

Etude RMN¹H et radiocristallographique de la stéréochimie de 3-aryl-9b-hydroxy-1,3,3a,9b-tétrahydro-4H-thiéno[3,4-c]benzo[e]pyrane-1-carboxylates d'éthyle. Configuration et conformation

M. ALHASSAN, J. F. ROBERT* et A. XICLUNA

Equipe de Chimie thérapeutique, UFR des Sciences Médicales et Pharmaceutiques, Place St. Jacques,
25030 Besancon Cédex, France

et

J. E. OMBETTA

Laboratoire de Chimie organique, UFR des Sciences Pharmaceutiques, 2 bis bd Tonnelé,
37032 Tours Cédex, France

et

R. MERCIER

Laboratoire d'Electrochimie du Solide, URA 436, UFR des Sciences et Techniques, La Bouloie,
25030 Besancon Cédex, France

et

B. LAUDE

Equipe de Chimie organique, organométallique et macromoléculaire, UFR des Sciences et Techniques,
La Bouloie, 25030 Besancon Cédex, France

(Received 7 June 1992; in final form 4 October 1992; accepted 8 October 1992)

Résumé—La condensation entre le mercaptoacétate d'éthyle et plusieurs 3-arylidènechroman-4-ones donne naissance aux 3-aryl-9b-hydroxy-1,3,3a,9b-tétrahydro-4H-thiéno[3,4-c]benzo[e]pyrane-1-carboxylates d'éthyle correspondants. Malgré la présence de quatre centres d'asymétrie, un seul diastéréoisomère est obtenu. Par une étude spectrométrique de RMN du proton, on identifie l'isomère et on en précise la configuration et la conformation.

Les cycles tétrahydrothiophène et dihydropyrane sont en conformation demi chaise et présentent une fusion *cis*, plaçant ainsi l'hydroxyle en 9b et le groupe phényle en 3 dans une disposition *cis* et occupant respectivement une position équatoriale et pseudoéquatoriale. Le groupe ester, également en *cis* de l'hydroxyle, est engagé dans une liaison hydrogène intramoléculaire avec ce dernier. La présence d'un substituant en *ortho* du phényle, notamment un chlore, provoque une importante rotation du phényle comme le montre la diffraction aux rayons X. Une étude comparative entre les données RMN et cristallographiques permet de confirmer le maintien de la conformation lorsqu'on passe de l'état solide à l'état dissous.

Abstract—The reaction of ethyl mercaptoacetate with some 3-arylidene-4-chromanones yields the corresponding ethyl 3-aryl-9b-hydroxy-1,3,3a,9b-tetrahydro-4H-thieno[3,4-c]benzo[e]pyrane-1-carboxylates. In spite of the presence of four chirality centers, the reaction is diastereospecific and gives a single diastereoisomer whose configuration and conformation were specified by its PMR data.

The *cis*-fused tetrahydrothiophenic and dihydropyranic cycles lie in half-chair conformation. The 9b-hydroxyl and the 3-aryl groups are in a *cis* equatorial and pseudo-equatorial disposition. The ester group, also *cis* with the hydroxyl group, presents a hydrogen bond with the hydroxyl. In the presence of an *ortho*-substituent at the phenyl group (particularly a chlorine atom), this phenyl group undergoes a notable rotation as is pointed out by a radiocristallographic study. A comparative study between the NMR and radiocristallographic data allows the confirmation of the maintenance of the same conformation in solid and dissolved states.

INTRODUCTION

LA CONDENSATION d'esters mercaptoacétiques sur des systèmes carbonylés, α,β -éthyléniques s'avèrent un procédé particulièrement intéressant pour obtenir, en une seule étape, des composés possédant une structure thiophénique éventuellement réduite. Ainsi, plusieurs d'entre nous ont obtenu des 3,5-diaryl-3-hydroxytétrahydrothiophène-2-

* Author to whom correspondence should be addressed.

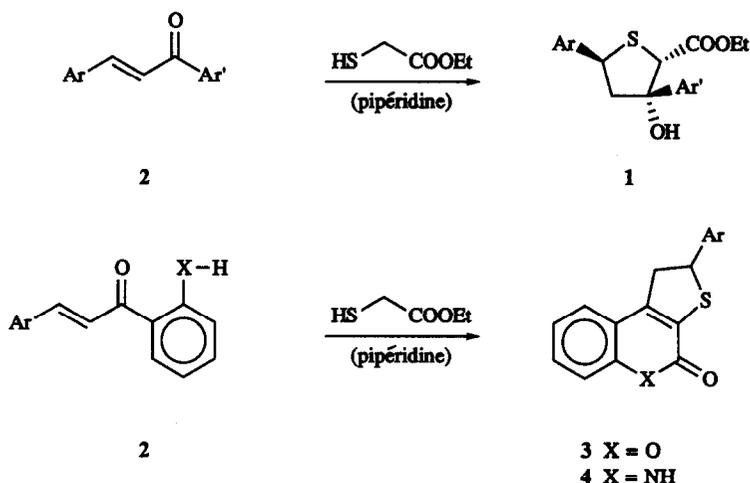


Schéma 1.

carboxylates d'éthyle **1** à partir de chalcones diversement substituées **2** et du mercaptoacétate d'éthyle [1]. La stéréochimie de ces tétrahydrothiophènes a été confirmée [2], contrairement aux observations de TILAK *et col.* [3, 4] qui avaient précédemment étudié cette réaction. Si les chalcones possèdent un groupement hydroxylé ou aminé en *ortho* du phényle voisin du carbonyle, on observe une cyclisation complémentaire par transestérification ou transacylation, suivie d'une déshydratation qui conduit directement à des 2-aryl-1,2-dihydro-4*H*-thiéno[2,3-*c*]benzo[*e*]pyran-4-ones **3** [5, 6] ou à des 2-aryl-1,2,4,5-tétrahydrothiéno[2,3-*c*]quinoléin-4-ones **4** [7].

Devant l'intérêt pharmacologique de ces différents composés thiénocondensés qui révèlent notamment une action antalgique de type antipyrétique pour les composés **3** [5], nous avons voulu préparer d'autres dérivés de nature thiénocondensé présentant un enchaînement de cycle différent. Ainsi, des essais préliminaires ont montré qu'à partir de la 3-benzylidènechroman-4-one **5**, dans laquelle on retrouve le motif des chalcones, il était possible d'obtenir directement le 9*b*-hydroxy-3-phényl-1,3,3*a*,9*b*-tétrahydro-4*H*-thiéno[3,4-*c*]benzo[*e*]pyrane-1-carboxylate d'éthyle **6**, doué d'une action vasodilatatrice cérébrale [8].

Nous nous proposons de reprendre cette étude en préparant plusieurs thiénocondensés **6**, substitués sur le phényle en 3, et d'en réaliser l'étude structurale car ils présentent quatre centres d'asymétrie. Pour ce faire, nous nous appuyerons sur les données RMN du proton à haut champ (200 MHz) et sur la diffraction des rayons X pour deux d'entre eux (**6a** et **6b**).

EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil Totoli Büchi 510. Les spectres IR ont été réalisés sur un appareil Brüker IFS 45 WHR après compression en pastille de KBr à 5% ou en solution dans le tétrachlorure de carbone pour l'effet de dilution. Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur un spectromètre Brüker Spectrospin AC 200 (200 MHz) en solution à 10% dans le deutériochloroforme. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm en prenant le TMS comme référence interne.

Synthèse des 3-benzylidènechroman-4-ones **5**

On dissout 0,02 mole de 4-chromanone et 0,02 mole de benzaldéhyde dans 30 mL d'acide acétique. Après addition goutte à goutte de 15 mL d'acide sulfurique, on maintient l'agitation pendant 24 h environ. Le précipité obtenu est isolé par filtration et recristallisé de l'éthanol. **5a** (R=H): *Rdt*: 70%, *F*[°]C: 125–127 (17); **5b** (R=o.Cl): *Rdt*: 80%, *F*[°]C: 115–117;

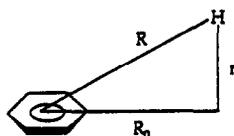


Schéma 2.

5c (R = p.Cl): Rdt: 80%, F°C: 175–177 (18); **5d** (R = p.NO₂): Rdt: 70%, F°C: 225–227 (18, 19); **5e** (R = o.CH₃): Rdt: 60%, F°C: 70–72 (18); **5f** (R = p.CH₃): Rdt: 60%, F°C: 120–122 (20).

Synthèse des thiénobenzopyranes 6a (R = H), **6b** (R = o.Cl), **6d** (R = p.NO₂), **6e** (R = o.CH₃)

On dissout 0,01 mole de 3-benzylidènechroman-4-one **5** dans 50 mL de benzène et on ajoute 0,02 mole (2,4 mL) de mercaptoacétate d'éthyle et 1 mL de pipéridine. Ce mélange est porté à reflux pendant 12 h. Après refroidissement, la solution est lavée 3 fois par 10 mL d'acide chlorhydrique 6N afin d'éliminer la pipéridine. La phase benzénique est ensuite lavée plusieurs fois par environ 30 mL d'eau distillée, jusqu'à neutralité des eaux de lavage, puis séchée sur sulfate de sodium anhydre et filtrée. Le benzène est chassé par distillation sous pression réduite. Le résidu huileux est repris par de l'éthanol et porté quelques minutes à reflux. Par refroidissement, il se forme un précipité cristallin que l'on recristallise de l'éthanol.

Synthèse du thiénobenzopyrane 6f (R = p.CH₃)

Il est nécessaire de maintenir l'ébullition à reflux dans le benzène pendant plus de 48 h. La fin du protocole est identique à celui décrit pour les autres composés.

Synthèse du thiénobenzopyrane 6c (R = p.Cl)

Après 12 h d'ébullition à reflux dans le benzène, on procède à une chromatographie sur colonne d'alumine (Merck 0,063–0,200 mm) en suivant la composition des éluants par chromatographie sur couche mince (gel de silice merck F₂₅₄). L'éluant par le mélange éther de pétrole-chloroforme (80/20) libère successivement la benzylidènechromanone, l'adduit de Michael et enfin **6c**. Les fractions contenant **6c** sont réunies et concentrées sous pression réduite. Le résidu repris par de l'éthanol à reflux abandonne après plusieurs jours des cristaux de **6c**.

Détermination des incréments selon JOHNSON et BOVEY [9]

A l'aide des coordonnées cristallographiques, il est possible de déterminer la distance R séparant le proton du milieu du phényle et la hauteur r de ce même proton par rapport au plan du phényle. On parvient ainsi à R₀, distance séparant le centre du phényle au pied de la hauteur r comme il est indiqué dans le Schéma 2. R₀ et r sont ensuite convertis en coordonnées sphériques correspondantes: $\rho = R_0/1,39$ et $z = r/1,39$. A chaque valeur de ρ et z correspond un incrément déterminé à l'aide des abaques de BOVEY [9(b)]. Si l'incrément est positif, on l'ajoute au déplacement chimique expérimental du proton étudié pour obtenir le déplacement théorique de ce même proton en l'absence du phényle. Si le signe de l'incrément est négatif, on le soustrait du déplacement expérimental.

SYNTHÈSE

Les différentes 3-benzylidènechroman-4-ones **5**, obtenues selon une réaction d'aldolisation–crotonisation acidocatalysée à partir de la chromanone et du benzaldéhyde approprié, sont opposées à un excès de mercaptoacétate d'éthyle en présence de pipéridine dans le benzène à reflux pendant plusieurs heures, reprenant ainsi le protocole mis au point par OMBETTA *et col.* [8]. Après élimination du catalyseur et recristallisation de l'éthanol, on isole, avec des rendements variables selon la nature et la position des

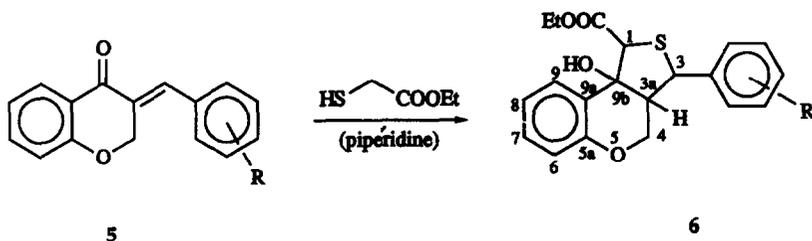


Schéma 3.

Tableau 1. Caractéristiques des thiénobenzopyranes 6

Composé	R	Rdt %	F (°C)	Formule†	M _r
6a	H	50	125–127	C ₂₀ H ₂₀ O ₃ S	340
6b	2-Cl	45	150–152	C ₂₀ H ₁₉ ClO ₃ S	374, 5
6c	4-Cl	30	110–112	C ₂₀ H ₁₉ ClO ₃ S	374, 5
6d	4-NO ₂	55	130–132	C ₂₀ H ₁₉ NO ₅ S	385
6e	2-Me	40	140–142	C ₂₁ H ₂₂ O ₃ S	354
6f	4-Me	60	120–122	C ₂₁ H ₂₂ O ₃ S	354

* Rendement calculé à partir de la 3-benzylidènechromanone correspondante.

† Les analyses élémentaires (CHNCl) ont donné des résultats corrects à 0,4% près.

substituants, les thiénobenzopyranes 6 dont les caractéristiques sont reportées dans le Tableau 1.

ETUDE SPECTROMÉTRIQUE

Infra rouge

Les principales vibrations identifiées sont consignées dans le Tableau 2.

On remarque que la vibration $\nu(\text{OH})$, relativement basse, est comparable à celle observée dans le cas de thiophènes 1 dont la vibration $\nu(\text{OH}) \approx 3450 \text{ cm}^{-1}$ correspond à l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire avec l'un des atomes d'oxygène du groupement éthoxycarboxyle en 2 [2]. Il est fort probable que nous ayons le même phénomène dans le cas présent, ce qui milite en faveur d'une position cis de ces deux groupements. Afin de le vérifier, nous avons réalisé un effet de dilution en spectrométrie IR de 6a dans le tétrachlorure de carbone à des concentrations de 6×10^{-3} , 3×10^{-3} et $1,5 \times 10^{-3}$ mole par litre. On n'observe pas de déplacement de la vibration $\nu(\text{OH})$, ni l'apparition d'une autre dans cette même région.

Tableau 2. Caractéristiques IR des thiénobenzopyranes 6

Composé	R	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}-\text{O})$	$\nu(\text{C}-\text{S})$	$\nu(\text{OH})$
6a	H	1711	1056	756	3471
6b	2-Cl	1699	1019	765	3422
6c	4-Cl	1713	1016	770	3462
6d	4-NO ₂	1734	1018	760	3491
6e	2-Me	1730	1053	753	3518
6f	4-Me	1708	1049	768	3452

Tableau 3. Paramètres PMR des composés **6** dans le deutériochloroforme [δ (ppm), J (Hz)]

R	CH ₃	CH ₂	H ₁	H ₃	H _{3a}	H ₄	H _{4'}	OH	Ar
6a H	1,40 (t) $J=7,2$	4,38 (q) $J=7,2$	4,45 (s)	4,44 (d) $JH_3H_{3a}=10,4$	3,10 (d.d.d.) $JH_{3a}H_3=10,4$ $JH_{3a}H_4=2,1$ $JH_{3a}H_{4'}=2$	4,23 (d.d.) $JH_4H_{4'}=-11,5$ $JH_4H_{3a}=2,1$	4,05 (d.d.) $JH_{4'}H_4=-11,5$ $JH_{4'}H_{3a}=2$	3,55 (s)	7-7,70(m)
6b o.Cl	1,39 $J=7,2$	4,36 $J=7,2$	4,47	5,14 $JH_3H_{3a}=9,7$	3,15 $JH_{3a}H_3=9,7$ $JH_{3a}H_4=2,3$ $JH_{3a}H_{4'}=2,5$	4,26 $JH_4H_{4'}=-11,6$ $JH_4H_{3a}=2,3$	4,11 $JH_{4'}H_4=-11,6$ $JH_{4'}H_{3a}=2,5$	3,60	6,95-8,05
6c p.Cl	1,40 $J=7,1$	4,37 $J=7,1$	4,44	4,41 $JH_3H_{3a}=10,3$	3,05 $JH_{3a}H_3=10,3$ $JH_{3a}H_4=2$ $JH_{3a}H_{4'}=2$	4,21 $JH_4H_{4'}=-11,6$ $JH_4H_{3a}=2$	4,02 $JH_{4'}H_4=-11,6$ $JH_{4'}H_{3a}=2$	3,47	6,90-7,60
6d p.NO ₂	1,40 $J=7,1$	4,38 $J=7,1$	4,48	4,52 $JH_3H_{3a}=10,2$	3,12 $JH_{3a}H_3=10,2$ $JH_{3a}H_4=2,1$ $JH_3H_{4'}=2,1$	4,23 $JH_4H_{4'}=-11,7$ $JH_4H_{3a}=2,1$	4,01 $JH_{4'}H_4=-11,7$ $JH_{4'}H_{3a}=2,1$	3,40	7-8,30
6e o.CH ₃	1,37 $J=7,1$	4,35 $J=7,1$	4,46	4,79 $JH_3H_{3a}=10,6$	3,13 $JH_{3a}H_3=10,6$ $JH_{3a}H_4=2,1$ $JH_{3a}H_{4'}=2,2$	4,20 $JH_4H_{4'}=-11,6$ $JH_4H_{3a}=2,1$	3,95 $JH_{4'}H_4=-11,6$ $JH_{4'}H_{3a}=2,2$	3,62	6,90-7,95
6f p.CH ₃	1,38 $J=7,1$	4,35 $J=7,1$	4,42	4,39 $JH_3H_{3a}=10,4$	3,05 $JH_{3a}H_3=10,4$ $JH_{3a}H_4=2,1$ $JH_{3a}H_{4'}=2$	4,19 $JH_4H_{4'}=-11,5$ $JH_4H_{3a}=2,1$	4,03 $JH_{4'}H_4=-11,5$ $JH_{4'}H_{3a}=2$	3,59	6,90-7,60

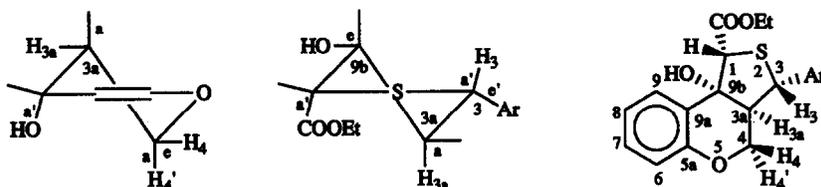


Schéma 4.

RMN du proton

Les différents paramètres, identifiés lors de l'enregistrement des spectres dans le deutériochloroforme, sont reportés dans le Tableau 3.

L'attribution des déplacements chimiques est effectuée sans ambiguïté, étant donné l'aspect des signaux, et les constantes de couplage sont accessibles directement. Nous l'avons vérifié en comparant le spectre expérimental de l'un des composés (**6e**) avec un spectre simulé à l'aide du programme NMRSIM.

Il est possible de déterminer la configuration relative au niveau des atomes de carbone 1, 3, 3a et 9b en tenant compte des valeurs des constantes de couplage et des conformations privilégiées que peuvent prendre le dihydrobenzopyrane [10, 11] et le tétrahydrothiophène [12]. Ainsi $^3JH_{3a}H_4$ et $^3JH_{3a}H_{4'}$ sont pratiquement identiques et compatibles avec une position équatoriale de H_{3a} au niveau du dihydropyrane en conformation demi-chaise. La fusion entre ce dernier et le tétrahydrothiophène ne peut donc être que *cis*. $^3JH_3H_{3a}$, étant voisin de 10 Hz, implique une position *trans* axiale-pseudoxiale, plaçant le phényle en 3 du même côté que H_{3a}. La fusion *cis* des deux hétérocycles et les observations en spectroscopie IR sont en faveur d'une position également *cis* de l'OH et du reste COOEt *vis-à-vis* du H_{3a}.

Enfin, le proton porté par le carbone 4 qui résonne vers les champs forts doit se situer en *cis* du phényle comme il est couramment admis [13] et nous le nommerons H_{4'}. La stéréochimie des composés **6** peut être représentée selon le Schéma 4 et la confirmation sera apportée par une étude radiocristallographique.

L'influence des substituants en *para* du phényle ne provoque pas de modifications significatives des données RMN. En revanche, il n'en est pas de même lorsqu'ils sont en

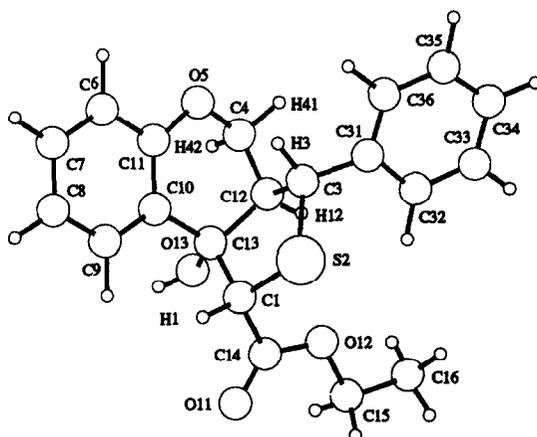
Tableau 4. Paramètres cristallographiques des composés 6a et 6b

	6a	6b
Formule	C ₂₀ H ₂₀ O ₄ S	C ₂₀ H ₁₉ O ₄ SCl
Système	Triclinique	Monoclinique
Maille primitive	<i>a</i> : 9,924(2) Å <i>b</i> : 11,030(2) Å <i>c</i> : 8,254(3) Å <i>v</i> : 871,34 Å ³ <i>α</i> : 104°, 53(2) <i>β</i> : 93°, 25(2) <i>γ</i> : 85°, 63(2)	<i>a</i> : 9,053(1) Å <i>b</i> : 16,22(1) Å <i>c</i> : 12,465(2) Å <i>v</i> : 1829,6 Å ³ <i>α</i> : 90°, 00(0) <i>β</i> : 91°, 80(1) <i>γ</i> : 90°, 00(0)
Groupe d'espace	<i>P</i> ₁ ⁻	<i>P</i> 21 <i>C</i>
<i>Z</i>	2	4
Coefficient d'absorption	17,23 cm ⁻¹	3,0 cm ⁻¹
Mesure	<i>λ</i> _a : CuKα = 1,542 Å 1 < <i>θ</i> < 73° -12 < <i>h</i> < 12 -13 < <i>k</i> < 13 0 < <i>l</i> < 10	<i>λ</i> _a : MoKα = 0,71069 Å <i>θ</i> < 30° 0 < <i>h</i> < 12 0 < <i>k</i> < 12 -17 < <i>l</i> < 17
Affinement	3742 mesures totales 2766 réflexions utilisées	5913 mesures totales 3369 réflexions utilisées
Paramètres affinés	376	195
Reliabilité	<i>R</i> : 0,069 <i>R</i> _w : 0,067	<i>R</i> : 0,037 <i>R</i> _w : 0,038

ortho, notamment *vis-à-vis* de H₃. En effet, lorsque R est un *ortho*-chloro, on note un déblindage de 0,7 ppm pour H₃ et un abaissement de 0,7 Hz de ³JH₃H_{3a}. Ces variations sont moins importantes lorsque R est un *ortho*-méthyle puisque le déblindage de H₃ n'est que de 0,35 ppm et la variation de ³JH₃H_{3a} se traduit par une augmentation de 0,2 Hz. Ces modifications doivent résulter d'un changement de conformation, essentiellement *vis-à-vis* de la position du phényle par rapport à l'ensemble tricyclique. On peut proposer une rotation qui place le phényle en une position moins encombrée qui éloigne H₃ du cône de blindage. Aussi, nous avons soumis 6a et 6b à une étude radiocristallographique afin de mieux appréhender ces modifications conformationnelles.

Etude radiocristallographique

Le Tableau 4 présente les principaux paramètres cristallographiques des deux composés, dont les représentations sont illustrées à l'aide du programme SHELX S 86 [14] par les Figs 1 et 2.

Fig. 1. Structure cristallographique de 6a. C₂₀H₄₀O₄S.

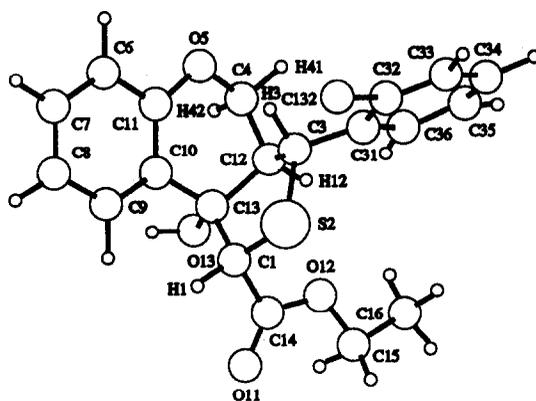
Fig. 2 Structure cristallographique de 6b. C₂₀H₁₉O₄ClS.

Tableau 5. Distances interatomiques (Å) et angles (°)

	6a	6b		6a	6b
<i>Tétrahydrothiophène</i>					
C ₁ -S	1,807(4)	1,81(2)	C ₁ -S-C ₃	95,1(2)	95,1(1)
S-C ₃	1,874(4)	1,85(2)	S-C ₅ -C ₁₂	105,7(2)	105,8(2)
C ₃ -C ₁₂	1,521(5)	1,53(2)	C ₃ -C ₁₂ -C ₁₃	108,9(3)	107,3(1)
C ₁₂ -C ₁₃	1,533(5)	1,54(2)	C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁	106,0(3)	106,2(1)
C ₁₃ -C ₁	1,559(4)	1,55(2)	C ₁₃ -C ₁ -S	107,5(3)	105,8(1)
<i>Dihydropyrane</i>					
C ₁₂ -C ₄	1,520(5)	1,52(2)	C ₁₂ -C ₄ -O ₅	111,1(3)	111,5(2)
C ₄ -O ₅	1,439(5)	1,44(2)	C ₄ -O ₅ -C ₁₁	115,6(3)	116,6(1)
C ₁₁ -C ₁₀	1,399(6)	1,40(2)	O ₅ -C ₁₁ -C ₁₀	124,0(4)	123,5(2)
C ₁₀ -C ₁₃	1,514(5)	1,52(2)	C ₁₁ -C ₁₀ -C ₁₃	120,3(4)	120,7(1)
C ₁₁ -O ₅	1,398(5)	1,40(2)	C ₁₀ -C ₁₃ -C ₁₂	110,4(3)	109,4(1)
			C ₁₃ -C ₁₂ -C ₁₄	109,3(3)	108,9(1)
<i>Benzo</i>					
C ₆ -C ₇	1,376(7)	1,38(3)	C ₆ -C ₇ -C ₉	120,0(5)	120,9(2)
C ₇ -C ₈	1,388(7)	1,38(3)	C ₇ -C ₈ -C ₉	119,6(5)	119,1(2)
C ₈ -C ₉	1,383(6)	1,40(3)	C ₈ -C ₉ -C ₁₀	122,0(5)	121,6(2)
C ₉ -C ₁₀	1,388(6)	1,40(2)	C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	117,8(4)	117,8(2)
C ₁₀ -C ₁₁	1,399(6)	1,40(2)	C ₁₀ -C ₁₁ -C ₆	120,4(4)	120,7(2)
C ₁₁ -C ₆	1,404(6)	1,40(3)	C ₁₁ -C ₆ -C ₇	120,2(5)	119,8(2)
<i>Phényle</i>					
C ₃ -C ₃₁	1,509(5)	1,51(2)	C ₃₁ -C ₃₂ -C ₃₃	120,7(4)	122,8(2)
C ₃₁ -C ₃₂	1,383(5)	1,40(3)	C ₃₂ -C ₃₃ -C ₃₄	120,6(4)	118,8(2)
C ₃₂ -C ₃₃	1,383(6)	1,38(3)	C ₃₃ -C ₃₄ -C ₃₅	118,9(4)	120,6(2)
C ₃₃ -C ₃₄	1,382(6)	1,38(4)	C ₃₄ -C ₃₅ -C ₃₆	120,6(4)	119,9(2)
C ₃₄ -C ₃₅	1,373(6)	1,37(4)	C ₃₅ -C ₃₆ -C ₃₁	120,9(4)	121,5(2)
C ₃₅ -C ₃₆	1,381(6)	1,39(4)	C ₃₆ -C ₃₁ -C ₃₂	118,1(4)	116,4(2)
C ₃₆ -C ₃₁	1,389(5)	1,40(3)	C ₃₁ -C ₃₂ -Cl ₃₂	—	119,0(2)
C ₃₂ -Cl ₃₂	—	1,75(3)	C ₃₃ -C ₃₂ -Cl ₃₂	—	118,1(2)
<i>Ethoxycarbonyle</i>					
C ₁ -C ₁₄	1,516(6)	1,52(2)	C ₁ -C ₁₄ -O ₁	122,6(4)	121,8(1)
C ₄ -O ₁₁	1,210(5)	1,21(2)	O ₁₁ -C ₁₄ -O ₁₂	123,1(4)	123,6(2)
C ₁₄ -O ₁₂	1,321(5)	1,36(2)	C ₁ -C ₁₄ -O ₁₂	114,3(5)	114,5(1)
O ₁₂ -C ₁₅	1,455(5)	1,47(2)	C ₁₄ -O ₁₂ -C ₁₅	116,6(4)	115,7(1)
C ₁₅ -C ₁₆	1,441(8)	1,50(4)	O ₁₂ -C ₁₅ -C ₁₆	109,0(5)	106,9(2)

Les distances interatomiques et les angles sont colligés dans le Tableau 5 et la définition des différents plans dans le Tableau 6.

On constate, au niveau des distances interatomiques et des angles, que l'introduction de l'atome de chlore provoque quelques modifications, avec notamment un léger

Tableau 6. Définition des plans

Atomes définissant le plan		Atomes en dehors du plan	
(π_1 tétrahydrothiophène)			
	6a	6b	
C ₁	0	0	C ₁₂ -0,336(3) -0,261(2)
S ₂	0	0	O ₁₃ -0,378(3) -0,095(2)
C ₃	0	0	C ₁₀ 1,779(3) 1,924(2)
			H ₁₂ -1,412(3) -1,327(2)
			C ₄ 0,176(3) 0,315(2)
			H ₁ 0,784(3) 0,694(2)
			C ₁₄ -1,285(3) -1,322(2)
			H ₃ 0,966(3) 0,942(2)
			C ₃₁ -0,940(3) -0,939(2)
			C ₁₃ 0,294(3) 0,417(2)
(π_2 dihydropyrane)			
C ₆	0,030(3)	0,028(2)	C ₁₂ 0,396(3) 0,507(2)
C ₇	0,020(3)	0,028(2)	H ₁₂ 0,147(3) 0,334(2)
C ₈	-0,034(3)	-0,011(2)	C ₄ -0,386(3) -0,268(2)
C ₉	-0,013(3)	-0,027(2)	O ₁₃ -1,277(3) -1,273(2)
C ₁₀	0,009(3)	0,002(2)	H ₄₂ -1,443(3) -1,323(2)
C ₁₁	0,005(3)	-0,002(2)	H ₄₁ 0,165(3) 0,031(2)
C ₁₃	0,024(3)	0,025(2)	
O ₅	-0,040(3)	-0,018(1)	
(π_3 phényle)			
C ₃₁	0,004(3)	0,003(2)	C ₁₂ -0,041(1)
C ₃₂	-0,005(3)	-0,002(2)	
C ₃₃	0,002(3)	-0,002(3)	
C ₃₄	-0,001(3)	0,004(3)	
C ₃₅	-0,002(3)	0,001(3)	
C ₃₆	0,001(3)	-0,006(3)	
(π_4 éthoxycarbonyle)			
C ₁	0,001(3)	0,001(2)	C ₁₅ 0,067(3) 0,016(2)
C ₁₄	-0,005(3)	-0,002(2)	C ₁₆ 0,056(3) -0,170(3)
O ₁₁	0,002(3)	0,001(2)	
O ₁₂	0,002(3)	0,001(2)	

allongement des liaisons C₃₁-C₃₂ et C₃₁-C₃₆ et un accroissement de 2° de l'angle C₃₁-C₃₂-C₃₃, concomitant avec une diminution du même ordre de C₃₂-C₃₃-C₃₄ et de C₃₆-C₃₁-C₃₂. Comme nous le supposons la présence de ce substituant apporte des modifications conformationnelles consécutives à d'importantes contraintes stériques.

La lecture du Tableau 6 confirme la conformation demi-chaîse du cycle tétrahydrothiophène. Si l'on prend comme plan de référence le plan π_1 formé par les trois atomes C₁, S et C₃, C₁₂ et C₁₃ sont situés respectivement en-dessous et au-dessus de ce plan. Il en résulte une position axiale de H₁₂ (H_{3a} en nomenclature chimique) et pseudoaxiale de H₃, illustrée par la constante de couplage élevée: 10,4 Hz pour 6a et 9,7 pour 6b. L'angle dièdre correspondant est en parfait accord avec ces valeurs puisqu'il est voisin de 150° (cf. Tableau 8). La chaîne ester en 1 occupe une position pseudoaxiale (C₁₄ est à une distance de près de 1,3 Å du plan π_1), du même côté que l'hydroxyle en 9b, pratiquement équatorial. Cette disposition confirme l'attribution que nous avons faite précédemment. Le phényle en 3 occupe une position pseudoéquatoriale plus dégagée. L'ensemble de ces substituants se trouve donc en *cis* les uns par rapport aux autres comme nous l'avons indiqué à l'aide des seules données spectrométriques. Les deux hétérocycles présentent une fusion *cis* avec un angle très marqué entre eux puisqu'il est proche de 80°. L'introduction du chlore accentue d'ailleurs cette orthogonalité (cf. Tableau 7).

Le cycle dihydrobenzopyrane présente également une conformation demi-chaîse avec C₁₂ au-dessus du plan et C₄ en-dessous. De ce fait H₄₂ (H_{4'}) occupe une position pratiquement axiale et H₄₁ (H₄) une position équatoriale. Cette forme demi-chaîse est

Tableau 7. Angles dièdres entre les différents plans

		6a	6b
Tétrahydrothiophène (π_1)	Dihydrobenzopyrane (π_2)	81,6(1)	89,9(1)
Tétrahydrothiophène (π_1)	Ethoxycarbone (π_4)	90,3(2)	82,2(1)
Tétrahydrothiophène (π_1)	Phényle (π_3)	97,3(1)	62,4(1)
Dihydrobenzopyrane (π_2)	Ethoxycarbone (π_4)	21,9(1)	16,5(1)
Dihydrobenzopyrane (π_2)	Phényle (π_3)	22,8(1)	66,2(1)
Phényle (π_3)	Ethoxycarbone (π_4)	8,4(1)	49,7(2)

Tableau 8. Angles de torsion et constantes de couplage

Protons	Angles (°)		J (Hz)	
	6a	6b	6a	6b
H ₅ -H ₄₁ (H ₄)	-143,12	-142,91	—	—
H ₅ -H ₄₂ (H _{4'})	90,53	89,69	—	—
H ₁₂ (H _{3a})-H ₄₁ (H ₄)	63,32	64,15	2,1	2,3
H ₁₂ (H _{3a})-H ₄₂ (H _{4'})	-56,22	-55,22	2,0	2,5
H ₅ -H ₁₂ (H _{3a})	154,84	150,00	10,4	9,7

l'objet d'un gauchissement net lors de l'introduction du chlore en *ortho*, puisque C₁₂ devient davantage au-dessus du plan, ce qui rapproche C₄ de ce même plan. Toutefois, les valeurs des angles dièdres entre H₁₂ (H_{3a}) et les deux protons en 4 ne sont pas modifiées et demeurent en accord avec les constantes de couplage observées voisines de 2-2,5 Hz. On vérifie également que H₄₂ est en *cis* de H₁₂ (H_{3a}) et du phényle, correspondant bien à H₄, qui résonne vers les champs forts selon l'attribution faite par RMN.

La chaîne éthoxycarbone se présente en zig zag, conformément à ce qui est habituellement observé. Toutefois, dans le cas de 6b, on remarque une position différente au niveau de l'éthyle qui subit une torsion. La lecture du Tableau 7 indique une importante modification de l'angle dièdre entre le plan π_4 de la chaîne ester et celui (π_3) du phényle, illustrant une interaction due à un encombrement stérique. Celui-ci se répercute d'ailleurs sur les valeurs des angles entre π_3 et les deux hétérocycles. Ainsi le phényle qui occupait une position proche de la coplanarité avec le dihydrobenzopyrane subit une rotation nette. Celle-ci se traduit aussi par un éloignement de l'orthogonalité avec le tétrahydrothiophène telle qu'elle se présente pour 6a. On comprend alors pourquoi H₃ peut subir le déblindage observé de 0,7 ppm dans le cas de 6b puisqu'il est davantage dans le plan du phényle. Il se peut par ailleurs qu'une liaison hydrogène intervienne entre ce même proton et le chlore du fait de la faible distance qui les sépare, provoquant ainsi cet important déblindage.

Il nous paraît intéressant d'essayer de quantifier l'anisotropie du phényle en ayant recours aux incréments de JOHNSON et BOVEY [9]. A partir des coordonnées cristallographiques, à l'aide du programme PARTS [15], on calcule les incréments σ affectés de leur signe qui conduisent à la détermination du déplacement théorique des protons H_{3a}, H₄ et H_{4'} que l'on devrait observer en l'absence du phényle (cf. partie expérimentale et Tableau 9).

On note *vis-à-vis* de H_{4'} en *cis* du phényle un incrément plus marqué que pour H₄, correspondant bien à l'effet de blindage apporté par le cycle aromatique. Ceci conforte donc l'attribution que nous avons faite. Dans le cas du dérivé *ortho*-chloré, on observe même un incrément négatif *vis-à-vis* de H₄ en *trans*.

On attendait des valeurs voisines pour H₄ et H_{4'} quel que soit le composé étudié. Or, si cela est vérifié pour 6b, il n'en est pas de même pour 6a puisque l'on observe, non

Tableau 9. Incrément de JOHNSON et BOVEY [14]

Protons	6a		6b	
	σ	δ théorique	σ	δ théorique
H ₄₁ (H ₄)	+0,08	4,31	-0,09	4,17
H ₄₂ (H _{4'})	+0,38	4,43	+0,06	4,17
H ₁₂ (H _{3a})	-0,28	2,82	-0,50	2,65

seulement une différence d'environ 0,1 ppm entre H₄ et H_{4'}, mais aussi un écart de près de 0,2 ppm par rapport aux valeurs trouvées pour ces mêmes protons dans le composé chloré 6b. La différence entre H₄ et H_{4'} pour 6a peut provenir d'une légère modification conformationnelle lorsque l'on est en solution dans le deutériochloroforme, toutefois l'écart n'est pas excessif et peut être acceptable. En revanche, la différence de 0,2 ppm entre les valeurs théoriques des protons en 4 de 6a par rapport à 6b doit provenir de l'anisotropie du chlore dont nous n'avons pas tenu compte dans notre approche et que l'on peut évaluer à 0,2 ppm. Une confirmation de cette hypothèse est apportée par l'examen des valeurs calculées pour H_{3a} qui présentent une différence de 0,17 ppm en faveur du produit chloré.

Enfin, on observe un incrément toujours négatif pour H_{3a}, ce qui traduit un effet paramagnétique du phényle. Ceci est quelque peu surprenant, puisqu'il est couramment admis que dans des hétérocycles pentaatomiques le proton situé en *cis* d'un phényle sur le carbone voisin subit une anisotropie diamagnétique car plus proche du cône de blindage [13].

Mais, nous avons précédemment mentionné que le plan du phényle doit se trouver en une position telle que H_{3a}, de même que H₃, devaient se trouver assez proche de celui-ci, échappant ainsi à l'effet du cône de blindage. Ceci est d'ailleurs très net dans le cas de 6b. Cette constatation illustre l'intérêt de connaître les distances entre un proton et le centre d'anisotropie afin d'attribuer sans ambiguïté les déplacements chimiques comme nous avons déjà été amené à le faire dans d'autres séries [16].

CONCLUSION

Cette étude a donc permis de préciser la structure d'une nouvelle série de thiénobenzopyranes. Il est remarquable que la synthèse conduit à seul des huit diastéréoisomères possibles étant donné l'existence de quatre centres d'asymétrie. Les données RMN permettent d'appréhender la stéréochimie dont la confirmation est apportée par une étude radiocristallographique. La présence d'un substituant en *ortho* du phényle et plus particulièrement celle d'un chlore induit des modifications conformationnelles. Afin d'échapper à des contraintes stériques, le phényle occupe une position plus dégagée repoussant les substituants voisins, notamment la chaîne éthoxycarbonyle. On note que les répercussions de ces modifications sont en accord avec les paramètres RMN, ce qui permet de proposer le maintien de la conformation lorsque l'on passe de l'état solide en solution, phénomène couramment observé.

Remerciements—Les auteurs sont reconnaissants à Mr Piotto de la Société Brüker d'avoir réalisé le spectre simulé en RMN¹H du composé 6c à l'aide du programme NMRSIM.

RÉFÉRENCES

- [1] A. Xicluna, C. Guinchard, J. F. Robert et J. J. Panouse, *C.R. Acad. Sci.* **280**, 287 (1975).
- [2] A. Xicluna, J. E. Ombetta, J. F. Robert, J. J. Panouse, M. Baud, L. Pizalla et H. Bodot, *Spectrochim. Acta* **41A**, 877 (1985).
- [3] B. D. Tilak, H. S. Desai et S. S. Gupte, *Tetrahedron Lett.* **24**, 1609 (1964).
- [4] B. D. Tilak et S. S. Gupte, *Ind. J. Chem.* **7**, 9 (1969).

- [5] A. Xicluna, J. E. Ombetta, J. Navarro, J. F. Robert et J. J. Panouse, *Eur. J. Med. Chem.* **14**, 523 (1979).
- [6] J. F. Robert, J. E. Ombetta, A. Xicluna et J. J. Panouse, *Spectrochim. Acta* **38A**, 821 (1982).
- [7] J. E. Ombetta, S. Lyet, A. Xicluna, J. F. Robert et J. J. Panouse, *Ann. Pharm. Fr.* **46**, 377 (1988).
- [8] J. E. Ombetta, M. Alhassan, J. F. Robert et J. J. Panouse, *Eur. J. Med. Chem.* **25**, 629 (1990).
- [9] (a) C. E. Johnson et F. A. Bovey, *J. Chem. Phys.*, **29**(5), 1012 (1958); (b) F. A. Bovey, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. Academic Press, New York (1967).
- [10] J. Brudigou et H. Christol, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1974 (1966).
- [11] M. Cahu et G. Descotes, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2975 (1968).
- [12] Z. Nahloska, B. Nahlosky et H. M. Seip, *Acta Chem. Scand.* **23**, 3534 (1969).
- [13] T. J. Batherham, *NMR Spectra of Simple Heterocycles* (Édité par F. C. Taylor et A. Weissberger). John Wiley and Sons, New York (1973).
- [14] G. M. Sheldrick, *SHELX S 86. Program for Crystal Structure Resolution by Direct Methods*. University of Gottingen (1986).
- [15] M. Nardelli, *Program PARST. Computers and Chemistry* 95 (1983).
- [16] M. Birouk, S. Harraga, J. Panouse-Perrin, J. F. Robert, M. Damelin-court, F. Theobald, R. Mercier et J. J. Panouse, *Eur. J. Med. Chem.* **26**, 91 (1991).
- [17] A. Levai, J. B. Schag, F. Arndt et G. Käller, *Chem. Ber.* **202**, 57 (1924).
- [18] R. Darmanaden, H. Dhanutirto, J. Castel, J. Loubatiere et O. Flandre, *Il Farmaco. Ed. Sci.* **39**, 876 (1984).
- [19] F. Eiden et G. Felbermeir, *Arch. Pharm.* 317, 861 (1984).
- [20] V. D. Orlov, Y. N. Surov, E. I. Mikhedkina, O. A. Nodel'man, A. D. Bazaluk et V. F. Lavrushin, *Org. Reac.* **21**, 363 (1984).