.58 (m, 6H, ArH) ; 9.83 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 179.7 (CHO) ; 156.9 ; 150.6 ; 148.3 ; 134.2 ; 129.3 ; 127.5
(C) ; 129.8 ; 129.3 ; 129.2 ; 120.0 ; 113.6 ; 102.9 (CH) ; 55.9 (OCH₃).

IR (KBr) : ν = 1665 (CO) cm⁻¹

3-Phényl-5-méthylthiobenzofurane-2-carbaldéhyde 43e



Temps de réaction : 7h (méthode A)

Rendement : 66 %

Temps de réaction : 3h (méthode B)

Rendement : 91%

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂) ou recristallisation AcOEt

Aspect : solide jaune

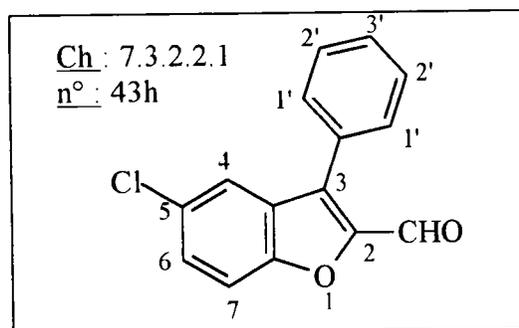
P.F. (AcOEt) : 88°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.52 (s, 3H, SCH₃) ; 7.53 (dd, 1H, H₆, J = 1.70Hz, J = 8.02Hz) ; 7.60 (m, 7H, ArH) ; 9.86 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 179.8 (CHO) ; 153.8 ; 148.1 ; 134.3 ; 133.5 ; 128.9 ; 127.8 (C) ; 130.1 ; 129.9 ; 129.5 ; 129.2 ; 120.8 ; 113.2 (CH) ; 17.5 (SCH₃).

IR (KBr) : ν = 1669 (CO) cm⁻¹

5-Chloro-3-phénylbenzofurane-2-carbaldéhyde 43h



Temps de réaction : 2h15 (méthode B)

Rendement : 85%

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/ éther de pétrole 1:1)

Aspect : solide jaune

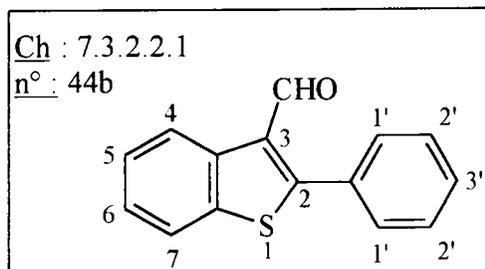
P.F. (CH₂Cl₂/ éther de pétrole) : 77°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 7.51 (dd, 1H, H6, J = 1.92 Hz, J = 8.80Hz) ; 7.57 (m, 6H, ArH) ; 7.74 (d, 1H, H4, J = 1.90Hz) ; 9.88 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 179.7 (CHO) ; 153.8 ; 148.6 ; 133.3 ; 130.1 ; 128.6 ; 128.4 (C) ; 130.0 ; 129.9 ; 129.7 ; 129.3 ; 122.1 ; 114.0 (CH).

IR (KBr) : ν = 1683 (CO) cm⁻¹

2-Phénylbenzo[b]thiophène-3-carbaldéhyde 44b



Temps de réaction : 3h (méthode B)

Rendement : 79%

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂)

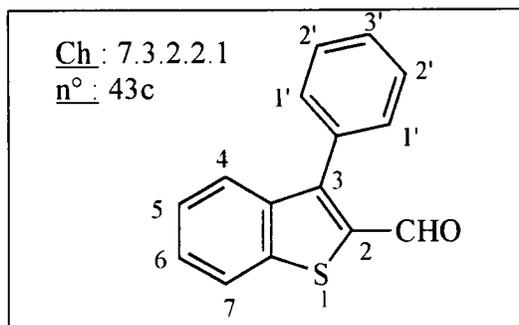
Aspect : huile orange

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 7.51 (td, 1H, H5) ; 7.62 (m, 4H, ArH) ; 7.64 (dd, 2H, H1', J = 3.52HZ, J = 7.54 Hz) ; 7.88 (d, 1H, H4, J = 8.06Hz) ; 8.82 (d, 1H, H7, J = 8.02Hz) ; 10.09 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 186.7 (CHO) ; 160.7 ; 137.9 ; 137.1 ; 131.6 ; 130.0 (C) ; 130.5 ; 130.1 ; 128.9 ; 126.3 ; 126.1 ; 125.8 ; 121.6 (CH).

IR (KBr) : ν = 1687 (CO) cm⁻¹

3-Phénylbenzo[b]thiophène-2-carbaldéhyde 43c



Temps de réaction : 3h (méthode B)

Rendement : 82%

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/ cyclohexane 1:1)

Aspect : solide jaune

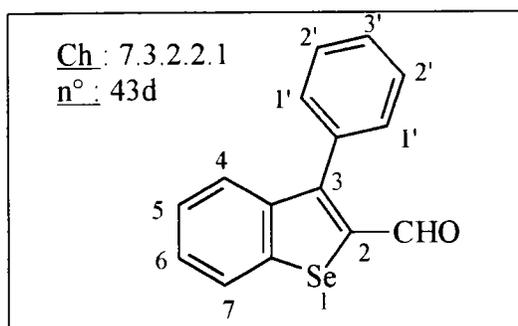
P.F. (CH₂Cl₂/ cyclohexane) : 83-86°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 7.39 (td, 1H, H5) ; 7.52 (m, 6H, ArH) ; 7.72 (dd, 1H, H4, J = 1.23Hz, J = 8.05Hz) ; 7.97 (d, 1H, H7, J = 7.93Hz) ; 9.78 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 186.03 (CHO) ; 145.68 ; 141.93 ; 139.26 ; 138.87 ; 132.33 (C) ; 130.49 ; 129.07 ; 128.79 ; 128.39 ; 125.45 ; 125.19 ; 123.26 (CH).

IR (KBr) : ν = 1654 (CO) cm⁻¹

3-Phénylbenzo[b]sélénophène-2-carbaldéhyde 43d



Temps de réaction : 8h (méthode A)

Rendement : 81 %

Temps de réaction : 4h (méthode B)

Rendement : 89%

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂)

Aspect : solide jaune

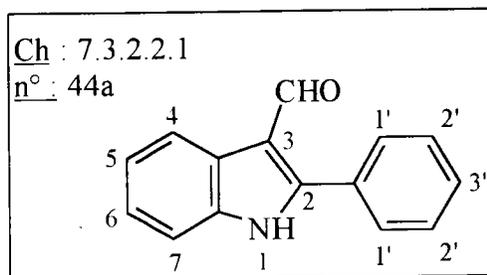
P.F. (CH₂Cl₂) : 76°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 7.39 (m, 1H, H3') ; 7.50 (m, 2H, H5, H6) ; 7.54 (m, 4H, ArH) ; 7.73 (dd, 1H, H4, J = 1.20Hz, J = 7.75Hz) ; 7.98 (d, 1H, H7, J = 7.52Hz) ; 9.78 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 187.1 (CHO) ; 151.1 ; 143.3 ; 143.1 ; 142.1 ; 133.9 (C) ; 130.4 ; 129.1 ; 128.7 ; 128.2 ; 127.6 ; 126.5 ; 125.3 (CH).

IR (KBr) : ν = 1657 (CO) cm⁻¹

2-Phénylindole-3-carbaldéhyde 44a



Temps de réaction : 24h (méthode A)

Rendement : 87 %

Purification : recristallisation dans l'acétate d'éthyle

Aspect : solide jaune

P.F. (AcOEt): 230°C

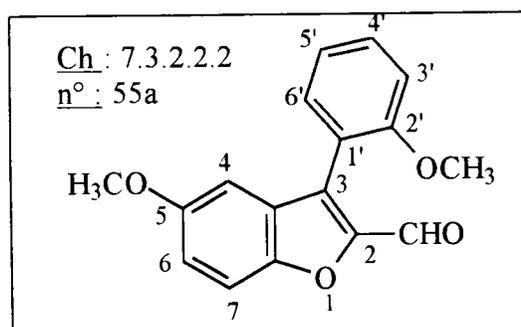
IR (KBr) : $\nu = 3131$ (NH) ; 1626 (CO) cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3 -DMSO- d^6) : δH : 7.06 (m, 2H, ArH) ; 7.32 (m, 4H, ArH) ; 7.48 (dd, 2H, H1', J = 1.86Hz, J = 7.73Hz) ; 8.13 (d, 1H, H7, J = 7.92Hz) ; 9.83 (s, 1H, CHO) ; 11.51 (sl, 1H, échangeable par D_2O , NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -DMSO) : δC : 185.4 (CHO) ; 113.1 ; 125.1 ; 129.3 ; 135.3 ; 148.8 (C) ; 111.0 ; 120.6 ; 121.6 ; 122.8 ; 127.9 ; 128.8 ; 129.0 (CH).

IR (KBr) : $\nu = 3131$ (NH) ; 1626 (CO) cm^{-1}

5-Méthoxy-3-[2-méthoxyphényl]benzo[b]furane-2-carbaldéhyde 55a



Temps de réaction : 4h (méthode B)

Rendement : 97%

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH_2Cl_2 / cyclohexane 1:1)

Aspect : solide jaune

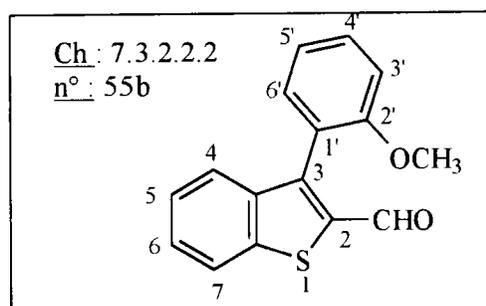
P.F. (CH_2Cl_2 / cyclohexane) : 118 °C

RMN ^1H (CDCl_3) : δH : 3.80 (s, 3H, OCH_3) ; 3.83 (s, 3H, OCH_3) ; 6.95 (d, 1H, H4, $J = 2.47\text{Hz}$) ; 7.11 (m, 2H, ArH) ; 7.17 (dd, 1H, H6, $J = 2.51\text{Hz}$, $J = 8.50\text{Hz}$) ; 7.45 (d, 1H, H7, $J = 8.48\text{Hz}$) ; 7.52 (d, 2H, H1', $J = 8.75\text{Hz}$) ; 9.72 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δC : 180.1 (CHO) ; 157.0 ; 156.2 ; 150.6 ; 148.6 ; 130.1 ; 128.1 ; 119.4 (C) ; 132.0 ; 130.8 ; 120.9 ; 119.4 ; 113.3 ; 111.5 ; 103.7 (CH) ; 55.9 ; 55.5 (OCH_3).

IR (KBr) : $\nu = 1670$ (CO) cm^{-1}

3-[2-Méthoxyphényl]benzo[b]thiophène-2-carbaldéhyde 55b



Temps de réaction : 5h (méthode B)

Rendement : 91%

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH_2Cl_2 / cyclohexane 1:1)

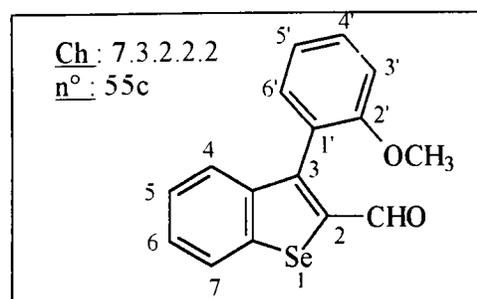
Aspect : huile jaune

RMN ^1H (CDCl_3) : δH : 3.77 (s, 3H, OCH_3) ; 7.08 (m, 1H, ArH) ; 7.11 (m, 1H, ArH) ; 7.33 (d, 1H, H3', $J = 7.21$ Hz) ; 7.36 (d, 1H, H6', $J = 7.32$ Hz) ; 7.43 (m, 2H, H5-H6) ; 7.56 (d, 1H, H4, $J = 8.21$ Hz) ; 7.95 (d, 1H, H7, $J = 7.84$ Hz) ; 9.71 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 187.2 (CHO) ; 157.3 ; 147.4 ; 143.0 ; 142.9 ; 142.2 ; 122.6 (C) ; 132.0 ; 130.6 ; 127.9 ; 127.5 ; 126.2 ; 125.0 ; 120.6 ; 111.4 (CH) ; 55.6 (OCH_3).

IR (KBr) : $\nu = 1673$ (CO) cm^{-1}

2-Formyl -3-[2-méthoxyphényl]benzo[b]sélénophène 55c



Temps de réaction : 4h30 (méthode B)

Rendement : 60 %

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/ cyclohexane 1:1)

Aspect : solide orange

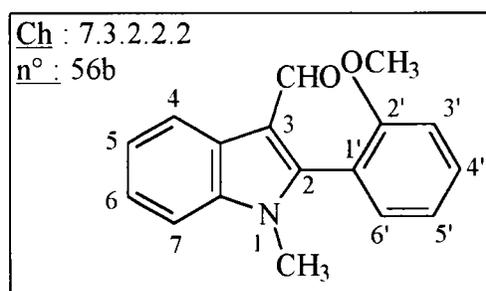
P.F. (CH₂Cl₂/ cyclohexane) : 119 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 3.75 (s, 3H, OCH₃) ; 7.10 (m, 2H, ArH) ; 7.43 (m, 5H, ArH) ; 7.95 (d, 1H, H7, J = 7.77 Hz) ; 9.70 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 187.23 (CHO) ; 164.5 ; 157.3 ; 147.4 ; 142.9 ; 142.2 ; 122.6 (C) ; 136.8 ; 131.9 ; 130.6 ; 127.9 ; 127.5 ; 126.2 ; 120.6 ; 111.4 (CH) ; 55.6 (OCH₃).

IR (KBr) : ν = 1654 (CO) cm⁻¹

2-[2-Méthoxyphényl]-N-méthylindole-2-carbaldéhyde 56a



Temps de réaction : 7h (méthode B)

Rendement : 76 %

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/ cyclohexane 1:1)

Aspect : solide jaune

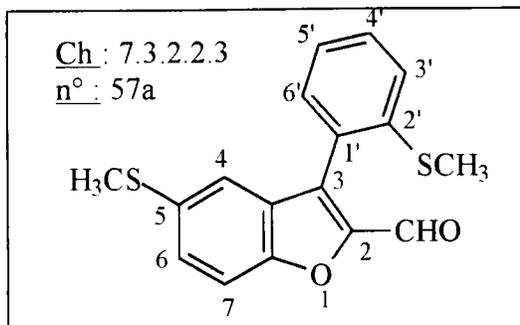
P.F. (CH₂Cl₂/ cyclohexane) : 173 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : 3.57 (s, 3H, NCH₃) ; 3.80 (s, 3H, OCH₃) ; 7.37 (m, 4H, ArH) ; 7.54 (m, 3H, ArH) ; 8.42 (dd, 1H, H7, J = 2.15 Hz, 7.19 Hz) ; 9.67 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 186.4 (CHO) ; 157.9 ; 148.9 ; 137.4 ; 125.3 ; 117.5 ; 115.7 (C) ; 133.3 ; 131.8 ; 123.6 ; 122.9 ; 122.1 ; 120.6 ; 111.2 ; 109.6 (CH) ; 55.6 (OCH₃) ; 30.7 (NCH₃).

IR (KBr) : ν = 1644 (CO) cm⁻¹

5-Méthylthio-3-[2-méthylthiophényl]-benzo[b]furane-2-carbaldéhyde 57a



Temps de réaction : 4h (méthode B)

Rendement : 81%

Aspect : solide orange

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/ cyclohexane 1:1)

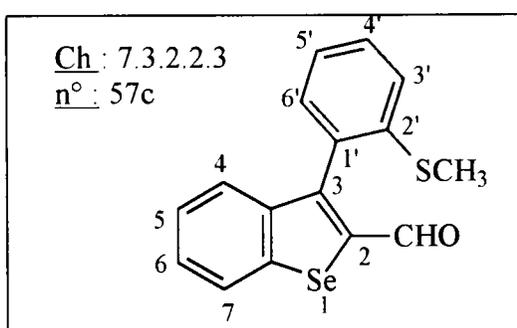
P.F. (CH₂Cl₂/ cyclohexane) : 88°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.41 (s, 3H, SCH₃) ; 2.48 (s, 3H, SCH₃) ; 7.34 (m, 2H, ArH) ; 7.38 (m, 2H, ArH) ; 7.50 (m, 2H, ArH) ; 7.57 (d, 1H, H7, J = 8.67Hz) ; 9.67 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 175.4 (CHO) ; 153.9 ; 148.6 ; 139.4 ; 134.2 ; 131.2 ; 128.2 ; 127.2 (C) ; 131.3 ; 130.1 ; 130.0 ; 125.8 ; 125.0 ; 121.1 ; 113.2 (CH) ; 17.4 ; 15.8 (SCH₃).

IR (KBr) : ν = 1677 (CO) cm⁻¹

3-[2-Méthylthiophényl]-benzo[b]sélénophène-2-carbaldéhyde 57c



Temps de réaction : 3h15 (méthode B)

Rendement : 79%

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/ cyclohexane 1:1)

Aspect : solide jaune

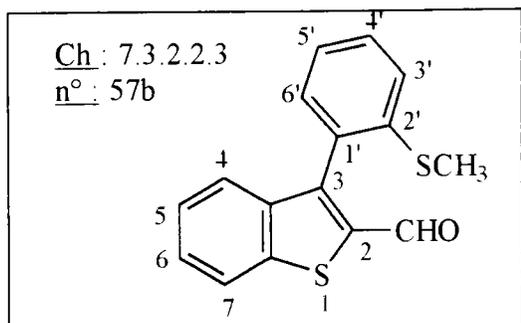
P.F. (CH₂Cl₂/ cyclohexane) : 94°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δH : 2.35 (s, 3H, SCH_3) ; 7.30 (m, 2H, ArH) ; 7.36 (d, 2H, J = 7.69 Hz, ArH) ; 7.45 (m, 1H, H5) ; 7.48 (d, 1H, H4, J = 7.74 Hz) ; 7.50 (m, 1H, H6) ; 7.97 (d, 1H, H7, J = 7.46 Hz) ; 10.21 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δC : 186.6 (CHO) ; 148.8 ; 143.6 ; 143.2 ; 141.7 ; 139.4 ; 132.3 (C) ; 130.7 ; 129.6 ; 128.2 ; 127.2 ; 126.3 ; 125.3 ; 125.2 ; 124.6 (CH) ; 15.6 (SCH_3).

IR (KBr) : ν = 1677 (CO) cm^{-1}

3-[2-Méthylthiophényl] benzo[b]thiophène-2-carbaldéhyde 57b



Temps de réaction : 3h (méthode B)

Rendement : 69%

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH_2Cl_2 / cyclohexane 1:1)

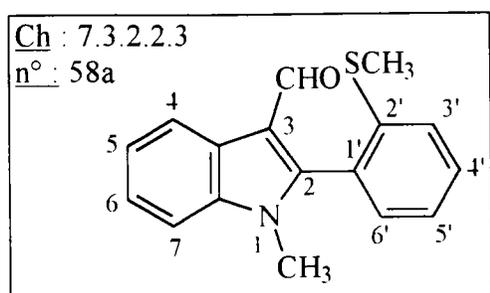
Aspect : solide orange

P.F. (CH_2Cl_2 / cyclohexane) : 89 °C

RMN ^1H (CDCl_3) : δH : 2.35 (s, 3H, SCH_3) ; 7.29 (m, 2H, ArH) ; 7.36 (d, 2H, ArH, J = 7.77 Hz) ; 7.45 (m, 2H, H5-H6) ; 7.48 (d, 1H, H4, J = 7.49 Hz) ; 7.97 (d, 1H, H7, J = 7.70 Hz) ; 9.63 (s, 1H, CHO).

IR (KBr) : ν = 1648 (CO) cm^{-1}

2-[2-Méthylthiophényl]-N-méthylindole-3-carbaldéhyde 58a



Temps de réaction : 6h (méthode B)

Rendement : 71%

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH_2Cl_2 / cyclohexane 1:1)

Aspect : solide beige

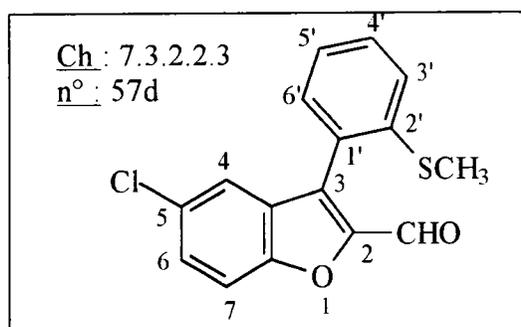
P.F. (CH₂Cl₂ / cyclohexane) : 152°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.40 (s, 3H, SCH₃) ; 3.57 (s, 3H, NCH₃) ; 7.38 (m, 6H, ArH) ; 7.50 (m, 1H, ArH, J = 7.77 Hz) ; 8.40 (dd, 1H, H7, J = 3.15 Hz, 7.57 Hz) ; 9.59 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 186.0 (CHO) ; 149.4 ; 140.9 ; 137.4 ; 128.4 ; 125.4 ; 116.0 (C) ; 131.9 ; 130.7 ; 125.2 ; 124.6 ; 123.9 ; 123.2 ; 122.3 ; 109.8 (CH) ; 30.6 (NCH₃) ; 15.4 (SCH₃).

IR (KBr) : ν = 1655 (CO) cm⁻¹

5-Chloro -3-[2-méthylthiophényl] benzo[b]furane-2-carbaldéhyde 57d



Temps de réaction : 3h15 (méthode B)

Rendement : 68%

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂)

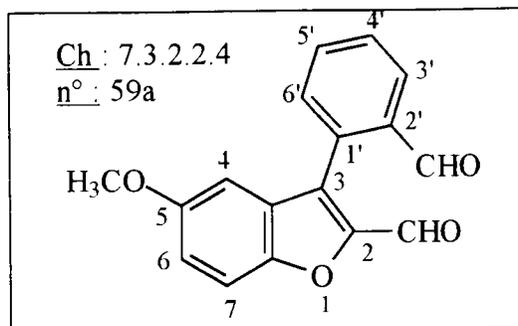
Aspect : solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.42 (s, 3H, SCH₃) ; 7.31 (dd, 1H, H6, J = 0.92Hz, J = 7.78Hz) ; 7.32 (d, 1H, H4, J = 0.93Hz) ; 7.39 (d, 1H, H7, J = 7.85Hz) ; 7.49 (m, 2H, ArH) ; 7.58 (dd, 1H, ArH, J = 2.45Hz, J = 7.62Hz) ; 9.69 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 186.59 (CHO) ; 148.81 ; 143.59 ; 143.21 ; 141.76 ; 139.38 ; 132.40 ; 125.36 (C) ; 130.73 ; 129.66 ; 128.17 ; 127.20 ; 126.32 ; 125.21 ; 124.67 (CH) ; 15.59 (SCH₃).

IR (KBr) : ν = 1652 (CO) cm⁻¹

3-[2-formylphényl]-5-méthoxy-benzo[b]furane-2-carbaldéhyde 59a



Temps de réaction : 3h (méthode B)

Rendement : 87%

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂)

Aspect : solide jaune

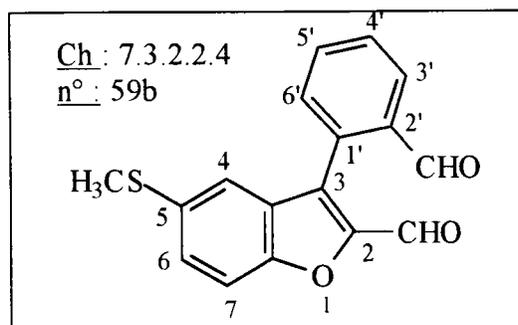
P.F. (CH₂Cl₂) : 112°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 3.77 (s, 3H, OCH₃) ; 6.75 (d, 1H, H₄, J = 2.39 Hz) ; 7.22 (dd, 1H, H₆, J = 2.45 Hz, J = 8.87Hz) ; 7.56 (d, 1H, H_{6'}, J = 7.20Hz) ; 7.58 (d, 1H, H₇, J = 8.85Hz) ; 7.72 (m, 1H, ArH) ; 7.78 (m, 1H, ArH) ; 8.17 (d, 1H, H_{3'}, J = 7.49Hz) ; 9.73 (s, 1H, CHO) ; 9.98 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 190.04 ; 172.12 (CHO) ; 157.54 ; 150.23 ; 149.25 ; 134.98 ; 131.92 ; 128.89 (C) ; 134.25 ; 132.51 ; 129.90 ; 129.02 ; 121.06 ; 113.52 ; 102.09 (CH) ; 55.69 (OCH₃).

IR (KBr) : ν = 1596, 1669 (CO) cm⁻¹

3-[2-Formylphényl]-5-méthylthio-benzo[b]furane-2-carbaldéhyde 59b



Temps de réaction : 4h30 (méthode B)

Rendement : 89%

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂)

Aspect : solide jaune

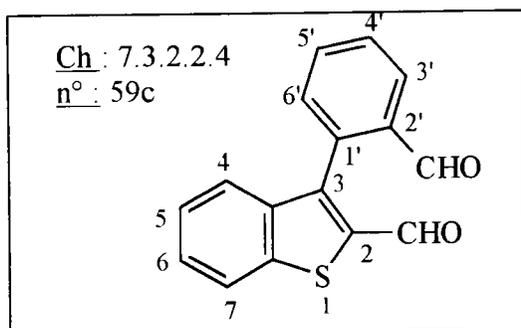
P.F. (CH₂Cl₂) : 93 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.46 (s, 3H, SCH₃) ; 7.28 (d, 1H, H₄, J = 1.77Hz) ; 7.52 (m, 1H, ArH) ; 7.54 (dd, 1H, H₆, J = 1.83Hz, J = 8.87Hz) ; 7.61 (d, 1H, H₇, J = 8.68Hz) ; 7.71 (m, 1H, ArH) ; 7.81 (m, 1H, ArH) ; 8.16 (dd, 1H, H_{3'}, J = 1.27Hz, J = 8.06Hz) ; 9.74 (s, 1H, CHO) ; 9.97 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 190.31 ; 179.26 (CHO) ; 153.43 ; 148.95 ; 135.41 ; 134.99 ; 131.31 ; 129.19 ; 128.20 (C) ; 134.13 ; 132.08 ; 130.25 ; 129.99 ; 129.33 ; 119.84 ; 113.29 (CH) ; 17.17 (CH₃).

IR (KBr) : ν = 1674, 1694 (CO) cm⁻¹

3-[2-Formylphényl] benzo[b]thiophène-2-carbaldéhyde 59c



Temps de réaction : 3h30 (méthode B)

Rendement : 72%

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂)

Aspect : solide orange

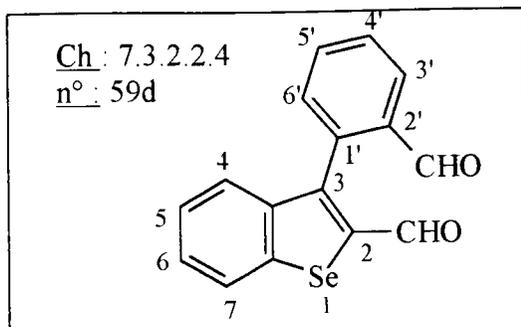
P.F. (CH₂Cl₂) : 97 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 7.38 (m, 2H, ArH) ; 7.46 (d, 1H, H_{6'}, J = 8.19Hz) ; 7.52 (dd, 1H, H₄, J = 8.04Hz) ; 7.74 (m, 2H, ArH) ; 8.01 (d, 1H, H₇, J = 7.98Hz) ; 8.17 (dd, 1H, H_{3'}, J = 1.31 Hz, J = 8.06 Hz) ; 9.66 (s, 1H, CHO) ; 9.76 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 190.3 ; 185.7 (CHO) ; 146.6 ; 144.5 ; 142.9 ; 142.8 ; 136.9 ; 135.6 (C) ; 134.0 ; 131.9 ; 129.8 ; 128.6 ; 127.1 ; 126.5 ; 125.9 (CH).

IR (KBr) : ν = 1648, 1702 (CO) cm⁻¹

3-[2-Formylphényl] benzo[b]sélénophène-2-carbaldéhyde 59d



Temps de réaction : 4h30 (méthode B)

Rendement : 86%

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂)

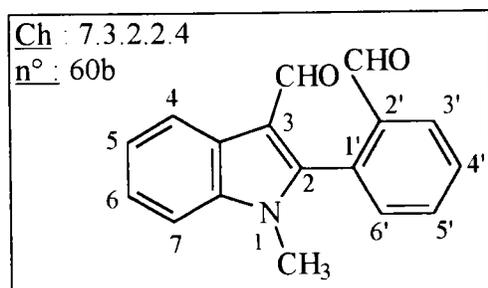
Aspect : solide rouge

P.F. (CH₂Cl₂) : 97°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 7.40 (m, 2H, ArH) ; 7.50 (m, 2H, ArH) ; 7.72 (d, 1H, H6', J = 7.91 Hz) ; 7.77 (d, 1H, H4, J = 7.95 Hz) ; 8.01 (d, 1H, H7, J = 7.70Hz) ; 8.17 (d, 1H, H3', J = 7.31Hz) ; 9.66 (s, 1H, CHO) ; 9.76 (s, 1H, CHO).

IR (KBr) : ν = 1659 , 1701 (CO) cm⁻¹

2-(2-Formylphényl)-N-méthyl-indole-2-carbaldéhyde 60b



Temps de réaction : 12h (méthode B)

Rendement : 63%

Aspect : solide beige

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂)

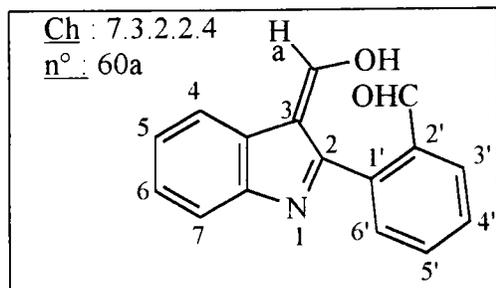
P.F. (CH₂Cl₂) : 184 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : 3.55 (s, 3H, CH₃) ; 7.43 (m, 2H, ArH) ; 7.55 (dd, 1H, ArH, J = 2.26Hz, J = 7.60Hz) ; 7.79 (m, 2H, ArH) ; 8.13 (dd, 1H, H3', J = 2.30Hz, J = 7.86Hz) ; 8.41 (dd, 1H, H7, J = 2.32Hz, J = 7.88Hz) ; 9.62 (s, 1H, CHO) ; 9.86 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δC : 190.1 ; 185.2 (CHO) ; 146.9 ; 137.5 ; 136.1 ; 130.8 ; 125.1 , 117.6 (C) ; 133.8 ; 132.7 ; 131.0 ; 129.5 ; 124.5 ; 123.7 ; 122.2 ; 109.8 (CH) ; 30.9 (CH₃).

IR (KBr) : ν = 1651 , 1699 (CO) cm^{-1}

2-(2-Formylphényl) -1H-indole-2-carbaldéhyde 60a



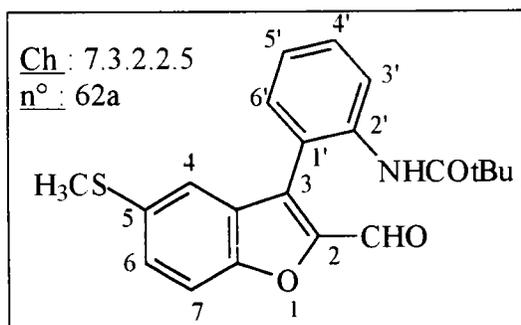
Rendement : 83%

Aspect : solide beige

P.F. (CH_2Cl_2 / MeOH): 187°C

RMN ^1H (CDCl_3 - DMSO-d^6) : 6.85 (sl, 1H, échangeable par D_2O , OH) ; 6.41 (s, 1H, Ha) ; 7.14 (m, 2H, ArH) ; 7.35 (m, 2H, ArH) ; 7.53 (m, 2H, ArH) ; 8.02 (m, 2H, H4-H7) ; 10.33 (s, 1H, CHO).

2,2-Diméthyl-N-(2-(2-formyl-5-thiométhyl-benzo[b]furan-3-yl)phényl)propanamide 62a



Temps de réaction : 8h

Rendement : 79 %

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH_2Cl_2)

Aspect : huile orange

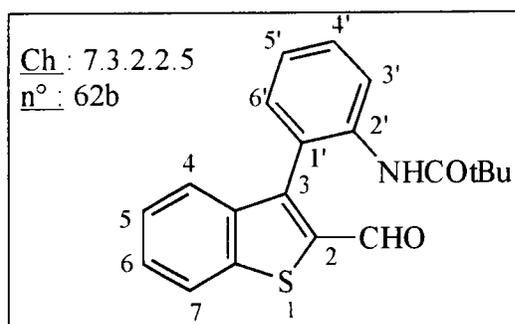
RMN ^1H (CDCl_3) : δH : 0.99 (s, 9H, CH₃) ; 2.46 (s, 3H, SCH₃) ; 7.29 (m, 2H, ArH) ; 7.43 (dd, 1H, H6, J = 1.89 Hz, 8.20 Hz) ; 7.49 (dd, 1H, H6', J = 1.86 Hz, 8.75 Hz) ;

7.55 (m, 1H, ArH) ; 7.59 (d, 1H, H7, J = 8.76 Hz) ; 8.22 (d, 1H, H3', J = 8.18 Hz) ;
9.7 (s, 1H, CHO).

IR (KBr) : $\nu = 3367$ (NH) ; 1663 (CO) cm^{-1}

2,2-Diméthyl-N-(2-(2-formyl-benzo[b]thiophén-3-yl)phényl)propanamide

62b



Temps de réaction : 7h

Rendement : 98 %

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2)

Aspect : solide orange

P.F. (CH_2Cl_2) : $136\text{ }^\circ\text{C}$

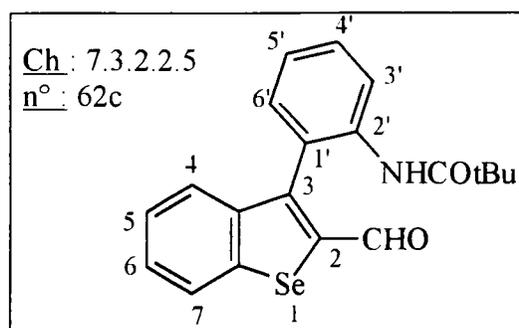
RMN ^1H (CDCl_3) : δH : 0.85 (s, 9H, CH_3) ; 7.02 (sl, 1H, échangeable par D_2O , NH) ;
7.28 (dd, 1H, ArH, J = 7.42 Hz) ; 7.40 (m, 2H, ArH) ; 7.52 (m, 2H, ArH) ; 8.02 (dd,
1H, H7, J = 1.22 Hz, 8.39 Hz) ; 8.34 (d, 1H, H3', J = 8.36 Hz) ; 9.71 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δC : 186.58 (CHO) ; 176.25 (CO) ; 146.29 ; 144.43 ; 143.21 ;
140.95 ; 136.41 ; 124.08 (C) ; 131.98 ; 130.73 ; 130.29 ; 127.19 ; 126.58 ; 125.80 ;
124.32 ; 122.36 (CH) ; 39.41 (C aliph.) ; 27.6 (CH_3).

IR (KBr) $\nu = 3369$ (NH) ; 1663 ; 1655 (CO) cm^{-1}

2,2-Diméthyl-N-(2-(2-formyl-benzo[b]sélénophén-3-yl)phényl)propanamide

62c



Temps de réaction : 4h15

Rendement : 79 %

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂)

Aspect : solide orange

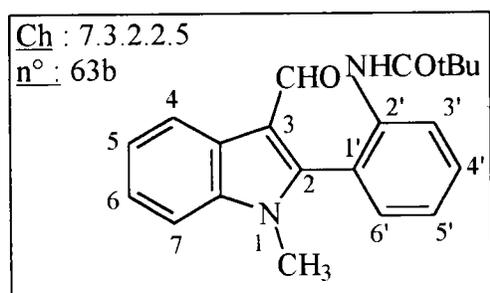
P.F. (CH₂Cl₂) : 142 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 0.86 (s, 9H, CH₃) ; 7.01 (sl, 1H, échangeable par D₂O, NH) ; 7.26 (m, 1H, H5') ; 7.39 (m, 1H, ArH) ; 7.41 (d, 1H, H6', J = 7.91 Hz) ; 7.53 (m, 2H, ArH) ; 7.54 (d, 1H, H4, J = 7.69 Hz) ; 8.03 (d, 1H, H7, J = 8.63 Hz) ; 8.36 (d, 1H, H3', J = 8.26 Hz) ; 9.72 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 187.3 (CHO) ; 176.3 (CO) ; 146.4 ; 144.5 ; 143.3 ; 141.0 ; 136.5 ; 124.3 (C) ; 130.8 ; 130.3 ; 128.7 ; 127.3 ; 126.6 ; 125.8 ; 124.1 ; 122.3 (CH) ; 33.47 (C aliph.) ; 27.6 (CH₃).

IR (KBr) ν = 1662 ; 1654 (CO) ; 3369 (NH) cm⁻¹

2, 2-diméthyl-N-(2-(3-formyl-N-méthylindol-2-yl)phényl)propanamide 63b



Temps de réaction : 7h

Rendement : 55 %

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂)

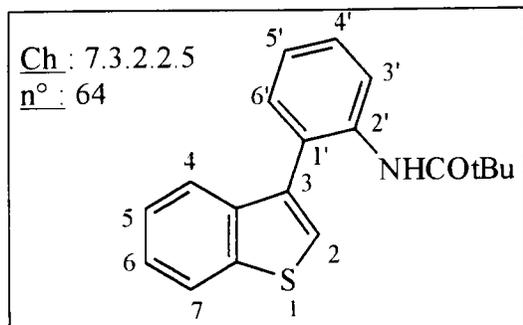
Aspect : solide beige

P.F. (CH₂Cl₂) : 205 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : 0.99 (s, 9H, CH₃) ; 2.56 (s, 3H, NCH₃) ; 7.33 (m, 5H, ArH) ; 7.57 (m, 1H, ArH) ; 8.27 (d, 1H, H7, J = 8.20 Hz) ; 8.39 (dd, 1H, H3', J = 8.09 Hz) ; 9.71 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 185.5 (CHO) ; 176.6 (CO) ; 146.4 ; 137.7 ; 137.6 ; 125.0 ; 120.0 ; 116.0 (C) ; 131.3 ; 131.2 ; 124.5 ; 124.4 ; 123.5 ; 122.7 ; 109.8 (CH) ; 39.5 (C aliph.) ; 30.7 (NCH₃) ; 27.2 (CH₃).

2,2-Diméthyl-N-(2-(benzo[b]thiophén-3-yl)phényl)propanamide 64



Temps de réaction : 6h30

Rendement : 85%

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / cyclohexane : 1/1)

Aspect : huile orange

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 0.88 (s, 9H, CH₃) ; 7.20 (m, 1H, ArH) ; 7.39 (m, 4H, ArH) ; 7.46 (s, 1H, H₂) ; 7.95 (d, 1H, H₇, J = 7.43 Hz) ; 8.41 (d, 1H, H_{3'}, J = 8.09 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 185.4 (CHO) ; 176.3 (CO) ; 140.3 ; 137.4 ; 136.4 ; 133.6 ; 125.5 (C) ; 130.45 ; 129.2 ; 125.0 ; 124.8 ; 123.9 ; 123.1 ; 123.0 ; 121.0 ; 119.9 (CH) ; 39.6 (C aliph.) ; 27.1 (CH₃).

10.12.2) Accès aux 2-acétyl-3-aryl benzo[b]furanes, -thiophènes et -sélénophènes par réaction de couplage :

a) A partir des 2-acétyl-3-((trifluorométhyl)sulfonyloxy)benzo[b]furanes, -thiophènes et -sélénophènes :

Mode opératoire général 1 : conditions de Suzuki

Une solution d'acide boronique **50a** (3 éq., 4.86 mmoles), de triflate **39** (1 éq., 1.62 mmole), de CuI (1.1 éq., 1.78 mmole), de Na₂CO₃ (7 éq., 11.34 mmoles) et de Pd(PPh₃)₄ (0.04 éq., 0.0648 mmole) dans 40 ml de toluène sec est chauffée sous argon à reflux jusqu'à disparition du triflate. Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante et 200 ml d'eau ainsi que 100 ml d'AcOEt sont additionnés. La phase organique est lavée à l'eau, avec une solution saturée de NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Mode opératoire général 2 : méthode de Stille

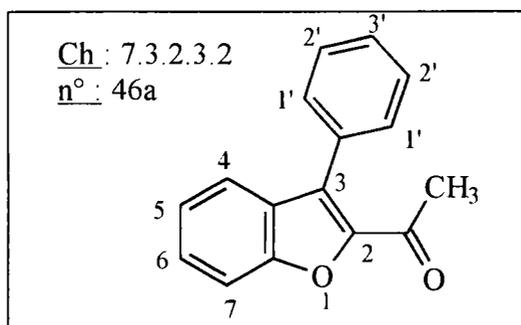
Une solution d'organostannane (1.04 éq., 0.802 mmole), de triflate (1 éq., 0.775 mmole), de LiCl (3 éq., 2.32 mmoles, 99 mg) et de Pd (PPh₃)₄ (0.04 éq., 0.031 mmole, 39 mg) dans 4 ml de dioxane est chauffée sous argon à reflux jusqu'à disparition du triflate de départ.

b) A partir des 2-acétyl-3-bromobenzo[b]thiophène et -sélénophène :

Mode opératoire :

Même mode opératoire que celui décrit au §10.12.1, méthode B.

2-Acétyl-3-phényl benzo[b]furane 46a



Rendement : 72%

Temps de réaction : 4h (conditions de Suzuki, méthode a)

Aspect : solide orange

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂)

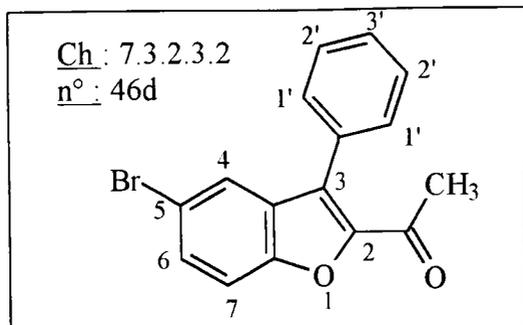
P.F. (CH₂Cl₂) : 88 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.49 (s, 3H, CH₃) ; 7.31 (m, 1H, ArH) ; 7.52 (m, 7H, ArH) ; 7.61 (d, 1H, H7, J = 8.02 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 189.59 (COCH₃) ; 154.12 ; 147.13 ; 130.74 ; 128.67 ; 127.95 (C) ; 129.88 ; 128.56 ; 123.79 ; 122.55 ; 112.22 (CH) ; 28.31 (CH₃).

IR (KBr) : ν = 1678 (CO) cm⁻¹

2-Acétyl- 5-bromo-3-phényl benzo[b]furane 46d



Rendement : 52 % (conditions de Stille, méthode a)

Aspect : solide blanc

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/ cyclohexane : 1 / 1)

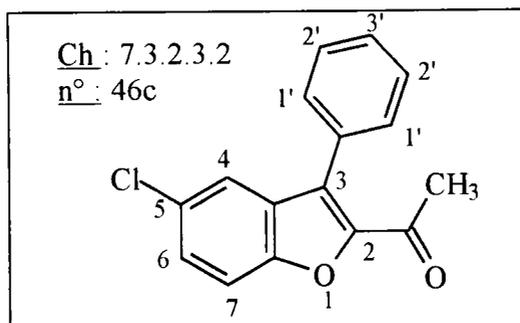
P.F. (CH₂Cl₂/ cyclohexane) : 99 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.49 (s, 3H, CH₃) ; 7.48 (d, 1H, H7, J = 7.65 Hz) ; 7.52 (m, 5H, ArH) ; 7.60 (dd, 1H, H6, J = 1.67 Hz, 8.67 Hz) ; 7.70 (d, 1H, H4, J = 1.68 Hz) .

IR (KBr) : ν = 1686 (CO) cm⁻¹

SM (IE) : m/z = 315

2-Acétyl-5-chloro-3-phénylbenzo[b]furane 46c



Rendement : 45 % (conditions de Suzuki, méthode a)

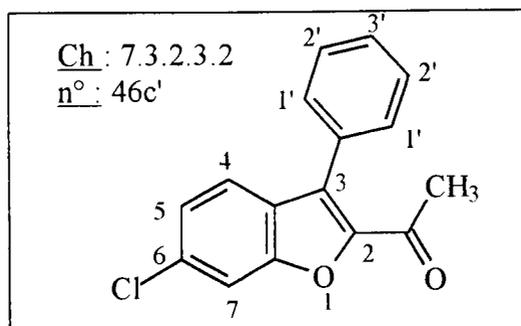
Aspect : solide blanc

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/ cyclohexane : 1 / 1)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.49 (s, 3H, COCH₃) ; 7.48 (m, 1H, ArH) ; 7.52 (m, 7H, ArH).

IR (KBr) : ν = 1679 (CO) cm⁻¹

2-Acétyle-6-chloro-3-phénylbenzo[b]furane 46c'



Rendement : 98 % (conditions de Suzuki, méthode a)

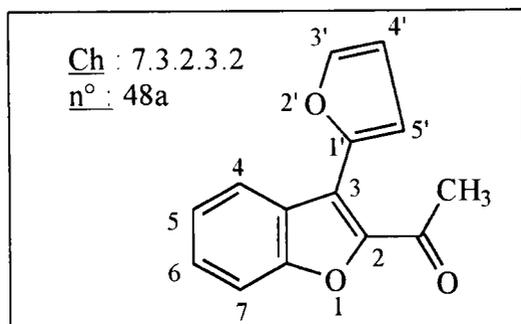
Aspect : solide jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/ cyclohexane : 1 / 1)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.48 (s, 3H, COCH₃) ; 7.28 (dd, 1H, H5, J = 1.41 Hz, 8.50 Hz) ; 7.50 (d, 1H, H4, J = 8.40 Hz) ; 7.51 (m, 5H, ArH) ; 7.61 (d, 1H, H7, J = 1.27 Hz).

IR (KBr) : ν = 3079 (CH₃) ; 1679 (CO) cm⁻¹

2-Acétyle-3-(2-furyl)-benzo[b]furane 48a



Rendement : 73% (conditions de Stille, méthode a)

Rendement : 57% (conditions de Suzuki, méthode a)

Aspect : solide orange

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂)

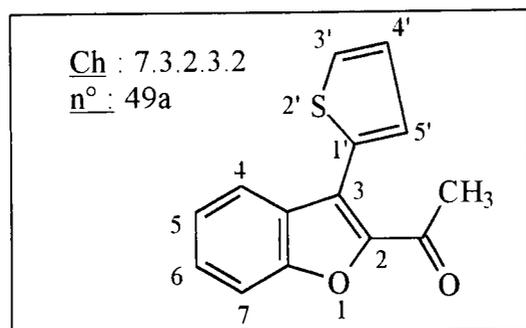
P.F. (CH₂Cl₂) : 63 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.69 (s, 3H, CH₃) ; 6.61 (m, 1H, H4') ; 7.37 (m, 2H, H5-H6) ; 7.52 (dd, 1H, H4, J = 1.07 Hz, 7.99 Hz) ; 7.66 (d, 1H, H3', J = 1.74 Hz) ; 7.87 (d, 1H, H5', J = 3.26 Hz) ; 8.41 (dd, 1H, H7, J = 1.08 Hz, 7.96 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC : 189.73 (CO) ; 154.05 ; 147.15 ; 143.44 ; 141.97 ; 128.48 (C) ; 129.66 ; 128.48 ; 125.32 ; 125.14 ; 123.95 ; 113.07 ; 111.93 (CH) ; 28.07 (CH₃).

IR (KBr) : $\nu = 1677$ (CO) cm^{-1}

2-Acétyl-3-(2-thiényl)-benzo[b]furane 49a



Rendement : 89% (conditions de Stille, méthode a)

Rendement : 71% (conditions de Suzuki, méthode a)

Aspect : solide jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2)

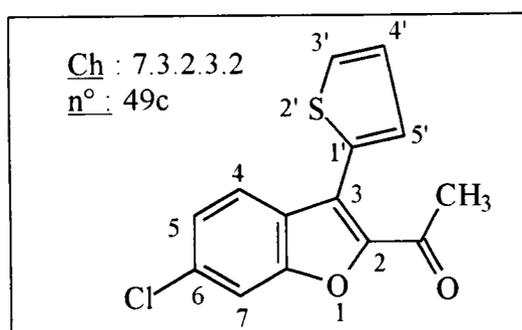
P.F. (CH_2Cl_2) : 82 °C

RMN ^1H (CDCl_3) : δH : 2.62 (s, 3H, CH_3) ; 7.21 (dd, 1H, $\text{H}_{4'}$, $J = 2.8$ Hz, 4.20 Hz) ; 7.36 (m, 1H, ArH) ; 7.55 (m, 3H, ArH) ; 7.72 (d, 1H, $\text{H}_{5'}$, $J = 2.80$ Hz) ; 7.93 (d, 1H, H_7 , $J = 7.98$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δC : 189.68 (CO) ; 153.95 ; 146.98 ; 130.94 ; 127.92 ; 120.58 (C) ; 130.03 ; 128.48 ; 127.23 ; 123.95 ; 123.04 ; 112.19 (CH) ; 28.22 (CH_3).

IR (KBr) : $\nu = 3090$ (CH_3) ; 1673 (CO) cm^{-1}

2-Acétyl-6-chloro-3-(2-thiényl)-benzo[b]furane 49c



Rendement : 69% (conditions de Suzuki, méthode a)

Aspect : solide beige

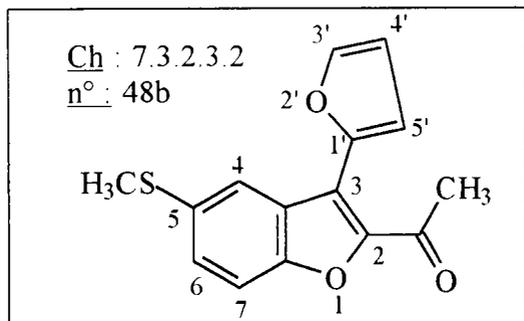
Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2)

RMN ^1H (CDCl_3) : δH : 2.61 (s, 3H, CH_3) ; 7.21 (dd, 1H, $\text{H}_{4'}$, $J = 3.98$ Hz, 5.45 Hz) ; 7.35 (dd, 1H, H_5 , $J = 1.66$ Hz, 8.68 Hz) ; 7.53 (dd, 1H, $\text{H}_{3'}$, $J = 1.37$ Hz, 5.84 Hz) ;

7.60 (d, 1H, H7, J = 1.72 Hz) ; 7.71 (dd, 1H, H5', J = 1.35 Hz, 3.94 Hz) ; 7.84 (d, 1H, H4, J = 8.60 Hz) .

IR (KBr) : $\nu = 1681$ (CO) cm^{-1}

2-Acétyl-3-(2-furyl)-5-méthylthiobenzo[b]furane 48b



Rendement : 90% (conditions de Stille, méthode a)

Aspect : solide jaune

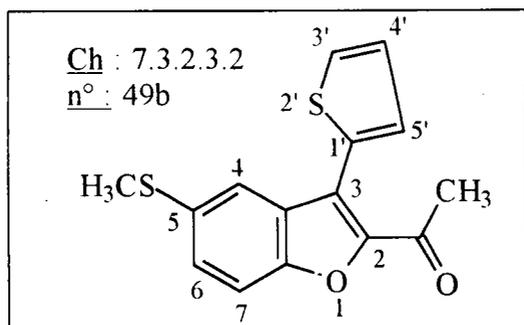
Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2)

P.F. (CH_2Cl_2) : 76 °C

RMN ^1H (CDCl_3) : δH : 2.58 (s, 3H, CH_3) ; 2.71 (s, 3H, SCH_3) ; 6.61 (dd, 1H, H4', J = 1.74 Hz, 3.72 Hz) ; 7.49 (m, 2H, H6-H7) ; 7.68 (d, 1H, H3', J = 1.74 Hz) ; 7.87 (d, 1H, H5', J = 3.72 Hz) ; 8.32 (d, 1H, H4, J = 1.27 Hz).

IR (KBr) : $\nu = 1669$ (CO) cm^{-1}

2-Acétyl-3-(2-thiényl)-5-méthylthiobenzo[b]furane 49b



Rendement : 94 % (conditions de Stille, méthode a)

Aspect : solide jaune

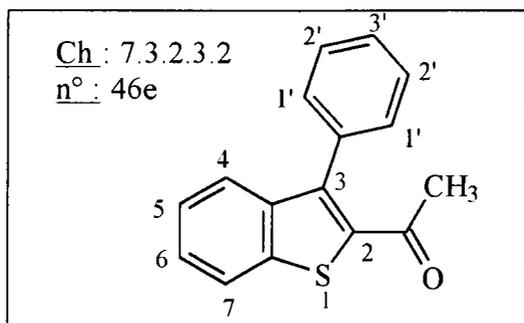
Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2)

P.F. (CH_2Cl_2) : 61 °C

RMN ^1H (CDCl_3) : δH : 2.54 (s, 3H, CH_3) ; 2.60 (s, 3H, SCH_3) ; 7.21 (dd, 1H, H_4' , $J = 3.67 \text{ Hz}, 4.69 \text{ Hz}$) ; 7.49 (m, 2H, $\text{H}_6\text{-H}_7$) ; 7.53 (dd, 1H, H_3' , $J = 1.09 \text{ Hz}, 4.68 \text{ Hz}$) ; 7.69 (dd, 1H, H_5' , $J = 1.11 \text{ Hz}, 3.72 \text{ Hz}$) ; 7.80 (d, 1H, H_4 , $J = 1.27 \text{ Hz}$).

IR (KBr) : $\nu = 1672 \text{ (CO) cm}^{-1}$

2-Acétyl-3-phényl benzo[b]thiophène 46e



Rendement : 76 % (méthode b)

Aspect : solide blanc

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2)

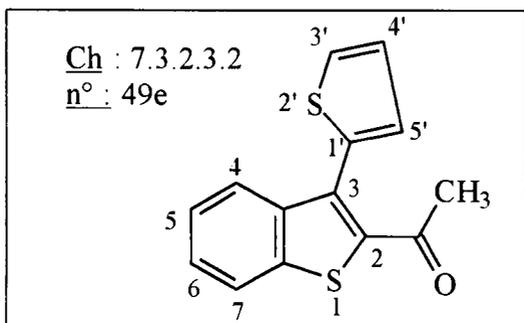
P.F. (CH_2Cl_2) : 70 °C

RMN ^1H (CDCl_3) : δH : 2.10 (s, 3H, CH_3) ; 7.38 (m, 3H, ArH) ; 7.45 (d, 1H, ArH, $J = 8.42 \text{ Hz}$) ; 7.53 (m, 3H, ArH) ; 7.89 (d, 1H, H_7 , $J = 8.26 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δC : 193.77 (CO) ; 142.10 ; 141.00 ; 140.91 ; 140.83 ; 134.22 (C) ; 129.65 ; 128.79 ; 128.70 ; 127.49 ; 125.67 ; 124.79 ; 122.56 (CH) ; 29.72 (CH_3).

IR (KBr) : $\nu = 1682 \text{ (CO) cm}^{-1}$

2-Acétyl-3-(2-thiényl)-benzo[b]thiophène 48e



Rendement : 66 % (conditions de Stille, méthode a)

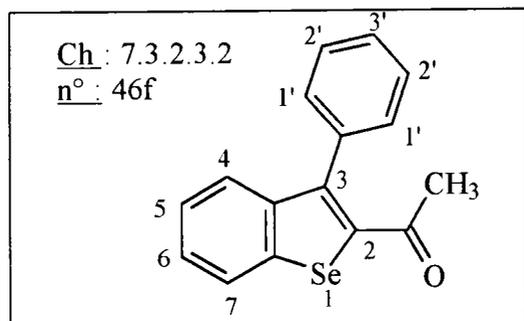
Aspect : huile rouge

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 / éther de pétrole)

RMN ^1H (CDCl_3) : δH : 2.25 (s, 3H, CH_3) ; 7.17 (d, 1H, $\text{H}_{3'}$, $J = 3.32$ Hz) ; 7.23 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$) ; 7.37 (m, 1H, ArH) ; 7.48 (m, 1H, ArH) ; 7.57 (d, 1H, $\text{H}_{5'}$, $J = 5.80$ Hz) ; 7.60 (d, 1H, H_4 , $J = 8.12$ Hz) ; 7.88 (d, 1H, H_7 , $J = 7.90$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δC : 193.52 (CO) ; 142.89 ; 141.21 ; 140.10 ; 134.18 ; 133.60 (C) ; 129.29 ; 128.79 ; 127.57 ; 125.49 ; 125.08 ; 124.79 ; 122.56 (CH) ; 29.72 (CH_3).

2-Acetyl-3-phénylbenzo[b]sélénophène 46f



Rendement : 94 % (méthode b)

Aspect : solide jaune

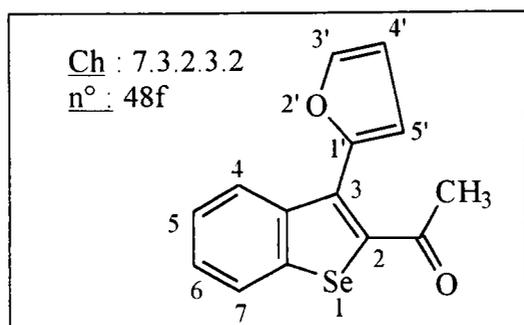
Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 / cyclohexane : 1 / 1)

P.F. (CH_2Cl_2 / cyclohexane) : 92 °C

RMN ^1H (CDCl_3) : δH : 2.01 (s, 3H, CH_3) ; 7.35 (m, 5H, ArH) ; 7.52 (m, 2H, $\text{H}_{1'}$) ; 7.54 (d, 1H, H_4 , $J = 7.59$ Hz) ; 7.93 (d, 1H, H_7 , $J = 7.86$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δC : 194.8 (CO) ; 145.73 ; 145.13 ; 144.02 ; 142.08 ; 136.51 (C) ; 129.49 ; 128.84 ; 128.67 ; 128.02 ; 127.41 ; 125.67 ; 124.90 (CH) ; 29.34 (CH_3).

2-Acetyl-3-(2-furyl)-benzo[b]sélénophène 48f



Rendement : 91 % (méthode b)

Aspect : solide jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2)

P.F. (CH₂Cl₂) : 69 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δH : 2.87 (s, 3H, CH₃) ; 6.66 (m, 1H, H4') ; 7.48 (m, 2H, ArH) ;
7.68 (m, 1H, ArH) ; 7.89 (m, 1H, ArH) ; 7.89 (m, 1H, ArH) ; 8.04 (m, 1H, ArH).

IR (KBr) : ν = 1677 (CO) cm⁻¹

10.13) Réaction de couplage de type Stille

a) Utilisation de Pd(0) : Pd(PPh₃)₄ :

Mode opératoire général :

Dans un tricol muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une arrivée d'argon, sont introduits 10 mmoles (1 éq.) d'halogénure d'aryle **26-27**, 11 mmoles (1.1 éq.) d'organostannane, 0.2 mmole (0.02 éq.) de Pd(PPh₃)₄ et 40 ml de toluène. Le milieu réactionnel est alors chauffé à 80°C jusqu'à disparition de l'halogénure d'aryle de départ. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante, filtré puis dilué à l'éther (50 ml). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en KF, avec de l'eau puis une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et le solvant est évaporé. Le solide obtenu est purifié soit par recristallisation, soit par chromatographie sur silice.

b) Utilisation de Pd(II) : Pd(OAc)₂ :

Mode opératoire général :

Dans un tricol muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une arrivée d'argon, sont introduits 1 mmole (1 éq.) d'halogénure d'aryle **26-27**, 1.5 mmole (1.5 éq.) d'organostannane, 0.025 mmole (0.025 éq.) de Pd(OAc)₂, 0.05 mmole (0.05 éq.) de TPPTS, 2.5 mmoles (2.5 éq.) de triéthylamine dans 0.2 ml d'eau et 4 ml d'acétonitrile. Le milieu réactionnel est alors chauffé à 80°C jusqu'à disparition de l'halogénure d'aryle de départ. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante, 20 ml d'eau sont additionnés. Le milieu réactionnel est extrait à CH₂Cl₂ (2×20 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée en KF, avec de l'eau puis une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et le solvant est évaporé. Le solide obtenu est purifié soit par recristallisation, soit par chromatographie sur silice.

Les analyses sont identiques à celles obtenues lors des couplages avec des organoboroniques. Les résultats expérimentaux (temps de réaction et rendements) sont regroupés dans la partie théorique.

10.14) Réactions de couplage de Heck

10.14.1) *Entre un dérivé bromé et l'acrylate de méthyle :*

Mode opératoire

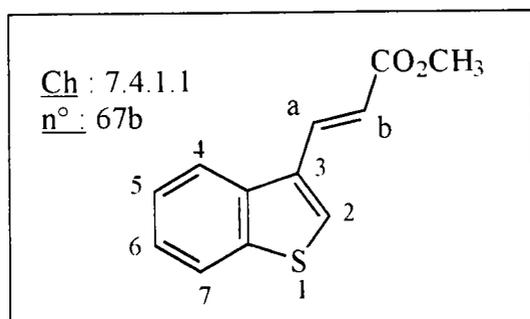
Une solution de dérivé bromé (1 éq., 2.34 mmole), de PPh₃ (0.1 éq., 62 mg, 0.234 mmole), de Pd(OAc)₂ (0.05 éq., 26mg, 0.117 mmole), d'acrylate de méthyle (2éq., 0.42 ml, 4.68 mmole) et de triéthylamine (8 ml) est chauffée à 100°C jusqu'à disparition du dérivé bromé. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis versé sur un mélange glace et HCl et extrait à CH₂Cl₂.

10.14.2) *Entre un triflate et l'acrylate de méthyle :*

Mode opératoire

A une solution de triflate **38** (1 éq., 0.304 mmole) dans 1 ml de DMF, additionner 0.1 éq. (0.0304 mmole, 8 mg) de PPh₃, 0.05 éq. de Pd(OAc)₂ (0.0151 mmole, 4 mg), 1 ml de triéthylamine et 2 éq. (0.608 mmole, 0.05 ml) d'acrylate de méthyle. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux jusqu'à disparition du triflate puis refroidi à température ambiante. La solution est versée sur un mélange eau, glace et HCl puis extraite au dichlorométhane (2×20 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau puis une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

(E)-3[benzo[b]thiophén-3-yl]acrylate de méthyle



Rendement : 72% (à partir du dérivé bromé)

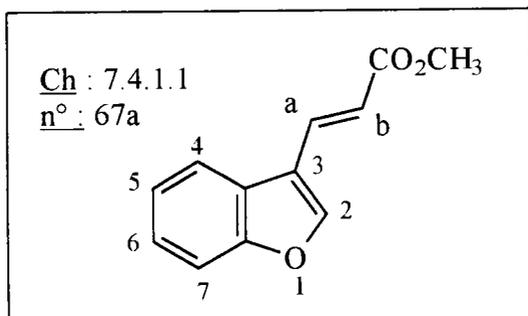
Rendement : 39% (à partir du triflate)

Aspect : huile jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/éther de pétrole : 1/1)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 3.87 (s, 3H, CH₃) ; 6.57 (d, 1H, Ha, J = 16.11 Hz) ; 7.46 (m, 2H, H5-H6) ; 7.80 (s, 1H, H2) ; 7.91 (d, 1H, H4, J = 8.06 Hz) ; 8.01 (d, 1H, Hb, J = 16.11 Hz) ; 8.05 (d, 1H, H7, J = 8.06 Hz).

(E)-3[benzo[b]furan-3-yl] acrylate de méthyle



Rendement : 83% (à partir du bromé)

Rendement : 37% (à partir du triflate)

Aspect : huile orange

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/éther de pétrole : 1/1)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 3.83 (s, 3H, CH₃) ; 6.55 (d, 1H, Hb, J = 16.09 Hz) ; 7.37 (m, 3H, ArH) ; 7.80 (d, 1H, Ha, J = 16.13 Hz) ; 7.88 (m, 2H, ArH).

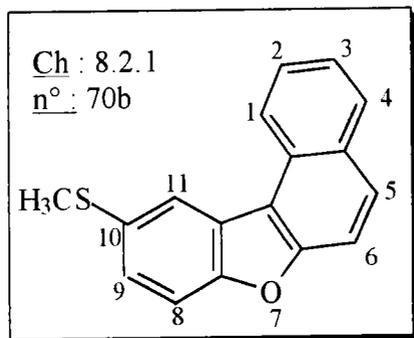
IR (KBr) : ν = 1738 (CO) cm⁻¹

10.15) Réaction de Mac Murry :

Mode opératoire général :

A une suspension de Zn en poudre (7.48 mmoles, 13.1 éq., 488mg) dans 5 ml de THF anhydre, additionner doucement, à -10°C, 0.35ml (5.6 éq., 3.17mmoles) de TiCl₄. Porter alors la solution au reflux et additionner le bis aldéhyde **59a-d** (1 éq., 0.569 mmole) dissous dans 20 ml de THF anhydre. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux du THF, sous agitation, jusqu'à disparition du bis aldéhyde (environ 1 heure). Le milieu réactionnel, refroidi à température ambiante est hydrolysé avec une solution aqueuse de NaHCO₃ à 10% et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/C₆H₆ : 1/1).

10-Méthylthio-benzo[b]naphto[1,2-d]furane 70b



Rendement : 93%

Aspect : solide jaune

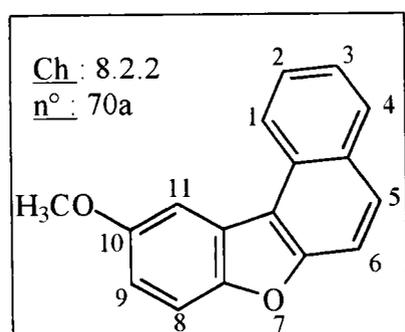
P.F. (CH₂Cl₂/C₆H₆) : 162°C

L'attribution des hydrogènes a été effectuée grâce à des expériences supplémentaires de RMN 2D (COSY et NOESY).

RMN ¹H(CDCl₃) : δ_H : 2.65 (s, 3H, SCH₃) ; 7.51 (dd, 1H, H9, J = 1.87Hz, 8.57 Hz) ; 7.56 (td, 1H, H3) ; 7.63 (d, 1H, H5, J = 8.75 Hz) ; 7.73 (td, 1H, H2) ; 7.74 (d, 1H, H6, J = 8.82 Hz) ; 7.94 (d, 1H, H4, J = 8.90 Hz) ; 8.03 (d, 1H, H8, J = 8.40 Hz) ; 8.36 (d, 1H, H11, J = 1.77 Hz) ; 8.58 (d, 1H, H1, J = 8.17 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ_C : 154.8 ; 154.5 ; 132.3 ; 130.5 ; 129.9 ; 125.7 ; 116.7 (C) ; 129.2 ; 128.9 ; 127.7 ; 127.3 ; 124.5 ; 123.6 ; 123.3 ; 112.6 ; 112.2 (CH) ; 18.4 (SCH₃).

10-Méthoxy-benzo[b]naphto[1,2-d]furane 70a



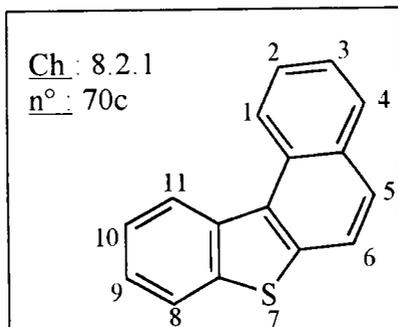
Rendement : 87%

Aspect : solide orange

P.F. (CH₂Cl₂/C₆H₆) : 159 °C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ_{H} : 3.98 (s, 3H, OCH_3) ; 6.98 (dd, 1H, H9, $J = 2.46 \text{ Hz}, 8.98\text{Hz}$) ;
 7.11(d, 1H, H11, $J = 2.39 \text{ Hz}$) ; 7.51 (d, 1H, H8, $J = 8.95 \text{ Hz}$) ; 7.53 (m, 2H, ArH) ;
 7.73 (m, 2H, ArH) ; 8.36 (d, 1H, H5, $J = 8.39\text{Hz}$) ; 8.47 (d, 1H, H6, $J = 8.36 \text{ Hz}$).
 RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ_{C} : 156.21 ; 155.49 ; 152.31 ; 150.61 ; 129.47 ; 125.74 ; 122.09
 (C) ; 127.93 ; 123.78 ; 123.23 ; 123.12 ; 11.89 ; 111.65 ; 105.11 ; 96.27 (CH) ;
 56.26 (OCH_3).

Benzo[b]naphtho[1,2-d]thiophène 70c



Rendement : 67%

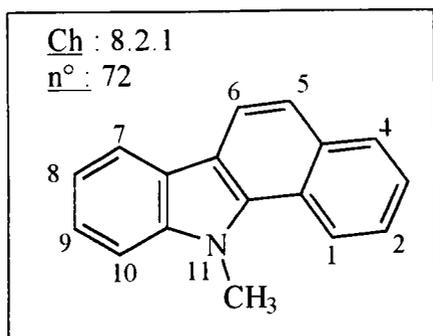
Aspect : solide blanc

P.F. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_6\text{H}_6$) : 112°C

L'attribution des hydrogènes a été effectuée grâce à des expériences supplémentaires de RMN 2D (COSY et NOESY).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ_{H} : 7.44 (m, 1H, H9) ; 7.58 (m, 2H, H3-H10) ; 7.71(m, 1H, H2) ;
 7.82 (d, 1H, H5, $J = 8.46\text{Hz}$) ; 7.96 (d, 1H, H6, $J = 8.58 \text{ Hz}$) ; 8.01 (d, 1H, H4, $J =$
 8.03 Hz) ; 8.06 (d, 1H, H8, $J = 7.31 \text{ Hz}$) ; 8.91 (d, 1H, H4, $J = 8.03 \text{ Hz}$) ; 8.06 (d,
 1H, H8, $J = 7.31 \text{ Hz}$) ; 8.91 (d, 1H, H11, $J = 8.30 \text{ Hz}$) ; 9.03 (d, 1H, H1, $J = 8.46 \text{ Hz}$).
 RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ_{C} : 129.48 ; 127.61 ; 126.96 ; 126.49 ; 126.41 ; 125.31 ; 125.06 ;
 124.84 ; 123.82 ; 123.21 (CH).

11-Méthyl-11H-benzo[a]carbazole 72



Rendement : 79%

Aspect : solide beige

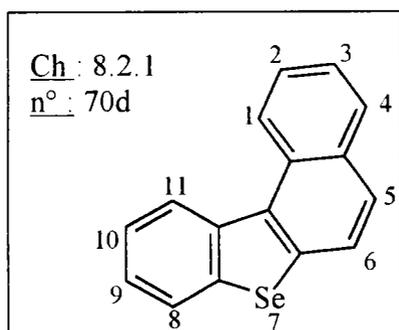
Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/cyclohexane : 1/1)

P.F. (CH₂Cl₂/cyclohexane) > 270 °C

RMN ¹H(CDCl₃) : δ_H : 4.23 (s, 3H, NCH₃) ; 7.03 (t, 1H, ArH) ; 7.31 (m, 6H, ArH) ; 7.84 (d, 1H, ArH, J = 7.76Hz) ; 8.31 (d, 1H, ArH, J = 9.74Hz) ; 8.47 (d, 1H, ArH, J = 8.36Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ_C : 146.3 ; 140.4 ; 129.4 ; 125.2 ; 122.7 ; 121.1 ; 118.0 (C) ; 125.0 ; 123.9 ; 123.3 ; 123.2 ; 121.1 ; 118.9 ; 118.1 ; 108.4 ; 100.0 (CH) ; 30.4 (NCH₃).

Benzof[naphtho[1,2-d]sélénophène 70d



Rendement : 78%

Aspect : solide beige

P.F. (CH₂Cl₂/C₆H₆) : 141-144°C

L'attribution des hydrogènes a été effectuée grâce à des expériences supplémentaires de RMN 2D (COSY et NOESY).

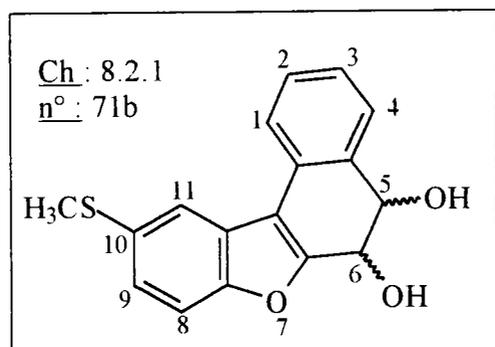
RMN ¹H(CDCl₃) : δ_H : 7.43 (m, 1H, H₉) ; 7.57 (m, 2H, H₃-H₁₀) ; 7.72 (m, 1H, H₂) ; 7.82 (d, 1H, H₅, J = 8.59Hz) ; 7.95 (d, 1H, H₆, J = 8.59Hz) ; 8.01 (d, 1H, H₄, J = 7.81Hz) ; 8.04 (d, 1H, H₈, J = 7.72Hz) ; 8.91 (d, 1H, H₁, J = 8.26Hz) ; 9.05 (d, 1H, H₁₁, J = 8.54Hz).

10.16) Réaction pinacolique

Mode opératoire général :

A une suspension de Zn en poudre (7.48 mmoles, 13.1 éq., 488mg) dans 5 ml de THF sec, additionner doucement à -10°C 0.35ml (5.6 éq., 3.17mmole) de TiCl₄. Additionner le bis aldéhyde **59a-d** (1 éq., 0.569 mmole) dissous dans 20 ml de THF sec à -10°C. Le milieu

réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à disparition du bis aldéhyde (environ 2 heure). Le milieu réactionnel, refroidi à température ambiante est hydrolysé avec une solution aqueuse de NaHCO_3 à 10% et extrait à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée avec HCl 10% puis extraite à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris à l'éther de pétrole, le diol précipite et est filtré.

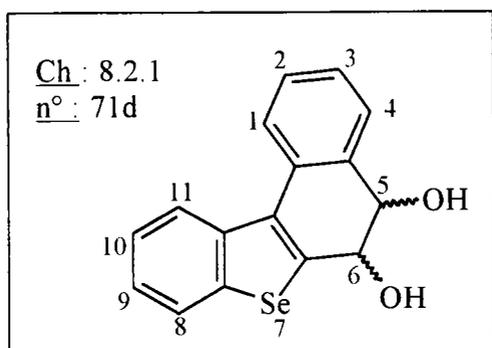


Rendement : 66%

Aspect : huile jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2)

RMN ^1H (CDCl_3 - DMSO-d^6) : δ_{H} : 2.65 (s, 3H, SCH_3) ; 2.72 (m, 1H, échangeable par D_2O , OH) ; 4.10 (m, 1H, H5) ; 4.28 (m, 1H, H6) ; 5.70 (m, 1H, échangeable par D_2O , OH) ; 7.35 (dd, 1H, H9, $J = 1.72 \text{ Hz}$, 8.52 Hz) ; 7.51 (d, 1H, H4) ; 7.54 (m, 1H, H2) ; 7.71 (m, 1H, H3) ; 8.23 (d, 1H, H11, $J = 1.72 \text{ Hz}$) ; 8.37 (d, 1H, H1, $J = 8.15 \text{ Hz}$) ; 8.44 (d, 1H, H8, $J = 8.53 \text{ Hz}$).



Rendement : 87%

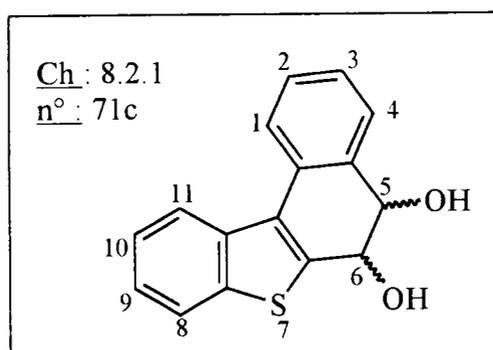
Aspect : solide blanc

P.F. (éther de pétrole) : $209 \text{ }^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3 -DMSO- d^6) : δ_{H} : 4.67 (m, 2H, CH aliph. H5, H6) ; 4.80 (d, 1H, échangeable par D_2O , OH, $J = 4.20\text{Hz}$) ; 5.22 (d, 1H, échangeable par D_2O , OH, $J = 4.25\text{Hz}$) ; 7.16 (m, 4H, ArH) ; 7.59 (d, 1H, H11, $J = 7.15\text{Hz}$) ; 7.74 (m, 2H, ArH) ; 8.09 (d, 1H, H1, $J = 8.01\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -DMSO- d^6) : δ_{C} : 148.20 ; 141.42 ; 140.6 ; 139.04 ; 137.53 ; 131.25 (C) ; 126.9 ; 126.3 ; 125.9 ; 125.0 ; 124.4 ; 123.9 ; 123.5 ; 122.7 (CH) ; 74.42 ; 74.20 (CH aliph.).

IR (KBr) : $\nu = 3326$ (OH) cm^{-1}



Rendement : 82%

Aspect : solide blanc

Point de fusion : 206 °C

RMN ^1H (CDCl_3 -DMSO- d^6) : δ_{H} : 4.59 (m, 2H, CH aliph. H5, H6) ; 4.83 (m, 1H, échangeable par D_2O , OH) ; 5.26 (d, 1H, échangeable par D_2O , OH) ; 7.14 (m, 4H, ArH) ; 7.62 (d, 1H, H8; $J = 7.12$ Hz) ; 7.75 (d, 2H, H4 - H11, $J = 7.49$ Hz) ; 8.09 (d, 1H, H1, $J = 8.01$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -DMSO- d^6) : δ_{C} : 148.24 ; 141.31 ; 139.05 ; 137.50 ; 131.15 ; 129.70 (C) ; 126.80 ; 126.22 ; 125.83 ; 125.01 ; 124.30 ; 123.84 ; 122.62 (CH) ; 74.31 ; 74.03 (CH aliph.).

IR (KBr) : $\nu = 3316$ (OH) cm^{-1}

10.17) Oxydation des aldéhydes en acides :

⇒ Utilisation du chlorite de sodium : mode opératoire général

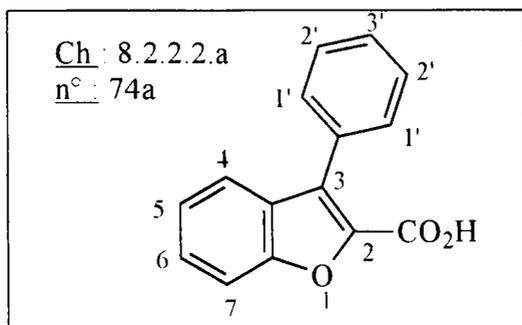
Dans un tricol muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une ampoule d'addition, sont introduits 1.59 mmole (1 éq.) d'aldéhyde **43-65-66**, 7 ml d'acétonitrile (on utilisera un mélange d'éthanol et d'acétonitrile dans le cas des aldéhydes non solubles dans

l'acétonitrile), 70 mg (0.477 mmole, 0.3 éq.) de monophosphate de sodium dans 0.65 ml d'eau et 0.79 ml (7.95 mmoles, 5 éq.) d'eau oxygénée à 30%. La solution est refroidie à 0°C puis on additionne goutte à goutte une solution de 245 mg (2.22 mmoles, 1.4 éq.) de chlorite de sodium monohydraté dans 2.3 ml d'eau. La réaction démarre au bout d'un certain temps avec dégagement d'oxygène. Après l'addition, l'agitation à température ambiante est maintenue jusqu'à cessation du dégagement gazeux (1 à 3 heures). Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et du sulfite de sodium est additionné pour détruire l'hypochlorite et l'eau oxygénée restant. La solution est acidifiée avec HCl 10% pour faire précipiter l'acide. Le solide est filtré, lavé plusieurs fois à l'eau puis séché sous vide à 50°C.

⇒ **Utilisation d'oxyde d'argent (Ag₂O) : mode opératoire général**

Une solution de nitrate d'argent (4.1 éq, 17.05 mmoles) dans 3 ml d'eau distillée est additionnée à une solution de NaOH (2.1 éq., 8.71 mmoles) dans 3 ml d'eau distillée. L'aldéhyde **43-65-66** (1 éq., 4.15 mmoles) dissous dans le minimum de méthanol (ou de DMSO) est additionné goutte à goutte à la solution d'oxyde d'argent dans l'eau. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. L'oxyde d'argent est filtré, rincé avec 10 ml d'eau chaude. Le méthanol est évaporé sous pression réduite ; la phase aqueuse est extraite à l'éther (afin d'éliminer les traces d'aldéhyde) puis acidifiée à l'aide d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité formé est filtré puis séché sous vide à 50°C. L'acide est suffisamment pur pour être utilisé sans recristallisation ultérieure.

Acide 3-phényl-benzo[b]furane-2-carboxylique 74a



Rendement : 87% (utilisation de NaClO₂ / H₂O₂)

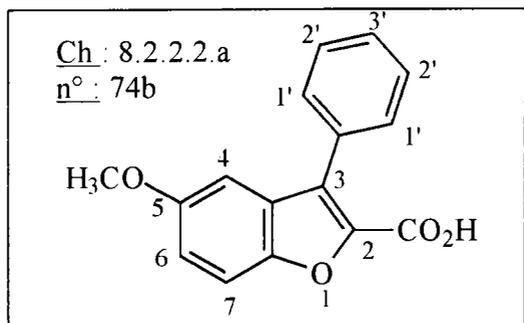
Aspect : solide blanc

P.F. (H₂O) : 218 °C

RMN ^1H (CDCl_3 -DMSO- d^6) : δ_{H} : 7.21 (m, 1H, ArH) ; 7.33 (d, 1H, H4, $J = 7.12\text{Hz}$) ;
7.40 (m, 3H, ArH) ; 7.53 (m, 4H, ArH).

IR (KBr) : $\nu = 2570$ - 2905 (OH) ; 1679 (CO) cm^{-1}

Acide 5-méthoxy-3-phényl-benzofurane-2-carboxylique 74b



Rendement : 88% (utilisation de $\text{NaClO}_2 / \text{H}_2\text{O}_2$)

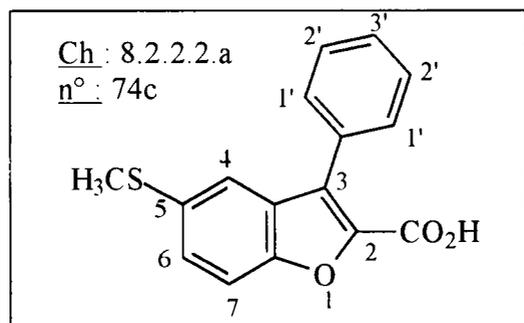
Aspect : solide jaune

P.F. (H_2O) : $204\text{ }^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3 -DMSO- d^6) : δ_{H} : 3.51 (s, 3H, OCH_3) ; 7.93 (d, 1H, H4, $J = 2.47\text{Hz}$) ;
8.15 (dd, 1H, H6, $J = 2.57\text{Hz}, 9.02\text{Hz}$) ; 8.49 (m, 1H, H3') ; 8.51 (d, 2H, H2', $J =$
 7.50Hz) ; 8.59 (dd, 2H, H1', $J = 7.55\text{Hz}$) , 8.70 (d, 1H, H7, $J = 8.97\text{Hz}$).

IR (KBr) : $\nu = 2768$ (OH) ; 1681 (CO) cm^{-1}

Acide 5-Méthylthio-3-phényl-benzofurane-2-carboxylique 74c



Rendement : 81% (utilisation d' Ag_2O)

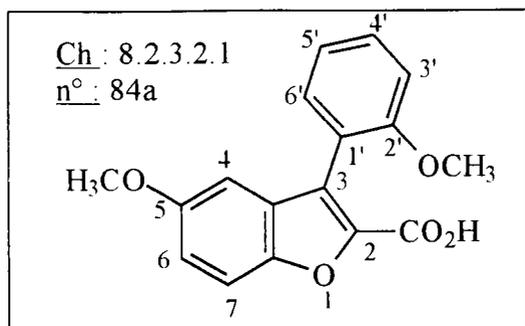
Aspect : solide jaune

P.F. (H_2O) : $239 - 241\text{ }^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3 -DMSO- d^6) : δ_{H} : 2.29 (s, 3H, SCH_3) ; 3.2 (sl, 1H, échangeable par
 D_2O , OH) ; 7.25 (m, 4H, ArH) ; 7.38 (m, 3H, ArH) .

IR (KBr) : $\nu = 2568$ (OH), 1687 (CO) cm^{-1}

Acide 5-méthoxy-3-(2-méthoxyphényl)-benzo[b]furane-2-carboxylique 84a



Rendement : 88% (Utilisation de NaClO₂ / H₂O₂)

Aspect : solide jaune

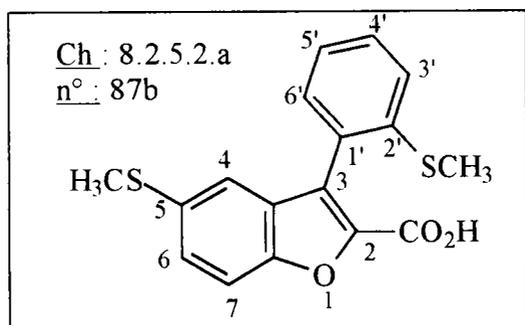
P.F. (H₂O) : 179 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 3.77 (2s, 6H, OCH₃) ; 6.82 (d, 1H, H₄, J = 2.25Hz) ; 7.07 (m, 3H, ArH) ; 7.45 (m, 3H, ArH).

RMN ¹³C (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_C : 163.36 (CO) ; 157.03 ; 156.56 ; 156.48 ; 149.99 ; 128.95 ; 126.96 ; 119.59 (C) ; 131.29 ; 130.1 ; 120.48 ; 118.36 ; 112.95 ; 111.54 ; 103.21 (CH) ; 55.87 ; 55.48 (CH₃).

Acide 5-méthylthio-3-[2-méthylthiophényl]benzo[b]furane-2-carboxylique

87b



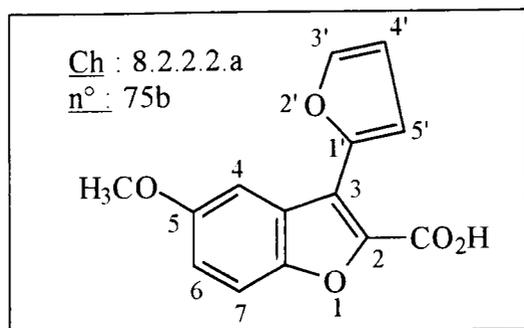
Rendement : 88 % (Ag₂O)

Aspect : solide jaune

P.F. (H₂O) : 184 °C

IR (KBr) : ν = 2569 - 2914 (OH) ; 1682 (CO) cm⁻¹

Acide 5-méthoxy-3-(2-furyl)-benzo[b]furane-2-carboxylique 75b



Rendement : 97% (utilisation de Ag₂O)

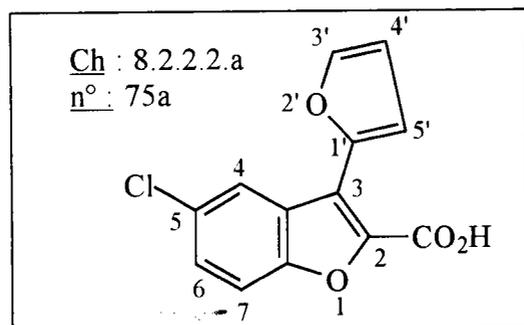
Aspect : solide orange

P.F. (H₂O) : 198 - 201 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 3.77 (s, 3H, OCH₃) ; 4.6 (sl, 1H, échangeable par D₂O, OH) ; 6.45 (m, 1H, H4') ; 6.98 (dd, 1H, H6, J = 2.32 Hz, 9.10Hz) ; 7.32 (d, 1H, H7, J = 9.08Hz) ; 7.43 (d, 1H, H5', J = 3.37Hz) ; 7.52 (sl, 1H, H3') ; 7.57 (d, 1H, H4, J = 2.31Hz).

IR (KBr) : ν = 2784 (OH) ; 1686 (CO) cm⁻¹

Acide 5-chloro-3-(2-furyl)benzo[b]furane-2-carboxylique 75a



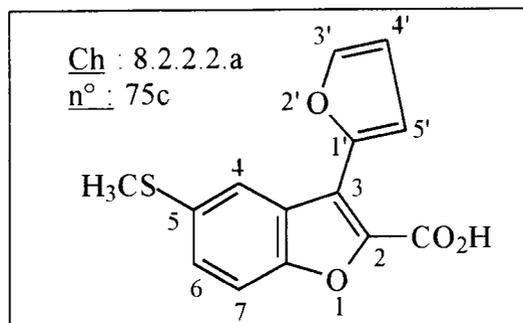
Rendement : 81% (utilisation de Ag₂O)

Aspect : solide beige

P.F. (H₂O) : 228 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 3.32 (sl, 1H, échangeable par D₂O, OH) ; 6.45 (m, 1H, H4') ; 7.30 (sl, 1H, H5') ; 7.37 (d, 1H, H7, J = 8.70 Hz) ; 7.48 (d, 1H, H3', J = 3.43 Hz) ; 7.51 (d, 1H, H6, J = 8.74 Hz) ; 8.17 (s, 1H, H4).

Acide 5-méthylthio-3-(2-furyl)benzo[b]furane-2-carboxylique 75c



Rendement : 73% (Ag₂O)

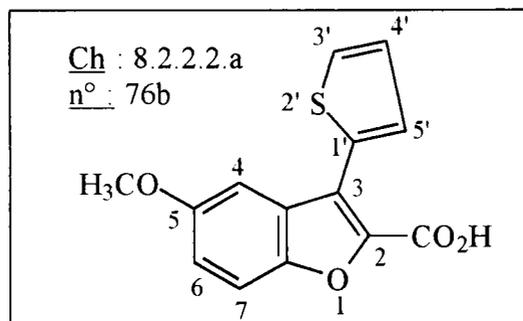
Aspect : solide jaune

P.F. (H₂O) : 207 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 4.70 (sl, 1H, échangeable par D₂O, OH) ; 2.46 (s, 3H, SCH₃) ; 6.49 (m, 1H, H4') ; 7.33 (d, 1H, H6) ; 7.38 (d, 1H, H7) ; 7.50 (d, 1H, H5') ; 7.56 (s, 1H, H3') ; 8.14 (s, 1H, H4).

IR (KBr) : ν = 2943 (OH) ; 1689 (CO) cm⁻¹

Acide 5-méthoxy-3-(2-thiényl)benzo[b]furane-2-carboxylique 76b



Rendement : 76% (utilisation de Ag₂O)

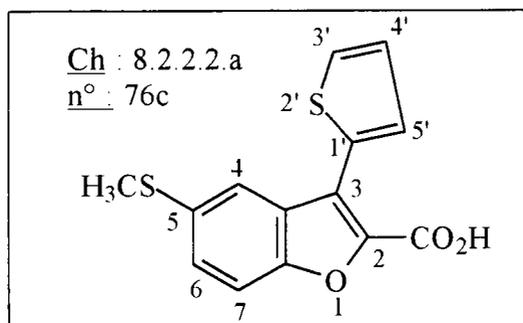
Aspect : solide jaune

P.F. (H₂O) : 212°C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 2.43 (s, 3H, OCH₃) ; 3.37 (sl, 1H, échangeable par D₂O, OH) ; 7.10 (m, 1H, H4') ; 7.54 (d, 1H, H6, J = 8.41 Hz) ; 7.41 (d, 1H, H3', J = 3.59 Hz) ; 7.44 (d, 1H, H7, J = 8.43 Hz) ; 7.51 (d, 1H, H5', J = 3.46 Hz) ; 7.67 (s, 1H, H4).

IR (KBr) : ν = 2825 (OH) ; 1707 (CO) cm⁻¹

Acide 5-méthylthio-3-(2-thiényl)benzo[b]furane-2-carboxylique 76c



Rendement : 85% (Utilisation de Ag₂O)

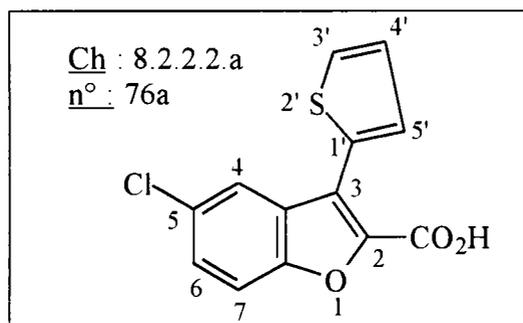
Aspect : solide jaune

P.F. (H₂O) : 207 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 2.31 (s, 3H, SCH₃) ; 3.70 (sl, 1H, échangeable par D₂O, OH) ; 6.98 (m, 1H, H4') ; 7.22 (d, 1H, H6, J = 8.82 Hz) ; 7.31 (d, 1H, H7, J = 8.74 Hz) ; 7.33 (d, 1H, H5', J = 4.08 Hz) ; 7.37 (d, 1H, H3', J = 3.51 Hz) ; 7.54 (s, 1H, H4).

IR (KBr) : ν = 2835 (OH) ; 1697 (CO) cm⁻¹

Acide 5-chloro-3-(2-thiényl)benzo[b]furane-2-carboxylique 76a



Rendement : 85 % (utilisation de Ag₂O)

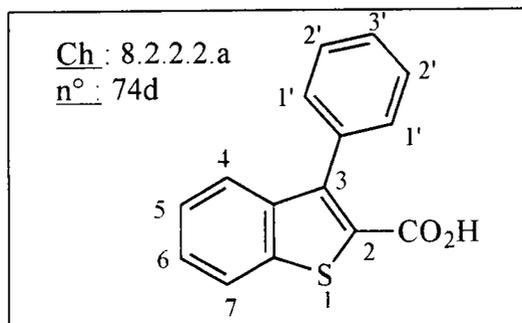
Aspect : solide jaune

P.F. (H₂O) : 229 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 7.06 (dd, 1H, H4') ; 7.31 (dd, 1H, H6, J = 1.51Hz, 8.82 Hz) ; 7.43 (d, 1H, H7, J = 8.81 Hz) ; 7.38 (d, 1H, H5', J = 5.21Hz) ; 7.45 (m, 1H, H3') ; 7.70 (s, 1H, H4).

IR (KBr) : ν = 2843 (OH) ; 1696 (CO) cm⁻¹

Acide 3-phényl-benzo[b]thiophène-2-carboxylique 74d



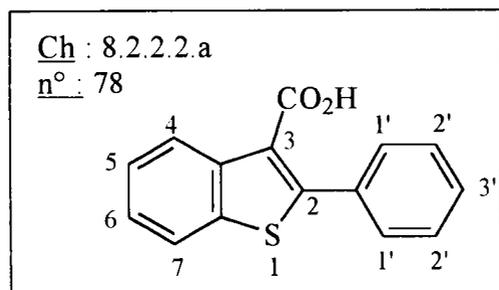
Rendement : 95% (utilisation de NaClO₂ / H₂O₂)

Aspect : solide blanc

P.F. (H₂O) > 230 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 7.38 (m, 1H, H3') ; 7.42 (dd, 2H, H1', J = 2.01 Hz, 7.55Hz) ; 7.54 (m, 5H, ArH) ; 7.92 (d, 1H, H7, J = 8.06Hz).

Acide 2-phényl-benzo[b]thiophène-3-carboxylique 78



Rendement : 75% (utilisation de NaClO₂ / H₂O₂)

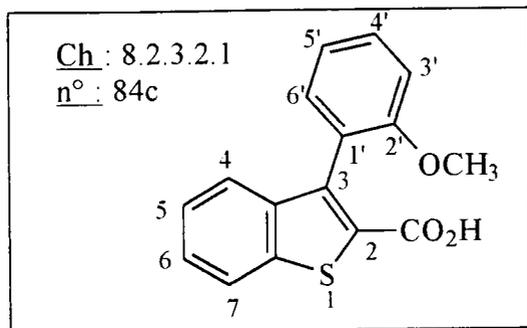
Aspect : solide blanc

P.F. (H₂O) : 188 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 7.45 (m, 5H, ArH) ; 7.58 (m, 2H, ArH) ; 7.83 (d, 1H, H4, J = 7.48 Hz) ; 8.50 (d, 1H, H7, J = 8.18 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_C : 168.45 (CO) ; 154.82 ; 138.53 ; 138.50 ; 133.71 ; 121.52 (C) ; 129.63 ; 129.10 ; 128.19 ; 125.61 ; 125.09 ; 125.06 ; 121.93 (CH).

Acide 3-[2-méthoxyphényl]-benzo[b]thiophène-2-carboxylique 84c



Rendement : 81% (Utilisation de NaClO₂, H₂O₂)

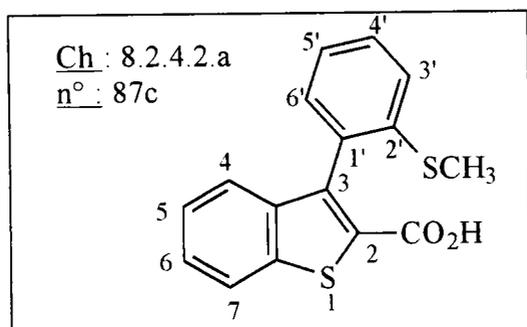
Aspect : solide blanc

P.F. (H₂O) : 229 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 3.58 (s, 3H, OCH₃) ; 6.88 (d, 1H, ArH, J = 8.38 Hz) ; 6.94 (d, 1H, ArH, J = 7.54Hz) ; 7.09 (dd, 1H, H4, J = 1.68Hz, 7.33Hz) ; 7.24 (m, 4H, ArH) ; 7.79 (d, 1H, H7, J = 7.53Hz).

IR (KBr) : ν = 2841 (OH) ; 1661 (CO) cm⁻¹

Acide 3-(2-méthylthiophényl)benzo[b]thiophène-2-carboxylique 87c

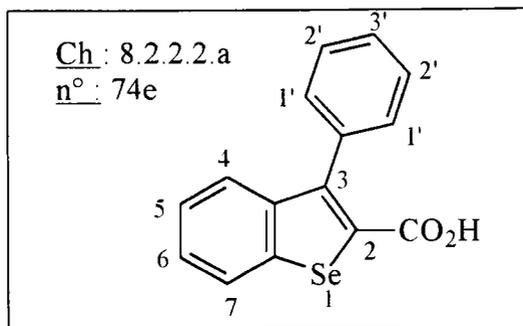


Rendement : 91% (Utilisation de Ag₂O)

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 2.32 (s, 3H, SCH₃) ; 7.15 (dd, 1H, ArH, J = 1.06 Hz, 8.36 Hz) ; 7.27 (m, 2H, ArH) ; 7.30 (d, 1H, ArH, J = 7.82 Hz) ; 7.35 (d, 1H, H4, J = 8.02 Hz) ; 7.42 (m, 2H, ArH) ; 7.93 (d, 1H, H7, J = 7.92 Hz).

Acide 3-phényl-)benzo[b]sélénophène-2-carboxylique 74e



Rendement : 91% (Utilisation de NaClO₂, H₂O₂)

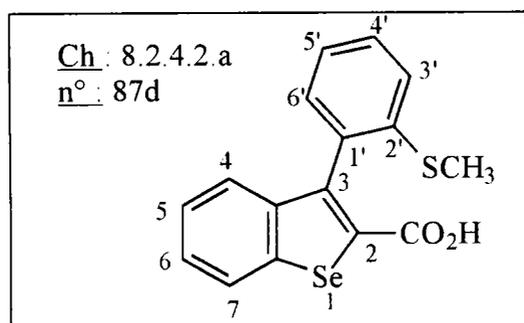
Aspect : solide orange

P.F. (H₂O) : 218°C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 7.34 (m, 3H, ArH) ; 7.42 (m, 2H, ArH) ; 7.48 (m, 3H, ArH) ; 7.93 (d, 1H, H7, J = 8.88Hz).

IR (KBr) : ν = 2799 (OH) ; 1652 (CO) cm⁻¹

Acide 3-(2-méthylthio)-phényl-)benzo[b]sélénophène-2-carboxylique 87d



Rendement : 78% (utilisation de Ag₂O)

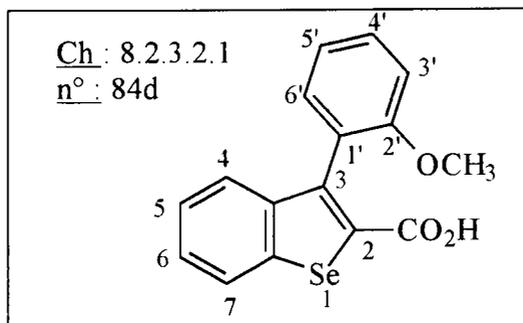
Aspect : solide jaune

P.F. (H₂O) : 209 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 2.33 (s, 3H, SCH₃) ; 7.15 (dd, 1H, ArH, J = 0.93Hz, 8.18Hz) ; 7.26 (td, 1H, ArH) ; 7.28 (m, 1H, ArH) ; 7.34 (d, 1H, ArH, J = 8.32Hz) ; 7.37 (m, 2H, ArH) ; 7.43 (d, 1H, H4, J = 7.32Hz) ; 7.94 (d, 1H, H7, J = 8.27Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_C : 164.0 (CO) ; 143.9 ; 142.8 ; 142.5 ; 139.3 ; 136.1 ; 133.3 (C) ; 130.7 ; 129.7 ; 129.5 ; 127.2 ; 126.2 ; 126.0 ; 125.3 ; 123.4 (CH) ; 15.16 (CH₃).

Acide 3-(2-méthoxy)-phényl-benzo[b]sélénophène-2-carboxylique 84d



Rendement : 94% (utilisation de NaClO_2 , H_2O_2)

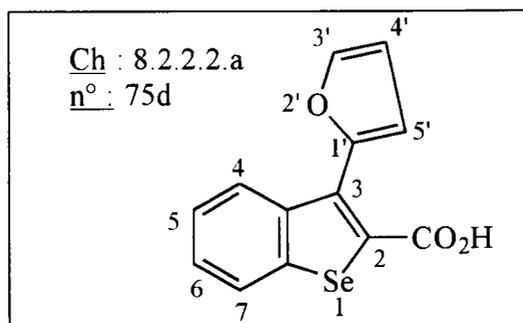
Aspect : solide jaune

P.F. (H_2O) : 223 °C

RMN ^1H (CDCl_3 -DMSO- d^6) : δ_{H} : 3.53 (s, 3H, OCH_3) ; 6.86 (m, 2H, ArH) ; 7.02 (dd, 1H, ArH, $J = 1.63\text{Hz}$, 7.50Hz) ; 7.20 (m, 4H, ArH) ; 7.74 (d, 1H, H7, $J = 7.75\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -DMSO) : δ_{C} : 164.8 (CO) ; 156.6 ; 142.3 ; 142.0 ; 141.2 ; 133.3 ; 124.8 (C) ; 130.3 ; 128.8 ; 126.7 ; 126.2 ; 124.9 ; 124.1 ; 119.8 ; 110.7 (CH) ; 55.08 (OCH_3).

Acide 3-(2-furyl)benzo[b]sélénophène-2-carboxylique 75d



Rendement : 78% (Utilisation de Ag_2O)

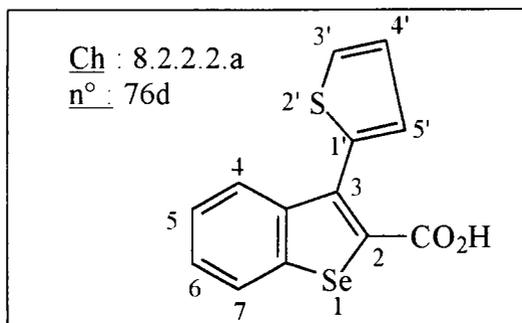
Aspect : solide jaune

P.F. (H_2O) : 191 °C

RMN ^1H (CDCl_3 -DMSO- d^6) : 3.5 (sl, 1H, échangeable par D_2O , OH) ; 6.37 (m, 1H, H4') ; 6.53 (d, 1H, H5', $J = 3.10\text{Hz}$) ; 7.20 (m, 2H, ArH) ; 7.40 (d, 1H, H3', $J = 1.72\text{Hz}$) ; 7.69 (m, 2H, ArH).

IR (KBr) : $\nu = 2777$ (OH) ; 1668 (CO) cm^{-1}

Acide 3-(2-thiényl)benzo[b]sélénoène-2-carboxylique 76d

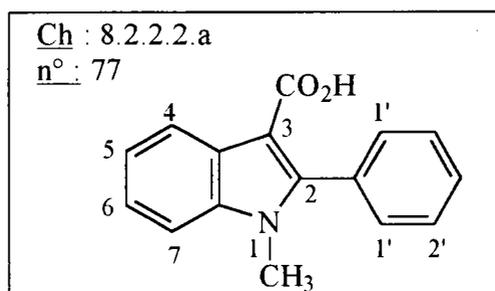


Rendement : 83% (Utilisation de Ag₂O)

Aspect : solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 7.02 (m, 1H, H4') ; 7.04 (d, 1H, H5', J = 3.49Hz) ; 7.27 (t, 2H, ArH) ; 7.34 (d, 1H, H3', J = 4.85Hz) ; 7.50 (d, 1H, H4, J = 8.13Hz) ; 7.79 (d, 1H, H7, J = 7.42 Hz).

Acide N-méthyl-2-phényl-indole-3-carboxylique 77



Rendement : 38% (utilisation de NaClO₂ / H₂O₂)

Aspect : solide beige

Point de fusion (H₂O) : 226°C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 3.48 (s, 3H, CH₃) ; 7.8 (s, 1H, échangeable par D₂O, CO₂H) ; 8.20 (m, 9H, ArH).

IR (KBr) : ν = 2407 (OH) ; 1638 (CO) cm⁻¹

10.18) Cyclisation intramoléculaire des acides

Mode opératoire général :

a. Préparation du chlorure d'acide :

Utilisation de chlorure de thionyle :

A une solution d'acide **74** (0.5 mmole, 1 éq.) dans 5 ml d'éther anhydre, additionner 1.5 équivalent (0.75 mmole) de chlorure de thionyle. La solution est portée à reflux pendant une heure. Evaporer l'éther et l'excès de chlorure de thionyle.

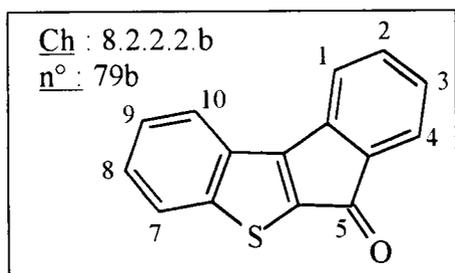
Utilisation du mélange tétrachlorure de carbone-triphénylphosphine :

Une solution de triphénylphosphine (0.3 mmole, 1 éq.), d'acide (0.3 mmole, 1 éq.) dans 3 ml de CCl₄ est agitée à température ambiante jusqu'à disparition de l'acide de départ. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et le précipité formé est filtré. L'évaporation sous vide du CCl₄ permet de récupérer le chlorure d'acide.

b. Cyclisation du chlorure d'acide :

A une suspension, maintenue à 0°C, de chlorure d'aluminium ou de chlorure d'étain (1.5 mmole, 3 éq.) dans 3 ml de CH₂Cl₂ sec, additionner goutte à goutte le chlorure d'acide (0.5 mmole, 1 éq.) dissous dans 2 ml de CH₂Cl₂. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante puis versé sur un mélange eau-glace. La phase aqueuse est lavée deux fois avec 5 ml de CH₂Cl₂. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, avec une solution saturée de NaCl puis séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂).

6H-Benzo[b]indéno[1,2-d]thiophén-6-one 79b



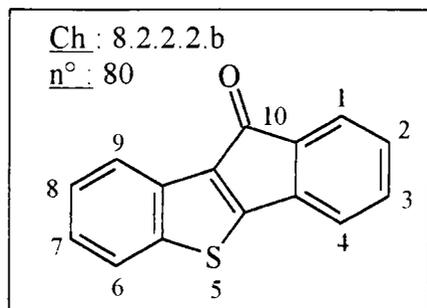
Rendement : 94% (utilisation de AlCl₃)

Aspect : solide rouge

P.F. (CH₂Cl₂) : 195 °C

RMN ¹H(CDCl₃) : δ_H 7.28 (t, 1H, H3) ; 7.46 (m, 2H, ArH) ; 7.57 (t, 1H, H2) ; 7.55 (d, 1H, H7, J = 7.96 Hz) ; 7.58 (d, 1H, H4, J = 8.07 Hz) ; 7.98 (d, 1H, H10, J = 8.05Hz) ; 8.24 (d, 1H, H1, J = 8.05Hz).

Benzo[b]indéno[2, 1-d]thiophén-10-one 80



Rendement : 72 % (Utilisation de AlCl_3)

Aspect : solide orange

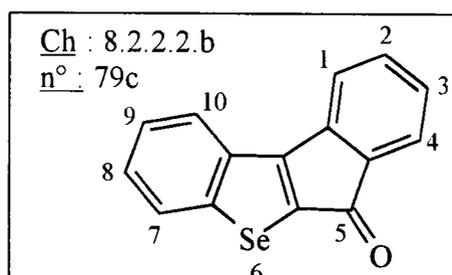
P.F. (CH_2Cl_2) : 173-176°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ_{H} : 7.12 (d, 1H, ArH, $J = 7.20\text{Hz}$) ; 7.17 (t, 1H, ArH) ; 7.26 (m, 2H, ArH) ; 7.37 (t, 1H, ArH) ; 7.40 (d, 1H, ArH, $J = 7.16\text{Hz}$) ; 7.71 (d, 1H, ArH, $J = 8.12\text{ Hz}$) ; 8.05 (d, 1H, ArH, $J = 7.96\text{ Hz}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ_{C} : 187.19 (CO) ; 162.15 ; 143.97 ; 138.66 ; 136.88 ; 134.83 ; 132.46 (C) ; 133.56 ; 129.51 ; 126.54 ; 125.25 ; 123.44 ; 123.14 ; 122.94 ; 120.14 (CH).

IR (KBr) : $\nu = 1694$ (CO) cm^{-1}

6H-Benzo[b]indéno[1,2-d]sélénophén-6-one 79c



Rendement : 97% (utilisation de AlCl_3)

Aspect : solide orange

P.F. (CH_2Cl_2) : 174 °C

L'attribution des hydrogènes a été effectuée grâce à des expériences supplémentaires de RMN 2D (COSY et NOESY).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ_{H} : 7.23 (t, 1H, H3, $J = 7.05\text{Hz}, 8.06\text{Hz}$) ; 7.43 (m, 2H, ArH) ; 7.51 (t, 1H, H2, $J = 7.05\text{Hz}, 8.05\text{Hz}$) ; 7.53 (d, 1H, H7, $J = 7.89\text{Hz}$) ; 7.55 (d, 1H, H4, $J = 8.07\text{Hz}$) ; 7.98 (d, 1H, H10, $J = 8.05\text{Hz}$) ; 8.19 (d, 1H, H1, $J = 8.05\text{Hz}$).
 RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ_{C} : 188.81 (CO) ; 155.59 ; 149.86 ; 141.59 ; 139.03 ; 136.89 ; 134.41 (C) ; 133.62 ; 128.04 ; 127.58 ; 127.46 ; 125.78 ; 125.14 ; 123.79 ; 119.44 (CH).

IR (KBr) : $\nu = 1704$ (CO) cm^{-1}

10.19) Préparation des 2H-benzohétéraryl[2,3-c][1]benzopyran-6-ones 86 :

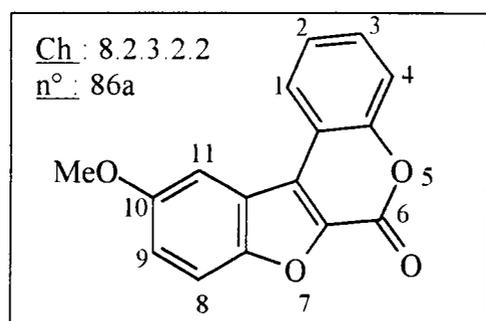
a. Préparation du chlorure d'acide :

A une solution d'acide **84a-c** (0.3 mmole, 1 éq.) dans 5 ml de dichlorométhane sec. additionner (0.45 mmole, 1.5 éq.) de chlorure de thionyle. La solution est portée à reflux pendant une heure. Le dichlorométhane et l'excès de chlorure de thionyle sont évaporés sous vide.

b. Cyclisation :

A une suspension de chlorure d'aluminium (0.9 mmole, 3 éq.) dans 3 ml de dichlorométhane anhydre, maintenue à 0°C , additionner goutte à goutte le chlorure d'acide dissous dans 2 ml de dichlorométhane anhydre. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante puis versé sur un mélange eau-glace. La phase aqueuse est lavée deux fois avec 5 ml de CH_2Cl_2 ; les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 / éther de pétrole : 1/1).

10-Méthoxy-2H-benzofuro[2,3-c][1]benzopyran-6-one (10-Méthoxy-benzo[b]furo[2,3-c]chromén-6-one)86a



Rendement : 97%

Aspect : solide jaune

P.F. (CH₂Cl₂ / éther de pétrole) : 209 °C

L'attribution des hydrogènes a été effectuée grâce à des expériences supplémentaires de RMN 2D (COSY et NOESY).

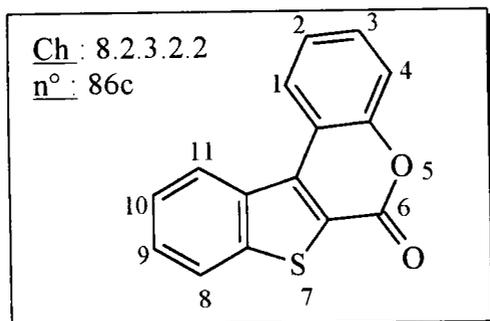
RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 3.98 (s, 3H, OCH₃) ; 7.27 (dd, 1H, H₉, J = 2.49Hz, 9.11Hz) ; 7.49 (m, 3H, ArH) ; 7.58 (d, 1H, H₁₁, J = 2.45Hz) ; 7.66 (d, 1H, H₄, J = 9.2Hz) ; 8.13 (dd, 1H, H₁, J = 8.18Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ_C : 157.27 (CO) ; 152.51 ; 152.13 ; 139.30 ; 127.35 ; 122.97 ; 117.06 ; 113.62 (C) ; 129.65 ; 124.89 ; 123.88 ; 119.21 ; 117.71 ; 114.04 ; 104.55 (CH) ; 56.15 (OCH₃).

IR (KBr) : ν = 1724 (CO) cm⁻¹

2H-Benzothiéno[2,3-c][1]benzopyran-6-one (Benzo[b]thiéno[2,3-c]chromén-

6-one) 86c



Rendement : 83 %

Aspect : solide beige

P.F. (CH₂Cl₂ / éther de pétrole) : 192°C

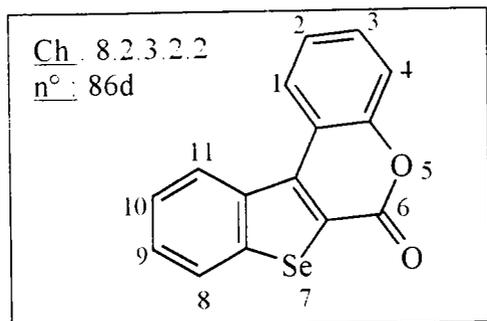
RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 7.55 (m, 5H, ArH) ; 8.06 (d, 1H, H₄, J = 1.56Hz, 8.25Hz) ; 8.56 (d, 1H, H₁₁, J = 8.26Hz) ; 8.73 (dd, 1H, H₁, J = 1.35Hz, 8.15Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ_C : 158.95 (CO) ; 153.02 ; 145.19 ; 141.79 ; 137.74 ; 129.22 ; 19.10 (C) ; 129.87 ; 128.10 ; 127.50 ; 126.99 ; 125.99 ; 124.58 ; 123.32 ; 118.16 (CH).

IR (KBr) : ν = 1730 (CO) cm⁻¹

2H-Benzosélénio[2,3-c][1]benzopyran-6-one (Benzo[b]sélénio[2,3-c]chromén-

6-one) 86d



Rendement : 94%

Aspect : solide jaune

P.F. (CH₂Cl₂ / éther de pétrole) : 198 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 7.46 (m, 1H, H10) ; 7.60 (m, 3H, ArH) ; 7.64 (dd, 1H, H8, J = 1.85Hz, 8.04Hz) ; 8.10 (dd, 1H, H4, J = 7.29Hz) ; 8.58 (d, 1H, H11, J = 7.83Hz) ; 8.75 (d, 1H, H1, J = 7.75Hz) .

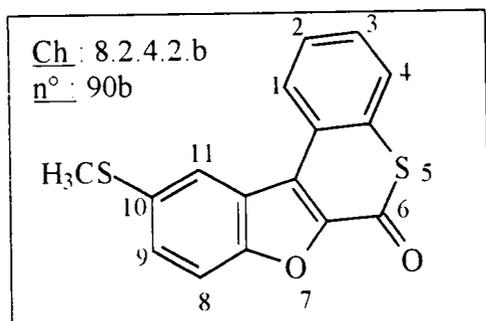
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ_C : 159.50 (CO) ; 153.22 ; 145.35 ; 141.91 ; 137.92 ; 129.42 ; 119.27 (C) ; 129.97 ; 128.20 ; 127.61 ; 127.11 ; 126.09 ; 124.67 ; 123.44 ; 118.29 (CH).

IR (KBr) : ν = 1718 (CO) cm⁻¹

10.20) Préparation des 2H-Benzohétéraryl[2,3-c][1]benzothiopyran-6-one 90a-d :

Même mode opératoire qu'au § 10.19), appliqué aux acides **87a-d**.

10-Méthylthio-2H-benzofuro[2,3-c][1]benzothiopyran-6-one 90b



Rendement : 83%

Aspect : solide beige

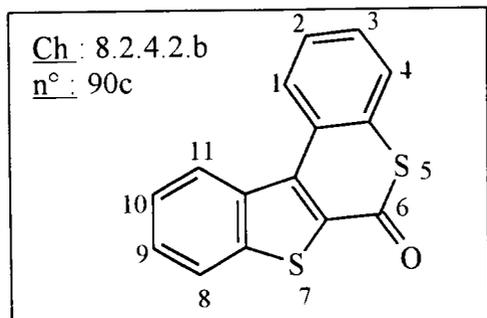
P.F. (CH₂Cl₂ / éther de pétrole) : 225°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 2.63 (s, 3H, SCH₃) ; 7.61 (m, 4H, ArH) ; 7.67 (d, 1H, H8, J = 8.77Hz) ; 8.28 (s, 1H, H11) ; 8.46 (dd, 1H, H1, J = 8.38Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ_C : 154.37 (CO) ; 144.77 ; 135.04 ; 134.84 ; 127.59 ; 125.40 ; 124.81 (C) ; 130.17 ; 128.21 ; 127.05 ; 126.26 ; 122.04 ; 113.79 (CH) ; 17.94 (CH₃).

IR (KBr) : ν = 1718 (CO) cm⁻¹

2H-Benzothiéno[2,3-c][1]benzothiopyran-6-one 90c



Rendement : 81 %

Aspect : solide jaune

P.F. (CH₂Cl₂ / éther de pétrole) : 181 °C

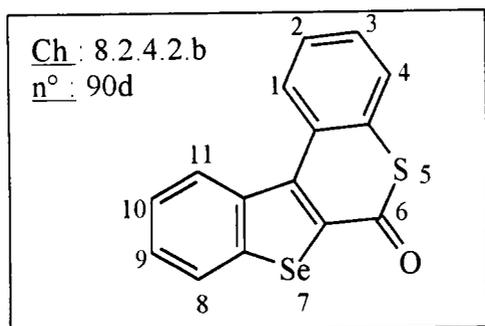
L'attribution des hydrogènes a été effectuée grâce à des expériences supplémentaires de RMN 2D (COSY et NOESY).

RMN ¹H(CDCl₃) : δ_H : 7.54 (m, 3H, ArH) ; 7.65 (dd, 1H, H8, J = 2.38 Hz, 8.04 Hz) ; 8.06 (dd, 1H, H4, J = 1.82 Hz, 8.29 Hz) ; 8.73 (d, 2H, H1-H11, J = 7.68 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ_C : 161.1 (CO) ; 144.03 ; 142.34 ; 139.63 ; 135.36 ; 134.19 ; 126.86 (C) ; 128.27 ; 127.87 ; 127.83 ; 127.11 ; 126.97 ; 126.90 ; 126.55 ; 125.54 (CH).

IR (KBr) : ν = 1708 (CO) cm⁻¹

2H-Benzoséléno[2,3-c][1]benzothiopyran-6-one 90d



Rendement : 67%

Aspect : solide jaune

P.F. (CH₂Cl₂ / éther de pétrole) : 182°C

RMN ¹H(CDCl₃) : δ_H : 7.59 (m, 4H, ArH) ; 7.66 (dd, 1H, H8, J = 7.72Hz) ; 8.05 (dd, 1H, H4, J = 7.73Hz) ; 8.72 (d, 2H, H1 et H11, J = 7.07 Hz).

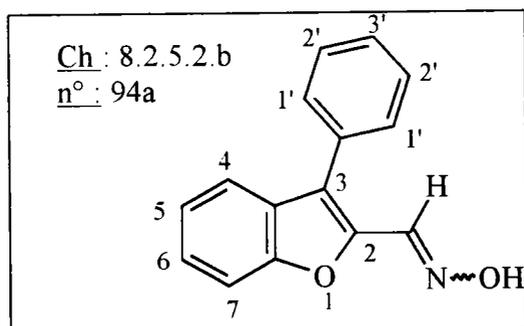
IR (KBr) : ν = 1701 (CO) cm⁻¹

10.21) Transformation d'aldéhydes ou de cétones en oximes

Mode opératoire général :

A une solution d'aldéhyde **43** ou de cétone (0.835 mmole, 1 éq.) dans 5 ml d'éthanol à 95%, additionner l'acétate de sodium (104 mg, 1.25 mmole, 1.5 éq.) et le chlorure d'hydroxylamine (89 mg, 1.25 mmole, 1.5 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux de l'éthanol jusqu'à disparition de l'aldéhyde ou de la cétone de départ. La solution, refroidie à température ambiante est versée sur un mélange eau-glace. Le produit précipite, est filtré puis lavé à l'eau. L'oxime est utilisée sans purifications ultérieures.

3-Phénylbenzo[b]furane-2-carboxaldoxime 94a



Rendement : 87 %

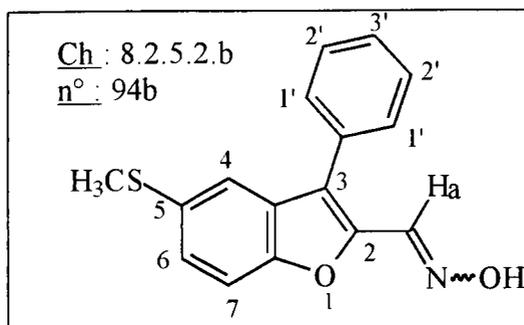
Aspect : solide jaune

P.F. (H₂O) : 173 - 176 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : 7.30 (d, 1H, H4, J = 7.55 Hz) ; 7.52 (m, 7H, ArH) ; 7.66 (d, 1H, H7, J = 7.95 Hz) ; 7.87 (sl, 1H, échangeable par D₂O, OH) ; 8.22 (s, 1H, Ha).

IR (KBr) : ν = 3198 (OH) ; 1604 (C=N).

3-Phényl-5-méthylthiobenzo[b]furane-2-carboxaldoxime 94b



Rendement : 98 %

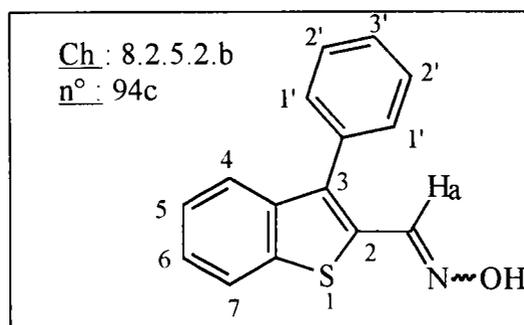
Aspect : solide orange

P.F. (H₂O) : 171-173°C

RMN ¹H (CDCl₃ - DMSO-d⁶) : 2.24 (s, 3H, SCH₃) ; 7.25 (m, 8H, ArH) ; 7.88 (s, 1H, Ha) ; 11.09 (sl, 1H, échangeable par D₂O, OH).

IR (KBr) : ν = 3182 (OH) ; 1661 (C=N).

3-Phénylbenzo[b]thiophène-2-carboxaldoxime 94c



Rendement : 96%

Aspect : solide jaune

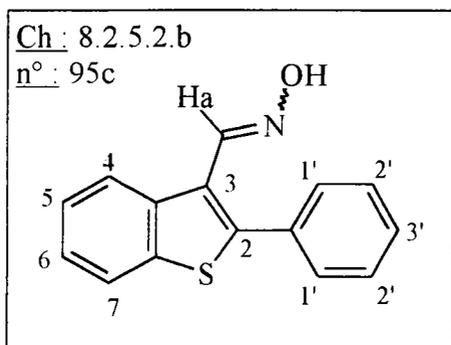
P.F. (H₂O) : 135°C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 7.36(m, 2H, ArH) ; 7.43 (d, 2H, H1', J = 8.84Hz) ; 7.50 (m, 3H, ArH) ; 7.62 (d, 1H, H4, J = 8.08Hz) ; 7.79 (sl, 1H, échangeable par D₂O, OH) ; 7.84 (d, 1H, H7, J = 7.77Hz) ; 8.27 (s, 1H, Ha).

RMN ¹³C (CDCl₃-DMSO) : δ_C : 145.4 ; 139.93 ; 139.13 ; 138.97 ; 133.28 ; 131.08 (C) ; 129.92 ; 128.34 ; 128.12 ; 126.09 ; 124.44 ; 123.38 ; 122.24 (CH).

IR (KBr) : ν = 3157 (OH) ; 1646 (C=N) cm⁻¹

2-Phénylbenzof[b]thiophène-3-carboxaldoxime 95c



Rendement : 92 %

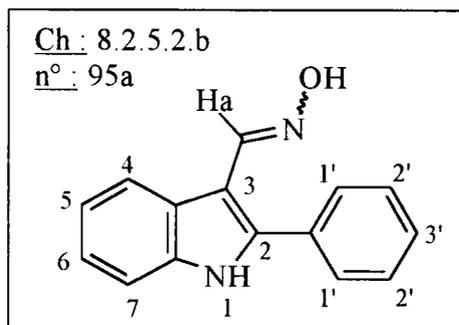
Aspect : solide blanc

P.F. (H₂O) : 117 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 7.50 (m, 7H, ArH) ; 7.83 (dd, 1H, H4, J = 1.22 Hz, 8.32 Hz) ; 8.37 (s, 1H, Ha) ; 8.62 (dd, 1H, H7, J = 1.36 Hz, 7.57 Hz) ; 10.38 (sl, 1H, échangeable par D₂O, OH).

IR (KBr) : ν = 3164 (OH) ; 1642 (C=N) cm⁻¹

2-Phénylindole-3-carboxaldoxime 95a



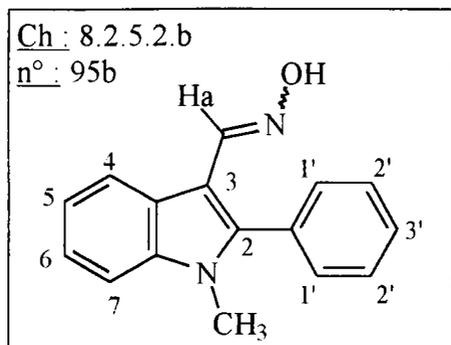
Rendement : 89%

Aspect : solide blanc

P.F. (H₂O) > 200°C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 7.05 (m, 2H, ArH) ; 7.34 (m, 4H, ArH) ; 7.48 (dd, 2H, H1', J = 1.67Hz, 8.40Hz) ; 8.12 (d, 1H, H7, J = 7.60Hz) ; 8.33 (s, 1H, Ha) ; 8.62 (sl, 1H, échangeable par D₂O, OH) ; 10.38 (sl, 1H, échangeable par D₂O, NH).

N-Méthyl-2-phénylindole-3-carboxaldoxime 95b



Rendement : 92%

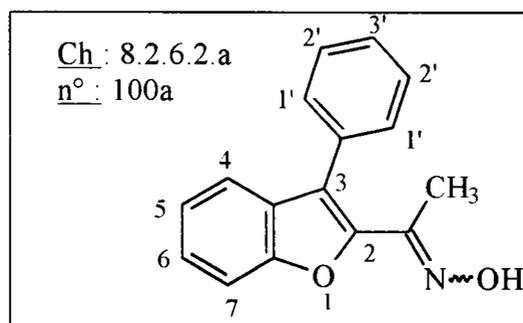
Aspect : solide blanc

P.F. (H₂O) : 181°C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 3.64 (s, 3H, NCH₃) ; 7.29 (dd, 2H, H1', J = 2.34Hz, 8.41Hz) ; 7.39 (m, 3H, ArH) ; 7.51 (m, 3H, ArH) ; 8.14 (s, 1H, Ha) ; 8.23 (d, 1H, H7, J = 7.58Hz).

IR (KBr) : ν = 3221 (OH) ; 1647 (C=N) cm⁻¹

(3-Phénylbenzo[b]furan-2-yl)méthylcétone-oxime 100a



Rendement : 87%

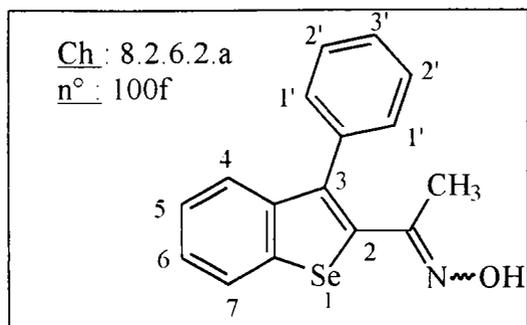
Aspect : solide rosé

P.F. (H₂O) : 139 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 2.07 (s, 3H, CH₃) ; 7.26 (m, 1H, H5) ; 7.38 (m, 1H, H4) ; 7.48 (m, 6H, ArH) ; 7.53 (d, 1H, H7, J = 8.07Hz) ; 7.74 (sl, 1H, échangeable par D₂O, OH).

IR (KBr) : ν = 3268 (OH) cm⁻¹

(3-Phénylbenzo[b]sélénophén-2-yl)méthylcétone-oxime



Rendement : 81%

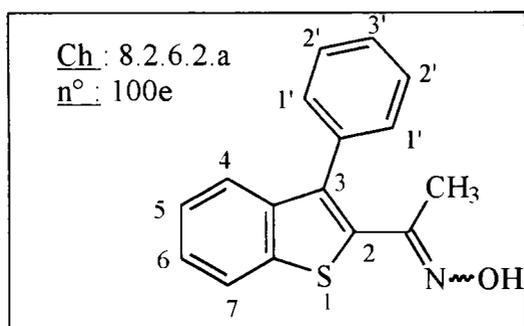
Aspect : solide beige

P.F. (H₂O) : 172 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 1.73 (s, 3H, CH₃) ; 7.29 (m, 2H, ArH) ; 7.36 (m, 3H, ArH) ; 7.46 (m, 3H, ArH) ; 7.67 (sl, 1H, échangeable par D₂O, OH) ; 7.85 (dd, 1H, H7, J = 1.20Hz, 7.87Hz).

IR (KBr) : ν = 3255 (OH) cm⁻¹

(3-Phénylbenzo[b]thiophén-2-yl)méthylcétone-oxime 100e



Rendement : 94%

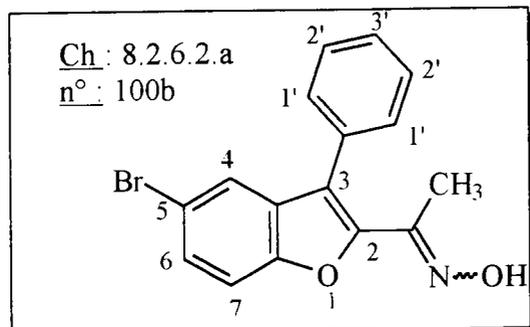
Aspect : solide blanc

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 1.84 (s, 3H, CH₃) ; 7.31 (d, 1H, H4, J = 7.68Hz) ; 7.41 (m, 3H, ArH) ; 7.49 (m, 4H, ArH) ; 7.83 (d, 1H, H7, J = 7.85Hz) ; 9.09 (sl, 1H, échangeable par D₂O, OH) .

RMN ¹³C (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_C : 193.8 ; 142.16 ; 141.0 ; 140.6 ; 135.0 ; 133.2 (C) ; 129.6 ; 128.8 ; 128.6 ; 127.5 ; 125.6 ; 124.8 ; 122.6 (CH) ; 29.7 (CH₃).

IR (KBr) : ν = 3272 (OH) cm⁻¹

(5-Bromo-3-phénylbenzo[b]furan-2-yl)méthylcétone-oxime 100b



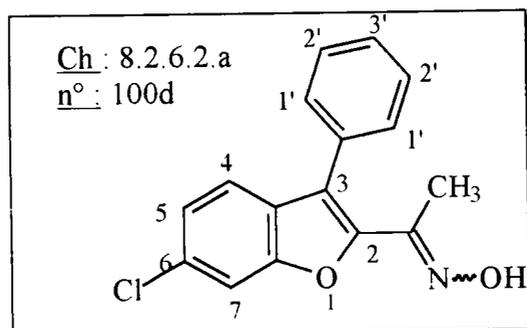
Rendement : 97%

Aspect : solide jaune

P.F. (H₂O) : 176 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 2.05 (s, 3H, CH₃) ; 7.45 (m, 8H, ArH) ; 7.57 (sl, 1H, échangeable par D₂O, OH).

(6-Chloro-3-phénylbenzo[b]furan-2-yl)méthylcétone-oxime 100d



Rendement : 97%

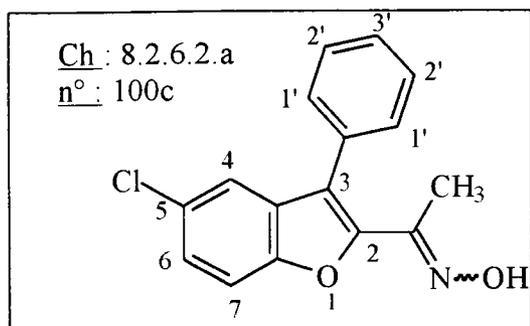
Aspect : solide jaune

P.F. (H₂O) : 169 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 2.05 (s, 3H, CH₃) ; 7.21 (d, 1H, H5, J = 8.30Hz) ; 7.36 (d, 1H, H4, J = 8.30Hz) ; 7.46 (m, 5H, ArH) ; 7.55 (s, 1H, H7) ; 8.52 (sl, 1H, échangeable par D₂O, OH).

IR (KBr) : ν = 3192 (OH) cm⁻¹

(5-Chloro-3-phénylbenzo[b]furan-2-yl)méthylcétone-oxime 100c



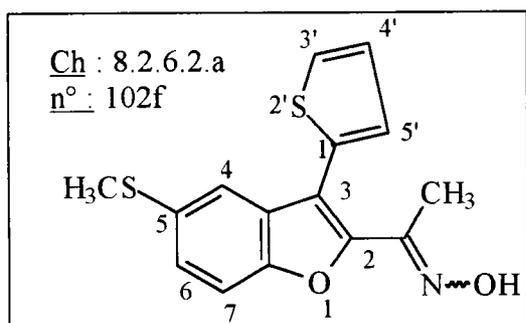
Rendement : 91%

Aspect : solide beige

P.F. (H₂O) : 168 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 2.06 (s, 3H, CH₃) ; 7.31 (dd, 1H, H₆, J = 2.32Hz, 8.70Hz) ; 7.42 (d, 1H, H₄, J = 2.06Hz) ; 7.46 (m, 6H, ArH).

(5-Méthylthio-(2-thiényl)benzo[b]furan-2-yl)méthylcétone-oxime 102f



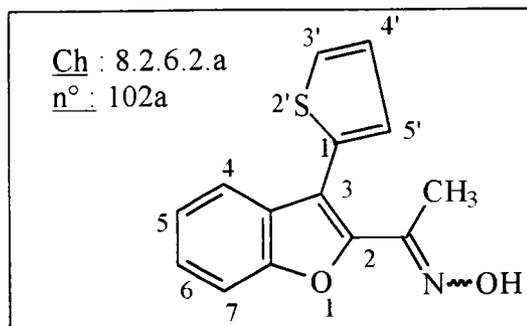
Rendement : 79%

Aspect : solide jaune

P.F. (H₂O) : 119°C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 2.17 (s, 3H, CH₃) ; 2.50 (s, 3H, SCH₃) ; 7.16 (m, 1H, H_{4'}) ; 7.29 (dd, 1H, H_{5'}, J = 1.00Hz, 3.60 Hz) ; 7.34 (dd, 1H, H₆, J = 1.86 Hz, 8.71Hz) ; 7.44 (d, 1H, H₇, J = 8.77 Hz) ; 7.44 (d, 1H, H_{3'}, J = 1.00 Hz, 5.20 Hz) ; 7.56 (d, 1H, H₄, J = 1.69 Hz).

(3-(2-thiényl)benzo[b]furan-2-yl)méthylcétone-oxime 102a



Rendement : 91%

Aspect : solide jaune

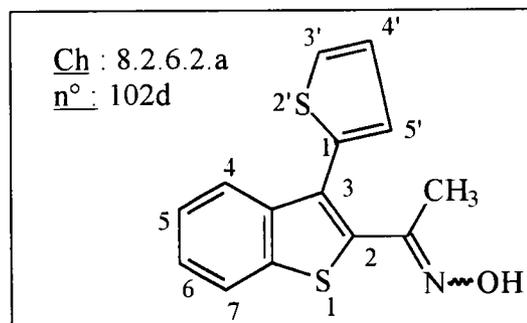
P.F. (H₂O) : 106°C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 2.19 (s, 3H, CH₃) ; 7.17 (dd, 1H, H4') ; 7.27 (t, 1H, H5) ; 7.30 (d, 1H, H5', J = 4.17Hz) ; 7.38 (m, 1H, H6) ; 7.44 (d, 1H, H3', J = 4.26Hz) ; 7.53 (d, 1H, H4, J = 8.20Hz) ; 7.66 (d, 1H, H7, J = 8.06Hz) ; 8.20 (sl, 1H, échangeable par D₂O, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_C : 153.79 ; 149.5 ; 132.1 ; 129.14 ; 114.51 (C) ; 128.41 ; 127.30 ; 125.98 ; 123.38 ; 120.88 ; 11.41 (CH) ; 12.43 (CH₃).

IR (KBr) : ν = 3204 (OH) cm⁻¹

(3-(2-Thiényl)benzo[b]thiophén-2-yl)méthylcétone-oxime 102d



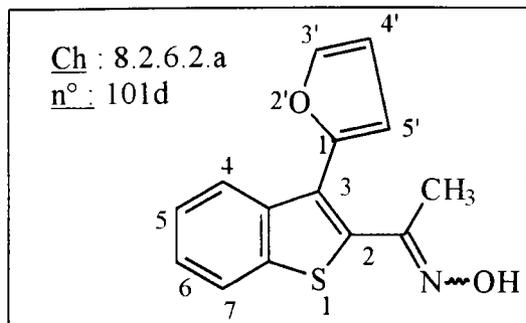
Rendement : 81%

Aspect : solide jaune

P.F. (H₂O) : 173 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 1.95 (s, 3H, CH₃) ; 7.14 (dd, 1H, H4', J = 1.16 Hz, 3.59 Hz) ; 7.18 (m, 1H, H5') ; 7.37 (m, 2H, H5-H6) ; 7.49 (dd, 1H, H3', J = 1.06 Hz, 4.87 Hz) ; 7.67 (dd, 1H, H4, J = 1.90 Hz, 8.22 Hz) ; 7.81 (dd, 1H, H7, J = 1.64 Hz, 8.69 Hz) ; 8.13 (sl, 1H, échangeable par D₂O, OH).

(3-(2-Furyl)-benzo[b]thiophén-2-yl)méthylcétone-oxime 101d



Rendement : 71 %

Aspect : solide rose

P.F. (H₂O) : 148 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 1.99 (s, 3H, CH₃) ; 6.59 (m, 1H, H4') ; 6.62 (d, 1H, H5', J = 3.86 Hz) ; 7.39 (m, 2H, H5-H6) ; 7.60 (d, 1H, H3', J = 1.70 Hz) ; 7.82 (dd, 1H, H4, J = 1.86 Hz, 8.30 Hz) ; 7.85 (dd, 1H, H7, J = 2.03 Hz, 8.03 Hz) ; 8.35 (sl, 1H, échangeable par D₂O, OH).

IR (KBr) : ν = 3255 (OH) cm⁻¹

10.22) Préparation des benzo[b]hétéraryl[2,3-c]quinoléines

10.22.1) A partir des propanamides 62a-c :

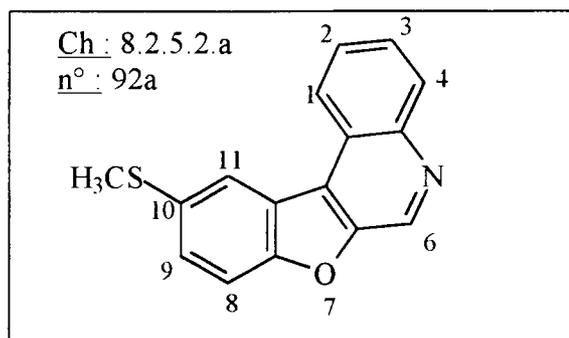
Une suspension d'amide **62a-c** (1 éq., 0.27 mmole) dans 3 ml d'H₂SO₄ 20 % est chauffée à 100 °C jusqu'à disparition de l'amide de départ (environ 12 heures) puis refroidie et versée sur un mélange glace/ammoniaque. Après extraction à l'acétate d'éthyle, le résidu, obtenu après évaporation sous pression réduite du solvant, est purifié par chromatographie sur gel de silice.

10.22.2) Par cyclisation thermique des aldoximes 94 :

Une solution de 0.1 mmole d'aldoxime **94a-c** dans 1 ml d'éther de diphenyle, chauffée à 35-40°C est additionnée par fractions à 1ml d'éther de diphenyle chauffé à 230°C. Une fois l'addition terminée, le milieu réactionnel est chauffé 10 minutes supplémentaires à 230°C puis refroidi à température ambiante. 10 ml d'éther de pétrole sont additionnés afin de faire précipiter la quinoléine. Lorsque la quinoléine précipite, celle-ci est filtrée, lavée avec 20 ml d'éther de pétrole. Dans la plupart des cas, nous n'observons pas de précipité : le milieu réactionnel est évaporé et le résidu est extrait.

10.22.3) Les rendements correspondent à la cyclisation des propanamides.

10-Méthylthio[1]benzofuro[2,3-c]quinoléine 92a



Rendement : 78 %

Aspect : solide jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH : 98/2)

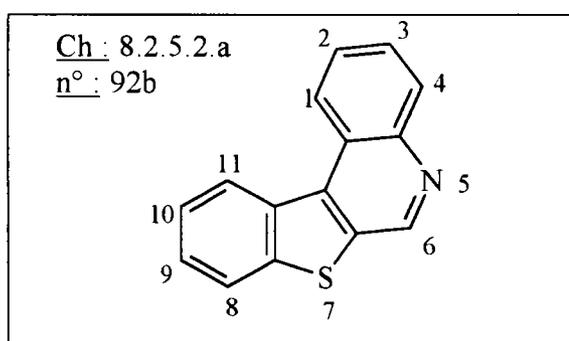
P.F. (CH₂Cl₂ / MeOH) : 146 °C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 2.66 (s, 3H, SCH₃) ; 7.61 (dd, 1H, H₉, J = 8.79 Hz) ; 7.70 (m, 1H, ArH) ; 7.72 (m, 2H, ArH) ; 8.31 (dd, 1H, H₄, J = 7.76 Hz) ; 8.34 (s, 1H, H₁₁) ; 8.51 (dd, 1H, H₁, J = 7.88 Hz) ; 9.31 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_C : 163.3 ; 154.9 ; 150.1 ; 144.7 ; 133.7 ; 124.0 ; 123.9 (C) ; 137.7 ; 130.7 ; 129.3 ; 127.8 ; 127.6 ; 123.4 ; 122.5 ; 113.2 (CH) ; 18.0 (CH₃).

IR (KBr) : ν = 3069 ; 1577 ; 1515 cm⁻¹

[1]Benzothiéno[2,3-c]quinoléine 92b



Rendement : 90%

Aspect : solide jaune

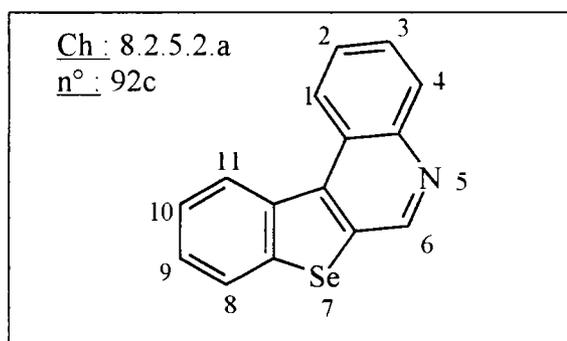
Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH : 98/2)

P.F. (CH₂Cl₂ / MeOH) : 117°C (P.F. lit. = 118-119°C <87JHC(24)1525>)

RMN ^1H (CDCl_3 -DMSO- d^6) : δ_{H} : 7.67 (m, 4H, ArH) ; 8.12 (d, 1H, H8, $J = 7.67$ Hz) ; 8.32 (dd, 1H, H4, $J = 1.02$ Hz, 8.70 Hz) ; 8.95 (d, 1H, H11, $J = 7.52$ Hz) ; 8.97 (d, 1H, H1, $J = 8.82$ Hz) ; 9.38 (s, 1H, H6).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -DMSO- d^6) : δ_{C} : 146.21 ; 142.39 ; 134.68 ; 126.76 (C) ; 132.19 ; 131.02 ; 127.95 ; 127.81 ; 127.47 ; 127.36 ; 126.95 ; 126.76 ; 122.94 (CH).

[1]Benzosélénof[2,3-*c*]quinoléine 92c



Rendement : 91%

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 98/2)

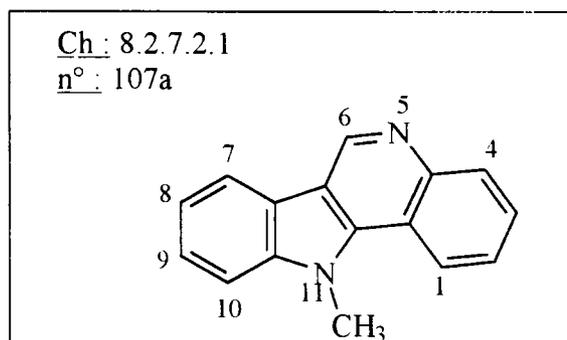
Aspect : solide jaune

P.F. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) : 114 °C

RMN ^1H (CDCl_3 -DMSO- d^6) : δ_{H} : 7.52 (t, 1H, ArH) ; 7.65 (t, 1H, ArH) ; 7.75 (m, 2H, ArH) ; 8.09 (d, 1H, H8, $J = 7.76$ Hz) ; 8.29 (d, 1H, H4, $J = 7.32$ Hz) ; 8.91 (d, 2H, H1-11) ; 9.36 (s, 1H, H6).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -DMSO- d^6) : δ_{C} : 147.8 ; 146.2 ; 142.4 ; 138.1 ; 134.7 ; 126.7 (C) ; 131.0 ; 127.9 ; 127.8 ; 127.4 ; 127.3 ; 126.9 ; 125.6 ; 122.9 (CH).

***N*-Méthyldindolo[3,2-*c*]quinoléine 107a**

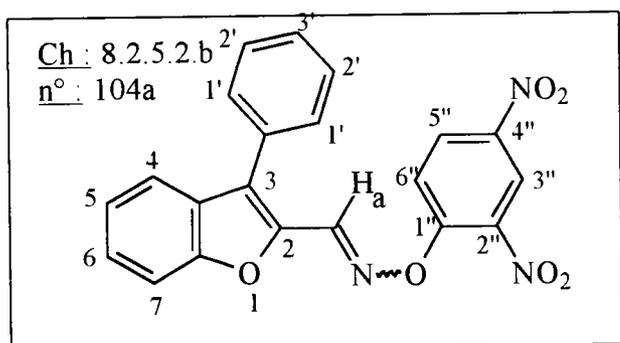


Rendement : 79%

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 98/2)

Mode opératoire 2 :

L'oxime **94-100-101-102** (1 éq. , 0.254 mmole), dissoute dans 3 ml de THF anhydre, est additionnée goutte à goutte à une suspension de NaH 50 % (1.1 éq.) dans 1 ml de THF anhydre maintenue à 0°C. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante. Le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène (60 mg, 1.15 éq. , 0.292 mmole), dissous dans 2 ml de THF sec est alors additionné goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante, versé sur un mélange eau-glace et extrait à CH_2Cl_2 . La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

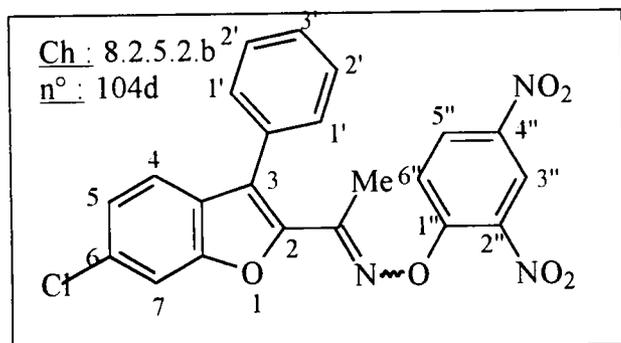


Rendement : 82%

Aspect : solide beige

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 /cyclohexane 1:1)

RMN ^1H (CDCl_3) : δ_{H} : 7.31 (td, 1H, H3', J = 1.20Hz, 7.92Hz) ; 7.47 (m, 5H, ArH) ; 7.67 (dd, 2H, H1', J = 1.36Hz, 7.80Hz) ; 7.72 (d, 1H, H6'', J = 8.80Hz) ; 7.76 (d, 1H, H6, J = 8.00Hz) ; 7.32 (dd, 1H, H5'', J = 2.52Hz, 8.86Hz) ; 8.37 (s, 1H, Ha) ; 8.68 (d, 1H, H3'', J = 2.48Hz).

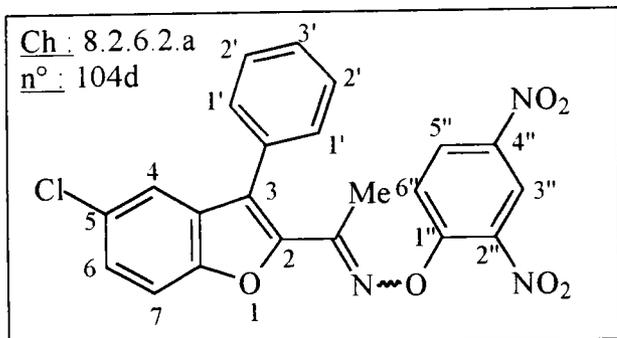


Rendement : 79%

Aspect : solide jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/cyclohexane 1:1)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 2.55 (s, 3H, CH₃) ; 7.21 (d, 1H, H6'', J = 9.40 Hz) ; 7.29 (dd, 1H, H3', J = 1.44Hz, 8.48Hz) ; 7.41 (d, 1H, H4, J = 8.36Hz) ; 7.51 (m, 4H, ArH) ; 7.61 (d, 1H, H7, J = 1.12Hz) ; 8.23 (td, 1H, H5, J = 1.13Hz, 8.12Hz) ; 8.26 (dd, 1H, H5'', J = 2.68Hz, 9.44Hz) ; 8.86 (d, 1H, H3'', J = 2.68Hz).



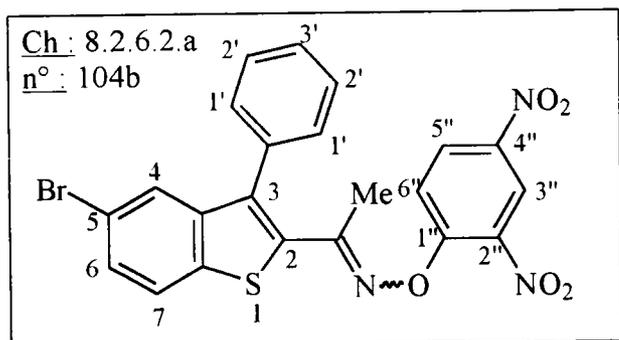
Rendement : 88%

Aspect : solide jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/cyclohexane 1:1)

P.F. (CH₂Cl₂/cyclohexane) : 191°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 2.57 (s, 3H, CH₃) ; 7.21 (d, 1H, H6'', J = 9.42Hz) ; 7.42 (dd, 1H, H6, J = 2.17Hz, 8.80Hz) ; 7.52 (d, 1H, H4, J = 2.15Hz) ; 7.52 (m, 6H, ArH) ; 8.21 (dd, 1H, H5'', J = 2.72Hz, 9.37Hz) ; 8.86 (d, 1H, H3'', J = 2.68Hz).



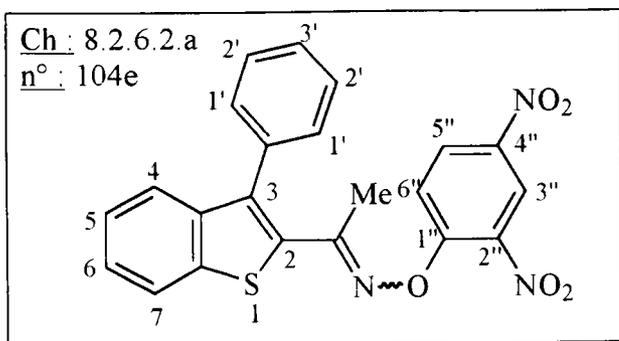
Rendement : 82 %

Aspect : solide jaune

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/cyclohexane 1:1)

P.F. (CH₂Cl₂) : 186°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 2.56 (s, 3H, CH₃) ; 7.19 (td, 1H, H3') ; 7.53 (m, 7H, ArH) ; 7.62 (d, 1H, H6'', J = 9.38 Hz) ; 8.21 (dd, 1H, H5'', J = 2.69 Hz, 9.41 Hz) ; 8.86 (d, 1H, H3'', J = 2.54 Hz).



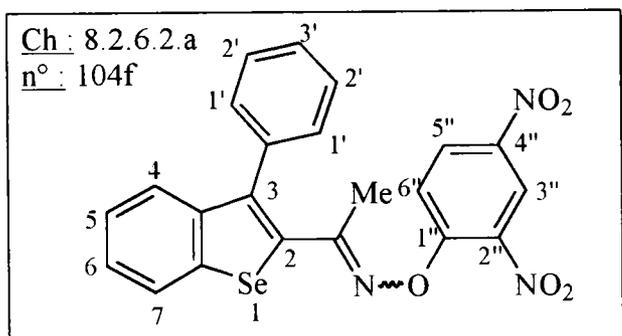
Rendement : 77%

Aspect : solide jaune

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/cyclohexane 1:1)

P.F. (CH₂Cl₂/cyclohexane) : 178-180°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 2.22 (s, 3H, CH₃) ; 7.36 (m, 1H, H₅) ; 7.42 (d, 1H, H₄, J = 7.32Hz) ; 7.46 (m, 1H, H₆) ; 7.52 (m, 5H, ArH) ; 7.69 (d, 1H, H₆'', J = 9.40Hz) ; 7.89 (d, 1H, H₇, J = 8.04Hz) ; 8.40 (dd, 1H, H₅'', J = 2.48Hz, 9.32Hz) ; 8.90 (d, 1H, H₃'', J = 2.38Hz).



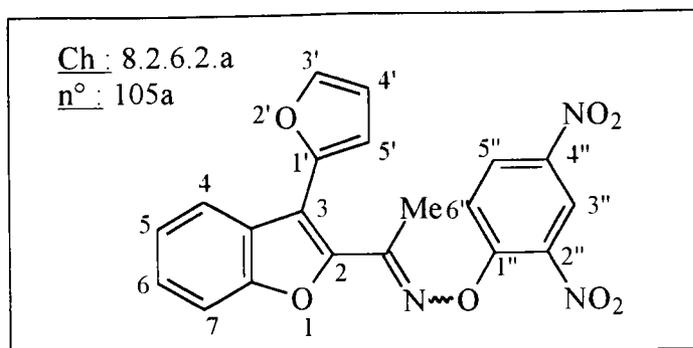
Rendement : 41%

Aspect : solide jaune

Purification : chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/cyclohexane 1:1)

P.F. (CH₂Cl₂/cyclohexane) : 179°C

RMN ¹H(CDCl₃) : δ_H : 2.11 (s, 3H, CH₃) ; 7.26 (m, 1H, H₅) ; 7.39 (m, 4H, ArH) ; 7.51 (m, 2H, ArH) ; 7.82 (d, 1H, H₆'', J = 9.05Hz) ; 7.92 (d, 1H, H₇, J = 8.03Hz) ; 8.47 (dd, 1H, H₅'', J = 2.55Hz, 9.31Hz) ; 8.90 (d, 1H, H₃'', J = 2.56Hz).

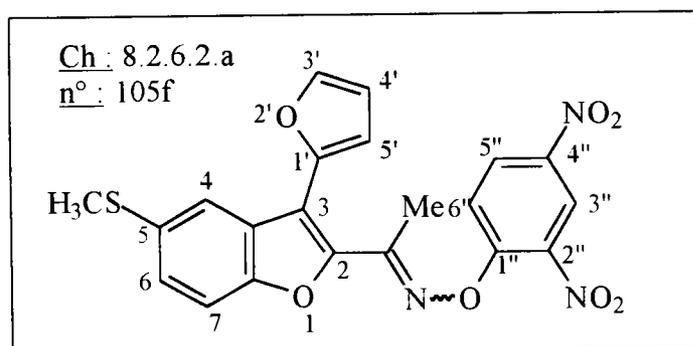


Rendement : 92% (Utilisation de NaH)

Aspect : solide jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 2.66 (s, 3H, CH₃) ; 6.61 (m, 1H, H_{4'}) ; 7.03 (d, 1H, H_{5'}, J = 3.41 Hz) ; 7.37(m, 1H, H₆) ; 7.47 (d, 1H, H₅) ; 7.57 (d, 1H, H₄, J = 8.05 Hz) ; 7.65 (s, 1H, H_{3'}) ; 7.94 (d, 1H, H₇, J = 8.54 Hz) ; 7.96 (d, 1H, H_{6''}, J = 9.27 Hz) ; 8.46 (dd, 1H, H_{5''}, J = 2.19 Hz, 9.15 Hz) ; 8.94 (d, 1H, H_{3''}, J = 2.37 Hz).



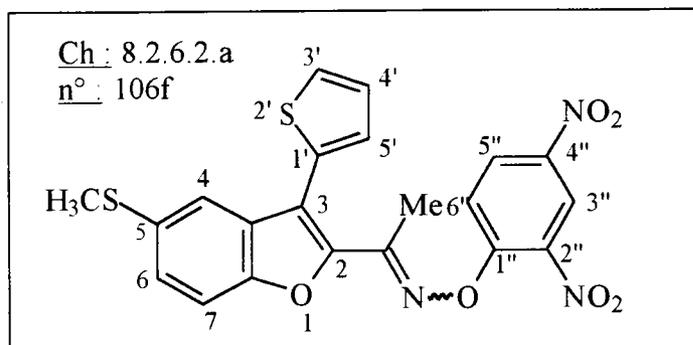
Rendement : 52%

Aspect : solide jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂)

P.F. (CH₂Cl₂) : 162°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 2.56 (s, 3H, SCH₃) ; 2.63 (s, 3H, CH₃) ; 6.62 (m, 1H, H_{4'}) ; 7.02 (d, 1H, H_{5'}, J = 3.27 Hz) ; 7.43 (dd, 1H, H₆, J = 8.62 Hz) ; 7.53 (d, 1H, H₇, J = 8.65 Hz) ; 7.64 (s, 1H, H_{3'}) ; 7.86 (s, 1H, H₄) ; 7.92 (d, 1H, H_{6''}, J = 9.38 Hz) ; 8.45 (dd, 1H, H_{5''}, J = 2.66 Hz, 9.41 Hz) ; 8.93 (d, 1H, H_{3''}, J = 2.56 Hz).



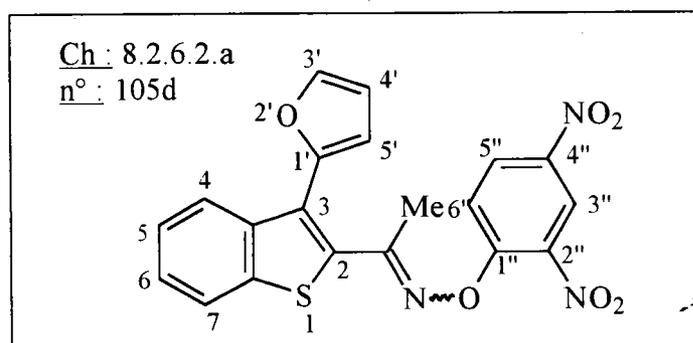
Rendement : 76%

Aspect : solide jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂)

P.F. (CH₂Cl₂) : 184°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 2.52 (s, 3H, SCH₃) ; 2.59 (s, 3H, CH₃) ; 7.27 (m, 2H, ArH) ; 7.43 (dd, 1H, H₆, J = 8.57 Hz) ; 7.55 (m, 3H, ArH) ; 7.62 (d, 1H, H_{6''}, J = 9.35 Hz) ; 8.40 (dd, 1H, H_{5''}, J = 2.54 Hz, 9.38 Hz) ; 8.95 (d, 1H, H_{3''}, J = 2.52 Hz).



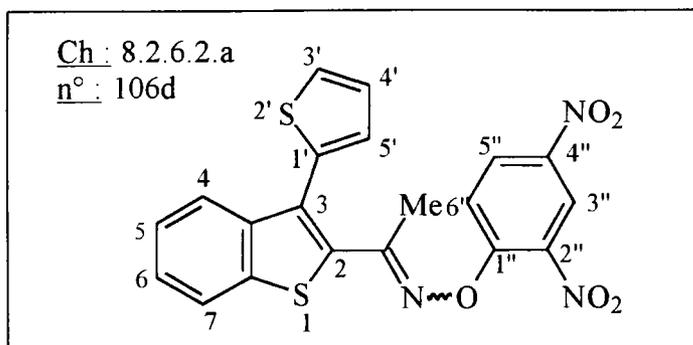
Rendement : 71%

Aspect : solide jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂)

P.F. (CH₂Cl₂) : 162°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 2.30 (s, 3H, CH₃) ; 6.65 (m, 1H, H_{4'}) ; 6.72 (d, 1H, H_{5'}, J = 3.00 Hz) ; 7.47 (m, 2H, H₅-H₆) ; 7.64 (d, 1H, H_{3'}, J = 1.82 Hz) ; 7.87 (d, 1H, H₄, J = 8.35 Hz) ; 7.89 (d, 1H, H₇, J = 8.42 Hz) ; 7.99 (d, 1H, H_{6''}, J = 9.44 Hz) ; 8.46 (dd, 1H, H_{5''}, J = 2.73 Hz, 9.42 Hz) ; 8.92 (d, 1H, H_{3''}, J = 2.56 Hz).



Rendement : 56%

Aspect : solide jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂)

P.F. (CH₂Cl₂) : 176°C

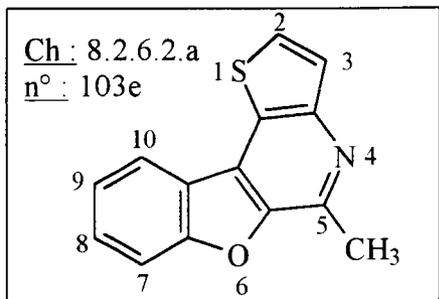
RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 2.30 (s, 3H, CH₃) ; 7.18 (m, 2H, ArH) ; 7.44 (m, 2H, ArH) ; 7.55 (d, 1H, H_{3'}, J = 5.24 Hz) ; 7.72 (d, 1H, H_{6''}, J = 8.97 Hz) ; 7.80 (d, 2H, ArH, J = 8.81 Hz) ; 8.41 (dd, 1H, H_{5''}, J = 2.49 Hz, 8.98 Hz) ; 8.92 (d, 1H, H_{3''}, J = 2.48 Hz).

10.24) Cyclisation des oximes activées 104-105-106 : accès aux 6-méthylbenzohétéraryl[2,3-c]quinoléines et aux hétéraryl[3,2-b]benzo[b]hétéraryl[3,2-d]pyridines 103

Mode opératoire général :

A une suspension de NaH 50% (106 mg, 2.21 mmoles, 10 éq.) dans 1 ml de dioxane, additionner une solution d'oxime activée **104 (105-106)** (0.221 mmole, 1 éq.) dans 1.5 ml de dioxane. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux du dioxane jusqu'à disparition de l'oxime puis refroidi à température ambiante. La solution est versée sur un mélange eau-glace puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, avec une solution saturée de NaCl puis séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂).

5-Méthyl-thiéno[3,2-b]benzo[b]furo[3,2-d]pyridine 103e



Rendement : 89%

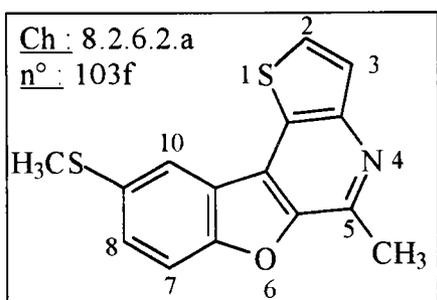
Aspect : solide blanc

P.F.(CH₂Cl₂) : 96-98°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 2.98 (s, 3H, CH₃) ; 7.52 (m, 1H, H₉) ; 7.65 (m, 1H, H₈) ; 7.69 (d, 1H, H₂, J = 5.54 Hz) ; 7.74 (d, 1H, H₇, J = 8.56 Hz) ; 7.75 (d, 1H, H₃, J = 5.53 Hz) ; 8.12 (d, 1H, H₁₀, J = 7.55 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ_C : 156.4 ; 151.1 ; 142.1 ; 141.1 ; 130.1 ; 121.6 ; 120.7 (C) ; 129.3 ; 125.0 ; 123.6 ; 122.7 ; 112.5 (CH) ; 19.0 (CH₃).

5-Méthyl-9-méthylthio-thiéno[3,2-b]benzo[b]furo[3,2-d]pyridine 103f



Rendement : 63%

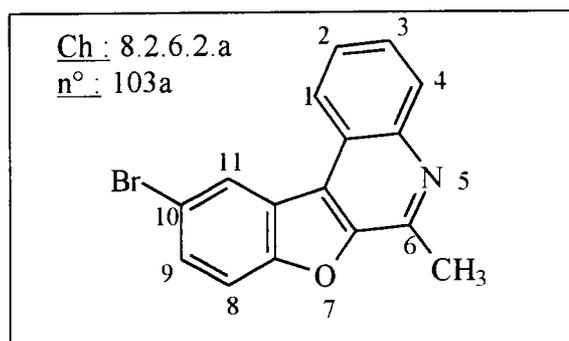
Aspect : solide jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice : éluant : CH₂Cl₂

P.F.(CH₂Cl₂) : 157°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 2.63 (s, 3H, SCH₃) ; 2.94 (s, 3H, CH₃) ; 7.59 (dd, 1H, H₈, J = 1.66 Hz, 8.80 Hz) ; 7.65 (d, 1H, H₇, J = 8.81 Hz) ; 7.66 (d, 1H, H₃, J = 5.44 Hz) ; 7.72 (d, 1H, H₂, J = 5.43 Hz) ; 7.99 (d, 1H, H₁₀, J = 1.65 Hz).

10-Bromo-6-méthylbenzo[b]furo[2,3-c]quinoléine 103a



Rendement : 96%

Aspect : solide jaune

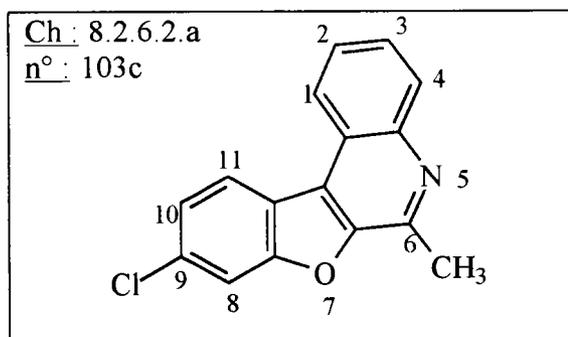
Purification : chromatographie sur gel de silice : éluant : CH₂Cl₂

P.F.(CH₂Cl₂) : 198 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 3.01 (s, 3H, CH₃) ; 7.65 (d, 1H, H8, J = 7.76 Hz) ; 7.72 (m, 2H, ArH) ; 7.74 (dd, 1H, H9, J = 1.77 Hz, 7.74 Hz) ; 8.24 (dd, 1H, H4, J = 2.44 Hz, 8.33 Hz) ; 8.43 (dd, 1H, H1, J = 2.67 Hz, 8.17 Hz) ; 8.53 (d, 1H, H11, J = 1.57 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ_C : 154.8 ; 146.8 ; 143.7 ; 138.7 ; 138.3 ; 125.6 ; 123.2 ; 116.8 (C) ; 131.4 ; 129.7 ; 127.78 ; 127.0 ; 125.9 ; 123.1 ; 114.2 (CH) ; 19.7 (CH₃).

9-Chloro-6-méthylbenzo[b]furo[2,3-c]quinoléine 103 c



Rendement : 74%

Aspect : solide beige

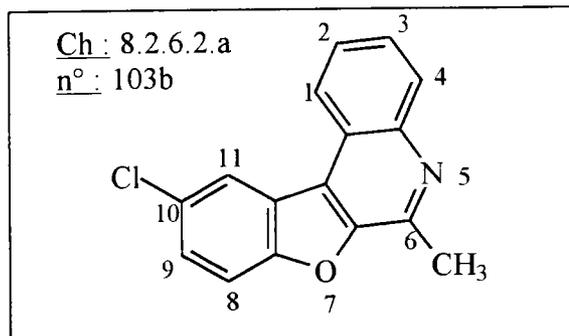
Purification : recristallisation Et₂O

P.F.(Et₂O) : 158-160°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H : 3.02 (s, 3H, CH₃) ; 7.52 (d, 1H, H10, J = 8.04Hz) ; 7.73 (m, 2H, ArH) ; 7.78 (s, 1H, H8) ; 8.24 (d, 1H, H4, J = 7.84Hz) ; 8.30 (d, 1H, H11, J = 7.96Hz) ; 8.44 (d, 1H, H1, J = 7.01Hz).

IR (KBr) : $\nu = 1568$ (C=N) cm^{-1}

10-Chloro-6-méthyl-benzo[b]furo[2,3-c]quinoléine 103b



Rendement : 98%

Aspect : solide jaune

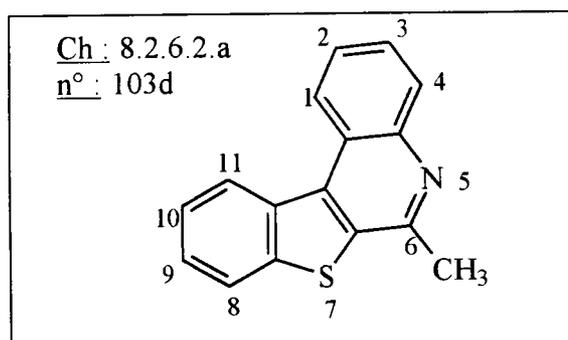
P.F.(CH₂Cl₂) : 191°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ_{H} : 3.01 (s, 3H, CH₃) ; 7.59 (m, 1H, ArH) ; 7.70 (d, 1H, H₄, J = 7.72 Hz) ; 7.74 (m, 2H, ArH) ; 8.21 (dd, 1H, H₈) ; 8.36 (s, 1H, H₁₁) ; 8.45 (dd, 1H, H₁, J = 8.19Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ_{C} : 166.01 ; 154.30 ; 151.05 ; 146.83 ; 144.41 ; 129.38 ; 124.93 ; 123.17 (C) ; 129.76 ; 128.58 ; 127.61 ; 126.94 ; 123.02 ; 122.76 ; 113.72 (CH) ; 22.65 (CH₃).

IR (KBr) : $\nu = 1563$ (C=N) cm^{-1}

6-Méthyl-benzo[b]thiéf[2,3-c]quinoléine 103d



Rendement : 64%

Aspect : solide jaune

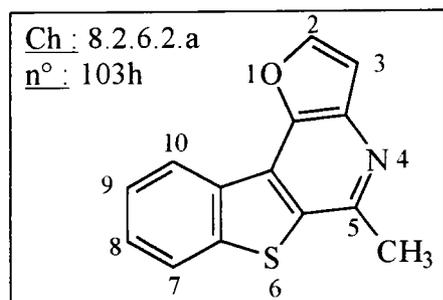
P.F.(CH₂Cl₂) : 105°C

Purification : chromatographie sur gel de silice : éluant : CH₂Cl₂

RMN ¹H (CDCl₃): δ_H: 3.00 (s, 3H, CH₃) ; 7.66 (m, 2H, ArH) ; 7.74 (m, 2H, ArH) ; 8.06 (dd, 1H, H8, J = 1.60 Hz, 7.92 Hz) ; 8.26 (dd, 1H, H4, J = 7.80 Hz) ; 8.89 (t, 2H, H1, H11).

IR (KBr) : ν = 3005 (CH₃) ; 1554 (C=N) cm⁻¹

5-Méthyl-benzo[b]furo[3,2-d]furo[3,2-b]pyridine 103h



Rendement : 82%

Aspect : solide jaune

Temps de réaction : 30 heures

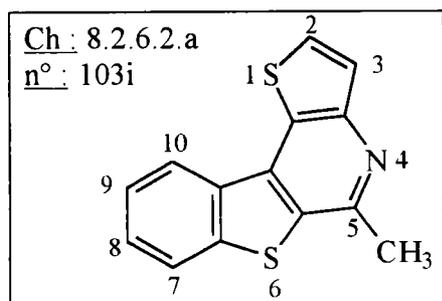
Purification : chromatographie sur gel de silice : éluant : CH₂Cl₂

P.F.(CH₂Cl₂) : 93°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ_H: 2.89 (s, 3H, CH₃) ; 7.12 (d, 1H, H3, J = 2.11 Hz) ; 7.61 (m, 2H, ArH) ; 7.91 (d, 1H, H2, J = 2.09 Hz) ; 7.97 (dd, 1H, H7, J = 1.42 Hz, 8.36 Hz) ; 8.65 (dd, 1H, H10, J = 2.10 Hz, 9.05 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ_C: 148.57 ; 146.14 ; 142.36 ; 140.09 ; 132.05 ; 118.19 ; 113.02 (C) ; 128.02 ; 125.65 ; 124.86 ; 122.48 (CH) ; 30.42 (CH₃).

5-Méthyl-benzo[b]thiéo[3,2-d]thiéo[3,2-b]pyridine 103i



Rendement : 56%

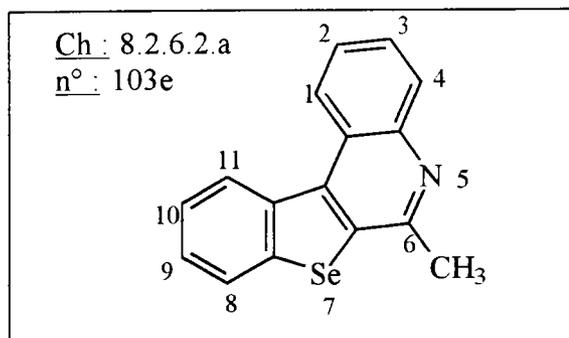
Aspect : solide jaune

Purification : chromatographie sur gel de silice : éluant : CH₂Cl₂

P.F.(CH₂Cl₂) : 145-147°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ_{H} : 2.88 (s, 3H, CH_3) ; 7.65 (m, 2H, ArH) ; 7.71 (d, 1H, H2, $J = 5.43$ Hz) ; 7.75 (d, 1H, H3, $J = 5.44$ Hz) ; 8.03 (dd, 1H, H7, $J = 3.24$ Hz, 7.69 Hz) ; 8.44 (dd, 1H, H10, $J = 3.14$ Hz, 7.59 Hz).

6-Méthyl-benzo[b]séléno[2,3-c]quinoléine 103e



Rendement : 95%

Aspect : solide jaune

P.F. (CH_2Cl_2) : 134°C

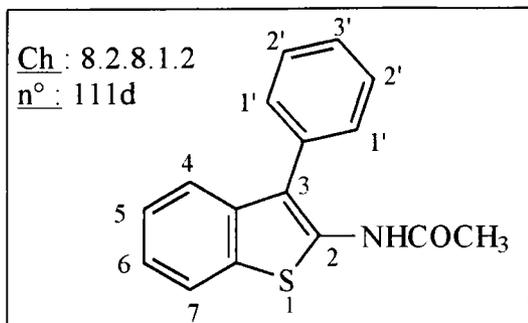
RMN ^1H (CDCl_3) : δ_{H} : 2.98 (s, 3H, CH_3) ; 7.55 (t, 1H, H9) ; 7.72 (m, 3H, ArH) ; 8.10 (d, 1H, H8, $J = 7.84$ Hz) ; 8.23 (d, 1H, H4, $J = 7.94$ Hz) ; 8.93 (d, 2H, H1 et H11, $J = 8.07$ Hz).

10.25) Préparation des amides 111 et des trifluoroacétamides 111' :

10.25.1) Par transposition de Beckmann des oximes

A une solution d'oxime **99d-e** (0.32 mmole, 1 éq.) dans 7 ml de toluène, additionner 1g d'acide polyphosphorique. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux du toluène jusqu'à disparition de l'oxime de départ. La solution est alors versée sur une solution aqueuse de soude à 20% puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Les amides **111** sont suffisamment purs pour être utilisés sans purifications ultérieures.

***N*-(3-phényl)benzo[b]thiophène-2--acétamide 111d**



Rendement : 83%

Aspect : solide jaune

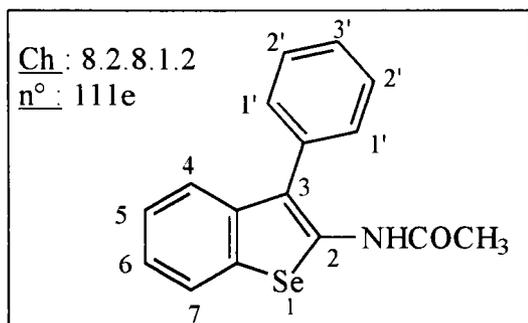
P.F. (AcOEt) : 218°C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 2.16 (s, 3H, CH₃) ; 7.28 (dd, 1H, H₄ ; J = 1.11Hz, 8.16Hz) ; 7.31 (m, 1H, ArH) ; 7.46 (m, 4H, ArH) ; 7.56 (d, 2H, H_{1'}, J = 8.23Hz) ; 7.81 (dd, 1H, H₇, J = 1.98Hz, 8.66Hz) ; 7.90 (sl, 1H, échangeable par D₂O, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_C : 166.8 (CO) ; 136.7 ; 135.2 ; 134.6 ; 133.5 ; 119.29 (C) ; 129.7 ; 129.6 ; 128.2 ; 128.1 ; 124.5 ; 123.5 ; 121.0 (CH) ; 23.6 (CH₃).

IR (KBr) : ν = 3358 (NH) ; 1651 (CO) cm⁻¹

***N*-(3-phényl)benzo[b]sélénophène-2-acétamide 111e**



Rendement : 73%

Aspect : solide jaune

P.F. (AcOEt) : 225°C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 2.16 (s, 3H, CH₃) ; 7.26 (m, 2H, ArH) ; 7.41 (m, 3H, ArH) ; 7.50 (dd, 2H, H_{1'}, J = 7.60Hz) ; 7.59 (d, 1H, H₄, J = 8.30 Hz) ; 7.86 (dd, H, H₇, J = 8.57Hz) ; 7.98 (sl, 1H, échangeable par D₂O, NH).

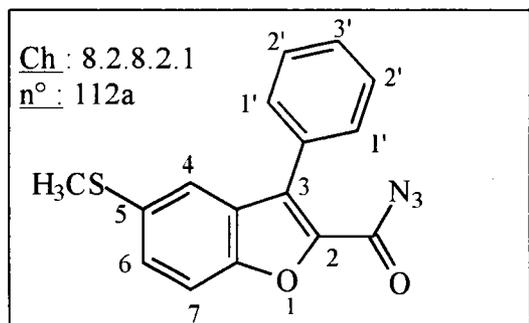
IR (KBr) : ν = 3286 (NH), 1656 (CO) cm⁻¹

10.25.2) A partir des acides carboxyliques :

a) Préparation des azidures d'acyle **112a-c** : mode opératoire général

A une solution d'acide **74** (1 éq., 1.86 mmole) dans 5 ml de CH₂Cl₂ anhydre, additionner goutte à goutte 1.5 éq (2.79 mmoles, 0.23 ml) de chlorure de thionyle puis chauffer le milieu réactionnel au reflux du dichlorométhane pendant 1h30. L'excès de SOCl₂ et le dichlorométhane sont alors évaporés sous pression réduite.

Le chlorure d'acide, dissous dans 9.9 ml d'acétone est additionné goutte à goutte à une solution de NaN₃ (3.7 éq., 6.81 mmoles, 434 mg) dans 1.4 ml d'eau, maintenue à 0°C. Après 15 minutes d'agitation à 0°C, 20ml d'hexane et 20 ml d'eau sont additionnés. La phase organique est lavée à l'eau, avec une solution saturée de NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Les azidures d'acyle **112** sont utilisés sans purifications ultérieures.



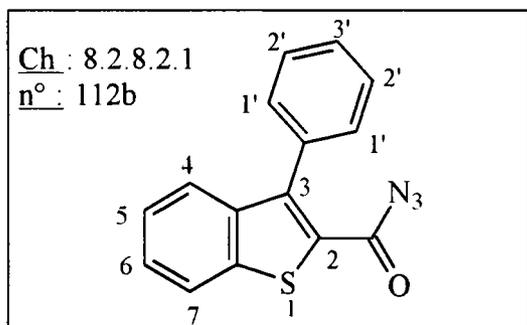
Rendement : 81 %

Aspect : solide jaune

P.F. : 92°C (début du dégagement de N₂)

RMN ¹H (CDCl₃) : 2.48 (s, 3H, SCH₃) ; 7.46 (m, 2H, ArH) ; 7.53 (m, 6H, ArH).

IR (KBr) ν = 1703 (CO) ; 1192 (δ N₃) cm⁻¹



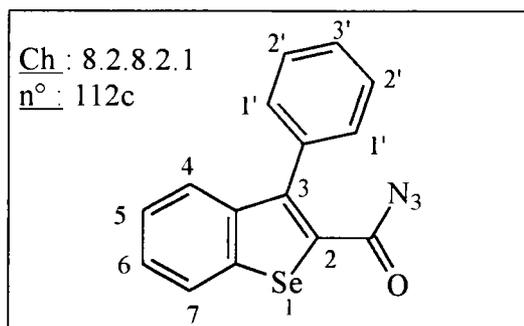
Rendement : 89%

Aspect : solide jaune

P.F. : 95 °C : début du dégagement de N₂

RMN ¹H (CDCl₃) : 7.36 (m, 3H, ArH) ; 7.44 (d, 2H, H1', J = 7.47 Hz) ; 7.48 (m, 3H, ArH) ; 7.93 (d, 1H, H7, J = 7.81 Hz).

IR (KBr) ν = 1699 (CO) ; 1254 (δ N₃)



Rendement : 97 %

Aspect : huile orange

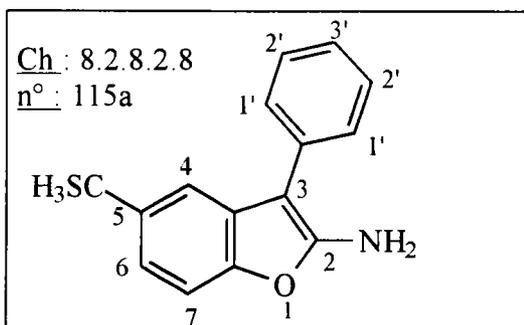
RMN ¹H (CDCl₃) : 7.36 (m, 3H, ArH) ; 7.44 (d, 2H, H1', J = 8.24 Hz) ; 7.50 (m, 3H, ArH) ; 7.93 (d, 1H, H7, J = 8.25 Hz).

IR (KBr) ν = 1703 (CO) ; 1207 (δ N₃) cm⁻¹

b) Réarrangement de Curtius des azidures d'acyle et hydrolyse de l'isocyanate intermédiaire : mode opératoire général

Chauffer à 110°C pendant 2 heures une solution d'azidure d'acyle **112a-c** (1.50 mmole) dans 3 ml de DMF. Le diméthylformamide est évaporé sous pression réduite et le résidu repris avec 20 ml d'acétate d'éthyle et 20ml d'eau. La phase organique est lavée à l'eau, avec une solution saturée de NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Les amines sont purifiées par chromatographie sur gel de silice.

1-[3-phényl-5-méthylthio-benzo[b]furan]-2-ylamine 115a



Rendement : 89 %

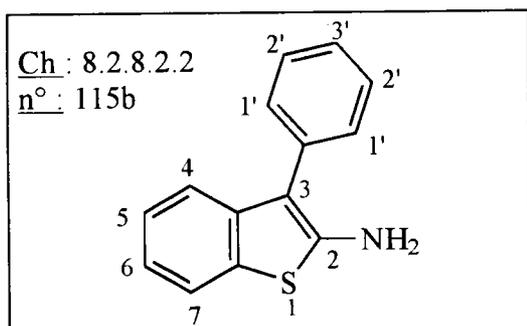
Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂)

Aspect : huile orange

RMN ¹H (CDCl₃) : 2.49 (s, 3H, SCH₃) ; 4.37 (sl, 2H, échangeables par D₂O, NH₂) ; 7.08 (dd, 1H, H₆, J = 1.84 Hz, 8.47 Hz) ; 7.22 (d, 1H, H₇, J = 8.39 Hz) ; 7.29 (m, 1H, H_{3'}) ; 7.51 (m, 5H, ArH).

IR (KBr) ν = 3378 (NH) cm⁻¹

1-[(3-phényl)benzo[b]thiophén]-2-ylamine 115c



Rendement : 82%

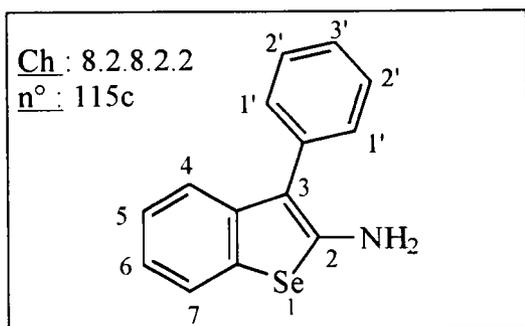
Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂)

Aspect : huile orange

RMN ¹H (CDCl₃) : 4.23 (sl, 2H, échangeable par D₂O, NH₂) ; 7.08 (dd, 1H, H₄, J = 1.84 Hz, 8.47 Hz) ; 7.22 (d, 1H, H₇, J = 8.39 Hz) ; 7.29 (m, 1H, H_{3'}) ; 7.51 (m, 5H, ArH).

IR (KBr) ν = 3420 (NH) cm⁻¹

1-[(3-Phényl)benzo[b]sélénophén]-2-ylamine 115c



Rendement : 86 %

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂)

Aspect : huile jaune

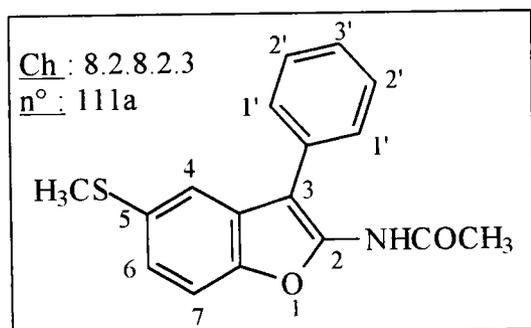
RMN ^1H (CDCl_3) : 4.22 (sl, 2H, échangeable par D_2O , NH_2) ; 7.05 (m, 1H, $\text{H}_{3'}$) ; 7.23 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$) ; 7.47 (d, 2H, $\text{H}_{1'}$, $J = 8.17$ Hz) ; 7.65 (d, 1H, H_7 , $J = 7.80$ Hz).

IR (KBr) $\nu = 3380$ (NH) cm^{-1}

c) Préparation des amides **111** : mode opératoire général

A 0°C , additionner goutte à goutte 1.1 éq. d'anhydride acétique (0.45 mmole, 0.05 ml) à une solution d'amine **115** (1 éq., 0.39 mmole) dans 0.5 ml de pyridine. La solution est agitée une nuit à température ambiante puis décomposée sur de l'eau glacée. Extraire au dichlorométhane et laver la phase organique avec une solution d'acide chlorhydrique à 50 % puis à l'eau. La phase organique est lavée à l'eau, avec une solution saturée de NaCl, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis évaporée sous pression réduite. Les amides sont purifiées par chromatographie sur gel de silice.

N-(3-phényl-5-méthylthio)benzo[*b*]furane-2-acétamide **111a**



Rendement : 71 %

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 /cyclohexane : 1 / 1)

Aspect : solide orange

P.F. : 118°C

RMN ^1H (CDCl_3) : 2.29 (s, 3H, COCH_3) ; 2.51 (s, 3H, SCH_3) ; 7.45 (m, 7H, ArH) ; 7.63 (d, 1H, H_4 , $J = 1.76$ Hz).

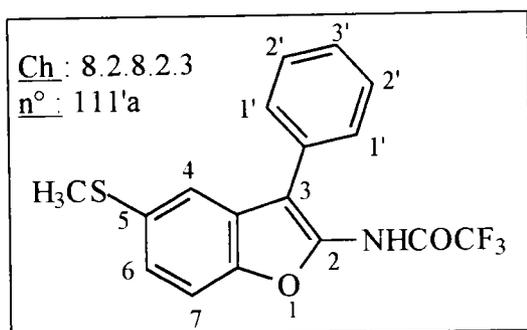
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ_{C} : 172.19 (CO) ; 151.13 ; 143.29 ; 133.27 ; 129.75 ; 127.90 ; 118.83 (C) ; 129.35 ; 128.49 ; 128.19 ; 126.64 ; 120.26 ; 112.23 (CH) ; 25.65 (CH_3) ; 17.96 (SCH_3).

IR (KBr) $\nu = 2923$ (NH), 1732 (CO) cm^{-1}

d) Préparation des trifluoroacétamides :

A une solution d'azidure d'acyle **112a-c** (1 éq., 0.647 mmol) dans 1ml de CH_2Cl_2 anhydre, additionner goutte à goutte 1.35 éq. d'acide trifluoroacétique (0.874 mmol, 0.067ml). Le milieu réactionnel est alors chauffé au reflux du dichlorométhane pendant 6 heures. La solution refroidie à température ambiante est lavée avec une solution saturée de NaHCO_3 , séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

N-(3-phényl-5-méthylthio)benzo[b]furane-2-trifluoroacétamide



Rendement : 71 %

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2)

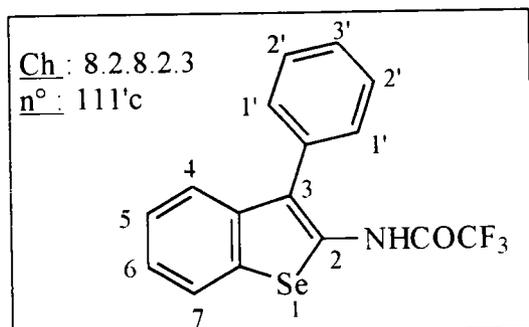
Aspect : solide beige

P.F. (CH_2Cl_2) : 89 °C

RMN ^1H (CDCl_3 -DMSO- d_6) : δ_{H} : 2.45 (s, 3H, SCH_3) ; 4.88 (sl, 1H, échangeable par D_2O , NH) ; 7.12 (d, 2H, ArH) ; 7.22 (dd, 2H, $\text{H}1'$, $J = 2.36 \text{ Hz}$, 7.77 Hz) ; 7.31 (dd, 1H, $\text{H}6$, $J = 0.72 \text{ Hz}$, 8.15 Hz) ; 7.37 (m, 3H, ArH).

IR (KBr) : $\nu = 3424$ (NH) ; 1807 (CO) cm^{-1}

N-(3-phényl)benzo[b]sélénophéne-2-trifluoroacétamide



Rendement : 41 %

Purification : chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 /cyclohexane : 1/1)

Aspect : huile orange

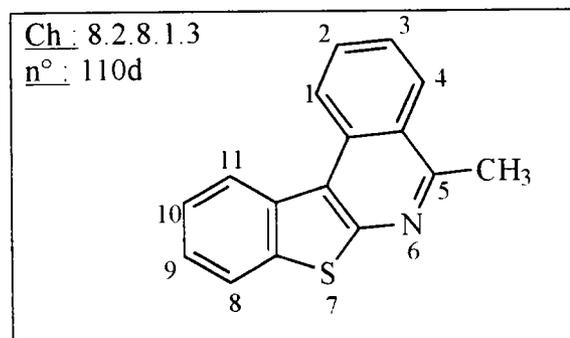
RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H: 7.32 (m, 2H, ArH) ; 7.43 (d, 2H, H1', J = 7.51 Hz) ; 7.54 (m, 3H, ArH) ; 7.63 (d, 1H, H4, J = 7.65 Hz) ; 7.91 (d, 1H, H7, J = 7.59 Hz) ; 8.70 (sl, 1H, échangeable par D₂O, NH).

IR (KBr) : ν = 3388 (NH) ; 1831 (CO) cm⁻¹

10.26) Cyclisation de Bischler-Napieralski des amides **111a-d-e** : accès aux 5-méthylbenzohétéraryl[2,3-c]isoquinoléines **110a-d-e**

A une solution d'amide **111a-d-e** (0.131 mmole, 1 éq.), de P₂O₅ (1.41 mmole, 10.8 éq.) dans 1 ml de toluène, additionner lentement 0.23 ml (2.54 mmoles, 19.4 éq.) de POCl₃. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux du toluène jusqu'à disparition de l'amide de départ. La solution, refroidie à température ambiante, est versée sur un mélange eau-glace et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, avec une solution saturée de NaCl puis séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂).

5-Méthylbenzo[b]thiéo[2,3-c]isoquinoléine 110d



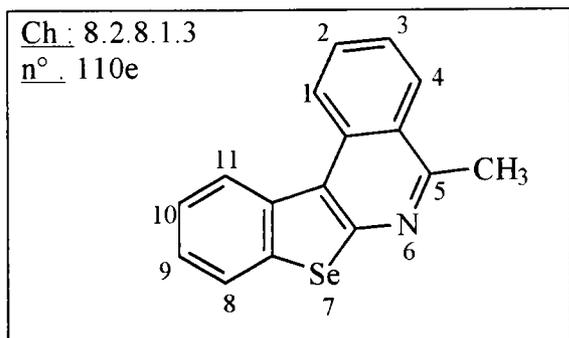
Rendement : 54%

Aspect : solide jaune

P.F.(CH₂Cl₂) : 151-152°C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H: 3.00 (s, 3H, CH₃) ; 7.44 (m, 1H, ArH) ; 7.52 (m, 1H, ArH) ; 7.60 (m, 1H, ArH) ; 7.91 (m, 1H, ArH) ; 7.92 (d, 1H, H8, J = 7.80Hz) ; 8.24 (d, 1H, H4, J = 8.44Hz) ; 8.63 (d, 1H, H11, J = 8.16Hz) ; 8.81 (d, 1H, H1, J = 8.52Hz).

5-Méthylbenzo[b]sélénof[2,3-c]isoquinoléine 110e



Rendement : 44%

Aspect : solide jaune

P.F.(CH₂Cl₂) : 134°C

L'attribution des hydrogènes a été effectuée grâce à des expériences supplémentaires de RMN 2D (COSY et NOESY).

RMN ¹H(CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 3.09 (s, 3H, CH₃) ; 7.44 (m, 1H, H₉) ; 7.59 (t, 1H, H₁₀) ; 7.68 (t, 1H, H₃) ; 7.90 (t, 1H, H₂) ; 8.03 (d, 1H, H₈, J = 8.10Hz) ; 8.30 (d, 1H, H₄, J = 8.38Hz) ; 8.76 (d, 1H, H₁₁, J = 8.19Hz) ; 8.95 (d, 1H, H₁, J = 8.62Hz).

10.27) Préparation des benzo[b]hétéroarylo[2,3-c]isoquinolin-5(6H)ones :

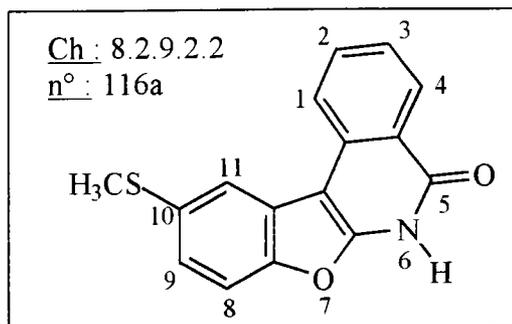
10.27.1) Cyclisation thermique des azidures d'acyle 112 dans le toluène :

Une solution d'azidure d'acyle 112 (0.323 ml) dans 5 ml de toluène est chauffée pendant 2 heures à 110°C puis refroidie à température ambiante. La benzo[b]hétéro[2,3-c]isoquinolin-5(6H)-one précipite, la filtrer puis la recrystalliser.

10.27.2) Cyclisation thermique des azidures d'acyle 112 dans l'éther de diphenyle :

A 2 ml d'éther de diphenyle chauffés à 210°C, additionner une solution d'azidure d'acyle 112 (0.323 mmole) dans 1 ml d'éther de diphenyle, maintenue à 30°C. Le milieu réactionnel est maintenu 10 minutes à 210°C puis refroidi à température ambiante. La benzo[b]hétéro[2,3-c]isoquinolin-5(6H)-one précipite, la filtrer puis la recrystalliser.

10-Méthylthio-benzof[b]furo[2,3-c]isoquinoléin-5(6H)-one 116a



Rendement : 83% (cyclisation dans le toluène)

Rendement : 68% (cyclisation dans l'éther de diphenyle)

Aspect : solide blanc

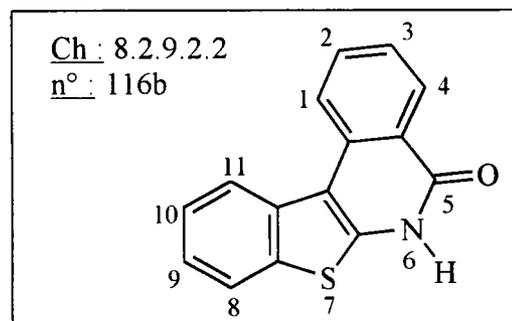
P.F. : 268°C

RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_H : 2.31 (s, 3H, SCH₃) ; 6.97 (m, 1H, ArH) ; 7.10 (d, 1H, ArH, J = 9.16 Hz) ; 7.30 (m, 1H, ArH) ; 7.53 (m, 1H, ArH) ; 7.63 (s, 1H, H11) ; 7.82 (d, 1H, H4, J = 8.54 Hz) ; 8.17 (d, 1H, H7, J = 8.55 Hz) ; 8.54 (s, 1H, échangeable par D₂O, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃-DMSO-d⁶) : δ_C : 159.74 (CO) ; 147.78 ; 142.41 ; 131.63 ; 131.21 ; 128.93 ; 126.12 ; 123.12 (C) ; 131.41 ; 126.96 ; 126.18 ; 123.18 ; 121.15 ; 120.71 ; 109.87 (CH) ; 14.52 (SCH₃).

IR (KBr) : ν = 2817 (NH) , 1656 (CO) cm⁻¹

Benzof[b]thiéf[2,3-c]isoquinoléin-5(6H)-one 116b



Rendement : 96% (cyclisation dans le toluène)

Rendement : 72% (cyclisation dans l'éther de diphenyle)

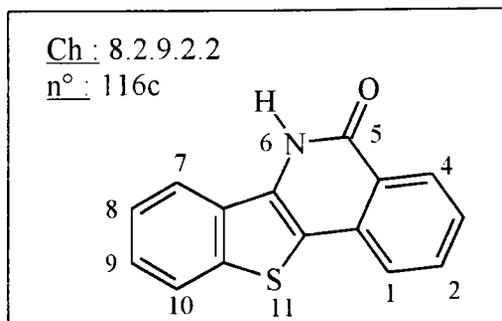
Aspect : solide blanc

P.F. : 295°C

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-DMSO-}d^6$) : δ_{H} : 6.90 (m, 1H, ArH) ; 7.12 (m, 6H, ArH) ; 7.48 (d, 1H, H7) ; 9.30 (sl, 1H, échangeable par D_2O , NH).

IR (KBr) : ν = 3320 (NH), 1644 (CO) cm^{-1}

Benzof[b]thiéno[3,2-c]isoquinoléin-5(6H)one 116c



Rendement : 71 % (cyclisation dans l'ether de diphenyle)

Aspect : solide blanc

P.F. > 300 °C

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-DMSO-}d^6$) : δ_{H} : 7.48 (m, 5H, ArH) ; 7.72 (m, 2H, ArH) ; 7.96 (m, 1H, ArH) ; 8.40 (sl, 1H, échangeable par D_2O , NH).

RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-DMSO-}d^6$) : δ_{C} : 160.5 (CO) ; 153.33 ; 136.35 ; 133.77 ; 131.01 ; 124.56 ; 123.26 (C) ; 126.96 ; 126.47 ; 123.06 ; 122.63 ; 120.60 ; 120.06 (CH).

IR (KBr) : ν = 2923 (NH), 1648 (CO) cm^{-1}

Codes des ouvrages

Revues

<i>Aust. J. Chem.</i>	AJC
<i>Angew. Chem., Int. Ed. Engl.</i>	AG(E)
<i>Ber.</i>	B
<i>Bull. Chem. Soc. Jpn</i>	BCJ
<i>Bull. Soc. Chim.Fr.</i>	BSC
<i>Chem. Lett.</i>	CL
<i>Chem. Pharm. Bull.</i>	CPB
<i>Can. J. Chem.</i>	CJC
<i>Chem. Abstr.</i>	CA
<i>Chem. Rev.</i>	CR
<i>C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. C</i>	CR(C)
<i>Chem. Soc. Rev.</i>	CSR
<i>Heterocycles</i>	H
<i>J. Am. Chem. Soc.</i>	JACS
<i>J. Chem. Soc.</i>	JCS
<i>J. Chem. Soc., Chem. Commun.</i>	JCS(CC)
<i>J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1</i>	JCS(P1)
<i>J. Heterocycl. Chem.</i>	JHC
<i>J. Med. Chem.</i>	JMC
<i>J. Pharm. Sci.</i>	JPS
<i>J. Org. Chem.</i>	JOC
<i>J. Organomet. Chem.</i>	JOM
<i>Khim. Geterotsikl. Soedin.</i>	KGS
<i>Org. React.</i>	OR
<i>Org. Synth.</i>	OS
<i>Pure Appl. Chem.</i>	PAC
<i>Rev. Roum. Chim.</i>	RRC
<i>Synthesis</i>	S

<i>Synth. Commun.</i>	SC
<i>Synlett</i>	SYN
<i>Tetrahedron</i>	T
<i>Tetrahedron Lett.</i>	TL
<i>U.S. Pat.</i>	USP

Autres publications

<i>DEA</i>	DEA
<i>Thèses</i>	TH
<i>Tous les autres livres et revues</i>	MI

Références bibliographiques

- 1884MI(17)2988 A. Rössing
Chem. Ber. **1884**, 17, 2988
- 1897B(30)1081 P. Friedländer ; J. Neudörf
Ber. **1897**, 30, 1081
- 1899B(32)1867 P. Friedländer
Ber. **1899**, 32, 1867
- 1900MI78 R. Stoermer
Ann. **1900**, 78
- 1902B(35)1633 R. Stoermer ; B. Kahlert
Ber. **1902**, 35, 1633
- 10B(43)214 K. Fries ; W. Pfaffendork
Ber. **1910**, 43, 214
- 12B(44)2424 M. Claasz
Ber. **1912**, 44, 2424
- 12MI(393)354 K.V. Auwers
Ann. Chem. **1912**, 393, 354
- 20JCS(117)1534 L. Higginbotham ; H. Stefen
J. Chem. Soc. **1920**, 117, 1534
- 32JACS(54)4415 F.R. Bean ; J.R. Johnson
J. Am. Chem. Soc. **1932**, 54, 4415
- 38JACS(60)11 J.R. Johnson ; M.G. Van Campen ; O. Grummitt
J. Am. Chem. Soc. **1938**, 60, 11
- 44OS(2)580 Allen ; Mackay
Org. Synth. **1944**, 2, 580
- 45JOC(10)381 C. Hansch ; H.G. Lindwall
J. Org. Chem. **1945**, 10, 381
- 46OR(3)337 P.A.S. Smith
Org. React. **1946**, 3, 337
- 52MI(3)4 R.J. Sundberg
The Chemistry of Indoles, Academic Press, New-York, 1970
- 56CA(50)13982 S. Smith ; P.W. Trutt
U.S. Patent 2732398 **1956** ; *C.A.* **1956**, 50, 13982
- 57JCS2624 G.M. Badger ; D.J. Clark ; W. Davies
J. Chem. Soc. **1957**, 2624
- 58CR(58)321 F.D. Popp ; W.E. McEwen
Chem. Rev. **1958**, 58, 321
- 58T(2)1 R.B. Woodward ; F.E. Badel ; H. Bickel ; A.J. Frey ; R.W. Kierstead
Tetrahedron **1958**, 2, 1
- 59JCS1319 A.K. Kiang ; F.G. Mann ; A.F. Prior ; A. Tophan
J. Chem. Soc. **1959**, 1319
- 59MI(24)2385 Z. Arnold ; J. Zemlicka
Collect. Czech. Chem. Commun. **1959**, 24, 2385
- 60JOC(25)1016 W.J. Horton ; D.E. Robertson
J. Org. Chem., **1960**, 25, 1016
- 60MI(1)35 F. Uhlig ; H.R. Snyder
Advan. Org. Chem. **1960**, 1, 35

- 60MI(88)262 E.M. Bickoff ; A.L. Livingston ; A.N. Barch
Arch. Biochem. Biophys. **1960**, 88, 262
- 60OR(11)5 L.G. Donaruma ; W.Z. Heldt
The Beckmann Rearrangement, *Org. React.* **1960**, 11, 5-14, Wiley,
New-York
- 62JOC(27)586 D.C. Schroeder ; P.O. Corcoran ; C.A. Holden ; M.C. Mulligan
J. Org. Chem. **1962**, 27, 586
- 63CJC3081 H.G. Kuivila ; J.F. Reuwer ; J.A. Mangravita
Can. J. Chem. **1963**, 41, 3081
- 63MI(21)239 A.B. Hörnfeldt ; S. Gronowitz
Ark. Kemi. **1963**, 21, 239
- 64AP513 H.J. Roth ; B. Miller
Arch. Pharm. **1964**, 297(9), 513
- 65JCS5458 O. Roussel ; N.P. Buu-Hoi ; P. Jacquignon
J. Chem. Soc. **1965**, 5458
- 65JHC(2)231 E. Campaigne
J. Heterocycl. Chem. **1965**, 2, 231
- 66JACS(88)3440 J.B. Lee
J. Am. Chem. Soc. **1966**, 88, 3440
- 66MI(75)157 A. Ruwet ; M. Renson
Bull. Soc. Chim. Bel. **1966**, 75, 157
- 67RRC(12)105 D. Răileanu ; E. Mosanu
Rev. Roum. Chim. **1967**, 12, 105
- 69MI(3)913 F. Sauter ; A. Dzerovicz
Monatsch. Chem. **1969**, 3, 913
- 69MI(27)279 A. Ricci ; D. Balucani ; C. Rossi ; A. Croisy
Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna **1969**, 27, 279
- 69MI(311)78 W. Hampel
J. Prakt. Chem. **1969**, 311, 78
- 70MI(47)590 J.N. Chatterjea ; K. Achari ; N.C. Jain
J. Indian Chem. Soc. **1970**, 47, 590
- 72AG(E)(11)919 G. Fodor ; J. Gal ; B.A. Phillips
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1972**, 11, 919
- 72CR(C)1029 G. Kirsch ; P. Cagniant
C.R. Acad. Sc. Paris, Série C **1972**, 1029
- 73JOC(38)3673 C.D. Beard ; K. Braun ; V. Grakauskas
J. Org. Chem. **1973**, 38, 3673
- 73JOC(23)4071 P.E. Eaton ; G.R. Carlson ; T.T. Lee
J. Org. Chem. **1973**, 23, 4071
- 73TH1 L. Perrin
Thèse, Université de Metz, 28 septembre **1973**
- 73TL(14)4607 H. Hendrickson
Tetrahedron Lett. **1973**, 14, 4607
- 73TH2 G. Kirsch
Thèse, Université de Metz, 28 septembre **1973**
- 74BSC3547 J. Morel ; C. Poulmier ; D. Semard ; P. Pastour
Bull. Soc. Chim. Fr. **1974**, 12, 623

- 74MI(6)184 B. Strindberg ; S. Allenmark
Chem. Scripta **1974**, 6, 184
- 74TH16 F. Lepage
Thèse, Université de Metz, janvier **1974**
- 74TL(42)3719 S.W. Breuer ; F.G. Thorpe
Tetrahedron Lett. **1974**, 42, 3719
- 75BSC1111 J. Bourdais ; A. Lorre
Bull. Soc. Chim. Fr., **1975**, 1111
- 75CJC(53)2880 I.W. Still
J. Can. Chem. **1975**, 53, 2880
- 76BSC72 D.F. Florentin ; B.P. Roques ; M.C. Fournie-Zaluski
Bull. Soc. Chim. Fr. **1976**, 72
- 76BSC1999 D.F. Florentin ; B.P. Roques ; M.C. Fournie-Zaluski
Bull. Soc. Chim. Fr. **1976**, 1999
- 76CR(282C)993 P. Cagniant ; G. Kirsch
C. R. Acad. Sci. Paris **1976**, 282C, 993
- 77CL301 M. Kosugi ; Y. Shimizu ; T. Migita
Chem. Lett. **1977**, 301
- 77JOM(129)C36 M. Kosugi ; Y. Shimizu ; T. Migita
J. Organomet. Chem. **1977**, 129, C36
- 77S65 R. Neidlein ; H. Heid
Synthesis **1977**, 65
- 77TL1443 M. Kosugi ; Y. Shimizu ; T. Migita
Tetrahedron Lett. **1977**, 1443
- 77MI(47)802 E. Kukevics ; N.P. Erchk ; J. Popelis ; I. Diparis
Zh. Obshch. Khim. **1977**, 47, 802 ; *C.A.* 82, 53426w
- 77S553 D. Lenoir
Synthesis **1977**, 553
- 78JOC(43)2087 Y. Oikawa ; K. Sugano ; O. Yonemitsu
J. Org. Chem. **1978**, 43, 2087
- 79JCS(CC)1180 A. Devos ; J. Remion ; A.M. Frisque-Hesbain ; A. Colens ; L. Ghosez
J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1979**, 1180
- 79JOC(44)578 T. Sugasawa ; M. Adachi ; K. Sasakura ; A. Kitagawa
J. Org. Chem. **1979**, 44, 578
- 79JOC(44)4710 G.E. Schneiders ; R. Stevenson
J. Org. Chem. **1979**, 44, 4710
- 79MI478 V.P. Litvinov ; I.A. Dzhumaev
Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1979**, 2, 478
- 79TL3037 K. Venkararama ; D.R. Wagle
Tetrahedron Lett. **1979**, 3037
- 80JOM173 W. Lohner ; K. Praefcke
J. Organomet. Chem. **1980**, 173
- 80MI129 V.K. Maresh ; M. Maheshwari ; R. Sharma
Indian J.Chem., Sect.B **1980**, 19B(2), 129
- 80S283 P.J. Stang ; W. Trptow
Synthesis **1980**, 283
- 80SC(10)221 T.A. Hase ; K. Solonen
Synth. Commun. **1980**, 10, 221

- 80T(36)1279 G. Fodor ; S. Nagubandi
Tetrahedron **1980**, 36, 1279
- 80TL(21)3893 Y. Kanaoka ; K. San-nohe
Tetrahedron Lett. **1980**, 21, 3893
- 81CPB(29)1606 Y. Oikawa ; M. Tanaka ; H. Hirasawa ; O. Yonemitsu
Chem. Pharm. Bull. **1981**, 29, 1606
- 81H(15)207 Y. Oikawa ; M. Tanaka ; H. Hirasawa ; O. Yonemitsu
Heterocycles **1981**, 15, 207
- 81JPS(70)566 A. Shaffice ; M. Vossoghi ; J. Wossooghi ; S. Yazdani
J. Pharm. Sci. **1981**, 70, 566
- 81SC(11)513 N. Miyaura ; T. Yanagi ; A. Suzuki
Synth. Commun. **1981**, 11, 513
- 81TH1 J.M. Webert
Thèse, Université de Metz, 22 mai 1981
- 82JOC(47)2549 M.W. Logue
J. Org. Chem. **1982**, 47, 2549
- 82MI(21)249 S.P. Hiremath ; J.S. Biradar ; M.G. Purohit
Indian J. Chem, Sect. B **1982**, 21, 249
- 82S89 P.J. Stang ; M. Hanack ; L.R. Subramanian
Synthesis **1982**, 89
- 82S1053 J.Y. Mérour ; J.Y. Coadou ; F. Tatibouët
Synthesis **1982**, 1053
- 83BCJ(56)3855 M. Kosugi ; T. Ohya ; T. Migita
Bull. Chem. Soc. Jpn. **1983**, 56, 3855
- 83JHC(20)49 J.M. Webert ; D. Cagniant ; P. Cagniant ; G. Kirsch ; J.V. Weber
J. Heterocycl. Chem. **1983**, 20(1), 49
- 83JOC(48)1550 G.M. Rubottom ; C.W. Kim
J. Org. Chem. **1983**, 48, 1550
- 83MI(22)265 S. Gronowitz ; K. Lavitz
Chem. Scr. **1983**, 22, 265
- 83S38 J.R. Pfister ; W.E. Wymann
Synthesis **1983**, 38
- 84CA(101)7019a S.R. Baker ; W.J. Ross ; W.B. Jamieson Rom. RO 79, 685 (CI C07D907/88) 30 juil. 1982, Appl. 98, 880 8 oct. 1979 ; *Chem. Abstr.* **1984**, 101, 7019a
- 84JCS(CC)1287 T. Jeffery
J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1984**, 1287
- 84JMC(27)1057 C.D. Jones ; M.G. Jevnikar ; A.J. Peki ; M.K. Peters ; L.J. Black ; A.R. Thompson ; J.F. Falcone ; J.A. Clemens
J. Med. Chem. **1984**, 27, 1057
- 84JMC(27)1439 E.v. Angerer ; J. Prekajac ; J. Stohmeier
J. Med. Chem. **1984**, 27, 1439
- 84JOC(49)5237 W.J. Thompson ; J. Gaudino
J. Org. Chem. **1984**, 49, 5237
- 84MI(23)120 S. Gronowitz ; V. Bobosik ; K. lavitz
Chem. Scr. **1984**, 23, 120
- 84MI(24)5 S. Gronowitz ; K. Lavitz
Chem. Scr. **1984**, 24, 5

- 84MI(51)456 U.K. Joshi ; R.M. Kelkar ; M.V. Paradkar
Indian J. Chem., Sect. B. **1984**, 23B(5), 456
- 84S439 L. Syper ; J. Mlochowski
Synthesis **1984**, 439
- 84S936 M. Ishikura ; M. Kamada ; M. Terashima
Synthesis **1984**, 936
- 84TL(25)3515 T.L. Capson ; C.D. Poulter
Tetrahedron Lett. **1984**, 25, 3515
- 85MI861 V.P. Litvinov ; I.A. Dzhumaev ; G.V. Guiduinova ; V.E. Shklover ; Y. Struchkov ; B.M. Zolotarev
Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1985**, 4, 861
- 85MI1235 P.S. Hiremath ; S.P. Badami ; M.G. Purohit
Indian J. Chem. Sect. B **1985**, 24B(12), 1235
- 85TL5997 M.J. Sharp ; V. Snieckus
Tetrahedron Lett. **1985**, 5997
- 86CA(104)168446q J.R. Huff ; P.J. Vacca ; J.J. Baldwin *Eur. Pat. Appl.* EP 154, 142 (Cl C07D491 / 147) 11 sept. 1985 ; *Chem. Abstr.* **1986**, 104, 168446q
- 86JACS(108)3033 W.J. Scott ; J.K. Stille
J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 3033
- 86JOC(51)567 F. Montanari
J. Org. Chem. **1986**, 51, 567
- 86MI89 T. Jayachandron ; R. Paramasivam ; V.T. Ramakrishnan
Indian J. Chem., Sect. B. **1986**, 25B(1), 89
- 86S748 B. Saroya ; P.C. Srinivasan
Synthesis **1986**, 748
- 86TL(27)4407 T.R. Bailey
Tetrahedron Lett. **1986**, 27, 4407
- 87CA(106)32748y A. Marfat
Eur. Pat. Appl. E.P 381, 732 (Cl C07 D498/04) Oct. 1990 ; *Chem. Abst.* **1987**, 106, 32748y
- 87JACS(109)5478 A.M. Echavarren ; J.K. Stille
J. Am. Chem. Soc. **1987**, 109, 5478
- 87JHC(24)1525 J.D. Mc Kenney ; N.R. Castle
J. Heterocycl. Chem. **1987**, 24(6), 1525
- 87JOC(52)422 D.R. McKean ; G. Parinello ; A.F. Renaldo ; J.K. Stille
J. Org. Chem. **1987**, 52, 422
- 87JOC(52)3932 H.E. Katz
J. Org. Chem. **1987**, 52, 3932
- 87MI765 M. Nimtz ; G. Häfelinger
Liebigs Ann. Chem. **1987**, 765
- 87MI(12)1180 A.P. Borse ; L.S. Kelkar ; W.S. Murzban
Indian J. Chem. Sect. B **1987**, 26B(12), 1180
- 87TL(43)5093 M.J. Sharp ; W. Cheng ; V. Snieckus
Tetrahedron Lett. **1987**, 43, 5093
- 88BCJ(61)3008 Y. Hoshino ; N. Miyaura ; A. Suzuki
Bull. Chem. Soc. Jpn. **1988**, 61, 3008
- 88CA(109)73354x J.J. Baldwin ; J.R. Ruff ; J.P. Vacca ; S.D. Young ; J. Desolms ; Jr. P.J. Guare US US 4, 710, 504 (Cl.514, 267 ; A6K31 / 415) 1 dec. 1987, Appl. 848, 262, 86 ; *Chem. Abstr.* **1988**, 109, 73354x

- 88JACS(110)2655 J.J. Bozell ; C.E. Vogt
J. Am. Chem. Soc. **1988**, *110*, 2655
- 88JOC(53)423 M.E. Jung ; S. Abrecht
J. Org. Chem. **1988**, *53*, 423
- 88JOC(53)2052 W.J. Thompson ; J.H. Jones ; P.A. Lyle ; J.E. Thies
J. Org. Chem. **1988**, *53*, 2052
- 88MI(24)17 G. Turan-Zitouni ; N. Mutlu
Istanbul Univ. Eczacilik Fak. Mecm. **1988**, *24*, 17
- 89CA(111)232848w C.G. Wermuth ; P. Worms ; J.J. Bourguignon ; R. Brodin Eur. Pat. Appl. EP. 323, 325 (Cl. C07D491 / 052) 5 juil. 1989, FR Appl. 87 / 18, 187 24 dec. 1987 ; *Chem. Abstr.* **1989**, *111*, 232848w
- 89CR(89)1513 J.E. Mc Murry
Chem. Rev. **1989**, *89*, 1513
- 89H(28)1 S. Hibino ; E. Sugino ; Y. Adachi ; K. Nomi ; K. Sato
Heterocycles, **1989**, *28*, 1
- 89JHC(26(2))285 S. Yamaguchi ; K. Tsuzuki ; Y. Sannomiya ; Y. Ohhira
J. Heterocycl. Chem. **1989**, *26(2)*, 285
- 89MI1 N. Irving ; R.J. Lewis
Dangerous Properties of Industrial Materials ; Seventh Edition Van Nostrand Reinhold, New-York **1989**
- 89S458 A. Buzas ; J.Y. Mérour
Synthesis **1989**, 458
- 89T(45)6679 A. Hutz ; I. Beetz ; I. Schumann
Tetrahedron **1989**, *45*, 6679
- 90BCJ(63)952 S. Yamaguchi ; Y. Ohhira ; M. Yamada ; H. Michitani ; Y. Kawase
Bull. Chem. Soc. Jpn **1990**, *63(3)*, 952
- 90H(30)627 S.C. Conway ; G.W. Gribble
Heterocycles **1990**, *30*, 627
- 90JACS(112)4324 A.L. Casalnuovo ; J.C. Calabrese
J. Am. Chem. Soc. **1990**, *112*, 4324
- 90JMC(33)2635 E.v. Angerer ; N. Krebel ; M. Kager ; B. Ganss
J. Med. Chem. **1990**, *33*, 2635
- 90JOC(55)5359 L.S. Liebeskind ; R.W. Fengl
J. Org. Chem. **1990**, *55*, 5359
- 90MI847 K. Goelitzer ; R. Vogt
Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **1990**, *323(10)*, 847
- 90S1143 R.G. Wallace ; J.M. Barber ; M.L. Wood
Synthesis **1990**, 1143
- 90TL(31)1665 J.M. Fu ; V. Snieckus
Tetrahedron Lett. **1990**, *31*, 1665
- 90TL(31)2357 G. Martorell ; A. Garcia-Raso ; J.M. Saa
Tetrahedron Lett. **1990**, *31*, 2357
- 90TL(31)5807 T.L. Gilchrist ; M.A.M. Healy
Tetrahedron Lett. **1990**, *31*, 5807
- 91AJC(44(71))907 R.J. Pearson ; N.Q. Porter
Aust. J. Chem. **1991**, *44(71)*, 907
- 91H(32)849 J.Y. Mérour ; L. Savelon
Heterocycles **1991**, *32*, 849

- 91JACS(113)6313 K.C. Kong ; C.H. Cheng
J. Am. Chem. Soc. **1991**, *113*, 6313
- 91JACS(113)8375 C. Amatore ; M. Azzabi ; A. Jutand
J. Am. Chem. Soc. **1991**, *113*, 8375
- 91JHC(28(8))1875 J.Y. Merour ; F. Cossais
J. Heterocycl. Chem. **1991**, *28(8)*, 1875
- 91JMC(34)65 P. Nussbaumer ; G. Petranyi ; A. Stutz
J. Med. Chem. **1991**, *34*, 65
- 91JOC(56)3493 G.P. Roth ; C.E. Fuller
J. Org. Chem. **1991**, *56*, 3493
- 91MI(1)711 D. Middlemiss ; G.M. Drew ; B.C. Ross ; M.J. Robertson ; D.I.C. Scopes ; M.D. Dowle ; J. Abers ; K. Cardwell ; K.L. Clark ; S. Coote ; C.D. Eldred ; J. Hamblett ; A. Hilditch ; G.C. Hirst ; T. Jack ; J. Montana ; T.A. Panchal ; J.S.M. Paton ; P. Shah ; G. Stuart ; A. Travers
Biomed. Chem. Lett. **1991**, *1*, 711
- 91MI(39(11))3048 Y. Takuchi ; I. Watanabe ; H. Tomozane ; K. Hushigaki ; M. Yamato
Chem. Pharm. Bull. **1991**, *39(11)*, 3048
- 91SYN(10)723 O. Haglund ; M. Nilson
Synlett **1991**, *10*, 723
- 91TL(32)2061 Z. Yang ; P.M. Hon ; K.Y. Chui ; Z.L. Xu ; H.M. Chang ; C.M. Lee ; Y.X. cui ; H.N.C. Wong ; C.D. Poon ; B.M. Fung
Tetrahedron Lett. **1991**, *32*, 2061
- 91TL(32)5881 W.A. Cristifoli ; B.A. Keay
Tetrahedron Lett. **1991**, *32*, 5881
- 92CSR113 P. Potier
Chem. Soc. Rev. **1992**, 113
- 92JMC(35)1058 Z. Getahun ; L. Jurd ; P.S. Chu ; C.M. Lin ; E. Hamel
J. Med. Chem. **1992**, *35*, 1058
- 92JMC(35)4628 T.R. Bailey ; G.D. Diana ; P.J. Kowalczyk ; V. Akullian ; M.A. Eissenstat ; D. Cutcliffe ; J.P. Mallamo ; P.M. Carabateas ; D.C. Pevear
J. Med. Chem. **1992**, *35*, 4628
- 92JOC(57)2213 F.T. Luo ; I. Schreuder ; R.T. Wang
J. Org. Chem. **1992**, *57*, 2213
- 92MI(27(9))971 T. Al Nabik ; M.J. Meegan ; A.M. Looney ; M.L. Burke
Eur. J. Med. Chem. **1992**, *27(9)*, 971
- 92MI(75)855 W. Müller ; D.A. Love ; H. Neijt ; S. Urwyler ; P. Herrling ; D. Blaser ; D. Seebach
Helv. Chim. Acta **1992**, *75*, 855
- 92SC(22(15))2129 G.W. Gribble ; S.C. Conway
Synth. Commun. **1992**, *22(15)*, 2129
- 92SC(22)2987 S.C. Conway ; G.W. Gribble
Synth. Commun. **1992**, *22*, 2987
- 92TL(33)8011 J.E. Macor ; D.H. Blank ; R.J. Postand ; K. Ryan
Tetrahedron Lett. **1992**, *33*, 8011
- 93H(35)1425 W. Stadlbauer ; T. Kappe
Heterocycles **1993**, *35*, 1425

- 93JACS(115)4419 K.C. Nicolaou ; T.K. Chakraborty ; A.D. Piscopio ; N. Minowa ; P. Bertinato
J. Am. Chem. Soc. **1993**, *115*, 4419
- 93JACS(115)11018 T. Ishiyama ; N. Matsuda ; N. Miyaoura ; A. Suzuki
J. Am. Chem. Soc. **1993**, *115*, 11018
- 93JCS(P1)879 S.H. Dunn ; A. Mc Killop
J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, **1993**, 879
- 93JMC(36)3978 M.S. Sofia ; P. Floreancing ; N.J. Bach ; S.R. Baker ; S.L. Cockerham ; J.H. Fleisch ; L.L. Froelich ; W.T. Jackson ; P. Marder ; C.R. Roman ; D.L. Saussy ; S.M. Spaethe ; P.W. Stengel ; S.A. Sillbaugh
J. Med. Chem. **1993**, *36*, 3978
- 93JMC(36)4108 C.C. Cheng ; Q. Dong ; D.F. Liu ; Y.L. Luo ; L.F. Liu ; A.Y. Chen ; C. Yu ; N. Savaraj ; T.C. Chau
J. Med. Chem. **1993**, *36*, 4108
- 93JOC(58)403 E.D. Edstrom ; Y. Wei
J. Org. Chem. **1993**, *58*, 403
- 93JOC(58)2201 T. Oh-e ; N. Miyaoura ; A. Suzuki
J. Org. Chem. **1993**, *58*, 2201
- 93JOC(58)5434 V. Farina ; B. Krishnan ; D.R. Marshall ; G.P. Roth
J. Org. Chem. **1993**, *58*, 5434
- 93MI(34B(5))427 M.M. Reddy ; A. Padmaja
Indian J. Chem. Sect. B **1987**, *34B(5)*, 427
- 93MI(3)589 D. Middlemiss ; S.P. Watson ; B.C. Ross ; M.D. Dowle ; D.I.C. Scopes ; J.G. Montana ; P. Shah ; G.C. Hirst ; T.A. Panchal ; J.S.M. Paton ; M. Pass ; T. Hubbard ; J. Hamblett ; K.S. Cardwell ; T.I. Jack ; G. Stuart ; S. Coote ; J. Bradshaw ; G.D. Drew ; A. Hilditch ; K.L. Clark ; M.J. Robertson ; M.K. Bayliss ; M. Donnelly ; E. Palmer ; G.R.M. Mancher
Biomed. Chem. Lett. **1993**, *3*, 589
- 93S735 K. Ritter
Synthesis **1993**, 735
- 93SYN743 A. Arcadi ; S. Cacchi ; F. Marinilli ; P. Pace
Synlett **1993**, 743
- 93T(49)49 P. Rocca ; F. Marsais ; A. Godard ; G. Quéguiner
Tetrahedron **1993**, *49*, 49
- 93TL(34)2225 R.S. Coleman ; E.B. Grant
Tetrahedron Lett. **1993**, *34*, 2225
- 93TL(34)2433 K. Lee ; D.F. Wiemer
Tetrahedron Lett. **1993**, *34*, 2433
- 93TL(34)2673 A. Molina ; J.J. Vaqueo ; J.L. Garcia-Navio ; J. Alvarez-Builta
Tetrahedron Lett. **1993**, *34*, 2673
- 93TL(34)8365 J.P. Michael ; S.F. Chang ; C. Wilson
Tetrahedron Lett. **1993**, *34*, 8365
- 94AG(E)(33)2379 A de Meijere ; F.E. Meyer
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1994**, *33*, 2379
- 94CA(121)318844j G. Hoffman ; L. Dobay ; J. Fischer ; E. Pernyi ; E. Ezer ; J. Matuz ; K. Saghy ; L. Szporny
PCT Int. Appl. WO 94 14, 788 (Cl. C07 D307/83) juil. 1994 ; *Chem. Abst.* **1994**, *121*, 318844j

- 94JCS(CC)2085 I. Kaswasaki ; M. Yamashita ; S. Ohta
J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1994**, 2085
- 94JHC(31)641 S. Gronowitz
J. Heterocycl. Chem. **1994**, 31, 641
- 94JHC(31)1161 P. Björk ; A.B. Hörnfeldt ; S. Gronowitz
J. Heterocycl. Chem. **1994**, 31, 1161
- 94JMC(37)4423 S.K. Davidsen ; J.B. Summers ; D.H. Albert ; J.H. Holms ; H.R. Heyman ; T.J. Magoc ; R.G. Conway ; D.A. Rhein ; G.W. Carter
J. Med. Chem. **1994**, 37, 4423
- 94JOC(59)5034 T.I. Wallow ; B.M. Novak
J. Org. Chem. **1994**, 59, 5034
- 94JOC(59)5905 V. Farina ; S. Kapadia ; B. Krishnan ; C. Wang ; L.S. Liebesking
J. Org. Chem. **1994**, 59, 5905
- 94JOC(59)6095 S.W. Wright ; D.L. Mc Clure
J. Org. Chem. **1994**, 59, 6095
- 94JOC(59)6501 S.P. Maddaford ; B.A. Keay
J. Org. Chem. **1994**, 59, 6501
- 94KGS(3)321 S.V. Tolkunov ; A.I. Khizhan ; S.I. Simonova ; M.S. Semenov ; S.N. Lyashchuk
Khim. Geterotsikl. Soedin **1994**, 3, 321
- 94MI(14)1709 J.I. Levin ; P.S. Chan ; J. Coupet ; L. Thibault ; A.M. Venkasten ; T.K. Bailey ; G. Vice ; A. Cobuzzi ; F. Lai ; N. Mellish
Bioorg. Med. Chem. Lett. **1994**, 14, 1709
- 94MI(41)371 K.H. Lee ; L. Sun ; H.K. Wang
J. Chin. Chem. Soc. **1994**, 41, 371
- 94PAC2223 M. Guyot
Pure Appl. Chem. **1994**, vol. 66, n° 10 11, 2223
- 94SYN189 K. Voigt ; U. Shick ; F.E. Meyer ; A. de Meijere
Synlett **1994**, 189
- 94TL(35)3277 G. Marck ; A. Villiger ; R. Buchecker
Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 3277
- 94TL(35)6489 F. Guiller ; F. Nivoliers ; A. Godard ; F. Marsais ; G. Quéguiner
Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 6489
- 95CL5 H. Kusama ; Y. Yamashita ; K. Narasaka
Chem. Lett. **1995**, 5
- 95CR(95)2457 N. Miyaoura ; A. Suzuki
Chem. Rev. **1995**, 95, 2457
- 95DEA1 S. Deprets
DEA, *Université de Metz*, juin **1995**
- 95JCS(P1)979 C. Cochenec ; P. Rocca ; F. Marsais ; A. Godard ; G. Quéguiner
J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 **1995**, 979
- 95JMC(38)150 Y. Liu ; H. Yu ; N. Mohell ; G. Nordvall ; T. Lewander ; U. Hacksell
J. Med. Chem. **1995**, 38, 150
- 95JMC(38)4234 M.C. Lui ; T.S. Lin ; P. Penketh ; A.C. Sartorelli
J. Med. Chem. **1995**, 38, 4234
- 95JOC(60)1060 V. Percec ; J.Y. Bae ; D.H. Hill
J. Org. Chem. **1995**, 60, 1060
- 95JOC(60)6224 L.E. Fischer ; S.S. Labadie ; D.C. Reuter ; R.D. Clark
J. Org. Chem. **1995**, 60, 6224

- 95JOC(60)7508 T. Ishiyama ; M. Murata ; N. Miyaoura
J. Org. Chem. **1995**, 60, 7508
- 95MI(34B(5))427 D.B. Reddy ; A. Padmaja ; M.M. Reddy ; P.V.R. Reddy
Indian J. Chem., Sect. B : Org. Chem. Incl. Med. Chem. **1995**, 34B
(5), 427
- 95SYN147 T. Chosli ; S. Yamada ; E. Sujino ; T. Kuwarda ; S. Hibino
Synlett **1995**, 147
- 95SYN441 M. Poller ; K. Kühlein
Synlet **1995**, 441
- 95TL(36)1341 S.S. Elmorsy
Tetrahedron Lett. **1995**, 36, 1341
- 95TL(36)1443 J.P. Genêt ; A. Linqvist ; E. Blart ; V. Mouriès ; M. Savignac ; M.
Vaultier
Tetrahedron Lett. **1995**, 36, 1443
- 95TL(36)2165 A. Acosta ; P. de la Cruz ; P. De Miguel ; E. Diez-Barra ; A. de la Hoz
; F. Langa ; A. Loupy ; M. Majdoub ; N. Martin ; C. Sanchez ; C.
Seoane
Tetrahedron Lett. **1995**, 36, 2165
- 95TL(36)2191 G.R. Roth ; V. Farina
Tetrahedron Lett. **1995**, 36, 2191
- 95TL(36)3111 R. Rai ; K.B. Aubrecht ; D.B. Collum
Tetrahedron Lett. **1995**, 36, 3111
- 95TL(36)4475 S. Sengupta ; S. Bhattacharyya
Tetrahedron Lett. **1995**, 36, 4475
- 95TL(36)6287 S.K. Kang ; K.Y. Jung ; C.H. Park ; E.Y. Numkoong ; T.H. Kim
Tetrahedron Lett. **1995**, 36, 6287
- 96AG(E)2443 A. Fürstner ; B. Bogdanovic
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1996**, 35, 2443
- 96CA(124)202001r J.J. Kulagowski ; P.P. Leeson ; I.M. Mawer PCT Int. Appl. WO 95 29,
911 9 nov. 1995 ; *Chem. Abstr.* **1996**, 124, 202001r
- 96HC213 J. Dogan ; G. Karminski-Zamola ; D.W. Boykin
Heterocycl. Commun. **1996**, 2, 213
- 96JCS(P1)2591 G.M. Boland ; D.M.X. Donnelly ; J.P. Finet ; M.D. Rea
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1996**, 2591
- 96JHC(33)239 M.H.M. Sharaf ; P.L. Schiff ; A.N. Tackie ; C.H. Phoebe ; G.E. Martin
J. Heterocycl. Chem. **1996**, 33, 239
- 96JOC(61)3398 R.D. Larsen ; E.G. Corley ; A.O. King ; J.D. Carroll ; P. Davis ; T.R.
Verhoeven ; P.J. Reider
J.Org.Chem. **1996**, 61, 3398
- 96MI(3)447 S.E. Gibson ; R.J. Middleton
Contemp. Org. Synth. **1996**, 3, 447
- 96MI(11)835 M.W. Draper ; D.E. Flowers ; W.J. Huster ; J.A. Neidl ; K.D. Harper ;
C.A. Arnould
J. Bone Miner. Res. **1996**, 11, 835
- 96TL(37)1703 K. Cimanga ; T. De Bruyne ; L. Pieters ; M. Claeys ; A. Vlietinck
Tetrahedron Lett. **1996**, 37, 1703
- 96TL(37)2987 K. Nishi ; Y. Narukawa ; H. Onoue
Tetrahedron Lett. **1996**, 37, 2987

- 96T(30)10113 T. Jeffery
Tetrahedron **1996**, 30, 10113
- 96TL(37)3857 S. Darses ; T. Jeffery ; J.P. Genet
Tetrahedron Lett. **1996**, 37, 3857
- 97CR(97)449 A. Nefzi ; J.M. Ostrich ; R.A. Haugten
Chem. Rev. **1997**, 97, 449
- 97JACS(119)5773 J. Jin ; S.M. Weinreb
J. Am. Chem. Soc. **1997**, 119, 5773
- 97JCS(P1)2217 S. Doi ; N. Shirai ; Y. Sato
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1997**, 2217
- 97JOC(62)8024 S. Saito ; S. Oh-tani ; N. Miyaura
J. Org. Chem. **1997**, 62, 8024
- 97JMC(40)2140 K. Negash ; D.E. Nichols ; V.J. Watts ; R.B. Mailman
J. Med. Chem. **1997**, 40, 2140
- 97MI(3)7 T. Aakermann ; S. Gronowitz
Heterocycl. Commun. **1997**, 3, 7
- 97SYN269 A. Diaz-Ortiz ; P. Prieto ; E. Vasquez
Synlett **1997**, 269
- 97SYN445 K. Uchiyama ; Y. Hayashi ; K. Narasaka
Synlett **1997**, 445
- 97SYN603 J. Bergman ; E. Desarbre
Synlett **1997**, 603
- 97SYN1067 G. Timari ; T. Soos ; G. Hayos
Synlett **1997**, 1067
- 97T(53)987 J.Y. Mérour ; A. Mamai ; B. Malapel ; P. Gadonneix
Tetrahedron **1997**, 53, 987
- 97TH1 N. Jarkas
Thèse, Université de Metz, 9 juillet **1997**
- 97TH2 B. Malapel-Andrieu
Thèse, Université d'Orléans, 27 novembre **1997**
- 97TL(38)3841 A. Giroux ; Y.O. Han ; P. Prasit
Tetrahedron Lett. **1997**, 38, 3841
- 97TL(38)6489 G.B. Villeneuve ; T.H. Chan
Tetrahedron Lett. **1997**, 38, 6489
- 98MI149 G. Dyker ; J. Körning ; W. Stirner
Eur. J. Org. Chem. **1998**, 149

Abréviations et acronymes

tBu	tertiobutyle
cat.	catalytique
conc.	concentré
Eb.	point d'ébullition
éq.	équivalent(s)
P.F.	point de fusion
t.amb.	température ambiante
Δ	reflux
AcOH	acide acétique
Ac ₂ O	anhydride acétique
AcONa	acétate de sodium
APP	acide polyphosphorique
APTS	acide paratoluènesulfonique
Ar.	cycle aromatique
DMAC	diméthylacétamide
DME	diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
EtONa	éthanoate de sodium
Hal	halogénure
Het.	hétérocycle
MeOH	méthanol
NBS	N-bromosuccinimide
NMP	N-méthylpyrrolidine
PhH	benzène
THF	tétrahydrofurane
TMEDA	N, N, N', N'-tetraméthyléthylènediamine