

ETUDE DES REACTIONS DE S_{RN}1—PARTIE 10

ACTION DE SULFANIONS SUR LES HALOGENURES D'ARYLE FONCTIONNALISES. SYNTHÈSE DIRECTE DE BENZOTHIOPHENES ET THIENOPYRIDINES

RENÉ BEUGELMANS,* MICHÈLE BOIS-CHOUSSY et BERNARD BOUDET
 Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, Gif-sur-Yvette 91190, France

(Received in France 2 August 1982)

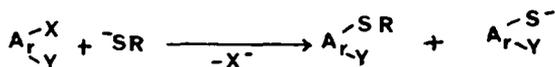
Résumé—La réactivité d'halogénures aromatiques fonctionnalisés Ar₁XY (Ar₁ = C₆H₄, Y = OCH₃, CONH₂, CN, COCH₃, CHO, COC₆H₅), dans les réactions de S_{RN}1 *vis-à-vis* de sulfanions ⁻SR simples (R = C₂H₅, CH₂C₆H₅) ou fonctionnalisés (R = (CH₂)₂OH, (CH₂)₂CO₂Et, CH₂CO₂Et) a été étudiée. Une corrélation entre les pourcentages de produits Ar₁YS⁻ issus de la fragmentation des radicaux anions (YAr₁SR⁻) intermédiaires, le potentiel de réduction de la partie Ar₁Y d'une part, et l'énergie des liaisons S-R d'autre part a été mise en évidence. Une relation similaire est observée en série hétérocyclique (Ar₂ = pyridine, Ar₃ = quinoléine), mais une réaction compétitive S_{N(Ar)} supprime la S_{RN}1 lorsque le substrat porte un groupe attracteur suffisamment fort. Une synthèse directe de benzothiophènes par S_{RN}1 et une amélioration importante de la synthèse de thienopyridines par S_{N(Ar)} sont rapportées.

Abstract—Functionalized aromatic halides Ar₁XY (Ar₁ = C₆H₄, Y = OCH₃, CONH₂, CN, COCH₃, CHO, COC₆H₅) undergo S_{RN}1 reactions with sulphur anions ⁻SR, either simple (R = C₂H₅, CH₂C₆H₅) or functionalized (R = (CH₂)₂OH, (CH₂)₂CO₂Et, CH₂CO₂Et). Products Ar₁YS⁻ formed from the fragmentation of the radical anion YAr₁SR⁻ are related to the redox potential of the aryl moiety Ar₁Y and with the energy of the bond S-R. In the heterocyclic series (Ar₂ = pyridine, Ar₃ = quinoline) a similar relationship appears but a competitive S_{N(Ar)} reaction occurs for pyridine substrates bearing an electron withdrawing group. A direct synthesis of benzothiophen via S_{RN}1 reaction and an improved synthesis of thienopyridines based on the S_{N(Ar)} reaction are reported.

La réaction de substitution nucléophile radicalaire en chaîne (S_{RN}1) entre un halogénure d'aryle (ArX) et un énolate a fait l'objet de nombreuses études¹ et son extension à des substrats orthofonctionnalisés ArXY (Y = NH₂, OCH₃, CONH₂, CH₂NH₂) constitue une voie de synthèse directe vers une variété d'hétérocycles (indoles, benzofurannes, isocarbostryls, isoquinoléines).²

Les sulfanions ⁻SR sont eux aussi d'excellents nucléophiles pour la S_{RN}1,³⁻⁵ mais leur utilisation dans un but de synthèse n'a pas encore été très développée en raison de complications dues au phénomène de fragmentation du second radical anion ArSR⁻ (eqn 15) lorsque R est un alkyle.

substrats et des nucléophiles fonctionnalisés, nous avons effectué une étude détaillée des réactions intervenant entre ArXY (X = groupe partant, Y = OCH₃, CONH₂, CN, COCH₃, CHO, COC₆H₅) et une série de sulfanions ⁻SR (R = CH₂-CH₃, CH₂-CH₂OH, CH₂-CH₂-COOC₂H₅, CH₂C₆H₅, CH₂COOC₂H₅), le substrat Ar étant hydrocarboné (Ar₁ = C₆H₄) ou hétérocyclique (Ar₂ = pyridine, Ar₃ = quinoléine).



RESULTATS

Les résultats concernant la série hydrocarbonée (Ar₁ = C₆H₄) sont regroupés sur les Tableaux 1-3. Lorsque le nucléophile est ⁻SCH₂-CH₃ (Tableau 1), l'iodobenzène (Y=H) (expérience n°2)³ réagit très lentement fournissant 30% de produit attendu et 44% de thiophénol. Les réactions que nous avons étudiées avec ArXY (Y = OCH₃, CONH₂, CN, COCH₃, CHO, COC₆H₅) sont toutes beaucoup plus rapides (Tableau 1). Le fait important est l'absence de produit de fragmentation Ar₁YS⁻ (détecté et dosé sous forme de ArYSCH₃) lorsque Y est un groupe électro-attracteur alors que pour Y = OCH₃, le thiogaiacol 3, résultant de la fragmentation, est le produit majoritaire (expérience No 1). L'expérience No. 5, dans laquelle l'o-bromo-benzonitrile 9 est traité par l'éthanthioliol dans des conditions identiques à celles de l'expérience no. 4, mais à l'obscurité, établit que le processus réactionnel menant aux produits de substitution est bien



Les processus de fragmentation de divers radicaux anions ont été étudiés par Rossi *et al.* qui, très récemment, en ont fourni une interprétation générale.^{4,7a,7b}

Dans le cadre de nos travaux visant à étendre le domaine de la réaction de S_{RN}1 en utilisant des

Tableau 1. Réactivité $S_{RN}1$ de substrats C_6H_4XY vis-à-vis de $^-SCH_2CH_3$ en fonction de la nature de Y

Exp. (n°)	SUBSTRAT		NUCLEOPHILE ^-SR	DUREE D'IRRA- DIATION (mn)	PRODUITS DE LA REACTION ^{a)}		
							
1	<u>1</u>	I	R = CH ₂ CH ₃	45	<u>2</u> 20	<u>3</u> 45	0 ^{b)}
2 ^{c)}	<u>4</u>	I	"	200	<u>5</u> 30	<u>6</u> 44	-
3	<u>7</u>	Br	"	90	<u>8</u> 85	0	0
4	<u>9</u>	Br	"	30	<u>10</u> 85	0	0
5	<u>9</u>	Br	"	0 ^{d)}	0	0	100 ^{e)}
6	<u>11</u>	Br	"	30	<u>12</u> 90	0	0
7	<u>13</u>	Br	"	60	<u>14</u> 90	0	0
8	<u>15</u>	Br	"	60	<u>16</u> 70	0	0
9	<u>17</u>	Br	"	30	<u>18</u> 95	0	0

a) Rendement (%) en produit isolé et purifié.

b) Accompagné d'anisole (35% estimé par RMN).

c) Litt. (3).

d) A l'obscurité pendant 30 minutes.

e) Estimé par RMN.

Tableau 2. Réactivité $S_{RN}1$ de divers sulfanions vis-à-vis de **9**

Exp. (n°)	SUBSTRAT 	NUCLEOPHILE ^-SR	DUREE D'IRRA- DIATION (mn)	PRODUITS DE LA REACTION ^{a)}		
						
10	<u>9</u>	R = (CH ₂) ₂ OH	120	<u>19</u> 85	0	0
11	"	R = (CH ₂) ₂ COOEt	90	<u>20</u> 70	<u>21</u> 15	0
12	"	R = CH ₂ -C ₆ H ₅	120	<u>22</u> 15	<u>21</u> 85	0
13	"	R = CH ₂ -COOEt	60	0	<u>21</u> 100 ^{c)}	0
14	"	R = CH ₂ -COOEt	0 ^{b)}	0	0	100 ^{c)}

a) Rendement (%) en produit isolé et purifié.

b) A l'obscurité pendant 60 minutes.

c) Estimé par RMN.

$S_{RN}1$. Les réactions du m-bromo-benzonitrile **11**, (expérience no. 6) ou de la p-bromo-acetophénone **17** (expérience no. 9) montrent que la position du groupe fonctionnel Y, par rapport à celle du groupe partant X, est sans grande influence.

Les résultats concernant les réactions de l'o-bromo-benzonitrile **9**, avec une série de nucléophiles soufrés ^-SR sont rapportés dans le Tableau 2.

Le mécanisme $S_{RN}1$ est mis en évidence par la com-

paraison des expériences no. 13 et 14, montrant que la photostimulation de la réaction est indispensable.

Le produit de substitution ArYSR est obtenu de façon exclusive lorsque le nucléophile est $^-S(CH_2)_2OH$ (expérience no. 10), comme dans le cas de l'expérience no. 4, dans laquelle le nucléophile est $^-SCH_2-CH_3$. Cependant, l'examen du Tableau 2 montre que le pourcentage de produit de fragmentation **21** va en croissant pour les autres nucléophiles

Tableau 3

Exp. (n°)	SUBSTRAT 	NUCLEOPHILE -SR	DUREE D'IRRA- DIATION (mn)	PRODUITS DE LA REACTION ^{a)}		
15	<u>7</u> Y = o-CONH ₂	R = CH ₂ -C ₆ H ₅	360	0	0	100 ^{c)}
12 ^{b)}	<u>9</u> = o-CN	"	120	<u>22</u> 15	<u>21</u> 85	0
16	<u>13</u> = o-COCH ₃	"	360	<u>23</u> 66	<u>24</u> 6	0
13 ^{b)}	<u>9</u> = o-CN	R = CH ₂ COOEt	60	0	<u>21</u> 100 ^{c)}	0
17	<u>13</u> = o-COCH ₃	"	360	<u>25^{d)}</u> 40	<u>24</u> 48	0
18	<u>15</u> = o-CHO	"	180	<u>27^{d)}</u> 55	<u>28</u> 10	0
19	<u>17</u> = p-COC ₆ H ₅	"	60	<u>29</u> 68	0	0

a) Rendement (%) en produit isolé et purifié.

b) Expérience reprise du Tableau 2.

c) Rendement estimé par RMN.

d) Le produit de substitution se cyclise dans le milieu en benzothiophène.

(expériences no. 11 et 12) et que lorsque R=CH₂COOEt (expérience no. 13) le produit résultant de la fragmentation du radical anion est formé quantitativement.

D'autre part, les résultats rapportés dans le Tableau 3 montrent que, pour un même nucléophile (par exemple -S-CH₂CO₂Et), la quantité de produit de fragmentation passe de 100% (Y=o-CN) à 0% (Y=p-COC₆H₅), tandis que des valeurs intermédiaires sont obtenues dans les expériences no. 17 (Y=o-COCH₃) et 18 (Y=o-CHO). Notons que l'o-bromo-benzamide **7** s'avère être inactive *vis-à-vis* de -S-CH₂C₆H₅ (expérience no. 15).

Les produits non fragmentés **25** et **27** résultant de l'action du mercapto acétate d'éthyle sur l'o-bromo-acétophénone **13** et sur l'o-bromo-benzaldehyde **15** possèdent le squelette benzothiophène. En effet, dans le milieu réactionnel basique, l'anion [I] est aisément formé et attaque la fonction carbonyle COCH₃ ou CHO, située en position ortho pour donner (*via* l'alcool), en une étape, les hétérocycles souffrés **25** ou **27** (Schéma 1). L'alcool a été identifié dans le cas de l'acétophénone et un passage en milieu acide lors de l'extraction est suffisant pour le déshydrater; nous n'avons pas essayé d'isoler l'alcool issu de la réaction effectuée sur le bromo-benzaldehyde.

Une étude analogue à celle rapportée ci-dessus a été entreprise sur des substrats hétérocycliques (Ar₂ = pyridine, Ar₃ = quinoléine). Les résultats obtenus dans les réactions au cours desquelles un même nucléophile -SCH₂-CH₃ leur est opposé, sont rapportés dans le Tableau 4 dont l'examen permet de constater qu'aucun processus de fragmentation n'intervient, même par adjonction de groupes donneurs d'électrons (expériences no. 20 et 21).

Le mécanisme S_{RN1} de la réaction avec la bromopyridine est montré par l'expérience no. 23 au cours de laquelle, même après un temps très long à l'obscurité, aucune réaction de substitution ne prend place. Les bromo-cyano-pyridines **36** et **38** subissent elles aussi une réaction de substitution efficace. Cependant, l'expérience no. 26 effectuée sur **38** à l'obscurité et en présence d'un piège à électrons pendant une durée égale à celle de l'irradiation de l'expérience no. 25, montre qu'il ne s'agit pas d'une réaction S_{RN1}. Etant donné que la base est le t-butylate de potassium, la réaction aryrique peut être exclue, et le mécanisme S_{N(Ar)} ionique apparaît alors évident.

La réaction avec la chloro-2 quinoléine **40**, dans l'expérience no. 27 semble être très majoritairement de nature S_{RN1}. En effet, les expériences

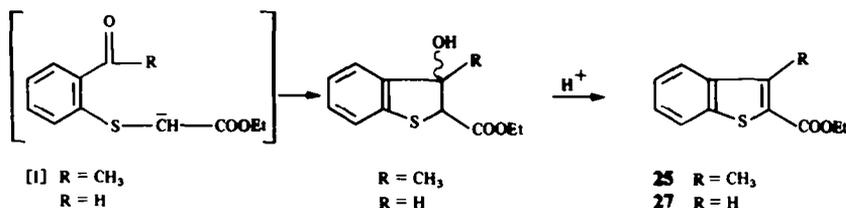


Schéma 1.

Tableau 4

Exp. (n°)	SUBSTRAT		NUCLEOPHILE -SR	DUREE D'IRRA- DIATION (mn)	PRODUITS DE LA REACTION ^{a)}			
		X			Y			
20	<u>30</u>	Cl	NH ₂	R = C ₂ H ₅	360	<u>31</u> 35	0	45
21	<u>32</u>	Br	OCH ₃	"	90	<u>33</u> 61	0	25
22	<u>34</u>	Br	H	"	120	<u>35</u> 74	0	0
23	<u>34</u>	Br	H	"	0 ^{b)}	0	0	100
24	<u>36</u>	Br	CN	"	30	<u>37</u> 87	0	0

25	<u>38</u>	Br	CN	"	45	<u>39</u> 86	0	0
26	"	"	"	"	0 ^{c)}	<u>39</u> 100 ^{d)}	0	0

27	<u>40</u>	"	"	"	45	<u>41</u> 85	0	0
28	"	"	"	"	0 ^{e)}	40	0	56
29	"	"	"	"	0 ^{f)}	48	0	48

a) Rendement (%) en produit isolé et purifié.

b) A l'obscurité pendant 480 minutes en présence de p-dinitro-benzène.

c) A l'obscurité durant 45 minutes en présence de p-dinitro-benzène (0,15 mmol par mmol de substrat).

d) Evalué par chromatographie en phase gazeuse.

e) A l'obscurité durant 600 minutes.

f) A l'obscurité durant 600 minutes, en présence de p-dinitro-benzène (0,15 mmol par mmol de substrat).

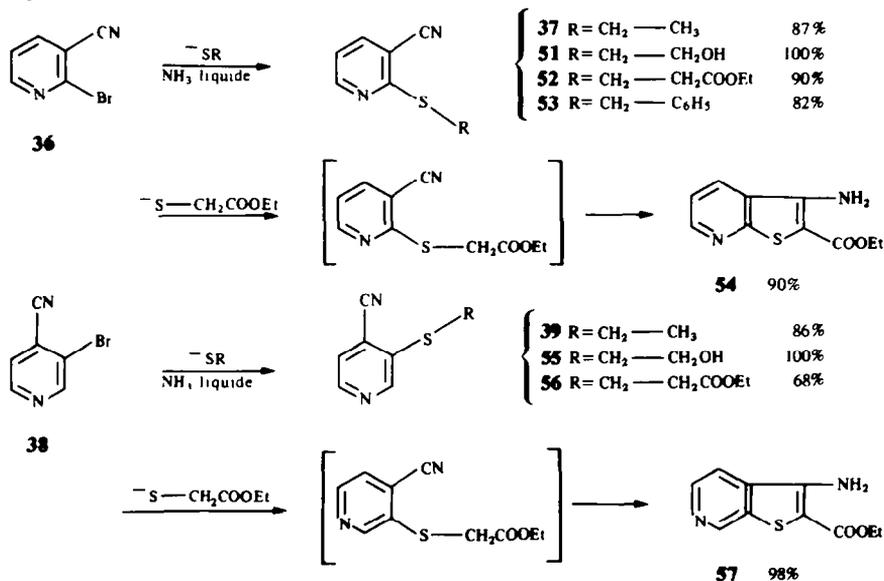


Schéma 2.

no. 28 (à l'obscurité) et 29 (à l'obscurité en présence de p-dinitrobenzène) conduisent également à **41**, mais après des durées réactionnelles très nettement supérieures à celle de l'expérience no. 27. Par extrapolation, on peut considérer que le mécanisme S_{N(Ar)} ne rend compte de la formation de **41** sous photostimulation (expérience no. 27) que pour 3% au maximum.

Les résultats des réactions avec des nucléophiles fonctionnalisés qui présentent un mécanisme S_{RN}1 sont regroupés dans le Tableau 5.

Les expériences no. 32, 33 et 34 d'une part, 36 et 37 d'autre part, permettent de déceler la même tendance à la fragmentation que celle observée en série benzénique (Tableaux 2 et 3).

L'expérience no. 35 montre que ⁻SCH₂COOEt est totalement inactif *vis-à-vis* de la bromo-2 pyridine. La formation exclusive de **50** (expérience no. 37) résulte bien de la fragmentation subie par le radical anion Ar₂SCH₂COOEt⁻ au cours d'un processus S_{RN}1, puisque, à l'obscurité et en présence de p-dinitrobenzène (expérience no. 38), la S_{RN}1 n'a pas lieu. Toutefois, une proportion infime de Ar₂SCH₂COOEt **49** résultant d'une réaction ionique indique que l'expérience no. 38 se situe à la limite entre la S_{RN}1 et la S_{N(Ar)}.

DISCUSSION

D'après Rossi *et al.*,^{4,7b,7b} le processus de fragmentation d'un radical anion [ArSR]⁻ serait contrôlé par

le niveau d'énergie des orbitales moléculaires π* (partie aromatique) et σ* (liaison S-R). En effet, lorsque le radical Ar[•] et le nucléophile ⁻SR se combinent (eq 3), la liaison Ar-SR qui se forme comporte une orbitale moléculaire σ doublement occupée et une orbitale moléculaire σ* à un électron. Si l'orbitale moléculaire π* de la partie aromatique est d'énergie inférieure aux orbitales moléculaire σ*, l'électron célibataire y est localisé (croisement intersystème) et [ArSR]⁻ se désactivera en transférant l'électron excédentaire à une molécule ArX, permettant ainsi la propagation en chaîne de la réaction (eqn 4). Mais dans le cas où l'orbitale moléculaire antiliante de plus basse énergie est celle de la liaison S-R (σ*) le transfert de l'électron célibataire entraînera la fragmentation (eqn 5).

Rossi corrèle donc ce phénomène avec les énergies des orbitales moléculaires concernées en prenant pour évaluation de l'énergie de l'orbitale moléculaire σ* la valeur de l'énergie de liaison PhS-R et en estimant l'énergie de l'orbitale moléculaire π* d'après les valeurs du potentiel de réduction de la partie aromatique E_{Ar} (Ar = benzène, naphthalène, phénanthrène, quinoléine).⁴

Les résultats que nous avons obtenus en traitant des substrats C₆H₄XY dont les potentiels de réduction de la partie aromatique C₆H₃Y sont modulés par la nature de Y, avec différents sulfanions, sont en accord avec les théories de Rossi. En effet, le Tableau 6 montre que pour un même anion la tendance à la fragmentation diminue avec l'augmentation du potentiel de

Tableau 5

Exp. (n°)	SUBSTRAT		NUCLEOPHILE ⁻ SR	DUREE D'IRRA- DIATION (mn)	PRODUITS DE LA REACTION ^{a)}					
	X	Y								
30	<u>30</u>	Cl	NH ₂	R = (CH ₂) ₂ OH	360	<u>42</u>	45	0		
31	<u>32</u>	Br	OCH ₃	"	210	<u>43</u>	60	0	34	
32	<u>34</u>	Br	H	"	30	<u>44</u>	100 ^{b)}	0	0	
33	"	"	"	= (CH ₂) ₂ COOEt	180	<u>45</u>	32	0	60	
34 ^{c)}	"	"	"	= CH ₂ C ₆ H ₅	180	<u>46</u>	11	<u>47</u>	23	60
35	"	"	"	= CH ₂ COOEt	120		0	0	100	

36 ^{c)}	<u>40</u>			= CH ₂ C ₆ H ₅	90	<u>42</u>	69	0		
36 ^{1c)}				"	0 ^{d)}		0	0	100	
37				= CH ₂ CO ₂ Et	360	<u>49</u>	0	<u>50</u>	75	
38				"	0 ^{e)}	<u>49</u>	trace	0	100	

A) Rendement (%) en produit isolé et purifié.

b) Rendement déterminé par RMN.

c) Litt. (4).

d) A l'obscurité pendant 90 minutes.

e) A l'obscurité pendant 600 minutes en présence de p-dinitro-benzène (0,15 mmol par mmole de substrat).

Tableau 6. Pourcentages de fragmentation de $[YAr-S-R]^-$ comparés aux potentiels de réduction de ArY ($E_{1/2}ArY$) et aux énergies de la liaison S-R (E_{S-R}) (série benzénique).

Substrat 	PRODUITS DE FRAGMENTATION $Ar\overset{Y}{S}^-$ %							
	Y	o-OCH ₃	H	o-CONH ₂	o-CN	o-COCH ₃	o-CHO	p-COC ₆ H ₅
Nucléo- phile E_{S-R} d)	$E_{1/2}(ArY)$ a)	b)	-2,40	-1,93	-1,73	-1,40	c)	-1,23
R = C ₆ H ₅	76	0	0		0			
CH ₂ -CH ₃	62	45	44 e)	0	0	0	0	0
(CH ₂) ₂ OH	—				0			
(CH ₂) ₂ COOEt	—				15			
CH ₂ C ₆ H ₅	51		100 f)	g)	85	6		
CH ₂ COOEt	—				100	48	10	0

a) En volts (± 0.02) dans NH_3 à -35° ; électrode: $Ag/Ag^+0.01 N$; électrolyte: bromure de potassium à 0.1. M. C. Amatore, J. Chaussard, J. Pinson, J.-M. Saveant, et A. Thiebault, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 6012 (1979); J. Chaussard et A. Thiebault, résultats non publiés.

b) Valeur non mesurée inférieure à $-2.40 V$.

c) Valeur non obtenue par suite de la dimérisation rapide du benzaldéhyde mais vraisemblablement proche de celle de la benzophénone. E. M. Abbott, A. J. Bellamy, J. B. Kerr et I. S. Mackirdy, *J. Chem. Soc. Perkin II* 425 (1982).

d) Energies de liaison de C_6H_5S-R kcal mol⁻¹ (ref. 7).

e) Valeur donnée dans ref. 3.

f) La réaction ne se fait qu'à 4% et le seul produit formé provient de $C_6H_5S^-$ (ref. 4).

g) La réaction n'a pratiquement pas lieu.

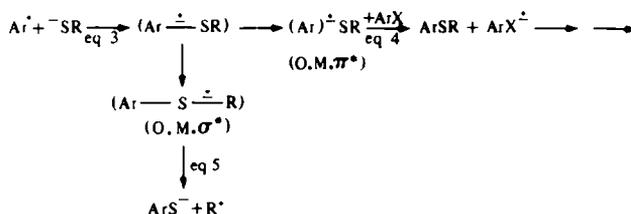


Schéma 3.

réduction de ArY (c'est à dire, avec l'abaissement du niveau d'énergie de l'orbitale moléculaire π^* par rapport à celui de l'orbitale moléculaire σ^* S-R lui-même peu affecté par le substituant Y). De même, pour un substrat donné, le pourcentage de produit de fragmentation $YC_6H_4S^-$ augmente, tandis que l'énergie de la liaison S-R diminue.

En série hétérocyclique, la réactivité des substrats Ar_2 est contrôlée par la nature du substituant Y. Lorsque $Y = H, OCH_3, NH_2$ la substitution du groupe partant X par ^-SR s'effectue selon un processus de transfert monoélectronique $S_{RN}1$, et selon un processus ionique lorsque $Y = CN$. La réactivité de la chloroquinoléine Ar_2 est telle que l'un et l'autre processus peuvent intervenir simultanément.

Cette dualité de mécanismes dans la réaction de substitution nucléophile aromatique par des sulfanions comporte quelques précédents: La

4-bromo-iso quinoléine subit une réaction de substitution ionique en présence de $NaSPh$ dans le méthanol, mais l'addition de $NaOCH_3$ provoque une accélération de cette réaction et la formation concomitante d'isoquinoléine par un processus supposé être $S_{RN}1$.⁸ Par ailleurs, la substitution des di et tetraméthyl (phenyl-sulfonyl) benzènes par ArS^- a lieu par un mécanisme ionique à 120° dans l'obscurité, et selon un processus électronique à 50° , sous irradiation UV en donnant un produit différent de celui de la réaction ionique accompagné de produit de réduction du substrat.⁹

Ces travaux indiquent que lorsque la substitution nucléophile par un sulfanion selon un mécanisme ionique est difficile pour des raisons diverses (groupe partant peu réactif, encombrement stérique, etc.) la réaction par transfert monoélectronique peut intervenir simultanément ou exclusivement, à condition

que les conditions de la $S_{RN}1$ soient réunies (source d'électron, activation photochimique en particulier). Notre observation, qui est la première de ce genre en ce qui concerne les sulfanions montre qu'un changement en sens inverse: réaction $S_{RN}1$ devenant ionique par activation de X au moyen d'un groupe electron-attracteur adéquat, peut également intervenir. Lorsque le nucléophile est NH_2^- , le mécanisme aryrique se superpose au mécanisme $S_{RN}1$; cette observation a été à l'origine de la découverte de la réaction $S_{RN}1$ en série aromatique.¹ Pour les substrats benzeniques Ar_1 l'adjonction d'un groupe nitrile n'est pas suffisante pour provoquer un changement analogue.

On peut observer que tous les produits Ar_2YSR obtenus à partir des pyridines sont stables dans les conditions expérimentales que nous avons utilisées, y compris sous irradiation UV alors que la formation de produits de fragmentation est observée lors de synthèses de sulfures aliphatiques ou aromatiques effectuées en présence de métal alcalin¹³ susceptible d'engendrer le radical anion Ar_1SR^- par transfert d'électron sur Ar_1SR .

Sur le plan synthétique, nous avons donc pu préparer avec de très bons rendements une série de dérivés de la cyano-3 pyridine et de la cyano-4 pyridine. L'ammoniac liquide s'avère être un bon solvant pour ces réactions puisque nous avons préparé la thiéno-pyridine **54** avec un rendement de 90% alors que la synthèse de ce produit dans l'éthanol au reflux (6 hr) avait été décrite avec un rendement de 23% seulement.¹¹

CONCLUSION

Ce travail a eu pour conséquences d'élargir la gamme des sulfanions utilisables comme nucléophiles dans les réactions de $S_{RN}1$ et de vérifier, pour ces nucléophiles, les hypothèses de Rossi concernant le problème de la fragmentation. Notre étude, dans laquelle le niveau d'énergie de l'orbitale moléculaire π^* (évalué par les valeurs des potentiels $E_{1/2}(Ar_1)$) est modulé par la nature du substituant porté par le noyau benzénique Ar_1 , complète bien le travail de Rossi qui reposait sur la comparaison de valeurs $E_{1/2}$ de molécules aromatiques différentes (benzène, naphthalène, phénanthrène).

Dans la série pyridinique (Ar_2), nous avons mis en évidence un changement de mécanisme réactionnel ($S_{RN}1 \rightarrow S_{NAr}$) par modification du groupe fonctionnel porté par le substrat aromatique.

Enfin, s'agissant de l'aspect synthétique de ce travail, nous avons apporté une nouvelle méthode d'accès au squelette benzothiophène¹⁰ et amélioré sensiblement l'accès aux thiéno-pyridines.¹²

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés en solution dans $CDCl_3$ (TMS, $\delta = 0$), sur un appareil Perkin-Elmer R 12 (à 60 MHz). Les spectres infrarouges (IR) ont été mesurés en solution dans $CHCl_3$, par un appareil Perkin-Elmer 297. Les spectres de masse ont été obtenus au moyen d'un spectromètre AEI MS-50.

Mode opératoire general

Toutes les réactions décrites ont été réalisées selon le processus expérimental ci-après: 50 ml d'ammoniac sont condensés dans un ballon tricol de 100 ml équipé d'un condenseur à carboglace préalablement purgé à l'argon et d'un barreau magnétique. Sont alors additionnés succes-

sivement: 5 mmole de t-butoxide de potassium, 5 mmole de thiol et 1 mmole de l'halogénure aromatique. La solution est irradiée dans un Rayonet RPR 204 équipé de 4 lampes RUL-3000. La réaction est interrompue par l'addition de chlorure d'ammonium ou par 6 mmole de ICH_3 lorsque l'on veut analyser le produit de fragmentation ArS^- sous forme d' $ArSCH_3$. L'ammoniac est évaporé, le résidu est repris par CH_2Cl_2 , qui après lavage à l'eau et évaporation livre le produit brut de la réaction.

Réactions réalisées à l'obscurité. Le mode opératoire est identique au précédent, mais le ballon est protégé de toute source lumineuse pendant le temps de réaction.

Réactions réalisées en présence d'un piège d'électron. Le paradinitrobenzène 0.15 mmol par m. mol de substrat est additionné avant la mise en route de la réaction.

Les produits ont été purifiés par chromatographie sur colonne de silice ou par chromatographie sur plaque préparative. Les produits solides ont été cristallisés dans un mélange de dichlorométhane/pentane et leur point de fusion, corrigé a été mesuré sur un appareil Koffler. La pureté des produits liquides a été contrôlée sur plaques analytiques ou par chromatographie en phase gazeuse sur un appareil Girdel 300 (Colonne QF1 1.70 m—15%).

Produits obtenus

o-Ethylmercapto-benzamine **8**, obtenu après 120 min d'irradiation de l'o-bromo-benzamide avec l'éthanthiol (Rdt 85%), $F = 130^\circ$ (lit.¹⁴ 131–132); IR: 3500, 3400, 1680, 1580; RMN ($CDCl_3$): 1.20 (t, 3H), 2.90 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.10–7.80 (m, 4H); SM: m/e : 181, 152.

o-Ethylmercapto-benzonitrile **10**, obtenu après 30 min d'irradiation de l'o-bromo-benzonitrile avec l'éthanthiol (Rdt 85%). IR: 2210, 1580; RMN ($CDCl_3$): 1.30 (t, 3H), 3.0 (q, 2H), 7.0–7.7 (m, 4H); SM: m/e = 163 (M^+).

m-Ethylmercapto-benzonitrile **12**, obtenu après 30 min d'irradiation du m-bromo-benzonitrile avec l'éthanthiol (Rdt 90%). IR: 2210, 1580; RMN ($CDCl_3$): 1.30 (t, 3H), 2.95 (q, 2H), 7.3–7.7 (m, 4H); SM: m/e = 163 (M^+).

o-Ethylmercapto-acétophénone **14**, obtenu après 60 min d'irradiation de l'o-bromo-acétophénone avec l'éthanthiol. (Rdt 90%); IR: 1680, 1580, 1360, 1250; RMN: 1.30 (t, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.95 (q, 2H), 7.0–7.5 (m, 3H), 7.70 (d, 1H); SM (m/e) = 180 (M^+), 151.

o-Ethylmercapto-benzaldehyde **16**, obtenu après 60 min d'irradiation de l'o-bromo-benzaldehyde avec l'éthanthiol; IR: 1690, 1580; RMN 1.30 (t, 3H), 3.0 (q, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.9 (d, 1H), 10.5 (s, 1H); SM (m/e): 166 (M^+).

Ethylmercapto-4 benzophénone **18**, obtenu après irradiation (30 min) de p-Br-benzophénone avec l'éthanthiol. (Rdt 95%). $F = 76-78^\circ$; IR: 1660, 1580; RMN: 1.30 (t, 3H), 2.95 (q, 2H), 7.2–7.8 (m, 9H); SM (m/e): 242 (M^+), 213, 182.

o-(Hydroxy-2 éthyl)mercapto-benzonitrile **19**, obtenu après 120 min d'irradiation de l'o-bromo-benzonitrile avec le mercaptoéthanol. (Rdt 85%); IR: 3600, 2210, 1580; RMN: 2.70 (s, 1H), 3.20 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 7.2–7.8 (m, 4H); SM: m/e : 179 (M^+).

o-(Ethyl carboxy-3 éthyl)mercapto-benzonitrile **20**, obtenu après irradiation (90 min) de l'o-bromo-benzonitrile avec l'ester mercapto-propionique: (Rdt 70%); IR: 2210, 1730, 1180; RMN ($CDCl_3$): 1.25 (t, 3H), 2.65 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 4.15 (q, 2H), 7.20–7.80 (m, 4H); SM (m/e): 235, 206, 190, 162.

o-Méthyl mercapto-benzonitrile **21**, obtenu dans les expériences no. 11–13, après traitement par ICH_3 ; IR: 2210, 1580; RMN ($CDCl_3$): 2.50 (s, 3H), 7.1–7.7 (m, 4H); SM: 149 (M^+).

o-Benzyl mercapto-benzonitrile **22**, obtenu après irradiation (120 min) de l'o-bromo-benzonitrile avec le benzylmercaptan (Rdt 15%); IR: 2210, 1600, 1580; RMN ($CDCl_3$): 4.20 (s, 2H), 7.0–7.8 (m, 9H); SM: m/e = 225 (M^+)

o-Benzylmercapto-acétophénone **23**, obtenu après 360 min d'irradiation de l'o-bromo-acétophénone avec le

benzylmercaptan. (Rdt 66%); F = 145°; IR = 1670, 1580, 1360, 1250; RMN (CDCl₃): 2.55 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 7.2–7.6 (m, 8H), 7.75 (d, 1H); SM (*m/e*): 242, 151, 108.

o-Méthyl mercapto-acétophénone **24**, obtenu après traitement par ICH₃, lors des réactions no. 16 et 17. F = 43–45°; IR: 1680, 1580, 1360, 1250; RMN: 2.40 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 7.30–7.5 (m, 3H), 7.75 (d, 1H); SM (*m/e*): 166 (M⁺).

Carboxyéthyl-2 méthyl-3 benzothiophène **25**, obtenu par irradiation (360 min) de l'o-bromo-acétophénone avec le mercapto-acétate d'éthyle. (Rdt 40%); F = 33°; IR: 1700, 1520, 1230, 1050; RMN: 1.50 (t, 3H), 2.70 (s, 3H), 4.35 (q, 2H), 7.40 (M, 2H), 7.80 (m, 2H); SM (*m/e*): 220, 191, 175, 147.

Carboxyéthyl-2 benzothiophène **27**, obtenu par irradiation (180 min) de l'o-bromo-benzaldehyde avec le mercapto-acétate d'éthyle; F = 32–33°; (Rdt 55%); IR: 1700, 1520, 1230, 1050; RMN: 1.40 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 8.0 (s, 1H); SM (*m/e*): 206 (M⁺), 161, 133.

p-Benzophénonyl mercaptoacétate d'éthyle **29**, obtenu après 60 min d'irradiation de la p-bromo-benzophénone avec le mercapto acétate d'éthyle (Rdt 68%). IR: 1730, 1660, 1580, 1180. RMN: 1.25 (t, 3H), 3.70 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 7.3–7.9 (m, 9H). SM: (*m/e*): 300 (M⁺), 286, 227.

(Amino-3 pyridyl-2) éthyl sulfure **31**, obtenu à partir de la chloroaminopyridine **30** et de l'éthanethiol (irradiation: 360 min). (Rdt 35%); RMN: 1.35 (3H, t), 3.15 (2H, q), 3.1–3.9 (2H, m), 6.7 (2H, d), 7.8 (1H, t); IR: 3450, 3350, 1610, 1570, 1420, 1310 cm⁻¹; SM (*m/e*): 154 (M⁺), 139, 121, 93.

(Méthoxy-3 pyridyl-2) éthyl sulfure **33**, après 90 min d'irradiation de la bromométhoxy-pyridine **32** avec l'éthanethiol, on isole le produit de départ **32** (25%) et **33** (Rdt 61%); IR: 1580, 1560, 1400, 1100; RMN: 1.35 (3H, t), 3.15 (2H, q), 3.8 (3H, s), 6.8 (2H, d), 7.9 (1H, t); SM (*m/e*): 169 (M⁺), 154, 136, 108, 79.

Ethyl(pyridyl-2)sulfure **35**: le mélange comprenant la bromopyridine **34** et l'éthanethiol est irradié pendant 120 min. Le produit de substitution, très volatil, **35**, est isolé (Rdt 74%); IR: 2900, 1580, 1550, 1440, 1400; RMN: 1.35 (3H, t), 3.15 (2H, q), 6.8–7.6 (3H, m), 8.4 (1H, m); SM (*m/e*): 139 (M⁺), 124, 111, 106, 79.

(Cyano-3 pyridyl-2) éthyl sulfure **37**, obtenu par irradiation pendant 30 min d'une soln d'éthanethiol avec la bromocyanopyridine **36** (Rdt 87%); IR: 2220, 1570, 1540, 1380, 1140; RMN: 1.35 (3H, t), 3.2 (2H, q), 6.95 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 8.5 (1H, dd); SM (*m/e*): 164 (M⁺), 149, 136, 131, 104.

(Cyano-4-pyridyl-3) éthyl sulfure **39**, le mélange, comprenant l'éthanethiol et **38** traité soit à l'obscurité, soit sous irradiation durant une durée égale (45 min) livre **39** (Rdt 86%); F = 62°. RMN: 1.4 (3H, t), 3.1 (2H, q), 7.45 (1H, d), 8.5 (1H, d), 8.7 (1H, s); IR: 2220, 1570, 1530, 1390, 1220, 1140, 1100 cm⁻¹; SM (*m/e*): 164 (M⁺), 149, 136, 109.

Ethyl(quinolyl-2)sulfure **41**: la chloro-2 quinoléine est irradiée pendant 45 min en présence d'éthanethiol. Après séparation on obtient **41** (Rdt 85%); RMN: 1.42 (3H, t), 3.35 (2H, q), 7.1–8.1 (6H, m); IR: 1160, 1590, 1130, 1080 cm⁻¹; SM (*m/e*): 189 (M⁺), 174, 161, 156, 128.

(Amino-3 pyridyl-2) (hydroxy-2 éthyl) sulfure **42**: après 360 min d'irradiation de la chloroaminopyridine **30** en présence de mercapto-éthanol, on isole le substrat **30** n'ayant pas réagi (44%) et **42** (Rdt 45%); F = 75–76°; IR: 3600–3200, 1600, 1580, 1420; RMN: 3.3 (2H, t), 3.95 (2H, t), 4.2 (3H, m), 6.85 (2H, d), 7.8 (1H, t); SM (*m/e*): 170 (M⁺), 151, 139, 126, 93.

(Méthoxy-3 pyridyl-2) (hydroxy-2 éthyl) sulfure **43**: après 210 min d'irradiation de **32**, en présence de mercapto-éthanol, on isole le produit de départ **32** (34%) et le produit de substitution **43**; (Rdt 60%); IR: 3550, 3200, 1580, 1560, 1400, 1200, 1100 cm⁻¹; RMN: 3.3 (3H, t), 3.8 (3H, s), 3.9 (2H, t), 4.4 (1H, m), 6.9 (2H, d), 7.9 (1H, t); SM (*m/e*): 185 (M⁺), 166, 154, 141, 108.

(Hydroxy-2 éthyl) (pyridyl-2) sulfure **44**, préparé en irra-

diant pendant 30 min une solution contenant **34** et du mercapto-2 éthanol (Rdt = 99%); IR: 3600, 3200, 1580, 1560, 1460, 1420, 1130 cm⁻¹; RMN: 3.3 (2H, t), 3.9 (2H, t), 4.85 (1H, m), 6.9–7.65 (3H, m), 8.35 (1H, m); SM (*m/e*): 155 (M⁺), 136, 125, 124, 111, 79, 78.

(Propionate d'éthyle-3) (pyridyl-2) sulfure **45**, après 180 min d'irradiation de **34**, avec l'ester mercapto-propionique, on obtient **45** (Rdt 32%); IR: 1730, 1580, 1560, 1130 cm⁻¹; RMN: 1.25 (3H, t), 2.75 (2H, t), 3.45 (2H, t), 4.2 (2H, q), 6.2–7.6 (3H, m), 8.5 (1H, m); SM (*m/e*): 211 (M⁺), 166, 138, 112, 111.

Méthyl(quinolyl-2)sulfure **50**, obtenu lors de l'expérience no. 37, après méthylation par ICH₃; RMN: 2.65 (3H, s), 7.1–7.9 (6H, m); IR: 1610, 1590, 1130, 1080; SM (*m/e*): 175 (M⁺), 160, 128.

(Cyano-3 pyridyl-2) (hydroxy-2 éthyl) sulfure **51**, préparé par irradiation (60 min) d'une solution contenant **36** et le mercapto-2 éthanol; (Rdt 100%); IR: 3575, 3300, 2220, 1580, 1550, 1390, 1140; RMN: 3.45 (2H, t), 3.5 (1H, m), 3.9 (2H, t), 7.05 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 8.5 (1H, dd); SM (*m/e*): 180 (M⁺), 161, 150, 149, 136, 105, 103.

(Cyano-3 pyridyl-2) (propionate d'éthyle-3) sulfure **52**: une soln contenant **36** et le mercapto-3 propionate d'éthyle irradiée pendant 30 min fournit **52** (Rdt 90%); IR: 2210, 1720, 1580, 1550, 1370, 1190; RMN: 1.25 (3H, t), 2.8 (2H, t), 3.5 (2H, t), 4.2 (2H, q), 7.1 (1H, dd), 7.85 (1H, dd), 8.6 (1H, dd); SM (*m/e*): 236 (M⁺), 191, 163, 162, 136.

Benzyl (cyano-3 pyridyl-2) sulfure **53** est préparé à partir de **36** et du benzyl-mercaptan après 15 min d'irradiation; (Rdt 82%); IR: 2210, 1570, 1540, 1380, 1140; RMN: 4.5 (2H, s), 7.1 (1H, dd), 7.1–7.5 (5H, m), 7.7 (1H, dd), 8.6 (1H, dd); SM (*m/e*): 226 (M⁺), 193, 91.

Amino-3 thiéno [2,3-*b*] pyridine carboxylate d'éthyle-2 **54** est préparé à partir de **36** et de mercapto-2 acétate d'éthyle en 60 min d'irradiation (Rdt 90%); F (méthanol): 192°; IR (nujol): 3400, 3300, 1670, 1620, 1520, 1460, 1300, 1240 cm⁻¹; RMN (DMSO d⁶): 1.34 (3H, t), 4.35 (2H, q), 7.3 (2H, m), 7.45 (1H, dd), 8.6 (1H, dd), 8.7 (1H, dd); SM (*m/e*): 292 (M⁺), 194, 176, 148, 122, 104.

(Cyano-4 pyridyl-3) (hydroxy-2 éthyl) sulfure **55** a été préparé par irradiation (60 min) d'une soln de **38** et de mercapto-2 éthanol (Rdt 100%); F = 100–101°; IR: 3560, 3300, 2210, 1580, 1560, 1390 cm⁻¹; RMN: 3.2 (1H, m), 3.3 (2H, t), 3.9 (2H, t), 7.55 (1H, d), 8.65 (1H, d), 8.9 (1H, s); SM (*m/e*): 180 (M⁺), 150, 117, 54.

(Cyano-4 pyridyl-3) (propionate d'éthyle-3) sulfure **56**: une soln de **38** et mercapto-3 propionate d'éthyle irradiée pendant 30 min fournit **56** (Rdt 68%); IR: 2950, 2210, 1720, 1370, 1220, 900 cm⁻¹; RMN: 1.25 (3H, t), 2.7 (2H, t), 3.35 (2H, t), 4.2 (2H, q), 7.6 (1H, d), 8.75 (1H, d), 8.95 (1H, s); SM (*m/e*): 236 (M⁺), 191, 163, 149, 136.

Amino-3 thiéno [2,3-*c*] pyridine carboxylate d'éthyle-2 **57**: **38** est ajouté à une soln de mercapto-2 acétate d'éthyle. La solution traitée pendant 75 min sous irradiation ou à l'obscurité livre **57** (Rdt 98%); F = 180°C; IR: 3450, 3350, 1670, 1560, 1300 cm⁻¹; RMN (DMSO d⁶): 1.34 (3H, t), 4.32 (2H, q), 7.26 (2H, m), 8.13 (1H, d), 8.54 (1H, d), 9.16 (1H, s), SM (*m/e*): 222 (M⁺), 194, 176, 148, 121.

BIBLIOGRAPHIE

- J. F. Bunnett, *Acc. Chem. Res.* **11**, 413 (1978).
- R. Beugelmans, J. Chastanet et G. Roussi, *Tetrahedron* sous presse et réfs citées.
- J. F. Bunnett et X. M. Creary, *J. Org. Chem.* **40**, 3740 (1975).
- R. A. Rossi et S. M. Palacios, *Ibid.* **46**, 5300 (1981).
- J. Pinson et J. M. Saveant, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 1506 (1978).
- R. A. Rossi, R. H. de Rossi et A. F. Lopez, *Ibid.* **98**, 1252 (1976).
- R. A. Alonso et R. A. Rossi, *J. Org. Chem.* **47**, 77 (1982);
- R. A. Rossi, *Acc. Chem. Res.* **15**, 164 (1982).

- ⁸J. A. Zoltewicz et T. M. Oestreich, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6863 (1973).
- ⁹M. Novi, C. Dell'Erba, G. Garbarino et F. Sancassan, *J. Org. Chem.* **47**, 2292 (1982).
- ¹⁰Pour une revue voir B. Iddon et R. M. Scowston, In *Adv. Heterocyclic Chem.* (Edited by A. R. Katritzky et A. J. Boulton), Vol. 11, p. 177. Academic Press, New York, 1963.
- ¹¹S. W. Schneller et F. W. Clough, *J. Heterocycl. Chem.* **11**, 975 (1974).
- ¹²Pour une revue voir J. M. Barker in *Adv. Heterocyclic Chem.* (Edited by A. R. Katritzky et A. J. Boulton), Vol. 23, p. 65. Academic Press, New York (1977).
- ¹³F. Maiolo, L. Testaferri, M. Tiecco et M. Tingoli, *J. Org. Chem.* **46**, 3070 (1981).
- ¹⁴R. Boudet, *Compt. Rend. Acad. Sci.* **255**, 533 (1962).