

Propriétés chimiques du benzisosélénazole-1,2

Roland Weber* et Marcel Renson

Université de Liège, Institut de Chimie Organique 1 Bis, quai Roosevelt, 4000 LIEGE (Belgique)

Reçu le 3 avril 1975

La nitration et la bromation du benzisosélénazole-1,2 conduit aux dérivés monosubstitués en 5 ou en 7. Par action de l'amidure de potassium sur l'hétérocycle non substitué on obtient le dérivé aminé en-3 correspondant. Les dérivés organolithiens conduisent à une ouverture du cycle. La synthèse de dérivés substitués en 3 à partir de styryl-3 benzisosélénazole-1,2 et sélénonaphtène quinone est aussi décrite.

Dans une publication précédente (1) nous avons décrit l'obtention du benzisosélénazole-1,2 (**1**). Dans ce travail, nous étudions le comportement de cet hétérocycle nouveau vis-à-vis de réactifs électrophiles (nitration, bromation, Friedel et Crafts), nucléophiles (amination) et de métallation.

1. Nitration: Par nitration (acide sulfurique, nitrate de potassium), nous obtenons uniquement deux dérivés mononitrés, le nitro-5 et le nitro-7 benzisosélénazole-1,2 que nous avons pu isoler et identifier avec des échantillons préparés par synthèse univoque respectivement à partir des nitro-5 et nitro-3 méthylsélénano-2 benzaldéhydes selon la méthode générale de préparation des benzisosélénazoles-1,2 (1). Les positions d'attaque sont analogues à celles observées dans le cas du benzothiazole-1,2 (2). Ces composés présentent en outre des spectres RMN en parfait accord avec leur structure (tableau 1).

2. Bromation: La bromation a été réalisée par action du brome en milieu acide sulfurique-sulfate d'argent. L'analyse chromatographique révèle un mélange constitué de cinq composés de bromation (deux dérivés monobromés, deux dibromés et un tribromé) qui ont tous pu être séparés et identifiés. Un dérivé monobromé a été

identifié au bromo-5 benzisosélénazole-1,2 préparé par synthèse univoque par réduction, diazotation et réaction de Sandmeyer sur le nitro-5 benzisosélénazole-1,2 ci-dessus.

La RMN semble indiquer que l'autre dérivé monobromé doit être le dérivé bromé en 7; la présence de 3 protons consécutifs dans l'homocycle indique une substitution en 7 ou en 4; d'autre part, une irradiation du proton H₃ n'apporte aucune modification du spectre des protons de l'homocycle; or celle-ci devrait supprimer le couplage en zig-zag H₃-H₇ dans le cas du dérivé bromé en 4, fait que l'on observe très bien par exemple dans les dérivés substitués en 5. Cette position de fixation est de plus analogue à celle observée dans la nitration. La synthèse sûre du dérivé bromé en 7 a partit du dérivé nitré correspondant a échoué au stade de la réduction.

Les dérivés dibromés sont isolés par CPV préparative. La structure du dibromo-4,5 benzisosélénazole-1,2 est complètement établie par l'existence en RMN d'un couplage ortho dans l'homocycle et par le fait qu'il a été identifié par chromatographie dans la bromation dans les mêmes conditions du dérivé monobromé en-5 pur. Pour l'autre isomère dibromé, les déplacements chimiques observés en RMN ne laissent comme seule possibilité que

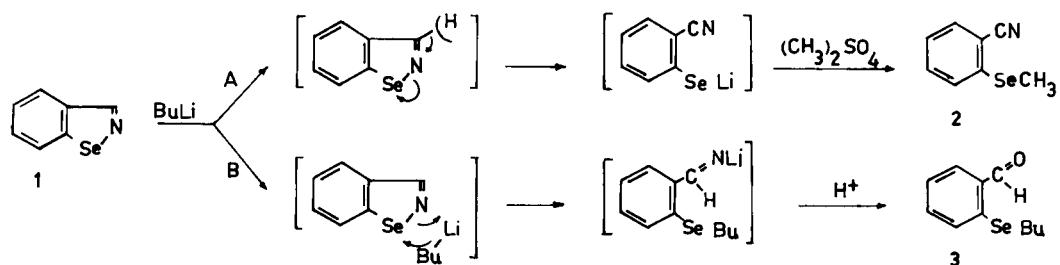


Schéma 1.

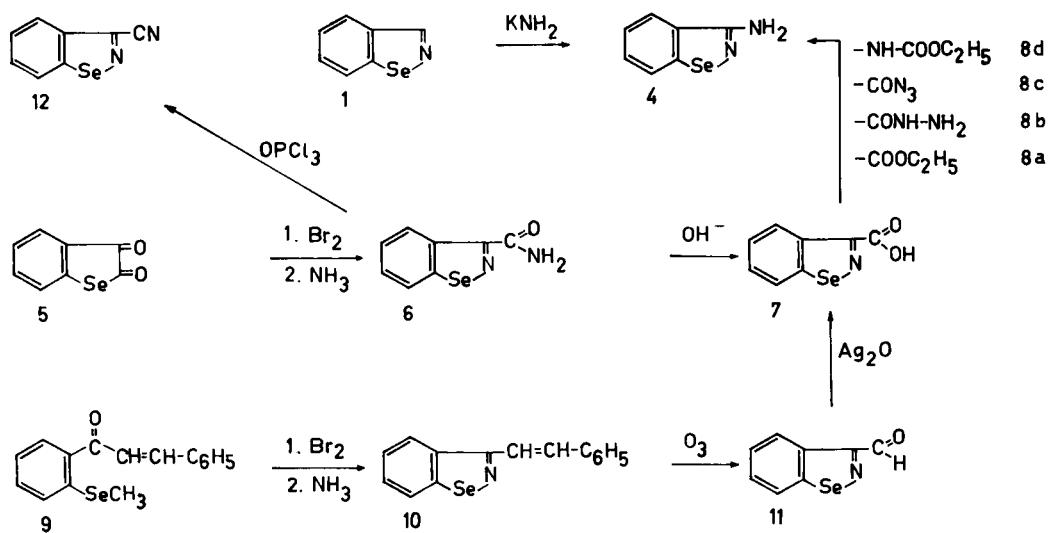


Schéma 2.

Tableau 1

Spectres RMN des dérivés nitrés et bromés du benzisosélénazole-1,2
(δ en ppm, J en Hz, référence interne HMDS)

Composés	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	
nitro-5 (1-a)	9,62	8,92	--	8,16	8,40	J ₆₋₇ : 8,8; J ₄₋₆ : 1,9; J ₄₋₇ : 0,7; J ₃₋₇ : 0,6
		8,38		8,48		
nitro-7 (1-a)	9,66	ou	7,68	ou	--	J ₄₋₅ : 7,9; J ₅₋₆ : 7,9; J ₄₋₆ : 1,1
		8,48		8,38		
bromo-5 (2-a)	9,30	8,15	--	7,54	7,83	J ₆₋₇ : 8,8; J ₄₋₆ : 1,9; J ₄₋₇ : 0,5; J ₃₋₇ : 0,5
bromo-7 (2-a)	9,55	7,95	7,30	7,57	--	J ₄₋₅ : 7,8; J ₅₋₆ : 7,8; J ₄₋₆ : 1,4
dibromo-4,5 (2-b)	9,58	--	--	7,72 et 7,69		J ₆₋₇ : 8,5
dibromo-4,7 (2-b)	9,72	--	1 pic (= 2H) a 7,43		--	
tribromo-4,5,7 (2-a)	9,66	--	--	7,74	--	

Spectres réalisés sur varian HA 100 (a) ou varian T 60 (b). Dans le DMSO-d₆ (1) ou le deutériochloroforme (2).

la disubstitution en 4,7; en outre il a été identifié par chromatographie dans la bromation dans les mêmes conditions du bromo-7 benzisosélénazole-1,2 pur.

La dérivé tribromé doit être le tribromo-4,5,7 benzisosélénazole-1,2 (isolement dans la bromation du dérivé bromé en 5 pur, identification par chromatographie dans la bromation du dérivé dibromé en 4,5, absence de couplage H₃-H₇).

3. Acylation: Les réactions d'acylation selon Friedel-Crafts ne donnent pas de résultats, nous n'isolons que des produits d'addition du chlorure d'acide sur le benzisosélénazole-1,2 et la réaction s'arrête à ce stade. Ces composés régénèrent intégralement le benzisosélénazole-1,2 de départ par hydrolyse.

4. Métallation: L'action du butyllithium dans différentes conditions de température (y compris -80°) et de solvant suivie de l'addition de sulfate de diméthyle ou d'anhydride carbonique ne nous a jamais permis de mettre en évidence un composé de métallation.

Les seuls composés obtenus résultent de réactions d'ouverture du cycle qui procèdent par deux voies concomitantes différentes (schéma 1). La première (voie A) conduit à la formation d'un nitrile et, en particulier après méthylation, à celle de l'o-méthylsélénobenzonitrile (2) par abstraction du proton en-3.

La seconde (voie B) conduit après hydrolyse à l'o-butylsélénobenzaldéhyde (3) (δ H ald.: 10,02 ppm deutériochloroforme; 2,4-D.N.P.: F = 184-187°; analyse

correcte). Ces deux types d'ouvertures ont été observés dans le cas du cycle isothiazole non condensé (3) comme réactions secondaires à côté de la métallation.

5. Réaction d'amination: La réaction d'amination (Chichibabin (4)) a été appliquée avec succès au benzisosélénazole-1,2 et a permis d'isoler l'amino-3 benzisosélénazole-1,2 (4) (schéma 2). Ce composé, déjà bien caractérisé par son analyse élémentaire et ses spectres IR et RMN, a été en outre identifié à l'aide d'un échantillon préparé par synthèse univoque. La recherche de cette preuve ultime nous a permis de développer la chimie des dérivés fonctionnels en position-3.

L'amino-3 benzisosélénazole-1,2 (4) est obtenu par voie sûre par dégradation de Curtius à partir du carboxy-3 benzisosélénazole-1,2 (7) via les composés **8a,b,c**, et **d** tous isolés et caractérisés. L'acide **7** a lui-même été obtenu de façon certaine par la suite de réactions suivantes: cyclisation de l'α-méthylsélénobenzalacétophénone (**9**) en styryl-3 benzisosélénazole-1,2 (**10**), ozonolyse de **10** en formyl-3 benzisosélénazole-1,2 (**11**), oxydation par l'oxyde d'argent. L'acide **7** se décarboxyle à la température de son point de fusion en benzisosélénazole-1,2. Il est néanmoins plus aisément obtenu l'acide **7** par hydrolyse de l'amide **6** correspondant; celui-ci se synthétise par une cyclisation en présence d'ammoniac de l'intermédiaire obtenu par action du brome sur la sélénonaphthénequinone (**5**). Il est à noter qu'en série sulfurée R. Stollé (5) obtient l'amide analogue par ouverture de la thionaphthénequinone par l'ammoniac suivie d'une cyclisation par oxydation à l'eau oxygénée. Cette voie n'a pu être transposée en série sélénée. L'amide **6** a pu être transformé en nitrile **12**.

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Dérivés nitrés.

a) Nitration du benzisosélénazole-1,2.

Une solution de 1,8 g (0,01 mole) de benzisosélénazole-1,2 dans 20 ml d'acide sulfurique concentré est additionnée à 0° sous agitation de 1 g de nitrate de potassium par petites portions. Après 1/2 heure à 1° ordinaire, on verse sur de la glace et après isolement habituel on obtient quantitativement un mélange de nitro-5 et nitro-7 benzisosélénazole-1,2 dans un rapport 55/45 (RMN). Par recristallisation dans le chloroforme, on peut isoler une partie du nitro-5 benzisosélénazole-1,2. Le dérivé nitré en-7 est isolé dans le distillat par entraînement à la vapeur d'eau du mélange.

b) Synthèses par voie sûre.

Méthylsélén-2 nitro-3 benzaldéhyde.

Dans un tricole renfermant une solution à 0° de 25 ml de pyridine, 2,8 ml de triéthylamine et 3,7 g de nitro-3, chloro-2 benzaldéhyde (2) on ajoute une solution refroidie de 1,5 ml de méthylsélénol (7) dans 5 ml de pyridine et laisse quelques heures. Après avoir versé sur glace-acide chlorhydrique on isole de manière habituelle 3 g (63%) d'aldéhyde F = 79-81° (hexane-benzène).

Anal. calculé pour $C_8H_7NO_3Se$: C, 39,34; H, 2,87. Trouvé: C, 39,4; H, 3,1.

Méthylsélén-2 nitro-5 benzaldéhyde.

Cet isomère est obtenu par un mode opératoire analogue au précédent avec un rendement de 80%. Il est identique (F. 165°) à celui préparé par G. Maréchal par une autre voie (8).

Nitro-7 benzisosélénazole-1,2.

Par une méthode analogue à celle décrite en (1) pour le benzisosélénazole-1,2 mais en opérant dans le chloroforme, on obtient à partir de 1,2 g de méthylsélén-2, nitro-3 benzaldéhyde 0,6 g (53%) de nitro-7 benzisosélénazole-1,2 F. 154-155° (hexane-benzène).

Anal. Calc. pour $C_7H_4N_2O_2Se$: C, 37,00; H, 1,76; N, 12,33. Trouvé: C, 37,1; H, 2,0; N, 12,5.

Nitro-5 benzisosélénazole-1,2.

Par un mode opératoire analogue au précédent, à partir de 4,9 g de méthylsélén-2 nitro-5 benzaldéhyde, on obtient 3,2 g (72%) de nitro-5 benzisosélénazole-1,2 F. 190-192° (benzène).

Anal. Calc. pour $C_7H_4N_2O_2Se$: C, 37,00; H, 1,76. Trouvé: C, 37,2; H, 2,0.

2. Dérivés bromés.

a) Bromation du benzisosélénazole-1,2.

A une solution à température ordinaire de 6,4 g de sulfate d'argent et 7,2 g de benzisosélénazole-1,2 dans 60 ml d'acide sulfurique concentré, on ajoute sous agitation et par petites fractions en 10 minutes 6,4 g de brome; après isolement (verser sur glace-eau, neutraliser au bicarbonate, extraire au chloroforme) on obtient 9,1 g d'un mélange séparé comme suit: Le bromo-5 benzisosélénazole-1,2 est isolé par chromatographie sur colonne d'alumine (éluion par cyclohexane-acide acétique 97/3) F. 106-108° (hexane).

Anal. Calc. pour C_7H_4BrNSe : C, 32,18; H, 1,53; N, 5,37. Trouvé: C, 32,4; H, 1,6; N, 5,4.

Le bromo-7 benzisosélénazole-1,2 a été isolé par chromatographie en phase vapeur préparative (3% SE-30 sur Varaport-30 100/120) F. 54-56° (hexane).

Anal. Calc. pour C_7H_4BrNSe : C, 32,18; H, 1,53. Trouvé: C, 32,6; H, 1,5.

Les deux dérivés dibromés sont isolés par chromatographie en phase vapeur préparative (mêmes conditions) et analysés directement par RMN. L'analyse centésimale correspond à des dérivés dibromés.

Le tribromo-4,5,7 benzisosélénazole-1,2 est isolé du mélange par recristallisation dans l'alcool F: 169-171°.

Anal. Calc. pour $C_7H_2Br_3NSe$: C, 20,05; H, 0,48; N, 3,34. Trouvé: C, 20,1; H, 0,5; N, 3,8.

b) Synthèse du bromo-5 benzisosélénazole-1,2 par voie sûre.

Amino-5 benzisosélénazole-1,2.

Dans un tricole, à 100 cm³ d'eau bouillante, on ajoute rapidement sous forte agitation une solution chaude de 2,3 g de nitro-5 benzisosélénazole-1,2 dans 40 ml de diméthylformamide ensuite 10 ml d'ammoniaque concentré puis en 10 minutes alternativement et par portions une solution de 22 g de sulfate ferreux dans 70 ml d'eau et 15 ml d'ammoniaque concentré. Après reflux de 20 minutes et filtration à chaud, on obtient par refroidissement un précipité Rdt: 1 g (50%) F. 175-177° (benzène). RMN (DMSO-d₆-δ ppm): H₃: 9,17; H₄: 7,20; H₆: 6,85; H₇: 7,78; NH₂: 5,23; J_{6,7}: 8,6 Hz; J_{4,6}: 2,2 Hz.

Anal. Calc. pour $C_7H_6N_2Se$: C, 42,64; H, 3,04; N, 14,2. Trouvé: C, 42,5; H, 2,9; N, 14,2.

Bromo-5 benzisosélenazole-1,2.

Par une diazotation classique sur 0,7 g de dérivé aminé dans l'acide bromhydrique suivie d'une réaction de Sandmeyer dans $\text{Cu}_2\text{Br}_2\text{-HBr}$ à 80°, on isole, après entraînement à la vapeur d'eau, 0,35 g (40%) de dérivé bromé en 5 pratiquement pur. F. 106-108° (hexane).

3. Dérivés substitués en 3.

Styryl-3 benzisosélenazole-1,2 (10).

A une solution refroidie à -80° de 6 g d'*o*-méthylsclénobenzal-acétophénone (**9**) (9) dans 80 ml de dichlorométhane, on ajoute sous agitation goutte à goutte 3,2 g de brome dans 20 ml de dichlorométhane. Après cinq minutes, on fait passer un courant d'ammoniac en excès à -80°. Après isolement habituel, on obtient 4,2 g (74%) de **10** F. 114-115° (hexane-benzène).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NSe}$: C, 63,38; H, 3,87. Trouvé: C, 63,3; H, 3,9.

Formyl-3 benzisosélenazole-1,2 (11).

On fait passer un courant d'ozone à travers une solution agitée de 2,84 g de **10** dans 150 ml de chloroforme à -30°. On laisse alors revenir à température ordinaire, ajoute une solution d'iode de potassium, laisse agiter une heure puis décolore par une solution de thiosulfate de sodium. Après isolement habituel et recristallisation dans l'eau-alcool ou l'hexane-benzène on obtient 1,2 g (57%) de **11** F. 112-114° RMN: δ H ald (deutériochloroforme) 10,07 ppm.

Anal. Calc. pour $\text{C}_8\text{H}_5\text{NOSe}$: C, 45,71; H, 2,38; N, 6,66. Trouvé: C, 45,8; H, 2,1; N, 6,6.

Carbamoyl-3 benzisosélenazole-1,2 (6).

Par un mode opératoire analogue à la synthèse de **10**, à partir de 16,9 g de sélenonaphthénequinone (**5**) (10,11) on obtient 13 g (72%) de **6** F. 156-157°.

Anal. Calc. pour $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{OSe}$: C, 42,66; H, 2,66. Trouvé: C, 42,5; H, 2,8.

Carboxy-3 benzisosélenazole-1,2 (7).

a) Par oxydation de **11**: A une solution agitée de 1,05 g de **11** dans 20 ml d'alcool, on ajoute simultanément à 60° d'une part 1,7 g de nitrate d'argent dans 10 ml d'eau d'autre part 0,4 g de soude dans 10 ml d'eau. Après une heure de reflux et isolement habituel on obtient 0,9 g (80%) de **7** F. 137-138°.

b) Par hydrolyse de **6**: Après reflux d'une heure de 9 g de **6** dans 80 ml de soude 1N., on filtre à chaud la solution traitée au noir animal et acidifie à froid par l'acide chlorhydrique. Rdt: 8,3 g (92%).

Anal. Calc. pour $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_2\text{Se}$: C, 42,48; H, 2,21; N, 6,19. Trouvé: C, 42,6; H, 2,3; N, 6,1.

Amino-3 benzisosélenazole-1,2 (4).

a) Par amination: Dans un tricol contenant 50 ml d'ammoniac liquide et 0,0125 mole d'amidure de potassium, on ajoute sous agitation à -40° 1,8 g de **1** finement broyé. Après 2 heures on laisse revenir à t° ordinaire, on reprend par un peu d'alcool puis à l'eau, filtre et recristallise dans un mélange hexane-benzène Rdt: 0,7 g (36%) F. 111-112° RMN: δ-NH₂ deutériochloroforme 4,8 ppm.

Anal. Calc. pour $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{Se}$: C, 42,64; H, 3,05; N, 14,2. Trouvé: C, 42,7; H, 3,0; N, 14,3.

b) Par dégradation de Curtius.

Ethoxycarbonyl-3 benzisosélenazole-1,2 (**8a**).

Une solution de 11,3 g de **7** dans 250 ml d'alcool absolu est saturée en acide chlorhydrique gazeux et refluée 4 heures. Après repos d'une nuit, on isole de manière habituelle. Rdt: 10,9 g

(86%) F. 54-55° (éther de pétrole 40-60).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2\text{Se}$: C, 47,24; H, 3,55. Trouvé: C, 47,3; H, 3,6.

Carbazoyl-3 benzisosélenazole-1,2 (**8b**).

A une solution agitée de 10,2 g de **8a** dans 40 ml d'alcool on ajoute goutte à goutte à t° ordinaire 2,5 ml d'hydrate d'hydrazine dans 10 ml d'éthanol. Après 3 heures on obtient après filtration et concentration des eaux mères 7,8 g (81%) de **8b** F. 165-167° (alcool).

Anal. Calc. pour $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{OSe}$: C, 40,00; H, 2,92. Trouvé: C, 40,0; H, 2,9.

Carbonylazido-3 benzisosélenazole-1,2 (**8c**).

A partir de 7,2 g de **8b** et par une méthode analogue à celle décrite en (5), on obtient 5,4 g (72%) de **8c** F. 87-90° (avec décomposition).

Anal. Calc. pour $\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_4\text{OSe}$: C, 38,29; H, 1,59. Trouvé: C, 38,8; H, 1,8.

N-Ethoxycarbonylamino-3 benzisosélenazole-1,2 (**8d**).

A partir de 5 g de **8c** et par une méthode analogue à celle décrite en (5) on isole 4,8 g (89%) de **8d** F. 148-149° (alcool).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$: C, 44,61; H, 3,71. Trouvé: C, 44,9; H, 3,5.

Amino-3 benzisosélenazole-1,2 (**4**).

A partir de 0,5 g de **8d** et par une méthode analogue à celle décrite en (5) on obtient 0,25 g (68%) de **4** F. 111-112°.

Cyano-3 benzisosélenazole-1,2 (**12**).

Un mélange de 2,25 g d'amide **6** et 10 ml d'oxychlorure de phosphore est chauffé 1 heure au bain marie puis évaporé sous vide. Le solide repris à l'eau glacée est filtré, séché et recristallisé dans hexane-benzène. Rdt: 1,3 g (63%) F. 127-129° IR ν C≡N: 2225 cm^{-1} .

Anal. Calc. pour $\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_2\text{Se}$: C, 46,38; H, 1,93; N, 13,5. Trouvé: C, 46,4; H, 2,2; N, 13,4.

Remerciements

L'un de nous (Roland Weber) remercie le Fonds National de la Recherche Scientifique pour l'octroi d'un mandat d'Aspirant.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) R. Wéber, M. Renson, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 267 (1973).
- (2) A. Ricci, A. Martani, O. Graziani, M. Oliva, *Ann. Chim.*, **53**, 1860 (1963).
- (3) R. G. Micetich, *Can. J. Chem.*, **48**, 2006 (1970).
- (4) M. T. Leffler, "Organic Reactions," Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York, N. Y., 1942, p. 91.
- (5) R. Stolle, *Ber.*, **58**, 2095 (1925).
- (6) R. Lesser, R. Weiss, *ibid.*, **45**, 1841 (1912).
- (7) W. Günther, *J. Org. Chem.*, **31**, 1204 (1966).
- (8) G. Maréchal, A. Ruwet, M. Renson, N. P. Buu-Hoi, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **79**, 606 (1970).
- (9) J. Gosselck, E. Wolters, *Ber.*, **35**, 1237 (1962).
- (10) R. Lesser, A. Schoeller, *ibid.*, **47**, 2300 (1914).
- (11) L. Laitem, Université de Liège, Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique - Résultats non publiés.

English Summary

The nitration and the bromination of 1,2-benzisoselenazole give mono derivatives at 5- or 7-position. With potassium amide 3-amino-1,2-benzisoselenazole is obtained from the unsubstituted ring. We observe a ring opening by action of organolithium compounds. We describe also the synthesis of functional derivatives at the 3-position from 3-styryl-1,2-benzisoselenazole and selenonaphthenequinone.