Etude par RMN ¹H des effets de solvant sur les déplacements chimiques et les couplages vincinaux des benzothiénopyridines

B. P. Roques,* T. Prange et R. Oberlin

Département de Chimie Organique, ERA 613 CNRS, 4 Avenue de l'observatoire, 75270 Paris Cédex 06, France

The solvent/solute interactions of four isomeric benzothienopyridines (parent compounds) have been investigated by ¹H n.m.r. A close study of the second-order spectra shows: (i) a preferential orientation of the solvent molecules (acetone) surrounding the pyridine ring; (ii) large variations in the coupling constants of the benzenic part of the benzothienopyridines as a function of the solvent; (iii) a preferential interaction of the pyridine ring in collision complexes with benzene. These results can be applied to a comparative study of the complexes between DNA base pairs and intercalating derivatives.

L'étude des interactions solvant/soluté des quatre benzothiénopyridines isomères a été entreprise par RMN ¹H. Le calcul des spectres au second ordre permet de révèler: (i) dans l'acétone une orientation préférentielle des molécules de solvant au niveau du cycle pyridinique; (ii) une forte variation des couplages de la partie benzénique en fonction de la nature du solvant; (iii) une interaction préférentielle du cycle pyridinique dans les complexes de collision du benzène. Ces résultats peuvent être transposés aux interactions hétérocycles azotés/bases appariées de l'ADN (intercalation).

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude par RMN des composés hétérocycliques polyaromatiques.¹ Dans la plupart des cas, l'examen des déplacements chimiques en RMN ¹H a permis de donner une idée de la délocalisation existant dans ces systèmes par l'intermédiaire des courants de cycle. Certains auteurs^{2,3} ont également cherché à relier les déplacements chimiques ¹H et surtout ¹³C aux densités de charges des différents sommets et accéder ainsi à un classement des positions de substitution électrophile préférentielles. Enfin, un grand nombre de publications ont été consacrées à l'étude semi-quantitative des effets de solvant, en particulier ceux de l'acétone et du benzène (ASIS).⁴⁻⁶

Les renseignements apportés par les constantes de couplages vicinaux ${}^{3}J$ ont été moins souvent exploités car ils necessitent dans la plupart des cas une analyse rigoureuse des systèmes par utilisation de programmes de calcul. Toutefois, lorsque ce type d'investigation a été fait, il a permis de relier les constantes ${}^{3}J$ aux indices de liaison et donc à la géométrie des cycles.⁷ Très peu de travaux, par contre, ont été consacrés à l'étude de la variation des couplages ${}^{3}J$ en fonction du solvant.⁸

Il est malheureusement très difficile de relier entre eux les résultats des recherches précédentes, car les conditions d'examen des spectres (solvant, concentration...) sont souvent très différentes et, d'autre part, les molécules choisies sont rarement comparables.

Pour examiner de façon critique certains renseignements apportés par la RMN, il nous a paru indispensable d'étudier une série homogène de composés hétéroatomiques: les benzothiénopyridines 1-4 et de comparer les résultats obtenus à ceux déjà publiés sur le dibenzothiophène $(5)^9$ et les thiénopyridines 6-9.^{10,11}



Le déplacement de l'atome d'azote sur les quatre sommets permet d'examiner en détail les paramètres précédents (ASIS, géométrie des complexes, ${}^{3}J, \ldots$).

Les benzothiénopyridines sont d'autre part des isostères des indolopyridines et possèdent, comme ces dernières (noyau des alcaloïdes du groupe de l'harmane), des propriétés pharmacologiques intéressantes.⁷ Enfin, ce sont des modèles proches des hétérocycles tricycliques tels que les acridines et les phénantridines et tétracycliques comme les éllipticines. Toutes ces molécules sont des composés d'intercalation de l'ADN que nous étudions actuellement dans le laboratoire.^{13,14}

La RMN peut apporter des renseignements essentiels et rapides sur la géométrie des complexes d'intercalation de l'ADN grâce à la connaissance de la structure des complexes de collision (benzène) et de la distribution des charges dans la molécule. Muller et Crothers¹⁵ ont en effet montré recemment qu'il

^{*} Author to whom correspondence should be addressed.

[©] Heyden & Son Ltd, 1977

existait une relation entre la polarisabilité de certains hétérocycles intercalants (analogues de l'acridine) et leur spécificité d'interaction pour des appariemments Guanosine-Cytosine (G-C).

Ce premier article est consacré à l'étude par RMN ¹H des benzothiénopyridines, alors que le second traitera des relations entre les déplacements chimiques en RMN ¹³C et les densités de charges calculées (CNDO/2, *ab initio...*). Dans les deux cas, les résultats seront étayés grâce à la détermination précise des géométries (rayons X).¹⁶

RESULTATS

Analyse et attribution des spectres

Les benzothiénopyridines 1-4, comme leur analogue carboné, le dibenzothiophène 5, ne montrent pas de couplage inter-cycle. Chaque spectre se présente comme la superposition de deux systèmes à trois et à quatre spins (partie pyridinique, partie benzénique). Le premier est en général analysable au premier ordre, comme un système ABX, tandis que le second est toujours au second ordre et nécessite l'emploi d'un calculateur, sauf pour les spectres en milieu protoné où l'analyse a été faite à 250 MHz, au premier ordre. L'attribution des différents signaux est relativement aisée pour les hydrogènes péri 1 et 9 par utilisation de l'effet Overhauser $(NOE)^{17}$ ou des déplacements chimiques induits par les lanthanides (LIS).¹⁸ D'autre part, les hydrogènes en α de l'azote subissent un démasquage qui les rend facilement attribuables. A partir des résultats expérimentaux de NOE suivis de double irradiation sélective, on attribue facilement les protons H-6.¹

La seule difficulté réside dans la faible différence des déplacements chimiques entre H-7 et H-8. L'attribution est délicate à effectuer, comme cela a déjà été signalé pour le dibenzothiophène,⁹ et nécessite plusieurs passages itératifs avec H-8>H-7 d'une part et H-7<H-8 d'autre part. L'analyse des spectres accumulés par transformée de Fourier est un peu plus délicate, la résolution étant moins bonne et certaines transitions étant masquées par le solvant protoné résiduel (benzène et CHCl₃). Les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplages sont réunies dans les Tableaux 1(a) et 1(b) pour l'ensemble des composés étudiés dans les solvants suivants: CDCl₃, CD₃COCD₃, C₆D₆ et D₂SO₄.

La Fig. 1 illustre la bonne concordance entre un spectre calculé et un spectre expérimental.

Les effets de solvant sur chaque sommet sont facilement obtenus à partir de la relation $\Delta \delta = \delta \text{solv} - \delta \text{CDCl}_3$ et sont réunis dans le Tableau 2. Pour des raisons de solubilité, nous n'avons pas utilisé le CCl_4 comme solvant de référence à la place du CDCl_3 dont l'inertie n'est pas totale. Toutefois, la variation des constantes d'écran des protons des molécules aromatiques entre les deux solvants est généralement négligeable.

Enfin, pour des raisons de simplification évidente, nous avons préféré analyser les effets de solvant directement sur des solutions très diluées (10^{-3} M) par utilisation de la RMN pulsée plutôt que d'effectuer les extrapolations à dilution infinie généralement employées. Nous avons vérfié sur deux exemples que ces deux méthodes aboutissaient à des résultats pratiquement identiques.

DISCUSSION

Déplacements chimiques

Par utilisation des tables de Johnson et Bovey¹⁹ et correction des inégalités de charges sur les différents sommets, Bartle a montré que dans le dibenzothiophène (**5**) l'hétérocycle soufré possédait un courant de cycle analogue à celui du benzène.⁹

Par rapport au spectre de leur homologue carboné, les protons des benzothiénopyridines résonnent à champ plus faible [dibenzothiophène (5): H-1 = 8,04, H-2 = 7,34, H-3 = 7,35, H-4 = 7,76 dans CDCl₃]. Ceci montre d'une part que le thiophène semble également posséder dans ces hétérocycles un courant de cycle proche de celui du benzène et que l'accolement de la pyridine (hétérocycle π déficient) conduit à une diminution de la densité de charge sur le cycle benzénique.

On peut remarquer à propos de la 'transmission' de l'effet π de la pyridine au noyau benzénique, une nette différence de comportement entre les benzothiénopyridines 2 et 4 d'une part, et 1 et 3 d'autre part. Pour les premières, la somme des $\sum_n \delta_i$ $(\delta_i = \delta_i$ benzothiénopyridine $-\delta_i$ dibenzothiophène) des protons de la partie benzénique est de l'ordre de 0,47 à 0,51 ppm, avec des δ_i plus importants sur les sommets 7 et 9 (ceci est en faveur de formes mésomères ne faisant pas participer les orbitales d du soufre). Dans les secondes (1 et 3), les $\sum \delta_i$ nettement plus faibles sont de l'ordre de 0,21 à 0,28. Dans ces composés la participation des orbitales d est exigée.

L'effet provoqué par l'accolement du cycle benzénique sur les δ des protons du cycle pyridinique est très faible. Ceci est parfaitement mis en évidence sur la Fig. 2 où sont comparés les $\delta(CDCl_3)$ des 1-4 benzothiénopyridines avec ceux des thiénopyridines 6-9. On constate que seuls les protons H-1 des benzothiénopyridines sont légèrement plus déblindés à cause de leur situation péri. La corrélation obtenue montre que l'accolement du cycle benzénique ne produit pas de perturbation sensible par effet d'anisotropie ou par perturbation des charges au niveau du cycle azoté. Ceci est en accord avec les valeurs très proches des pKa des benzothiénopyridines (BTP) 2 $(5,50\pm0,05)$ et 3 $(5,05\pm0,05)$ et celles des thiénopyridines (TP) correspondantes¹⁰ 7 (5.67 \pm 0.05) et 8 $(5,57 \pm 0,05)$.

Effets de solvant

La modification dans la constante d'écran d'un proton i sous l'effet d'un solvant est en première approximation la somme des contributions dues aux interactions

Tableau 1(a). Déplacements chimiques (en Hz par rapport au TMS en reférence interne) obtenus à partir des spectres simulés. Fréquence d'observation 100 MHz; solution 10⁻³ M dans C=CDCl₃, A=CD₃COCD₃, B=C₆D₆ et 10⁻¹ M dans D=D₂SO₄.

| ВТР | Solvant | H-1 | H-2 | H-3 | H-4 | H-6 | H-7 | H-8 | H-9 |
|--------------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | С | | 869,20 | 722,80 | 809,9 | 786,32 | 756,16 | 754,23 | 850,23 |
| NI 1 | А | | 872,60 | 744,80 | 837,2 | 801,74 | 762,97 | 758,52 | 846,51 |
| IN-1 | В | | 852,00 | 664,40 | 738,2 | 743,98 | 712,84 | 719,02 | 872,96 |
| | D | | 915,60 | 822,00 | 895,5 | 821,00 | 827,70 | 830,50 | 844,70 |
| | с | 950,60 | | 869,50 | 787,40 | 782,40 | 747,70 | 745,96 | 818,23 |
| AL 0 | А | 983,70 | | 886,45 | 828,25 | 833,68 | 787,70 | 787,33 | 876,08 |
| IN-Z | В | 937,10 | | 852,20 | 723,60 | 735,04 | 697,70 | 699,30 | 769,47 |
| | D | 921,88 | | 865,89 | 848,72 | 800,10 | 778,09 | 771,64 | 815,19 |
| | с | 782,90 | 856,30 | | 906,80 | 791,94 | 759,20 | 752,06 | 824,39 |
| NL 0 | Α | 826,15 | 865,85 | | 925,60 | 810,98 | 769,18 | 761,14 | 848,02 |
| IN-3 | В | 739,10 | 855,90 | | 898,00 | 738,95 | 710,56 | 708,80 | 769,59 |
| | D | 840,90 | 853,80 | | 921,05 | 800,80 | 780,40 | 764,70 | 825,30 |
| | с | 830,00 | 732,80 | 858,50 | | 780,80 | 744,52 | 742,34 | 804,95 |
| N 1 4 | А | 859,50 | 748,30 | 860,88 | | 822,19 | 776,92 | 774,11 | 854,32 |
| N-4 | В | 760,80 | 671,20 | 841,00 | | 758,24 | 729,50 | 733,84 | 784,15 |
| | D | 884,60 | 833,40 | 896,10 | | 836,82 | 814,50 | 819,18 | 846,90 |

Tableau 1(b). Constantes de couplages en Hz obtenues à partir des spectres simulés (A, B, C, D idem Tableau 1(a)

| втр | Solvant | J(12) | J(13) | J(23) | J(24) | J(34) | J(67) | J(68) | J(69) | J(78) | J(79) | J (89) | J(14) |
|------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | С | | | 4,6 | 1,5 | 8,1 | 7,72 | 1,25 | 0,74 | 6,97 | 1,09 | 8,04 | |
| NI 4 | Α | | | 4,6 | 1,48 | 8,2 | 7,95 | 1,06 | 0,65 | 7,06 | 1,19 | 8,08 | |
| IN-1 | В | | | 4,6 | 1,53 | 8,1 | 7,44 | 1,46 | 0,42 | 6,70 | 1,48 | 7,46 | |
| | Dª | | | 6,06 | <0,2 | 8,3 | 7,95 | 1,00 | 0,30 | 7,80 | 0,80 | 8,00 | |
| | с | | 0, | | | 5,42 | 8,30 | 1,01 | 0,71 | 7,47 | 1,21 | 8,0 | 0,96 |
| NO | Α | | 0, | | | 5,50 | 8,29 | 0,84 | 0,68 | 7,56 | 1,15 | 8,01 | 0,95 |
| IN-2 | В | | 0, | | | 5,38 | 7,74 | 1,38 | 0,60 | 7,54 | 1,17 | 7,94 | 0,92 |
| | Dª | | 0, | | | 6,45 | 8,09 | 1,18 | 0,54 | 7,14 | 1,0 | 7,66 | 0,40 |
| | с | 5,35 | | | 0,1 | | 7,60 | 1,16 | 0,86 | 7,31 | 1,36 | 7,78 | 1,02 |
| N 2 | Α | 5,30 | | | 0,1 | | 8,05 | 0,94 | 0,61 | 7,28 | 1,26 | 7,84 | 0,85 |
| 11-3 | В | 5,30 | | | 0,1 | | 7,82 | 1,14 | 0,61 | 7,31 | 1,07 | 8,22 | 1,05 |
| | Dª | 6,3 | | | 0, | | 8,0 | 0,60 | 0,1 | 7,60 | 0,7 | 7,9 | 0,1 |
| | с | 8,15 | 1,5 | 4,5 | | | 8,06 | 1,03 | 0,76 | 7,22 | 1,52 | 7,91 | |
| NI 4 | Α | 8,2 | 1,5 | 4,6 | | | 8,28 | 0,70 | 0,52 | 7,62 | 1,52 | 7,18 | |
| 11-4 | В | 8,1 | 1,5 | 4,6 | | | 8,32 | 1,16 | 0,65 | 7,36 | 1,24 | 8,24 | |
| | Dª | 8,1 | 0,2 | 5,9 | | | 7,00 | 0,6 | 0,1 | 7,60 | 0,80 | 7,50 | |
| | | | | | | | | | | | | | |

^a Les petits couplages, à 250 MHz, sont estimés à partir des largeurs à mi-hauteur des raies (±50%).

de van der Waals σ_w , aux effets d'anisotropie du solvant σ_a , au champ électrique créé par la polarité du solvant σ_e et à des modifications d'écran σ_s dues à des interactions spécifiques.

$\sigma_i \text{ solvant} = \sigma_w + \sigma_a + \sigma_e + \sigma_s$

Comme l'a précisé très récemment Homer,⁶ du fait de la superposition de différents effets il n'existe pas de théorie satisfaisante permettant de prédire quantitativement les effets de solvant. Il est donc souhaitable⁶ de mettre en évidence d'éventuelles correlations empiriques susceptibles de conduire à une interprétation théorique des phénomènes d'ASIS. Les benzothiénopyridines nous ont semblé être d'excellents modèles pour tenter de relier de façon qualitative les résultats expérimentaux et certaines interprétations théoriques.

Acétone. En solution tous les composés polaires polarisent le solvant et conduisent en retour à l'apparition d'un champ électrique E appelé champ de réaction. A partir du modèle d'Onsager,²⁰ Buckingham²¹ a développé une théorie sur l'effet du champ de réaction E, au niveau des déplacements chimiques des protons du soluté.

La modification dans la constante d'écran d'un proton i sous l'effet de E est donné selon Buckingham par la relation

$$\sigma_{\rm e(i)} = -A E \cos \theta - B E^2$$



Figure 1. Spectre expérimental et spectre simulé de la benzothiénopyridine (3).

où A et B sont des constantes et E $\cos \theta$ est la composante du champ total dans la direction de la liaison C—H. Le terme en E^2 peut être négligé même pour des solutés de $\mu = 4$ D, comme l'a montré Hruska.²²

L'effet $\Delta \delta_i$ au niveau d'un proton *i* du soluté sera proportionnel à la différence entre les constantes diélectriques des solvants. Dans le cas du chloroforme ($\varepsilon = 4,81$) et de l'acétone ($\varepsilon = 20,7$) les effets $\Delta \delta$ CD₃COCD₃-CDCl₃ seront modulés par le terme en cos θ .

Dans le dibenzothiophène, la séquence expérimentale des $\Delta\delta(CD_3COCD_3-CDCl_3)$ est H-1>H-4> H-2~H-3 alors que le calcul conduit à H-1>H-2> H-3>H-4. Selon Bartle, l'inversion au niveau de H-4 proviendrait de l'inhomogénéité du champ de réaction.⁹

Dans le cas des benzothiénopyridines, en composant les moments dipolaires du dibenzothiophène $\mu \approx$ 0,3 D⁹ et de la pyridine $\mu \approx$ 2,2 D²³ on obtient en première approximation une rotation continue de la direction de μ (Fig. 3).

Les déblindages $\Delta\delta(CD_3COCD_3-CDCl_3)$ observés dans les benzothiénopyridines (Tableau 2) sont nettement plus élevés que dans le dibenzothiophène en accord avec l'augmentation du moment dipolaire des molécules azotées.

Les séquences théoriques et expérimentales des $\Delta\delta(CD_3COCD_3-CDCl_3)$ sont rapportées dans le Tableau 3. L'accord est ici peu satisfaisant, ce qui montre l'insuffisance de l'interprétation des effets de solvant par une représentation simplifiée du champ de réaction. Toutefois on peut remarquer que les séquences relatives aux protons de la partie pyridinique sont pratiquement toujours correctes comme dans le cas de la pyridine elle-même.²⁴

Ce résultat est en accord avec un arrangement ordonné des molécules de solvant autour de la partie polaire pyridinique laissant les molécules d'acétone environner de façon plus désordonnée la partie benzénique (Fig. 4). Ceci expliquerait en particulier les $\Delta\delta$ importants des protons *péri* H-1 et H-9 toujours situés dans la zone ordonnée. On ne constate, par contre, aucun blindage même sur les protons très proches de l'azote, considéré comme l'extrémité négative du dipôle. Ceci peut être interprété par l'existence à ce niveau d'un effet de champ perpendiculaire aux liaisons C—H.²⁵

L'apparente incohérence des déblindages des protons du cycle benzénique pourraient provenir, comme l'a proposé Kuntz,²⁶ de complexes de collision solutésolvant ou mieux de fluctuations dans l'orientation des dipôles du solvant comme l'a suggéré Chenon.²⁷

D₂SO₄. Les δ dans D₂SO₄ ont été mesurés par rapport au TMS en référence externe et ne peuvent donc pas être comparés directement aux δ dans les autres solvants. On constate toutefois dans la plupart des cas un déblindage important par rapport au CDCl₃ dû à la protonation de l'azote pyridinique. Les écarts $\Delta\delta$ (D₂SO₄ - CDCl₃) sont importants sur les positions en *méta* de l'azote et plus faibles ou négatifs (masquage) sur les protons *ortho*. Ceci a été mis au compte de la disparition de la contribution paramagnétique existant dans la forme neutre.¹⁰

Enfin c'est pour les benzothiénopyridines les moins basiques 1 ($pKa=3,25\pm0,05$) et 4 ($pKa=2,50\pm0,10$) que les déplacements induits par la protonation sur l'ensemble du cycle sont les plus importants. Il est possible que dans ces derniers dérivés la différence de polarisation entre le cation et l'état fondamental soit plus importante.

Benzène. Les effets de solvant du benzène (ASIS) $\Delta\delta(C_6D_6-CDCl_3)$ sont également interprétés en termes de complexes de collision ou complexes temporaires entre les molécules de solvant et de soluté. Ces complexes sont dus à des interactions entre le dipôle permanent du soluté et le dipôle induit par ce dernier au niveau des molécules de solvant. Malgré la faiblesse des énergies mises en jeu,²⁸ on conçoit donc qu'il puisse exister des orientations préférentielles entre les molécules complexées. L'analyse de ces complexes faibles est relativement simple pour des

| BTP" | Δ | H-1 | H-2 | Н-3 | H-4 | H-6 | H-7 | H-8 | H-9 |
|------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | А | | 0,03 | 0,22 | 0,28 | 0,15 | 0,06 | 0,04 | -0,04 |
| N-1 | в | | -0,17 | -0,58 | -0,71 | -0,43 | -0,44 | -0,35 | 0,12 |
| | D | | 0,46 | 0,99 | 0,86 | 0,35 | 0,72 | 0,76 | 0,05 |
| | Α | 0.33 | | 0.17 | 0.41 | 0.51 | 0.40 | 0.42 | 0.58 |
| N-2 | В | -0.14 | | -0.17 | -0.63 | -0.47 | -0.50 | -0.46 | -0.49 |
| | D | -0,29 | | -0,04 | 0,61 | 0,17 | 0,30 | 0,26 | -0,03 |
| | А | 0.44 | 0.09 | | 0.21 | 0.19 | 0.10 | 0.09 | 0.22 |
| N-3 | В | -0.43 | 0, | | -0.08 | -0.53 | -0.49 | -0.46 | -0.55 |
| | D | 0,58 | -0,02 | | 0,14 | 0,09 | 0,21 | 0,13 | 0,09 |
| | Α | 0.29 | 0.16 | 0.02 | | 0.42 | 0.32 | 0.32 | 0.50 |
| N-4 | В | -0.70 | -0.61 | -0.07 | | -0.22 | -0,15 | -0.09 | -0.22 |
| | D | 0,55 | 1,00 | 0,38 | | 0,56 | 0,70 | 0,77 | 0,42 |
| | | | | | | | | | |

Tableau 2. Effets de solvant des benzothiénopyridines

^a Les écarts Δ sont exprimés en ppm selon $\Delta = \delta \text{solv} - \delta \text{CDCl}_3$, $A = \text{CD}_3\text{COCD}_3$, $B = C_6D_6$, $D = D_2\text{SO}_4$. Les valeurs positives correspondent à des déplacements à champ faible (déblindage), les valeurs négatives à champ fort (blindage).

stoechiométries 1:1 mais beaucoup plus difficile pour des rapports supérieurs, comme c'est en général le cas avec les hétérocycliques polycycliques.

La rotation continue de l'atome d'azote dans les benzothiénopyridines conduit à nouveau à des modèles précieux pour étudier la géométrie des complexes de collision. Celle-ci peut être approchée en supposant que les modifications de déplacements chimiques sont uniquement dues au courant de cycle d'un benzène complexant et en utilisant la relation $\Delta\delta(C_6D_6-CDCl_3) = f(\alpha_i,r); \alpha_i = angle$ formé par le plan des cycles et r = distance entre un proton H_i et le centre du benzène complexant. L'utilisation des tables de Johnson et Bovey¹⁹ permet de proposer une géométrie aux complexes d'association (Fig. 5).

Le masquage important subi par l'ensemble des protons des systèmes tricycliques ne peut être expliqué que par la présence de complexes 2:1. Pour des



Figure 2. Corrélation entre les déplacements chimiques (δ ppm) des benzothiénopyridines et des thiénopyridines. La droite correspond à la corrélation idéale (pente = 1).



Figure 3. Champ électrique de réaction dans les benzothiénopyridines. Les lignes en pointillé indiquent l'orientation du champ pour **4.** Les flèches indiquent l'orientation du moment dipolaire μ et leurs longueurs la grandeur de μ . L'angle θ est compté positivement du vecteur champ vers la liaison C—H considérée.

raisons évidentes d'encombrement, il parait logique de placer les deux benzènes complexants de part et d'autre de l'hétérocycle.

Par examen de la structure des complexes on constate que: (i) le cycle pyridinique est fortement complexé, le benzène se plaçant comme dans les hétérocycles simples à l'opposé de l'atome d'azote riche en électrons.²⁴ Les distances r sont de l'ordre de 3,2 Å et les angles cycle/cycle de 10°-15°; (ii) le cycle benzénique est plus faiblement complexé, ce qui se traduit par un éloignement des plans du soluté et du solvant (4,0-5,0 Å). Sauf dans le cas de **1** ($\alpha = 15-20^\circ$) les cycles sont parallèles.

La complexation beaucoup plus importante au niveau du cycle azoté est parfaitement en accord avec le type d'interaction dipôle-dipôle retenu pour ces complexes.

Analyse des couplages vicinaux

La longueur de la liaison C==C, l'indice de liaison π et les angles entre les hydrogènes concernés et la liaison C==C sont parmi les principaux facteurs affectant la grandeur du couplage vicinal ³J.

Tableau 3. En haut: Angles θ° entre la direction du champ électrique E du solvant et la liaison C—H considérée. Les angles sont comptés positivement du vecteur champ vers la liaison C—H. En bas: Séquences théoriques (modèle de Buckingham) et expérimentales des effets de solvants $\Delta\delta(CD_3COCD_3-CDCl_3)$

| | H-1 | H-2 | H-3 | H-4 | H-6 | H-7 | H-8 | Н-9 |
|-----|-----------|----------------|-------------------|--------------|----------------|------------------|----------|------|
| N-1 | | 115 | 55 | 40 | -55 | -119 | 181 | 125 |
| N-2 | 70 | | -128 | -70 | 21 | -43 | -103 | -166 |
| N-3 | 50 | 111 | | 230 | 81 | 17 | -43 | -99 |
| N-4 | 3 | 60 | 119 | | 133 | 69 | 9 | -47 |
| | | | | | | | | |
| N-1 | Th Exp | H-4>H H-4>H | -3~H-6 -3>H-6 | >H-2 >H-7 | ~H-9> ~H-8~ | >H-7>H -H-2>H | -8 -9 | |
| | Th | H-6 > H | -7 > H-1 | ~ 4_4 | <u>-н-</u> 8- | .u.3 \ u | -0 | |

| N-2 | Exp H-9>H-6>H-8~H-7~H-4>H-1>H-3 |
|-----|-------------------------------------------------------------------|
| N-3 | Th H-7>H-8>H-1>H-6>H-9>H-2>H-4 Exp H-1>H-9~H-4~H-6>H-7~H-8~H-2 |



Gunther a montré qu'il existait des corrélations entre les valeurs des couplages ³J et l'indice de liaison π déterminé par les calculs d'orbitales moléculaires, d'une part, et les longueurs de liaison d'autre part.²⁹

d'une part, et les longueurs de liaison d'autre part.²⁹ Les couplages ³J permettent donc de mesurer de façon empirique la délocalisation dans un système cyclique. Les rapport ρ des constantes ³J sur deux liaisons successives sera de 1 pour le benzène (délocalisation complète) et de 0,64 pour un dérivé du cyclohexadiène dans lequel la localisation est pratiquement totale.³⁰ Les valeurs ρ des rapports J(78)/J(67) et J(78)/J(89) pour les quatres BTP dans CDCl₃, CD₃COCD₃ et C₆D₆ sont rassemblés dans le Tableau 4.

On constate que dans $CDCl_3$ les benzothiénopyridines possèdent des valeurs de ρ voisines de 0,9 nettement plus élevées que celles trouvées dans le naphtalène ($\rho = 0,83$) ou l'anthracène ($\rho =$ 0,77). Par contre, elles sont du même ordre que dans le benzothiophène ($\rho = 0,89$), le dibenzothiophène ($\rho = 0,90$), et les thiéno[2,3-b]benzothiophène ($\rho =$



Figure 4. Arrangement des molécules de solvant (acétone) autour de la benzothiénopyridine (4).



Figure 5. Complexes de collision benzothiénopyridine/ benzène. Echelle 1/1.

0,91) et thiéno[3,2-b]benzothiophène ($\rho = 0,90$).³¹ Ceci indique que, dans tous ces hétérocycles soufrés, le benzène accolé retrouve une délocalisation presque parfaite à la différence des hétérocycles comportant trois hétéroatomes dans le cycle pentagonal (benzofurazane, benzothiadiazole etc.) où les valeurs de ρ sont voisines de 0,7.³²

Effets de solvant sur les couplages vicinaux

A notre connaissance, aucun travail systématique n'avait été consacré aux effets de solvant sur les constantes de couplages dans les systèmes aromatiques. Il était admis que ces couplages variaient très peu d'un solvant à l'autre.³³ On constate, au contraire, dans les Tableaux 1(b) et 4, que les couplages ³J de la partie benzénique varient souvent de façon considérable $\Delta^3 J(CD_3COCD_3 - CDCl_3) = 0,45$ Hz dans **3**, bien que les rapports ρ restent à peu près constants. Ceci peut s'interpréter par une variation locale des indices de liaison π n'affectant pas la délocalisation générale dans le cycle mais simplement les charges ponctuelles

| Tableau 4. | Variation des rapports ρ ent les constantes vicinales du cyc benzénique des benxothiéne pyridines. | | | | | |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------|--|--|--|
| | $A = CD_3C$ $C = CDCl$ | 3 3 | $\mathbf{B}=\mathbf{C}_{6}\mathbf{D}_{6},$ | | | |
| BTP | Solvant | ρ 7–8/8–9 | p 7–8/6–7 | | | |
| | с | 0,87 | 0,92 | | | |
| N-1 | А | 0,88 | 0,89 | | | |
| | В | 0,89 | 0,90 | | | |
| | с | 0,85 | 0,90 | | | |
| N-2 | А | 0,94 | 0,91 | | | |
| | В | 0,96 | 0,97 | | | |
| | с | 0,94 | 0,95 | | | |
| N-3 | А | 0,92 | 0,90 | | | |
| | В | 0,88 | 0,93 | | | |
| | с | 0,91 | 0,90 | | | |
| N-4 | Α | 0,94 | 0,92 | | | |
| | В | 0,89 | 0,88 | | | |

sur chaque carbone par polarisation du système π .⁸ Les variations sont généralement plus importantes dans le benzène que dans l'acétone. Bien qu'il ne semble pas exister de corrélation entre les variations constatées et la géométrie des complexes de collision, il est vraisemblable que ces variations sont dues à des interactions entre les électrons π du soluté et du solvant. A l'inverse de la partie benzénique, les couplages vicinaux de la partie pyridinique ne sont pratiquement pas affectés par les effets de solvant. La protonation, par contre, conduit à des modifications profondes des constantes vicinales en accord avec un changement important des charges et des indices de liaison.

En résumé, les benzothiénopyridines se comportent comme des molécules particulièrement polarisables sur leur partie benzénique, ce qui pourrait se traduire d'un point de vue chimique par des sites de substitution différents selon la polarité des solvants utilisés.

La connaissance des structures aux rayons X de 3 et 4 permet de montrer qu'il n'existe pas de corrélation entre les longueurs de liaison et les valeurs des couplages ${}^{3}J$. Ceci avait déjà été signalé pour d'autres hétérocycles. 32

CONCLUSION

Comme prévu, le remplacement d'un benzène du dibenzothiophène par un cycle électroattracteur (pyridine) provoque une modification importante des densités de charge sur le cycle benzénique des benzothiénopyridines. Par contre l'accolement d'un benzène aux TP n'apporte pas de changements notables dans les déplacements chimiques du cycle azoté.

Le déplacement de l'atome d'azote dans les benzothiénopyridines a permis de tester à partir des données géométriques les interprétations classiques des effets de solvant (ASIS). Dans le cas de l'acétone, le modèle du champ de réaction conduit à des résultats satisfaisants au niveau du cycle pyridinique uniquement. Dans tous les exemples étudiés, il n'existe pas de corrélation entre les valeurs des pKa et la grandeur des effets de solvant.

En solution benzénique, tous les protons des benzothiénopyridines subissent des masquages importants qui sont interprétés de façon satisfaisante par l'existence de complexes 1:2 soluté-solvant. La géométrie des complexes de collision a été déterminée de façon approximative à l'aide des courbes de Johnson et Bovey. Dans tous les cas, l'interaction solutésolvant est plus importante au niveau du cycle azoté et le solvant complexant s'écarte des positions de superposition aux hétéroatomes.

Ces résultats peuvent être transposés à l'interaction de nombreux hétérocycles azotés dans l'ADN.¹⁴ On constate en effet que, pour ces derniers, c'est habituellement la partie azotée qui est superposée aux bases appariées de l'ADN^{34,35} et que les fortes constantes de complexation observées sont dues à des interactions dipôle-dipôle.

Dans le cas des complexes benzène-benzothiénopyridines, bien que les énergies mises en jeu soient faibles,²⁸ il semble que les complexes de collision adoptent des géométries bien définies. On conçoit donc que, dans les structures rigides de polynucléotides, la géométrie des complexes d'intercalation soit dominée par la polarisabilité des partenaires et puisse conduire pour certains composés à des spécificités de séquence.

Contrairement à ce qui était généralement admis, les constantes de couplages vicinaux sont fortement modifiées par les effets de solvant, en particulier sur la partie benzénique. Ceci ne peut s'interpréter que par des changements importants dans les indices de liaison π et les densités de charge sur certains sommets. Ces modifications pourraient permettre d'expliquer simplement les variations dans les sites de substitution préférentiels des hétérocycles aromatiques en fonction du solvant. Ce type d'effet à déjà permis de rendre compte des variations dans les vitesses et la nature des la 36 composés obtenus au cours de chlorodeshydrogénation de pentachlorotétralines.³

PARTIE EXPERIMENTALE

Synthèse

Les benzothiénopyridines[2,3-c] (3), [3,2-c] (2) et [3,2-b] (1) ont été obtenues selon les méthodes décrites dans la littérature.^{37,38}

Nous avons modifié la méthode de préparation de la benzothiéno[2,3-b]pyridine (4) afin d'améliorer le rendement.

Benzothiéno[2,3-b]pyridine (4). Ajouter 5 g (0,027)mol) de nitro-2 benzo b thiophène³⁹ à une solution de 50 g (0,225 mol) de chlorure stanneux dans 50 ml d'acide chlorhydrique concentré et 25 ml d'éthanol, maintenir sous agitation durant 1 h à 50 °C, ajouter à 80 °C en 1/2 h, 1,25 g de chlorure de zinc anh. dissous dans 25 ml d'éthanol puis 5,5 g (0.032 mol) de l'acétal tétraéthylique de l'aldéhyde malonique, maintenir ainsi durant 2 3/4 h, refroidir, verser dans 250 ml d'eau. Essorer l'insoluble, alcaliniser par NaOH une suspension de ce dernier dans H_2O , extraire par CCl_4 , laver avec H_2O (Na₂SO₄), évaporer sous vide. Chromatographier le résidu (4,15 g) dans benzène-cyclohexane 3:1 sur alumine, type II (100 g) réunir les fractions de Rf 0,75, les évaporer, chromatographier dans benzène-éther 4:6 sur silice (30 g), réunir les fractions de F 66-72 °C, les évaporer; recristalliser le résidu (0,7 g) dans l'hexane; rendement 0,6 g (12%) de F 73-74 °C (litt.³⁸ 2% sous forme de picrate).

Détermination des pKa

Les pKa des quatre BTP ont été détermines par spectroscopie UV en mettant à profit les différences d'absorption entre les formes acide D^+ et neutre D^0 selon Albert:²³

$$pK = pH \pm \log \frac{D^+ - D}{D - D^c}$$

Les mesures d'absorption sont effectuees sur un

appareil Unicam SP 1800 et les déterminations de pH sur un pH mètre Tacussel TS 60/N à $\pm 0,01$ unité. Toutes les valeurs de pH pour lesquelles le pourcentage des deux formes est significatif ont été prises en compte dans le calcul des pKa.

RMN

Les spectres RMN ont été effectués en solution 10^{-3} M dans les solvants indiqués dans le texte sur des appareils Varian XL 100 ou Bruker WH 90 fonctionnant par transformée de Fourier ou en solution deutérosulfurique 10^{-1} M en onde continue sur un appareil Cameca 250. Dans toutes ces expériences, la température de l'aimant était comprise entre 25 et 27 °C. Les calculs ont été effectués à l'aide du programme Dechamit sur Univac 1108 relié à un traçeur de courbes Benson. La précision des paramètres obtenus après itération est de l'ordre de 0,01 Hz pour les déplacements chimiques et 0,05 Hz pour les constantes de couplage.

Remerciements

Nous adressons nos plus vifs remerciements à Mesdames S. Combrisson, V. Michon, G. Hajdukovic (Société Cameca) et au Docteur J. Y. Lallemand pour l'enregistrement des spectres.

R. Oberlin remercie les laboratoires Merrell Toraude pour leur aide.

BIBLIOGRAPHIE

- T. J. Batterham, NMR Spectra of Simple Heterocycles, Wiley New York (1973).
- 2. T. Tokuhiro et G. Fraenkel, J. Am. Chem. Soc. 91, 5005 (1969).
- 3. M. Rosenberg, M. Pettig, R. Maoeja, T. Pehk et E. Lippmaa, Org. Magn. Reson. 2, 329 (1970).
- 4. P. Lazlo, Progress in NMR Spectroscopy, Vol. 3, p. 241. Pergamon Press, London (1967).
- 5. J. Řonayne et D. H. Williams, Annual Review of NMR Spectroscopy, Vol 2, p. 17. Academic Press, New York (1966).
- 6. J. Homer, Appl. Spectrosc. Rev. 9, 1 (1975).
- 7. J. B. Pawliczek et H. Gunther, Tetrahedron 26, 1755 (1970).
- 8. M. Barfield et M. D. Johnston Jr, Chem. Rev. 73, 53 (1973).
- K. D. Bartle, D. W. Jones et R. S. Matthews, *Tetrahedron* 27, 5177 (1971).
- 10. S. Gronowitz et E. Sandberg, Ark. Kemi 32, 269 (1970).
- L. H. Klemm, C. E. Kloppenstein, R. Zell, D. R. McCoy et R. A. Klemm, J. Org. Chem. 34, 347 (1969).
- 12. T. R. Bosin et E. Campaigne, Life Sci. 11, 685 (1972).
- 13. J. B. le Pecq, M. le Bret, J. Barbet et B. P. Roques, *Proc. Natl. Acad. Sci.* U.S.A. **72**, 2915 (1975).
- 14. J. Barbet, B. P. Roques, J. B. le Pecq et S. Combrisson, Biochemistry 15, 2642 (1976).
- W. Muller et D. M. Crothers, Eur. J. Biochem. 54, 267 (1975).
- 16. C. Riche et C. Pascard-Billy, résultats non publiés.
- 17. B. P. Roques, S. Combrisson, R. Oberlin et J. Barbet, Tetrahedron Lett. 17, 1641 (1974).
- G. Cacel, M. C. Fournie-Zaluski et B. P. Roques, J. Heterocycl. Chem. 12, 623 (1975).
- G. E. Johnson et F. A. Bovey, J. Chem. Phys. 29, 1012 (1958).
- 20. L. Onsager, J. Am. Chem. Soc. 58, 1486 (1936).
- 21. A. D. Buckingham, Can. J. Chem. 38, 300 (1960).

- 22. F. Hruska, E. Bock et T. Schaefer, *Can. J. Chem.* **41**, 3040 (1963).
- A. Albert, *Heterocyclic Chemistry*, The Athlone Press, London (1968).
- 24. V. I. P. Jones, Mol. Phys. 19, 233 (1970).
- 25. T. Schaefer et W. G. Schneider, *J. Chem Phys.* **32**, 1218 (1960).
- I. D. Kuntz et M. D. Johnson, J. Am. Chem. Soc. 83, 6008 (1967).
- 27. N. Lumbroso-Bader, M. T. Chenon et J. Bouquant, J. Chem. Phys. 67, 1829 (1970).
- 28. R. J. Abraham, Mol. Phys. 4, 369 (1961).
- 29. J. B. Pawliczek et H. Gunther, Tetrahedron 26, 1755 (1970).
- 30. M. Gunther, Tetrahedron Lett. 2967 (1967).
- 31. D. F. Ewing et R. M. Scrowston, Org. Magn. Reson. 3, 405 (1971).
- 32. A. R. Katrizky et Y. Takeuchi, Org. Magn. Reson. 2, 569 (1970).
- S. Castellano, R. Kostelnik et C. Sun, *Tetrahedron Lett.* 4635 (1969) et Réfs. citées.
- C. C. Tsai, S. C. Jain et H. Sobell, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 72, 628 (1975).
- 35. N. C. Seeman, R. O. Day et A. Rich, Nature 253, 324 (1975).
- G. W. Burton et P. B. D. de la Mare, J. Chem. Soc. B 897 (1970).
- 37. W. Herz et Lin Tsai, J. Am. Chem. Soc. 75, 5122 (1953).
- L. H. Klemm, D. R. McCoy et C. E. Klopfenstein, J. Heterocycl. Chem. 7, 387 (1971).
- D. E. Boswell, J. A. Brennan, P. S. Landis et P. G. Rodewald, J. Heterocycl. Chem. 5, 69 (1968).

Received 5 February 1976; accepted in the U.K. 30 July 1976 © Heyden & Son Ltd, 1977