

## Synthèse d'hétérocycles à 5 et 6 chaînons par une stratégie combinant des réactions $S_NAr$ et $S_{RN}1$

René Beugelmans\*, Mohamed Chbani

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette, France

(reçu le 15 novembre 1994, accepté le 14 février 1995)

**Summary – Synthesis of 5- and 6-membered heterocycles by a strategy combining  $S_NAr$  and  $S_{RN}1$  reactions.** The  $S_{RN}1$  mechanism is compatible with many substituents on the benzenic substrate and allows  $S_{RN}1$  reactions to be combined with  $S_NAr$  reactions in a strategy which brings together their corresponding synthetic advantages. Thus, compounds containing benzene fused to 5- or 6-membered heterocycles containing N (indoles), N and P (benzazaphospholes) and N and S (benzothiazines) are readily obtained.

nucleophilic aromatic substitution /  $S_{RN}1$  /  $S_NAr$  / benzene-fused heterocycles

Les réactions de substitution nucléophile radicalaire en chaîne ( $S_{RN}1$ ) en série aromatique permettent de créer sur des substrats  $ArX$  ( $Ar$  = benzène, naphthalène, pyridine;  $X$  = I, Br) des liaisons carbone-carbone, carbone-soufre et carbone-phosphore en utilisant comme nucléophiles des énolates de cétone, certains thiolates et des anions dérivant de divers composés phosphorés [1, 2]. Depuis leur découverte, ces réactions de substitution aromatique ont l'acquis de l'importance en synthèse, car leur mécanisme ne nécessite pas de groupe activant le départ du nucléofuge et est compatible avec des groupes électrodonneurs ou électroattracteurs variés :  $OR$ ,  $CO_2H$ ,  $Ph$  [2];  $NH_2$ ,  $CONH_2$ ,  $CH_2NH_2$  [3, 4],  $SR$ ,  $PO(OR)_2$  [5].

Toutefois, une limitation importante provient de l'impossibilité d'utiliser les oxanions et les anions dérivés d'amines pour créer des liaisons carbone-oxygène ou carbone-azote. La réaction de substitution nucléophile aromatique ( $S_NAr$ ) par contre permet l'utilisation de ces nucléophiles ainsi que celle d'une gamme large de sulfanions, mais comporte l'inconvénient de nécessiter sur le cycle aromatique en position *ortho* et/ou *para* un groupe électro-attracteur ( $NO_2$  en général) pour activer le processus d'addition-élimination.

Le présent mémoire rapporte une voie générale de synthèse d'hétérocycles azotés, soufrés, phosphorés, accolés à un noyau benzénique grâce à une stratégie combinant les avantages respectifs des réactions par mécanisme  $S_NAr$  et  $S_{RN}1$ . A notre connaissance, il n'existe pas de précédent à une telle approche en dehors d'une synthèse d'aza indoles à partir d'*ortho* fluoriodopyridines [6].

### Hétérocycles bicycliques

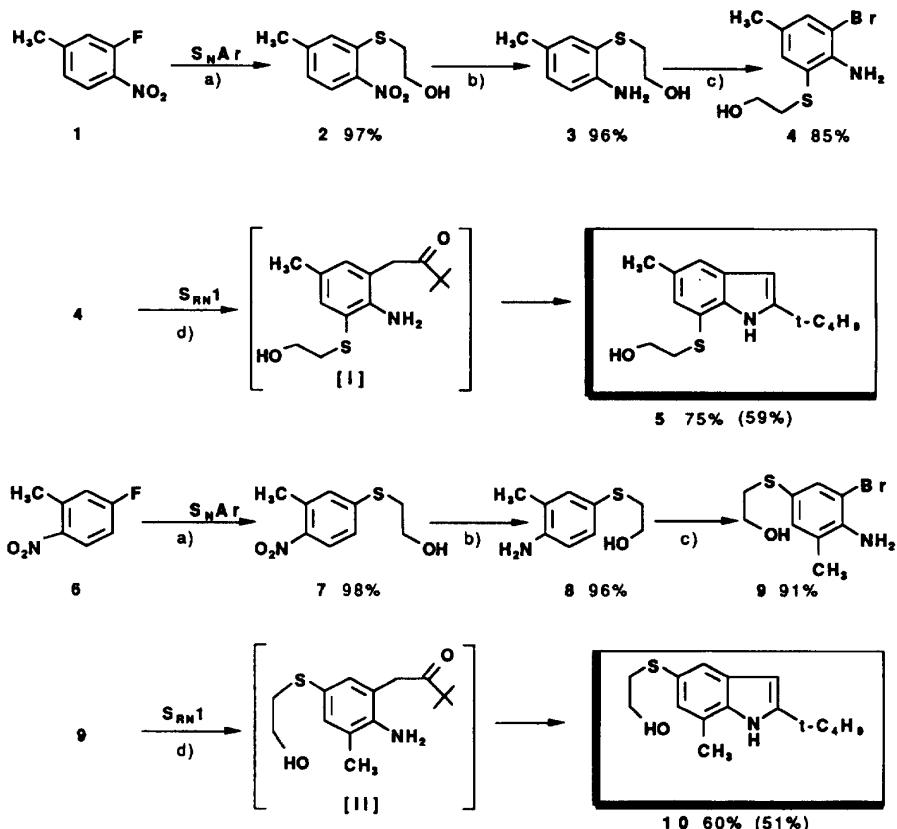
#### Indoles

La substitution d'un substrat benzénique par l'anion thiolate  $^-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  ( $\text{Nu}_1$ ) dans une réaction par mécanisme *radicalaire* ( $S_{RN}1$ ) conduit au produit attendu  $C_6\text{H}_5\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  en faible rendement en raison de la fragmentation subie par le radical anion intermédiaire  $\text{ArSCH}_2\text{CH}_2\text{OH}^-$  qui ralentit considérablement la réaction et provoque la formation d'un mélange de sous produits [7]. Par contre, le mécanisme *ionique* ( $S_NAr$ ) ne présente pas cet inconvénient et à partir du 2-fluoro-3-nitrotoluène **1**, il est possible d'obtenir quantitativement le produit substitué **2**  $\text{Ar}\text{Nu}_1\text{NO}_2$ . La réduction du groupe nitro live quasi quantitativement **3** dont la bromation fournit **4**  $\text{Ar}\text{Nu}_1\text{NH}_2\text{Br}$  (schéma 1).

Une réaction  $S_{RN}1$  pratiquée sur ce substrat avec l'énolate de pinacolone libre directement le dérivé indolique **5** disubstitué en position 5 et 7 qui résulte de l'hétérocyclisation spontanée dans le milieu de la  $\beta$ -aryl cétone *ortho* aminée [I]. Un dérivé indolique **10**, isomère de **5** est accessible à partir de **6** (2-fluoro-5-nitrotoluène) par une séquence analogue *via* **7**, **8** et **9** sur lequel est pratiquée une réaction ( $S_{RN}1$ ) avec l'énolate de pinacolone menant à la  $\beta$ -aryl cétone *ortho* aminée [II] précurseur de **10**.

Un substrat homologue de **14** portant en position 6 une fonction phosphonate est accessible à partir de  $\text{ArNH}_2\text{FI}$  **15** qui porte un bon nucléofuge pour une réaction par mécanisme  $S_{RN}1$  livrant  $\text{Ar}\text{Nu}_1\text{FNH}_2$  **16** qui a conservé intégralement son fluor. La bromation de **16** livre **17** qu'il est nécessaire d'oxyder pour obtenir  $\text{Ar}\text{Nu}_1\text{NO}_2\text{BrF}$  **18** sur lequel la substitution du fluor en *para* sera effectuée par la 1-méthylpipérazine

\* Correspondance et tirés à part



Conditions et réactifs a)  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CO}_3\text{K}_2/\text{DMSO}$ ,  $80^\circ\text{C}$ ; b)  $\text{Fe}/\text{SO}_4\text{Fe}$ ,  $\text{OH}_2$ ; reflux; c)  $\text{NBS}/\text{DMF}$ ,  $\text{t}^\circ$  amb; d)  $\text{tC}_4\text{H}_9\text{COCH}_3$ ,  $\text{tC}_4\text{H}_9\text{OK}$ , **4** ou **9**,  $\text{NH}_3$  liq ( $-33^\circ\text{C}$ ),  $\text{h } v$ .

Schéma 1. Accès aux indoles isomères **5** et **10**.

par une réaction ( $\text{S}_\text{NAr}$ ). Enfin, la fonction amine est restaurée pour obtenir  $\text{ArNu}_1\text{Nu}_2\text{NH}_2\text{Br}$  **20**, porteur d'une fonction  $\text{NH}_2$  compatible avec la réaction ( $\text{S}_{\text{RN}1}$ ) finale.

Ainsi, les deux synthons **14** et **20** sont utilisables pour la synthèse. Le premier traité avec l'énonate de la pinacolone livre le dérivé indolique **21**, substitué en position 5 par la 1-méthylpipérazine et le second livre de manière analogue le dérivé **22** disubstitué en position 5 et 7 (schéma 2).

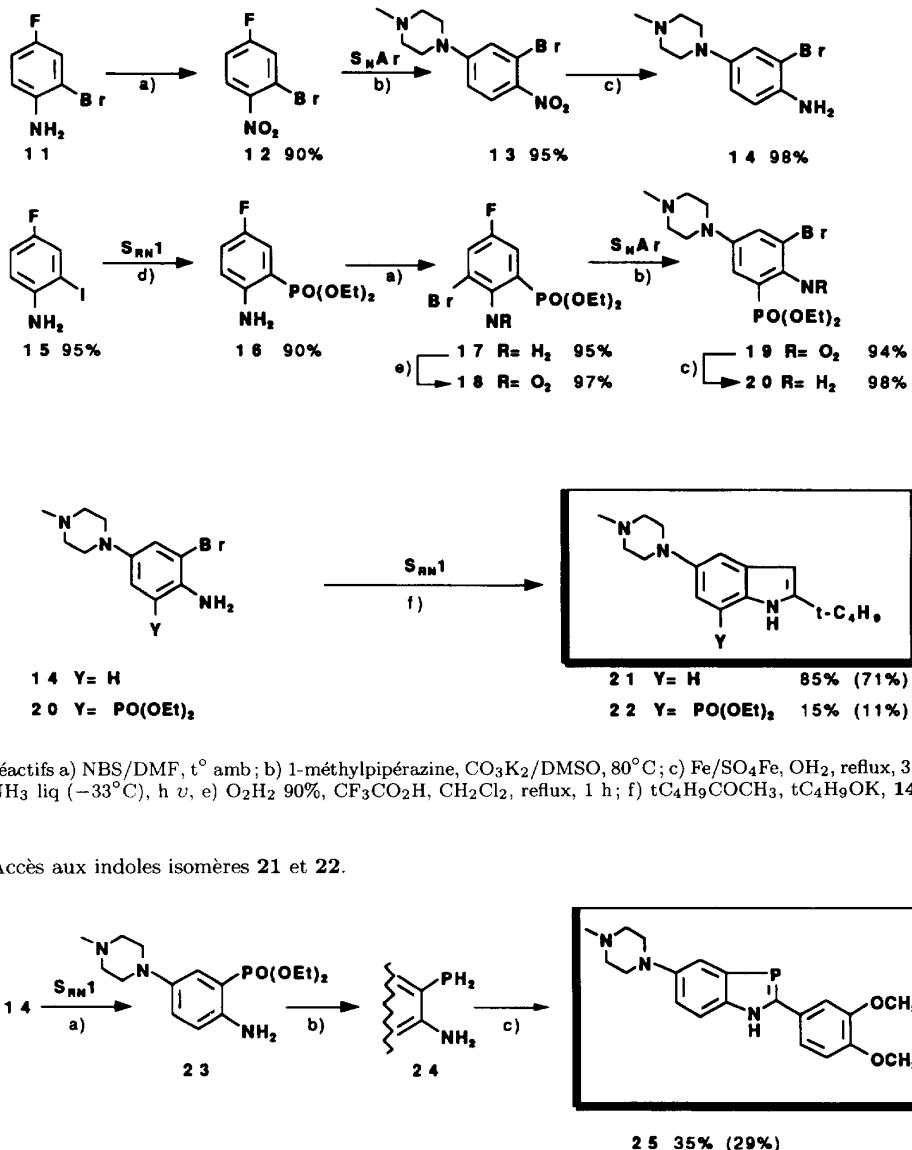
#### Benzazaphospholes

D'autres hétérocycles bicycliques sont également accessibles à partir de ces deux synthons. Ainsi, par exemple, une réaction  $\text{S}_{\text{RN}1}$  pratiquée sur **14** avec le diéthyl phosphonate livre **23** que la réduction à l'hydrure d'aluminium lithium [8] convertit en phosphine **24**. Le traitement par le vératraldéhyde permet d'accéder au *1H*-1,3-benzazaphosphole **25**, analogue phosphoré [9] du dérivé indolique **21** (schéma 3).

#### Benzothiazines

Les substituants **Nu**<sub>1</sub> et  $\text{NH}_2$  portés par **4** sont compatibles avec le mécanisme  $\text{S}_{\text{RN}1}$  et la réaction avec le phosphonate de diéthyle livre le produit disubstitué **26** porteur de deux substituants **Nu**<sub>1</sub> et **Nu**<sub>2</sub> introduits par une séquence  $\text{S}_\text{NAr}$ - $\text{S}_{\text{RN}1}$ . Une manipulation fonctionnelle simple livre finalement l'hétérocycle bicyclique **28**, substitué par un groupe phosphonate en position 4.

Un système hétérocyclique **31** analogue de **28**, mais où le méthyl porté en position 4 est remplacé par la 1-méthylpipérazine est accessible à partir de **20**. La réaction avec l'anion du 2-mercaptop éthanol dans les conditions de la réaction  $\text{S}_{\text{RN}1}$  livre **29** avec un excellent rendement grâce à la présence du groupe électroattracteur  $\text{PO}(\text{OEt})_2$  qui supprime les réactions secondaires de fragmentation observées lorsque ce nucléophile est opposé à des substrats benzéniques non désactivés par des groupes électroattracteurs convenables (schéma 4).



Conditions et réactifs a)  $\text{tC}_4\text{H}_9\text{OK}$ ,  $\text{HPO}(\text{OEt})_2$ ,  $\text{NH}_3$  liq ( $-33^\circ\text{C}$ ), h v; b)  $\text{AlLiH}_4$ ; c) vératraldéhyde, APTS/benzène, reflux.

**Schéma 3.** Accès au benzazaphosphole **25**.

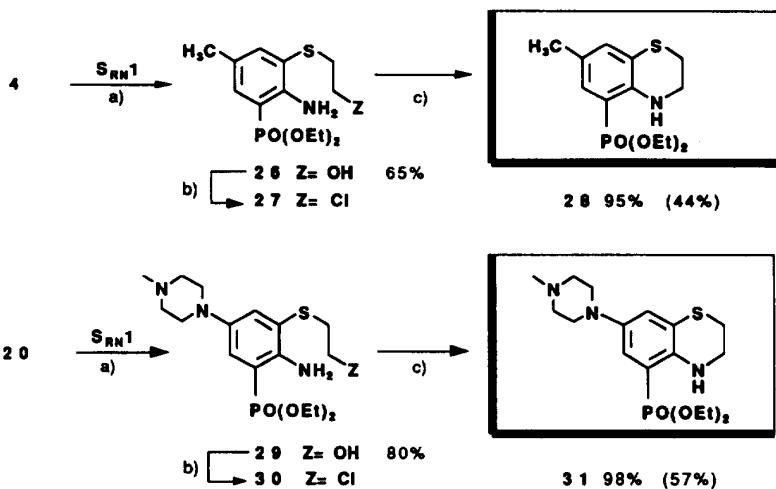
### Hétérocycles tricycliques

La fluoro diamine **33** obtenue par réduction de **32** est bromée spécifiquement pour donner **34** et l'oxydation simultanée des deux fonctions amines livre le substrat  $\text{ArNO}_2\text{NO}_2\text{FBr}$  **35** dont la structure est celle d'un réactif de Sanger modifié [10, 11] et qui de manière prévisible doit donc subir une réaction  $\text{S}_\text{NAr}$  à haut rendement. Des réactions entre **35** et une série de nucléophiles  $\text{Nu}_1$  ( $\text{XCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{X} = \text{S, NH, NCH}_3$ ) conduisent aux composés **36-38**  $\text{ArNu}_1\text{NO}_2\text{NO}_2\text{Br}$  dont les deux groupes nitro sont simultanément réduits. A partir de **39a-41a** via **39b-41b** sont obtenus les hétérocycles **42-44** qui sont les substrats  $\text{HetArNH}_2\text{Br}$  appropriés pour

la réaction de  $\text{S}_\text{RN1}$  finale avec  $\text{Nu}_2$ . L'énolate de pinacolone conduit aux dérivés indoliques **45-47** qui présentent la particularité structurale de posséder un hétérocycle 1,4-thiazine ou 1,4-diazine accolés sur la face [f] à un noyau indole **45**, **46**, **47** (schéma 5).

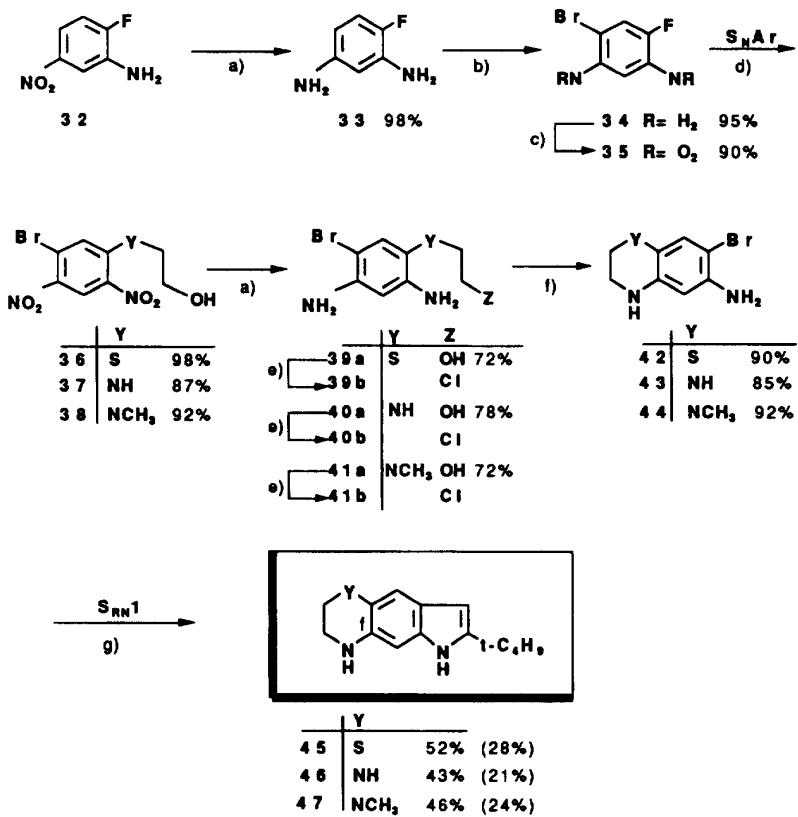
### Conclusion

La synthèse de ces divers hétérocycles montre la flexibilité remarquable du mécanisme de la réaction de substitution nucléophile radicalaire en chaîne ( $\text{S}_\text{RN1}$ ) qui rend aisée la combinaison avec des réactions ( $\text{S}_\text{NAr}$ ).



Conditions et réactifs a)  $t\text{C}_4\text{H}_9\text{OK}$ ,  $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{NH}_3$  liq ( $-33^\circ\text{C}$ ),  $\text{h v}$ ; b)  $\text{PCl}_5/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; c)  $\text{CO}_3\text{K}_2/\text{DMF}$ , reflux.

Schéma 4. Accès aux benzothiazines 28 et 31.



Conditions et réactifs a)  $\text{Fe}/\text{SO}_4\text{Fe}$ ,  $\text{OH}_2$ , reflux; b)  $\text{NBS}/\text{DMF}$ ,  $\text{t}^\circ\text{amb}$ ; c)  $\text{O}_2\text{H}_2$  90%,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflux; d)  $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  ou  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  ou  $\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CO}_3\text{K}_2/\text{DMSO}$ ,  $80^\circ\text{C}$ ; e)  $\text{PCl}_5/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; f)  $\text{CO}_3\text{K}_2/\text{DMF}$ , reflux; g)  $t\text{C}_4\text{H}_9\text{COCH}_3$ ,  $t\text{C}_4\text{H}_9\text{OK}$ ,  $\text{NH}_3$  liq ( $-33^\circ\text{C}$ ),  $\text{h v}$ .

Schéma 5. Accès aux hétérocycles tricycliques 45 et 47.

Le domaine synthétique pourrait être élargi en ajoutant aux exemples rapportés ici des réactions  $\text{SRN1}$  effectuées sur des substrats benzéniques porteurs d'au-

tres groupes compatibles ( $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ) et des réactions  $\text{SNAr}$  mettant en jeu d'autres nucléophiles (oxanions, phosphanions).

## Partie expérimentale

### Généralités

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Reichert et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  (déplacements chimiques  $\delta$ , ppm; constantes de couplage  $J$ , Hz) sont enregistrés sur un appareil Bruker WP 200 SY. Les spectres de Masse (IE) sont enregistrés sur un appareil AEI MS 50. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service de micro-analyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS de Gif-sur-Yvette. Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaque de silice Schleicher & Schull réf F 1500/LS 254 et les chromatographies préparatives sont effectuées sur plaques (CPP, solvant) ou sur colonne de silice Merck 60H (230-400 mesh) (CC, solvant).

### Procédure générale pour la réaction $S_{\text{N}}\text{Ar}$

Le substrat (1 mmol), le nucléophile (1,5 mmol) et l'hydrogénocarbonate de sodium (3 mmol) placés dans un bocal contenant du DMSO (10 mL) sont chauffés à 80°C. Après achèvement de la réaction (CCM) et retour à la température ambiante, la masse réactionnelle, diluée dans (90 mL) d'eau est extraite au chlorure de méthylène ( $3 \times 30$  mL) puis lavée plusieurs fois à l'eau pour enlever l'excès de DMSO. Les phases organiques, lavées et séchées, livrent un brut qui est purifié.

#### • 2-[(5-Méthyl-2-nitrophényl)thio]éthanol **2**

1 traité pendant 15 min avec le 2-mercaptopropanol selon le protocole général donne **2**, (0,206 g, 97%); F = 96-98°C.

RMN  $^1\text{H}$  : 2,1 (s, 1H), 2,4 (s, 3H), 3,2 (t, 2H,  $J = 6$  Hz), 3,9 (t, 2H,  $J = 6$  Hz), 7,05 (dd, 1H,  $J = 8$  Hz,  $J = 1,5$  Hz), 7,2 (s, 1H), 8,1 (d, 1H,  $J = 8$  Hz).

MS : 213 ( $\text{M}^+$ ), 152, 120, 104.

Anal calc % pour  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$  : C 50,69; H 5,20. Tr : C 50,3; H 5,04.

#### • 2-[(2-Amino-5-méthylphényl)thio]éthanol **3**

Le produit nitré **2** (1 équiv) est chauffé à reflux avec du fer (10 équiv) et du sulfate de fer (1 équiv) dans l'eau pendant 3 h. Une fois la réaction achevée, l'extraction et la purification (CC;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) livrent **3**, (0,175 g, 96%), huile.

RMN  $^1\text{H}$  : 2,2 (s, 3H), 2,85 (t, 2H,  $J = 6$  Hz), 3,6 (t, 2H,  $J = 6$  Hz), 3,95 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6,65 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 6,9 (dd, 1H,  $J = 8$  Hz,  $J = 1,5$  Hz), 7,2 (d, 1H,  $J = 1,5$  Hz).

MS : 183 ( $\text{M}^+$ ), 150, 138.

Anal calc % pour  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NOS}$  : C 58,98; H 7,15. Tr : C 58,7; H 7,08.

#### • 2-[(2-Amino-3-bromo-5-méthylphényl)thio]éthanol **4**

A une solution de **3** (0,2 g, 1 mmol) dans l'éthanol, on ajoute du NBS (0,17 g, 1 mmol). Après agitation à la température ambiante, l'extraction et la purification (CC) livrent **4**, (0,222 g, 85%). F = 76-77°C.

RMN  $^1\text{H}$  : 2,2 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 3,5 (t, 2H), 4 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,1 (s, 1H).

MS : 262 ( $\text{M}^+$ ), 230 ( $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 151 (230-Br).

Anal calc % pour  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNOS}$  : C 41,23; H 4,61. Tr : C 41,11; H 4,4.

### Procédure générale pour la réaction $S_{\text{RN}}1$

Les réactions sont effectuées dans un ballon tricol de 100 mL en Pyrex, préalablement séché, muni d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant contenant un mélange d'acétone et de carboglace et purgé à l'argon. L'ammoniac est condensé (50-60 mL) puis on introduit alors successivement le *tert*-butylate de potassium fraîchement sublimé, le nucléophile et, après 1 à 2 min, le substrat. La solution est agitée et irradiée par une lampe à vapeur de mercure haute pression Hanovia 400 W ( $\lambda$  max 360, 400-440, 540-580 nm) refroidie par circulation d'eau et placée à 3 cm du ballon. L'évolution de la réaction est suivie en prélevant par siphonnage un aliquot qui est extrait comme ci-dessous et examiné sur CCM. Une fois l'irradiation terminée, la réaction est stoppée par addition de chlorure d'ammonium et le résidu obtenu après évaporation de l'ammoniac est repris dans 50 mL d'eau. L'extraction au chlorure de méthylène ( $4 \times 30$  mL) suivie du lavage à l'eau et du séchage sur sulfate de sodium anhydre livre un produit brut qui est purifié.

#### • 2-[(2-tert-Butyl-7-méthyl-1H-indol-5-yl)thio]éthanol **5**

L'irradiation pendant 2 h d'une solution de **4** (0,13 g, 0,5 mmol), de pinacolone (80  $\mu\text{L}$ , 1 mmol) et de *tert*-butanolate de potassium (0,12 g, 1 mmol) dans l'ammoniac liquide, après purification (CPP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95/5) livre **5**, (0,098 g, 75%); huile.

RMN  $^1\text{H}$  : 1,4 (s, 9H), 2,5 (s, 3H), 2,9 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 6,2 (s, 1H), 7 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,9 (s, 1H,  $\text{NH}$ ).

MS : 263 ( $\text{M}^+$ ).

Anal calc % pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NOS}$  : C 68,40; H 8,04. Tr : C 68,65; H 7,77.

#### • 2-[(3-Méthyl-4-nitrophényl)thio]éthanol **7**

La réaction  $S_{\text{N}}\text{Ar}$  pratiquée sur **6**, après 15 min à 80°C livre **7**, (0,208 g, 98%); F = 50-52°C.

RMN  $^1\text{H}$  : 2,6 (s, 3H), 3,2 (t, 2H,  $J = 6$  Hz), 3,85 (t, 2H,  $J = 6$  Hz), 7,2 (m, 2H), 7,93 (d, 1H,  $J = 8$  Hz).

MS : 213 ( $\text{M}^+$ ), 196, 182, 169, 152, 136.

Anal calc % pour  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$  : C 50,69; H 5,20. Tr : C 50,57; H 5,05.

#### • 2-[(4-Amino-3-méthylphényl)thio]éthanol **8** obtenu par la méthode décrite pour **3**

(0,175 g, 96%); huile.

RMN  $^1\text{H}$  : 2,1 (s, 3H), 2,8 (t, 2H,  $J = 6$  Hz), 3,4 (s, 2H), 3,5 (t, 2H,  $J = 6$  Hz), 6,55 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 7,1 (dd + s, 2H,  $J = 8$  Hz,  $J = 1,5$  Hz).

MS : 183 ( $\text{M}^+$ ), 152, 138, 108.

Anal calc % pour  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NOS}$  : C 58,98; H 7,15. Tr : C 59,24; H 7,16.

#### • 2-[(4-Amino-3-bromo-5-méthylphényl)thio]éthanol **9** obtenu par le protocole décrit pour **4**

(0,238 g, 91%); F = 53-54°C.

RMN  $^1\text{H}$  : 2,15 (s, 3H), 2,25 (t, 1H), 2,9 (t, 2H), 3,65 (q, 2H), 4,15 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,1 (s, 1H).

MS : 262, 230 ( $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 151 (230-Br).

Anal calc % pour  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNOS}$  : C 41,23; H 4,61. Tr : C 41,57; H 4,56.

#### • 2-[(2-tert-Butyl-7-méthyl-1H-indol-5-yl)thio]éthanol **10**

La réaction  $S_{\text{RN}}1$  pratiquée pendant 2 h sur une solution de **9** (0,13 g, 0,5 mmol), de pinacolone (80  $\mu\text{L}$ , 1 mmol) et de

tert-butanolate de potassium (0,12 g, 1 mmol) dans l'ammoniac liquide, après purification (CPP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95/5) livre **10**. (0,078 g, 60%); huile.

RMN  $^1\text{H}$  : 1,4 (s, 9H), 2,4 (s, 3H), 2,7 (t, 2H), 3,4 (t, 2H), 6 (s, 1H), 7,1 (d, 1H,  $J$  = 1 Hz), 7,3 (d, 1H,  $J$  = 1 Hz), 8 (s, 1H).

MS : 263 ( $\text{M}^+$ ).

Anal calc % pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NOS}$  : C 68,40; H 8,04. Tr : C 68,55; H 7,89.

• **3-Bromo-4-fluoro-1-nitrobenzène 12**

Dans un ballon de 150 mL placé dans un bain de glace on introduit  $\text{H}_2\text{O}_2$  (90%) (3,6 mmol) en solution dans (25 mL) de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et l'anhydride trifluoroacétique (20 mL). Après 15 min d'agitation, le bain est retiré on additionne **11** (1 mmol) dissous dans quelques gouttes de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et on chauffe à reflux pendant 1 h. L'extraction et la purification (CC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{heptane}$ , 5/95) livrent **12**. (0,197 g, 90%); F = 158-160°C.

RMN  $^1\text{H}$  : 7,2 (td, 1H,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 1,5 Hz), 7,5 (dd, 1H,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 1,5 Hz), 7,95 (td, 1H,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 4 Hz).

MS : 219 ( $\text{M}^+$ ).

Anal calc % pour  $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrFNO}_2$  : C 32,87; H 1,37. Tr : C 32,66; H 1,52.

• **1-(3-Bromo-4-nitrophényl)-4-méthylpipérazine 13**

La réaction entre **12** et la 1-méthylpipérazine selon la méthode générale pour la  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  (30 min), après purification (CC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 98/2) livre **13**. (0,284 g, 95%); F = 90-92°C.

RMN  $^1\text{H}$  : 2,3 (s, 3H), 2,5 (t, 4H,  $J$  = 6 Hz), 3,4 (t, 4H,  $J$  = 6 Hz), 6,67 (dd, 1H,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 1,5 Hz), 7,05 (d, 1H,  $J$  = 1,5 Hz), 8 (d, 1H,  $J$  = 8 Hz).

MS : 299 ( $\text{M}^+$ ), 257, 228, 198.

Anal calc % pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2$  : C 44,17; H 4,38. Tr : C 44,5; H 4,63.

• **2-Bromo-4-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline 14**

La réduction de **13** par la méthode utilisée pour obtenir **3** livre **14**. (0,264 g, 98%); huile.

RMN  $^1\text{H}$  : 2,35 (s, 3H), 2,5 (t, 4H,  $J$  = 6 Hz), 3 (t, 4H,  $J$  = 6 Hz), 3,8 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6,75 (d, 1H,  $J$  = 8 Hz), 6,8 (dd, 1H,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 1,5 Hz), 7,05 (d, 1H,  $J$  = 1,5 Hz).

MS : 270 ( $\text{M}^+$ ).

Anal calc % pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrN}_3$  : C 48,90; H 5,97. Tr : C 49,16; H 5,89.

• **4-Fluoro-2-iodoaniline 15**

Dans un ballon on introduit la 4-fluoro aniline (0,15 g, 1,2 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (0,12 g, 1,8 mmol), de l'iode (0,25 g, 1 mmol) et de l'eau (25 mL). Après agitation pendant 1 h, l'extraction et la purification livrent **15**. (0,27 g, 95%); huile foncée.

RMN  $^1\text{H}$  : 3,9 (s, 2H), 6,6 (dd, 1H,  $J$  = 15 Hz,  $J$  = 8 Hz), 6,9 (td, 1H,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 1,5 Hz), 7,35 (dd, 1H,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 1,5 Hz).

MS : 237 ( $\text{M}^+$ ).

Anal calc % pour  $\text{C}_6\text{H}_5\text{FIN}$  : C 30,37; H 2,11. Tr C 30,56; H 2,43.

• **(2-Amino-5-fluorophényl)phosphonate de diéthyle 16**

La réaction  $\text{S}_{\text{RN}1}$  pratiquée pendant 90 min sur une solution de **15** (0,17 g, 1 mmol), de phosphonate de diéthyle (200  $\mu\text{L}$ , 1,2 mmol) et de *tert*-butanolate de potassium (0,24 g, 2 mmol) dans l'ammoniac liquide après purification (CPP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95/5) livre **21**. (0,115 g, 85%); huile.

(0,15 g, 1,2 mmol) dans l'ammoniac liquide, après purification (CPP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) livre **16**. (0,246 g, 90%); huile.

RMN  $^1\text{H}$  : 1,3 (t, 6H,  $J$  = 6 Hz), 3,9 (s, 2H), 4,15 (q, 4H,  $J$  = 6 Hz), 6,6 (dd, 1H,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 4 Hz), 6,85 (td, 1H,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 2 Hz), 7,15 (dd, 1H,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 2 Hz).

MS : 274 ( $\text{M}^+$ ).

Anal calc % pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{FNO}_3\text{P}$  : C 32,08; H 4,01. Tr : C 32,27; H 4,07.

• **(2-Amino-3-bromo-5-fluorophényl)phosphonate de diéthyle 17 obtenu par la méthode décrite pour 4**

(0,31 g, 95%); huile.

RMN  $^1\text{H}$  : 1,2 (t, 6H,  $J$  = 6 Hz), 4,1 (q, 4H,  $J$  = 6 Hz), 5,5 (s, 2H), 7,15 (ddd, 1H,  $J$  = 15 Hz,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 1,5 Hz), 7,36 (dd, 1H,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 1,5 Hz).

MS : 326 ( $\text{M}^+$ ), 297 ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$ ), 269 (297- $\text{C}_2\text{H}_6$ ), 251.

Anal calc % pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrFNO}_3\text{P}$  : C 36,80; H 4,29. Tr : C 36,55; H 4,02.

• **(3-Bromo-5-fluoro-2-nitrophényl)phosphonate de diéthyle 18**

L'oxydation de **17** (0,650 g, 2 mmol) après reflux de 2 h selon le protocole décrit pour **12** livre **18**. (0,663 g, 97%); huile.

RMN  $^1\text{H}$  : 1,2 (t, 6H,  $J$  = 6 Hz), 4,25 (q, 4H,  $J$  = 6 Hz), 7,65 (dd, 1H,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 1,5 Hz), 7,8 (ddd, 1H,  $J$  = 15 Hz,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 1,5 Hz).

MS : 342 ( $\text{M}^+$ ), 325 ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$ ), 295 (325-NO), 267 (295- $\text{C}_2\text{H}_4$ ).

Anal calc % pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrFO}_5\text{P}$  : C 35,08; H 3,50. Tr : C 35,25; H 3,35.

• **3-Bromo-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-2-nitrophényl phosphonate de diéthyle 19**

La réaction  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  pratiquée sur **18** (0,40 g, 1 mmol) livre **19**. (0,409 g, 94%); huile.

RMN  $^1\text{H}$  : 1,25 (t, 6H,  $J$  = 6 Hz), 2,4 (s, 3H), 2,7 (t, 4H, 3,6 (t, 4H), 4,25 (q, 4H,  $J$  = 6 Hz), 7,2-7,6 (m, 2H).

MS : 436 ( $\text{M}^+$ ) 405 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ).

Anal calc % pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{P}$  : C 41,28; H 5,27. Tr : C 41,23; H 5,13.

• **[2-Amino-3-bromo-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényle]phosphonate de diéthyle 20**

La réduction de **19** (0,40 g, 1 mmol) selon le protocole utilisé pour **2** donne **20**. (0,4 g, 98%); huile.

RMN  $^1\text{H}$  : 1,3 (t, 6H,  $J$  = 6 Hz), 2,3 (s, 3H), 2,55 (t, 4H, 3 (t, 4H), 4,15 (q, 4H,  $J$  = 6 Hz), 5,2 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,1 (dd, 1H,  $J$  = 13 Hz,  $J$  = 1,5 Hz), 7,25 (d, 1H,  $J$  = 1,5 Hz).

MS : 406 ( $\text{M}^+$ ), 377 ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$ ), 349 (377- $\text{C}_2\text{H}_4$ ), 334 (349- $\text{CH}_3$ ), 306, 260.

Anal calc % pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{P}$  : C 44,35; H 6,20. Tr : C 44,28; H 6,12.

• **2-tert-Butyl-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-indole 21**

La réaction  $\text{S}_{\text{RN}1}$  pratiquée pendant 30 min sur une solution de **14** (0,1 g, 0,5 mmol), de pinacolone (160  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et de *tert*-butanolate de potassium (0,24 g, 2 mmol) dans l'ammoniac liquide après purification (CPP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95/5) livre **21**. (0,115 g, 85%); huile.

RMN  $^1\text{H}$  : 1,35 (s, 9H), 2,3 (s, 3H), 2,65 (t, 4H, 3,15 (t, 4H), 6,15 (s, 1H), 6,9 (dd, 1H,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 1,5 Hz), 7,1 (d, 1H,  $J$  = 1,5 Hz), 7,2 (d, 1H,  $J$  = 8 Hz), 7,85 (s, 1H).

MS : 271 ( $\text{M}^+$ ), 255 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_4$ ), 200.

Anal calc % pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3$  : C 75,23; H 9,28. Tr : C 75,35; H 9,19.

• *2-tert-Butyl-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-indol-7-yl]phosphonate de diéthyle 22*

La réaction SRN1 pratiquée pendant 30 min sur une solution de **20** (0,2 g, 0,5 mmol), de pinacolone (80  $\mu$ L, 1 mmol) et de *tert*-butanolate de potassium (1 mmol; 0,12 g) dans l'ammoniac liquide après purification (CPP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH, 95/5) livre **22**. (0,03 g, 10-15%); pâte.

RMN  $^1\text{H}$  : 1,2 (t, 6H,  $J$  = 6 Hz), 1,5 (s, 9H), 2,3 (s, 3H), 2,6 (t, 4H), 3,2 (t, 4H), 4,2 (q, 4H,  $J$  = 6 Hz), 6,2 (s, 1H), 7,1 (dd, 1H,  $J$  = 15 Hz,  $J$  = 1,5 Hz), 7,3 (d, 1H,  $J$  = 1,5 Hz), 9,2 (s, 1H).

MS : 407 ( $\text{M}^+$ ).

Anal calc % pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$  : C 61,90; H 8,41. Tr : C 61,53; H 8,13.

• *[2-Amino-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]phosphonate de diéthyle 23*

La réaction SRN1 pratiquée pendant 3 h sur une solution de **14** (0,17 g, 1 mmol), de phosphonate de diéthyle (200  $\mu$ L, 1,2 mmol) et de *tert*-butanolate de potassium (0,15 g, 1,2 mmol) dans l'ammoniac liquide après purification (CPP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH, 99/1) livre **23**. 10-15%, (0,2 g, 60%); (KI, 1 mmol); huile.

RMN  $^1\text{H}$  : 1,25 (t, 6H,  $J$  = 6 Hz), 2,3 (s, 3H), 2,5 (t, 4H), 3,1 (t, 4H), 4,15 (q, 4H,  $J$  = 6 Hz), 4,8 (s, 2H), 6,6 (d, 1H,  $J$  = 8 Hz), 7,05 (m, 2H).

MS : 327 ( $\text{M}^+$ ), 299, 256, 242.

• *2-(3,4-Diméthoxyphényl)-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-1,3-benzazaphosphole 25*

L'aminophosphine **24** (1 mmol), condensée avec le vératraldéhyde (1 mmol), de l'acide *p*-toluène-sulfonique (0,01 mmol) et chauffé à reflux dans le benzène pendant 3 h livre **25**. (0,13 g, 35%); huile.

RMN  $^1\text{H}$  : 2,4 (s, 3H), 2,65 (t, 4H), 3,1 (t, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,1 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 8,9 (s, 1H).

MS : 369 ( $\text{M}^+$ ).

Anal calc % pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$  : C 65,03; H 6,55. Tr : C 65,53; H 6,33.

• *{2-Amino-3-[(2-hydroxyéthyl)thio]-5-méthylphényl}phosphonate de diéthyle 26*

La réaction SRN1 pratiquée pendant 90 min sur une solution de **4** (0,08 g, 0,5 mmol), de phosphonate de diéthyle (140  $\mu$ L, 1 mmol) et de *tert*-butanolate de potassium (0,12 g, 1 mmol) dans l'ammoniac liquide après purification (CPP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) livre **26**. (0,103 g, 65%); huile.

RMN  $^1\text{H}$  : 1,3 (t, 6H,  $J$  = 6 Hz), 3,2 (s, 3H), 2,9 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 4,1 (q, 4H,  $J$  = 6 Hz), 5,6 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,2 (d, 1H,  $J$  = 15 Hz), 7,4 (d, 1H,  $J$ neg).

MS : 319 ( $\text{M}^+$ ); Anal calc % pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{PS}$  : C 48,89; H 6,94. Tr : C 48,68; H 6,76.

• *(7-Méthyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-5-yl)phosphonate de diéthyle 28*

Le composé **26**, dissous dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , réagit instantanément avec  $\text{PCl}_5$  pour donner **27**, qui est extrait et chauffé à reflux dans le DMF avec  $\text{K}_2\text{CO}_3$  pendant 1 h livre **28**. (0,285 g, 95%); huile.

RMN  $^1\text{H}$  : 1,5 (t, 6H,  $J$  = 6 Hz), 1,7 (t, 2H), 2,4 (s, 3H), 3,6 (t, 2H), 4,15 (q, 4H,  $J$  = 6 Hz), 6,7 (s, 1H), 6,9 (m, 2H). MS : 301 ( $\text{M}^+$ ).

Anal calc % pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{PS}$  : C 51,82; H 76,69. Tr : C 51,68; H 6,56.

• *{2-Amino-3-[(2-hydroxyéthyl)thio]-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl}phosphonate de diéthyle 29*

La réaction SRN1 pratiquée pendant 60 min sur une solution dans l'ammoniac liquide de **20** (0,2 g, 0,5 mmol), de mercapto-2-éthanol (110  $\mu$ L, 1 mmol) et de *tert*-butanolate de potassium (0,12 g, 1 mmol), après purification (CPP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH, 99/1) livre **29**. (0,17 g, 80%); huile.

RMN  $^1\text{H}$  : 1,4 (t, 6H,  $J$  = 6 Hz), 2,3 (s, 3H), 2,5 (t, 4H), 2,9 (m, 2H), 3 (t, 4H), 3,6 (t, 1H), 3,8 (t, 1H), 4,15 (q, 4H,  $J$  = 6 Hz), 5,65 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,1 (dd, 1H,  $J$  = 13 Hz,  $J$  = 1,5 Hz), 7,3 (d, 1H,  $J$  = 1,5 Hz).

MS : 403 ( $\text{M}^+$ ), 375 ( $\text{M}^+ \cdot \text{C}_2\text{H}_4$ ).

Anal calc % pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}$  : C 50,61; H 7,49. Tr : C 50,55; H 7,54.

• *[7-(4-Méthylpipérazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-5-yl]phosphonate de diéthyle 31* préparé à partir de **29** selon le protocole décrit pour **28**

(0,38 g, 98%); huile.

RMN  $^1\text{H}$  : 1,4 (t, 6H,  $J$  = 6 Hz), 2,4 (s, 3H), 2,6 (t, 4H), 2,85 (t, 2H), 3,1 (t, 4H), 3,7 (t, 2H), 4,1 (q, 4H,  $J$  = 6 Hz), 6,6 (s, 1H), 6,8 (d, 1H,  $J$  = 13 Hz), 6,86 (s, 1H).

MS : 385 ( $\text{M}^+$ ).

Anal calc % pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{PS}$  : C 52,97; H 7,32. Tr : C 52,72; H 7,35.

• *4-Fluorobenzène-1,3-diamine 33*

La réduction de **32** (0,39 g, 1 mmol) selon le protocole décrit pour **3** livre **33**. (0,123 g, 98%); huile.

RMN  $^1\text{H}$  : 3,5 (s, 4H), 6-6,1 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H,  $J$  = 11 Hz,  $J$  = 8,5 Hz).

MS : 126 ( $\text{M}^+$ ).

Anal calc % pour  $\text{C}_6\text{H}_7\text{FN}_2$  : C 57,14; H 5,55. Tr : C 57,36; H 5,35.

• *4-Bromo-6-fluoro benzène-1,3-diamine 34*

La bromation de **33** (0,24 g, 1 mmol) selon la méthode décrite pour **3** livre **34**. (0,39 g, 95%); F = 114-115°C.

RMN  $^1\text{H}$  : 3,6 (s, 2H), 3,8 (s, 2H), 6,1 (d, 1H,  $J$  = 8 Hz), 7 (d, 1H,  $J$  = 8 Hz).

MS : 205 ( $\text{M}^+$ ), 176, 98.

Anal calc % pour  $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrFN}_2$  : C 35,29; H 2,94. Tr : C 35,14; H 2,78.

• *1-Bromo-5-fluoro-2,4-dinitrobenzène 35*

L'oxydation de **34** selon le protocole utilisé pour obtenir **12** livre **35**. (0,24 g, 90%); F = 87-89°C.

RMN  $^1\text{H}$  : 7,9 (d, 1H,  $J$  = 11 Hz), 9 (d, 1H,  $J$  = 8,5 Hz).

MS : 265 ( $\text{M}^+$ ), 233, 184.

Anal calc % pour  $\text{C}_6\text{H}_2\text{BrFN}_2\text{O}_4$  : C 27,17; H 0,75. Tr C 27,35; H 0,72.

• *2-[(5-Bromo-2,4-dinitrophényl)thio]éthanol 36*

**35** traité par le 2-mercaptopropanoïde selon la méthode générale de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  donne **36**. (0,316 g, 98%); F = 95-96°C.

RMN  $^1\text{H}$  : 2,5 (t, 1H), 3,5 (t, 2H), 7,8 (s, 1H), 8,6 (s, 1H).

MS : 323 ( $\text{M}^+$ ).

Anal calc % pour  $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$  : C 29,74; H 2,18. Tr : C 29,6; H 2,21.

• *2-[(5-Bromo-2,4-dinitrophényl)amino]éthanol 37*

**35** traité avec l'éthanolamine selon la méthode générale de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  donne **37**. (0,266 g, 87%); F = 160-162°C.

RMN  $^1\text{H}$  : 2,5 (t, 1H), 3 (s, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 8 (s, 1H), 9,1 (s, 1H).

MS : 306 (M<sup>+</sup>), 274, 228.

Anal calc % pour C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : C 31,39; H 2,63. Tr : C 31,32; H 2,75.

• 2-*{(5-Bromo-2,4-dinitrophényl)méthyl]amino}éthanol **38***

**35** traité par le 2-méthylaminoéthanol selon la méthode générale de S<sub>N</sub>Ar donne **38**. (0,294 g, 92%); F = 68-70°C.

RMN <sup>1</sup>H : 2,3 (t, 1H), 2,9 (s, 3H), 3,5 (t, 2H), 3,8 (t, 2H), 8,2 (s, 1H), 8,9 (s, 1H).

MS : 320 (M<sup>+</sup>), 299, 242, 214, 196.

Anal calc % pour C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : C 33,77; H 3,15. Tr : C 33,54; H 3,1.

• 2-*{(5-Bromo-2,4-diaminophényl)thio}éthanol **39a***

La réduction de **36** par la méthode générale, fournit **39a**. (0,189 g, 72%); huile.

RMN <sup>1</sup>H : 2,7 (s, 1H), 2,9 (t, 2H), 3,5 (s, 4H), 3,7 (t, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,8 (s, 1H).

MS : 263 (M<sup>+</sup>).

Anal calc % pour C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>OS : C 36,51; H 4,21. Tr : C 36,35; H 4,23.

• 2-*{(5-Bromo-2,4-diaminophényl)amino}éthanol **40a***

La réduction de **37** par la même méthode, fournit **40a**. (0,191 g, 78%); huile.

RMN <sup>1</sup>H : 2,7 (s, 1H), 2,9 (t, 2H), 3,2 (s, 1H), 3,5 (s, 4H), 3,7 (t, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,8 (s, 1H).

MS : 246 (M<sup>+</sup>).

Anal calc % pour C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O : C 39,04; H 4,91. Tr : C 39,42; H 4,9.

• 2-*{(5-Bromo-2,4-diaminophényl)méthyl]amino}éthanol **41a***

La réduction de **38** par la même méthode, fournit **41a**. (0,187 g, 72%); huile.

RMN <sup>1</sup>H : 2,5 (s, 3H), 2,7 (s, 1H), 2,9 (t, 2H), 3,5 (s, 4H), 3,7 (t, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,8 (s, 1H).

MS : 260 (M<sup>+</sup>).

Anal calc % pour C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O : C 41,55; H 5,42. Tr : C 41,9; H 5,51.

• 7-Bromo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-6-amine **42**

La méthode utilisée pour obtenir **28**, pratiquée sur le composé **39a**, livre **42**. (0,22 g, 90%); huile.

RMN <sup>1</sup>H : 3 (t, 2H), 3,3 (s, 2H), 3,8 (t, 2H), 6 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,7 (s, 1H).

MS : 245 (M<sup>+</sup>).

Anal calc % pour C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>S : C 39,20; H 3,70. Tr : C 39,54; H 3,78.

• 7-Bromo-1,2,3,4-tétrahydroquinoxalin-6-amine **43**

La même méthode appliquée à **40a** fournit **43**. (0,19 g, 85%); huile.

RMN <sup>1</sup>H : 2,9 (t, 2H), 3,4 (s, 2H), 3,5 (t, 2H), 6,3 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,9 (s, 1H).

MS : 228 (M<sup>+</sup>).

Anal calc % pour C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub> : C 42,13; H 4,42. Tr : C 42,35; H 4,4.

• 7-Bromo-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxalin-6-amine **44**

La même méthode appliquée à **41a** fournit **44**. (0,222 g, 92%); huile.

RMN <sup>1</sup>H : 2,4 (s, 3H), 2,7 (t, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,7 (t, 2H), 6,1 (s, 1H), 7 (s, 1H), 7,6 (s, 1H).

MS : 242 (M<sup>+</sup>).

Anal calc % pour C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub> : C 44,65; H 5,00. Tr : C 44,65; H 4,82.

• 7-tert-Butyl-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[2,3-g]-1,4-benzothiazine **45**

La réaction S<sub>N</sub>1 pratiquée pendant 30 min sur **42** (0,2 g, 0,5 mmol), la pinacolone (80  $\mu$ L, 1 mmol) et le *tert*-butylate de potassium (0,12 g, 1 mmol), après purification (CPP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95/5) livre **45**. (0,06 g, 52%); huile.

RMN <sup>1</sup>H : 1,4 (s, 9H), 2,7 (t, 2H), 3,2 (t, 2H), 6,1 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,9 (s, 1H).

MS : 246 (M<sup>+</sup>), 221, 206.

Anal calc % pour C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S : C 68,25; H 7,36. Tr : C 68,44; H 7,56.

• 7-tert-Butyl-2,3,4,6-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]quinoxaline **46**

La réaction S<sub>N</sub>1 pratiquée pendant 30 min sur **43** (0,12 g, 0,5 mmol), la pinacolone (80  $\mu$ L, 1 mmol) et le *tert*-butanolate de potassium (0,12 g, 1 mmol), après purification (CPP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95/5) livre **46**. (0,05 g, 43%); huile.

RMN <sup>1</sup>H : 1,3 (s, 9H), 3 (t, 2H), 3,8 (t, 2H), 6 (s, 1H), 6,3 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,8 (s, 2H), 8,2 (s, 1H).

MS : 229 (M<sup>+</sup>), 214, 198.

Anal calc % pour C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> : C 73,32; H 8,35. Tr : C 73,52; H 8,19.

• 7-tert-Butyl-1-méthyl-2,3,4,6-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]quinoxaline **47**

La réaction S<sub>N</sub>1 pratiquée pendant 30 min sur **44** (0,2 g, 0,5 mmol), la pinacolone (80  $\mu$ L, 1 mmol) et le *tert*-butanolate de potassium (0,12 g, 1 mmol), après purification (CPP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95/5) livre **47**. (0,055 g, 46%); huile.

RMN <sup>1</sup>H : 1,3 (s, 9H), 2,4 (s, 3H), 2,9 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,3 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,8 (s, 1H).

MS : 243 (M<sup>+</sup>), 227, 198.

Anal calc % pour C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub> : C 74,03; H 8,70. Tr : C 74,15; H 8,6.

## Références

1. Bunnett JF, *Acc Chem Res* (1978) 11, 413 et références citées
2. Rossi RA, de Rossi RH, *Aromatic Substitution by the S<sub>N</sub>1 Mechanism*. ACS Monograph 178, Washington DC 1983
3. Beugelmans R, *Bull Soc Chim Belge* (1977) 93, 547
4. Norris RK, *Nucleophilic Coupling with Aryl Radicals*. Comprehensive Organic Synthesis, vol 4, p 451, Trost BM Ed, Pergamon, Oxford, 1991
5. Beugelmans R, Chbani M, *New J Chem* (1994) 18, 949
6. Estel L, Marsais F, Queguiner G, *J Org Chem* (1988) 53, 2740
7. Rossi R, *Acc Chem Res* (1982) 15, 164
8. Issleib K, Vollmer R, *Z Chem* (1978) 18, 451
9. Issleib K, Vollmer R, Oehme H, Meyer H, *Tetrahedron Lett* (1978) 19, 441
10. Schroeder WA, Legette J, *J Am Chem Soc* (1953) 75, 4612 et références citées
11. Pirkle WH, Gates M, *J Org Chem* (1965) 30, 1769