

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE MENTOURI CONSTANTINE
FACULTE DES SCIENCES EXACTES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre.....

Série.....

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de
Doctorat Es-sciences
en Chimie organique
Option synthèse organique

Intitulé

Synthèse de nouveaux composés diarylséliés

Par :

Youcef MECHEHOUD

Devant le jury composé de :

Fadila BENAYACHE	Pr. Université Mentouri - Constantine	Présidente
Samir BENAYACHE	Pr. Université Mentouri - Constantine	Rapporteur
Paul MOSSET	Pr. Université de Rennes – France	Examineur
Belkacem LEGSEIR	Pr. Université Badji Mokhtar – Annaba	Examineur
Kamel BELMOKRE	Pr. Université du 20 - 08- 1955 – Skikda	Examineur
Chérif BEHLOUL	MC Université Mentouri – Constantine	Examineur

Remerciements

Ce travail a été réalisé en collaboration entre le laboratoire VAREN du département de la faculté des sciences exactes de l'université Mentouri- Constantine-, sous la direction du professeur **Samir BENAYACHE** et l'ENSC-Rennes (UMR CNRS 6226) en co-direction avec Monsieur **Paul MOSSET**, chargé de recherches CNRS, France, qu'ils trouvent ici, l'expression de ma gratitude pour l'aide et les conseils qu'ils m'ont apportés lors de ce travail. Leur enthousiasme, leur expérience et leur disponibilité m'ont été d'une aide considérable.

Je suis sensible à l'honneur que me fait Madame **Fadila BENAYACHE**, professeur à l'université Mentouri, qui a bien voulu faire partie du jury de ce mémoire et accepté sa présidence. Je la remercie vivement.

Je remercie Messieurs les professeurs **Kamel BELMOKRE**, de l'université du 20 Aoû 1955 à Skikda et **Belkacem LEGSEIR** de l'Université Badji Mokhtar - Annaba de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Que **Chérif BEHLOUL**, maître de conférence à l'université Mentouri, soit assuré de ma considération et mes sincères remerciements pour avoir accepté de siéger dans ce jury.

Mes remerciements vont aussi à Monsieur **Jean Claude GUILLEMIN**, directeur de recherche à l'ENSC-Rennes, (UMR CNRS 6226) pour sa gentillesse, sa disponibilité et ses encouragements régulièrement renouvelés durant mes séjours au laboratoire.

Sans le soutien inconditionnel de ma famille, cette thèse n'aurait peut être pas vu le jour. Je tiens à la remercier très chaleureusement.

Sommaire

Introduction générale	6
Chapitre I : Etude bibliographique.	
Introduction	8
I.1. Généralités sur les dérivés du sélénium.	
I.1.1 Historique et applications.....	9
I.1.2. Généralité sur l'atome du sélénium.....	10
I.1.3. Configuration électronique et nucléophilicité du sélénium.....	11
I.1.4. Propriétés physiques du sélénium.....	12
I.1.5. Orbitales 4d du sélénium.....	13
I.1.6. Electronegativité, rayon covalent, liaison C-X et C= X	13
I.1.7. Rôle anti-oxydant.....	14
I.1.8. Rôle immuno-modulateur.....	15
I.1.9. Rôle détoxifiant.....	15
I.1.10 Sélénium et cancer.....	16
I.1.11. Toxicité.....	17
I.2. Chimie des dérivés du sélénium.	
I.2.1. Présentation succincte de la chimie inorganique du sélénium :	
Définition, structure et préparation	18
I.2.1.1 Acide sélénique.....	19
I.2.1.2 Acide sélénieux.....	20
I.2.1.3 Oxyde de sélénium.....	21
I.2.1.4 Sélénite de sodium.....	23
I.2.1.5 Séléniure de fil.....	24
I.2.1.6 Séléniure d'hydrogène.....	24
I.2.1.7 Séléniure de mercure.....	25
I.2.1.8 Sulfure de sélénium.....	26
I.2.1.9 Séléniure de zinc.....	27
I.2.2. Les composés organoséléniés.	
I.2.2.1. Introduction.....	28
I.2.2.2. Principaux types de composés organoséléniés.....	28
I.2.2.3. Préparation des diarylséléniures	29
α) Réduction du sélénium	

β) Transformation des sulfones en diarylséléniés	
γ) Substitution de l'élément mercure par le sélénium	
δ) Par photostimulation	
I.2.2.4. fonctionnalisation des composés organoséléniés :..... ..	36
α) Préparation des organoséléniols	
β) Préparation des organosélénocyanates	
γ) Préparation des organoisosélénocyanates	
δ) Fonctionnalisation des diarylsélénié	
I.3 Conclusions générale	41
Chapitre II : Synthèse et caractérisation de nouvelles structures diphénylséléniées	
Introduction	42
II.1 Acylation de Friedel et Crafts du diphénylsélénium	
II.1.1 Généralités sur la réaction de Friedel et Crafts.....	42
II.1.2 Etude préliminaire de la réaction entre le diphénylsélénium et le chlorure d'acétyle	44
II.1.2.1 Résultats et discussion	
α) Impact des conditions de réaction.....	45
β) Discussion structurale.....	51
γ) Préparation des cétodiphénylséléniées	
II.1.2.3 Etude de la réactivité du chlorure	
II.1.3 Etude de la réactivité du chlorure N,N'- diméthylcarbomoyle sur le diphénylsélénium.....	55
II.1.4 Conclusion.....	57
II.2 Préparation des β-Cétophosphonatediphénylséléniées	
II.2.1 Introduction.....	58
II.2.2 Résultats et discussion.....	61
Chapitre III Atropoisomérisation : Préparation du 2,2'- dibromodiphénylséléniés.	
Introduction.....	66
III.1 Généralités : La chiralité axiale ou l'atropoisomérisation	67
III.2 Résultats et discussion.....	70

III.3 Perspectives.....	72
III.4 Conclusion.....	73
Chapitre IV Partie expérimentale	74
Perspectives et conclusion	89
Abstracts	93
Bibliographie	95
Annexe	106
Publication	149

Introduction générale

En raison des avancées des connaissances dans la compréhension des mécanismes de certaines fonctions organiques ou encore de l'identification de nouvelles potentielles pour le traitement médical, un besoin pressant en nouvelles structures organiques se fait sentir.

La synthèse totale est un art s'inscrivant dans cette demande, puisqu'elle permet à la fois l'accès à des structures biologiquement actives connues, mais également à de nombreux intermédiaires synthétiques de structures originales.

C'est pourquoi la synthèse organique est devenue une science où l'imagination et l'audace sont devenues des qualités indispensables.

Ce travail de thèse s'inscrit dans ce cadre, puisqu'il consiste à préparer de nouvelles familles d'organoséléniés polyfonctionnalisés et purs, qui serviront de plateformes originales pour l'élaboration de chimiothèques de composés qui seront utilisées dans différents domaines de chimie organique, médicinale, pharmaceutique et biologique. Outre la préparation de structures simples mais totalement inconnues, aux activités biologiques prometteuses, leur caractérisation spectroscopique et la mise en évidence de propriétés particulières, nous avons remarqué que la mise au point de synthèses originales pour l'obtention de ces composés ne pouvait être une simple extrapolation de modes opératoires classiques et la détermination de leurs propriétés physicochimiques pourrait ouvrir la voie à de multiples études.

C'est pourquoi, avant de présenter le travail effectué, nous entamerons ce manuscrit par la présentation, dans le **premier chapitre**, d'une étude bibliographique sur le sélénium et ses dérivés organoséléniés, afin de tenter d'expliquer pourquoi ces derniers sont devenus assez récemment la cible d'un si grand intérêt de la part des chimistes et des biologistes.

Ainsi dans ce chapitre, seront présentées quelques généralités sur les dérivés du sélénium et de manière non exhaustive les principales voies d'accès à ces composés avec une sélection d'exemples représentatifs de la littérature décrivant la chimie du sélénium et ses dérivés.

Le **deuxième chapitre** de ce manuscrit concerne la fonctionnalisation du diphenylsélénium avec les groupements acyles et cétophosphonates. Ces transformations interviennent comme étapes clés dans de nombreuses synthèses totales de produits physiologiquement actifs.

Nous avons mis au point des conditions qui permettent d'acétyler le diphénylsélénium. Nous étendons par la suite l'étude aux chlorures d'acyles RCOCl et nous montrons que ces chlorures d'acyles réagissent de façon analogue.

Le **troisième chapitre** décrit la préparation de nouvelles molécules diarylséleniées portant des atomes de brome pointant dans des directions de l'espace bien précises. Ces molécules, d'une grande importance en synthèse organique, peuvent interagir avec d'autres molécules (réactifs de Grignard, par exemple) et conduire à des molécules polyfonctionnelles d'un grand intérêt pour l'industrie pharmaceutique et agrochimique

Enfin, cela se terminera par un **dernier chapitre** traitant la partie expérimentale, les habituelles perspectives et la conclusion générale.

Chapitre I

Etude bibliographique

Introduction

La chimie du sélénium a connu des développements importants en synthèse organique de façon irrégulière depuis un peu plus d'un siècle⁽¹⁾.

Outils efficaces pour certaines transformations en chimie organique (oxydants⁽²⁾, groupes protecteurs⁽³⁾, agents de fluoration⁽⁴⁾...), les réactifs séléniés présentent deux inconvénients majeurs : une odeur nauséabonde, intense pour certains groupes fonctionnels (séléniols, sélénocyanates, sélénoxydes)⁽⁵⁾ et une toxicité très forte, en particulier pour les séléniols⁽⁶⁾.

Quoique le premier composé organosélénié, le diéthylsélénium, fût préparé par Löwig Siemens en 1836,⁽⁷⁾ et contrairement à leurs analogues organosoufrés, peu de nouveaux systèmes organoséléniés ont été préparés et étudiés pendant le 20^{ème} siècle : Ainsi par exemple, on peut trouver dans la littérature, dès le milieu du 19^{ème} siècle, la synthèse de l'allylthiol, presque 150 ans plus tard, aucun allylséléniol n'a été synthétisé.⁽⁸⁾ L'odeur caractéristique et pénétrante des composés organoséléniés, leur difficulté de synthèse, leur instabilité ainsi que leur réputation d'être toxiques, expliquent leur bien moindre utilisation, leur développement et leur étude en chimie organique.

Ce n'est qu'à partir de 1970, après s'être rendu compte que la toxicité n'est pas due à l'élément sélénium lui-même mais à la forme sous laquelle il existe dans une molécule,⁽⁹⁾ que le marché de ces composés s'est fortement développé dans le domaine de la biologie, de la pharmacie et de la chimie organique : la sélélocystéine,⁽¹⁰⁾ les acides séléno-aminocarboxyliques⁽¹¹⁾ et leurs dérivés, les peptides séléniés,⁽¹²⁾ les dérivés séléniés des pyrimidines,⁽¹³⁾ des purines,⁽¹⁴⁾ des cholines,⁽¹⁵⁾ les stéroïdes,⁽¹⁶⁾ la co-enzyme A⁽¹⁷⁾ ont été découverts et étudiés durant la 2^{ème} moitié du 20^{ème} siècle.

Divers composés organoséléniés se sont même révélés avoir des propriétés biologiques fort intéressantes telles qu'antioxydantes,⁽¹⁸⁾ anti-inflammatoires⁽¹⁹⁾ et anticancéreuses.⁽²⁰⁾

En effet, comme nous allons le voir au cours de ce travail, le sélénium est un élément très versatile, présentant une palette très étendue de réactivité : potentiellement

nucléophile, électrophile, oxydable, stabilisant les cations et les anions, le sélénium présente une chimie extrêmement riche, fine et sélective.

I.1. Généralités sur les dérivés du sélénium

I.1.1 Historique et applications :

Le sélénium a été découvert en 1817 par le chimiste suédois Jônâs Jacob Berzélius⁽²¹⁾ qui analysait les impuretés contenues dans l'acide sulfurique (H_2SO_4). Il pensait premièrement que cet élément était le tellure, découvrant qu'il s'agissait d'un nouvel élément et du fait de la ressemblance entre ces deux éléments toujours liés dans les minerais, comme l'est la Terre à la Lune, il l'a baptisé sélénium du grec « selènè », qui signifie la Lune, par opposition au tellure, du latin Tellus, la Terre. Et comme la lune, le sélénium, présentant deux faces "sombre et claire", donc d'interaction diamétralement opposée, reste très controversé jusqu'à présent. Dans la classification périodique de **Mendéléiev**, il porte le numéro atomique **34** et a pour masse atomique **78,96 g.mol⁻¹**.

Le premier composé organosélénié a été préparé, au cours de la première moitié du 19^{ème} siècle, par Friedrich WÖHLER, le fondateur de la chimie organique.⁽²²⁾

Au milieu du 19^{ème} siècle, dans une tentative de préparation de l'éthanesélenol (CH_3-CH_2-Se-H), Siemens isola un produit contenant une quantité importante de diéthylséléniure ($(CH_3-CH_2)_2 Se$).⁽⁷⁾

Au début du 20^{ème} siècle, F. Crafts et R.E. Lyons⁽²³⁾ remarquèrent que les procédures de synthèse applicables aux composés sulfurés s'appliquent également aux dérivés organoséléniés, vu la similitude électronique entre les deux éléments S et Se (leur configuration électronique se caractérise par la présence de six électrons sur les orbitales s et p externes : ns^2, np^4). Ceci leur a permis de synthétiser les premiers dérivés du sélénium.

Mais ce n'est que vers les années 1970, que le sélénium a pris une place considérable en synthèse organique et depuis cette date, la chimie de cet élément a conquis une place réelle dans les domaines biologique, industriel et chimique.

Citons, par exemple, que :

* Dans l'industrie du verre : le sélénium était utilisé pour colorer les verres et les émaux en rouge rubis.⁽²⁴⁾

* Dans l'industrie électronique : Le sélénium à l'état très pur sert dans des composants électroniques tels que les cellules photoélectriques pour caméras ou

photocopies, les cellules photovoltaïques dites " amorphes "à base de CuInSe_2 , les détecteurs infrarouges, les récepteurs de rayons X dans le domaine de l'imagerie médicale car il permet la conversion directe rayonnement – flux d'électrons.⁽²⁵⁾ Ses propriétés semi-conductrices (de type p) le font intervenir dans de nombreux types de composants électroniques à l'état solide tels que des redresseurs, des composants transformant le courant alternatif en courant continu.

* En métallurgie : le sélénium est utilisé comme catalyseur dans les procédés de déshydrogénation.

* En biologie, le sélénium et ses dérivés jouent un rôle vital dans le métabolisme cellulaire (dans le métabolisme thyroïdien,⁽²⁶⁾ la fertilité humaine et plusieurs autres fonctions vitales⁽²⁷⁾), et ils sont aussi des constituants essentiels des enzymes qui protègent notre organisme des dommages de l'oxydation.⁽²⁸⁾

En 1996, la recherche continue à montrer une corrélation positive entre certains dérivés du sélénium, le cancer et son empêchement chez l'homme.⁽²⁹⁾

I.1.2 Généralités sur l'atome du sélénium.

Le sélénium, de masse atomique **78.96**, est un métalloïde du groupe de l'oxygène ou des chalcogènes (groupe **16/VIA**) et qui comprend 6 isotopes stables : **^{74}Se** (0.87%), **^{76}Se** (9.02%), **^{77}Se** (7.58%), **^{78}Se** (23.52%), **^{80}Se** (49.82%) et **^{82}Se** (9.19%). les plus abondants étant donc **^{80}Se** et **^{78}Se** . Il est le 69ème élément par ordre d'abondance dans la croûte terrestre (son abondance moyenne est de 0,05 mg.kg^{-1}). L'isotope du sélénium **77** a un spin nucléaire $\frac{1}{2}$ d'où sa fréquente utilisation en spectroscopie de RMN afin d'élucider les structures possédant un atome de sélénium, d'une part, et/ou déterminer les mécanismes réactionnels des organoséléniés, d'autre part.

On connaît aussi quelques isotopes radionucléaires instables (70, 72, 73, 75, 79, 81, 85, 86 et 87). Des composés contenant l'isotope radioactif **^{75}Se** sont souvent utilisés en radiothérapie : par exemple, la sélénométhionine (**^{75}Se**) est utilisée en imagerie médicale du pancréas.⁽³⁰⁾

Dans les milieux naturels, le sélénium, tout comme le soufre, peut exister sous 4 états d'oxydation différents:

- Le séléniure $\text{Se} (-\text{II})$
- Le sélénium élémentaire $\text{Se} (0)$
- Le sélénite $\text{Se} (+\text{IV})$

- Le séléniate Se (+VI)

Le sélénium et ses dérivés sont présents dans la vie de tous les jours. Ils sont usuellement connus pour leur odeur très souvent épouvantable. Ils sont également impliqués dans la fabrication de la cystéine (protéine importante du corps humain).⁽³¹⁾

Beaucoup de dérivés séléniés sont par ailleurs utilisés dans le domaine pharmaceutique comme le Selsun remède antidermique⁽³²⁾ ou encore les antibiotiques de la famille de la pénicilline.

Concernant le domaine de la synthèse organique, la chimie des dérivés organoséléniés est actuellement très développée.

I.1.3 Configuration électronique et nucléophilie du sélénium

La configuration électronique du ${}_{34}\text{Se}$ est ${}_{18}[\text{Ar}] 3d^{10}, 4s^2, 4p^4$. Ses propriétés chimiques sont intermédiaires entre celles du soufre et du tellure

Les **sélénoates**⁽³³⁾, composés divalents du sélénium, sont plus nucléophiles que leurs homologues soufrés ou oxygénés car ils possèdent des orbitales 4p de hautes énergie et sont mous (ce sont de gros anions) : $\text{PhSeNa} = 7 \times \text{PhSNa} = 10^3 \times \text{Ina} = 10^4 \times \text{MeONa}$.

Le **Tableau 1** compare la nucléophilie de PhSe^- par rapport à celles d'autres composés.

Tableau 1 : Nucléophilie de **PhSe⁻** par rapport à celles d'autres composés.

Composé	Nucléophilie
Ph ₂ Bi ⁻	14.3
Ph ₃ Sn ⁻	11.5
CpFe(CO) ₂ ⁻	11.3
PhSe⁻	10.2
CN ⁻	7.4
I ⁻	7.3
OH ⁻	6.5
NH ₃	5.5
Mn(CO) ₅ ⁻	5.4
Co(CO) ₄ ⁻	3.5
MeOH	0.00

Notons aussi que la configuration électronique et sa position dans le tableau périodique placent le sélénium dans un groupe important dit “des **semi métaux** ” ou **métalloïdes**, regroupant ainsi les propriétés chimiques et physiques des deux familles :

* Formes allotropiques du sélénium.

Le sélénium, comme son homologue soufré, possède plusieurs formes allotropiques :

- Le monoclinale, correspondant au sélénium rouge qui est une poudre amorphe virant au gris par chauffage.

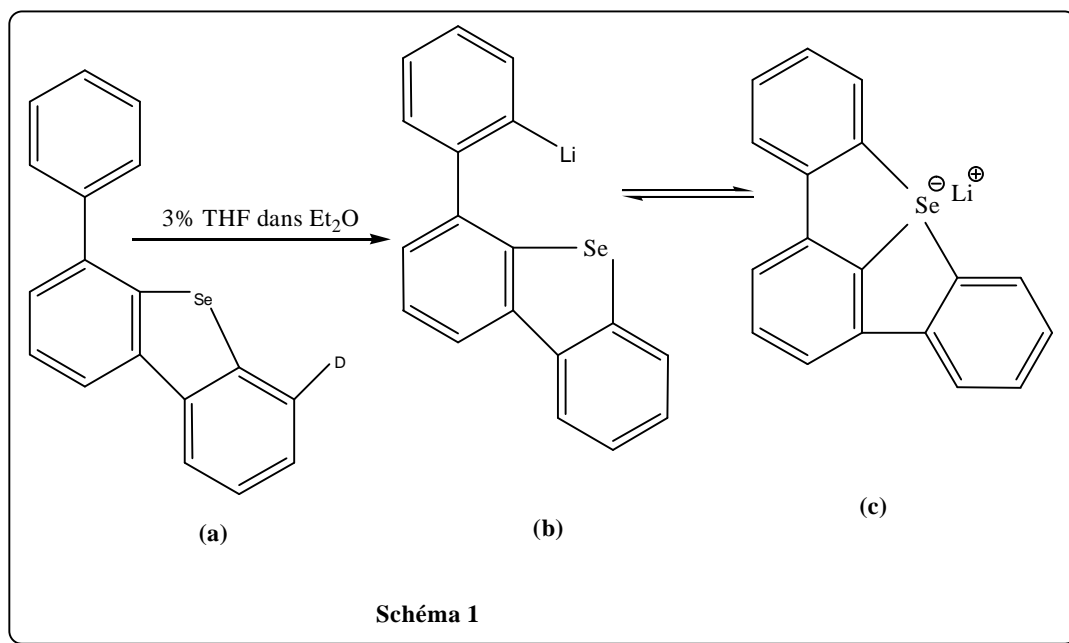
-Le sélénium gris, connu sous le nom de sélénium métallique, est stable à la température ordinaire.

I.1.4 Propriétés physiques du sélénium.

Les températures de fusion et d'ébullition du sélénium gris, allotrope le plus usuel, sont respectivement 221°C et 684°C.

I.1.5 Orbitales 4d du sélénium

Le sélénium possède des orbitales 4d vacantes qui sont proches en énergie des orbitales 4p ; ces orbitales atomiques 4d peuvent donc être facilement peuplées. Reich et coll.⁽³⁴⁾ ont montré la formation du premier complexe organosélénié (**C**) stable à -78°C. Par contre, l'analogue soufré n'a pu être isolé même à basse température (**Schéma 1**).



Malgré les similitudes entre les dérivés du soufre et ceux du sélénium ; il y a plusieurs traits spécifiques aux composés organoséléniés. Ils peuvent être utilisés aussi bien dans les réactions nucléophiles, électrophiles que dans les réactions radicalaires. Pour ces raisons que plusieurs composés organoséléniés sont préparés par des procédures standards de chimie organique.⁽³⁵⁾

I.1.6 Electronégativité, rayon covalent, liaison C-X et C=X (X = O, S, Se, Te)⁽³⁶⁾.

Le sélénium est légèrement moins électronégatif que l'atome du carbone et un peu plus **électronégatif** que le soufre (**Se 2.48 ; C 2.50 ; S 2.44**). **L'énergie de la liaison C–Se** (234 kJ/mole) est plus faible que celle de **C–S** (272kJ/mole) et de **C–Br** (285 kJ/mole). Le **rayon covalent** du **sélénium** est supérieur à celui du **carbone** (0.77 Å) ; de l'**oxygène** (0.74 Å) ; du **soufre** (1.04 Å) mais inférieur à celui de son homologue supérieur le **Tellure** (1.37 Å).

Les **séléniols** sont **plus acides** en solution que leurs analogues soufrés ou oxygénés (pK_a de : $H_2Se = 3.74$; de $H_2S = 7$ et celui de $PhSe^- = 5.9$; $PhS^- = 6.25$).

L'allongement de la double liaison carbone-sélénium est dû à l'interaction orbitalaire (2p-4p) ; par conséquent, elle est plus grande que la double liaison carbone-oxygène (2p-2p) et légèrement supérieure à la double liaison carbone-soufre (2p-3p). **Tableau 2**

I.1.7 Rôle anti-oxydant ⁽³⁷⁾.

Le sélénium intervient comme antioxydant au niveau de la cellule ; il agit contre les effets néfastes des radicaux libres, molécules instables, ayant perdu l'un ou plusieurs de leurs électrons suite à une exposition solaire. Les anti-oxydants interviennent en neutralisant en partie ces radicaux libres.

C'est un constituant de la glutathion peroxydase⁽³⁸⁾, enzyme qui joue un rôle intracellulaire antioxydant, voisin de celui de la vitamine E. Cet effet antioxydant est capital dans la détoxification des radicaux libres produits par le métabolisme cellulaire. Cet effet de détoxification serait responsable de la réputation anti-cancer et anti-vieillesse du Sélénium.

Tableau 2 : Propriétés physiques et chimiques du sélénium.

Généralités	
Nom, Symbole, Nombre	sélénium, $_{34}\text{Se}$
Série chimique	non-métaux
Groupe, Période, Bloc	16, 4, p
Aspect	lustre gris noir et métallique
Poids atomique standard	78.96 (3)g·mole ⁻¹
Configuration électronique	[Ar] 4s ² 3d ¹⁰ 4p ⁴
Propriétés physiques	
Densité (près de la t° ambiante)	(gris) 4.81 g·centimètre ⁻³
Densité (près de la t° ambiante)	(alpha) 4.39 g·centimètre ⁻³
Densité (près de la t° ambiante)	(vitreux) 4.28 g·centimètre ⁻³
Liquide densité (près du pt de fusion)	3.99 g·centimètre ⁻³
Point de fusion	494°K, (221°C, 430°F)
Point d'ébullition	958°K, (685°C, 1265°F)
Point critique	1766 K, 27.2 MPa
La chaleur de la fusion	(gris) 6.69kJ·mole ⁻¹
La chaleur de la vaporisation	95.48 kJ·mole ⁻¹
Capacité de chaleur spécifique	(25°C) 25.363 J·mole ⁻¹ ·K ⁻¹
Propriétés atomiques	
Structure du cristal	hexagonal
États d'oxydation	6,4,2,1,-2 (fortement acide oxyde)
Electronégativité	2.55 (Echelle de Pauling)
Energies d'ionisation	1er : 941.0 kJ·mole ⁻¹
	2eme : 2045 kJ·mole ⁻¹
	3ème : 2973.7 kJ·mole ⁻¹
Rayon covalent	1.17 Å

I.1.8 Rôle immuno-modulateur ⁽³⁹⁾.

Le sélénium est normalement présent en quantités importantes dans les tissus à vocation immunitaire comme le foie, la rate et les ganglions lymphatiques. Une carence en sélénium favoriserait la progression de certaines infections virales. On sait par exemple, que chez les sujets infectés par le VIH, le taux de sélénium dans le sang diminue fortement, et la quantité de radicaux libres augmente.

I.1.9 Rôle détoxifiant ⁽⁴⁰⁾.

Plusieurs classes de substances voient leur toxicité diminuée par la restauration du pool de Sélénium:

* Diminution de la toxicité des médicaments anticancéreux tels la Doxorubicine, les dérivés de la classe Cis-Platine.

* Diminution de la cancérogénicité de certains produits chimiques.

* Diminution de la gravité des lésions produites par les métaux toxiques comme le mercure, l'arsenic, le cadmium (cancer du rectum), l'argent, le plomb...

* Diminution de la gravité des atteintes neurologiques et rénales dues aux composés mercuriels.

* Diminution de la gravité des atteintes rénales par les composés du platine dans le traitement du cancer.

Cette protection est expliquée par la formation de séléniures biologiquement inactifs ou par un phénomène de compétition, comme dans le cas de l'arsenic dont la métabolisation est voisine de celle du Sélénium.

I.1.10 Sélénium et cancer ⁽⁴¹⁾.

Le Sélénium semble avoir un effet protecteur dans les phases précoces de la cancérogenèse. Cet effet se marque essentiellement dans les situations où le stress oxydatif agresse directement la cellule (poumon avec le tabac et estomac avec les nitrosamines).

Il y a une controverse quant à savoir s'il faut un supplément pendant la phase de développement du cancer : la séquestration du Sélénium par la tumeur entraîne une baisse des réserves de Sélénium pour le reste de l'organisme.

La réponse est évidente: l'augmentation des réactions inflammatoires et de la production des différentes cytokines provoque un stress oxydatif contre lequel il faut continuer à protéger l'organisme. Un supplément à doses nutritionnelles en Sélénium et vitamine E ne peut qu'être bénéfique au maintien des fonctions normales de défense et d'homéostasie. Ce principe de maintien de l'homéostasie enzymatique est valable pour l'ensemble des oligo-éléments.

L'étude NPC (Nutritional Prevention of Cancer) menée par Clark et Coll. aux USA, a montré, chez des patients ayant reçu une supplémentation en sélénium, que la mortalité par cancer avait été réduite de 50%.

D'autres études ont montré qu'un déficit en sélénium augmentait la mortalité par cancer chez des sujets atteints d'hépatite **B** ou **C**.

I.1.11 Toxicité du sélénium ⁽⁴²⁾.

Le sélénium joue un rôle important dans les systèmes vivants et est impliqué dans des problèmes sérieux aux deux extrémités de l'approvisionnement : **insuffisance** (<0.05-0.1 mg/kg) et **toxicité** (>5-15 mg/kg).

La sélénocysteine, le 21^{ème} acide aminé essentiel, a été découverte dans le site actif de la peroxydase de la glutathione⁽⁴³⁾, une enzyme qui catalyse la destruction des peroxydes et, dans une enzyme responsable de la synthèse de la thyroxine, principe actif qui règle le métabolisme des mammifères.

Il faut souligner également la nature essentielle du sélénium comme oligoélément, comme agent protecteur contre des rayonnements, pour certaines maladies dégénératives, le stress oxydant ou comme agent chimiothérapeutique potentiel.

Les composés séléniés les plus toxiques sont les sels du sélénium. On rencontre l'intoxication chronique chez les populations des régions dont le sol est riche en Sélénium ainsi que dans l'industrie du Sélénium (semi-conducteurs, chimie, parapharmacie cosmétique et dermatologique...). Le Sélénium peut être absorbé par inhalation, par ingestion ou par la peau. Ce dernier mode de pénétration a fait l'objet d'une mise en garde concernant l'utilisation de shampooing au Sélénium, en particulier chez les enfants. Ces shampooings étaient utilisés pour leurs propriétés de régulation de la sécrétion de séborrhée au niveau du crâne.

La toxicité du Sélénium est réduite en présence de vitamine E. Elle est en partie liée à l'inhibition d'enzymes respiratoires par interférence avec les groupes soufrés des protéines.

Les signes de l'intoxication chronique sont :

L'irritation de la peau, des bronches et des voies respiratoires supérieures, odeur alliacée des sécrétions, perturbation des enzymes hépatiques, atteintes cérébrales (convulsion, paralysie, spasmes cloniques).

I.2 Chimie des dérivés du sélénium :

Le sélénium est capable de réagir avec de nombreux éléments pour donner des composés présentant une grande analogie avec les composés correspondants du soufre.

I.2.1 Présentation succincte de la chimie inorganique du sélénium :

Définition, structure et préparation :

Les propriétés chimiques du sélénium sont similaires à celles de son homologue soufre.

Comparé à l'atome du soufre dont le rayon vaut 0.37\AA , l'atome du Se est légèrement plus large, avec un rayon de 0.5\AA .

Comme le soufre, le sélénium réagit avec les métaux et les non-métaux, gagnant ainsi des électrons pour se transformer en ions séléniures Se^{2-} : FeSe , Al_3Se_2 et Na_2Se . La plupart de ces composés sont très toxiques et présentent des odeurs nauséabondes.

Le sélénium peut aussi former des liaisons de covalence avec la plupart des éléments du tableau périodique.

Ses **états d'oxydation** les plus importants sont :

* **-2** (Na_2Se , séléniure de sodium) : Les **séléniures** des alcalins et des alcalino-terreux sont solubles dans l'eau et beaucoup d'entre eux se décomposent facilement en milieu acide en dégageant un gaz incolore, inflammable et d'une odeur infecte : le **séléniure d'hydrogène** (H_2Se). Ce dernier, d'acidité relativement forte (**$\text{Pka} = 3.73$**), présente des propriétés réductrices très importantes

* **0** (Se, sélénium élémentaire)

* **+4** (Na_2SeO_3 , sélénite de sodium) : Les **sélénite** de sodium peuvent être formées par l'action directe du Sodium sur le sélénium (réaction très violente). Elles sont réduites en sélénium élémentaire par l'ascorbate, le dioxyde de soufre ou un autre agent réducteur. Ils peuvent aussi réagir avec certains composés organiques tels que les diamines.

Cette réaction constitue la base même de l'analyse spectrophotométrique, procédure dans laquelle le sélénium est tout d'abord réduit à l'état d'oxydation +4 par le peroxyde d'hydrogène puis complexé par le 2,4-diaminonaphtalène (DAN).

* **+6** (Na_2SeO_4 , sélénate de sodium).

Le sélénium forme, également, des **halogénures séléniés**, par combinaison directe avec le fluor, le chlore, le brome mais pas avec l'iode.

Comme il peut former les **oxyhalogénoséléniures** (SeOCl_2 , oxychlorure de sélénium) qui sont de puissants agents de chloration et d'oxydation et capables de réagir très violemment avec d'autres substances.

Nous trouvons aussi, dans cette catégorie des dérivés inorganiques du sélénium, les **oxydes** et les **oxyacides du sélénium**, composés ressemblant à leurs homologues soufrés.

Mais l'oxyde le plus en vue étant le **dioxyde du sélénium** (SeO_2), il est obtenu en flambant l'élément sélénium à l'air libre : c'est une substance cristalline blanche, stable et fortement oxydante. Sa dissolution dans l'eau conduit facilement à l'acide H_2SeO_3 .

Quand au **trioxyde de sélénium**, il est produit par l'action du trioxyde de soufre sur le sélénate de potassium.

Sa dissolution dans l'eau conduit à l'acide sélénique très oxydant (H_2SeO_4) qui, en réagissant avec plusieurs substances organiques ou inorganiques, conduit aux sélénates de sodium (Na_2SeO_4) et d'hydrogène (KHSeO_4 , hydrogénosélénate de potassium).

Nous présentons dans ce qui suit, les protocoles de préparation ainsi que les propriétés physicochimiques de certains composés inorganiques très sollicités en chimie organique.

I.2.1.1 Acide Sélénique ⁽⁴⁴⁾:

L'acide sélénique, de formule brute H_2SeO_4 est obtenu par action d'un agent oxydant puissant (fluor, chlore, brome, ion permanganate, oxydation anodique, peroxyde de sodium, etc.) sur Se, SeO_2 , H_2SeO_3 en présence d'eau. L'acide sélénique est un diacide fort, très hygroscopique, encore plus oxydant que H_2SO_4 , pouvant libérer le chlore des ions chlorures, pour conduire à l'**acide sélénieux** (acide [IV] sélénique). Ses sels, les sélénates et les hydrogénosélénates, sont les homologues des sulfates et des hydrogénosulfates.

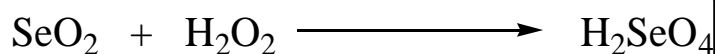


Schéma 2

Pour obtenir l'acide anhydre, solide cristallin, la solution résultante est évaporée à une température de 140°C dans le vide.⁴³ L'acide sélénique à chaud est capable de dissoudre l'or.

Tableau 3 : Propriétés physiques et chimiques de l'acide sélénique

Acide Sélénique	
Propriétés	
Formule moléculaire	H ₂ SeO ₄
La masse molaire	144.9734 g/mol
Aspect	Cristaux déliquescents incolores
Densité	2.95 g/cm ³ , plein
Point de fusion	58°C (331 K)
Point d'ébullition	260°C (533 K) (se décompose)
Solubilité dans l'eau	130 g/100 ml (30°C)
Acidité (pK _a)	Semblable à H ₂ SO ₄
Indice de réfraction (n _D)	1.5174 (20°C)
Structure	
Forme moléculaire	tétraédrique au Se
Risques	
Principaux risques	Corrosif, fortement toxique
Composés relatifs	
Autre anions	séléniate
Autre cations	ion de selenyl, SeO ₂ ²⁺
Composés relatifs	Acide sulfurique Bioxyde de sélénium

I.2.1.2 Acide sélénieux ⁽⁴⁵⁾ :

L'acide sélénieux, analogue de l'acide sulfureux, a pour formule brute **H₂SeO₃** ou semi développée **(HO)₂SeO** et est le principal oxoacide à base de sélénium.

L'acide sélénieux est facilement formé par l'addition du bioxyde de sélénium à l'eau.

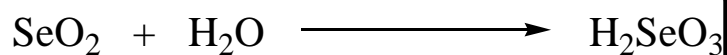


Schéma 3

En solution, c'est un acide diprotique :



Schéma 4

Il est employé en synthèse organique pour préparer le 1,2- dicétones (glyoxal) ⁽⁴⁶⁾.

Effets de santé :

Comme beaucoup de composés inorganiques du sélénium, l'acide sélénieux est fortement toxique, et l'ingestion de n'importe quelle quantité significative de cet acide est habituellement mortelle. Les symptômes de l'empoisonnement de sélénium peuvent se produire plusieurs heures après exposition, et peuvent inclure la stupeur, la nausée, l'hypotension grave et la mort.

I.2.1.3 Oxyde du sélénium (IV) ou Bioxyde de sélénium⁽⁴⁷⁾

Le bioxyde de sélénium, de formule brute **SeO₂**, est considéré comme étant un oxyde acide: il se dissout dans l'eau pour former l'acide (sélénieux). **Tableau 4**

Il est préparé par oxydation du sélénium par le peroxyde d'hydrogène, ou par la déshydratation de l'acide sélénieux (la plus utilisée) :

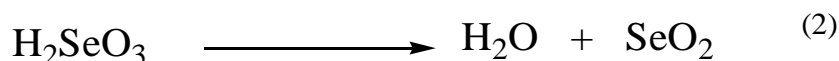
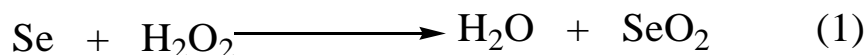


Schéma 5

L'affinité du sélénium pour l'oxygène est plus faible que celle du soufre. Seuls deux oxydes sont bien connus : SeO_2 et SeO_3 . Les propriétés oxydantes du dioxyde, quoique peu marquées, le sont plus que celles de SO_2 . Ainsi SeO_2 est réduit par SO_2 .

Utilisations :

* En synthèse organique

Le SeO_2 est un réactif important en synthèse organique, il est utilisé dans

- **L'oxydation de Riley** : L'oxydation du paraldehyde (trimère d'acétaldéhyde) avec le SeO_2 donne glyoxal⁽⁴⁸⁾, et l'oxydation de la cyclohexanone donne la cyclohexane-1,2-dione.⁽⁴⁹⁾

- C'est également renommée comme réactif pour **l'oxydation allylique**⁽⁵⁰⁾ une réaction qui nécessite la conversion :

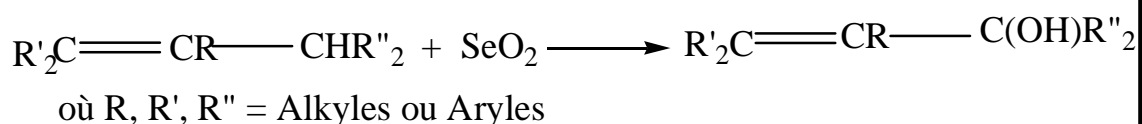


Schéma 6

* Comme colorant

Le bioxyde de sélénium donne une couleur rouge au verre: il est employé en petite quantité pour contrecarrer la couleur bleue due au cobalt.

Il est également employé comme toner dans les développements photographiques.

Tableau 4 : Propriétés physiques et chimiques de l'oxyde de sélénium

Oxyde de sélénium (IV) ou Bioxyde de sélénium	
Propriétés	
Formule moléculaire	SeO ₂
Masse molaire	110.96 g/mol
Aspect	Solide cristallin blanc
Densité	3.95 g/cm ³ , plein
Point d'ébullition	315°C <i>sublime</i>
Solubilité dans l'eau	3.950 g/100 ml (°C 25)
Acidité (pK_a)	2.62 1ere Acidité 8.32 2nd Acidité
Point d'inflammabilité	comburant

I.2.1.4 Sélénite de sodium : Le sélénite de sodium , composé de formule brute Na₂SeO₃ et de masse molaire 172.938, est un sel hydrosoluble.

La production industrielle du sélénium implique souvent l'extraction du sélénite de sodium des résidus obtenus pendant la purification du cuivre métallique.

L'acidification des solutions du sélénite de sodium suivies de réduction avec de l'anhydride sulfureux donne le sélénium élémentaire.

* Synthèse et réactions fondamentales

-Le sel est habituellement préparé par l'hydrolyse de bioxyde de sélénium:

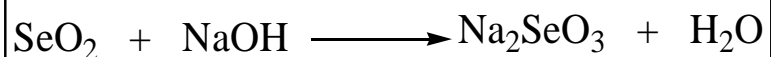


Schéma 7

L'acidification donne l'acide sélénieux, qui, à la différence de l'acide sulfureux, est isolable⁽⁵¹⁾.

Le sélénite de sodium peut-être formé par l'action directe du Sodium sur le sélénium (réaction très violente).

***Applications :**

En même temps que les sels analogues de baryum et de zinc, le sélénite de sodium est principalement employé dans la fabrication du verre sans couleur. Sa coloration rose décolore la couleur verte donnée par des impuretés de fer.

Dans le domaine de la santé : Le sélénite possède des propriétés Inhibitrices au niveau des cancers du foie, du pancréas, du côlon, et des glandes mammaires, mais possède une toxicité élevée.

I.2.1.5 Sélénure de plomb (II) ⁽⁵²⁾

Le sélénure de plomb (PbSe), ou sélénure de plomb (II), de masse molaire 286.16 g/mol et de point de fusion 1078°C, est un semi-conducteur.

Il est employé dans la fabrication de détecteurs infrarouges pour la formation d'image thermique, fonctionnant aux longueurs d'onde entre le 1.5-5.2 μm .

Des nanocristaux de sélénure de plomb incorporé dans divers matériaux peuvent être employés comme points de quantum, par exemple dans les piles solaires nanocristallines.

I.3.1.6 Sélénure d'hydrogène ⁽⁵³⁾

Le Sélénure d'hydrogène, H_2Se , le plus simple des hydrures de sélénium est un gaz incolore, inflammable dans des conditions standards et ayant une odeur très irritante. C'est le composé de sélénium le plus toxique.

Les propriétés de H_2S et H_2Se sont semblables, bien que le sélénure soit plus acide avec $\text{pK}_a = 3.89$, et le deuxième $\text{pK}_a = 11.0$ à 25°C, le H_2Se est soluble dans l'eau.

Préparation :

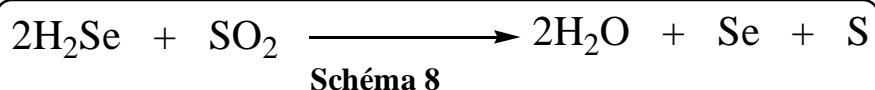
* Le H_2Se est habituellement préparé par l'action de l'eau sur Al_2Se_3 .

Une réaction analogue comporte l'hydrolyse acide de FeSe .

* Selon la méthode de Sonoda, le H_2Se est produit par l'action de H_2O et du Cobalt sur le Se en présence de Et_3N .

* H_2Se est aussi synthétisé par la réaction directe de H_2 sur le sélénium élémentaire à une température $>$ à 350°C.

Le sélénium métallique peut être récupéré de H_2Se par l'action de ce dernier sur l'anhydride sulfureux aqueux :



Applications :

Le H₂Se est utilisé généralement dans la synthèse des composés organiques

Tableau 5 : Propriétés physiques et chimiques du séléniure d'hydrogène

Séléniure d'hydrogène	
Propriétés	
Formule moléculaire	H ₂ Se
La masse molaire	80.9758 g/mol
Aspect	Gaz sans couleur.
Densité	3.310 g/l, gaz.
Point de fusion	-65.73°C (207.42 K)
Point d'ébullition	-41.25°C (231.9 K)
Solubilité dans l'eau	0.70 g/100 ml
Acidité (pK _a)	3.89 (11.0 à 25C)
Risques	
Principal risques	Fortement toxique, inflammable, corrosif

I.2.1.7 Séléniure de mercure (II) ⁽⁵⁴⁾

Le séléniure de mercure peut également se rapporter aux composés chimiques suivants : HgSe₂ et HgSe₈.

C'est un composé relativement stable qui pourrait signifier qu'il est moins toxique que le mercure élémentaire ou de beaucoup de composés organométalliques de mercure.

Il peut être employé en tant que semi-conducteurs ohmiques.

Tableau 6: Propriétés physiques du séléniure de mercure

Propriétés	
Formule moléculaire	HgSe
La masse molaire	279.55 g/mol
Densité	8300 kg.m-3
Point de fusion	1270 K
Thermochimie	
Enthalpie STD de formation $\Delta_f H_{298}$	247 kJ.mol-1
Capacité de chaleur spécifique, C	178 J.kg ⁻¹ . K-1

I.2.1.8 Sulfure de sélénium⁽⁵⁵⁾ : Le sulfure de sélénium ou bisulfure de sélénium, de formule brute SeS_2 , est un antifongique employé souvent dans les shampoings pour le traitement de pellicules et dermatites séborrhéiques associé dans le cuir chevelu⁽³²⁾.

Quant au monosulfure de sélénium (SeS), il est le seul composé du sélénium jusqu'ici identifié comme cancérigène chez les animaux.

Le monosulfure de sélénium, avec le sélénium et le soufre élémentaires a été employé dans les préparations médicinales dans le passé, entraînant la confusion et la contradiction quant à son usage.

I.2.1.9 Séléniure de zinc⁽⁵⁶⁾

Le séléniure de zinc (ZnSe), est un composé solide jaune-clair. Il est semi-conducteur avec un espace de bande environ de 2.7 eV à 25 °C.

Le ZnSe est produit en tant que feuilles microcristallines par la synthèse à partir du gaz H₂Se et la vapeur de zinc.

Applications :

Le séléniure de zinc est employé pour former les diodes électroluminescentes et lasers. Il émet la lumière bleue.

Il est également employé comme matériel optique infrarouge avec une gamme de longueurs d'onde remarquablement large de transmission (0.6 µm à 20 µm). Indice de réfraction est environ 2.67 à 550 nanomètre (vert).

Tableau 7 : Propriétés physiques du séléniure de zinc.

Séléniure de zinc	
Propriétés	
Formule moléculaire	ZnSe
La masse molaire	144.35 g/mol
Aspect	solide jaune-clair
Densité	5.27 g/cm ³ ,plein
Point de fusion	1525°C
Solubilité dans l'eau	Insoluble
Thermochimie	
Enthalpie standard de formation ΔH_f°	-177.6 kJ/mol
Risques	

Classification de l'UE	Dangereux pour l'environnement
------------------------	--------------------------------

I.2.2 Les Composés organoséléniés ou séléniures organiques.

I.2.2.1 Introduction

Les séléniures organiques sont des composés caractérisés par la liaison suivante C-Se. Ils ont des propriétés similaires mais pas identiques à celles de leurs analogues soufrés.

Comme de la croissance du numéro atomique résulte une décroissance de la stabilité de la liaison, nous notons que les composés séléniés sont moins stables et s'oxydent facilement, après leur exposition à la lumière ou leur chauffage, que leurs homologues soufrés.

Les anions séléniures Se^{2-} sont plus nucléophiles (c'est-à-dire apte à céder des électrons non liants) envers l'atome de carbone que l'analogue soufré S^{2-} , de plus les séléniols sont plus acides que leurs homologues thiols (le pKa par exemple, du sélénohydride de la sélénocystéine est 5,5 alors que celui de la sulfurhydride de cystéine est 8,3).

Concernant le domaine de la synthèse organique, la chimie des dérivés organoséléniés est actuellement très développée. De plus, avec de nouveaux séléniures, on s'intéresse aux propriétés biologiques de ces composés. Il est bien connu que le sélénium est essentiel au maintien de la vie humaine.⁽⁵⁷⁾ Il a été montré que les séléniures organiques jouent un rôle important dans les processus biologiques qui sont régulés par des enzymes qui dépendent du sélénium.

Plusieurs méthodes existent pour obtenir des séléniures simples. Mais les limites imposées par ces méthodes, souvent trop vigoureuses, freinent l'arrivée de nouveaux séléniures plus complexes, et par conséquent, l'étude de leur potentiel biologique.

Seules les principales seront présentées ici et dans chaque cas, quelques exemples, représentatifs, seront donnés. Une discussion plus complète sur le sujet peut être trouvée à la référence⁽⁵⁸⁾.

I.2.2.2 Principaux types de composés organoséléniés

Le **tableau 8** donne une liste des principaux types de composés organoséléniés et de leurs analogues sulfurés, avec leurs noms selon l'I.U.P.A.C.⁽⁵⁹⁾ Il est souvent commode de diviser l'étude de ces composés en deux catégories : Celle où le sélénium est bivalent et celle où il a une valence supérieure à deux. Ainsi qu'on le verra dans le **tableau 6**, les dérivés du sélénium bivalent sont analogues par leur structure aux composés sulfurés de même type.

Les composés organoséléniés sont souvent désignés en utilisant le préfixe séléno et le nom de l'analogue sulfuré correspondant.

Tableau 8 : Principaux types de composés organoséléniés.

Composés organoséléniés	Analogue sulfuré	Nom IUPAC
Séléniols: R-Se-H	Thiols : R-S-H	Alkylséléniol
Sélénoxyde : R-Se-R	Sulfoxydes : R-S-R	Dialkylsélénoxyde
Sélénonones : R-SeO ₂ -R	Sulfones : R-SO ₂ -R	Dialkylsélénone
Acide séléneninique : R-SeOH		Acide alkylsélénenique
Acide sélénonique : R-SeO ₃ H	Acide sulfonique: RSO ₃ H	Acide alkylsélénonique
Séléniures : R-Se-R	Sulfure : R-S-R	Dialkylséléniure
Diséléniures : R-Se-Se-R	Dissulfure R-S-S-R	Dialkydiséléniure
Dérivés des séléniures: R ₃ SeX R ₂ SeX R-SeX ₃	Dérivés des sulfures R ₃ S-X R ₂ S-X R-SX ₃	*Halogénure de trialkylsélénonium *Dihalogénure de dialkylsélénonium *Trichlorure d'alkylsélénonium
Dérivés séléniés analogues des cétones : R-CSe-R ex: (C ₆ H ₅) ₂ C = Se	Dérivés sulfurés analogues des cétones R-CS-R	Sélénobenzophenone
Sélénocyanates : R-Se-CN	Thiocyanates : RSCN	Sélénocyanate d'alkyle

I.2.2.3 Préparation des diarylséléniures :

Il existe plusieurs méthodes décrites pour la synthèse des séléniures. Les différentes voies synthétiques qui mènent aux séléniures sont les suivantes: la

réduction du sélénium élémentaire qui génère le dianion Se^{2-} ⁽⁶⁰⁾, l'oxydation des séléniols^(61a-c) et le système réactionnel composé de sélénium, de monoxyde de carbone et d'eau sur des halogénures appropriés^(62a,b) à partir de séléniure⁽⁶³⁾, à l'aide de H_2Se sur des aldéhydes aliphatiques et aromatiques⁽⁶⁴⁾, à partir de séléncyanoates^(65a,b) et plus récemment à l'aide du chlorure de phénylsélfénylsélenyle sur des composés carbonyles énolisables.⁽⁶⁶⁾

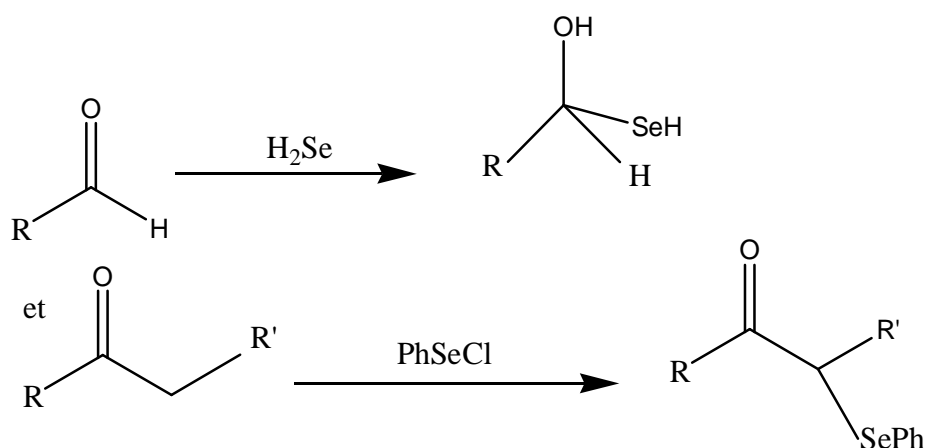


Schéma 9

Certes, la moins exploitée est la réduction de séléncyanoates en milieu basique, qui se trouve être la seule préparation qui utilise cette fonctionnalité pour obtenir des séléniures.

a) *Réduction du sélénium: Séléniures métalliques*

* Les modes de préparation qui ont le plus de valeur sont ceux qui permettent la réduction de sélénium élémentaire, il y a de nombreux agents réducteurs qui permettent l'obtention des séléniures dianioniques. C'est sous cette forme que le sélénium peut s'introduire, par substitution nucléophile, sur des halogénures d'alkyle ou aryles appropriés.

La méthode de réduction la plus fréquemment utilisée pour générer l'espèce dianionique est celle proposée par Gladysz et al.⁽⁶⁷⁾ L'agent réducteur utilisé est le triéthylborohydrure de lithium. La réaction est décrite au **schéma 9**, ci-dessous.

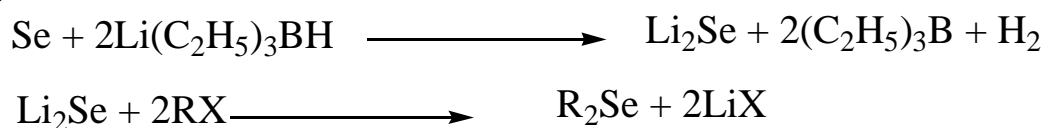
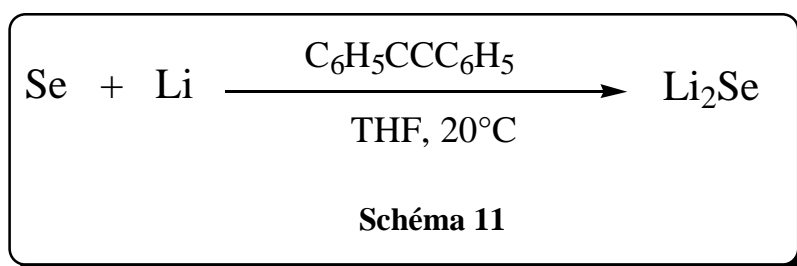


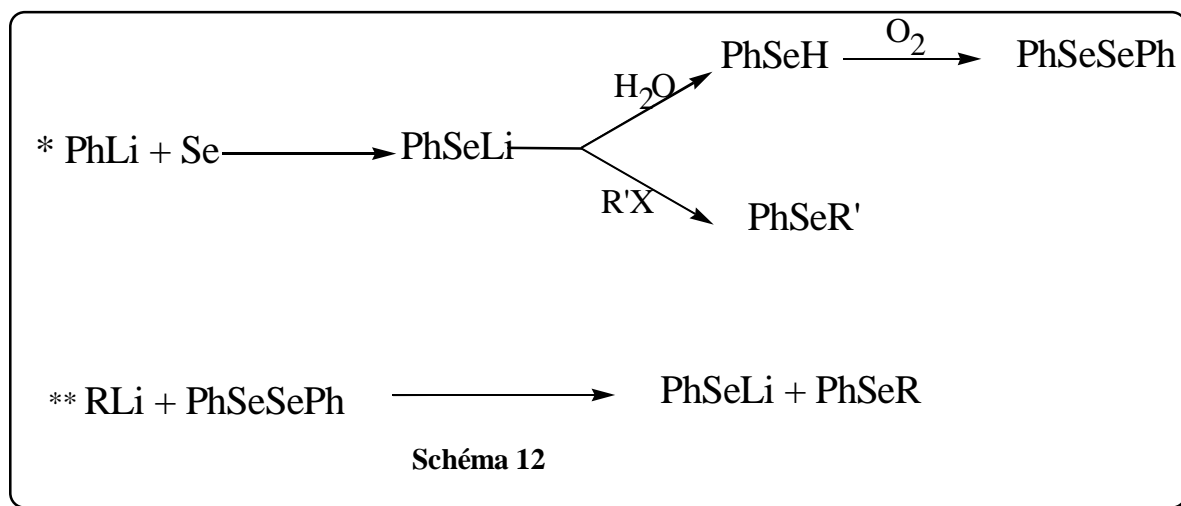
Schéma 10

Une alternative à la méthode de Gladysz, proposée par Syper et Mlochowski⁽⁶⁸⁾ est l'utilisation du sélénium élémentaire avec le lithium métallique, en présence d'une quantité catalytique de la diphenylacétylène pour générer le séléniure métallique Li₂Se. Le schéma ci dessous donne l'équation réactionnelle.



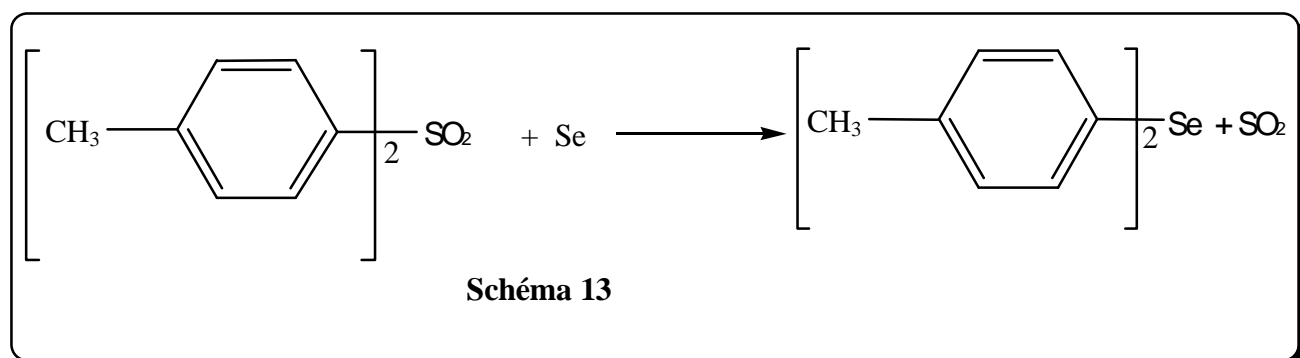
Cette méthode permet l'obtention du séléniure de lithium à bon marché et sans les sous produits de réduction, par le triéthylborohydrure de lithium, c'est-à-dire le triéthylborane.

* La substitution nucléophile des arylséléniures de lithium (ArSeLi) par les halogénures d'aryles Ar'X⁽⁶⁹⁾ ou les sels d'aryldiazonium (Ar'N₂⁺,X⁻)⁽⁷⁰⁾ conduit aux diarylséléniés ou diséléniés, selon le **schéma 12**



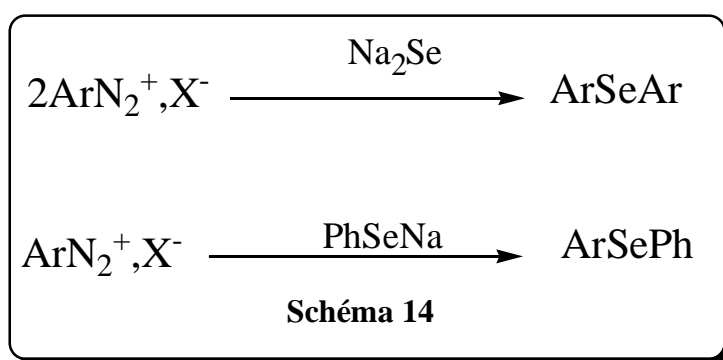
* Les problèmes encourus durant la préparation des séléniures de diphenyle peuvent être contournés en modifiant le groupement partant. Celui qui semble le plus efficace est le sel de fluoroborate de diazonium. Le couplage de ce dernier avec le dianion séléniure, qui provient de la réduction du sélénium élémentaire par le diiodure de samarium, s'est montré comme étant une méthode

douce pour atteindre les dérivés arylés. ⁽⁷¹⁾L'équation réactionnelle est donnée dans le **schéma 13**.



La réaction s'effectue à 0°C et les rendements rapportés sont généralement bons. Une limitation importante de la méthode est qu'elle s'applique seulement à la synthèse de dérivés arylés, puisque seuls les sels de diazonium aromatiques sont stables. ⁽⁷²⁾

* La réaction des séléniures alcalins en solution aqueuse (ou du benzènesélérate de sodium) sur les sels d'aryldiazonium (**Schéma 14**) conduit également aux diarylséliniés :

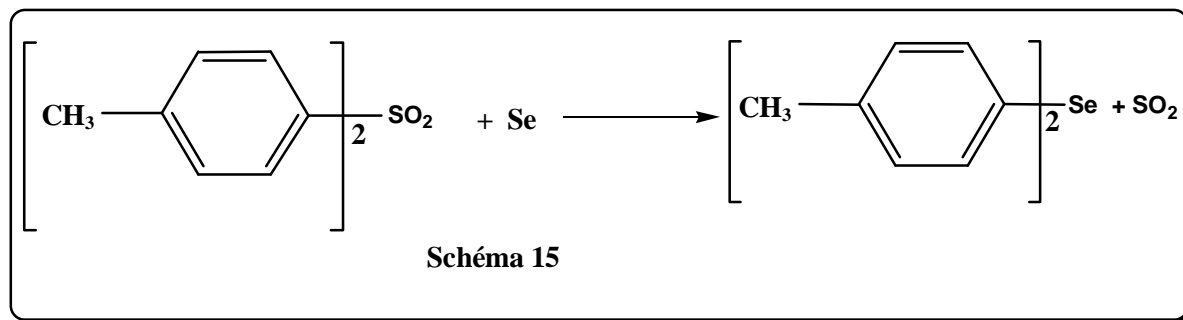


Cette méthode, bien que très utilisée, possède des inconvénients. Tout d'abord, les conditions opératoires drastiques de cette réaction ne sont pas compatibles avec des substrats fragiles. De plus, l'extraction du diarylsélénium du milieu réactionnel est souvent délicate.

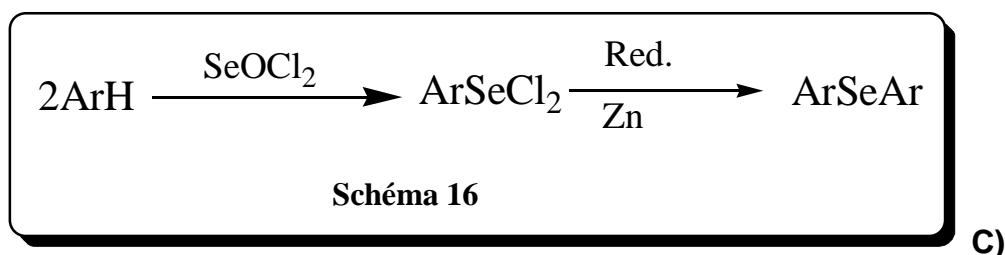
De la même manière, l'action des sulfures alcalins sur les sels d'aryldiazonium conduit aux analogues soufrés (thioéthers).

β) Transformation des sulfones en diarylséleniés

Bien que cette substitution puisse intéresser de nombreuses fonctions, son emploi est surtout réservé aux diarylséleniures symétriques ^(73a,b). Cette réaction peut être effectuée à partir de l'action de la diphenylsulfone sur le sélénium: (Schéma 15)

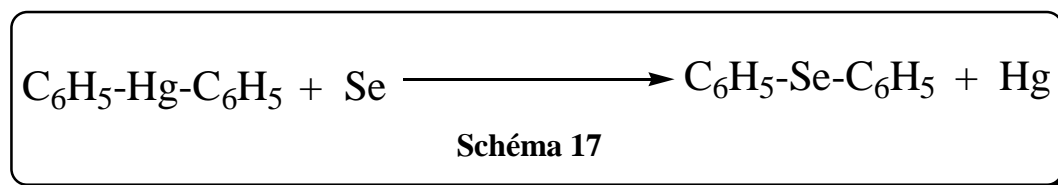


Le remplacement de l'espèce électrophile sélénée par son analogue sulfuré, conduit aux diarylsulfurés symétriques. F.N. Alquist et R.E. Nelson modifièrent cette méthode en faisant réagir l'oxychlorure de sélénium (SeOCl₂) sur les dérivés aromatiques qui, après réduction, conduisent aux diarylséleniés. ⁽⁷⁴⁾



γ) Substitution de l'élément mercure par le sélénium

Le chauffage du diphenylmercure en présence de l'élément sélénium conduit au diphenylsélénium ⁽⁷⁵⁾, selon:



Le remplacement de l'hétéroatome sélénium par le soufre, conduit aux diarylsulfurés.

- De même les diarylmercuriques réagissent avec les dihalogéno - diarylsélénisés en solution pour conduire aux diarylsélénisés, selon le **schéma 18** :

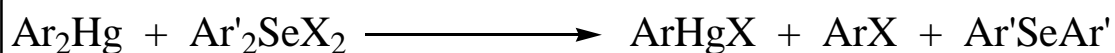
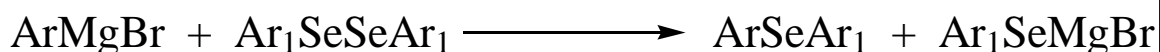


Schéma 18

Comme leurs homologues soufrés, les sélénures organiques se forment par action d'une espèce électrophile sélénisée, telle que les disélénures et les sélénocyanates, sur les dérivés organométalliques.⁽⁷⁶⁾ (**Schéma 19**)



et

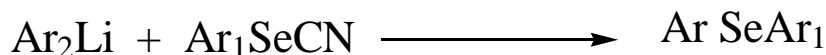


Schéma 19

Une autre approche pour préparer les diarylsélénisés à partir du dication Se^{2+} consiste à faire réagir, in situ, un réactif de Grignard avec le sélénure (SeCl_2)⁽⁷⁷⁾.

De Même, F. Crafts et Funk obtiennent des diarylsélénisés symétriques en faisant réagir une espèce électrophile sélénisée sur un dérivé aromatique⁽⁷⁸⁾. (**schéma 20**)

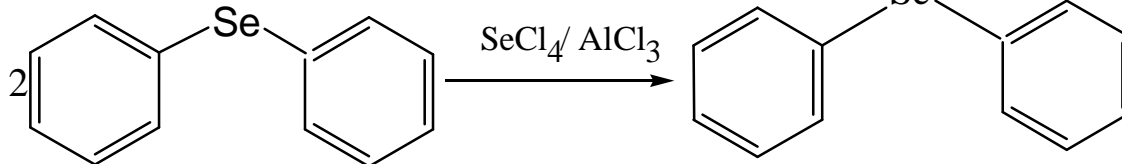
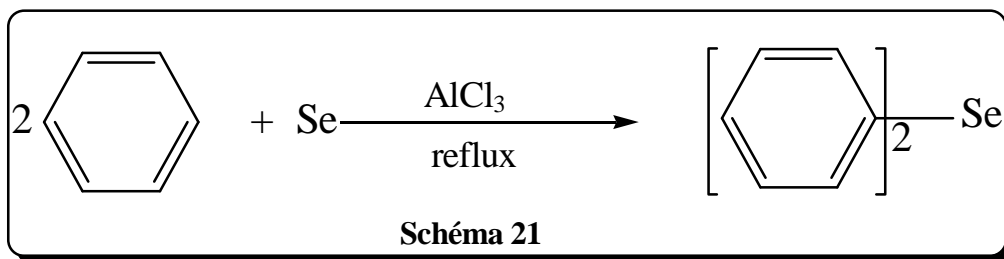
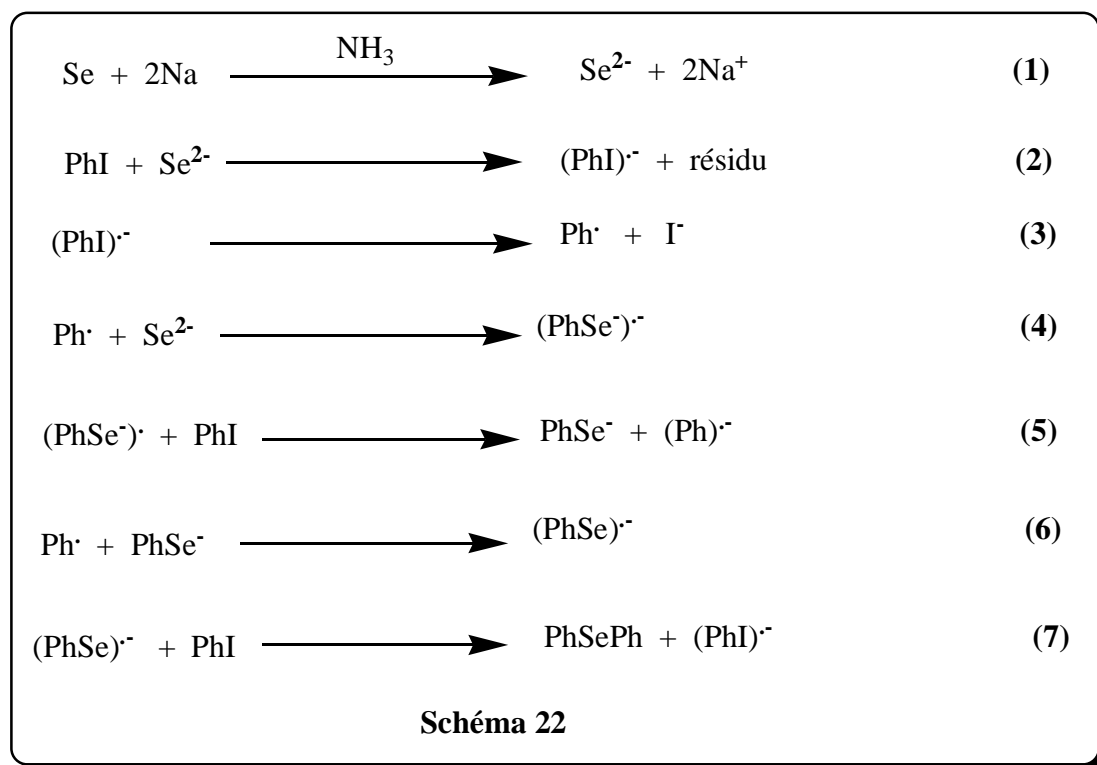


Schéma 20

* D'autres méthodes de synthèse équivalente consistent à faire réagir le benzène avec du sélénium élémentaire (ou tétrachlorure de sélénium) en présence du trichlorure d'aluminium, Ziegler (1967).⁽⁷⁹⁾ (**schéma 21**)



δ) Par photostimulation ⁽⁸⁰⁾ de l'ion phénylsélénure et les halogénures d'aryles dans l'ammoniac, selon une substitution radicalaire nucléophile (SRN1), selon le **schéma 22**:



L'ion sélénure peut-être formé par la réaction du sélénium en poudre sur le sodium métallique en présence d'ammoniaque.

Ensuite, on irradie la solution de l'ion sélénure ainsi préparé et l'iodobenzène pour conduire finalement au diphenylsélénium ou au diphenyldisélénium .

* Ou par conversion des diaryldisélénies en diarylsélénies : Chauffés en présence de Nickel de Raney ou pyrolysés, ⁽⁸¹⁾ ou en présence de Lanthane, ⁽⁸²⁾ les diaryldisélénies Ar_2Se_2 ⁽⁸³⁾ se transforment, avec un bon rendement, en diarylsélénies (**Schéma 23**)

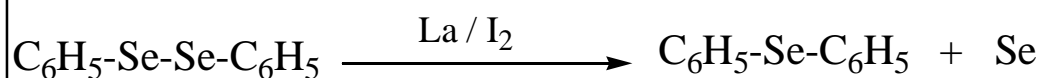


Schéma 23

1.2.2.4 Fonctionnalisation des composés organoséléniés⁽⁸⁴⁾

De nombreuses familles de composés organoséléniés sont connues :

Les Séléniols	RSeH
Les séléniolates	RSeM
Les séléniures	RSeR
Les diséléniures	RSeSeR
Les séléniocyanates	RSeCN
Les halogénoséléniures	RSeX
Les sélénoxydes	R ₂ SeO
Les séléniocyanates	RNCSe

Nous n'envisagerons pas, dans cette partie, de faire une revue sur la préparation et la chimie de tous ces composés. Nous nous limiterons à quelques rappels sur les principales et les plus importantes trouvées dans la littérature.

α) Préparation des organoséléniols.^(85a,b)

Des synthèses d'alkyl- ou d'arylséléniols sont décrites dès la fin du 19^{ème} siècle. Cependant peu de nouveaux systèmes ont été préparés pendant le 20^{ème} siècle, la toxicité et le caractère nauséabond de beaucoup de ces composés ayant certainement été un frein important.

Ainsi, la première synthèse d'allythiol (CH₂CHCH₂SH) a été rapportée en 1857 par Cahours et Hoffmann⁽⁸⁾ et est commercialisé depuis longtemps. En revanche et, à ce jour, les séléniols allyliques et propargylliques comme beaucoup de systèmes fonctionnalisés, n'ont jamais été décrits. Pourtant, par analogie avec les thiols

correspondants, les sélénols pourraient jouer un rôle important en synthèse organique.

L'hydrolyse acide des organosélénolates (formés à partir de l'action d'un organolithien sur le sélénium) est le procédé le plus utilisé pour accéder à de nombreux organosélénols aliphatiques et/ou aryliques (**Schéma 24**)



Schéma 24

La réduction à l'aide des hydrures alcalins des diorganyldiséniures conduit aux organysélénolates, selon le **schéma 25** :

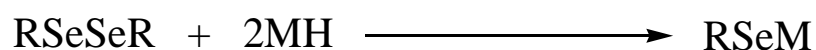


Schéma 25

Il est possible de former les sélénols à partir de la réduction des organosélénocyanates suivie d'une hydrolyse acide. Cependant les deux approches ne sont pas générales et restent conditionnées par la nature des groupes fonctionnels présents dans la molécule. (**Schéma 26**) :

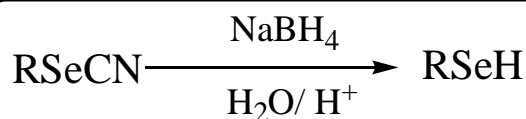
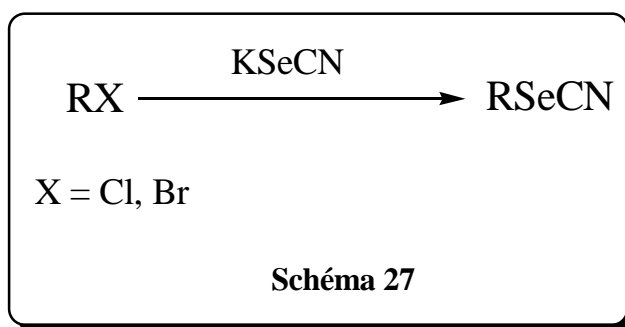


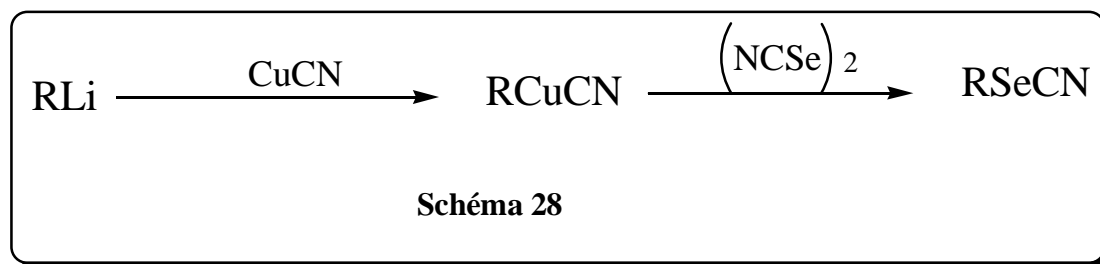
Schéma 26

β) Préparation des organosélénocyanates :⁽⁸⁶⁾

La réaction la plus utilisée pour la préparation des organosélénocyanates est la réaction du sélénocyanure de potassium (KSeCN) sur les halogénures d'alkyles (**Schéma 27**) ; le rendement de la réaction est généralement excellent (75 à 95%).

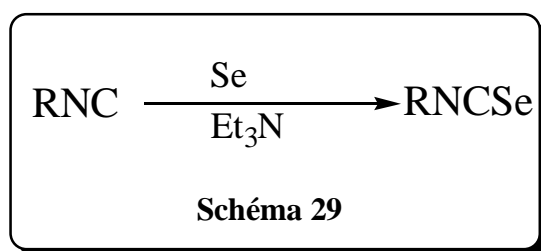


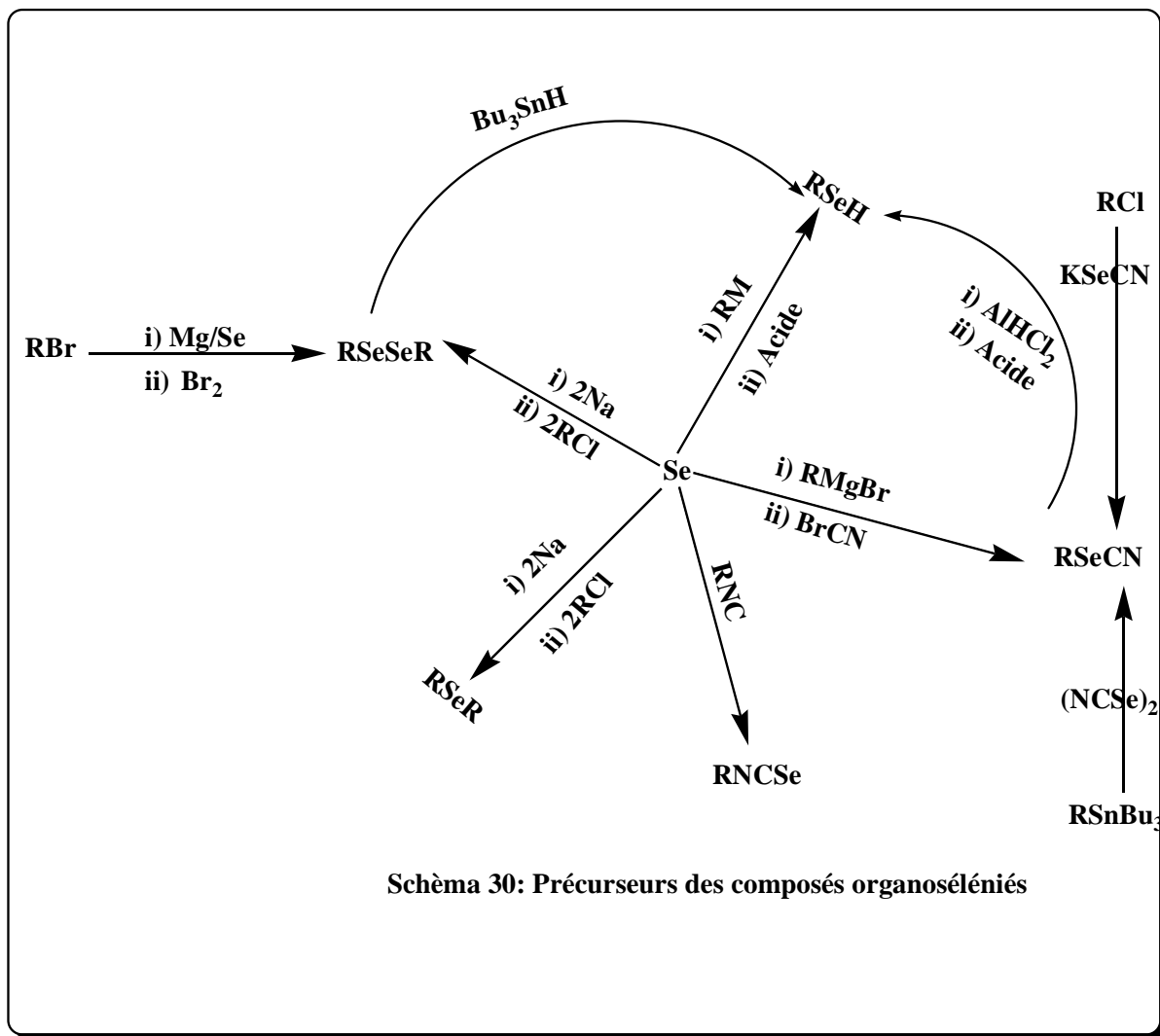
Une autre méthode, décrite par Krafft en 1988, consiste en l'addition électrophile du bis-sélénocyanure (NCSe)₂ sur un organocuvreux à -78°C dans le THF. L'avantage de cette méthode est la possibilité d'accéder à des organosélénocyanates α,β-insaturés (**Schéma 28**)



γ) *Préparation des organoisosélénocyanates* :⁽⁸⁶⁾

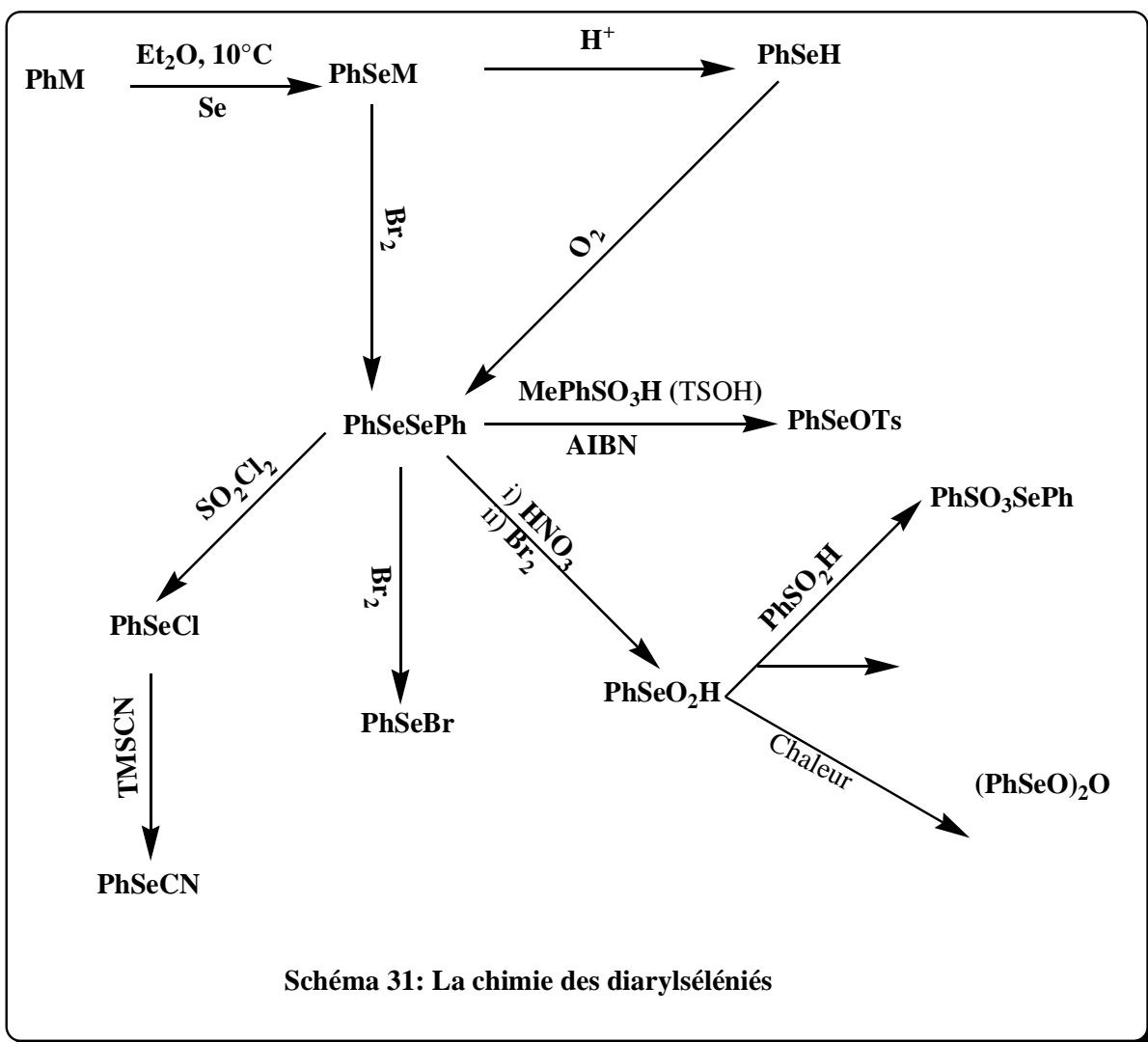
Les organoisosélénocyanates peuvent être facilement préparés par l'addition du sélénium sur les isonitriles correspondants. La réaction est activée par la présence d'une base⁽⁸⁵⁾. (**Schéma 29**).



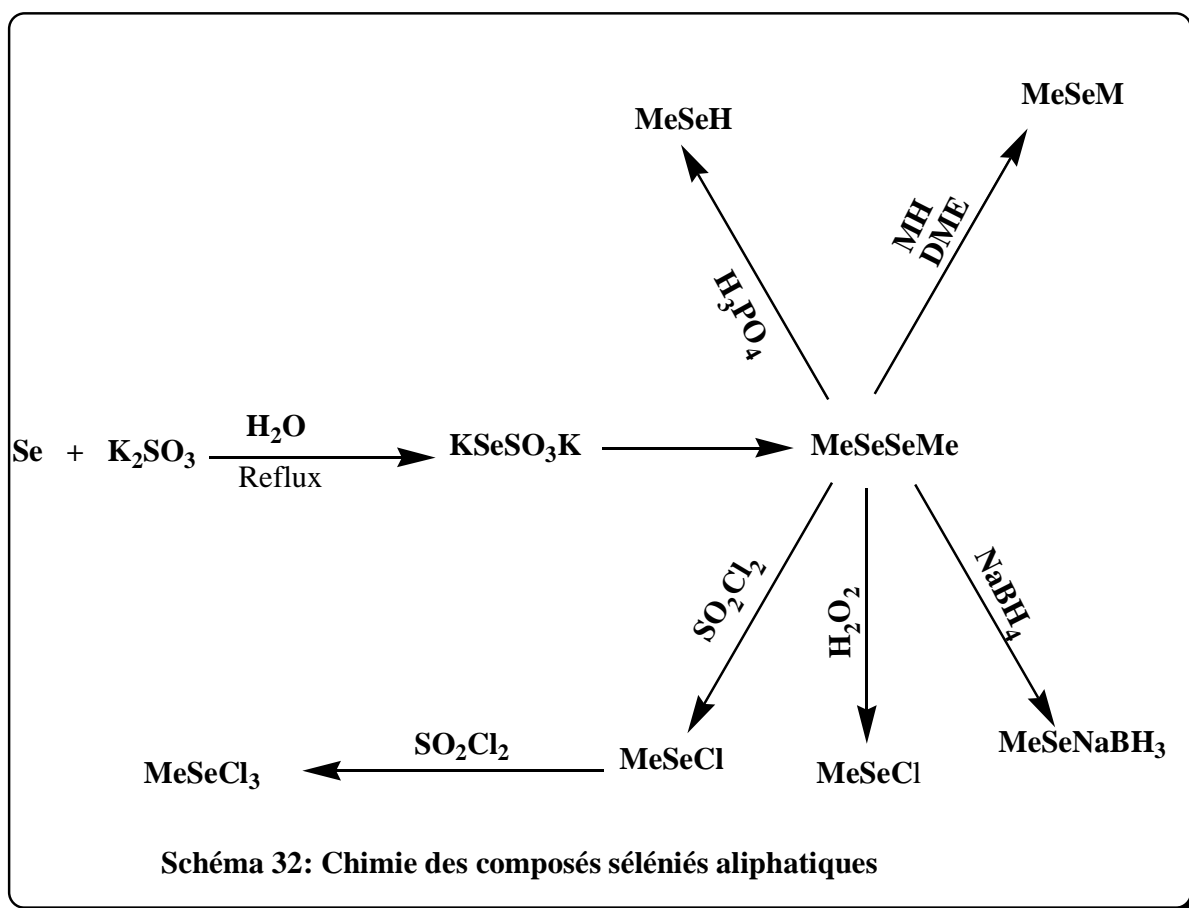


δ) Fonctionnalisation des diarysélénisés.

De nombreux diarysélénisés sont obtenus par simple transformation chimique à partir du benzènesélénolate. Ce dernier peut être transformé, par exemple, en phenylsélénol par hydrolyse acide ou en diphenylséléniure par oxydation au brome (**Schéma 31**) :



Pour ce qui concerne les composés séléniés aliphatiques, le diméthyldiséléniure est le composé de départ de nombreuses réactions.^(87 a,b) Ce dernier est facilement obtenu avec un bon rendement par réaction du sélénosulfate de potassium sur le sulfate de diméthyle dans l'eau suivie d'une distillation azéotropique, (**schéma 32**) :



I.3 Conclusion :

D'une façon générale, si la chimie des systèmes sélénés aromatiques ou alkylés a été bien développée ces dernières années, les approches utilisées n'étaient pas généralisables aux systèmes fonctionnalisés. Lorsque nous avons entrepris ce travail, il n'y avait aucune cétone aromatique sélénée décrite dans la littérature. Nous avons donc recherché des approches originales permettant de préparer de tels composés en orientant nos travaux sur les systèmes les plus simples, non stabilisés par encombrement stérique ou par effet électronique.

Chapitre ii

Synthèse et caractérisation de nouvelles structures diphénylséleniées

Introduction:

De nombreux travaux réalisés ces dernières années ont montré que les composés diarylséleniés polyfonctionnels⁽⁸⁸⁾ sont d'une grande importance en synthèse organique. Ils jouent, par l'intermédiaire de leur multifonctionnalité, un rôle fondamental soit dans la préparation des composés d'intérêts synthétiques, soit dans la synthèse directe de produits biologiquement actifs.

A titre d'exemple, les diarylséleniés fonctionnalisés avec des groupements amines ou amides, l'ebesen (2-phényl-1,2-benzosélenazole et ses analogues, molécules à structures relativement simples, présentent une activité anti-oxydante très importante.⁽⁸⁹⁾

Etant donné, l'utilité et l'importance de ces dérivés et afin de diversifier l'éventail des composés diarylséleniés fonctionnalisés, nous avons recherché, dans ce travail, des approches originales permettant de préparer et de fonctionnaliser le diphénylsélenium, en orientant notre recherche sur la synthèse d'une nouvelle gamme de cétones, de cétophosphonates et de bromures diphénylséleniés, qui pourraient jouer un rôle fondamental soit dans la préparation de composés d'intérêt synthétique, soit dans la synthèse directe de produits biologiquement actifs.

Pour cela, et après avoir décrit brièvement l'acylation de Friedel et Crafts, nous détaillerons plus précisément dans les paragraphes qui suivent les méthodes que nous avons développées à savoir l'acylation et la cétophosphonation du phénylsélenobenzène ou diphénylsélenium 1.

II.1 Acylation de Friedel et Crafts du diphénylsélenium 1

II.1.1 Généralités sur la réaction de Friedel et crafts

La réaction de Friedel-Crafts⁽⁹⁰⁾ est une réaction très importante non seulement en chimie organique, mais également dans l'industrie: les produits obtenus, alkylés et

acylés, sont largement employés en industries pharmaceutiques et agrochimiques, en chimie fine et en parfumerie⁽⁹¹⁾.

Cette réaction introduit, par substitution électrophile, un agent acylant RCO^+ issu des chlorures d'acides, RCOCl , ou des anhydrides, $(\text{RCO})_2\text{O}$ sur un cycle aromatique pour donner une arylcétone.

Le catalyseur est généralement un acide de Lewis (AlCl_3 , BF_3 ou TiCl_4) dont le rôle est d'engendrer l'agent de substitution actif qui est un cation en puissance. (**Schéma 33**)

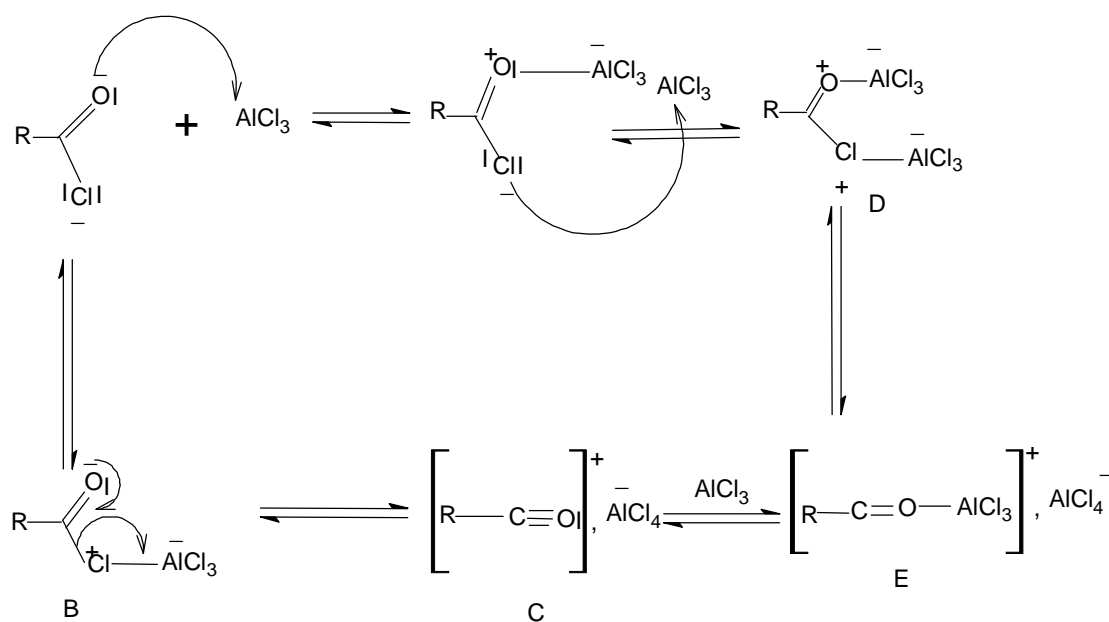


Schéma 33

De plus, elle exige davantage de catalyseur, car une partie importante est en fait perdue par la formation d'un complexe avec la cétone produite, qui est assez basique pour former un sel avec cet acide qui voit son activité catalytique diminuer. (92a-f)

Quant on utilise comme agent acylant un anhydride d'acide carboxylique, il faut davantage encore de catalyseur, car une partie supplémentaire est nécessairement perdue dans la formation du cation acyle.

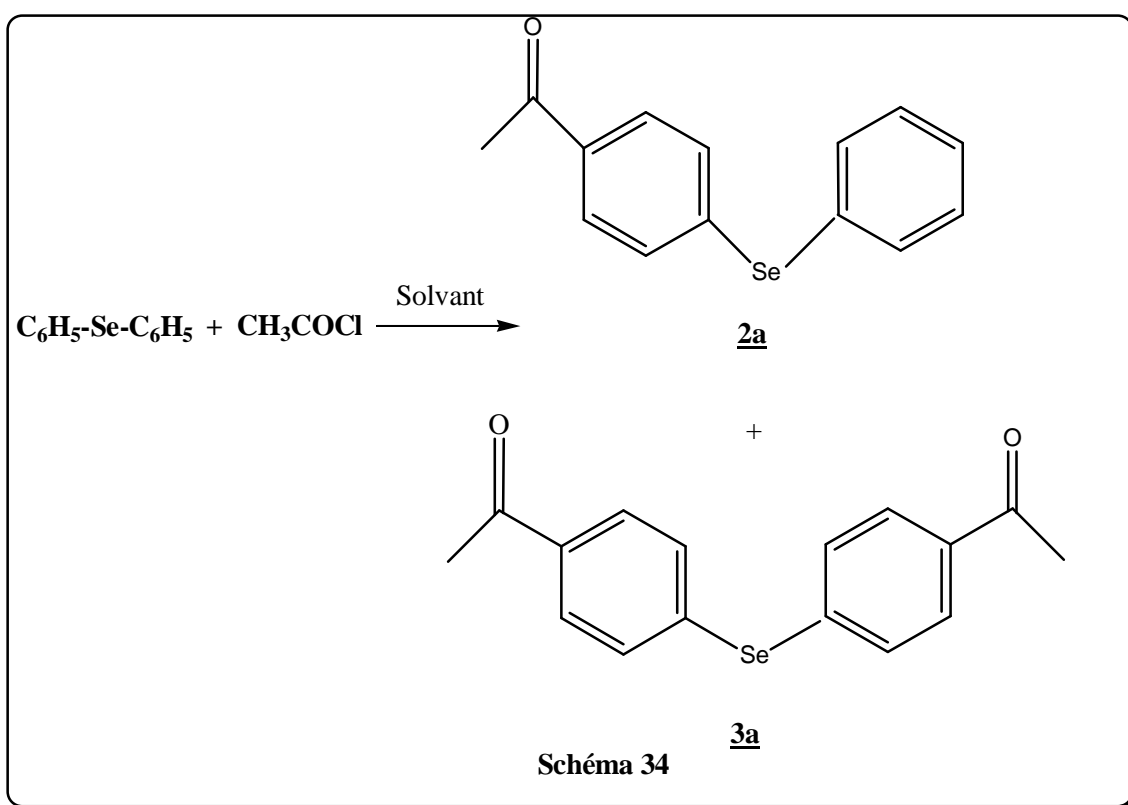
Notons que l'acylation peut aisément conduire à la formation d'un seul produit de monosubstitution, car une fois qu'un groupement acyle a été fixé sur un cycle benzénique, il n'est plus possible d'en introduire un deuxième.

II.1.2 Etude préliminaire de la réaction du diphenylsélénium 1 et le chlorure d'acétyle.

Contrairement à leurs homologues soufrés, l'acylation des diarylséléniés n'a pas été détaillée par la littérature, dans ce qui suit, nous avons pensé qu'il était intéressant d'étudier la chimie du diphenylsélénium ou phénylsélénobenzène 1, et, à partir de cet intermédiaire de synthétiser un certain nombre de composés susceptibles de présenter une activité potentielle importante; dans cet ordre d'idées, il était intéressant d'étudier la réaction de Friedel et Crafts du diphenylsélénium avec différents solvants et avec comme catalyseur le chlorure d'aluminium (AlCl_3).

Les premiers essais ont été effectués sur le composé 1 avec le chlorure d'acétyle, choisi comme acyle modèle, selon les conditions de la réaction de Friedel et Crafts décrite dans la littérature: nous avons fait réagir, au départ, le chlorure d'aluminium sur le diphenylsélénium 1 puis nous avons introduit le chlorure d'acétyle avec différents solvants à température variable.

Dans ces conditions, le chlorure d'acétyle est susceptible de réagir avec le composé 1, selon le protocole réactionnel suivant:



Cependant, cette réaction de Friedel et Crafts n'était pas exempte d'inconvénients à savoir la formation de sous produits rendant le traitement du mélange réactionnel peu aisé.

En fait, nous nous sommes rendu compte que le mode opératoire habituellement utilisé pour ce genre de réaction ne convenait pas dans ce cas précis.

En effet, alors que l'aromatique est introduit dès le départ, le diphenylsélénium **1** est peu compatible avec le chlorure d'aluminium et engendre de ce fait pas mal de produits de décomposition (issus probablement de la complexation du chlorure d'aluminium par le sélénium du produit **1**).

Tous ces problèmes ont pu être évités en faisant réagir d'abord le chlorure d'acétyle avec le chlorure d'aluminium avec différents solvants puis en ajoutant le diphenylsélénium en dernier, (**Schéma 35**):

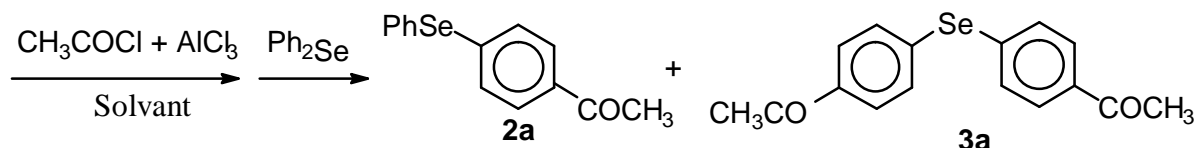


Schéma 35

La préparation de ces nouvelles cétones, selon notre protocole, s'est avérée d'une grande simplicité, elle s'est par ailleurs appuyée sur la quantité du chlorure d'aluminium et du chlorure d'acide mise en jeu par rapport à celle du substrat **1**, du type du solvant à utiliser et l'optimisation des températures et des temps de réaction.

II.1.2.1 impact des conditions de réaction.

Afin de rechercher les conditions opératoires les plus favorables, nous avons étudié l'impact des différents paramètres expérimentaux sur le rendement de la réaction:

- Le type de solvant et la quantité du catalyseur.
- Le temps et la température de réaction.

a) Choix du solvant.

Divers solvants ont été testés et les meilleurs sont le disulfure de carbone (CS₂) et le chlorure de méthylène (CH₂Cl₂). Des solvants plus polaires comme le toluène, nous ont donné des résultats médiocres.

Les conditions réactionnelles et les résultats obtenus sont rassemblés dans le **tableau 9**.

Tableau 9 : influence du solvant dans la réaction d'acétylation du diphenylsélénium **1**

Entrée	Solvant	Conditions réactionnelles	Monocétone 2a	Dicétone 3a
1	Acétonitrile (CH ₃ CN)	Agitation 4heures à temp.ambiante +reflux de 15mn	Non détecté (N.D)	Non détecté (N.D)
2	Chlorobenzène (C ₆ H ₅ Cl)	//	(N.D)	(N.D)
3	Nitrobenzène (2ONC ₆ H ₅)	//	traces	traces
4	1,2-dichloroéthane	//	(N.D)	(N.D)
5	Toluène (C ₆ H ₅ CH ₃)	//	(N.D)	(N.D)
6	Disulfure de carbone (CS ₂)	//	Détecté (D)	Détecté (D)
7	Dichlorométhane (CH ₂ Cl ₂)	//	Détecté (D)	Détecté (D)

La principale constatation qui découle de ces essais effectués montre que les produits **2a** et **3a**, composés nouveaux, n'ont pu être obtenus, comme nous l'avons déjà signalé, qu'avec le disulfure de carbone et le dichlorométhane (entrées **6** et **7**) avec des rendements acceptables.

Ce dernier, s'avérant donc un bon solvant pour cette réaction, a été choisi comme solvant modèle pour la suite, ce qui représente un autre changement très appréciable par rapport au disulfure de carbone dont l'odeur est fortement nauséabonde,

β) Influence de la température et du temps de réaction

Un suivi par chromatographie sur couche mince nous a permis de constater que cette réaction d'acylation nécessite une température comprise entre 25 et 30°C dans le ballon réactionnel et un temps de réaction d'au moins 4heures pour la réaliser complètement.

Les essais à température supérieure à 30°C se sont montrés peu concluants. Nous n'avons obtenu que la formation d'un complexe noirâtre, (ceci est probablement du à

la polymérisation ou à la dégradation du produit final), insoluble dans l'eau, l'éther diéthylique et l'acétate d'éthyle.

L'augmentation du temps de réaction ne change rien au rendement de cette réaction. Ce temps et cette température de réaction ont été choisis pour la suite de notre étude.

γ) Influence de la concentration du système $CH_3COCl/AICl_3$.

Cette étude a été effectuée dans le chlorure de méthylène à température comprise entre 25-30°C avec comme catalyseur le chlorure d'aluminium. Nous avons remarqué que l'acylation du substrat **1** est sensible à la quantité du chlorure d'acide et du catalyseur. Les essais sur différentes quantités de ces derniers ont montré que l'utilisation de 2.5 éq. molaires du chlorure d'acide et plus de 3 éq. molaires de chlorure d'aluminium est suffisante pour dépasser les 50% de rendement de cette acylation: la cétone formée est assez basique pour former un sel avec l'acide de Lewis minimisant, donc, son activité catalytique ^(93a-c).

Ainsi, pour déterminer la quantité optimale en chlorure d'acétyle et en catalyseur par rapport au substrat **1**, nous avons fait varier les concentrations de ces derniers, sous les conditions réactionnelles précitées.

Il se forme des composés mono- (**2a**) et diacétylés (**3a**) où il y a un groupe acétyle en para sur chaque noyau benzénique, (**schéma 36**) et **Tableau 10**

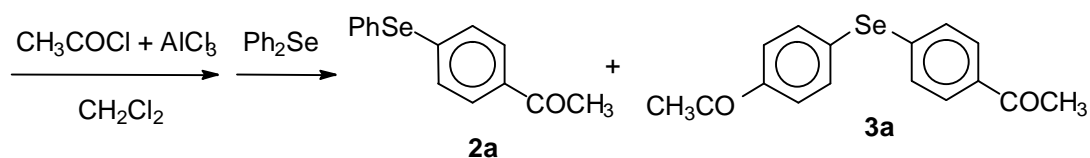


Schéma 36

Tableau 10 : Evolution de la réaction d'acétylation du diphenylsélénium **1** en fonction de $[\text{CH}_3\text{COCl}]$ et de $[\text{AlCl}_3]$

Essais	AlCl_3 (<i>éq.</i>)	CH_3COCl (<i>éq.</i>)	Temps de réaction (H)	2a %	3a %
1	1.5	1.0	4	35	9.5
2	1.5	1.5	//	38	12
3	2.5	2.0	//	40	12
4	2.5	2.3	//	40	12
5	3	2.3	//	28	32
6	3.5	2.5	//	25	48
7	4	2.5	//	9	68

Les deux produits **2a** et **3a** sont aisément séparables par chromatographie ou par recristallisation et en fonction de la quantité du chlorure d'acétyle utilisée (1 à 2 équivalents ou plus), on en obtient des quantités variables.

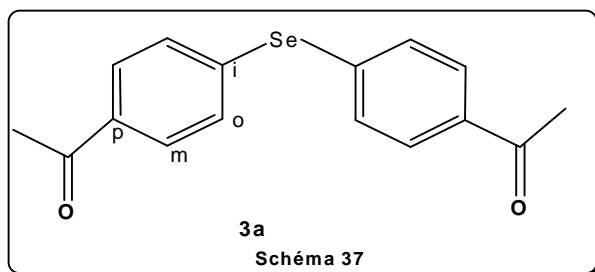
Naturellement, l'utilisation de davantage de chlorure d'acétyle et de chlorure d'aluminium augmente la proportion de **3a** : Les essais réalisés avec 1.5 ou 2.5 équivalent de chlorure d'aluminium et 1 à 2.3 équivalent de chlorure d'acétyle conduisent toujours à un mélange, avec une nette majorité pour le composé monoacylé **2a**.

L'utilisation, donc, d'un excès de chlorure d'aluminium et de réactif acylant donne un meilleur rendement global de **3a**. (**Tableau 8**).

Par contre, aucune trace de substitution en ortho de **1** n'a pu être décelée. Ceci est probablement dû, en sus d'effet stérique de l'hétéroatome Se, à l'interaction répulsive des deux charges positives ($-\text{Se}^+=$ et RCO^+), favorisant la substitution sur les carbones les plus éloignés de l'hétéroatome Se, c'est-à-dire en position 4 et 4' (para).

Donc, que ce soit au vu de nos propres résultats sur les composés préparés ou de ceux de la littérature sur l'acylation des dérivés aromatiques, il apparaît que ce sont les facteurs électroniques, stériques et thermodynamiques qui gouvernent l'orientation de l'acylation.^(94a-c)

Toutes les structures isolées ont été caractérisées grâce aux données spectrales (RMN, IR, Analyse élémentaire et HRMS (spectroscopie de masse haute résolution). Ainsi, le spectre de résonance magnétique du proton ^1H (400 MHz, CDCl_3), voir annexe ,du produit **3a**, met en évidence **2 groupes de signaux**:



* Un *singulet* à **2.59** ppm correspondant aux hydrogènes de groupement acétyle CH_3CO

* Deux *pseudo dt* à **7.87** et **7.53** ppm attribuables respectivement aux hydrogènes en **méta** et en **ortho** par rapport à Se : Système A_2X_2 caractéristique de composés benzéniques parasubstitués avec deux substituants différents.

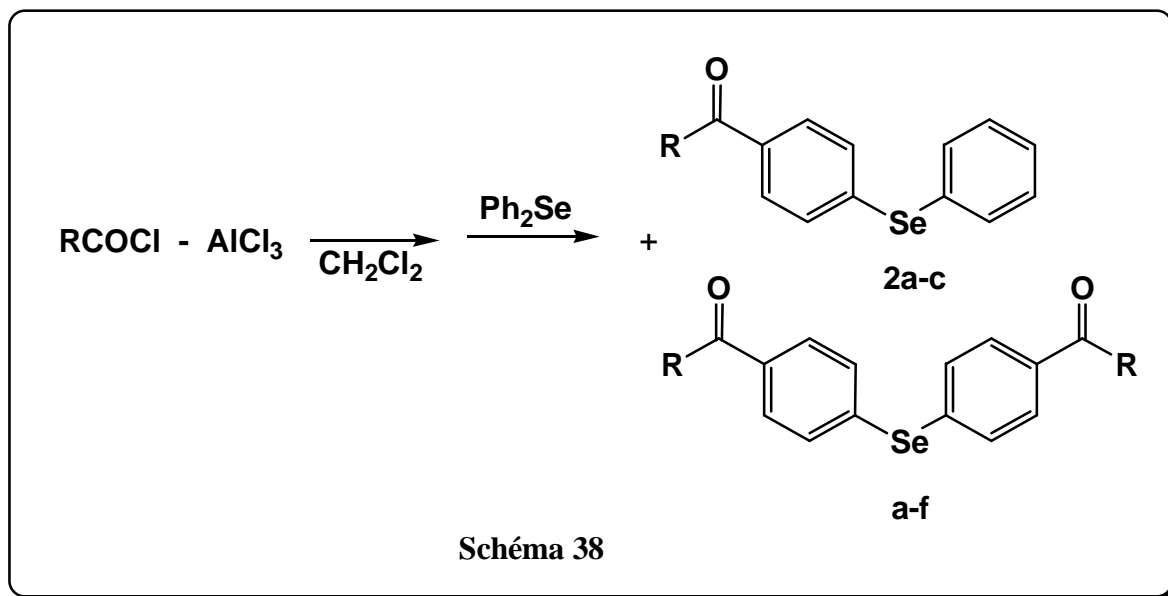
Quant au spectre de **RMN ^{13}C** (100MHz, CDCl_3), il est composé de plusieurs signaux :

* le carbone du carbonyle **CO** à **197.33**ppm.

*Les **carbones aromatiques** à **137.18**, **136.18**, **132.68** et à **129.21** ppm correspondant respectivement à **C para**, **C ipso**, **CH méta** et à **CH ortho** par à l'hétéroatome Se.

* Un *singulet* à **26.59** ppm attribué au carbone du groupement méthyle **CH₃-CO**.

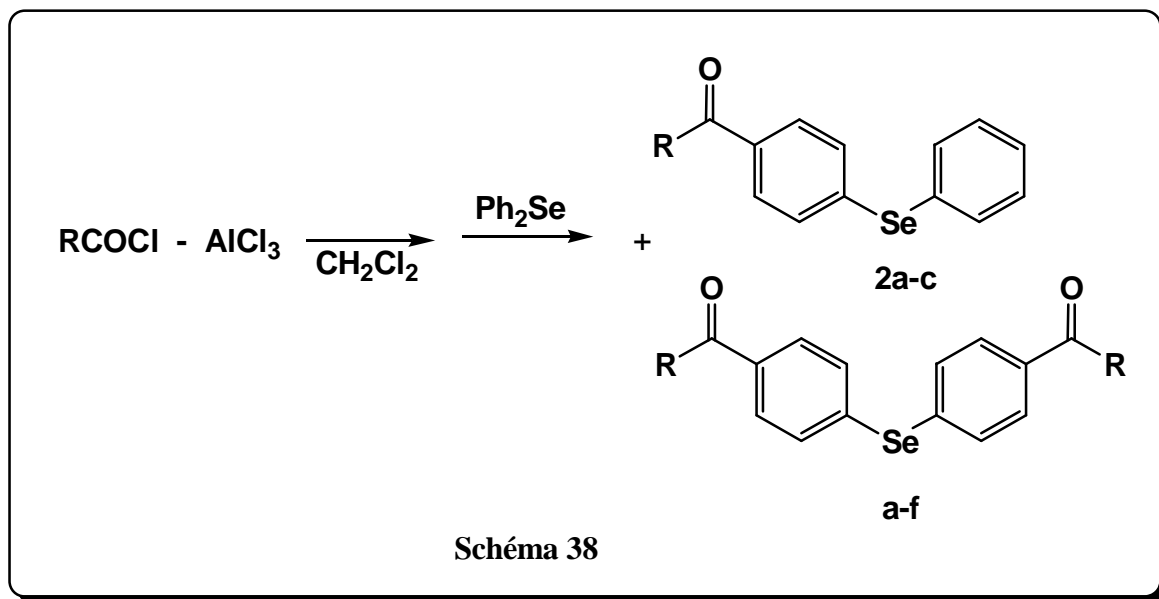
Par la suite, la réaction sous les conditions de l'**essai 7** du tableau **8**, étendue à d'autres chlorures d'acide, a conduit à des résultats tout à fait comparables, voire identiques à ceux obtenus avec l'homologue acétyle. (**Schéma 38**)



Plusieurs nouveaux produits céto-diphénylsélénés, consignés dans le **tableau 11**, ont été ainsi préparés, à partir de **1**, avec de bons rendements.

Tableau 11: Acylation du diphenylsélénium avec RCOCl

Comp.	R	Molecular Formula	FW	% yield	m.p. °C
2a	CH ₃	C ₁₄ H ₁₂ OSe	275.204	55	65-66
3a	CH ₃	C ₁₆ H ₁₄ O ₂ Se	317.241	88	77-78
2b	C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₁₄ OSe	337.274	92	81-82
3b	C ₆ H ₅	C ₂₆ H ₁₈ O ₂ Se	441.380	90	122
3c	CH ₃ CH ₂	C ₁₈ H ₁₈ O ₂ Se	345.294	94	134
3d	CH ₃ (CH ₂) ₂	C ₂₀ H ₂₂ O ₂ Se	373.347	95	88
3e	ClCH ₂	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ O ₂ Se	386.131	85	129
3f	ClCH ₂ CH ₂	C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ O ₂ Se	414.184	93	86



Le mécanisme réactionnel, comme nous l'avons déjà montré, fait intervenir la formation d'un ion acylium RCO^+ acide dur, dont le caractère dur varie avec la nature de R ^(95a,b) qui attaque le cycle aromatique par substitution électrophile aromatique (S.E.A.)

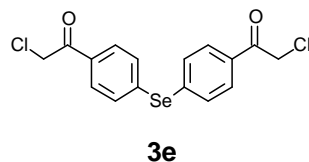
II.1.2.2 Discussion structurale

Toutes les structures de ces nouveaux composés ont été caractérisées grâce aux données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C , IR, HRMS et analyse élémentaire).

Les spectres de ces nouveaux dérivés sont composés, pour la plupart d'un ou plusieurs multiplets apparaissant entre 6.8 et 8.3 ppm représentant les protons aromatiques.

Les protons aliphatiques apparaissent à des déplacements chimiques entre 1.5-3.5 ppm en fonction du groupement auquel ils sont liés.

A titre d'exemple, l'observation du spectre de **RMN du proton** du composé **3e** montre:



* Les signaux des protons aromatiques caractéristiques d'une substitution en para: *deux doublets* à **7.88** et **7.56** ppm correspondant respectivement aux

hydrogènes en méta et en ortho par rapport à l'hétéroatome Se, avec une constante de couplage $J_{ortho} = 8.6\text{Hz}$,

* Un *singulet* du groupement méthylène CH_2 résonnant à **4.67**ppm.

Alors qu'en **RMN du ^{13}C** (100MHz, CDCl_3), le spectre de ce composé présente les signaux caractéristiques suivants :

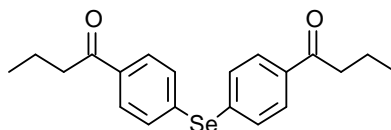
* Un signal très déblindé à **197.33** ppm correspondant au carbone du groupement carbonyle **CO**.

* 4 signaux correspondant à **137.18**, **136.18**, **132.68** et à **129.27**ppm attribués respectivement à **C_{para}**, **C_{ipso}**, **CH_{méta}** et à **C_{ortho}** par rapport à l'hétéroatome Se.

* Un signal à **45.66** ppm caractérisant le carbone du groupement méthylène **ClCH₂**-

En spectroscopie de masse haute résolution, l'ion moléculaire $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{Se}]^+$ apparaît à **386** correspondant exactement à la masse théorique du composé **3e**.

Quant au composé du **Di(4-butanoylphenyl)selenium 3d** :



3d

Le spectre de RMN ^1H est compatible avec la structure symétrique proposée et montre les signaux du groupement propyle $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$:

* 2 triplets l'un (3H, CH_3) à 1.00 ppm, l'autre (2H, CH_2) à **2.9** ppm et un sextuplet centré à **1.77** ppm (2H, CH_2) correspondant respectivement au groupement méthyle, méthylène terminal et méthylène central.

Les hydrogènes aromatiques apparaissent, sous forme d'un système A_2X_2 en accord avec un noyau para disubstitué, à 7.90 et à 7.40 ppm correspondant aux hydrogènes en méta et en ortho / à Se.

Tous les résultats de RMN du proton et du carbone- ^{13}C (des composés synthétisés sont rassemblés dans le tableau **12**, (les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm et les constantes de couplage J en Hz.

Tableau 12: Paramètres RMN des protons des cétodiphénylséléniées **2** et **3**

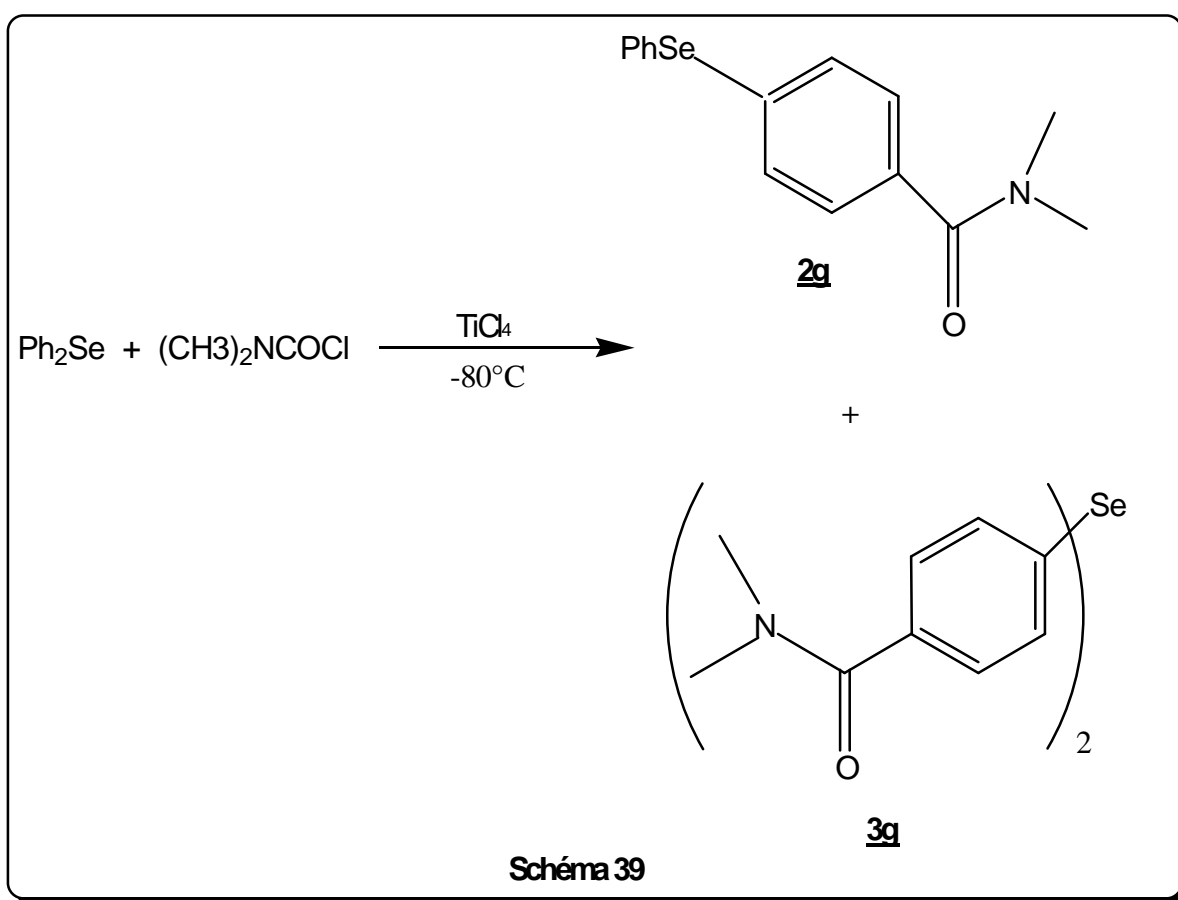
Comp.	R	H _m	H _o	Autres H _{Ar}	H _{aliphatiques}
<u>2a</u>	CH₃	7.79 p.dt, 2H J=8.7, 2.0	7.62-7.56 m, 2H J=8.6, 2.0	7.40-7.33 m, 5H	2.55 s, 3H, <u>CH₃</u>
<u>2b</u>	C₆H₅	7.79-7.75 m, 2H	7.66 p.dt, 2H J=8.6, 1.9	7.58 H ₄ 7.47 H ₃ 7.40 H ₂ 7.39-7.36	
<u>3a</u>	CH₃	7.79 p.dt, 4H J=8.6, 2.0	7.53 p.dt, 4H J=8.6, 2.0		2.59 s, 6H, <u>CH₃</u>
<u>3b</u>	C₆H₅	7.78 dd, 4H, J=8.6, 1.9	7.42 dd, 4H, J=8.6, 1.9	7.70 H ₂ 7.62 H ₄ 7.54 H ₃	
<u>3c</u>	CH₃CH₂	7.87 p.dt, 4H, J = 8.6, 1.9	7.53 pdt, 4H, J = 8.6, 2.0		2.98 (q, 4H, J = 7.2, <u>CH₂</u>), 1.22 (t, 6H, J = 7.2, <u>CH₃</u>)
<u>3d</u>	CH₃(CH₂)₂	7.87 p.dt, 4H J=8.6, 2.0	7.53 p.dt, 4H J=8.6, 2.0		2.92 <u>CH₂CO</u> dd, 4H, J=7.4, 7.2 ; 1.77 <u>CH₂CH₃</u> dd, 4H, J=7.4, 7.4, 7. 2; 1.00 <u>CH₃</u> t, 6H, J=7.4
<u>3e</u>	ClCH₂	7.87 pdt, 4H, J=8.6, 1.9	7.57 pdt, 4H, j=8.6, 2.0	"	4.68 s, 4H, <u>CH₂Cl</u>
<u>3f</u>	ClCH₂CH₂	7.88 p dt, 4H, J=8.6, 1.9	7.55 p dt, 4H, j=8.6, 2.0		3.92 , <u>CH₂Cl</u> t, 4H, J=6.8 ; 3.44 , <u>CH₂CO</u> t, H, J=6.8

Tableau 13: Paramètres RMN ¹³C des cétodiphénylsélinées **2** et **3**

Comp.	R	C _p	C _{ipso}	C _m	C _o	Autres C _{Ar}	RCO
<u>2a</u>	CH ₃	140.32	135.13	135.12	130.26	129.73 to C ₃ 128.91 to C ₂ 128.63 to C ₄ 128.42 to C ₁	197.37 to C _O 26.49 to C _{H3}
<u>2b</u>	C ₆ H ₅	139.50	135.43	135.11	130.77	137.52 to C _{1'} 128.50 to C ₁ 132.88 to C ₄ 130.03 to C ₃ 129.91 to C ₂ 129.73 to C _{2'} 128.61 to C _{4'} 128.29 to C _{3'}	195.99 to C _O
<u>3a</u>	CH ₃	137.18	136.18	132.68	129.21	"	197.33 to C _O 26.59 to C _{H3}
<u>3b</u>	C ₆ H ₅	138.42	133.35	130.33	129.61		197.32 to C _O 138.21 to C ₁ 132.41 to C ₄ 130.16 to C ₂ 128.43 to C ₃
<u>3c</u>	CH ₃ CH ₂	136.86	135.95	132.67	128.87		200.03 (C _O) 38.17 (C _{H3}). 1.78 (C _{H2})
<u>3d</u>	CH ₃ (CH ₂) ₂	136.87	136.14	132.66	128.94	"	199.64 C _O 40.48 C _{H2} CO 17.71 C _{H2} CH ₃ 13.87 C _{H3}
<u>3e</u>	ClCH ₂	138.24	133.28	132.87	129.44		190.41 (C _O) 45.73 (C _{H2} Cl)
<u>3f</u>	Cl(CH ₂) ₂	137.71	135.43	132.79	128.95	"	195.92 (C _O) 41.19 C _{H2} CO 38.54 C _{H2} Cl

II.1.3 Etude de la réactivité du chlorure N,N-diméthylcarbamoyl et le diphenylsélénium 1.

L'étude de l'action du chlorure du N,N-diméthylcarbamoyl sur 1 selon les conditions précitées n'a pas conduit au produit d'acylation escompté 3g. Aucune transformation secondaire n'a été signalée après 24 heures d'agitation à température ambiante puis à reflux (les substrats de départ ont été récupérés en fin d'essai), ce qui nous a conduit à entreprendre une étude systématique de la réaction sous d'autres conditions, nous avons changé le catalyseur TiCl_4 (Tétrachlorure de titanium) au lieu de AlCl_3 , et à adapter les conditions réactionnelles selon le protocole suivant:



L'action d'un excès de chlorure de carbamoyl sur 1 conduit davantage au composé 3g.

Comp.	R	Formule Mol.	FW	% yield	m.p.°C
2g	(CH ₃) ₂ N	C ₁₅ H ₁₅ N ₂ OSe	304.246	53	47
3g	(CH ₃) ₂ N	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ Se	375.324	78	126
3h	(CH ₃ CH ₂) ₂ N	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂ Se	431.430	75	135

Toutes les structures des composés isolés ont été caractérisées grâce aux données spectrales (RMN ¹H, ¹³C.) : **Tableaux 14 et 15.**

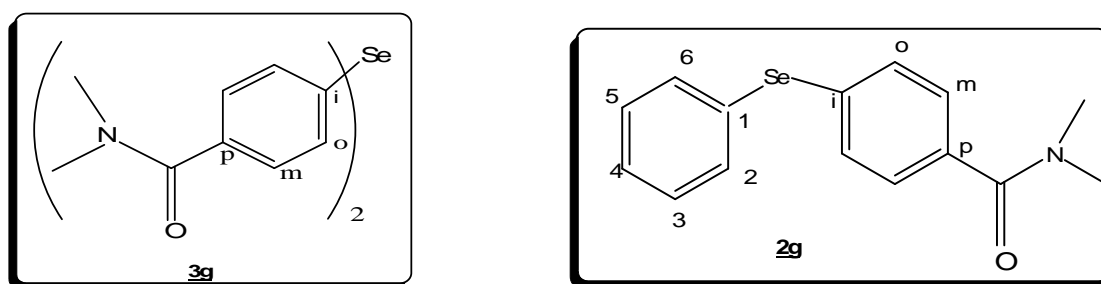


Schéma 40

Tableau 14: Paramètres RMN des protons de **2C**, **3C** et **3H**

Comp.	R	H _m	H _o	Autres H _{Ar}	H aliphatiques
2g	(CH ₃) ₂ NCO	7.54-7.49 m, 2H	7.42 dt, 2H, J=8.4, 19Hz	7.34-7.27 m, 5H	3.09 Broad s, 3H, N-CH ₃ 2.98 Broad s, 3H, N-CH ₃
3g	(CH ₃) ₂ NCO	7.49 dt, 4H, J=8.4, 1.9Hz	7.34 dt, 4H, J=8.4, 1.9Hz	"	3.11 Broad s, 6H, N-CH ₃ 2.99 Broad s, 6H, N-CH ₃
3h	Et ₂ NCO	7.49 dt, 4H, J=8.3, 1.9Hz	7.29 dt, 4H, J=8.4, 1.9Hz	"	3.69-3.40 Broad s, 2H, N-CH ₂ 3.37-3.10 Broad s, 2H, N-CH ₂ 1.35-1.00 2m centrés à 1.23 et à 1.12 ppm, 2x3H, CH ₃

Tableau 15: Paramètres RMN ^{13}C de **2C**, **3C** et **3H**

Comp.	R	C _p	C _{ipso}	C _m	C _o	Autres C _{Ar}	C _{fonctionnel}
2g	(CH ₃) ₂ NCO	134.78	133.98	133.94	13171	129.79 C ₁ 129.52 2C ₃ 127.98 2C ₂ 127.95 C ₄	171.06(CO) 39.60 Broad, N-C _H ₃ 35.40 Broad, N-C _H ₃
3g	(CH ₃) ₂ NCO	135.45	132.83	132.58	132.12	"	170.94 (CO) 39.61 Broad, N-C _H ₃ 35.40 Broad, , N-CH ₃
3h	Et ₂ NCO	136.43	132.94	132.02	127.36	"	170.59 CO 43.31 Broad N-C _H ₂ 39.31 Broad, N-C _H ₂ 14.26Broad, C _H ₃ 12.88Broad, N-C _H ₃

II.1.4 Conclusion:

En guise de conclusion à ce chapitre, on peut dire que les meilleures conditions opératoires ont été mises en évidence:

* les cétodiphénylséleniées ont été obtenues en utilisant comme solvant le chlorure de méthylène et comme catalyseur le chlorure d'aluminium (acide dur), à température ambiante.

* dans le cas de l'acylation du diphénylsélénium avec le chlorure du N,N-diméthylcarbamoyle, dérivé plus réactif que les autres dérivés acylés utilisés, une diminution de la température étant nécessaire et l'acide approprié est alors un acide mou comme le chlorure de titane .

En appliquant ces conditions, des groupes acyles de taille et de fonctionnalité variées ont pu être greffés sur le diphénylsélénium, conduisant ainsi à de nouveaux composés cétodiphénylséleniés **2** et **3** , avec de bons rendements, et qui semblent être de bons candidats pour une application en biologie. Ces résultats nous ont

inspiré une perspective intéressante que nous allons détailler dans la prochaine partie **II.2** de ce chapitre.

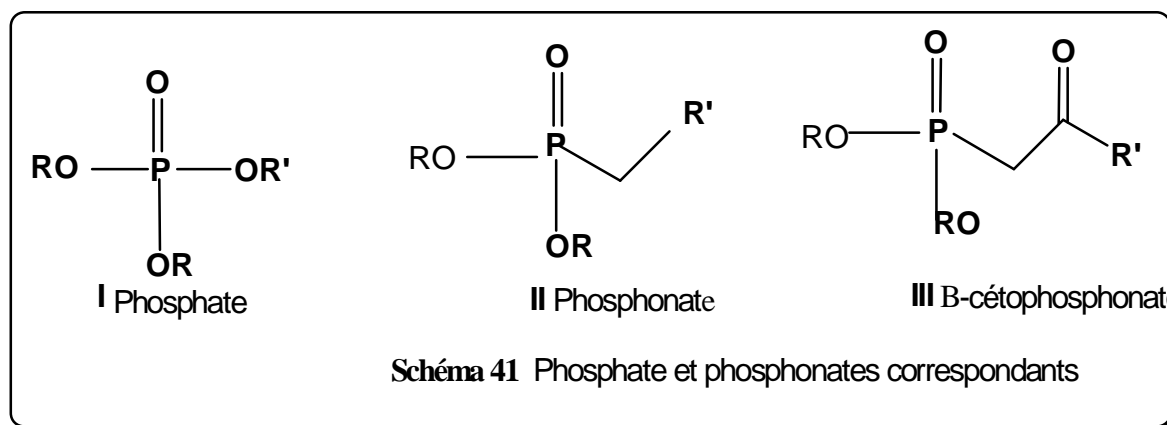
II.2 Préparation des Cétophosphonates dérivés du diphénylsélénium

II.2.1 Introduction

Avant de présenter dans ses détails la réaction mise au point au laboratoire, cette partie rappelle les travaux réalisés dans un tout autre domaine, celui des cétophosphonates⁽⁹⁶⁾.

Ayant un profil pharmacologique particulièrement intéressant, les phosphonates ont suscité l'intérêt de la communauté scientifique et le nombre d'études concernant leur synthèse ou leur activité biologique ne cesse de croître^(97a-c).

Ainsi, les molécules possédant un groupement phosphonate ont un champ d'activités biologiques très étendu. Parmi les nombreux exemples cités dans la littérature, on retrouve des composés possédant une activité antibiotique ou antivirale, ainsi que des composés qui se sont montrés efficaces comme insecticides ou herbicides⁽⁹⁸⁾.



Les β-cétophosphonates ou phosphonates portant un groupement carbonyle en position β (**III, schéma 41**) sont particulièrement intéressants.

En dehors de leur intérêt pharmacologique, comme ça a été déjà signalé, ceux-ci sont des intermédiaires utiles en synthèse organique

Leur utilisation comme produits de départ dans la réaction d'**Horner-Wadworth-Emmons**, qui a donné accès à un grand nombre de cétones α, β- insaturées, est sans doute l'application la plus connue^(99a-e). Cette réaction peut-être conduite de façon inter- et intramoléculaire et s'est montrée un outil convenable en synthèse totale⁽¹⁰⁰⁾.

Les β -cétosphosphonates ont aussi été utilisés dans la synthèse de plusieurs systèmes hétérocycliques, parmi lesquels des quinoléines^(101a,b), des pyrroles⁽¹⁰²⁾, des pyrazoles⁽¹⁰³⁾ et des naphthydrines⁽¹⁰⁴⁾.

Ces composés permettent également d'accéder à des cétones cyclopropaniques⁽¹⁰⁵⁾, peuvent-être allylés dans des conditions particulièrement douces en présence d'indium⁽¹⁰⁶⁾ et subissent l'allongement de chaînes en présence de zinc⁽¹⁰⁷⁾.

Quant à leurs méthodes de préparation, elles sont peu nombreuses et se caractérisent toutes par un certain nombre d'inconvénients (**Schéma 41**).

La voie **A** (réaction d'Arbuzov) repose sur la réaction entre un phosphite de trialkyle et une cétone halogénée en position α ⁽¹⁰⁸⁾. Malgré son apparence prometteuse, ce processus se voit limiter par la tendance des dérivés chlorés et bromés à fournir des phosphites de vinyles (produits de Perkow).

La voie **B** (réaction de Méchaélis - Becker) est soumise aux mêmes conditions que la réaction précédente⁽¹⁰⁹⁾.

La voie **C** constitue une alternative convenable à la réaction d'Arbuzov et s'appuie sur l'acylation de l'anion dérivé d'un phosphonate d'alkyle⁽¹¹⁰⁾.

Contrairement aux autres voies présentées par le **schéma 41**, la voie **D** repose sur l'utilisation d'une source électrophile de phosphite⁽¹¹¹⁾.

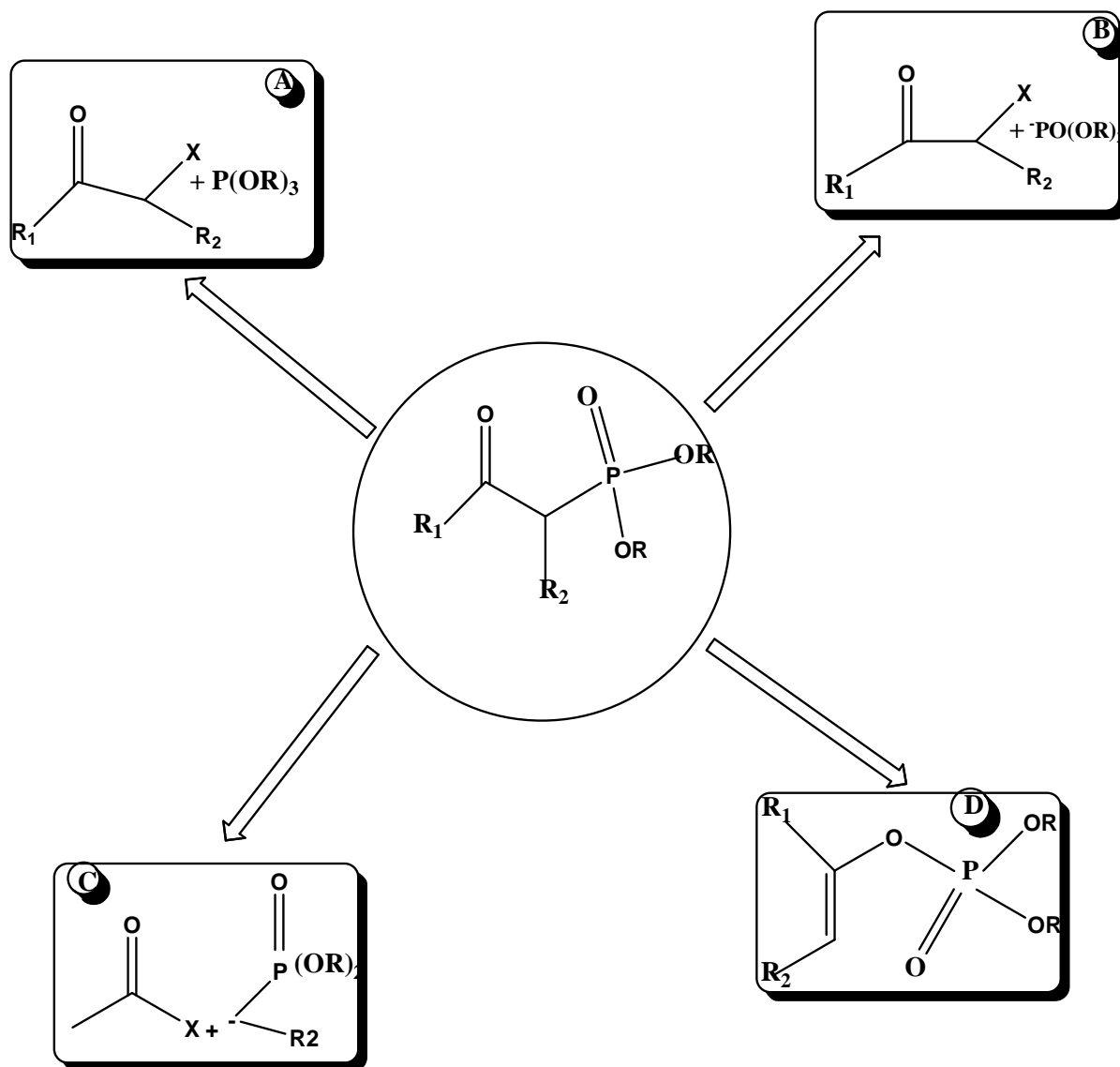


Schéma 42: Voie d'accès aux B-cétophosphonates

La préparation de nouveaux β - cétophosphonates séléniés constitue ainsi la base d'une chimie extrêmement riche et montrera comment nous sommes parvenus, par une optimisation méthodique des conditions expérimentales, à mettre au point la synthèse de cétophosphonates, composés qui sont connus pour être plus réactifs que les cétoylures ou phosphoranes et également pour présenter certains avantages synthétiques. Ces travaux demandent à être approfondis.

Nous tenterons d'illustrer cette synthèse à travers l'action du méthylphosphonate de

$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_3$] sur les composés **2g** et **3g** en présence du I diméthyl ou **DMMP**

n-butyllithium dans le THF anhydre à basse température, selon le protocole suivant:
(Schéma 42)

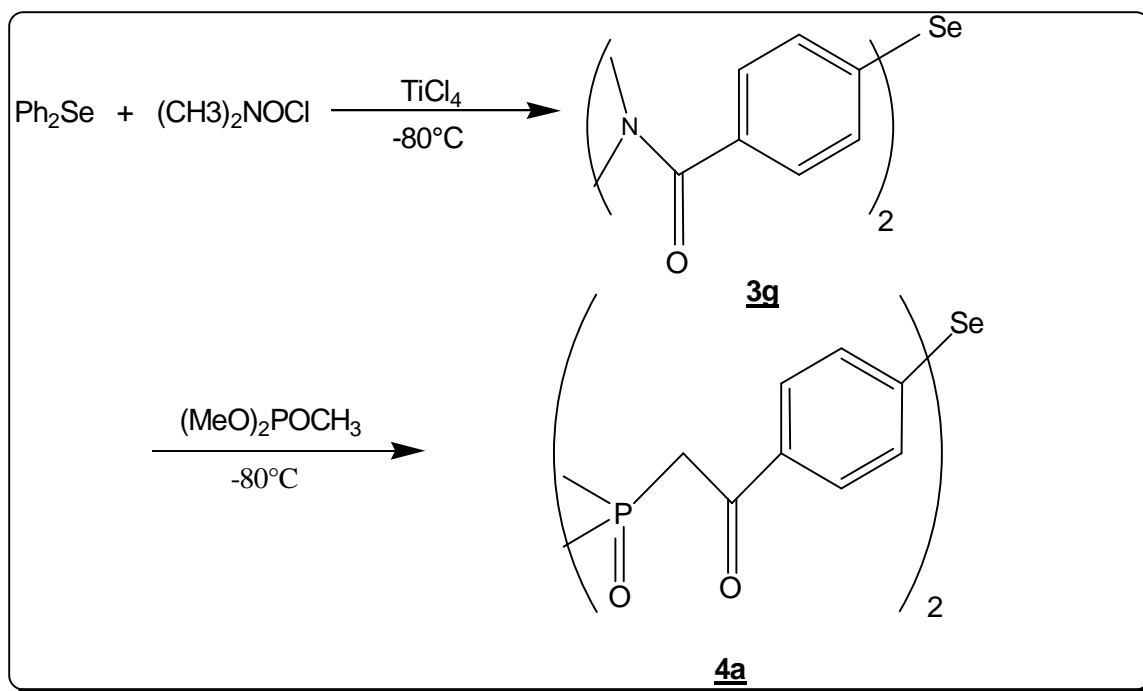


Schéma 43

II.2.2 Résultats et discussion

Le traitement de DMMP par le n-butyllithium, (base très forte), dans le THF anhydre à basse température (-78°C) conduit au lithiométhylphosphonate de diméthyle de par déprotonation - métallation du groupe méthyle (les protons en α du phosphonate ont un caractère acide).

Le carbanion ainsi formé attaque le carbone de la fonction amide, de 2g ou 3g conduisant à un intermédiaire, (l' α -amino-énolate), qui se réarrange en carbonyle, par élimination de l'ion amidure. (**schéma 44**)

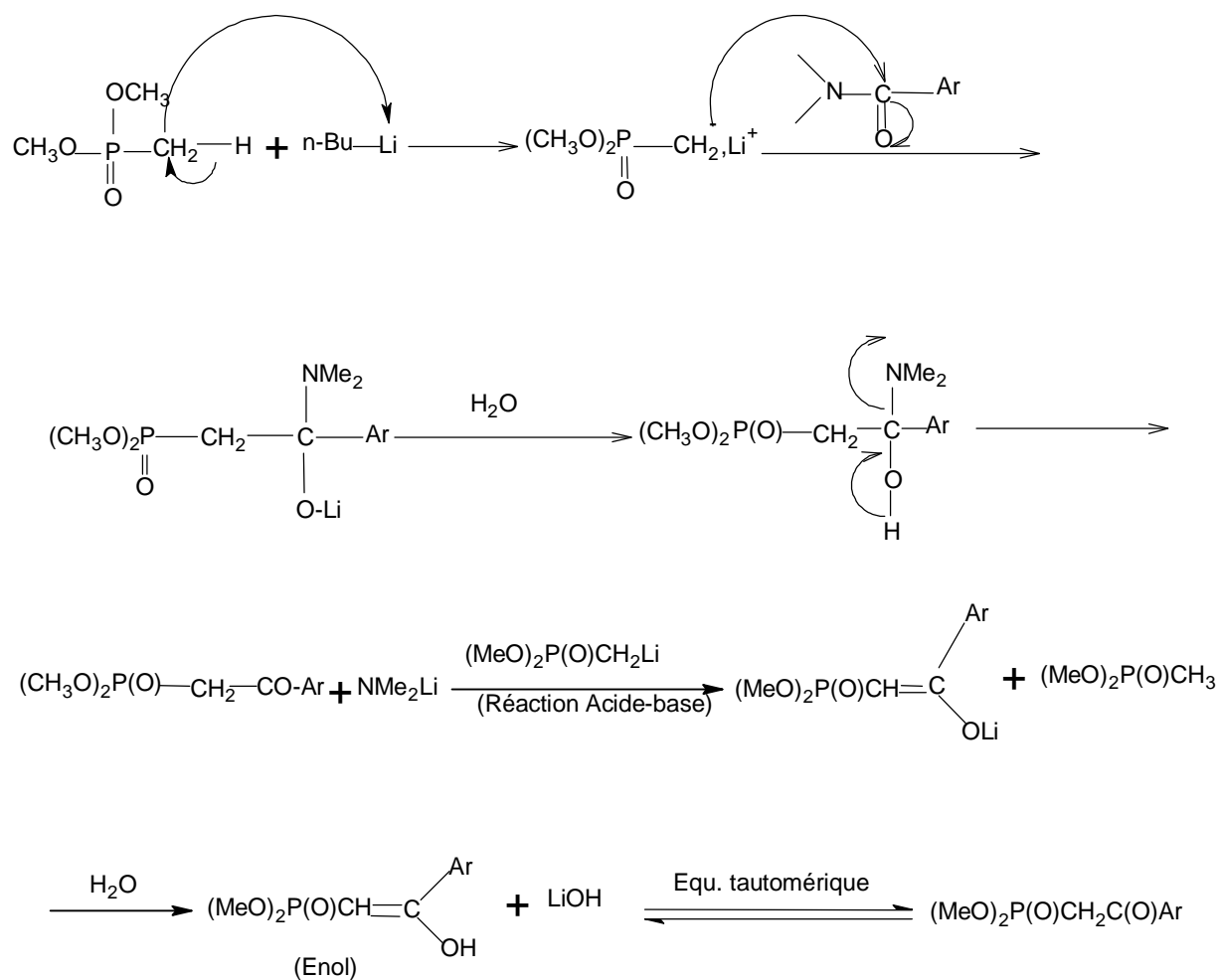


Schéma 44

Les structures des cétophosphonates préparées ont été confirmées par les spectres RMN ^1H et ^{13}C (Tableaux 16-19).

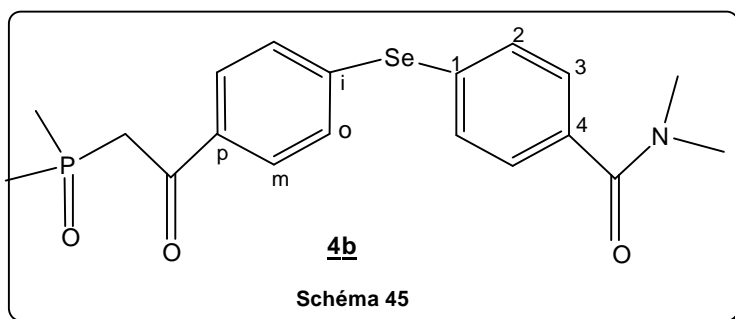


Tableau 16: Paramètres RMN des protons du composé **4b**; δ en ppm

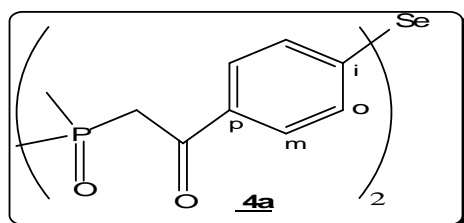
Comp.	H _m	H ₃	H _o	H ₂	P(OCH ₃) ₂	CH ₂ -P	N-CH ₃	N-CH ₃
4a	7.86dt, 2H, J=8.7, 2.0	7.61dt, 2H J=8.3, 1.9	7.42dt, 2H J=8.6, 2.1	7.40dt, 2H, J=8.4, 1.9	3.78d, 6 J _{PH} =11.2	3.59, d, 2H J _{PH} =22.7	3.13Broad s, 3H	3.01Broad s, 3H

Tableau 17: Paramètres RMN ¹³C de **4b**

Comp.	CO de Cétoph	CO amide	C _i	C ₄	C _m	C _p	C ₃	C ₁	C _o
4a	190.91 d, J _{CP} =6.6	170.73	140.59	136.52	134.69	134.64 d, J _{CP} =2.4	130.69	130.28	129.68

C ₂	P(OCH ₃)	N-CH ₃	CH ₂ -P	N-CH ₃
128.36	53.22 d, J _{CP} =6.6	39.59 Broad	37.43d J _{CP} =131	35.40 Broad

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) : δ **23.86** ppm

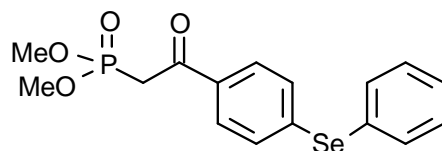
**Schéma 46****Tableau 18:** Paramètres RMN des protons du composé **4b**,

Comp.	H _m	H _o	PO(OCH ₃)	CH ₂ P
4b	7.92 dt, 4H, J = 8.4, 1.9,	7.55 dt, 4H, J = 8.4, 2.0	3.78 d, 6H, J _{PH} = 11.2 Hz,	3.62 d, 4H, J _{PH} = 22.7

Tableau 19: Paramètres RMN ^{13}C du composé **4b**,

Composé	$\underline{\text{C}}_{\text{O}}$	C_i	C_p	C_o	C_m	$\text{PO}(\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$	$\text{P}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$
4b	190.97 d, $J_{\text{CP}} = 6.6$	138.09	135.45 d, $J_{\text{CP}} = 2.4$	132.68 (129.89	53.25 d, $J_{\text{CP}} = 6.6$	37.53 d, $J_{\text{CP}} = 130.9$

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 23.67ppm.



4c

Schéma 47

Tableau 20: Paramètres RMN des protons du composé **4c**

Composé	H_m	H_2	H_3, H_4	H_o	$\text{PO}(\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$	$\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{-P}$
4c	7.83d, p.t, 2H, $J = 8.5, 1.9$	7.61p.dd, 2H, $J = 7.8, 1.7$	7.45-7.34 m, 3H	7.35 d . t, 2H, $J = 8.5, 2.0$	3.77 d, 6H, $J_{\text{PH}} = 11.2$	3.58 d, 2H, $J_{\text{PH}} = 22.7$

Tableau 21: Paramètres RMN ^{13}C du composé **4c**

$\underline{\text{C}}_{\text{O}}$	$\underline{\text{C}}_i$	C_2	C_p	C_o	C_3
190.87 d, $J_{\text{CP}} = 6.5$	142.10	135.56	134.11 d, $J_{\text{CP}} = 2.4$	129.82	129.72

C_m	C_4	C_1	$\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$	$\text{PO}(\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$	$\text{P}\text{-}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$
129.53	128.91	127.74	53.19 d, $J_{\text{CP}} = 6.5$	53.19 d, $J_{\text{CP}} = 6.5$	37.34 d, $J_{\text{CP}} = 130.9$

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 24.02ppm.

Nous remarquons que l'atome du phosphore, pentacoordonné, du mono- et du di-cétodihénylsélénium, apparaît en RMN du ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) sous forme d'un singulet à δ 23.86ppm.

II.3 Conclusion

La modularité et la simplicité de mise en oeuvre de ces composés réalisée avec succès, nous a permis d'élaborer de nouveaux composés organosélénés hautement fonctionnalisés qui pourraient être exploitables dans le cadre de la synthèse totale:(i.e. Les carbanions phosphonates sont plus nucléophiles et plus basiques que leurs homologues phosphoranes ou ylures de phosphore).

Chapitre iii

Atropoisométrie : préparation du 2,2'-dibromodiphényl sélénium

Introduction

C'est dans l'esprit d'élaborer, de concevoir et de diversifier de nouveaux procédés de synthèse sélectifs de composés diarylséleniés et leur utilisation pour la préparation de produits potentiellement actifs, que nous avons entrepris l'étude de la bromation du diphénylsélénium 1.

Cet intermédiaire bromé pourrait être un candidat idéal pour la synthèse d'autres molécules polyfonctionnelles à base de sélénium, enrichissant du coup la chimiothèque des composés diarylséleniés.

A titre d'exemple, nous citons la carbonylation d'halogénures d'aryles⁽¹¹²⁾ qui mène à de nombreuses classes de composés organiques, tels que : les aldehydes, les cétones, les acides, les esters, les amides, les chlorures d'acide..., selon le schéma suivant :

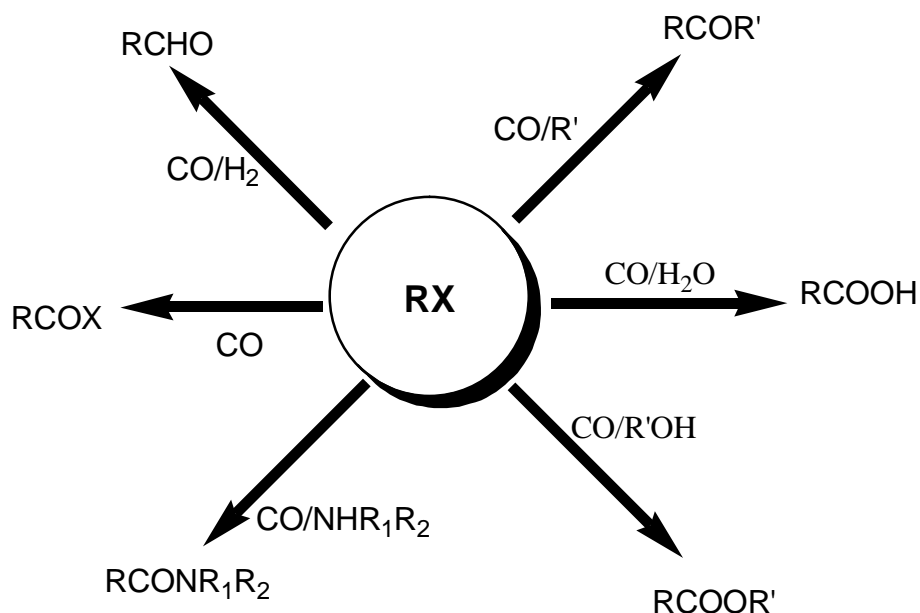


Schéma 48

Lors de l'étude structurale des composés dibromés obtenus, nous avons découvert de façon tout à fait fortuite un résultat qui nous paraît très intéressant, il s'agit de

deux composés, l'un solide et l'autre huileux ayant la même masse moléculaire mais différant par leurs spectres RMN ^1H et ^{13}C .

L'étude théorique n'a décrit aucune structure de ce type : les produits obtenus seraient deux atropoisomères du 2,2'-dibromodiphénylsénié **5a,b**.

La description de ces composés sera précédée d'une étude bibliographique sur la chiralité axiale ou atropoisométrie

III.1 Généralités : La chiralité axiale ou l'atropoisométrie

Les molécules organiques chirales peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. Un grand nombre de fonctions biologiques et physiques reposent sur la reconnaissance moléculaire générée par la chiralité. La configuration de ces entités moléculaires représente la disposition spatiale des atomes ou des groupes d'atomes. Cette notion de configuration découle directement de la stéréochimie ^(113a,b), appelée autrefois la chimie dans l'espace, et dont l'origine remonte aux travaux du chimiste hollandais Van't Hoff et du chimiste français Le Bel qui émirent indépendamment en 1874 l'hypothèse du carbone tétraédrique.

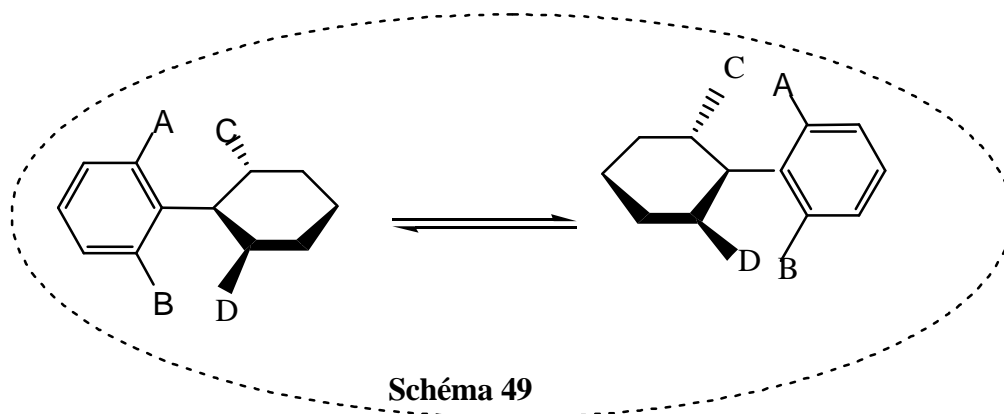
De nos jours, les molécules pour la pharmacie, l'agrochimie ou les parfums sont de plus en plus développées sous forme d'un unique énantiomère. La principale raison à cela est souvent la plus grande activité d'un de ces deux isomères.

L'atropoisométrie, ou chiralité axiale, est l'énantiométrie liée à l'empêchement de la rotation autour d'une liaison simple. ^(114a,b)

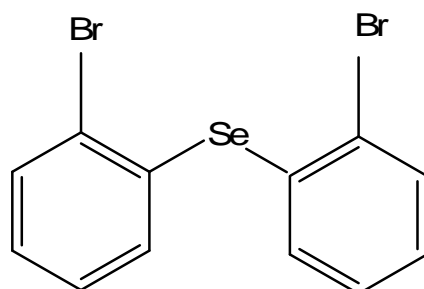
L'encombrement stérique des substituants autour de cette liaison est tel qu'à la température ordinaire la vitesse d'interconversion est suffisamment faible pour qu'on puisse séparer les deux énantiomères. ⁽¹¹⁵⁾

Les systèmes qui racémisent ont une barrière énergétique (donc dépendant de la température) à franchir pour effectuer la rotation autour de la liaison biaryle .

Par exemple, le 1,1'-binaphtyl racémise à 160°C avec un temps de demi-vie de 0.5seconde. (**Schéma 49**)



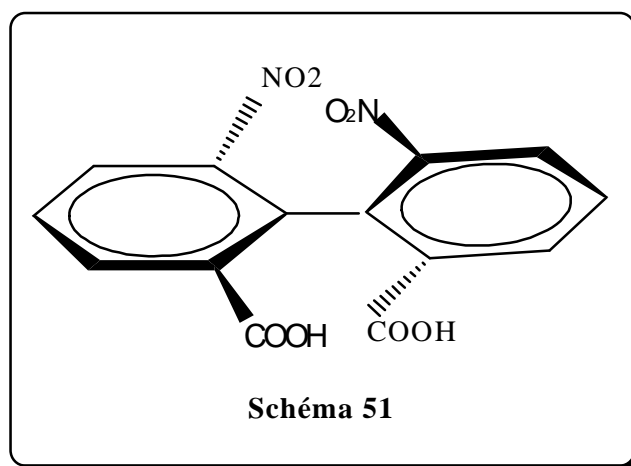
Les configurations absolues des biaryles chiraux ont été définies par Mislow en 1958.⁽¹¹⁶⁾ Pour déterminer la configuration absolue de la molécule observée, on se place dans l'axe de la liaison aryle-aryle. Le premier noyau aromatique observé est dans un plan horizontal et le second, le plus éloigné, dans un plan orthogonal au premier. Les motifs biaryles tétra-ortho substitués peuvent alors être représentés en utilisant une projection de Newman (**Schéma 50**).



L'atropoisomérisation est donc une propriété importante car elle introduit une unité stéréogène en l'absence d'atome stéréogène.

Ces systèmes se révèlent être, également, d'une grande importance en synthèse asymétrique, en catalyse asymétrique ainsi que dans la chimie des produits naturels. Le premier exemple d'isolement d'une molécule atropoisomère énantiomériquement pure fut rapporté par les anglais **Christie et Kenner** en 1922.⁽¹¹⁷⁾

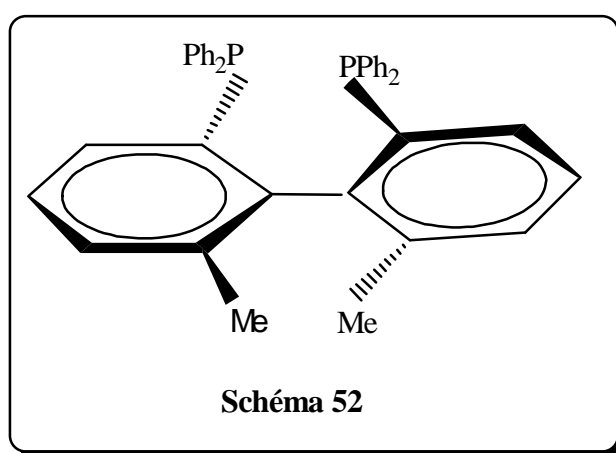
Les auteurs, grâce à une cristallisation diastéréosélective, effectuèrent le dédoublement de l'acide 6,6'-dinitro-2,2'-dibenzoïque en ses deux énantiomères (**schéma 51**).



Depuis ce jour, l'atropoisomérisation a été observée dans un grand nombre d'entités chimiques. Les composés atropoisomères sont répertoriés en plusieurs classes selon l'état d'hybridation des atomes qui constituent la liaison à rotation limitée. La première et la plus connue est la famille sp^2-sp^2 . Cette classe de composés est exemplifiée par les biaryles substitués.

Les systèmes basés sur un motif biphenyle sont apparus dans la littérature plus tardivement (après les premières applications du BINAP)⁽¹¹⁸⁾ Ces ligands offrent une plus grande variété de structures en raison d'une fonctionnalisation plus aisée du motif biphenyle.

La société pharmaceutique Hoffmann- la Roche a synthétisé la première diphosphine atropoisomère de cette série en 1983 : Le BIPHEMP, ou 6,6'-diméthyl-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle.⁽¹¹⁹⁾ (**Schéma 52**).



L'ensemble des données de la littérature montre que la conception de nouveaux composés atropoisomères suscite, donc, un grand intérêt au sein des scientifiques.

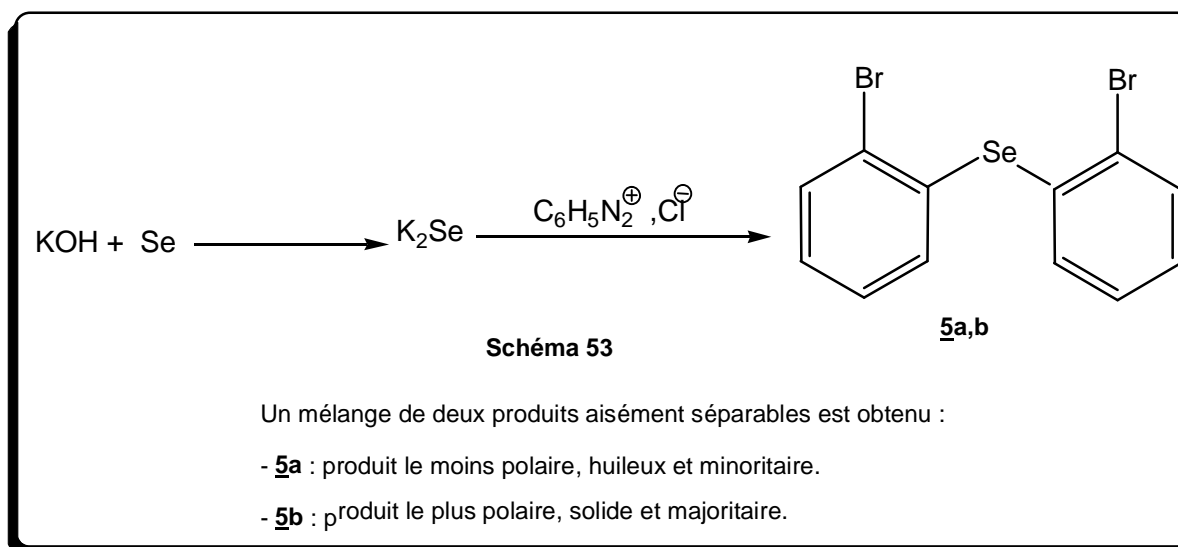
C'est dans ce contexte, que nous apportons une contribution très modeste à cette gamme de produits atropoisomères, en développant la synthèse d'un nouveau composé atropoisomère : le 2,2'-dibromodiphénylsélénium.

III.2 Résultats et discussion :

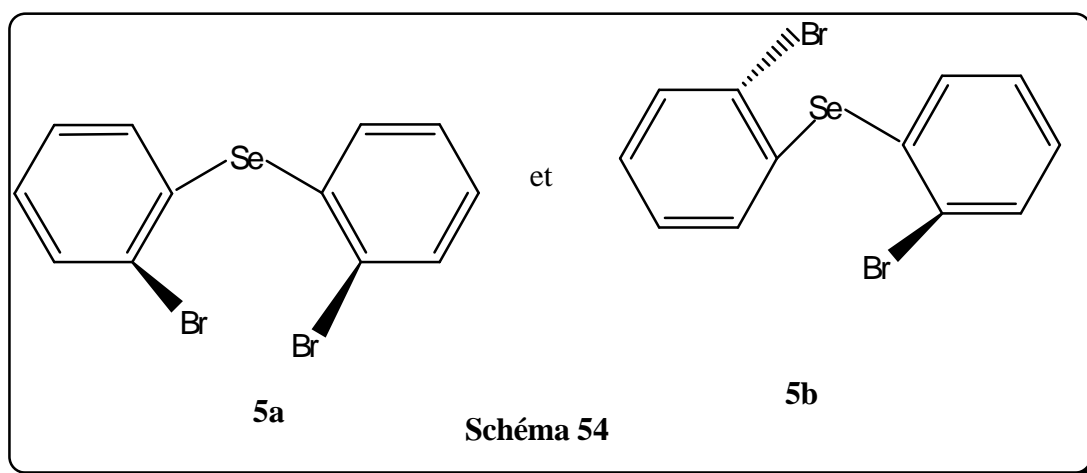
Comme nous l'avons signalé précédemment, la conception de nouveaux composés atropoisomères a fait l'objet d'efforts importants ces vingt dernières années. Cependant, dans cette série de composés, aucun exemple d'atropoisomère à base de diphénylsélénium n'a été décrit.

La préparation du 2,2'-dibromodiphénylsélénium **5** s'effectue selon deux stratégies principales, soit en passant par les réactions de couplage du sel 2-bromo phényl - diazonium (obtenu par diazotation de la 2-bromoaniline) sur l'anion sélénure Se^{2-} ou par la modification régiosélective du diphénylsélénium lui même.

Dans cette partie, nous avons fait le choix de nous intéresser à la première stratégie, décrite selon le **Schéma 53** :



et qui prévoit, tout d'abord, la synthèse du sel de diazonium correctement fonctionnalisé suivie de l'action du dianion sélénure à 140°C, conduisant ainsi à un mélange de deux atropoisomères du 2,2'-dibromo- diphénylsélénie **5a,b** (**schéma 54**), avec un rendement tout juste moyen (30%)



L'action de la N-bromosuccinimide (NBS)⁽¹²⁰⁾ dans le dichlorométhane, à température ambiante, comme réactif de bromation doux et régiospécifique sur le diphénylsélénium permet d'isoler le 4,4'-dibromodiphénylsélénium **5c** et éventuellement son homologue disélénié : le 4,4'-diphényldisénié **5d**.

Les analyses RMN ¹H et ¹³C révèlent que le produit, issu de la première stratégie, est présent sous forme de deux diastéréoisomères voir **tableaux 22-25**.

Tableau 22 Paramètres RMN du protons du composé **5a** et **5b**

Composé	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆
5a	7.57 (dd, 2H, J = 7.9, 1.6),	7.20 ddd, 2H, J = 7.9, 7.4, 1.4	7.49 (dd, 2H, J = 7.9, 1.4)	7.07 ddd, 2H, J = 7.8, 7.4, 1.6
5b	7.23-7.14 (m, 4H) H ₃ et H ₅ eq.	7.65-7.61 (m, 2H)	H ₃ et H ₅ eq	7.27-7.23 (m, 2H),

Tableau 23 Paramètres RMN ¹³C du composé **5a** et **5b**

Composé	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆
5a	122.79 (2 C _{ipso}).	131.30 (2 C _{ipso}),	132.50 2C _{Haromatic}	128.52 2C _{Haromatic}	130.37 2C _{Haromatic}	128.40 2 C _{Haromatic}
5b	126.98 (2 C _{ipso}).	133.35 (2 C _{ipso}),	134.20 2C _{Haromatic}	129.15 2C _{Haromatic}	133.23 2C _{Haromatic}	128.22 2C _{Haromatic} ,

Tableau 24 Paramètres RMN du protons du composé **5c** et **5d**

Composé	H ₂ , H ₆	H ₃ , H ₅
5c	7.40 d pseu.t 4H, J=8.9, 2.2	7.30 d pseu.t 4H, J=8.9, 2.2
5d	7.44 d pseu.t 4H,	7.39 d pseu.t 4H,

Tableau 25 Paramètres RMN ¹³C du composé **5c** et **5d**

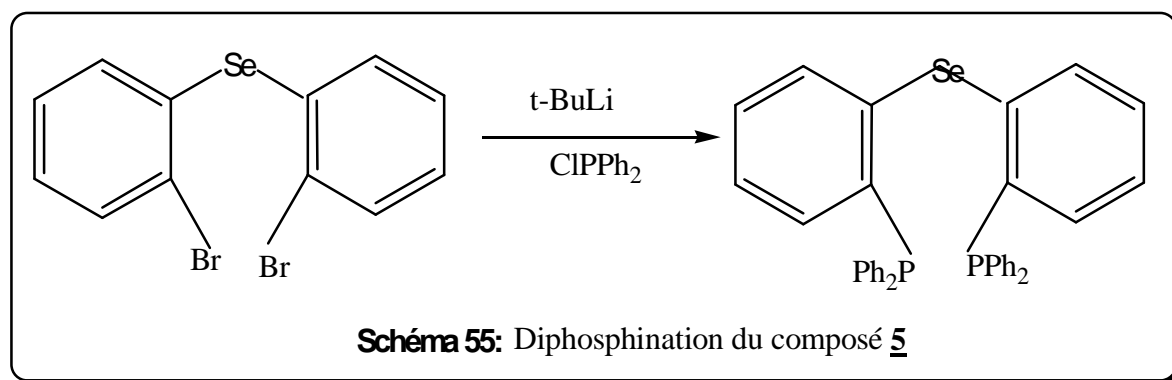
Composé	C ₁	C ₂ , C ₆	C ₃ , C ₅	C ₄
5c	121.98 (2 C _{ipso})	134.56 (4 CH aromatic)	132.56 (4 CH aromatic)	129.60 (2 C _{ipso}),
5d	122.38 (2 C _{ipso}).	133.39 (4 CH aromatic)	132.31 (4 CH aromatic),	129.43 (2 C _{ipso})

Il serait évidemment très intéressant d'avoir des valeurs sur le pouvoir rotatoire des différents dérivés du 2,2'-dibromodiphénylsélénium, mais malheureusement des problèmes d'ordre techniques ont empêché l'obtention de valeurs expérimentales fiables.

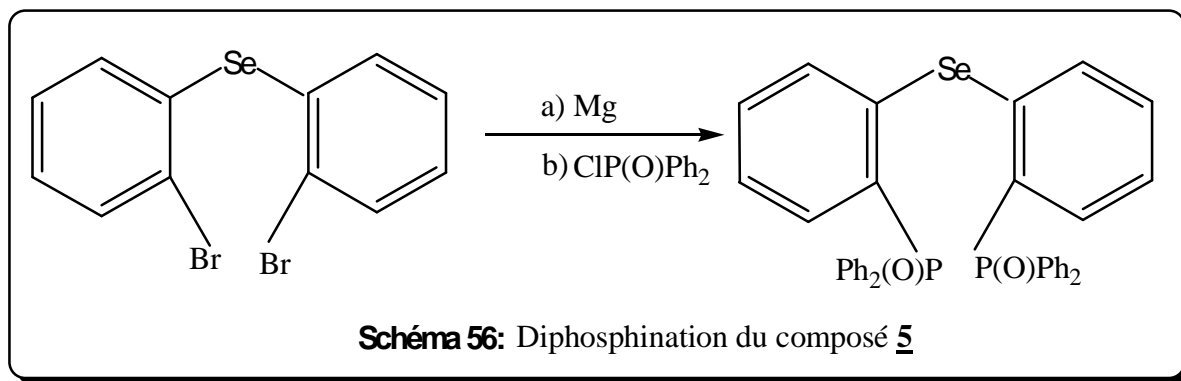
III.3 Perspectives

Ces essais ouvriront la porte devant des perspectives de ce nouveau composé, qui comporteraient des études plus approfondies des réactions, des optimisations des conditions opératoires ou même d'éventuelles modifications surtout en position 3-3' de notre composé.

Les dérivés dibromés **5a** et **5b** pourraient-êtré également convertis en diphosphineséléniié par action du t-BuLi et de la chlorodiphénylphosphine, selon le protocole suivant :



Une autre de synthèse du 2,2'-diphosphinediphénylsélénium, consisterait à transformer le composé **5** en son magnésien, par action du magnésium métal dans le THF, qui réagirait ensuite avec l'oxyde de chlorodiphénylphosphine conduisant à l'oxyde correspondant, selon le protocole ci-dessous :



III.4 Conclusion

La synthèse de ces atropoisomères n'a malheureusement pas été achevée suite à l'impossibilité de réaliser les dernières étapes pour manque de moyens techniques. Notre travail a cependant permis l'obtention des atropoisomères **5a** et **5b**, avec un faible rendement (30% mélange racémique), synthons très intéressants en synthèse organique.

Chapitre iv

Partie expérimentale

IV.1 Réactifs et solvants :

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote dans de la verrerie séchée à la flamme sous pression réduite. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation, et ils sont rapportés dans le tableau suivant :

Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs :

<u>Solvant /Réactif distillé</u>	<u>Agent desséchant</u>
Acétonitrile	Hydruure de calcium
Dichloroéthane	Hydruure de calcium
Dichlorométhane	Hydruure de calcium
<i>N,N</i> -Diisopropylamine	Hydruure de calcium
Méthanol	Mg et I ₂
Tétrahydrofurane	Potassium,
Benzophénone	
Toluène	Hydruure de calcium

IV.2 Mesures physiques :

IV.2.1 Infra-rouge (IR)

Les spectres IR sont réalisés sur un appareil Perkin Elmer FT-IR spectrometer-SPECTRUM 1000 sur des échantillons conditionnés en pastilles de KBr ou sous forme de dépôt entre deux pastilles de KBr (25x4 mm). Les longueurs d'onde sont mesurées en cm⁻¹.

IV.2.2 Les températures de fusion : Tf (°C)

Les températures de fusion sont mesurées en tubes capillaires sur un appareil Electrotermal IA9100.

IV.2.3 Résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Brücker DPX avec une fréquence de 400,13 MHz pour le proton et de 100,62 MHz pour le carbone 13 à l'ENSC de Rennes.

Les déplacements (δ) sont exprimés en ppm en prenant le tétraméthylsilane comme référence interne, les constantes de couplage sont mesurées en Hz.

Les abréviations retenues sont :

s (singulet), d (doublet),

dd (double doublet),

ddd (double double doublet),

t (triplet),

q (quadruplet),

quint (quintuplet),

m (multiplet).

IV.2.4 Spectrométrie de masse Haute Résolution

Les spectres de masse Haute Résolution ont été réalisés sur un appareil ZABSpec. TOF de Micromass possédant une géométrie EBE TOF au centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO) de l'Université de Rennes.

IV.2.5 Chromatographie

a) Chromatographie analytique sur couche mince

L'évolution des réactions ainsi que la pureté des produits sont contrôlés par CCM (silice déposée sur plaques d'aluminium : gel de silice 60 F254 Merck de 0,2 mm d'épaisseur).

Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de KMnO_4 ou I_2 , suivi d'un chauffage sur une plaque chauffante. Les chromatographies éclairées ont été effectuées avec du gel de silice (40 - 63 μm).

b) Chromatographie sur colonne

Les différentes chromatographies ont été effectuées à partir de colonnes sèches. Nous avons utilisé des colonnes de silice (gel de silice MCL-CHROM, granulométrie : 15-40 μm Merck) de 2 cm de diamètre et de 20 à 30 cm de hauteur.

IV.3 Modes opératoires et données spectrales

IV.3.1 Préparation du **diphénylsélénium 1**



Le diphenylsélénium a été préparé selon la méthode proposée par Leicester ⁽¹²¹⁾

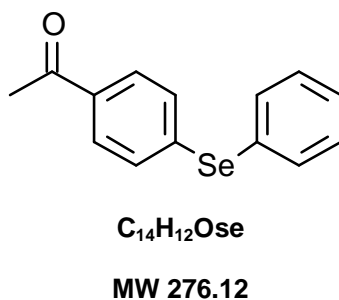
IR (neat, KBr) □ 3070, 3057, 3016, 2998, 1943 and 1877 and 1802 (small, harmonics of Ph), 1576, 1476, 1437, 1065, 1020, 999, 733, 689, 668, 479, 455 cm⁻¹;

IV.3.2 préparation des cétodiphénylséleniés :

On ajoute à une solution contenant 36,5 mmol (trois équivalents molaires de chlorure d'acyle (RCOCl), 5 g (37,5 mmoles, 3 éq.) de chlorure d'aluminium et 100 ml de chlorure de méthylène refroidie dans un bain de glace, 3 g (12,87 mmole) de diphenylsélénium **1**.

Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 4 heures, acidifié avec 80 ml d'acide chlorhydrique à 10 %, extrait avec 3x30 ml d' AcOEt, séché sur Na₂SO₄ et concentré sous vide. Le produit brut obtenu est recristallisé dans l'éther de pétrole pour donner les composés suivants :

(4-acetylphenyl)phenylselenium :2a



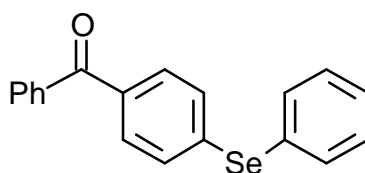
IR (KBr,cm-1) : 3371 (small, higher harmonic of CO) , 3059, 3026, 2942, 1701 (C=O), 1580,1396, 1391, 1216, 1207, 1190, 1184, 1062, 994, 822, 816, 774, 668, 561 cm-1; **¹H NMR (400MHz, CDCl₃)**: 7.79 (pseudo dt, 2H, J = 8.7, 2.0 Hz, Hortho to CO), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.40 -7.33 (m, 5H), 2.55 (s, 3H, CH₃); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: 197.37 (CO), 140.32 (Cipso toCO), 135.13 (Cipso to Se and para to CO), 135.12 (2 CH), 130.26 (2 CH), 129.73 (2 CH),128.91 (2 CH), 128.63 (CHpara), 128.42 (Cipso to Se of Ph), 26.49 (CH₃). **HRMS**: calcd forC₁₄H₁₂OSe: **276.1241**;

found: 276.1232. Anal. calcd. for C₁₄H₁₂OSe (275.204): C 61.10, H4.39, found: C 61.19, H 4.47%. R_f = 0.62 with acetone / E.P: 3 / 7.

Résultats de Microanalyse

C ₁₄ H ₁₂ O Se	% Théorique	Mesure 1	Moyenne
C	61.09	61.19	61.19
H	4.39	4.47	4.47
N	0.00	0.00	0
S	0.00	0.00	0

(4-Benzoylphenyl)phenylselenium : 2b



C₁₉H₁₄OSe
MW 338.19

IR (KBr,cm⁻¹): 3364 (small, higher harmonic of CO), 2931 (aromatic CH stretching), 1645(CO stretching), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.79 - 7.75 (m, 2H), 7.66 (pseudo dt, 2H, J = 8.6, 1.9 Hz, Hortho to CO), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.58 (ddt, 1H, J = 8.1, 6.8, 1.4 Hz, Hpara of Ph), 7.47 (tm, 2H, J = 7.6 Hz, Hmeta of Ph), 7.40 (pseudo dt, 2H, J = 8.6, 1.9 Hz, Hortho to Se), 7.39-7.36 (m, 2H, Hortho of Ph); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : 195.99 (CO), 139.50 (Cipso to CO), 137.52 (Cipso to CO), 135.49 (Cipso of C₆H₄ to Se), 135.11 (2 CH), 132.38 (CHpara), 130.77 (2 CH), 130.09 (2 CH), 129.91 (2 CH), 129.73 (2 CH), 128.61 (CHpara), 128.50 (Cipso of Ph to Se), 128.29 (2 CH).

HRMS: calcd for C₁₉H₁₄OSe: 338.1941; found: 338.1932. Anal. calcd. For

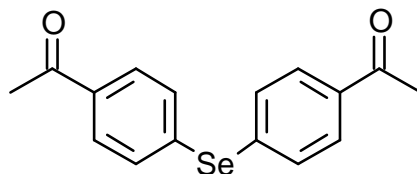
C₁₉H₁₄OSe (337.274): C 67.66, H 4.18; found: C 67.53, H 4.27%.

R_f = 0.36 with ACOEt / E.P* : 20 / 80 (*E.P= éther de pétrole).

Résultats de Microanalyse

C ₁₉ H ₁₄ O Se	% Théorique	Mesure 1	Mesure 2	Moyenne
C	67.65	67.51	67.65	67.53
H	4.18	4.24	4.30	4.27
N	0.00	0.00	0.00	0
S	0.00	0.00	0.00	0

Di(4-acetylphenyl)selenium ou (4,4'-diacétyl)diphénylsélénium 3a



C₁₆H₁₄O₂Se

MW 318.16

IR (KBr, cm⁻¹): 3375 (small, higher harmonic of CO), 2923 (aromatic CH stretching), 1650 (CO stretching) ; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) : 7.87 (pseudo dt, 4H, *J* = 8.6, 2.0 Hz, Hortho to CO), 7.53 (pseudo dt, 4H, *J* = 8.6, 2.0 Hz, Hortho to Se), 2.59 (s, 6H, CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) : 197.33 (CO), 137.18 (Cipso to CO), 136.18 (Cipso to Se), 132.68 (CHortho to CO), 129.21 (CHortho to Se), 26.59 (CH₃). HRMS: calcd for C₁₆H₁₄O₂Se: 318.1611; found: 318.1620.

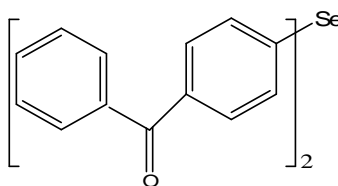
Anal. calcd. for C₁₆H₁₄O₂Se (317.241): **C** 60.57, **H** 4.45: **found:** **C** 60.49, **H** 4.54%.

R_f = 0.42 with acetone / E.P: 3/7.

Résultats de Microanalyse

C ₁₆ H ₁₄ O ₂ Se	% Théorique	Mesure 1	Moyenne
C	60.57	60.49	60.49
H	4.45	4.54	4.54
N	0.00	0.00	0
S	0.00	0.00	0

4, 4'-Di-benzoyldiphenylselenide (**3b**)

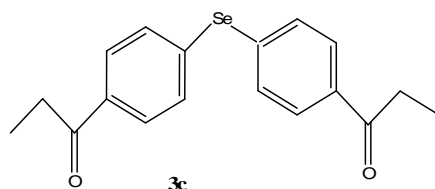


C₂₆H₁₈O₂Se

MW 441.380

IR (KBr, cm⁻¹): 3382 (small, higher harmonic of CO), 2941 (aromatic CH stretching), 1672 (CO stretching), **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** : 7.78 - 7.75 (m, 2H), 7.64 (pseudo dt, 2H, *J* = 8.6, 1.9 Hz, Hortho to CO), 7.63 - 7.60 (m, 2H), 7.58 (ddt, 1H, *J* = 8.1, 6.8, 1.4 Hz, Hpara of Ph), 7.40 (pseudo dt, 2H, *J* = 8.6, 1.9 Hz, Hortho to Se); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: 195.96 (CO), 139.55 (Cipso to CO), 137.49 (Cipso to CO), 135.51 (Cipso of C₆H₄ to Se), 132.38 (CHpara), 130.74 (2 CH), 130.11 (2 CH), 129.91 (2 CH), 128.29 (2 CH). **HRMS:** calcd for **C₂₆H₁₈O₂Se**: 442.3001; found: 442.291. **Anal. calcd.** for **C₂₆H₁₈O₂Se** (441.380): **C** 70.75, **H** 4.11 **found:** **C** 78.67, **H** 4.15%. **R_f = 0.26** with ACOEt / E.P: 20 / 80.

4,4'-Dipropanoylphenylselenide (**3c**):



C₁₈H₁₈O₂Se

MW 366.21

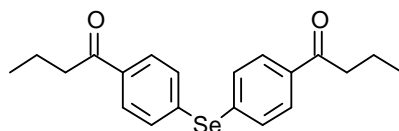
IR (KBr, cm⁻¹): 3355 (small, higher harmonic of CO), 2912 (aromatic CH stretching), 1644 (CO stretching), **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** : 7.87 (pseudo dt, 4H, *J* = 8.6, 1.9 Hz, Hortho to CO), 7.53 (pseudo dt, 4H, *J* = 8.6, 2.0 Hz, Hortho to Se), 2.98 (q, 4H, *J* = 7.2 Hz, CH₂), 1.22 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz, CH₃); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** : 200.03 (CO), 136.86 (Cipso to CO), 135.95 (Cipso to Se), 132.67 (CHortho to CO), 128.87 (CHortho to Se), 31.78 (CH₂), 8.17 (CH₃). **HRMS:** calcd for **C₁₈H₁₈O₂Se**: 366.2141;

found: 346.2125. **Anal. calcd.** for $C_{18}H_{18}O_2Se$ (345.294): **C** 62.61, **H** 5.25: **found:** **C** 62.53, **H** 5.25%. **Rf = 0.38** with acetone / E.P: 3 / 7.

Résultats de Microanalyse

$C_{18} H_{18} O_2 Se$	% Théorique	Mesure 1	Moyenne
C	62.61	62.53	62.53
H	5.25	5.25	5.25
N	0.00	0.00	0
S	0.00	0.00	0

Di (4-butanoylphenyl)sélénium (3d)

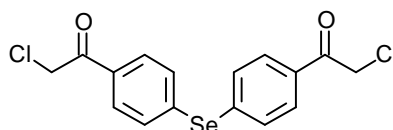


$C_{20}H_{22}O_2Se$
MW 374.26

IR (KBr,cm⁻¹): 3358 (small, higher harmonic of CO), 2933 (aromatic CH stretching), 1683(CO stretching), **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** : 7.87 (pseudo dt, 4H, *J* = 8.6, 2.0 Hz, Hortho to CO), 7.53 (pseudo dt, 4H, *J* = 8.6, 2.0 Hz, Hortho to Se), 2.92 (dd, 4H, *J* = 7.4, 7.2 Hz, CH₂), 1.77 (qdd, 4H, *J* = 7.4, 7.4, 7.2 Hz, CH₂CH₃), 1.00 (t, 6H, *J* = 7.4 Hz, CH₃); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** :199.64 (CO), 136.87 (Cipso : to CO), 136.14 (Cipso : to Se), 132.66 (CHortho to CO), 128.94 (CHortho to Se), 40.48 (CH₂CO), 17.71 (CH₂CH₃), 13.87 (CH₃). **HRMS: calcd** for $C_{20}H_{22}O_2^{80}Se$: 374.2671; **found:** 374.2665. **Anal. calcd.** For $C_{20}H_{22}O_2^{80}Se$ (373.347): **C** 54.42, **H** 5.02: **found:** **C** 54.40, **H** 4.98%. **Rf = 0.62** with acetone /E.P: 3 / 7. **Rf = 0.34** with acetone / E.P: 3/7.

Di(4-(2-chloroacetyl)phenyl)selenium ou 4,4'-di(chloroacétyl)diphénylesélénium:

3e



C₁₆H₁₂O₂Cl₂Se

MW = 386.13

Le produit brut obtenu est recristallisé dans l'éther de pétrole pour donner 4,2 g du 4,4'-di(chloroacétyl)diphénylesélénium,.

IR (KBr,cm-1) : 3382 (small, higher harmonic of CO), 3076, 3059, 3043, 3026, 2974, 2942, 2930, 1701 (C=O), 1580, 1396, 1391, 1216, 1207, 1190, 1184, 1062, 994, 822, 816, 774, 668, 561 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** : 7.88 (dt, 4H, *J* = 8.6, 1.9 Hz, Hortho to CO), 7.57 (dt, 4H, *J* = 8.6, 2.0 Hz, Hortho to Se), 4.68 (s, 4H, CH₂Cl); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** : 190.41 (CO), 138.24 (Cipso to Se), 133.28 (Cipso to CO), 132.87 (CHortho to Se), 129.44 (CHortho to CO), 45.73 (CH₂Cl). **HRMS: calcd for C₁₆H₁₂Cl₂O₂⁸⁰Se**: 387.0511; **found**: 387.0504. **Anal. calcd. for C₁₆H₁₂Cl₂O₂⁸⁰Se** (386.131): **C** 49.76, **H** 3.13; **found**: **C**49.70, **H** 3.16 **Rf = 0.42** with acetone / E.P: 3 / 7.

Rdt: 85%, **Pf = 129-130°C**

Formule proposée: C₁₆H₁₂Cl₂O₂Se

PF = 129-130°C

Passage : 27/01/2005

T° Introduction : 190 °C

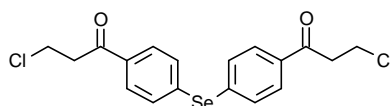
Composé principal M+. (C₁₆H₁₂O₂³⁵Cl₂⁸⁰Se) Masse Théorique : **385.93796** Masse

Trouvée : **385.9363** (4 ppm)

Résultats de Microanalyse

C ₁₆ H ₁₂ O ₂ Cl ₂ Se	% Théorique	Mesure 1	Mesure 2	Moyenne
C	49.76	50.25	49.15	49.70
H	3.13	3.11	3.32	3.16
N	0.00	0.00	0.00	0
S	0.00	0.00	0.00	0

Di-(4-(3-chloropropanoyl)phenyl)selenium :3f



MW 415.10

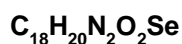
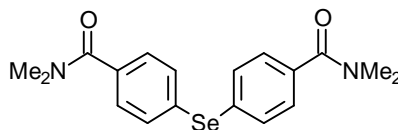
IR (KBr,cm-1) : 3379 (small, higher harmonic of CO), 3076, 3059, 1580 (CO stretching), **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** : 7.87 (pseudo dt, 4H, *J* = 8.6, 2.0 Hz, Hortho to CO), 7.55 (pseudo dt, 4H, *J* = 8.6, 2.0 Hz, Hortho to Se), 3.92 (t, 4H, *J* = 6.8 Hz, CH₂Cl), 3.44 (t, 4H, *J* = 6.8 Hz, CH₂CO); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** : 195.92 (CO), 137.71 (Cipso to CO), 135.43 (Cipso to Se), 132.79 (CHortho to CO), 128.95 (CHortho to Se), 41.19 (CH₂CO), 38.54 (CH₂Cl). **HRMS: calcd for C₁₈H₁₆Cl₂O₂⁸⁰Se: 415.1041; found: 415.1026. Anal. calcd. for C₁₈H₁₆Cl₂O₂⁸⁰Se: (414.184): C 52.19, H 3.89; found: C 52.27, H 3.97%. R_f = 0.48 with acetone / E.P: 3 / 7.**

Résultats de Microanalyse

C ₁₈ H ₁₆ O ₂ Cl ₂ Se	% Théorique	Mesure 1	Mesure 2	Moyenne
C	52.19	52.22	52.32	52.27
H	3.89	4.01	3.93	3.97
N	0.00	0.00	0.00	0
S	0.00	0.00	0.00	0

IV.3.3 Préparation des benzamides sélénées

a) 4,4'-Selenobis(N,N-dimethylbenzamide) (3g)



MW = 375.32

Un mélange réactionnel contenant 6 g (25,7 mmol) de diphenylsélénium et 6,51 ml (56,4 mmol, 2,6 équiv.) de chlorure de diméthylcarbamoyle est agité pendant 15 min à température ambiante. 7,8 ml (56,3 mmol, 2,6 équiv.) de tétrachlorure de titane sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel qui est ensuite agité 15 heures à

120°C. Après refroidissement à température ambiante, le mélange durci est dissous par une solution aqueuse d'acide citrique à 10% (3 x 25 ml). On extrait à l'acétate d'éthyle (4 x 30 ml). Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄) puis concentrées sous vide. Le résidu solide obtenu est chromatographié sur silice avec un gradient d'élution acétate d'éthyle/éther de pétrole 20:80, 30:70, 40:60, 50:50 puis acétate d'éthyle pur. On obtient d'abord du monoamide sous forme d'une huile orangée (806,4 mg, 10%) puis le diamide sous forme d'un solide jaune pâle (4,82 g, 50%). Diamide: yellow crystals; m.p. 126°C

IR (neat, KBr): 2929, 1635 and 1625 (Fermi resonance of C=O), 1394, 1261, 1086, 1011, 918, 840, 758 with a shoulder at 754, 659, 564, 553 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** 7.49 (dt, 4H, *J* = 8.4, 1.9 Hz, H aromatic), 7.34 (dt, 4H, *J* = 8.4, 1.9 Hz, H aromatic), 3.11 (broad s, 6H, N-CH₃), 2.99 (broad s, 6H, N-CH₃); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** 170.94 (CO), 135.45 (Cipso), 132.83 (CH aromatic), 132.58 (Cipso), 128.12 (CH aromatic), 39.61 (broad, N-CH₃), 35.40 (broad, N-CH₃). **HRMS:** calcd for **C₁₈H₂₀N₂O₂Se**: 376.2441; found: 376.2432. Anal. calcd. for **C₁₈H₂₀N₂O₂Se** (376.32): **C** 57.60, **H** 5.37 **N** 7.46: **found: C** 57.62, **H** 5.41, **N** 7.32%. Yellow crystals; *R_f* = 0.24 with 5% MeOH-CH₂Cl₂.

Formule proposée: C₁₈H₂₀N₂O₂Se

PF = 126°C (toluène)

T° Introduction : 175 °C

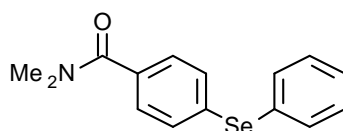
Composé principal M⁺.(C₁₈ H₂₀ N₂ O₂ ⁸⁰Se) Masse Théorique : **376.06900**

Masse Trouvée : **376.0683** (1 ppm)

[M-.NMe₂]⁺ (C₁₆ H₁₄ N O₂ ⁸⁰Se) Masse Théorique : **332.01897**

Masse Trouvée : **332.0225 (10 ppm)**

b) 4-Phenylseleno-*N,N*-dimethylbenzamide (2g):



C₁₅H₁₅NOSe

MW = 304.25

Ce produit s'est formé presque exclusivement au cours de la précédente réaction lorsque la température a été abaissée à 110°C.

orange oil; $R_f = 0.23$ with 2% MeOH-CH₂Cl₂

IR (neat, KBr) : 3054, 2928, 1634 (C=O of amide), 1395, 1267, 1086, 1014, 834, 741, 692 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** : 7.54-7.49 (m, 2H, H aromatic), 7.42 (dt, 2H, $J = 8.4, 1.9$ Hz, H aromatic), 7.34-7.27 (m, 5H, H aromatic), 3.09 (broad s, 3H, N-CH₃), 2.98 (broad s, 3H, N-CH₃); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** : 171.06 (CO), 134.78 (Cipso), 133.98 (Cipso), 133.94 (2 CH aromatic), 131.71 (2 CH aromatic), 129.79 (Cipso), 129.52 (2 CH aromatic), 127.98 (2 CH aromatic), 127.95 (CHpara of SePh), 39.60 (broad, N-CH₃), 35.39 (broad, N-CH₃). **HRMS: calcd for C₁₅H₁₅NOSe**: 305.1661; **found**: 305.1670. **Anal. calcd.** for C₁₅H₁₅NOSe (304.246): **C** 59.22, **H** 4.97, **N** 4.60 **found**: **C** 59.25, **H** 4.89, **N** 4.52%. Orange oil; $R_f = 0.23$ with 2% MeOH - CH₂Cl₂

Formule proposée: C₁₅H₁₅NOSe PF = 47°C

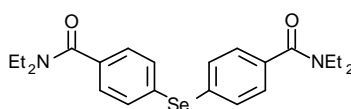
Passage : 27/01/2005

T° Introduction : 100 °C

M+. (C₁₅ H₁₅ N O 80Se) Masse Théorique : 305.03188

Masse Trouvée : 305.0331 (4 ppm)

c) 4,4'-Selenobis(*N,N*-diethylbenzamide) (3h):



C₂₂H₂₈N₂O₂Se:

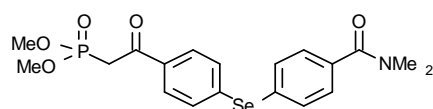
MW 432.35

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.49 (dt, 4H, $J = 8.3, 1.9$ Hz, H aromatic), 7.29 (dt, 4H, $J = 8.3, 1.9$ Hz, H aromatic), 3.67-3.40 (broad, 2H, N-CH₂), 3.37-3.10 (m, centered at

3.26 ppm, 2H, N-CH₂), 1.35-1.00 (two m centered at 1.23 and 1.12 ppm, 2 x 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : 170.59 (CO), 136.43 (C_{ipso}), 132.94 (CH aromatic), 132.02 (C_{ipso}), 127.36 (CH aromatic), 43.31 (broad, N-CH₂), 39.31 (broad, N-CH₂), 14.26 (broad, CH₃), 12.88 (broad, CH₃). **HRMS: calcd** for C₂₂H₂₈N₂O₂Se: 432.3501; **found**:432.3512. **Anal. calcd.** for C₂₂H₂₈N₂O₂Se: 431.430: **C** 61.24, **H** 6.54, **N** 6.49: **found: C** 61.19, **H** 6.52, **N** 6.41 **R_f = 0.22** with 5% MeOH – CH₂Cl₂

IV.3.4 Préparation des cétophosphonates séléniés.

a) 4,4'-Seleno(*N,N*-diméthylbenzamide)(diméthyl benzoyl(méthylphosphonate) (4a):



C₁₉H₂₂NO₅PSe

MW = 454.32

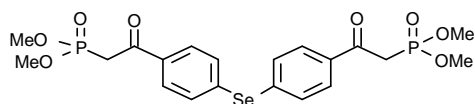
Une solution de *n*-BuLi 1.6M dans l'hexane (2 ml, 3.1mmol. 2.2eq.) est ajoutée lentement à une solution refroidie à –60°C et sous azote de méthylphosphonate de diméthyle (0.22 ml, 2 mmol, 2.5 eq.) dans 100 ml de THF anhydre. Après 1 heure d'agitation à cette température, le mélange réactionnel étant refroidi à –80°C, on ajoute avec précaution une solution du 4,4-(*N,N*-diméthylamide) diphénylsélénium (0.8 mmol., 1 eq.) dans 1.5 ml de THF. Après 20 mn de réaction à –80°C, on laisse le mélange revenir à température ambiante ensuite on extrait avec 4x8 ml de dichlorométhane, sèche sur sulfate de sodium et concentre sous vide. Le produit ainsi obtenu

est chromatographié sur silice (gradient d'élution dichlorométhane / méthanol de 0 à 5 %) pour donner un produit légèrement plus polaire que la bisamide de départ **YM- 1-3**; **R_f = 0.43** with 5% MeOH-CH₂Cl₂

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ 7.86 (dt, 2H, *J* = 8.7, 2.0 Hz, H aromatic), 7.61 (dt, 2H, *J* = 8.3, 1.9 Hz, H aromatic), 7.42 (dt, 2H, *J* = 8.6, 2.1 Hz, H aromatic), 7.40 (dt, 2H, *J* = 8.4, 1.9 Hz, H aromatic), 3.78 (d, 6H, *J_{PH}* = 11.2 Hz, PO(OCH₃)₂), 3.59 (d, 2H, *J_{PH}* = 22.7 Hz, CH₂-P), 3.13 (broad s, 3H, N-CH₃), 3.01 (broad s, 3H, N-CH₃); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** □ 190.91 (d, *J_{CP}* = 6.6 Hz, C=O of ketophosphonate), 170.73 (C=O of amide), 140.59 (C_{ipso}), 136.52 (C_{ipso}), 134.69 (CH aromatic), 134.64 (d, *J_{CP}* = 2.4

Hz, C_{ipso}), 130.69 (C_H aromatic), 130.28 (C_{ipso}), 129.68 (C_H aromatic), 128.36 (C_H aromatic), 53.22 (d, J_{CP} = 6.6 Hz, PO(OCH₃)₂), 39.59 (broad, N-CH₃), 37.43 (d, J_{CP} = 130.9 Hz, P-CH₂), 35.40 (broad, N-CH₃); **³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃)** □ 23.86.

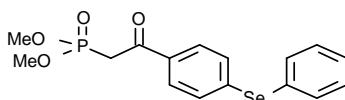
b) 4,4'-Selenobis(dimethyl benzoyl(methylphosphonate) (4b)



MW = 533.31; R_f = 0.39 with 5% MeOH-CH₂Cl₂

Le spectre de RMN H¹ est mal résolu. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** □ 7.92 (dt, 4H, J = 8.4, 1.9? Hz, H aromatic), 7.55 (dt, 4H, J = 8.4, 2.0? Hz, H aromatic), 3.80 (d, 12H, J_{PH} = 11.2 Hz, PO(OCH₃)₂), 3.62 (d, 4H, J_{PH} = 22.7 Hz, CH₂-P); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** □ 190.97 (d, J_{CP} = 6.6 Hz, C=O), 138.09 (C_{ipso} □ to Se), 135.45 (d, J_{CP} = 2.4 Hz, C_{ipso} □ to CO), 132.68 (C_Hortho to Se), 129.89 (C_Hortho to CO), 53.25 (d, J_{CP} = 6.6 Hz, PO(OCH₃)₂), 37.53 (d, J_{CP} = 130.9 Hz, P-CH₂); **³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃)** □ 23.67.

c) Dimethyl 4-phenylselenobenzoyl(methylphosphonate) (4c):



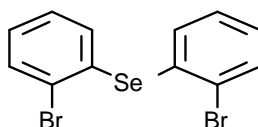
MW = 383.24

Une solution de *n*-BuLi 0.92 M dans l'hexane (2,7 ml, 2,5 mmol, 2,5 éq.) est ajoutée lentement sous azote à une solution refroidie à -70°C de méthylphosphonate de diméthyle (0,28 ml, 2,5 mmol, 2,5 éq.) dans 10 ml de THF anhydre. Après 30 min d'agitation à cette température, on refroidit à -80°C et on ajoute goutte à goutte une solution d'amide YM-1-3b (308 mg, ca. 1 mmol, 1 éq.) dans 1,25 ml de THF. Le transfert de l'amide est complété en rinçant 2 fois par 0,4 ml de THF. On maintient 20 min à -80°C puis on laisse le mélange lentement revenir à température ambiante. Faut de temps pour le traiter, on le met au congélateur pour la nuit. Le lendemain matin, on hydrolyse en ajoutant une solution aqueuse à 10% d'acide citrique (8 ml). On extrait 4 fois au dichlorométhane, sèche sur sulfate de sodium et concentre sous

vide .Le produit brut ainsi obtenu est chromatographié sur silice (gradient d'éluion dichlorométhane / méthanol de 0 à 3 %). De l'amide qui n'a pas réagi est séparé du cétophosphonate attendu. Ce dernier est légèrement plus polaire.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) \square 7.83 (d pseudo t, 2H, $J = 8.5$, 1.8-2.0 Hz, H_{ortho} to CO), 7.61 (pseudo dd, 2H, $J = 7.8$, 1.7 Hz, H_{ortho} of Ph, correlates with carbons at 135.56 ppm), 7.45-7.34 (m, 3H, H_{meta} and H_{para} of Ph), 7.35 (d pseudo t, 2H, $J = 8.5$, 1.8-2.2 Hz, H_{ortho} to Se), 3.77 (d, 6H, $J_{\text{PH}} = 11.2$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$), 3.58 (d, 2H, $J_{\text{PH}} = 22.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$); **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** \square 190.87 (d, $J_{\text{CP}} = 6.5$ Hz, CO), 142.10 (C_{ipso} \square to Se), 135.56 ($2\text{CH}_{\text{ortho}}$ of Ph), 134.11 (d, $J_{\text{CP}} = 2.4$ Hz, C_{ipso} \square to CO), 129.82 (2CH), 129.72 (2CH), 129.53 ($2\text{CH}_{\text{ortho}}$ to CO), 128.91 (CH_{para} of Ph), 127.74 (C_{ipso} of Ph), 53.19 (d, $J_{\text{CP}} = 6.5$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$), 37.34 (d, $J_{\text{CP}} = 130.9$ Hz, P-CH_2); **^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3)** \square 24.02.

IV.3.5 Préparation du dibromodiphénylsélerié. 5



YM 21a : 5a

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Br}_2$

MW 389.81

PF = 93-94°C

Produit le moins polaire (minoritaire, huileux) issu de la réaction du chlorure d'*o*-bromobenzène diazonium sur K_2Se (diséleriure issu de la réaction avec K_2Se_2 minoritairement présent ?):

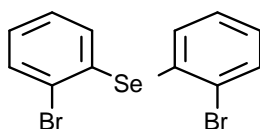
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) \square 7.57 (dd, 2H, $J = 7.9$, 1.6 Hz), 7.49 (dd, 2H, $J = 7.9$, 1.4 Hz), 7.20 (ddd, 2H, $J = 7.9$, 7.4, 1.4 Hz), 7.07 (ddd, 2H, $J = 7.8$, 7.4, 1.6 Hz); **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** \square 132.50 (2 CH aromatic), 131.30 (2 C_{ipso}), 130.37 (2 CH aromatic), 128.52 (2 CH aromatic), 128.40 (2 CH aromatic), 122.79 (2 C_{ipso}).

Formule proposée: $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Br}_2\text{Se}$

PF = 93-94°C

T° Introduction : 130 °C

M⁺. (C₁₂ H₈ ⁷⁹Br₂ ⁸⁰Se)Masse Théorique : **389.81579**Masse Trouvée : **389.8147** (2 ppm)



YM 21b : 5b

C₁₂H₈Br₂

MW 389.81

PF = 79°C

Produit le plus polaire (majoritaire, cristaux jaunes isolés par recristallisation dans l'éther de pétrole) issu de la réaction du chlorure d'*o*-bromobenzène diazonium sur K₂Se (probablement le séléniure attendu):

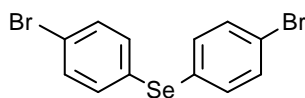
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ 7.65-7.61 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 4H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** □ 134.20 (2 CH aromatic), 133.35 (2 C_{ipso}), 133.23 (2 CH aromatic), 129.15 (2 CH aromatic), 128.22 (2 CH aromatic), 126.98 (2 C_{ipso}).

Formule proposée: C₁₂H₈Br₂Se PF = 79°C

Passage : 27/01/2005

T° Introduction : 70 °C

Composé principal M⁺.(C₁₂ H₈ ⁷⁹Br₂ ⁸⁰Se) Masse Théorique : **389.81579**. Masse Trouvée : **389.8147** (2 ppm)



5c

C₁₂H₈Br₂Se

MW 391.81

PF = 111°C

YM 20C Produit majoritaire issu de l'action du NBS sur le diphenylsélénium **1**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ 7.40 (d pseudo t, 4H, J = 8.9, 2.2 Hz), 7.30 (d pseudo t, 4H, J = 8.9, 2.2 Hz); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** □ 134.56 (4 CH aromatic), 132.56 (4 CH aromatic), 129.60 (2 C_{ipso}), 121.98 (2 C_{ipso}).

Formule proposée: C₁₂H₈Br₂Se PF = 111°C

Passage : 26/01/2005

T° Introduction : 115 °C

Composé principal M+(C₁₂ H₈ ⁷⁹Br₂ ⁸²Se) Masse Théorique : 391.81598

Masse Trouvée : **391.8186** (6 ppm)

IV.4. Perspectives et conclusion générale

IV.4.1 Perspectives :

Une gamme de nouveaux produits organosélénés ont été synthétisés pour une éventuelle évaluation de leurs propriétés biologiques.

En général, ces synthèses remplissent les critères essentiels requis pour les dérivés antioxydants. Les séquences de synthèse sont très courtes et très rentables.

La bis(chlorocétone) **3e** obtenue est un nouveau produit qui peut être transformé facilement en quantité d'autres produits, nouveaux également.

Par exemple, **3e** pourrait être réduite en bis(chlorohydrine) **6** par le borohydrure de sodium dans l'éthanol de manière classique. Par traitement basique avec la soude aqueuse par exemple, **6** doit conduire au bis (époxyde) **7**

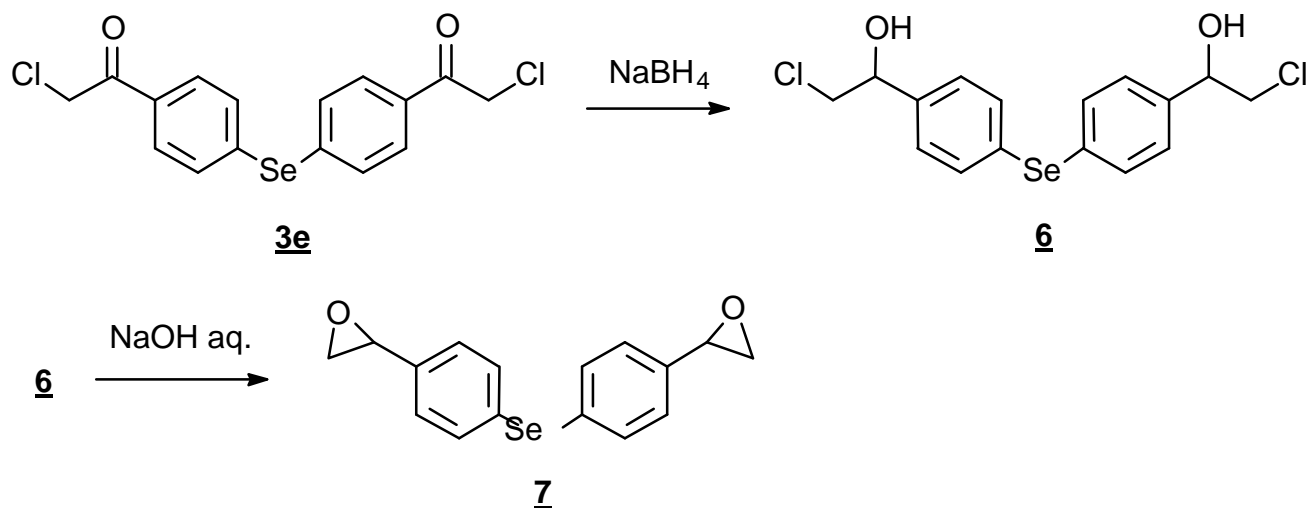


Schéma 53

Il est connu et on l'expérimente au laboratoire que les époxydes racémiques peuvent être aisément dédoublés au moyen de la technique de Jacobsen par hydrolyse au moyen d'un catalyseur au cobalt. Dans le cas de 7, on aurait:

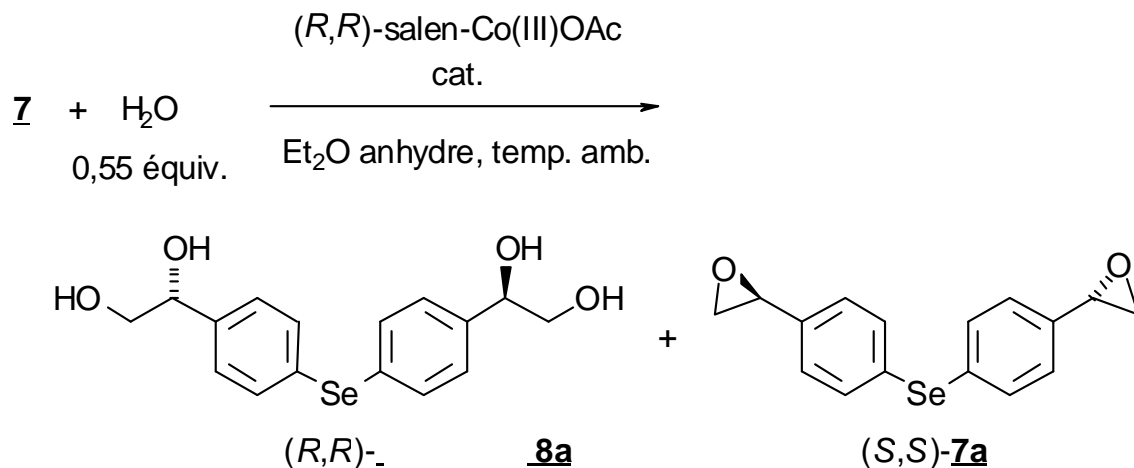
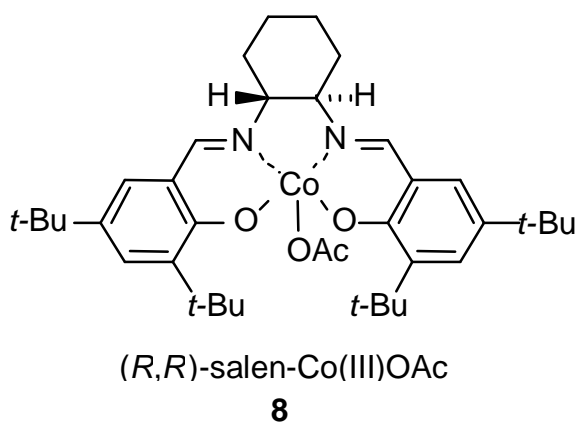


Schéma 54

Catalyseur de cobalt de Jacobsen:



Cette technique de dédoublement donne des excès énantiomériques élevés (au moins 95%) tant pour l'époxyde que pour le diol. Ici, on aurait le diol (R,R)-**8a** et l'époxyde (S,S)-**7a** Il faut noter les conditions opératoires très simples de la réaction. A partir de l'époxyde **7** (racémique ou optiquement actif), on peut bien sûr envisager l'addition de nucléophiles. Par exemple, une réaction synthétiquement puissante est l'addition de lithiens acétyléniques en présence de HMPA ce qui donnerait des composés de type **9**.

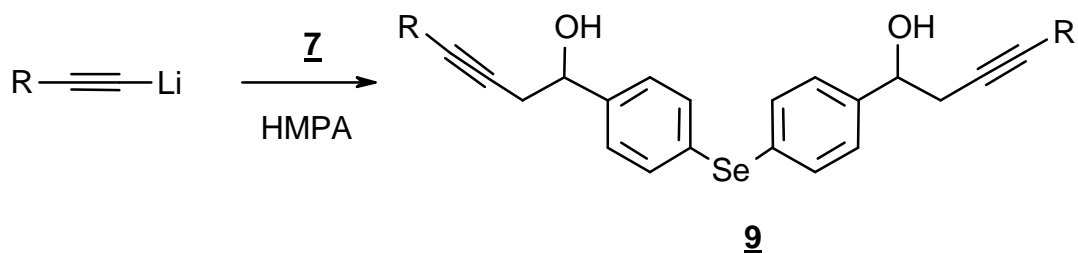


Schéma 55

A partir de l'amide comme **2g**, on pourrait peut-être faire réagir des organométalliques (lithiens ou magnésiens) autres que les lithiens phosphonates de manière à obtenir après hydrolyse des dérivés carbonylés **2**. Par réaction d'un hydrure comme LiAlH_4 , on pourrait peut-être obtenir un aldéhyde.

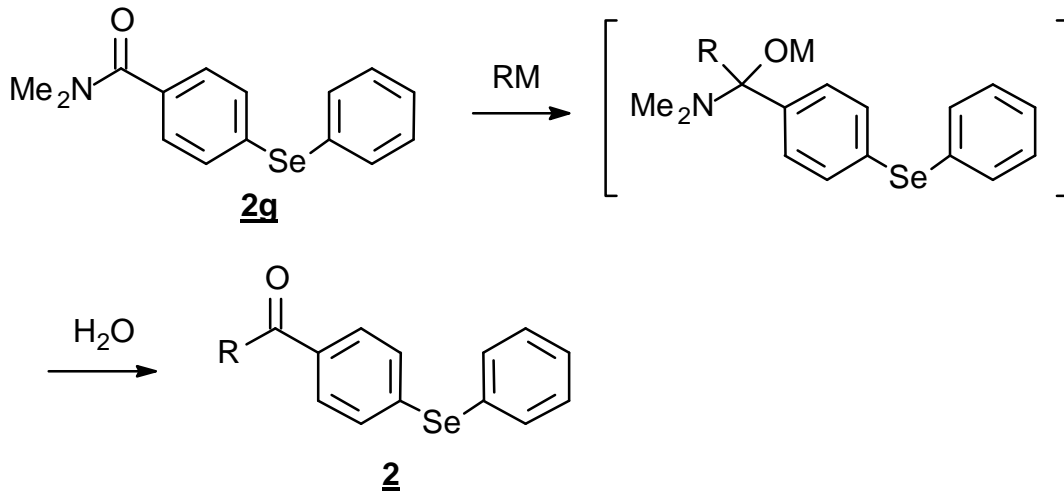


Schéma 56

A partir du dibromé connu **5**, le dimagnésien se ferait peut-être facilement comme avec le bromobenzène. En plus des carbonylés, on pourrait aussi le faire réagir avec un orthoformiate de façon à avoir un bisacétal **10** puis un dialdéhyde **11** après hydrolyse acide qui peut être lui substrat pour d'autres réactions.

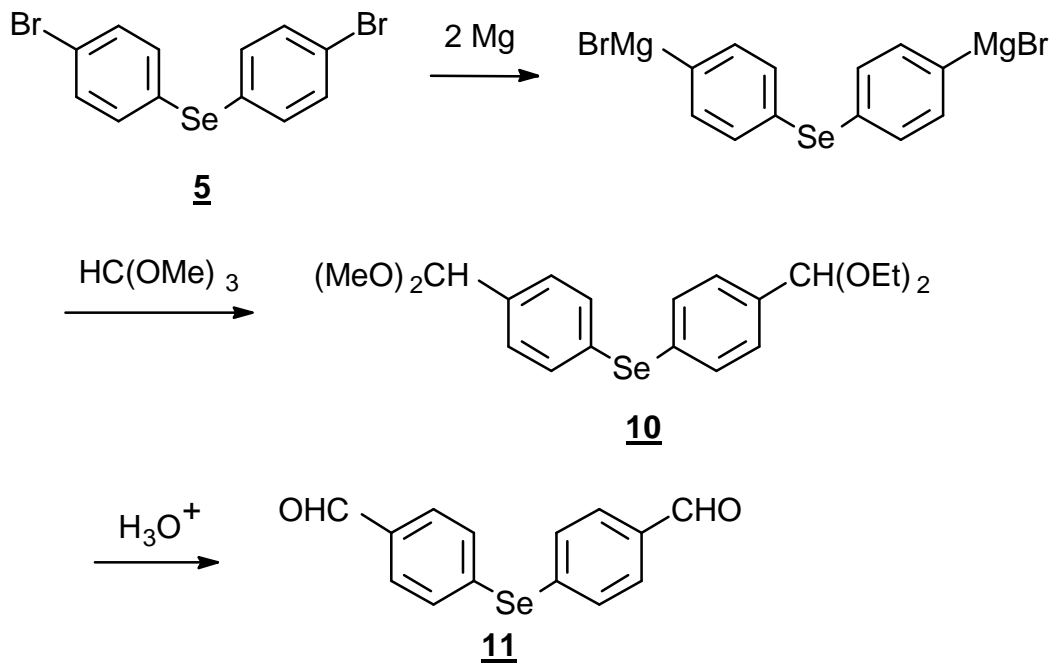


Schéma 57

IV.4.2 Conclusion générale

Comme annoncé dans l'intitulé de ce travail, nous avons exposé les motifs qui nous ont poussés à nous intéresser à la synthèse de dérivés organoséléniés, ainsi que les principes de la chimie sur laquelle repose la rétrosynthèse que nous avons envisagée afin de fonctionnaliser le diphenylsélénium en un minimum d'étapes.

Malgré l'existence de plusieurs méthodes de préparation des séléniures aromatiques, aucune ne satisfait aux conditions nécessaires pour la préparation de séléniures carbonylés. Ainsi, la méthodologie décrite pour l'obtention des cétodiphénylséléniures s'avère une méthode quasi-générale est bien représentative de substituants communs et pratiques. Les résultats de cette méthode ont été publiés, et pour la première fois, la synthèse des cétodiphénylséléniées est possible en une seule étape dans des conditions simples et douces.

Cette méthodologie est, donc, non seulement liée au défi synthétique qu'elle représente, mais aussi au fait que les nouveaux séléniures d'aryles obtenus pourraient-être des composés biologiquement actifs forts intéressants. Par conséquent, l'arrivée de ces nouveaux composés permettrait d'étudier davantage leur potentiel biologique, et offrir, également, un outil flexible à ceux qui s'intéressent au domaine des chalcogénures.

Ce travail ouvre de nouvelles perspectives dans la chimie des diarylséléniés.

Abstracts

Our activity articulates around two main themes concerning the development of new methodologies in synthesis of organoséléniés by-products and their application in the synthesis of bioactive molecules (study of the biological activity of the prepared products and the search(research) for relations structure-activity).

In this work we were interested in the fonctionnalisation of the phénylséléno benzène or diphénylsélénium 1, a domain in fact little investigated in spite of the abundance of the works on séléniés by-products.

The accent was put on the synthesis of:

- ***Ketodiphenylselenides from the acylation of 1 in various solvents and by using the chloride of aluminium anhydre as catalyst.***
- ***Ketophosphonatediphenylselenides from the condensation of diméthyle méthylphosphonate with ,4'-Selenobis(N,N-dimethylbenzamide).***

Molecules of simple but totally unknown structures, potentially bioactive, and/or important synthons which can be exploited(run) in organic synthesis, in biology and in pharmacology were obtained.

Keywords: synthesis, organoséléniés, acylation, biological activities, bioactive molecules, synthons.

Résumé : La recherche de nouvelles molécules biologiquement actives nous a incités à étudier la chimie particulièrement attractive du sélénium, en raison des applications très nombreuses de ces dérivés dans les domaines thérapeutique¹, biologique

Notre laboratoire s'est intéressé à la fonctionnalisation du phénylséléno benzène ou diphénylsélénium 1, un domaine en fait très peu exploré malgré l'abondance de travaux sur les dérivés séléniés. L'accent a été mis sur l'acylation, la cétophosphonatisation et la bromation de 1 avec différents solvants et différents catalyseurs.

Des structures simples mais totalement inconnues, qui pourraient être des synthons importants à exploiter en synthèse organique, ont été isolées et identifiées par les méthodes spectroscopiques modernes.

One pot synthetic method of new ketodiphenylselenide compounds.

*Youcef Mechehoud^a, F.Benayache^a,
S.Benayache^a, P.Mosset^b*

^a Labo.VAREN, département de chimie, faculté des sciences exactes, université Mentouri, Constantine, Algérie.

^b ENSChimie de Rennes, CNRS, UMR 6226, Avenue Gal Lecterc, CS 50837, 35708 Rennes Cedex, France.
mechhoud_y@yahoo.fr

خلاصة وجيزة

الأعمال الذي قمنا بها تخص دراسة معمقة و دقيقة للنوع جديد من المركبات العضوية: العطريات المرتبطة بعنصر سيلينيوم. فبعد إعطاء نظرة شاملة للكيمياء العضوية لهذا العنصر، قمنا بتطوير اساليب و طرق جديدة للحصول على مركبات غير معروفة و التي تدعى
The keto and ketophosphonatediphenylselenides

BiBliographie

- [1] a) Gunther, W.H.H.(eds), Organic selenium Cpd : Their chemistry and biology, Wiley, New-York pp.107(167
b) Organoselenium chemistry (Ed.:T.G.Black), Oxford University Press, Oxford,1999.
- [2] Patai S and Rappoport Z, Chemistry in Organoselenium and Tellurium Compounds,Eds., John Wiley & Sons, New York, 1987.
- [3] Paulmier C, Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis, Pergamon:Oxford, 1985.
- [4] (a) Krief, A. Comprehensive Organic Chemistry; Pergamon: Oxford, 1991.
(b) Liotta, D. Organoselenium Chemistry;Wiley: New York, 1987.
(c) Wirth, T. Organoselenium Chemistry; Springer: Berlin, 2000.
(d) Back, T. G. Organoselenium Chemistry; Oxford University Press: Oxford, 1999.
- [5] (a) D. J. Procter, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2001, 335.
(b) Organoselenium Chemistry, Topics in Current Chemistry, ed. by T. Wirth, Springer-Verlag, Heidelberg, 2000, Vol. 208.
- [6] Patnaik, Pradyot Manuel des produits chimiques inorganiques. Manuels New York (2003) de McGraw-Colline. V.I. Cohen, Synthèse 1:60 - 3 (1980).
- [7] Wohler, F. ; Siemens, C., Ann.Chem. 1847, 61,360
- [8] (a) Cohours, A.; Hofmann, A.W. Justus diebig's Ann.Chem. 1857, B102, 285.
(b) Werner, E.A, J.Am.Soc.,1890,57,283.
- [9] Jones, D.N.; Mundy, D.; Whitehouse, R.D. Chem. Commun. 1970, 86-87
- [10] a) Flohé, L.; Gunzler, W.A.; Schock, H.H. FEBS Lett. 1973, 32, 132-134.
b) Rotruck, J.T.; pope, A.L.; Ganther, H.E.; Swanson, A.B.; Hafeman, D.G.; Hoekstra, W.G. Science 1973, 179, 588-590.
- [11] Tanaka, Junji; Mori, Kazuhiko; Maru, Chikako. Seleno-organic compounds for the inhibition of histamine release. Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2000), 6 pp
- [12] Tailhan-Lomont, Catherine; Erdelmeier, Irene; Moutet, Marc; Chaudiere, Jean; Yadan, Jean-Claude. Aromatic diselenides and selenosulfides for use as antioxidant agents. Eur. Pat. Appl. (1998), 42 pp.

- [13] Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds Govindasamy Mugesh, Wolf-Walther du Mont, and Helmut Sies, Chem. Rev. 2001, 101, 2125–2179.
- [14] Kondo S, Pharmacological studies on aromatic selenium compounds, Japanese Journal of Medical Sciences [Part] 4: Pharmacology, (1935), 9, 29-58.
- [15] Parnham M J, Graf Erich, Progress in Drug Research, 1991, 36, 9-47|
- [16] Tanaka J, Daiichi P, Physiological and pharmacological roles of selenocompounds, Kikan Kagaku Sosetsu 1995, 27, 120-31
- [17] Hu, Chun; Zhang, Pu; Li, Huiyuan; Ji, Zhizhong; Liu, Baili. Advances in organoselenium compounds used as pharmaceuticals. Huaxue Tongbao (2002), 65(3), 162-166, 161.
- [18] a) Shamberger R.J. Biochemistry of Selenium; Frieden, E., Ed.; Plenum Press; 1983, Ch. 7.
- b) Baenziger, M. C.; Buckles, R. E.; Maner, R. J.; Simpson, T. D. J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 5749.
- c) Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology; Klayman, D. L., Gunther, W. H. H., Eds.; Wiley, New York, 1973; Chapter XV.
- d) Tailhan-Lomont, Catherine; Erdelmeier, Irene; Moutet, Marc; Chaudiere, Jean; Yadan, Jean-Claude. Aromatic diselenides and selenosulfides for use as antioxidant agents. Eur. Pat. Appl. [93] H.M.Colquhoun, D.J.Thopson, H.V. Twigg, Carbonylation, Plenum Press, New York and London 1991. (1998), 42 pp.
- e) Advances in the development of pharmaceutical antioxidants Carl-Magnus Andersson, Anders Hallberg, Thomas Högberg, Adv. Drug Res., 1996, 28, 65-180.
- f) The Antioxidant Profile of 2,3-Dihydrobenzo[b]furan-5-ol and Its 1-Thio, 1-Seleno, and 1-Telluro Analogues, Jonas Malmström, Mats Jonsson, Ian A. Cotgreave, Leif Hammarström, Martin Sjödin, and Lars Engman, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 3434–3440.
- g) Synthetic Organoselenium Compounds as Antioxidants: Glutathione Peroxidase Activity Mugesh, G.; Singh, H. B., Chem. Soc. Rev. 2000, 29, 347-357.
- h) Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds Govindasamy Mugesh, Wolf-Walther du Mont, and Helmut Sies, Chem. Rev. 2001, 101, 2125–2179.

- i) Aromatic diselenides and selenosulfides for use as antioxidant agents. Eur. Pat. Appl. (1998), pp 42
- [19]** a) Yang, Dongxu; Cheng, Guifang. Effects of seleno-organic compounds as antiinflammatory and antiallergic drugs. *Zhongguo Yaoxue Zazhi (Beijing)* (1996), 31(8), 470-473.
- b) Cotgreave, Ian A.; Moldeus, Peter; Brattsand, Ralph; Hallberg, Anders; Andersson, Carl M.; Engman, Lars. 2-(Phenylselenenyl)acetophenone derivatives with glutathione peroxidase-like activity. A comparison with Ebselen. *Biochemical Pharmacology* (1992), 43(4), 793-802. .
- c) Yang, Dongxu; Cheng, Guifang. Effects of seleno-organic compounds as antiinflammatory and antiallergic drugs. *Zhongguo Yaoxue Zazhi (Beijing)* (1996), 31(8), 470-473.
- d) Abdel-Hafez, Sh. H. Selenium containing heterocycles: synthesis, anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial activities of some new 4-cyanopyridazine-3(2H)-selenone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* (2008), 43(9), 1971-1977.
- e) Martinez-Ramos, Federico; Salgado-Zamora, Hector; Campos-Aldrete, Maria Elena; Melendez-Camargo, Estela; Marquez-Flores, Yazmin; Soriano-Garcia, Manuel. Synthesis and anti-inflammatory activity evaluation of unsymmetrical selenides. *European Journal of Medicinal Chemistry* (2008), 43(7), 1432-1437.
- g) The Antioxidant Profile of 2,3-Dihydrobenzo[b]furan-5-ol and Its 1-Thio, 1-Seleno, and 1-Telluro Analogues Jonas Malmström, Mats Jonsson, Ian A. Cotgreave, Leif Hammarström, Martin Sjödin, and Lars Engman, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3434–3440.
- h) Synthetic Organoselenium Compounds as Antioxidants: Glutathione Peroxidase Activity Mugesh, G.; Singh, H. B., *Chem. Soc. Rev.* 2000, 29, 347-357.
- [20]** a) El-Bayoumy, K. *Nutr. Cancer* 2001, 40, 4–5.
- b) Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 13455–13460.
- c) Back, T. G.; Moussa, Z.; Parvez, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, 43, 1268–1270.
- d) E. Block, S. Bird, J. F. Tyson, P. C. Uden, X. Zhang, E. Denoyer, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* 1998, 136, 1.
- e) C. Ip, H. E. Ganther, *Carcinogenesis* 1992, 13, 1167. d) C. Ip, D. J. Lisk, H. E. Ganther, H. Thompson, *J. Anticancer Res.* 1997, 17, 3195.

f) Tailhan-Lomont, Catherine; Erdelmeier, Irene; Moutet, Marc; Chaudiere, Jean; Yadan, Jean-Claude. Aromatic diselenides and selenosulfides for use as antioxidant agents. Eur. Pat. Appl. (1998), 42 pp.

g) Ip, Clement; Lisk, Donald J.; Ganther, Howard; Thompson, Henry J. Triphenylselenonium and diphenylselenide in cancer chemoprevention: comparative studies of anticarcinogenic efficacy, tissue selenium levels and excretion profile. Anticancer Research (1997), 17(5A), 3195-3199

[21] Berzelius, J.J. Afhandl. Fys. Kemi mineralogi 1818, 6, 42.

[23] a) Kraft and Lyons, Ber. 27,1761 (1894).

b) Nicolaou, K.C.; Petasis, N.A. Selenium in natural products Synthesis, CIS, Philadelphia, 1984.

c) Selenium Reagents and intermediates in organic synthesis, Pergamon, Oxford, 1986.

[24] Coton, F. Albert; Wilkinson, Geoffrey; Murillo, Carlos A. ; Bochmann, Manfred (1999). Chimie inorganique avancée (6ème Edn.) New York : Wiley-Interscience

[25] G. Grebe, G. Roussos et H. - J. Schulz, J. Phys. C : Phys à semi-conducteurs. vol. 9 pp. 4511-4516 (1976)

[26] Sies H. Metabolism and disposition of ebselen. In: Wendel A, ed. Selenium in biology and Medicine. Heidelberg: Springer-Verlag, 1989, 153-62.

[27] Pharmacology of synthetic organic selenium compounds by Michael J. Parnham and Eric Graf Rhône- Poulenc: Nattermann, Cologne Research Centre, Cologne 30, Germany.

[28] a) Schrauzer, GN Selen, Johann Ambrosius Barth, Heidelberg, 1998.

b) Cadenas E, Sies H. Oxidative Stress: excited oxygen species and enzyme activity, Adv Enzyme regulation 1985; 23; 217-37.

c) Ursini F, Bindoli A. The Role of selenium peroxidases in the protection against oxidative damage of membranes. Chem.Phys lipids 1987; 44: 255-76.

[29] Combs GF, Clark LC. Can dietary selenium modify cancer risk, Nutr. Rev. 1985; 43: 325-31.

[30] Sadek S.A, Pento J.T , Basmadjian G.P. Estrogenic and antiestrogenic activity of novel selenosteroids. J.Pharm. Sci. 1984: 73, 416-418.

[31] a) Flohé, L.; gunzler, W. A.; Schock, H.H. FEBS Lett. 1973, 32, 134

b) Schrauzer, G.N. selen, Johan Ambrosius Barth, Heidelberg, 1998.

- [32] The pharmacological bases of therapeutics, Louis S. Goodman in the Mac Milan company, fourth edition.
- [33] Sanjio S. Zade, Snidga Panda, Harkesh B. Singh and Gottlieb Wolmershäuser; Tet. Lett. 46 (2005) 665-669.
- [34] Reich, H. J. Acc. Chem. Res. 1970, 12-22.
- [35] a) Paulmier, C. Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis, Pergamon, Oxford, 1986.
 b) The chemistry of organic selenium and tellurium compounds (eds: S. Patai, Z. Rappaport), Wiley, New York, 1986.
- [36] Cotton, F. Albert; Wilkinson, Geoffrey; Murillo, Carlos A.; Bochmann, Manfred (1999). Chimie inorganique avancée (6ème Edn.) New York : Wiley-Interscience.
- [37] Advances in the development of pharmaceutical antioxidants Carl-Magnus Andersson, Anders Hallberg, Thomas Högberg, Adv. Drug Res., 1996, 28, 65-180.
- [38] Ren, Xiaojun; Jemth, Per; Board, Philip G.; Luo, Guimin; Mannervik, Bengt; Liu, Junqiu; Zhang, Kun; Shen, Jiacong. **A Semisynthetic Glutathione Peroxidase with High Catalytic Efficiency: Selenoglutathione Transferase.** Chemistry & Biology (2002), 9(7), 789-794.
- [39] David Shanks in Design, synthesis and Evaluation of Catalytic chalcogenide Antioxidants, Acta Universitatis Upsalienis Uppsala 2005.
- [40] Doroshov JH. Prevention of doxorubicin-induced killing of MCF-7 human breast cancer cells by oxygen radical... Biochem Biophys Res Commun 1986; 135: 330-5.
- [41] Zhu, Zongjian; Jiang, Weiqin. Selenium in prevention of cancer: evidence and mechanism. Biomedical Research on Trace Elements (2008), 19(4), 282-289.
- [42] Bernd E. Langner « sélénium et sélénium composé » en encyclopédie d'Ullmann de chimie industrielle, Wiley-VCH, Weinheim, 2002
- [43] Schwarz, K.; Foltz, C.M. J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 3292-3293.
- [44] Manuel de CRC de la chimie et de la physique ED. 82. Colporteur et Hall (2001-2002).
- [45] Greenwood, N. N., Earnshaw, A. Chimie des éléments deuxièmes ED. Butterworth-Heinemann, Boston (1997).
- [46] Ronzio, A. R.; Waugh, T. D. (1955). "Bisulfite de glyoxal". Org. Synth.; Coll. Vol. 3: 438.

- [47]** Kacer, F. ger. Pat. 557, 249; Chem.Abstr. 1933, 27, 304.
- [48]** see **[47]**.
- [49]** Hach, C. C. Banques, C. V. ; Diehl, H. (1963). "1,2-Cyclohexanedione Dioxime". Org. Synth.; Coll. Vol. 4: 229.
- [50]** a) Coxon, J. M. ; Dansted, E. ; Hartshorn, M. P. (1988). "Oxydation d'Allylic avec du bioxyde de Peroxyde-Sélénium d'hydrogène : transport-Pinocarveol". Org. Synth.; Coll. Vol. 6: 946.
b) J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 6137
- [51]** Seppelt, K. Syntheses inorganics, 1980, volume XX, pp. 36-38.
- [52]** Une bande-système d'émission de PbSe, R.F. Brouette et E.E. Vago, Proc. Phys. Soc. Londres vol. 56 pp. 76 (1944).
- [53]** a) Patnaik, Pradyot Manuel des produits chimiques inorganiques. Manuels New York (2003) de McGraw-Hill.
b) V.I. Cohen, Synthèse 1:60 - 3 (1980).
c) Greenwood, N. N., Earnshaw, A. Chimie des éléments deuxièmes ED. Butterworth-Heinemann, Boston (1997).
- [54]** a) Donald A. Nelson, J. G. Broerman, E. C. Paxhia, et Charles R. Whitsett, Phys. Inverseur. Lett. vol. 22, pp. 884-887 (1969)
b) HgSe : Métal ou semi-conducteur ? , K. - U. Gawlik, L. Kipp, et M. Skibowski, N. Orłowski et R. Manzke, Phys. Inverseur. Lett. vol. 78, pp. 3165-3168 (1997)
- [55]** Sulfures cycliques R. de sélénium. Steudel, R. Laitinen, matières en chimie courante, (1982), 102, 177-197
- [56]** G. Grebe, G. Roussos et H. - J. Schulz, J. Phys. C : Phys à semi-conducteurs. vol. 9 pp. 4511-4516 (1976)
- [57]** Rotruck JT, Discovery of the role of selenium in glutathione peroxidase, In: Spallholz JE, Martin JL, Ganther HE, ed. Selenium in Biology and medicine. Westport: Avi Publishing Co, 1981: 10-16.
- [58]** Organoselenium chemistry (Ed.:T.G.Black), Oxford University Press, Oxford,1999.
- [59]** T.O Campbell, H.G. Walker and G.M. Coppinger; In: Some aspects of the organic chemistry of selenium; P. 280-92 (1951)
- [60]** Xu, Xin-Hua; Liu, Wen-Qi. Journal of Chemical Research, Synopses (2002), (9), 444-445

- [61]** a) Mc Killop, A.; Koyunçu, D.; Krief, A.; Dumont, W.; Renier, P.; Trabelsi, M. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 5007-5010.
- b) Krief, A.; De Mathieu, A.F.; Dumont, W.; Trabelsi, M. *Synthesis* 1988, 131-133.
- c) Krief, A. *Comprehensive Organic Chemistry*; Pergamon: Oxford, 1991.
- [62]** a) Nishiyama, Y.; Katsuura, A.; Negoro, A.; Hamanaka, S.; Miyoski, N.; Yamana, Y.; Ogawa, A.; Sonada, N. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 3776-3780.
- b) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*; Springer: Berlin, 2000
- [63]** Evers, M.; Christaens, L. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 377-380
- [64]** Lewicki, J.W.; Günther, W.H.H.; Chu, J.Y.C. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2672-2676.
- [65]** a) Pinto, B.M.; Sandoval-Ramirez, J.; Dev Sharma, R. *Synth. Commun.* 1986, 16, 553-557.
- b) Tamura, Y.; Adachi, M.; Kawasaki, T.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* 1979, 2251-2252.
- [66]** Bryce, M.R.; Chesney, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1995, 195-196.
- [67]** Gladysz, J.A.; Hornby, J.L.; Garbe, J.E. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 1204-1208.
- [68]** Syper, I.; Mlochowski, J. *Tetrahedron* 1988, 44, 6119-6130.
- [69]** Hu, Chun; Zhang, Pu; Li, Huiyuan; Ji, Zhizhong; Liu, Baili. *Advances in organoselenium compounds used as pharmaceuticals. Huaxue Tongbao* (2002), 65(3), 162-166, 161.
- [70]** Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*; Springer: Berlin, 2000. Mugesh, G.; du Mont, W.-W. *Chem. Rev.* 2001, 101, 2125.
- [71]** Zhang, Y.; Jia, X.; Zhou, X. *Synth. Commun.* 1994, 24, 1247-1252.
- [72]** Chuanfeng Chen, Mei Qiu, Xun Jun Zhou *Synthetic Communications*, 21(17), 1729-1734 (1991)
- [73]** a) *J. Prakt. Chem.*, 124, 116-126 (1936).
- b) Boyle, Philip D.; Godfrey, Stephen M. *Inorganic Chemistry Laboratory, University of Oxford, Oxford, UK. Coordination Chemistry Reviews* (2001), 223 265-299
- [74]** F.N. Alquist and R.E. Nelson; *J.A.C.S.*, 1931, 53, 4043.
- [75]** J. Burdon, *J. Chem. Soc.*, 1965, 2094.
- [76]** a) T.W. Campbell and J.D.M.C. Cullough; *J.A.C.S.*, 1945, 67, 1965.

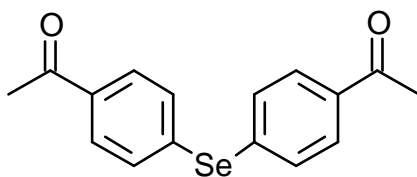
- b) Bernard Greenberg, Edwin S. Gould; J.A.C.S., 1956, 78, 4028.
- [77] Sanjio S. Zade, Snigdha Panda, Harkesh B. Singh, Tetrahedron letters 46(2005) 665-669
- [78] Organoselenium Chemistry: A practical Approach; Back, T.G., Ed.; Oxford University Press: Oxford, 1999.
- b) Tropics in Current Chemistry; Wirth, T., Ed.; Springer: Heidelberg, 2000; Vol.208.
- [79] Ziegler, m., and Shroeder, H.; microchim acta, 782(1967)
- [80] a) Ando, tsugumichi,; Kwon, Tae Seok; kitagawa, Akiko; and al. Macromolecular chemistry and Physics (1996), 197(9), 2803-2810.
b) Pierini A.B., Rossi R.A., J.organomet.chem., 1978, 42, 144.
c) ibid, 1979, 44, 4667.
- [81] Hauptmann H., Walter W.F., J.A.C.S., 1955, 77, 4929.
- [82] Toshiki Nishino, Mitsuo Okada, Takamasa Kuroki, Toshihisa Watanabe, Yutaka .Nishiyama, and Noboru Sonoda J. org. Chem. 2002,67, 8696- 8698.
- [83] Hu, Xin Hua; Huang, Xian. Institute of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin, Peop. Rep. China. Chinese Chemical Letters (2000), 11(6), 473-474.
- [84] David J.Procter; J. chem. soc., Perkin Trans. 1, 2001, 335- 353.
- [85] a) Takido, Toshio; Toriyama, Masaharu; Yamashita, Kentaro; Suwa, Tomoyuki; Seno, Manabu. Nihon University, Tokyo, Japan. Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements (2003), 178(2), 319-326.
b) David J.Procter; J. chem. soc., Perkin Trans. 11999, 641-667
- [86] Liu Chaomei, Zhu Yuqiu, Wu Qiuye and al; chinese journal of Modern Applied pharmacy, 1999, 06.
- [87] a) Kazuo Yanada, Teysuro Fujita, and Reiko Yanada, Synlett, September 1998, 971.
b) Kang S I; Spears C P **Structure-activity studies on organoselenium alkylating agents.** JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (1990 Jan), 79(1), 57-62.
- [88] Woods J A; Hadfield J A; McGown A T; Fox B W **Bioactivity and molecular modelling of diphenylsulfides and diphenylselenides.** BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY (1993 Nov), 1(5), 333-40.

- [89]** Andersson, Carl Magnus; Hallberg, Anders; Linden, Margareta; Brattsand, Ralph; Moldeus, Peter; Cotgreave, Ian. Dep. Med. Chem., Astra Draco AB, Lund, Swed. *Free Radical Biology & Medicine* (1994), 16(1), 17-28.
- [90]** a) Friedel, C.; Crafts, J.M. *Compt. Rend.*, 1877, 84, 1450.
 b) Olah, G.A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*; Wiley Interscience : New York, 1964; Vol.3.
 c) J.D.; Elliott, J.D. *Tetrahedron Lett.* 1989 ; 30 ; 6849.
 d) Olah, G.A.; Kobayashi, S. *J. Am.Chem. Soc.* 1970, 92,6369.
- [91]** a) Carey, F.A.; Sundberg, R. J. *Advanced organic Chemistry. Part a: Structures and Mecanismos*; Book News, 2002; p 570.
 b) House, H.O. *Modern Synthetic Reaction*, 2nd ed.; W.A. Benjamin: California, 1972, pp 797- 819.
- [92a-f]** a) M. CROISY-DELCE1Y'. , JACQUIGNOeNt N. P. Buu HOI. *Bull. Soc. Chim.* 1084 (1972).
 b) P. H. GORE. *Chem. Rev.* **55**, 260 (1955).
 c) P. H. GORE. *DOIS* Friedel-Crafts and related reactions. Vol. 3. *Eclite'pur.G.*
 d) A. Olah. J. Wiley and Sons, N.Y. 1964. pp. 75, 266.
 e) P. H. GOREa nd C. K. THADANJI. *Chern. Soc.* 1729 (1966).
 f) P. H. GORE. *J. Org. Chem.* **22**, 135 (1957).
- [93a-c]** a) E. G. E. HAWKINS. *J. Chem. Soc.* 3856 (1957).
 b) H. C. BROWNe t J. D. BRADYJ. *Am. Chem. Soc.* 74,3570 (1952);
 c) H. C. BROWNe t L. M. STOCK J. *Am.Chem. Soc.* **79**, 1421 (1957).
- [94a-c]** a) K. SHISHIDeOt G. ISHIDAJ. . *Am. Chem. Soc.* **70**, 1289 (1948)
 b) P. DE BRUYNC. *R. Acad. Sci.* **228**, 1809 (1949).
 c) L. VAN HOVE. *Bull. SOC. Chim. Belge* **66**, 413 (1957).
- [95a,b]** a) C. L. HEWEIT. *J. Chem. Soc.* 293 (1940).
 b) P. H. GOREe t J. A. HOSKINSJ. . *Chem. Soc.* 3347 (1971).
- [96]** Jacobsen, N.E.; Bartlett, P.A. *J.Am.Chem.soc.* 1981, 103, 654.
- [97a-c]** a) Atherton, F.R.; Hassal, C.H.; Lambert, R.W. *J.Med. Chem.* 1986, 29, 29.
 b) Wiemer, D.F. *tetrahedron* 1997, 53, 16609
 c) Engel, R. *Chem.Rev.* 1977,77, 349.
- [98]** AZEMA, L. Baron, R.; Ladame, S. *Current Enzyme Inhibition* 2006, 2, 61.

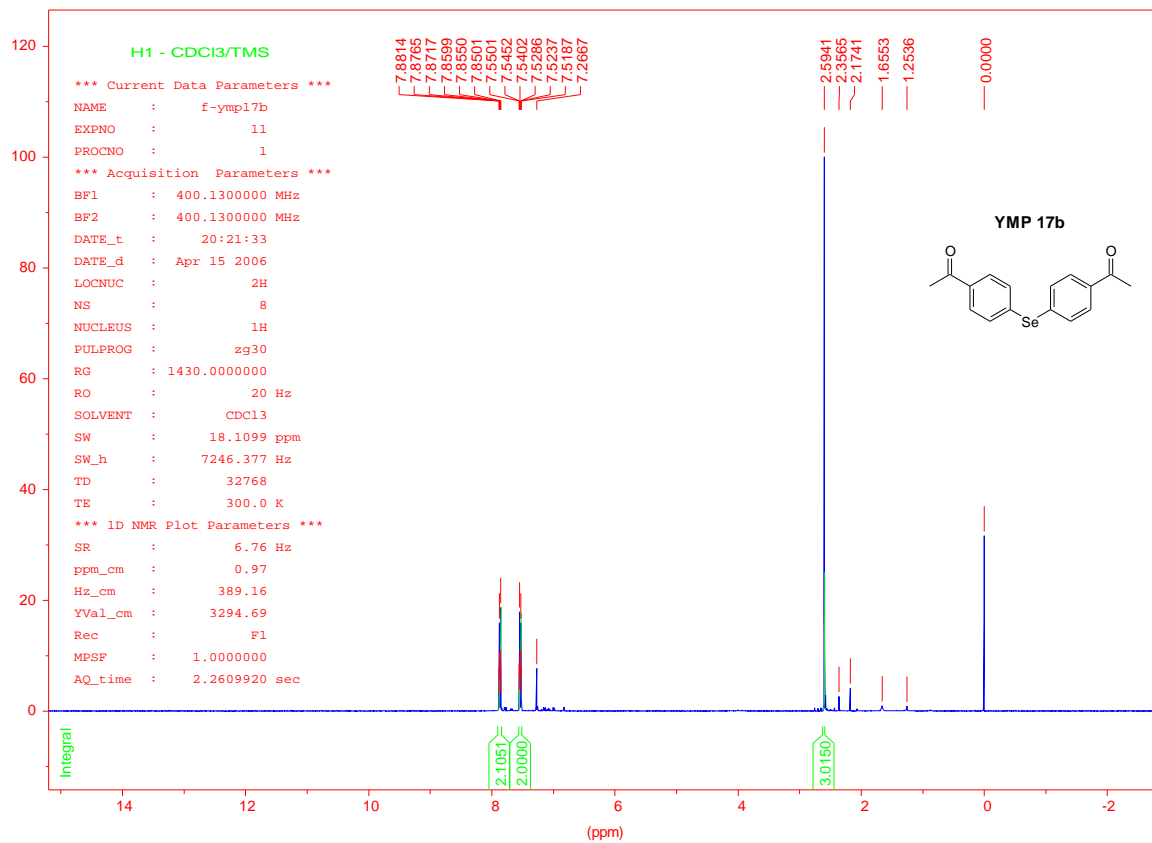
- [99]** a) HWE Leopold Horner; Hoffmann, H. M. R. ; Wippel, H. G. *Jujubes*. **1958**, 91, 61-63.
- b) Horner, L.; Hoffmann, H. M. R. ; Wippel, H. G. ; Klahre, G. *Jujubes*. **1959**, 92, 2499-2505.
- c) Wadsworth, W. S., Jr. ; Emmons, W. D. *J. AM. Chim. Soc.* **1961**, 83, 1733
- d) Wadsworth, W. S., Jr. ; Emmons, W. D. *Synthèses organiques*, Coll. Vol. 5, p.547 (1973) ; Vol. 45, p.44 (1965).
- e) Wadsworth, W. S., Jr. *Org. Réagissez*. **1977**, 25, 73-253. (Revue)
- [100a-c]** a) Mata, E.G.; Thomas, E.J. *J.Chem.Soc. Perkin trans I*, 1995, 785.
- b) Salladié, g.; Wilb, N.; Bauder, C. *J.Org.Chem.* 1999, 64, 5447.
- c) Gosselin, F.; Lubell, W.D.;*J.Org.Chem.* 2000,65,2163.
- [101]** a) Coppola,G.M. *Synthesis* 1988,81.
- b) Vasse, J.L.; Goumain, S. ; Levacher, V. ; Dupas, G. ; Quéguiner, G. ; Bourguignon, J. *Tetrahedron Letters* 2001, 42, 1871.
- [102]** Attanassi, O.A.;Filippone, P. ; Giovagnolli, D. ; Mei, A. *Synthesis* 1994, 181.
- [103]** Almirante, N.; Beniechio, A.; Cerri, A.; Fedrizzi, G.; Marazzi, G.; Santagostino, M. *Synlett* 1999,299.
- [104]** Hsia, Y.; Rivera, N.R.; yasuda, N.; Hughes, D.L.; Reider, P.J. *Org. Lett.*2001, 3, 1101.
- [105]** Jachs, T.E.; Nibbe, H.; Wiemer, D.F. *J.Org.Chem.* 1993, 58, 4584.
- [106]** Ranu, B.C.; Samanta, S.; Hajra, A. *J.Org.Chem.* 2001, 66, 7519
- [107]** Verbicky, C.A.; Zercher, C.K. *J.Org.Chem.*, 2000, 65, 5615
- [108]** Wilson, K. R.; Pincock, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 1474
- [109a-c]** a) Adams, R.; Yuan, H.C. *Chem. Rev.* 1933, 33, 261.
- b) Eliel, E.L.; Wilen, S.H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Ed. Wiley & Sons: New York, 1994, pp. 1142-1148.
- c) Bringmann, G.; Price Mortimer, A.J.; Keller, P.A.; Gresser, M.J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 5384
- [110]** Arbuzov, B.A. *Pure Appl.Chem.* 1964, 9, 307
- [111]** Koh, Y.J.; Oh, D.Y. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 2147
- [112]**. Narkunan, K.; Nagarajan, M.; *J.Org.Chem.* 1994, 59, 6386.
- [113a,b]** a)Revue générale sur la synthèse asymétrique : a) Clayden, J.; Greeves, N. ; Warren, S. ; Wothers, P. *Chimie Organique*, Ed. De Boeck, **2002**, Chap.45 : Synthèse asymétrique, pp. 1219-1243.

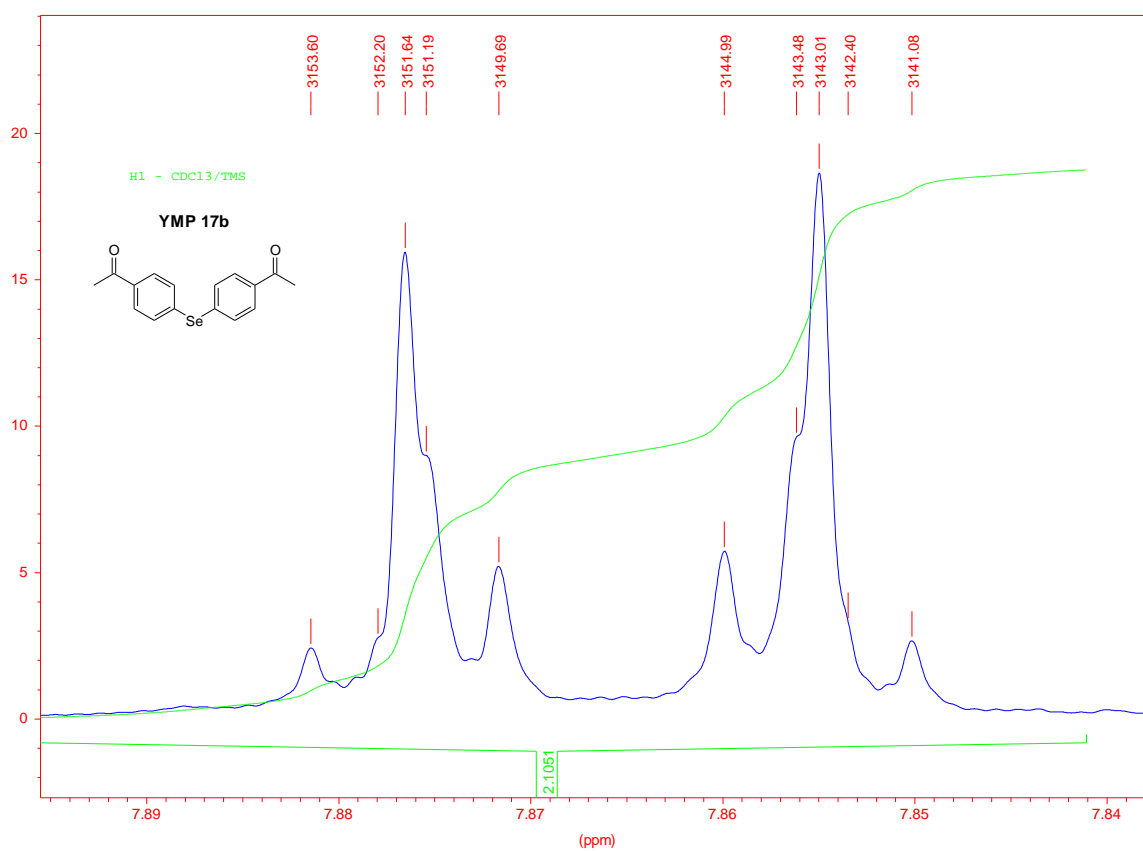
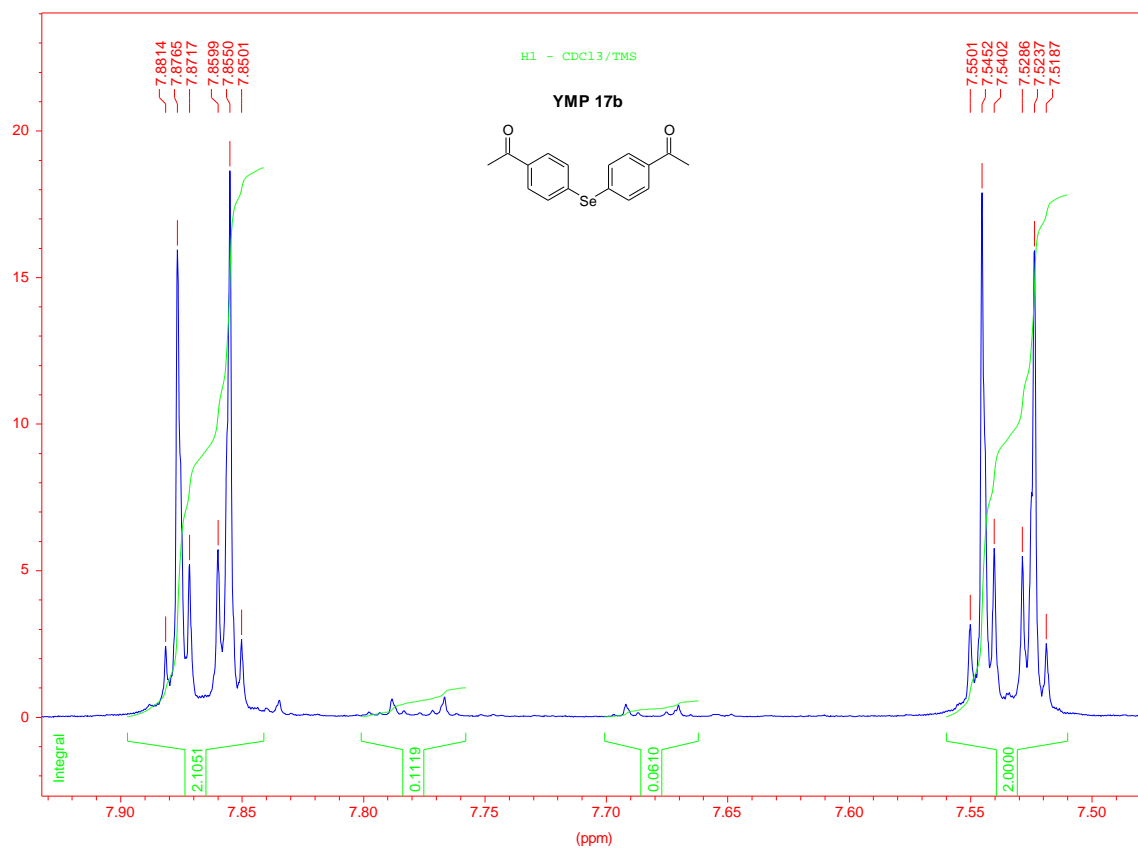
- b) Kagan, H.B. *L'actualité chimique*, **2003**, 11-12, 10-14.
- [114a,b]** a) Hammond, G.B.; Calogeropoulou, T.; Wiemer, D.F. *Tetrahedron Lett.* 1986, 4265.
- b) Calogeropoulou, T.; Hammond, G.B.; Wiemer, D.F. *J.Org.Chem.* 1987, 52, 4187.
- [115]** H.M.Colquhoun, D.J.Thopson, H.V. Twigg, *Carbonylation*, Plenum Press, New York and London 1991.
- [116]** Mislow, K. *Angew. Chem.* 1958, 70, 68
- [117]** a) Structure: Adams, R. ; Morris, R.C. ; Butterbaugh, D.J. ; Kirkpatrick, E.C. *J. Am. Chem. Soc.* 1938, 60, 2191.
- b) Synthèse énantiosélective: Meyers, A.I.; Willemsen, J.J. *Chem. Commun.* 1997, 1573
- [118]** a) Structure : Kupchan, S.M.; Britton, R.W.; Ziegler, M.F.; Gilmore, C.J.; Restivo, R.J.; Bryan, R.F. *J. Am.Chem. Soc.* 1973, 95, 1335.
- b) Synthèse énantiosélective: Robin, J. P.; Gringore, O. ; Brown, E. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2709.
- [119]** Brunel, J.M. *Chem. Rev.* 2005, 105, 857
- [120]** Neumueller, Bernhard; Dehnicke, Kurt. *Fachbereich Chem. der Philipps- Univ., Marburg, Germany. Zeitschrift fuer Anorganische und Allgemeine Chemie* (2006), 632(1), 30-33.
- [121]** Leicester H.M., O.S., 1943, *Coll. Vol. 2*, 238.

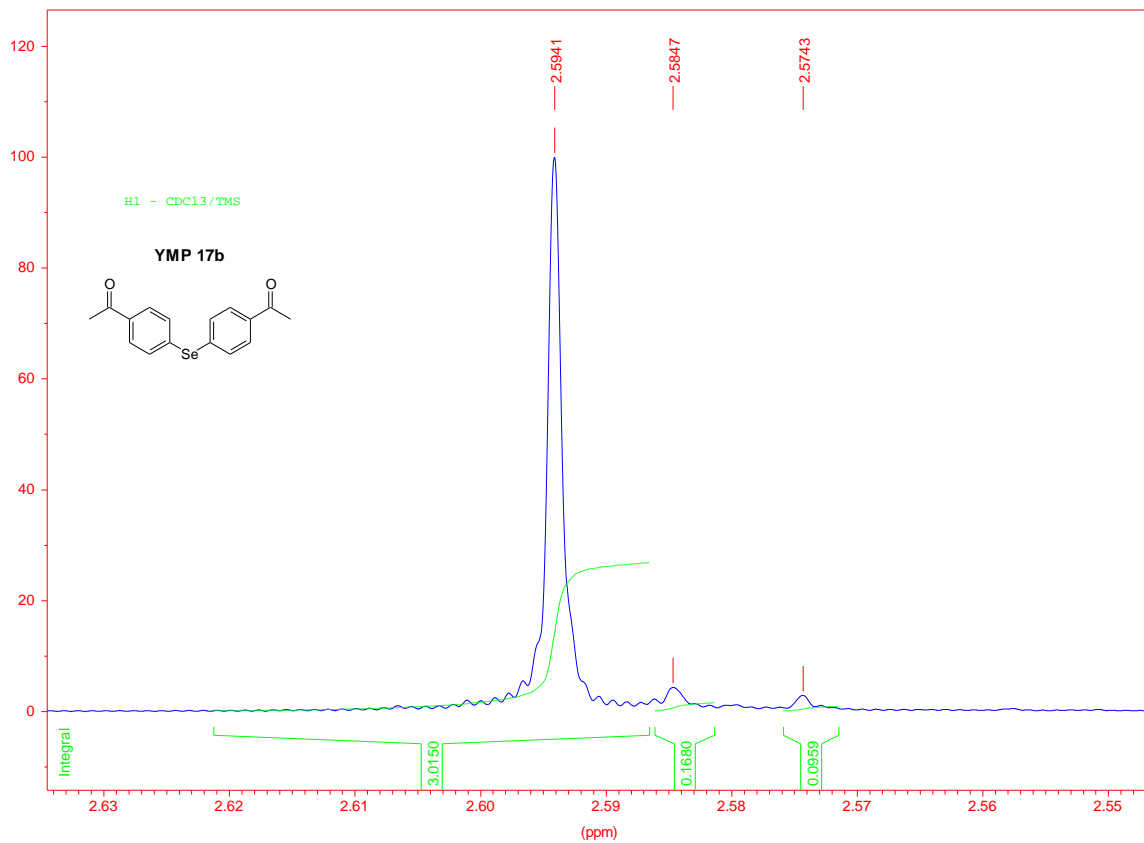
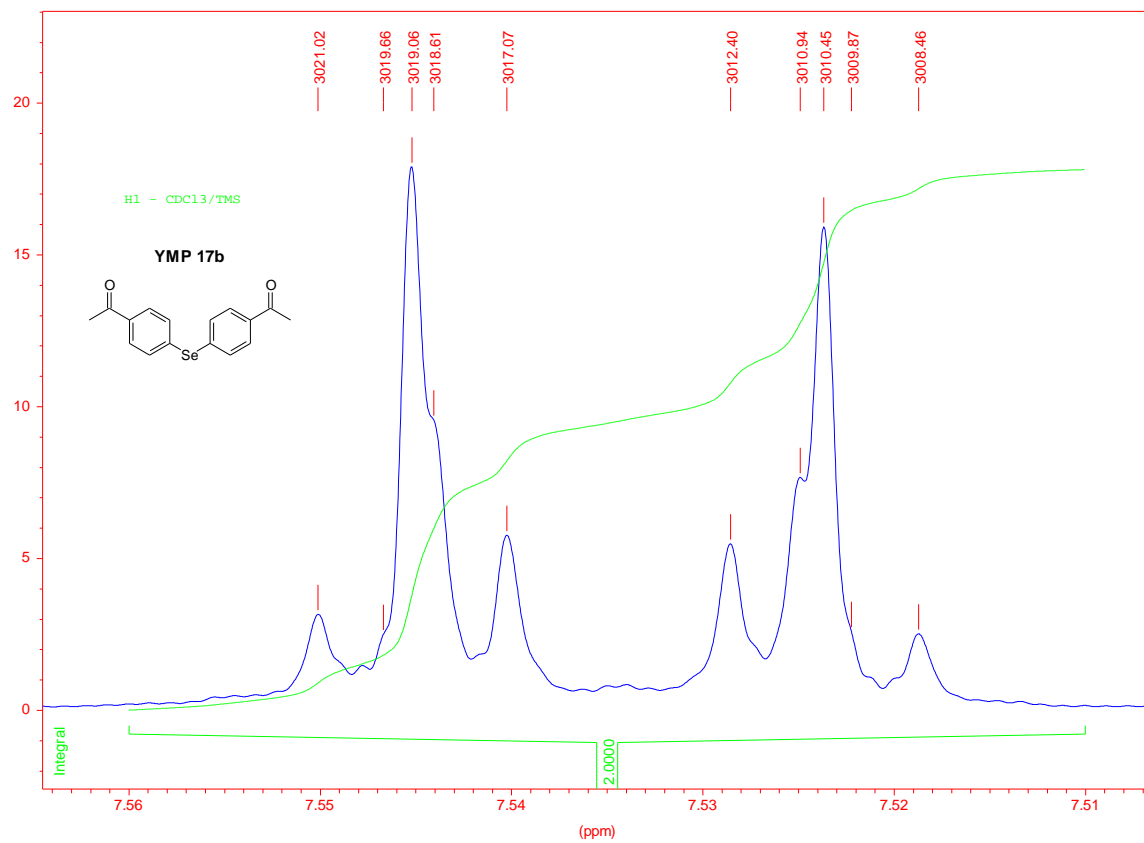
ANNEXE

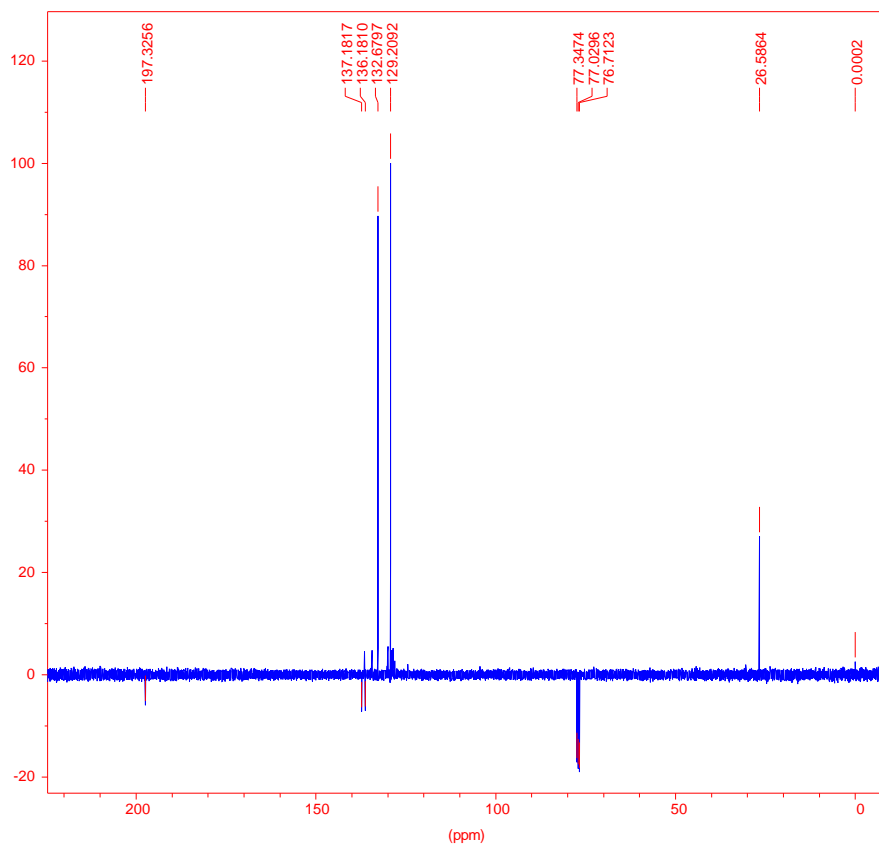


3a



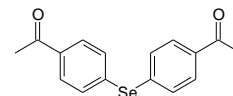






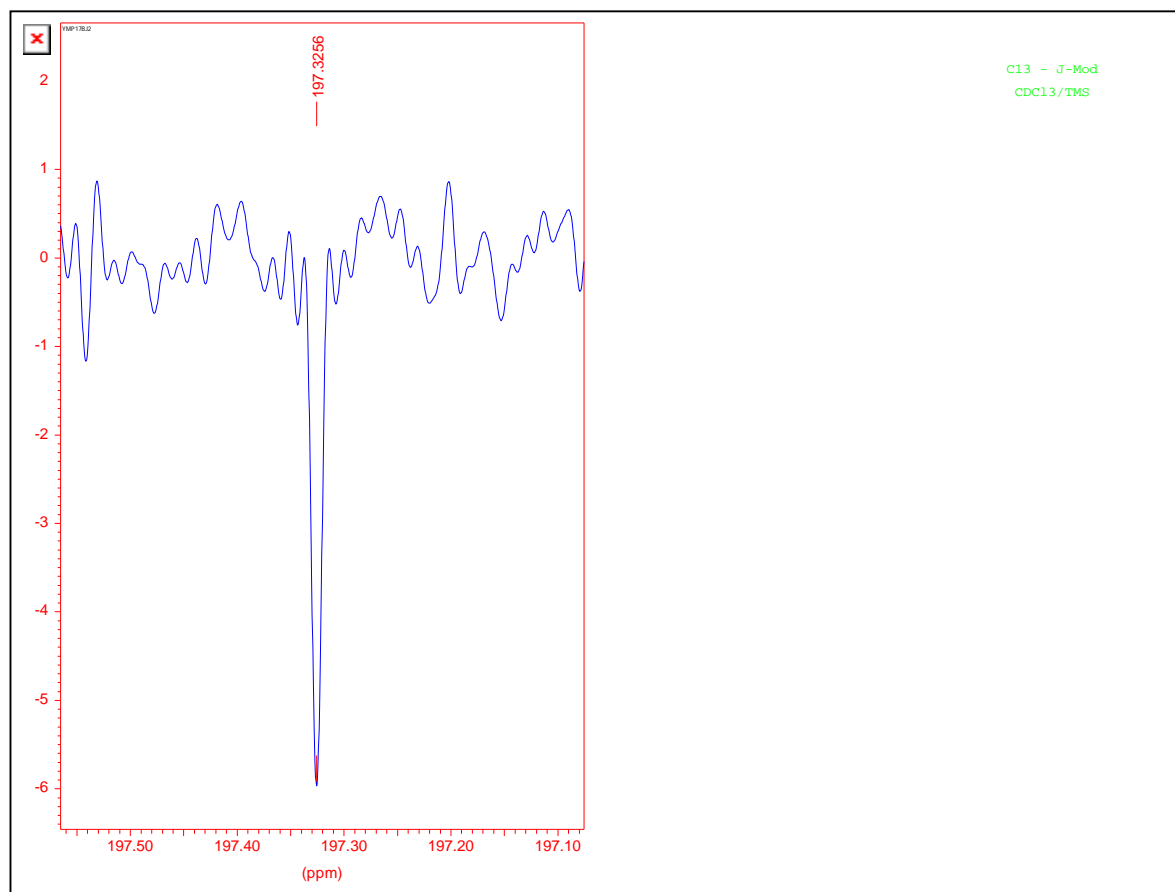
C13 - J-Mod
CDCl3/TMS

YMP 17b

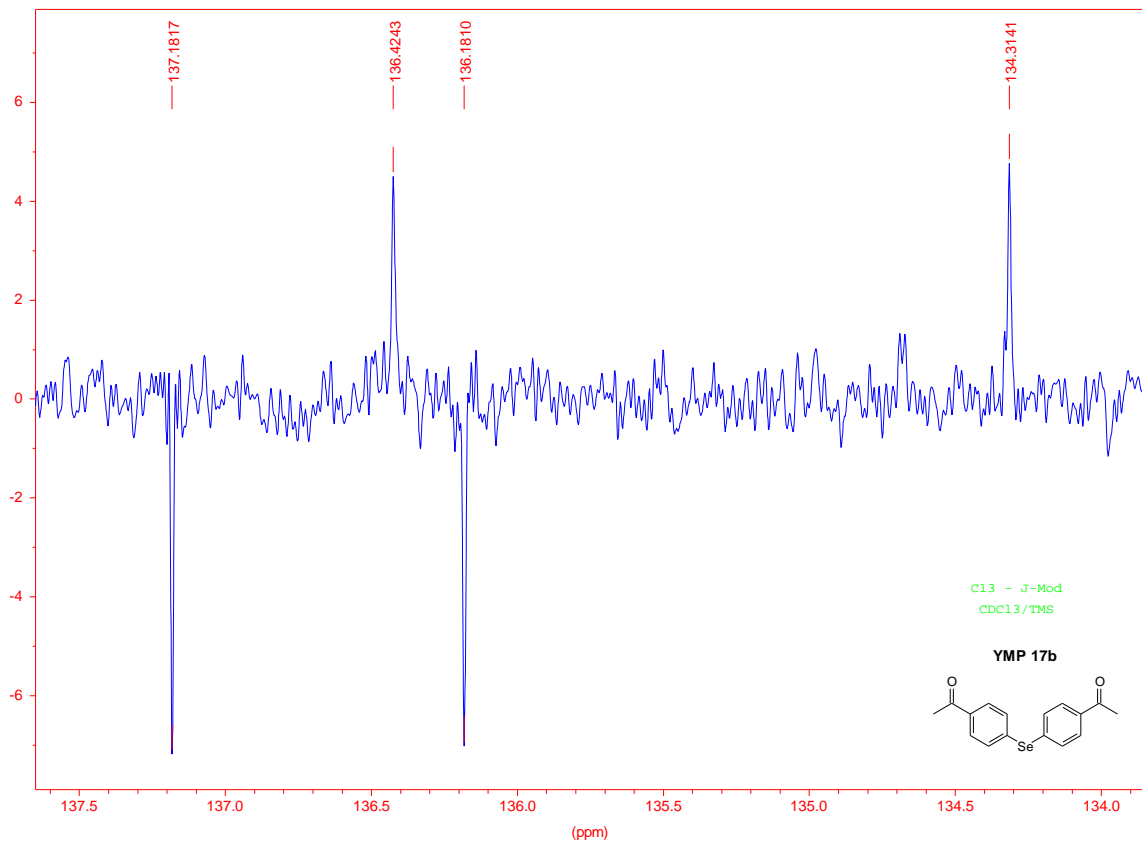
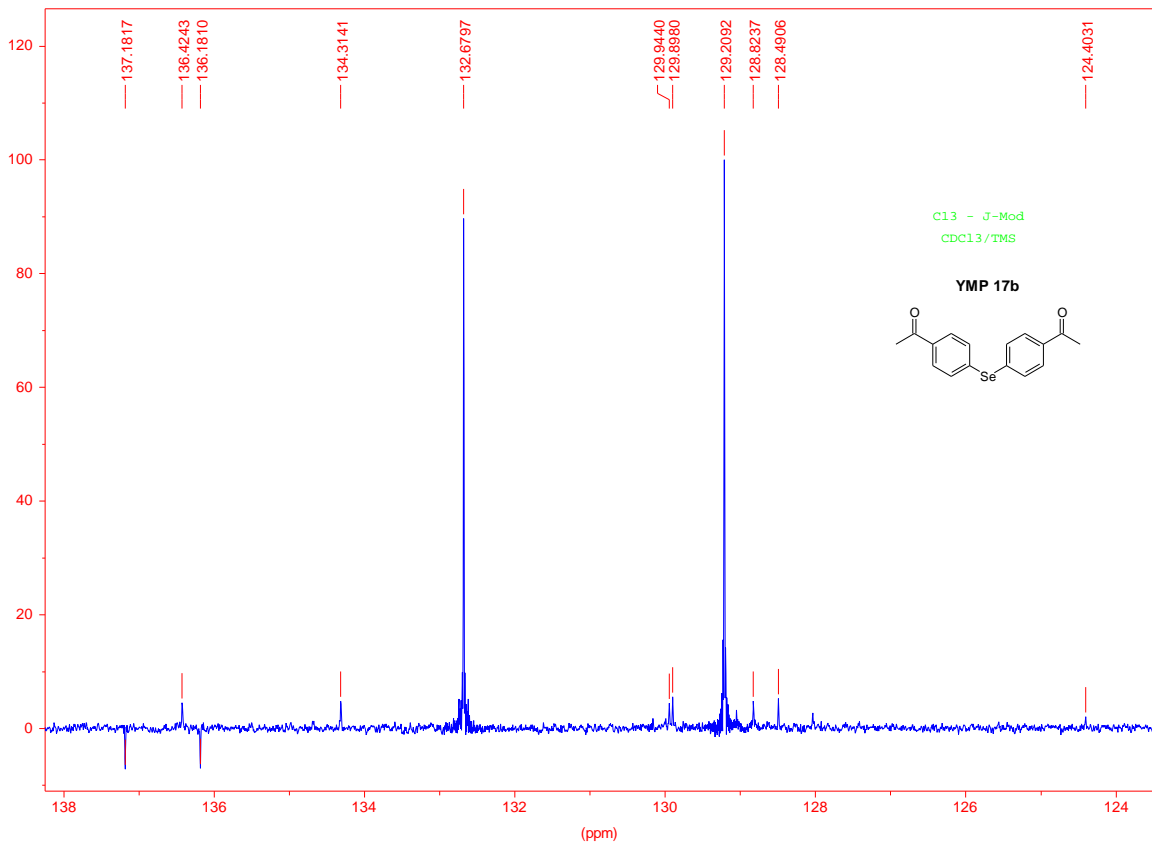


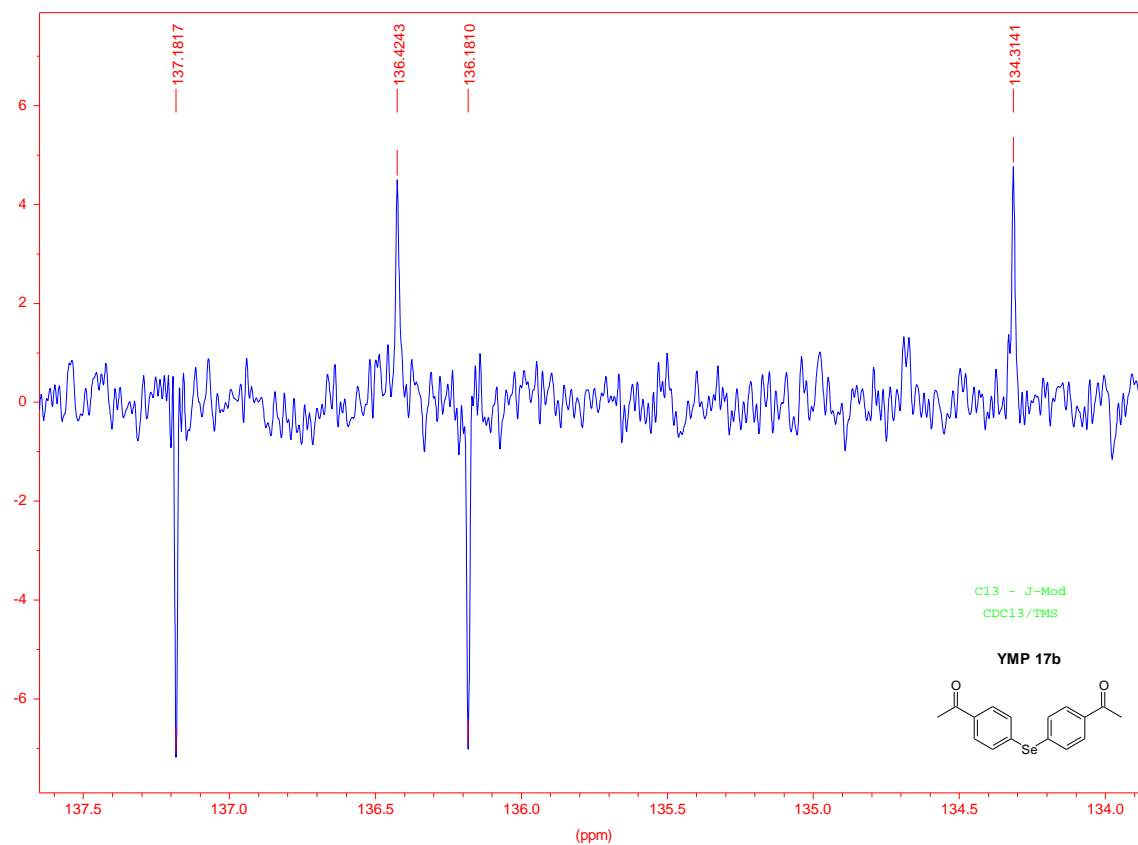
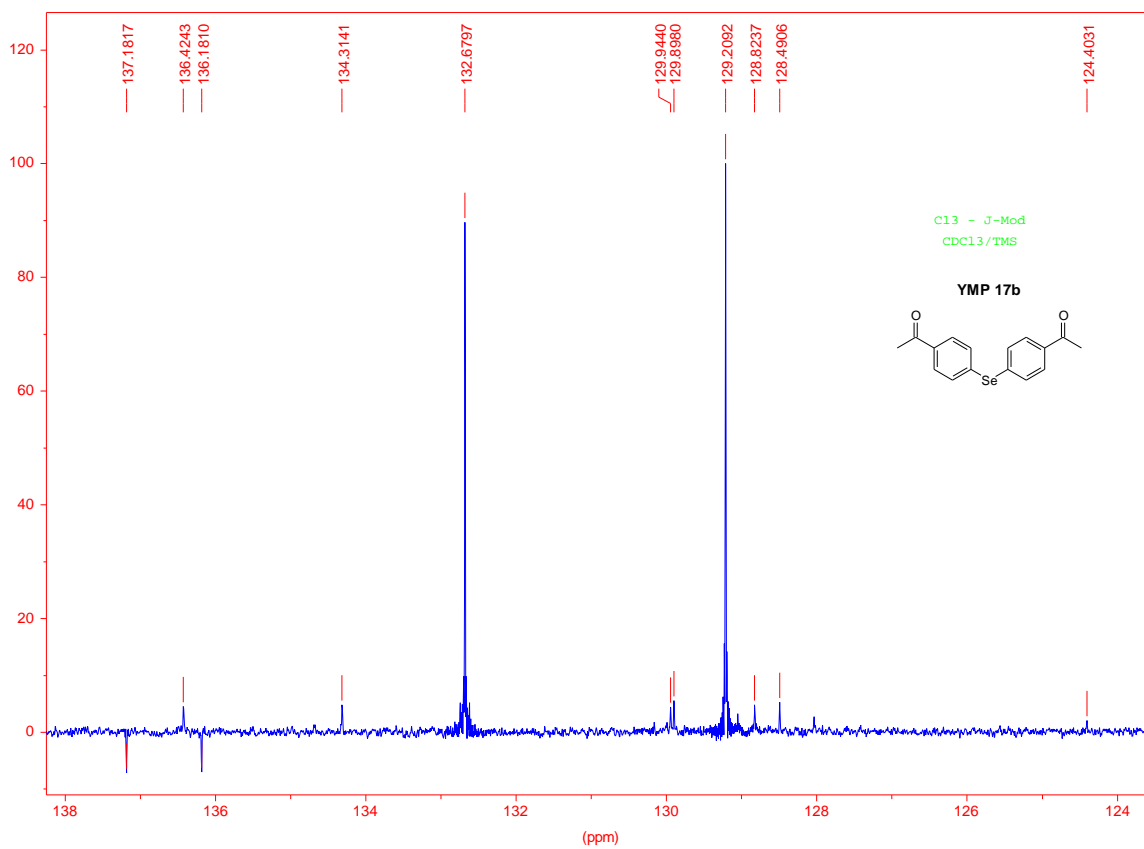
```

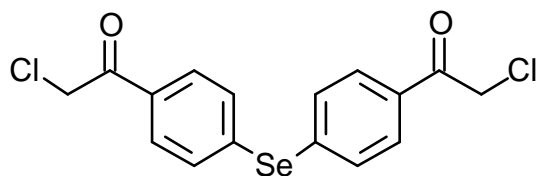
*** Current Data Parameters ***
NAME      : f-ymp17b
EXPNO    : 10
PROCNO   : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1      : 100.6127290 MHz
BF2      : 400.1300000 MHz
DATE_t   : 20:20:07
DATE_d   : Apr 15 2006
LOCNUC   : 2H
NS       : 1024
NUCLEUS  : 13C
PULPROG  : jmod
RG       : 32768.0000000
RO       : 20 Hz
SOLVENT  : CDCl3
SW       : 236.6192 ppm
SW_h     : 23809.524 Hz
TD       : 32768
TE       : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR       : 41.83 Hz
ppm_cm  : 12.55
Hz_cm   : 1262.20
YVal_cm : 18310.35
Rec      : F1
MPSF    : 1.0000000
AQ_time  : 0.6881280 sec
  
```



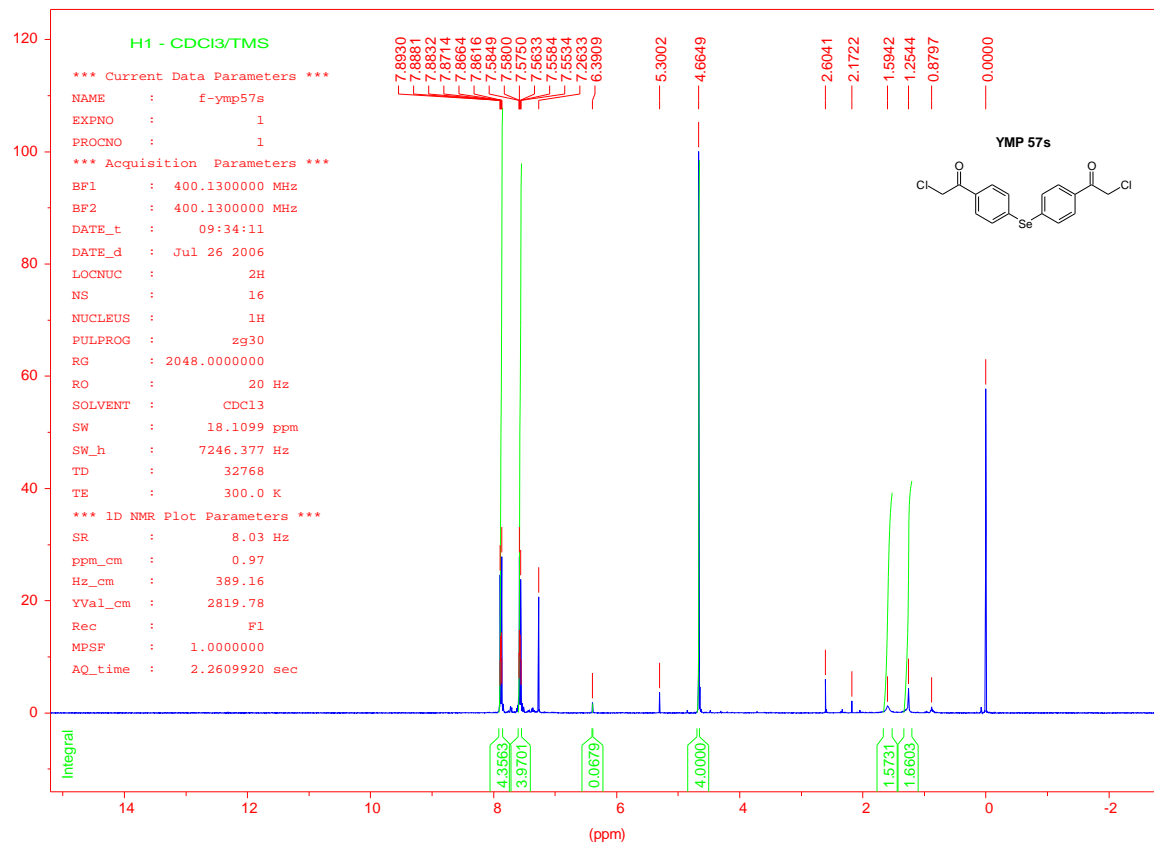
C13 - J-Mod
CDCl3/TMS

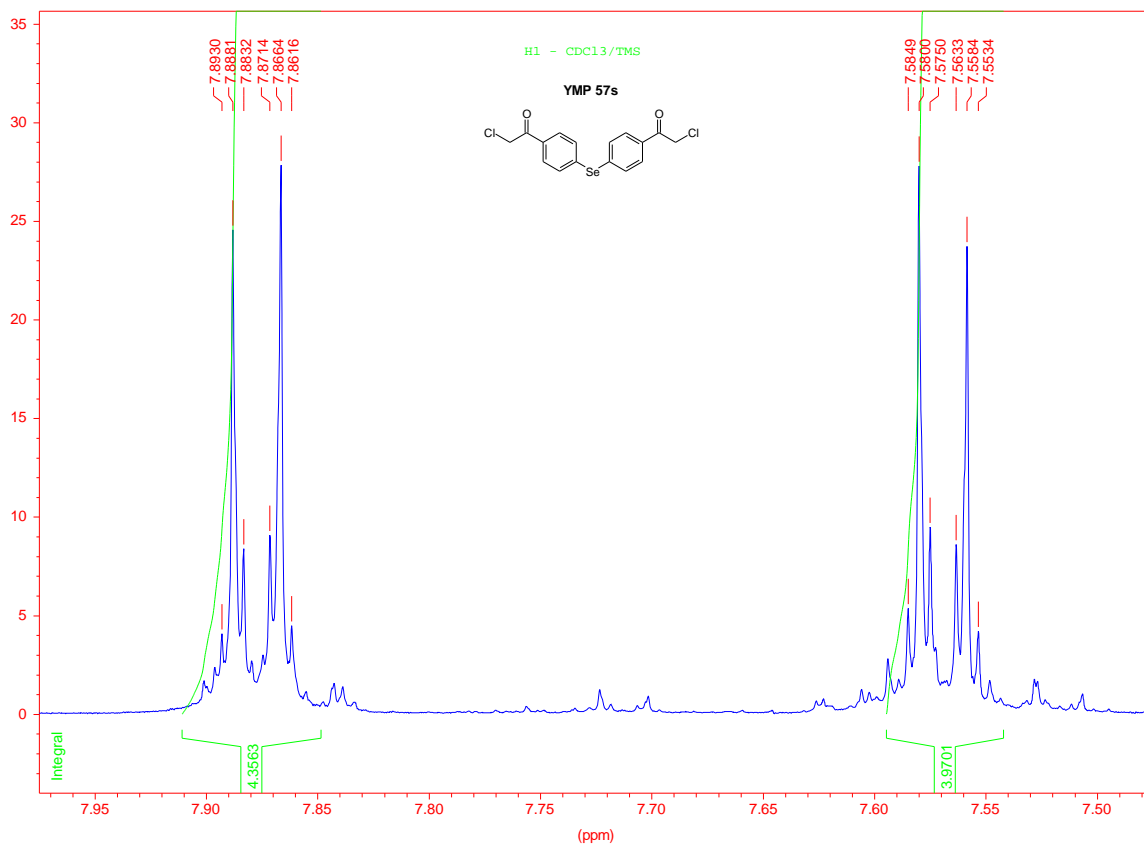


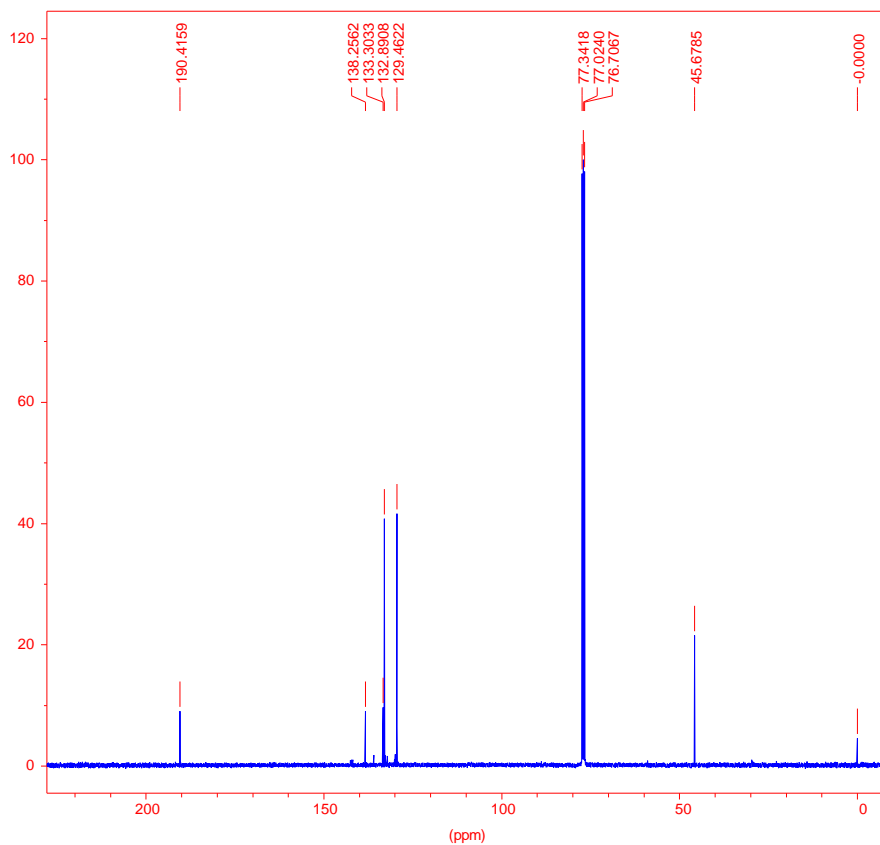




3e

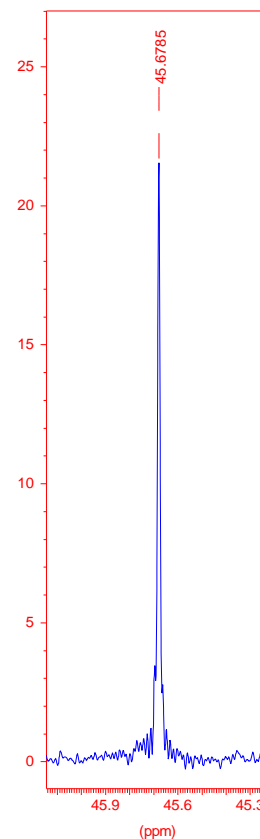
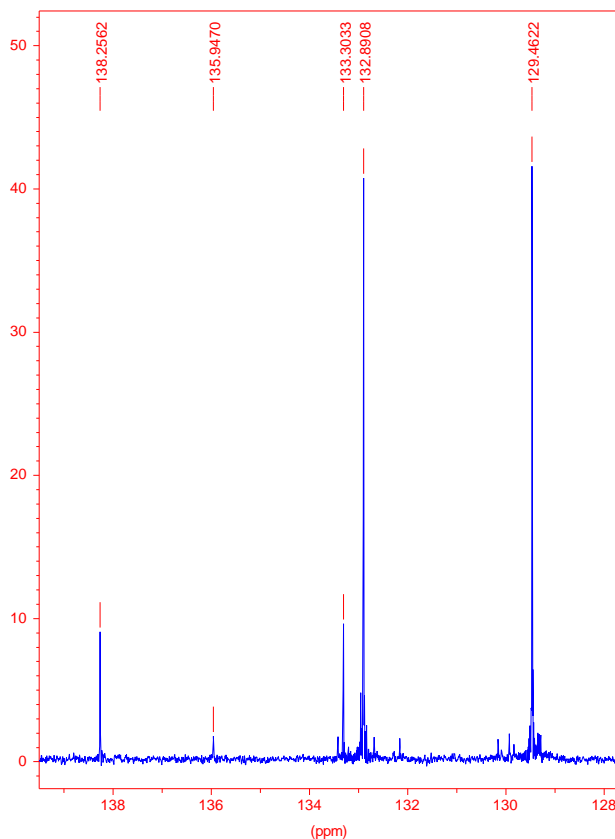
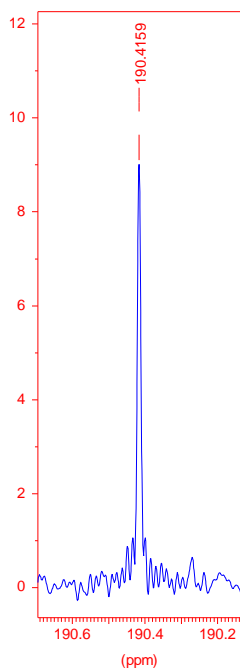
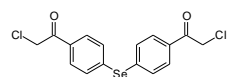


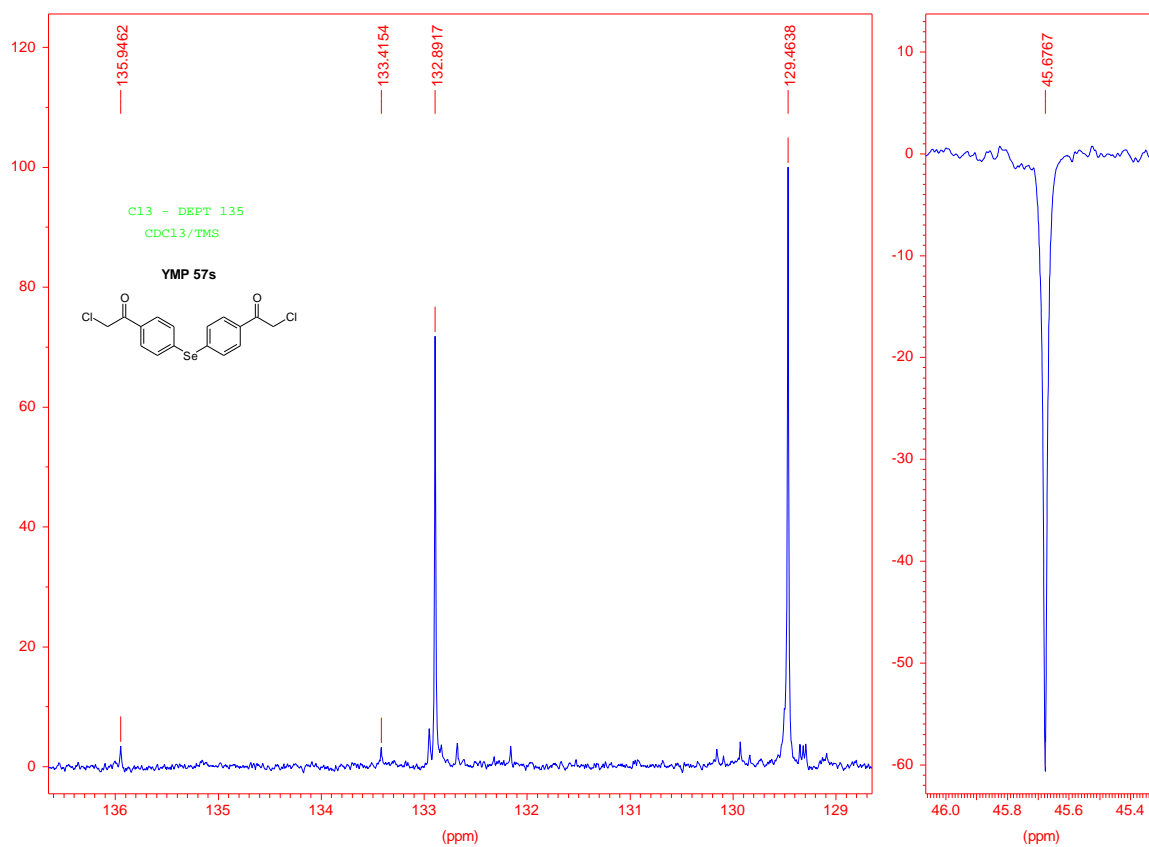
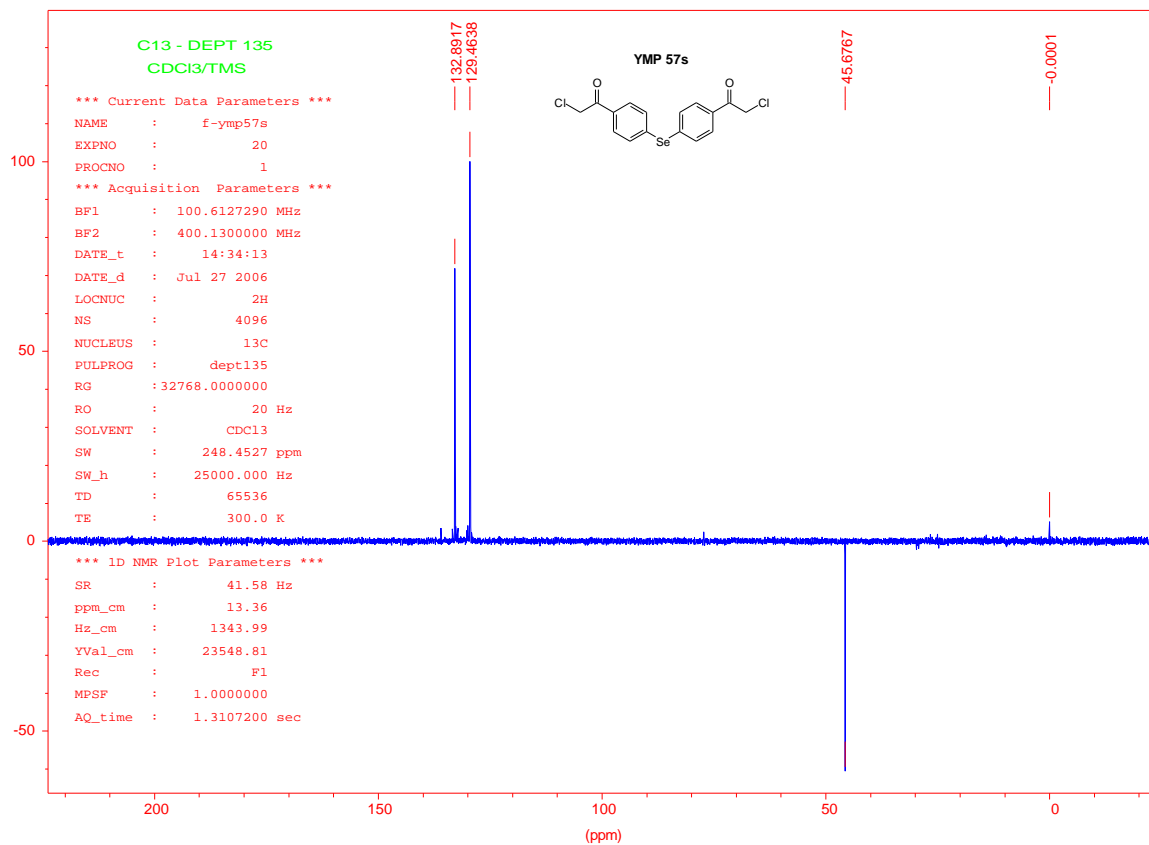


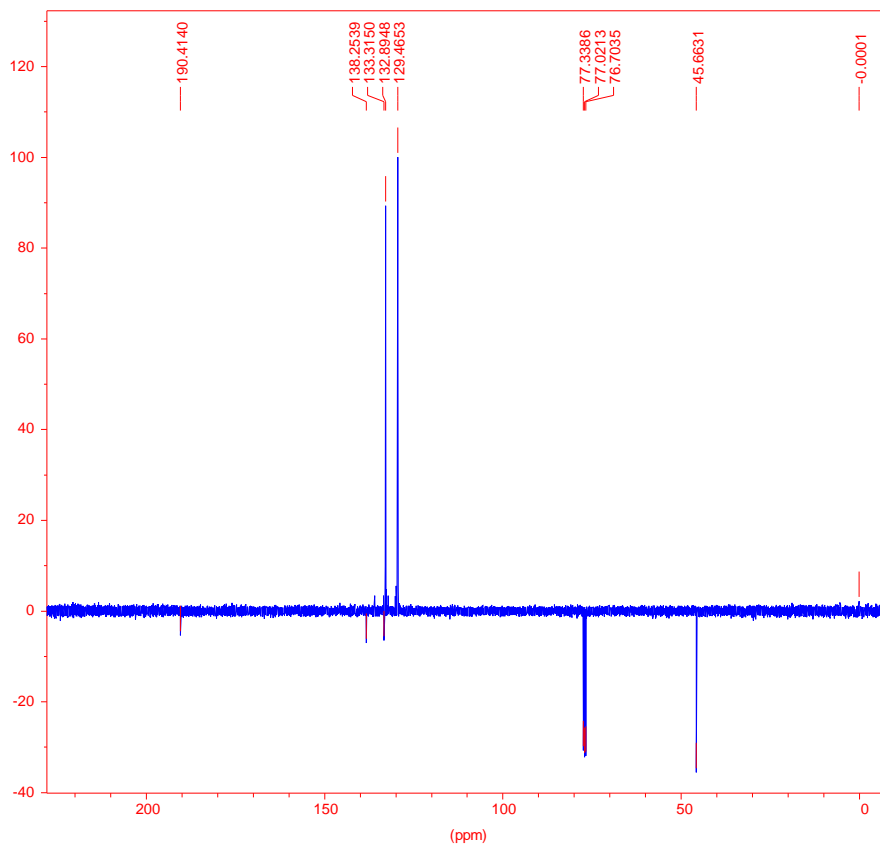


**C13 - DÚc. total H1
CDCl3/TMS**

YMP 57s

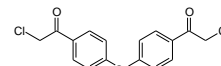






C13 - J-Mod
CDCl₃/TMS

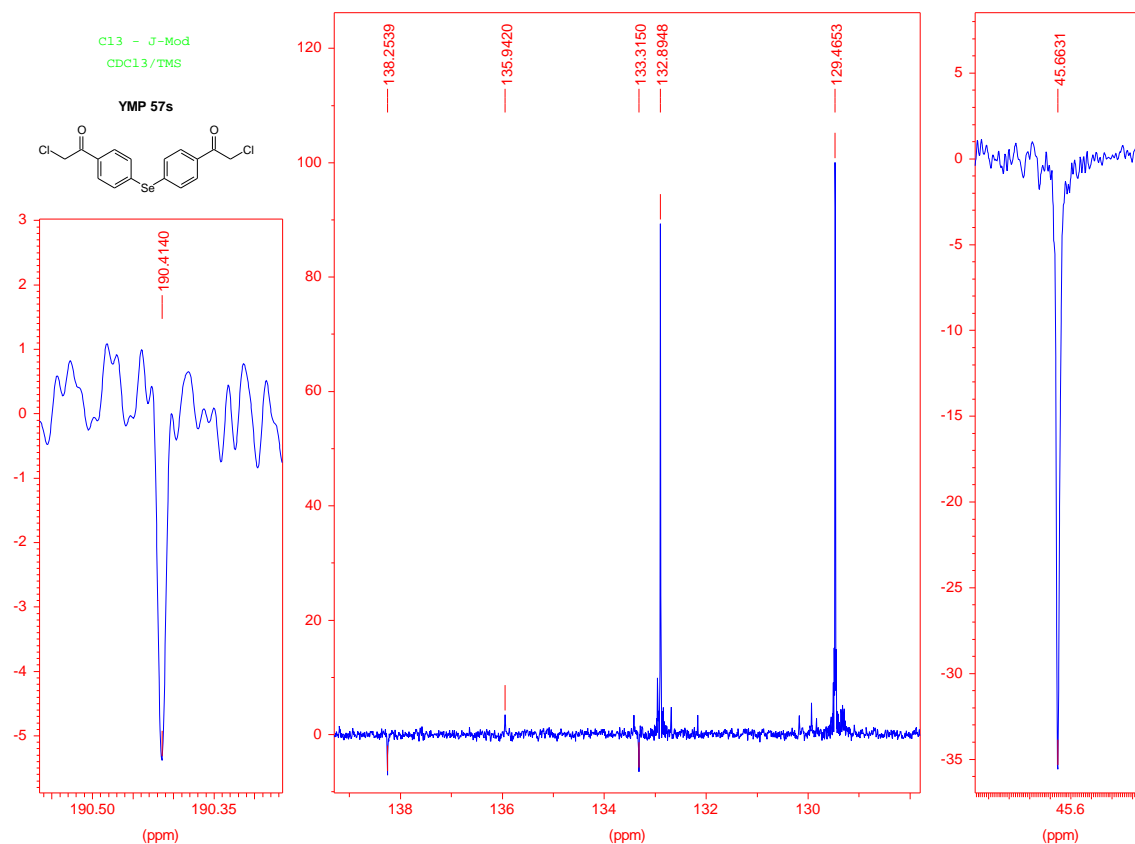
YMP 57s



```

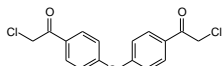
*** Current Data Parameters ***
NAME      : f-ymp57s
EXPNO    : 2
PROCNO   : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1      : 100.6127290 MHz
BF2      : 400.1300000 MHz
DATE_t   : 10:48:50
DATE_d   : Jul 26 2006
LOCNUC   : 2H
NS       : 2216
NUCLEUS  : 13C
PULPROG  : jmod
RG       : 32768.0000000
RO       : 20 Hz
SOLVENT  : CDCl3
SW       : 236.6192 ppm
SW_h     : 23809.524 Hz
TD       : 32768
TE       : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR       : 41.22 Hz
ppm_cm  : 12.72
Hz_cm   : 1280.00
YVal_cm : 29012.63
Rec      : F1
MPSF    : 1.0000000
AQ_time  : 0.6881280 sec

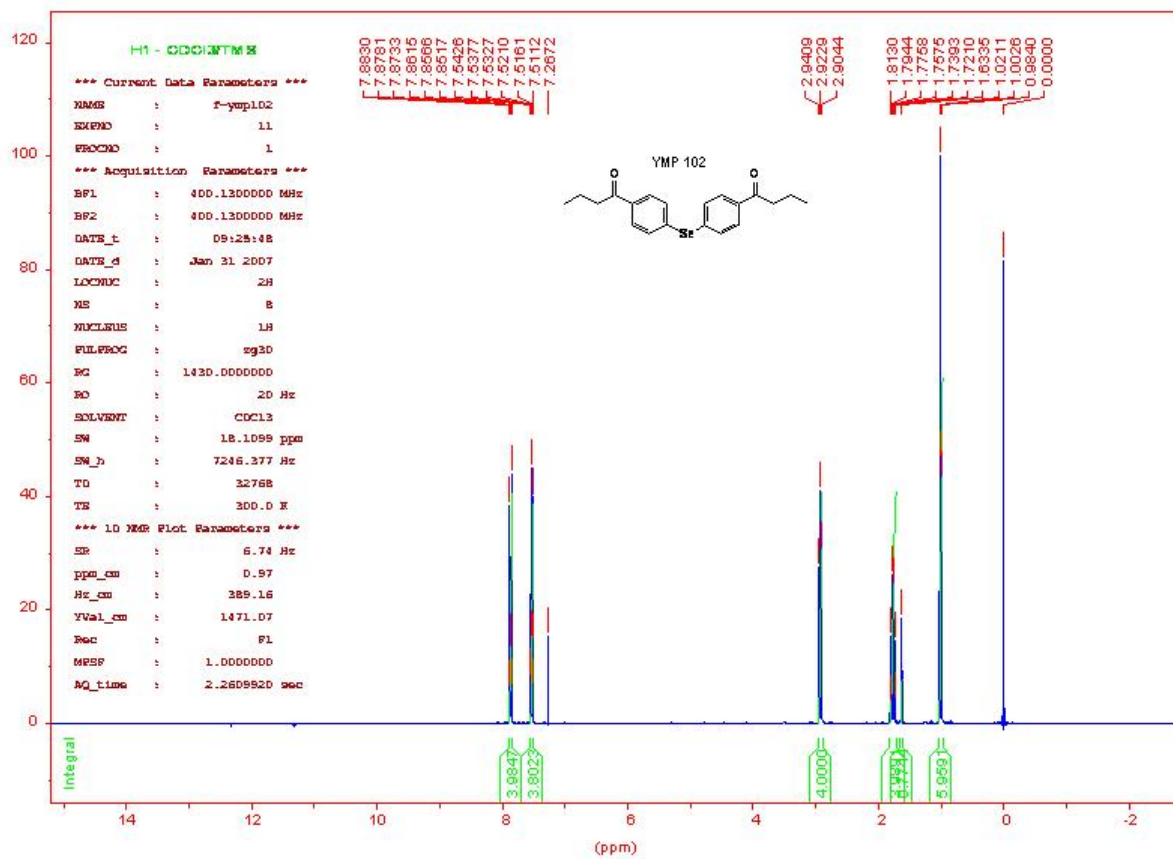
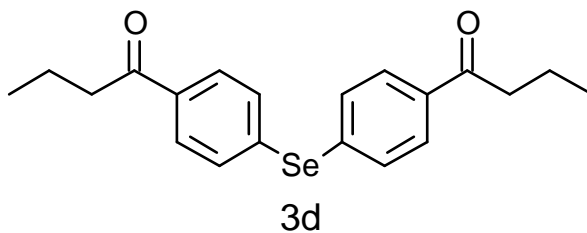
```

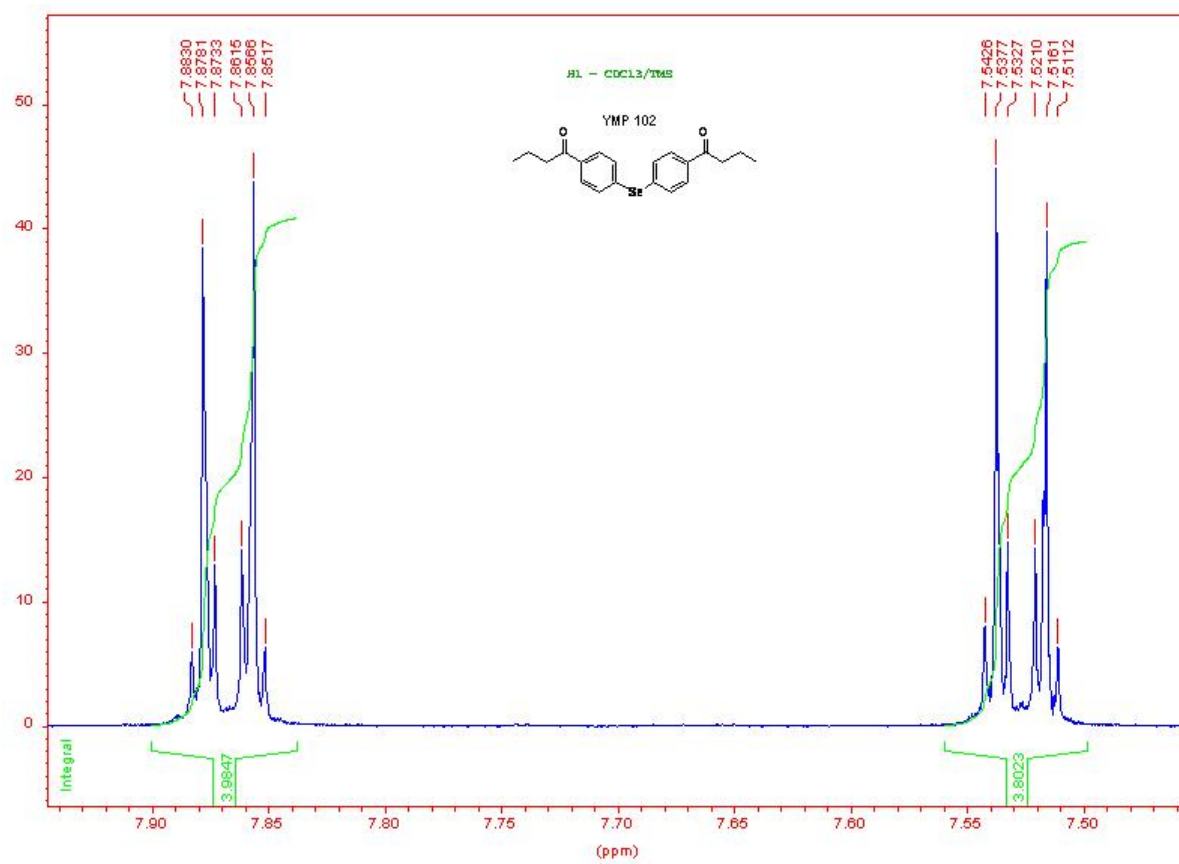


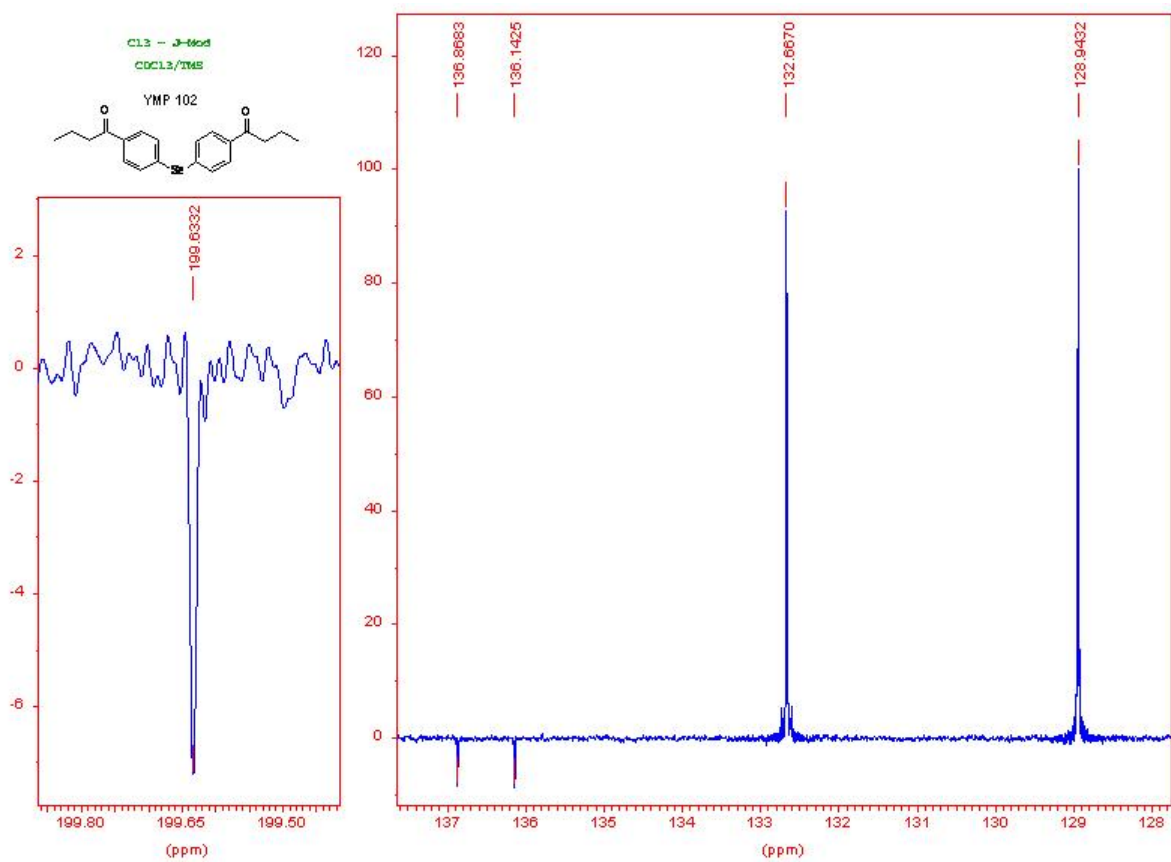
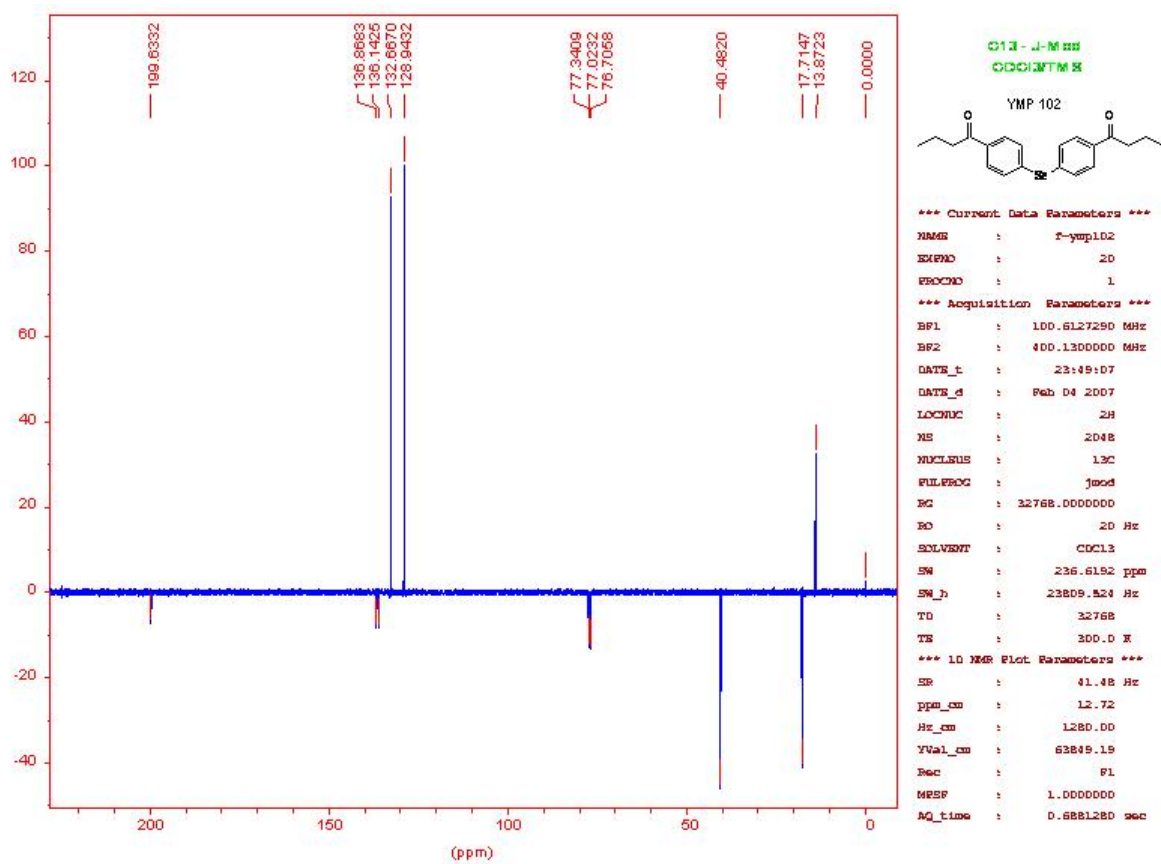
C13 - J-Mod
CDCl₃/TMS

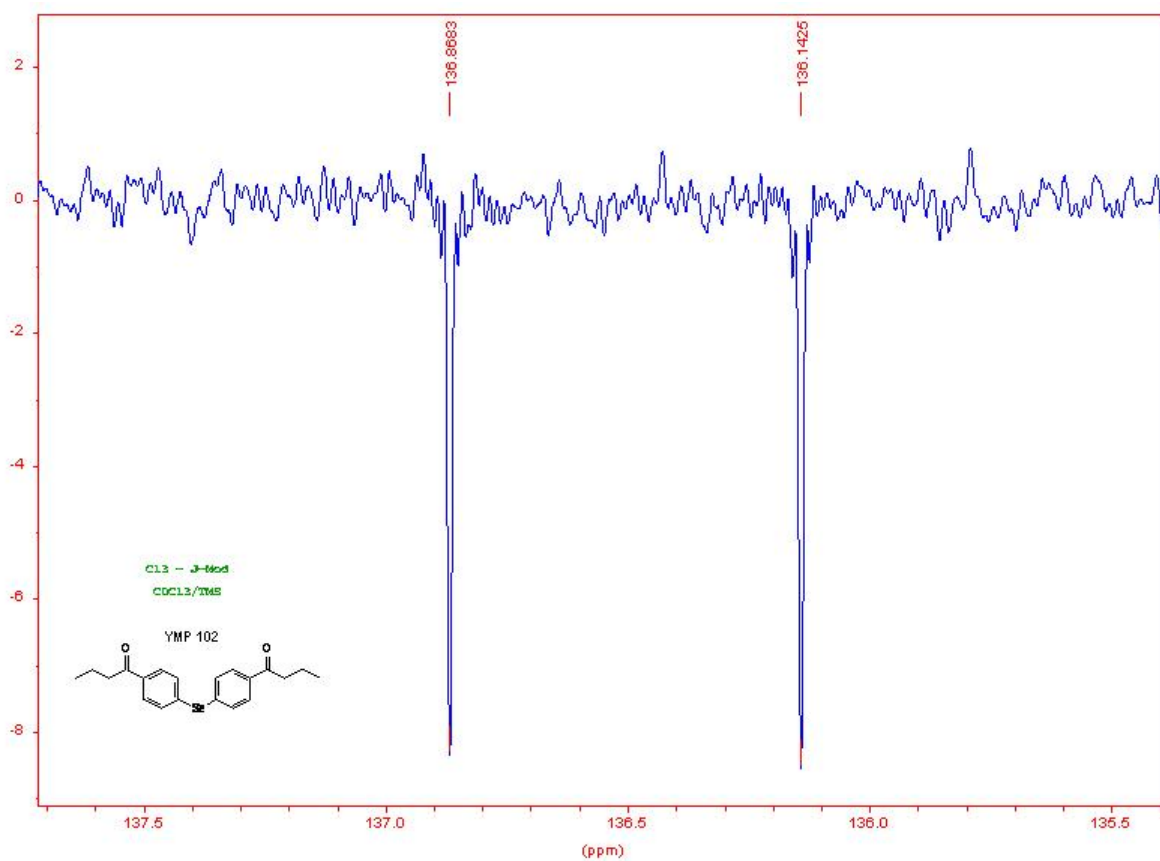
YMP 57s

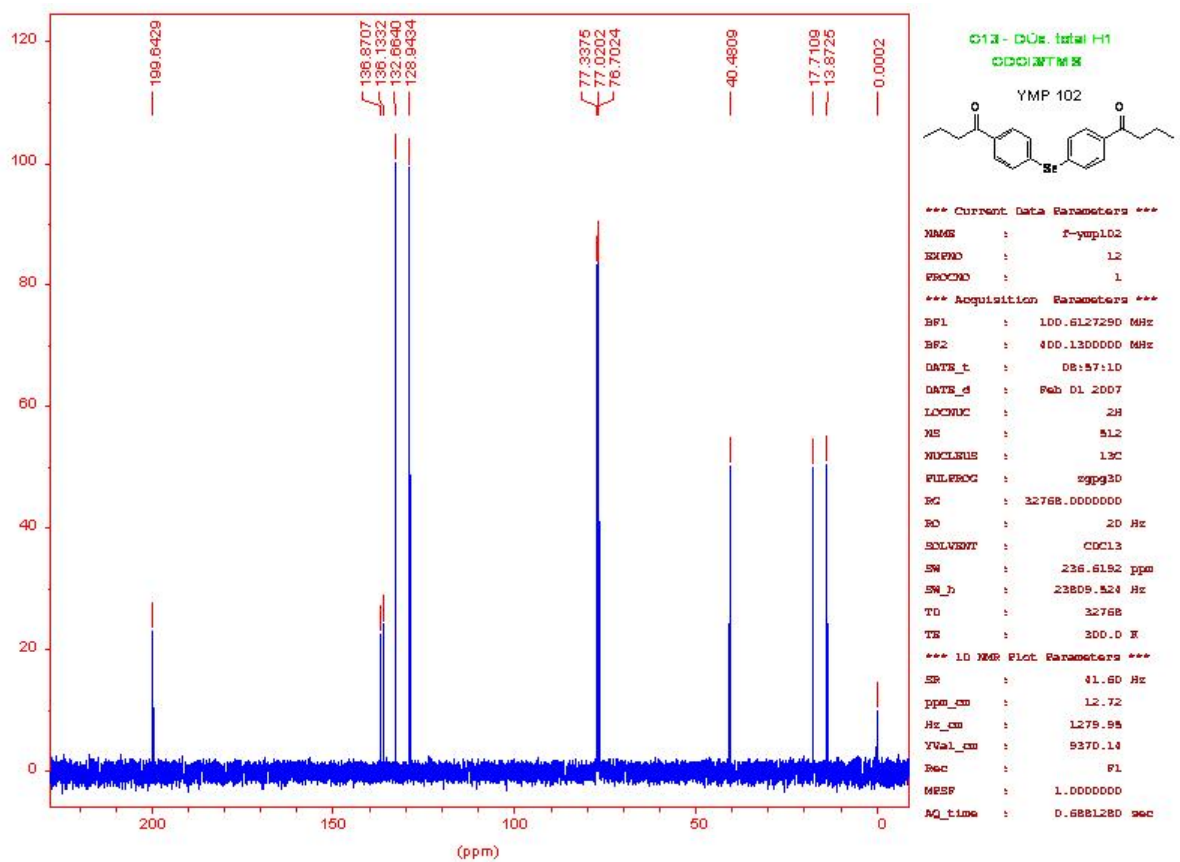
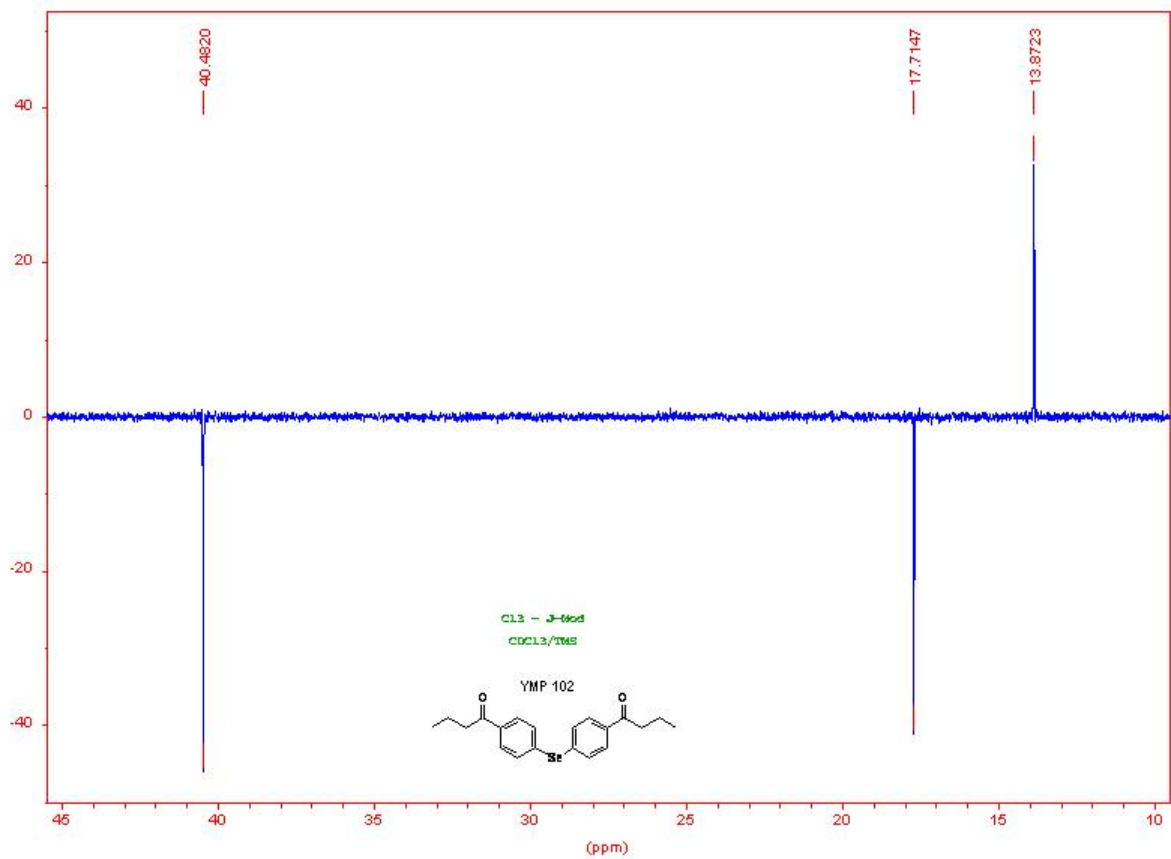




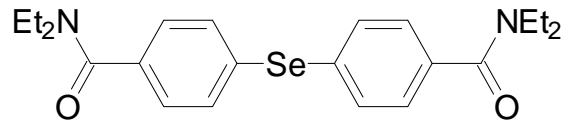




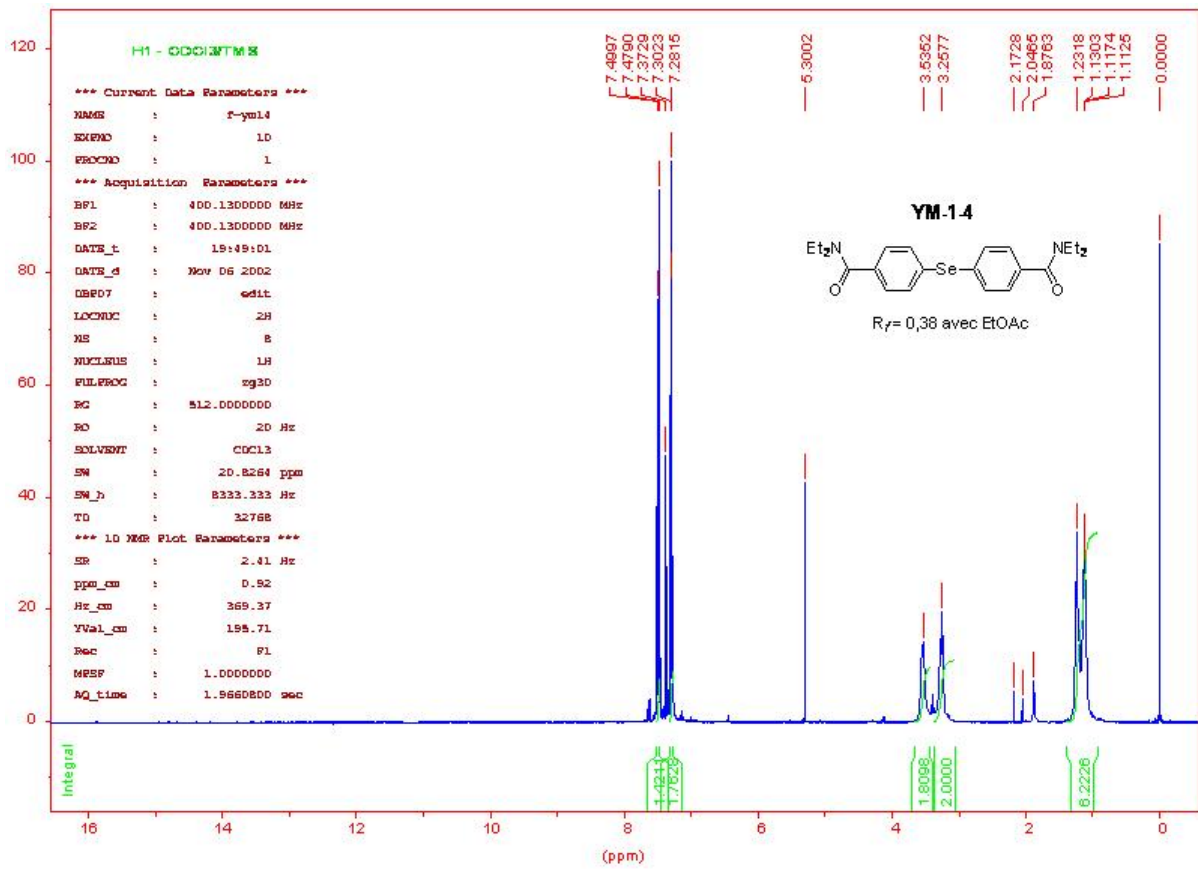


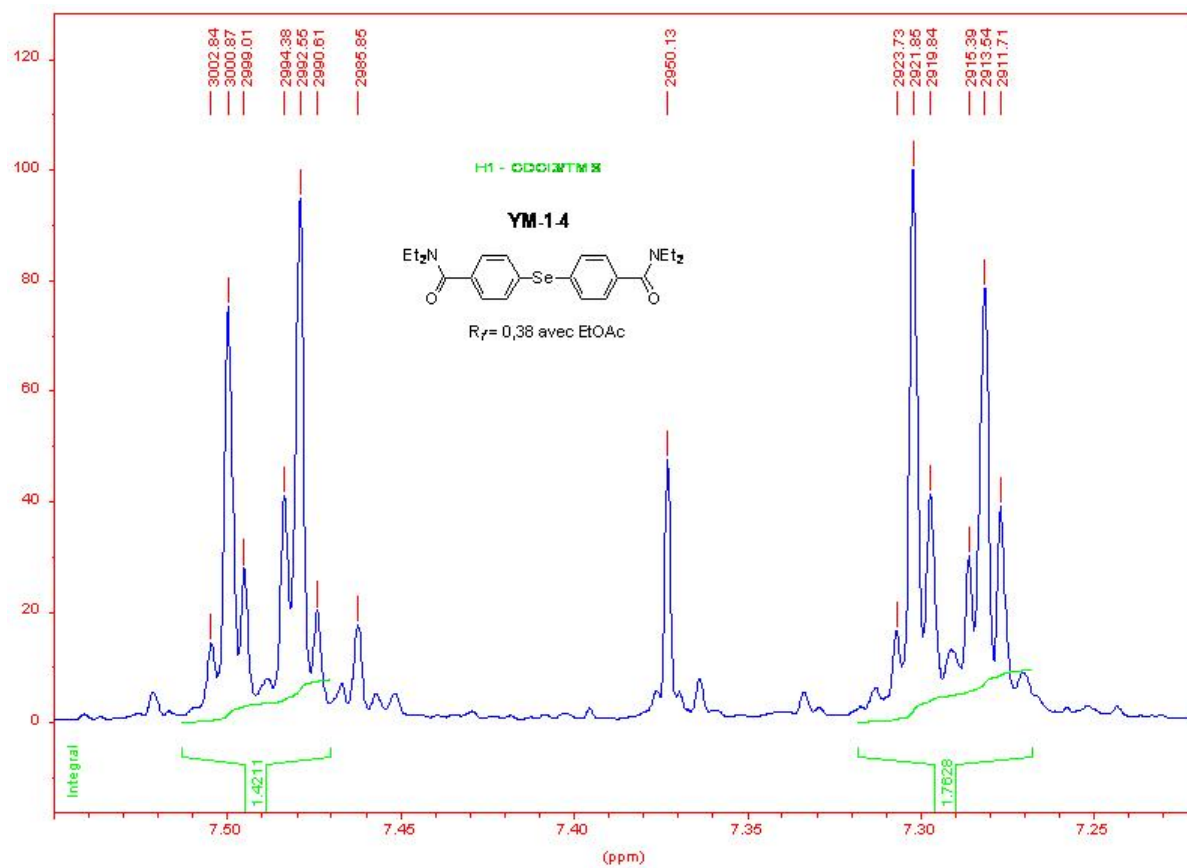


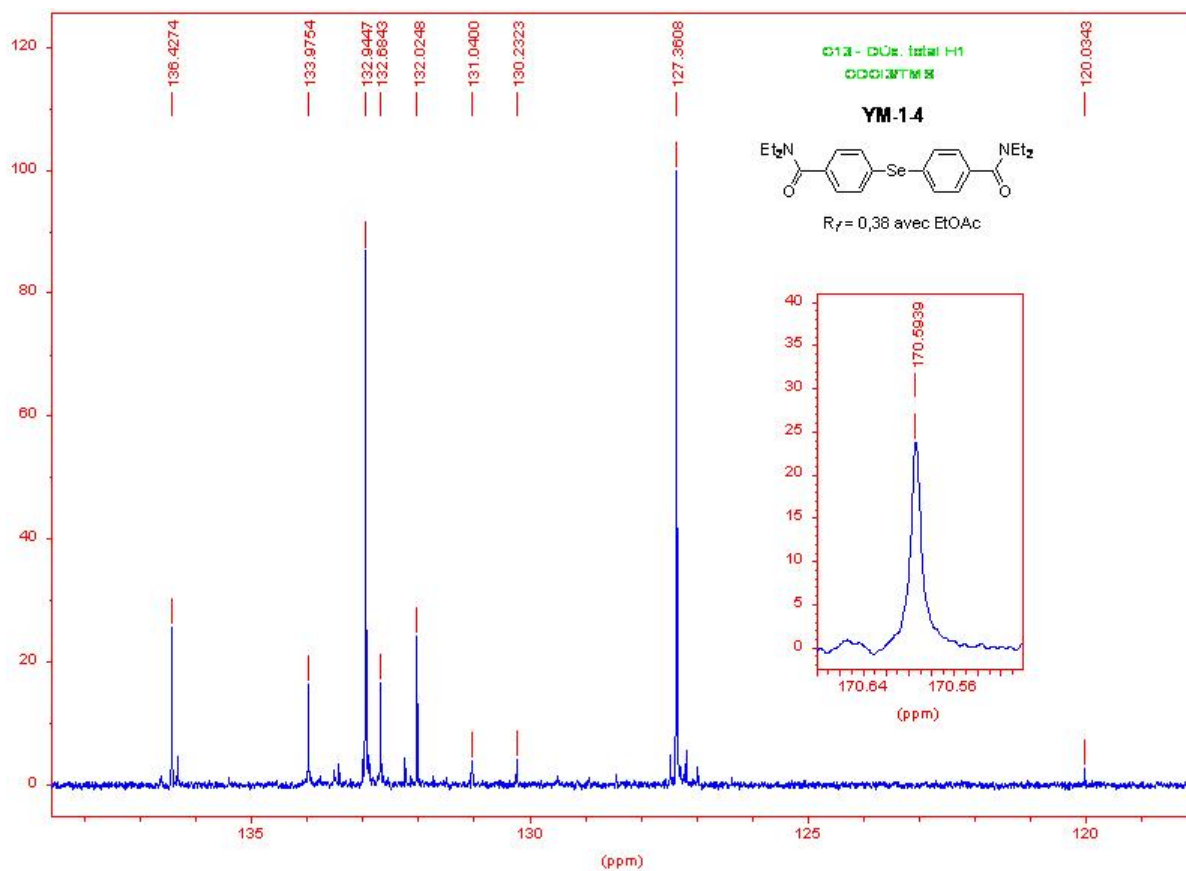
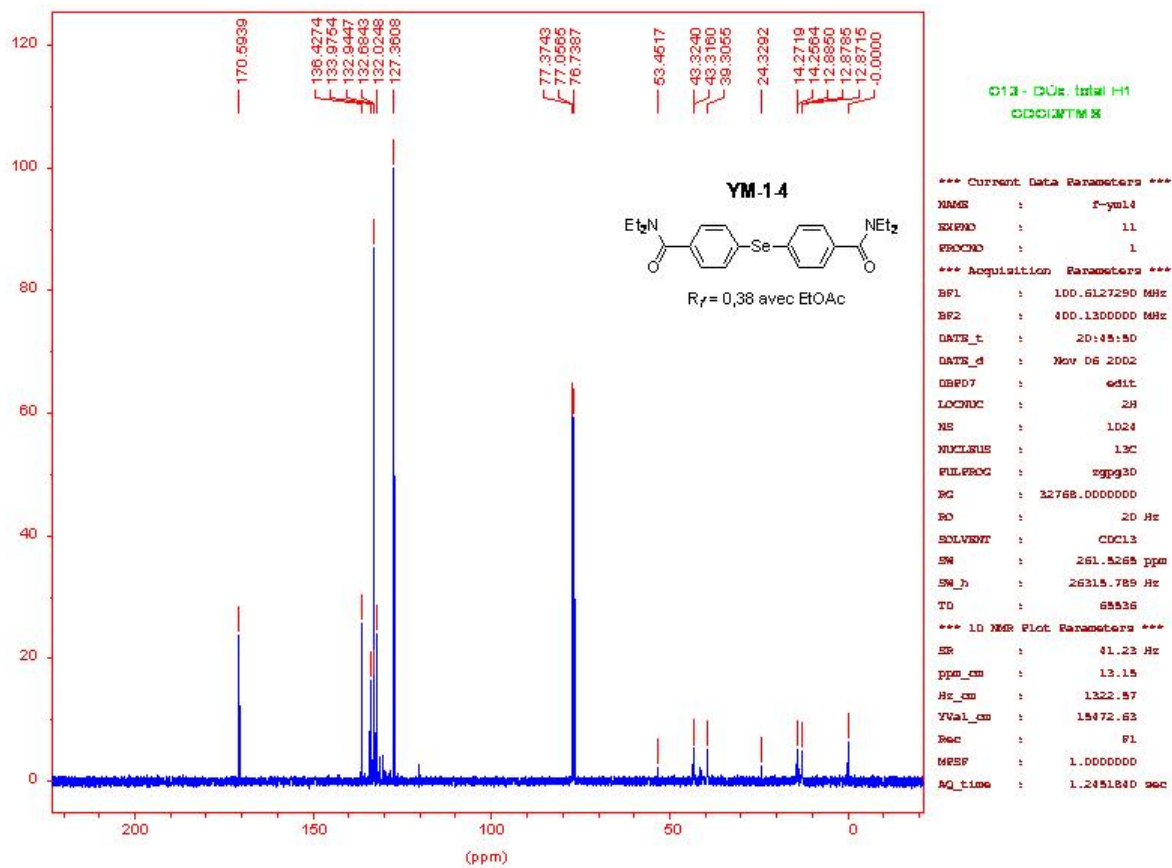
YM-1-4

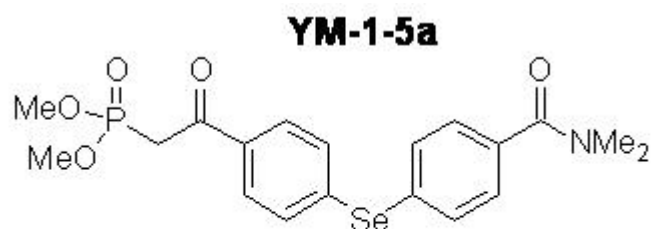
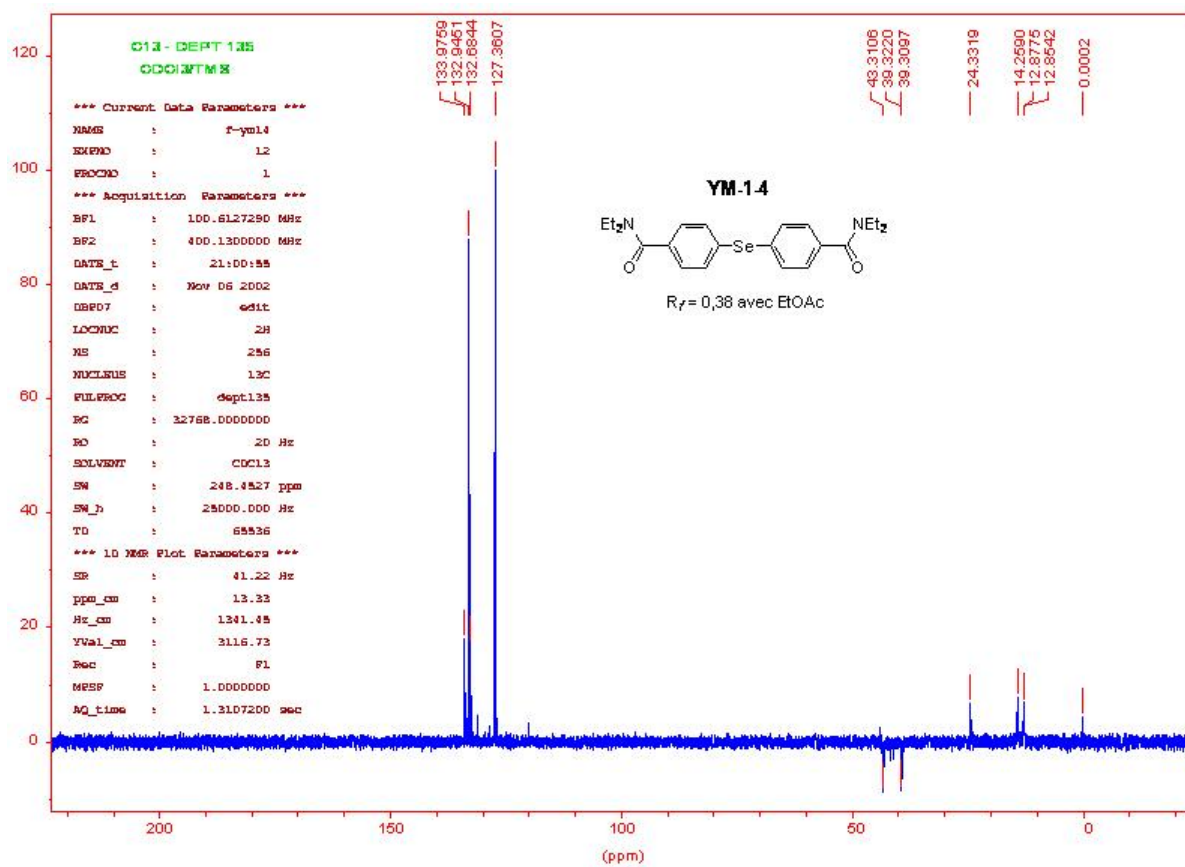


R_f = 0,38 avec EtOAc



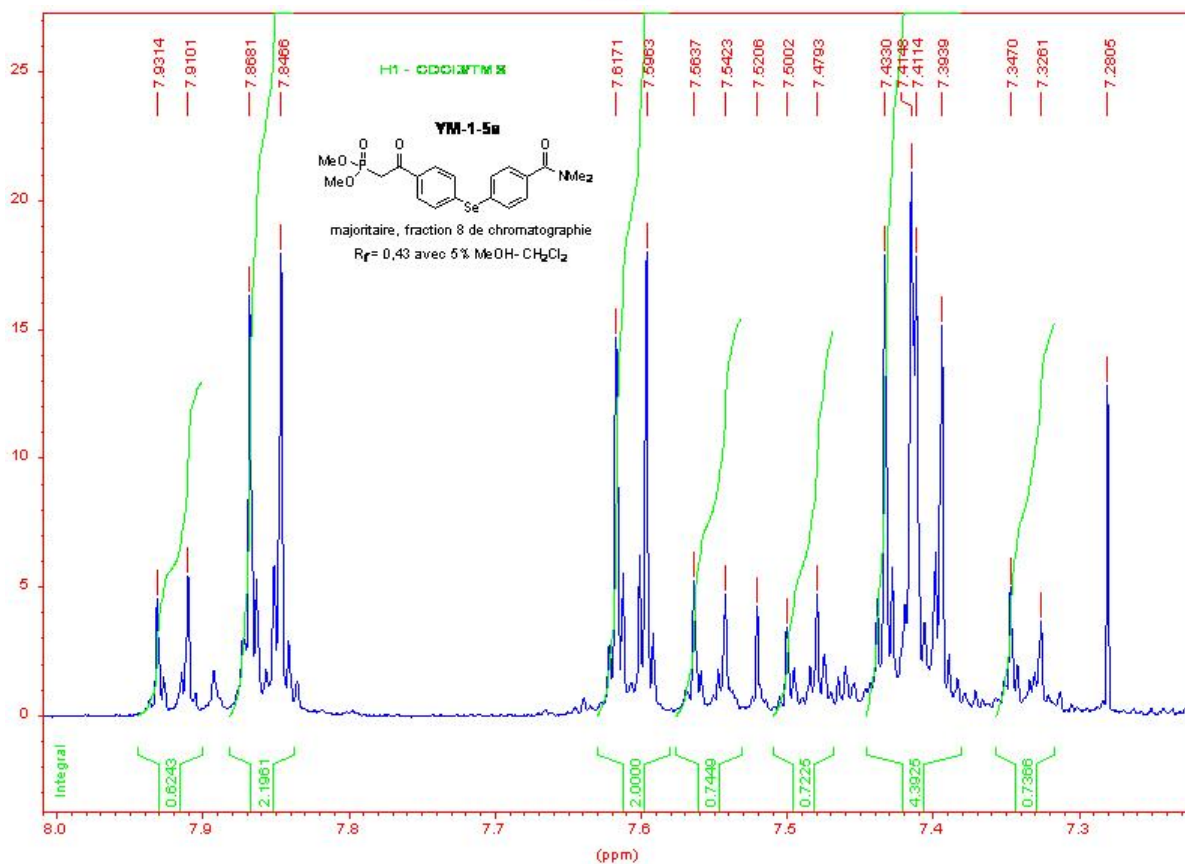
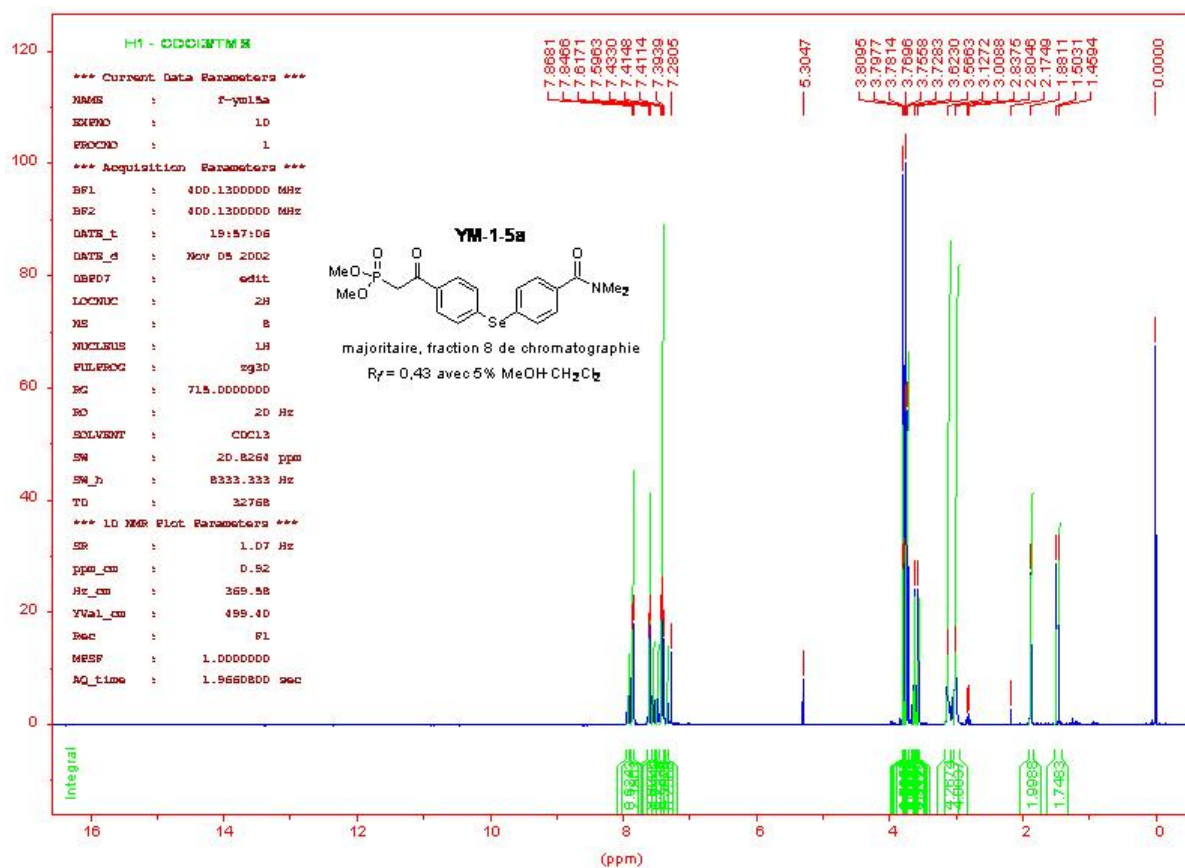


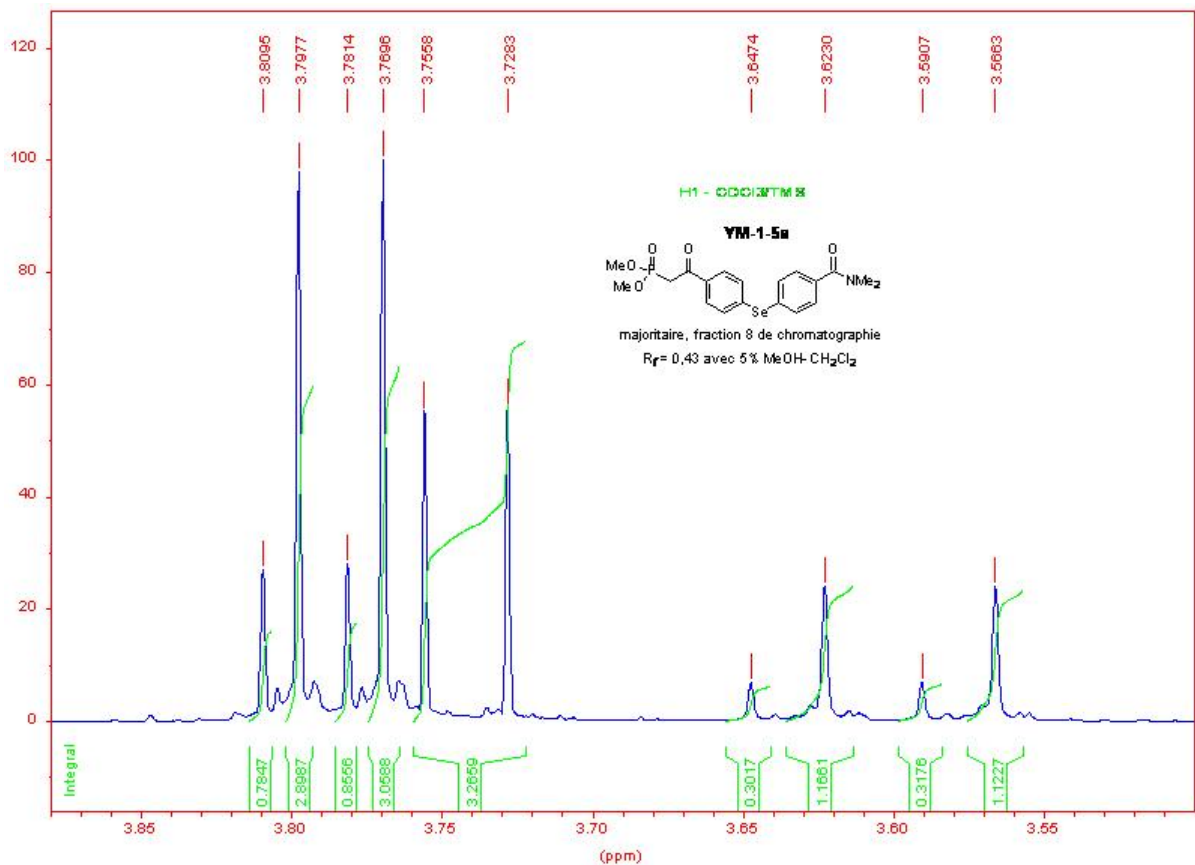
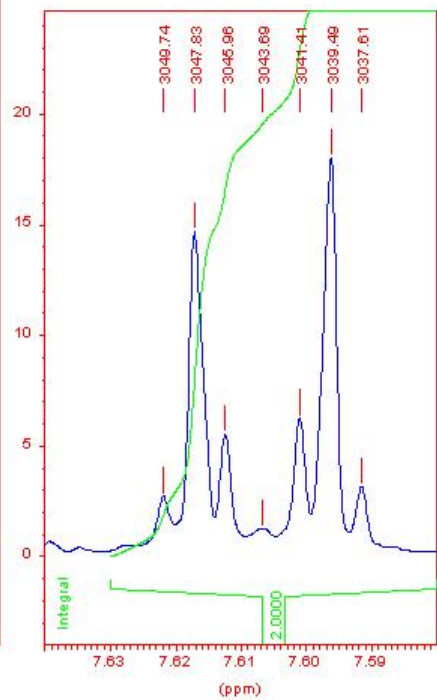
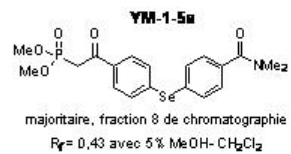
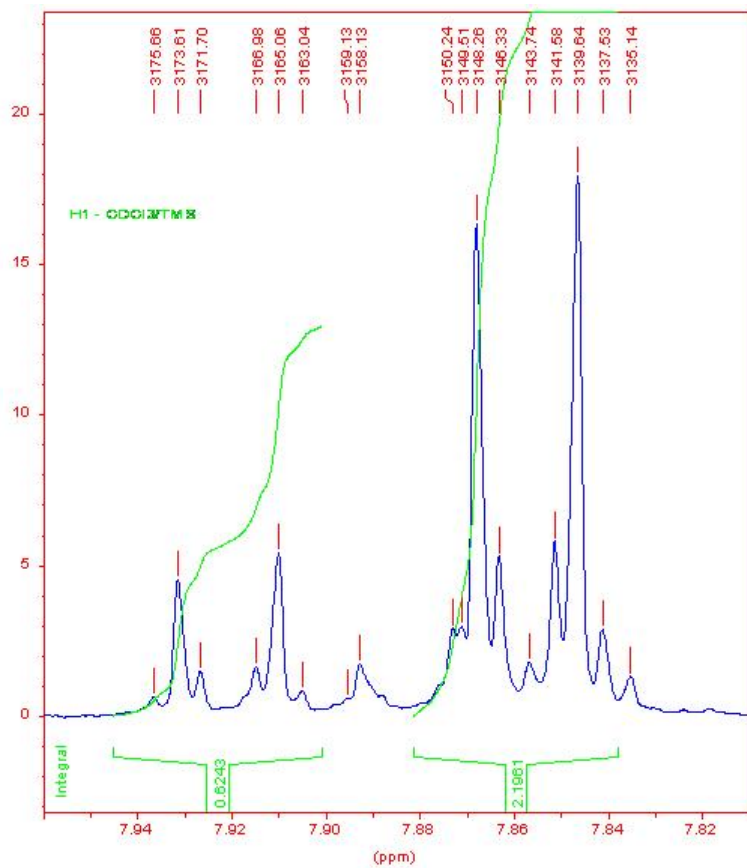


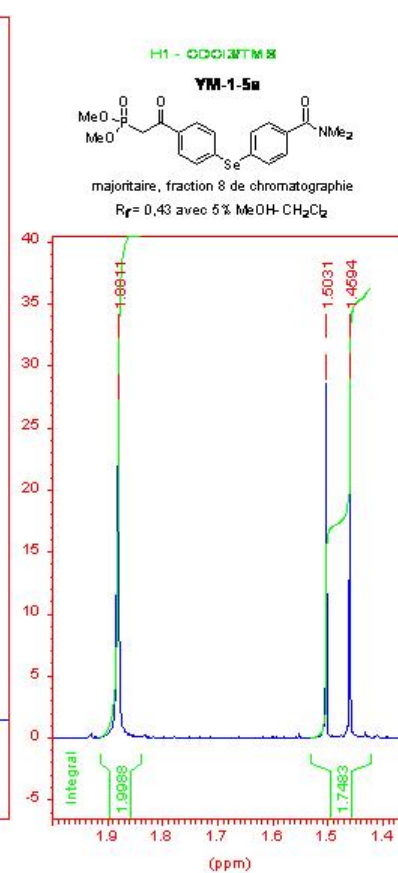
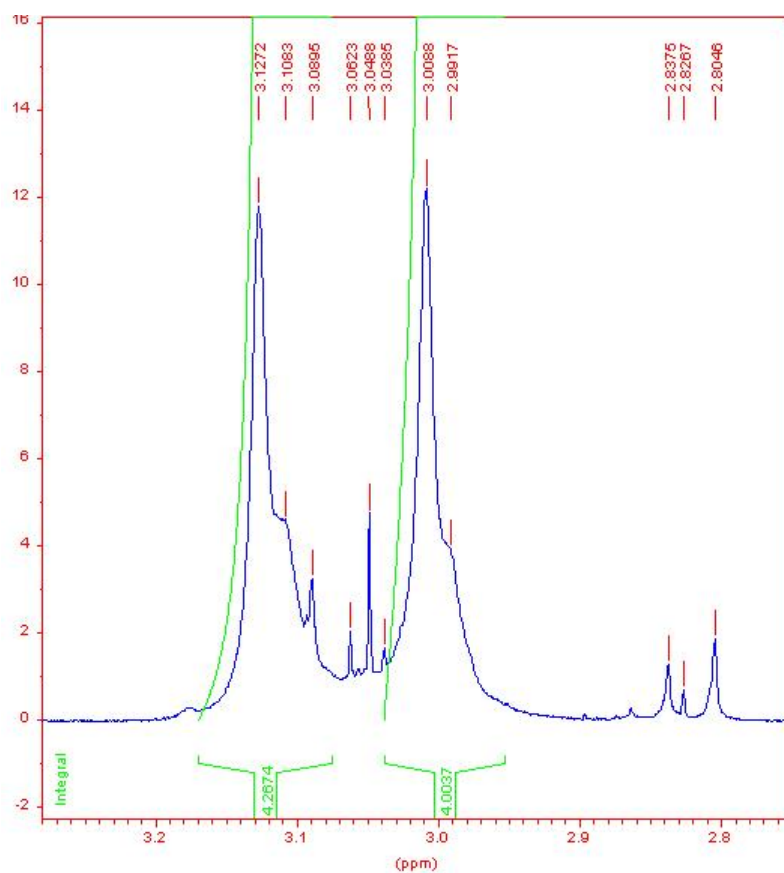
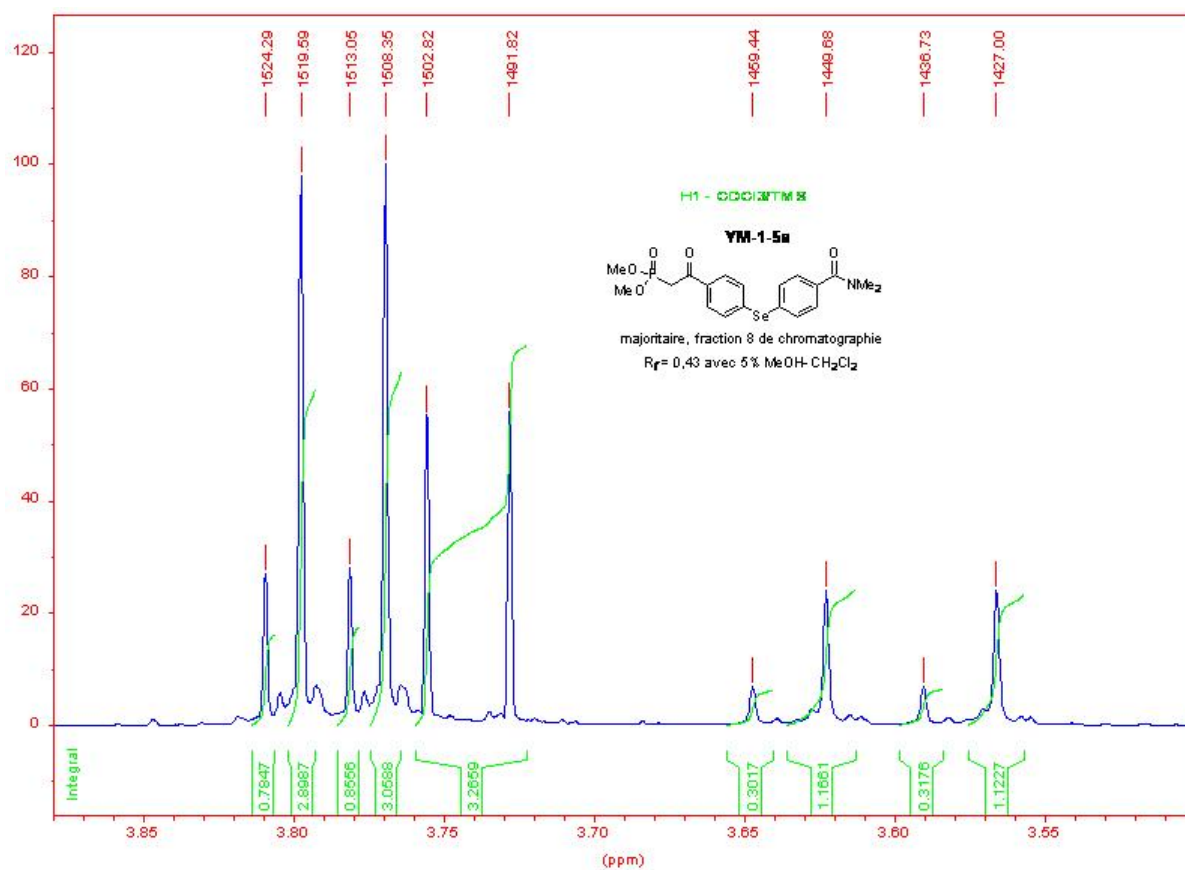


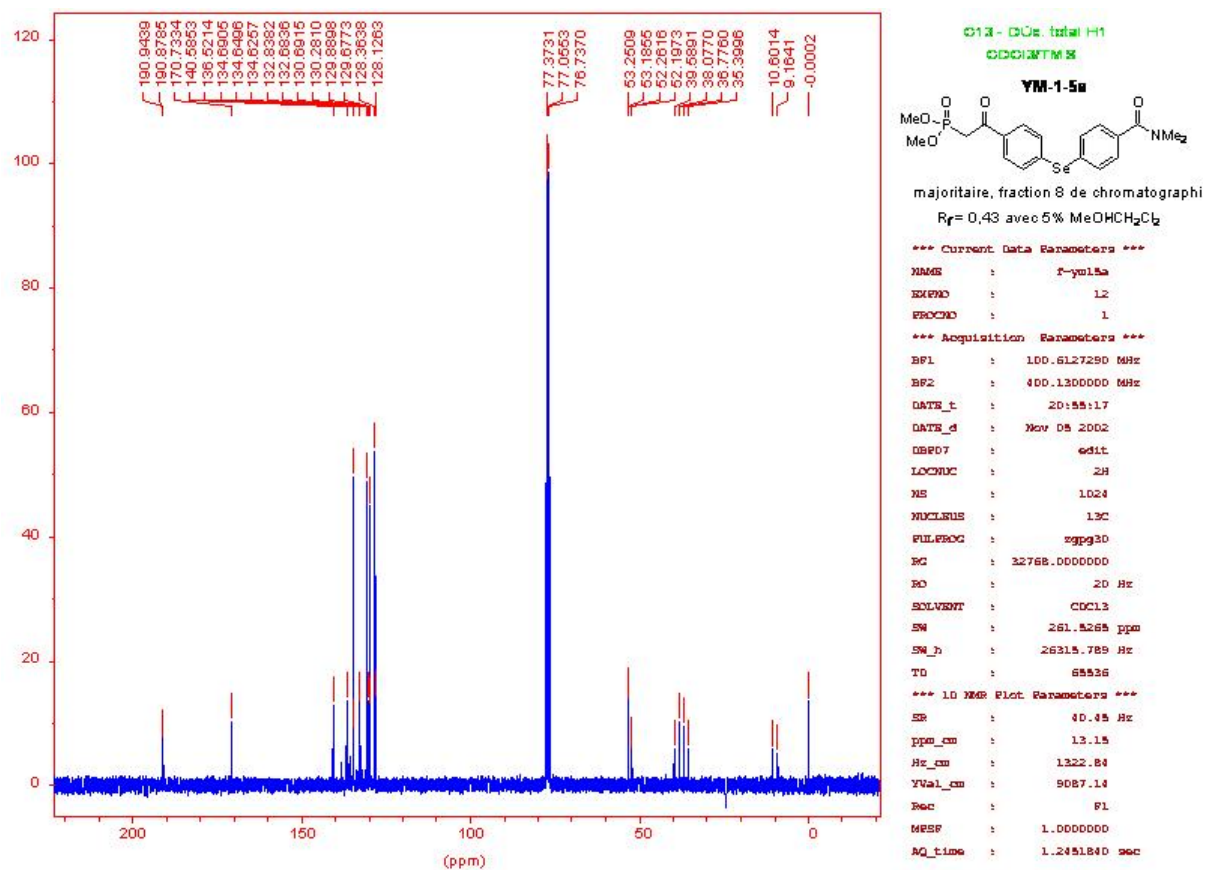
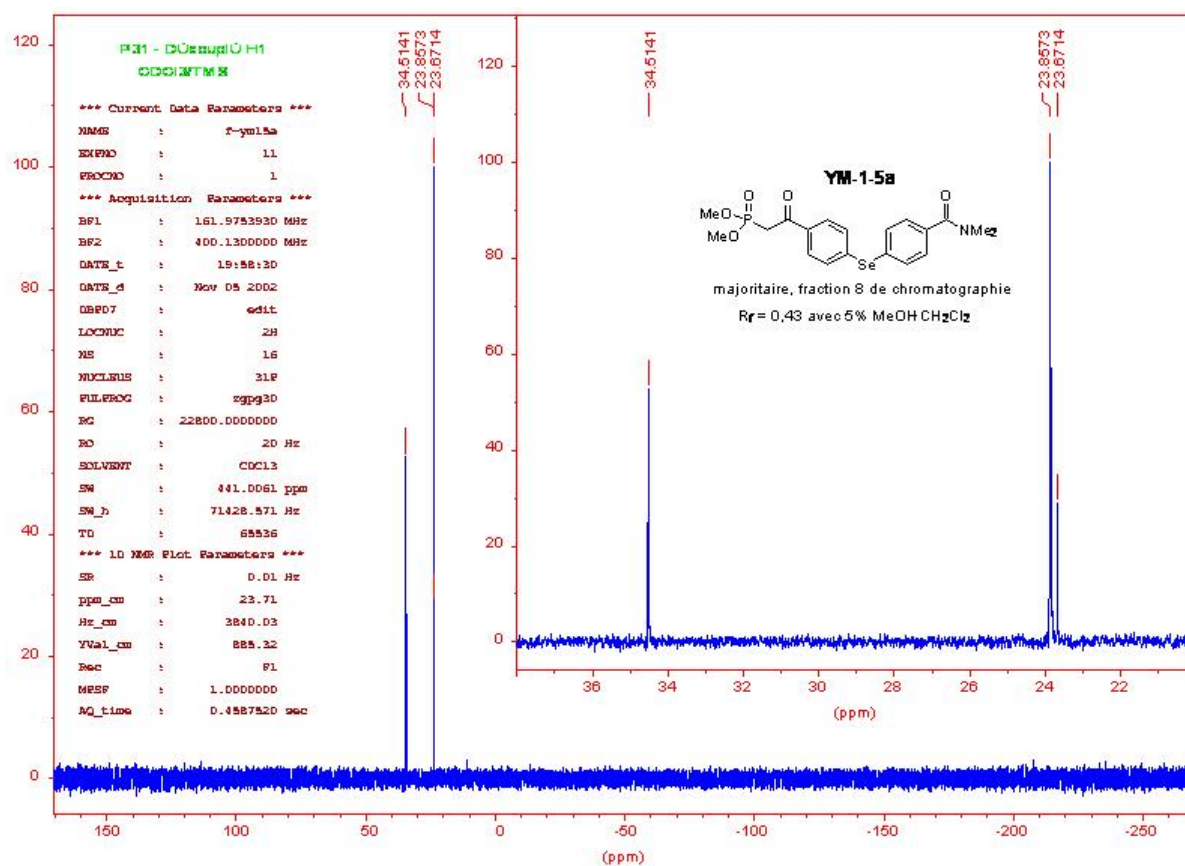
majoritaire, fraction 8 de chromatographie

R_f = 0,43 avec 5% MeOH-CH₂Cl₂

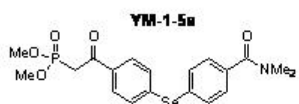




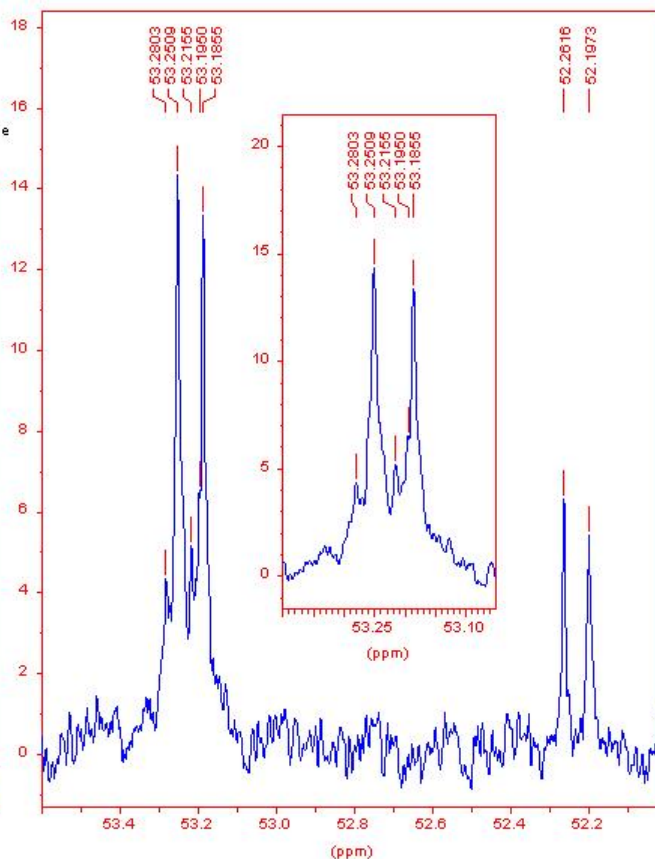
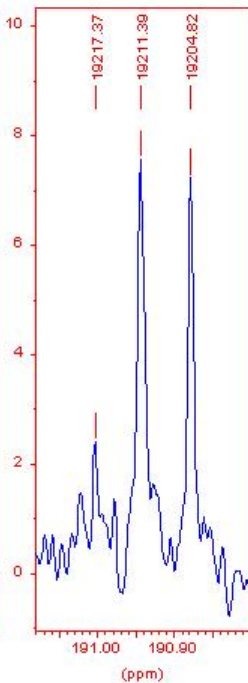
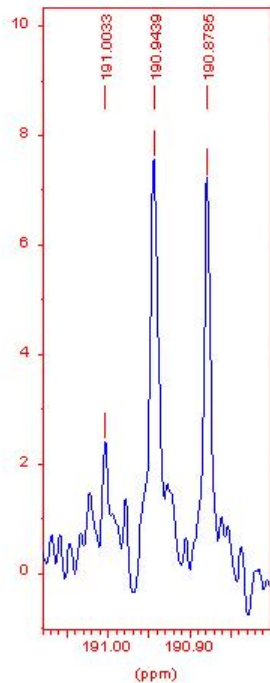




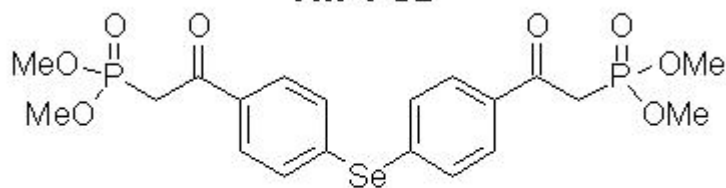
C12 - DUC, total H1
ODDITM 8



majoritaire, fraction 8 de chromatographie
 $R_f = 0,43$ avec 5% MeOH/CH₂Cl₂

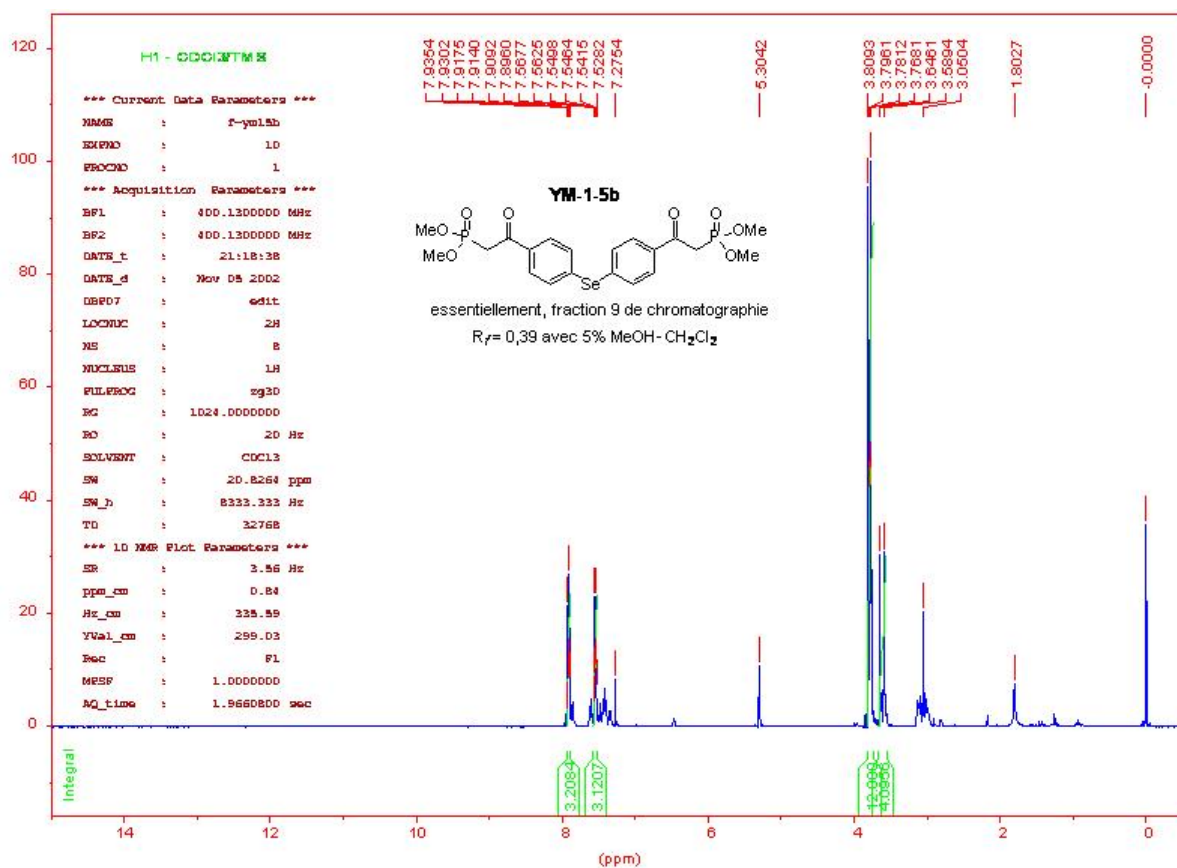


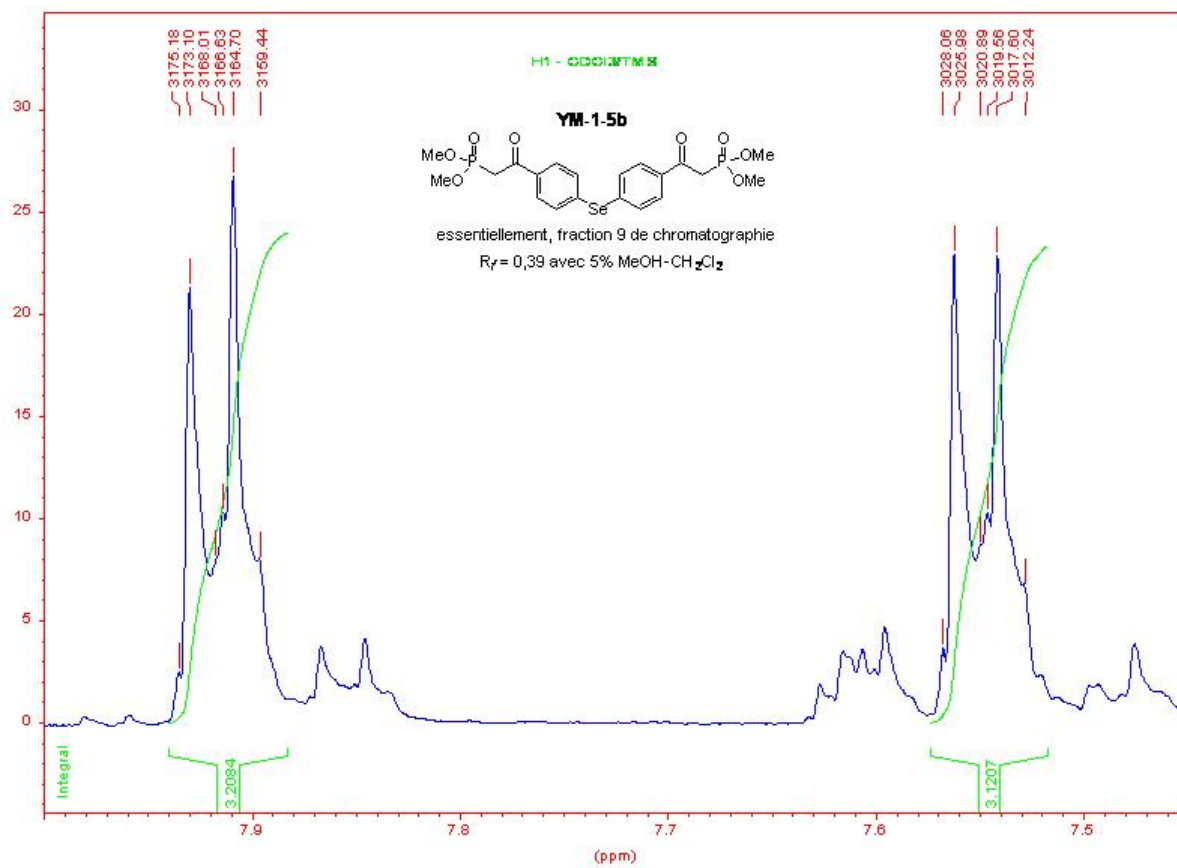
YM-1-5b

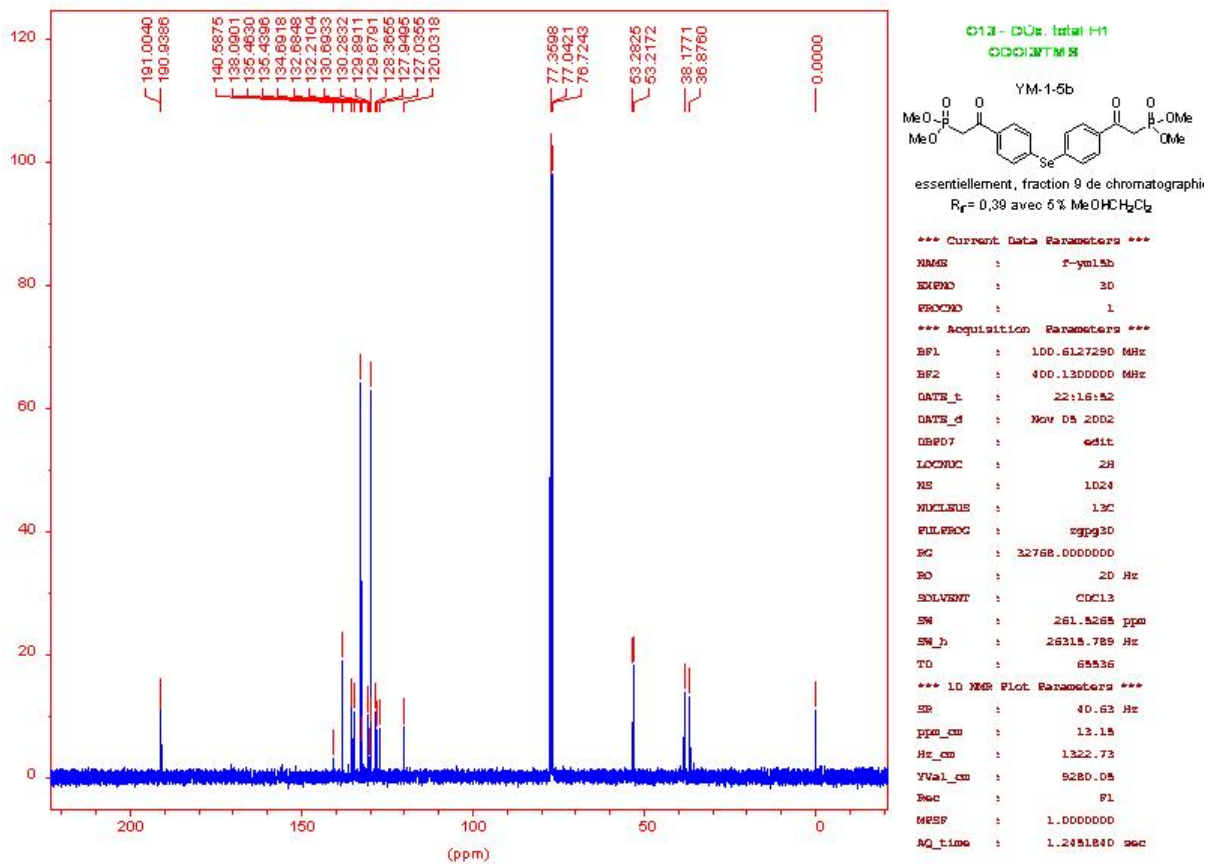
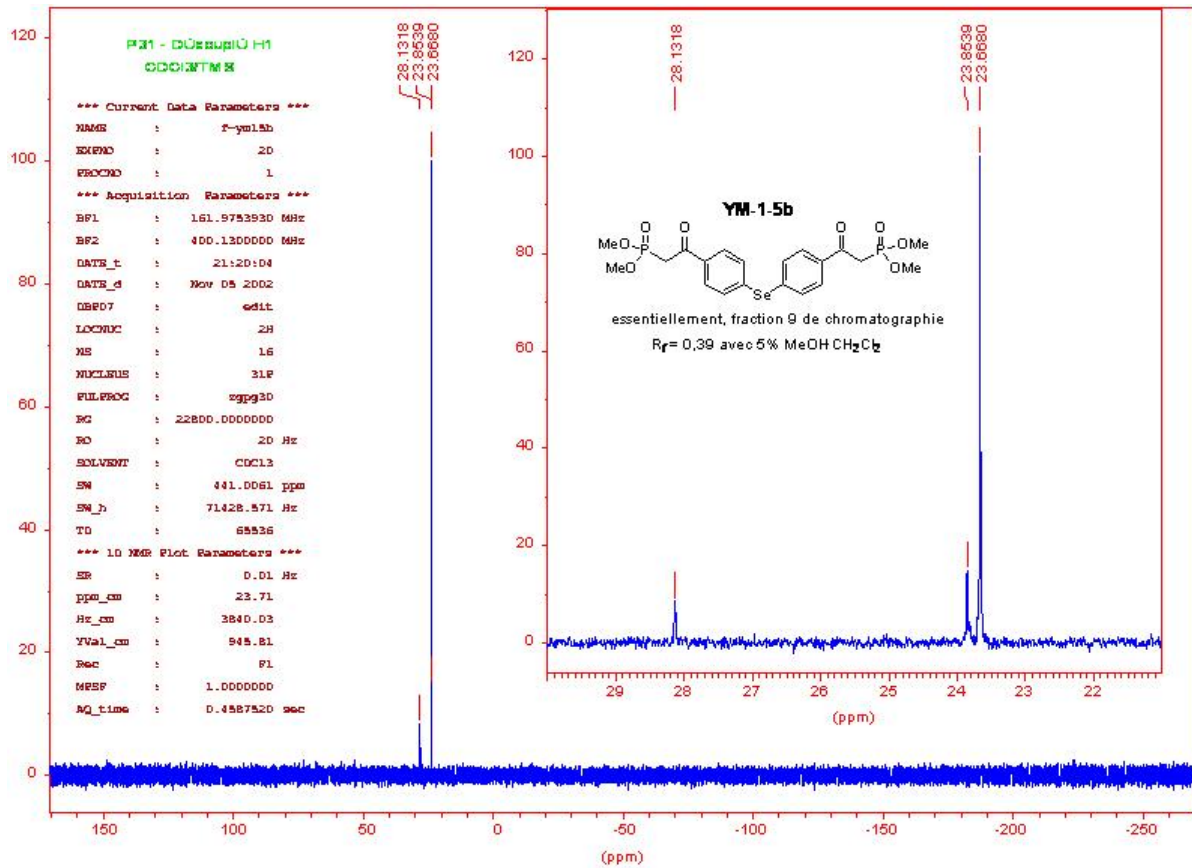


essentiellement, fraction 9 de chromatographie

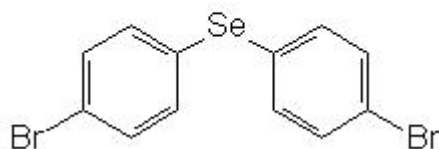
$R_f = 0,39$ avec 5% MeOH- CH_2Cl_2



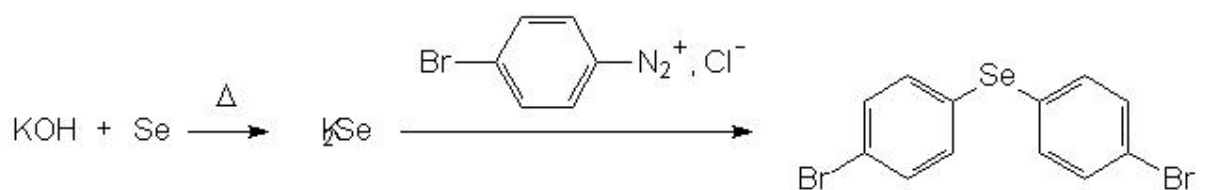




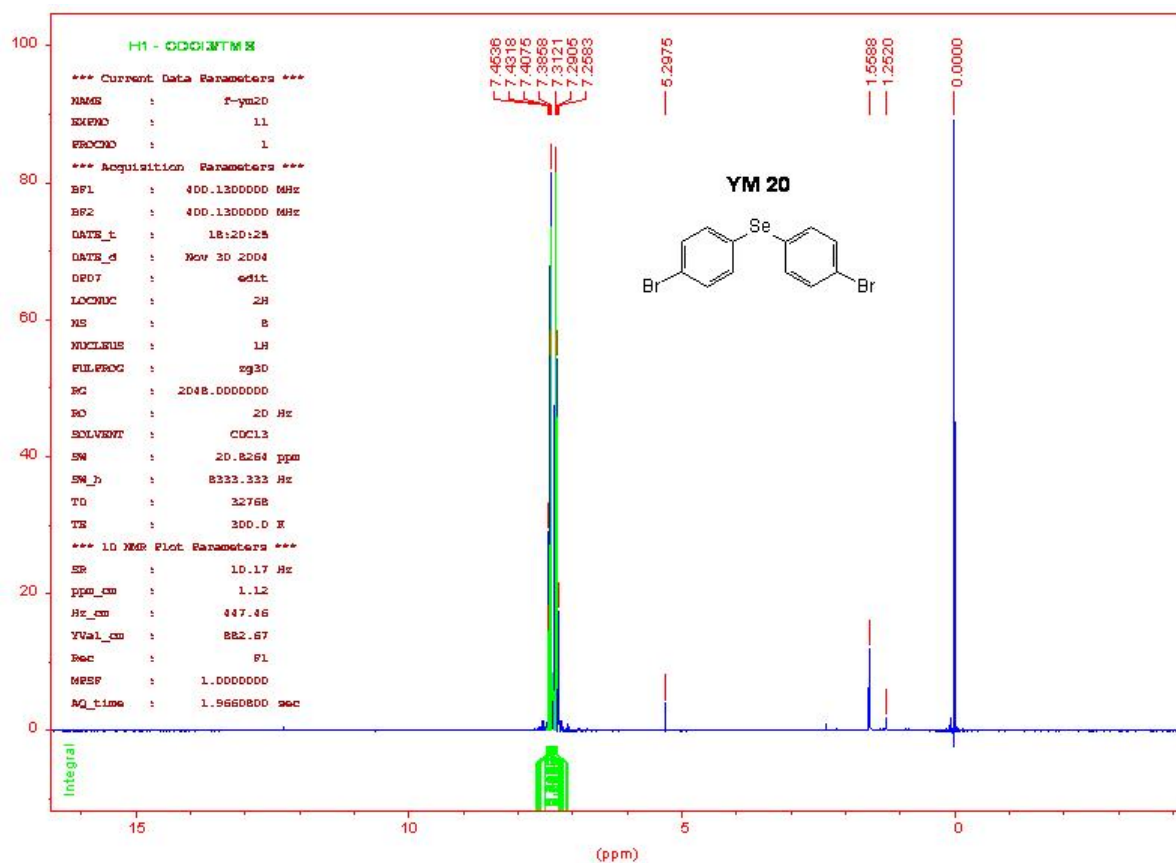
YM 20

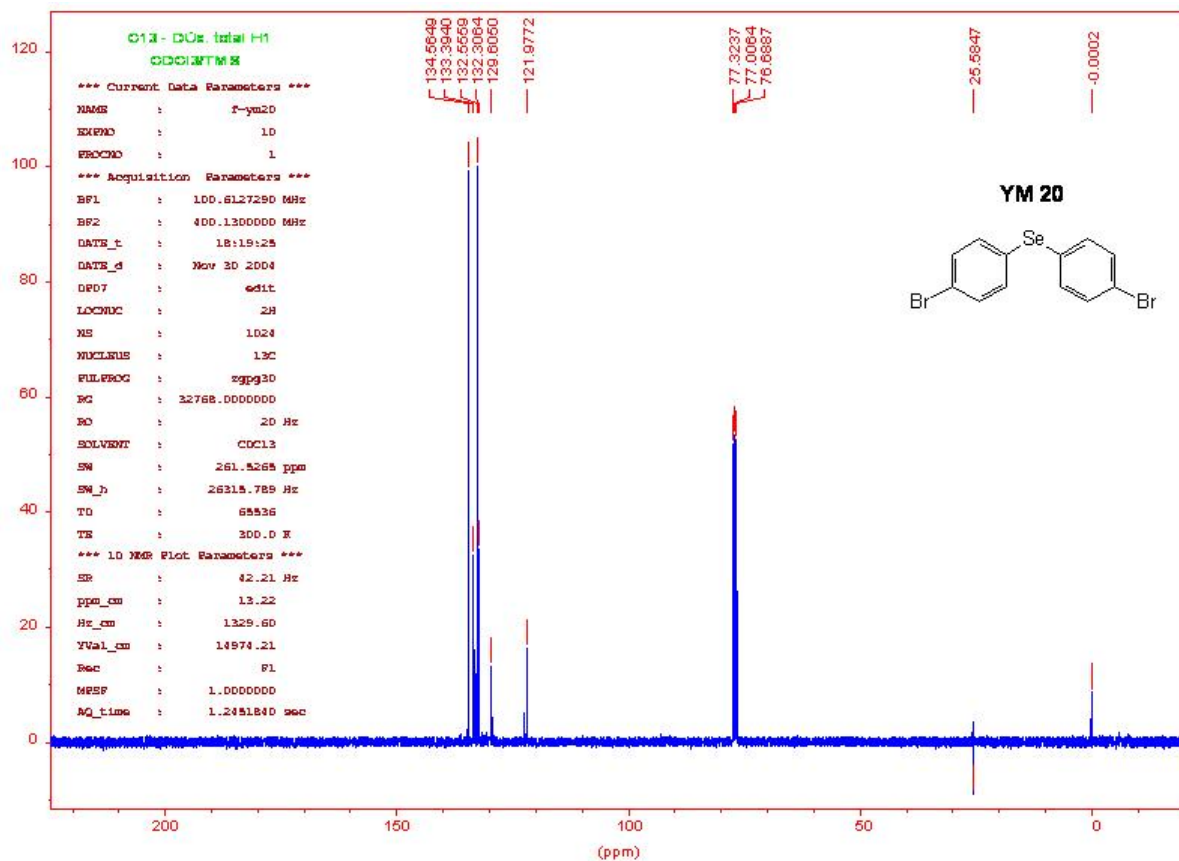
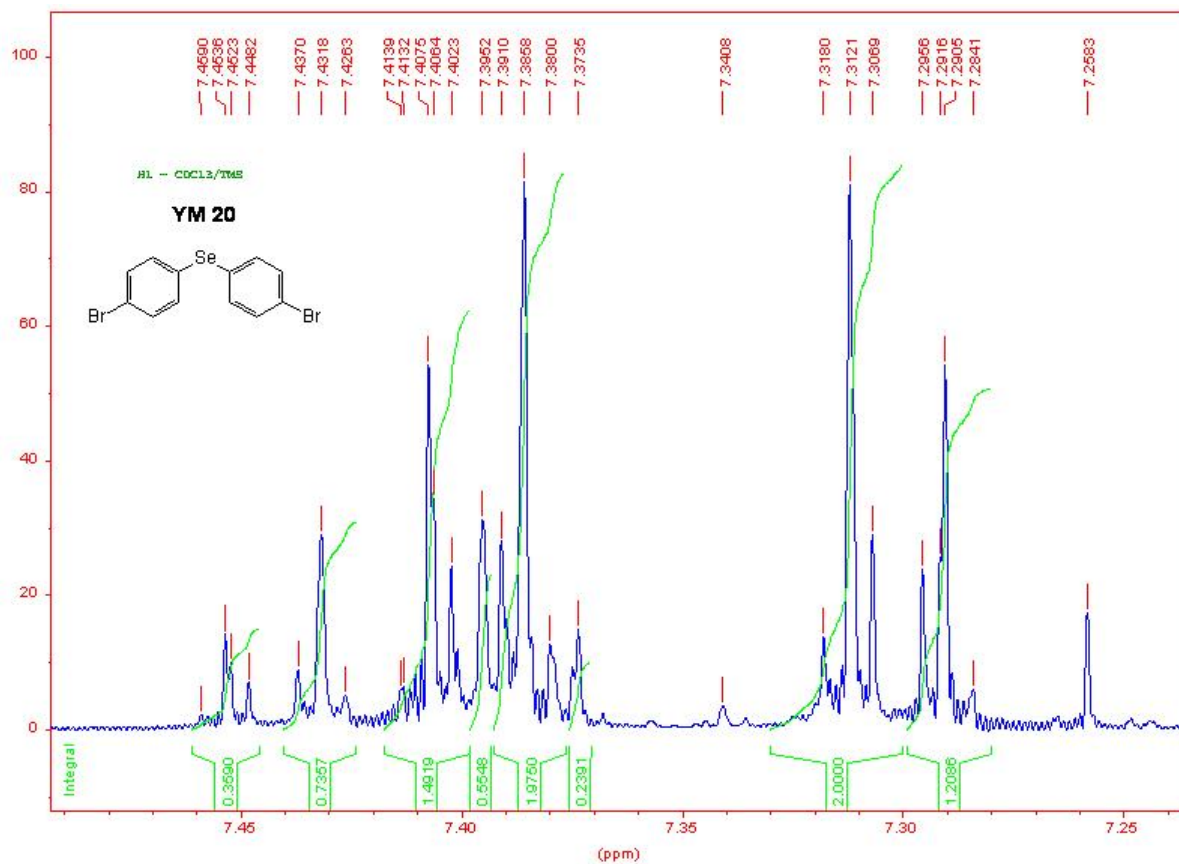


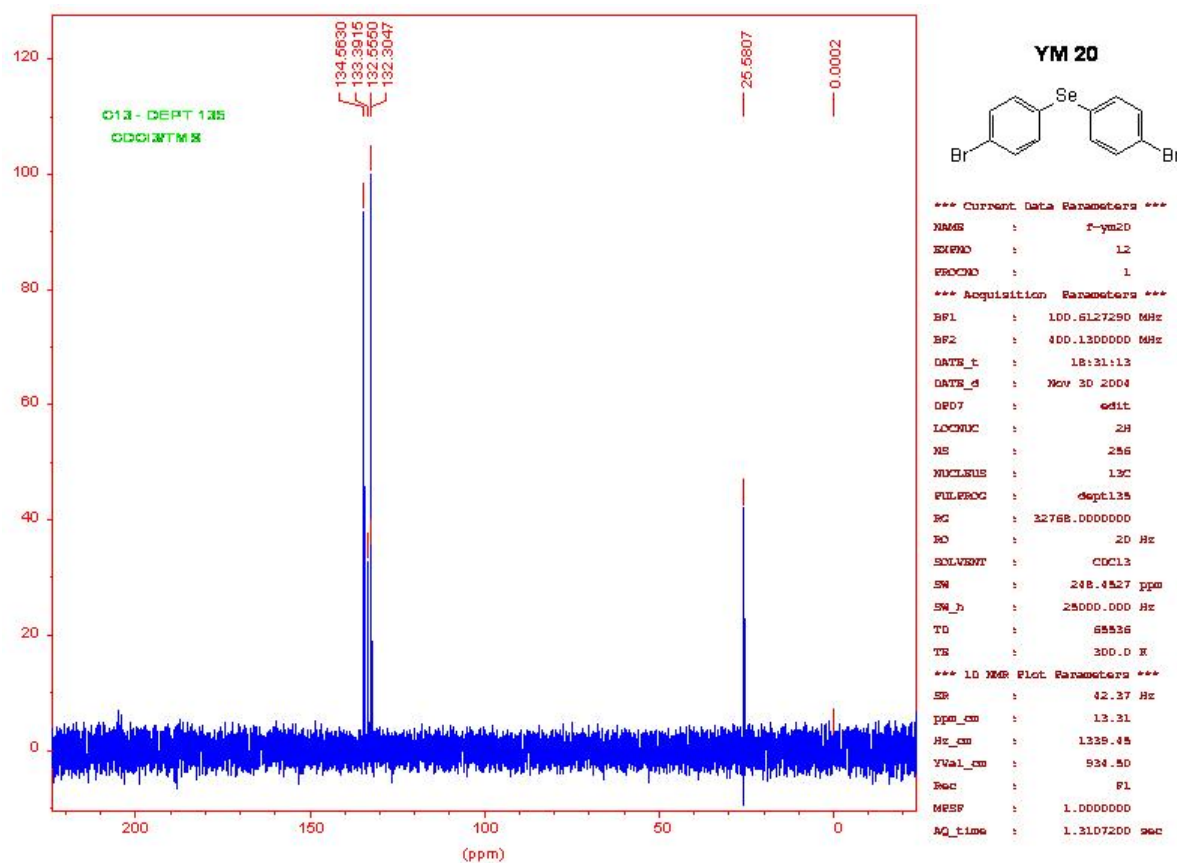
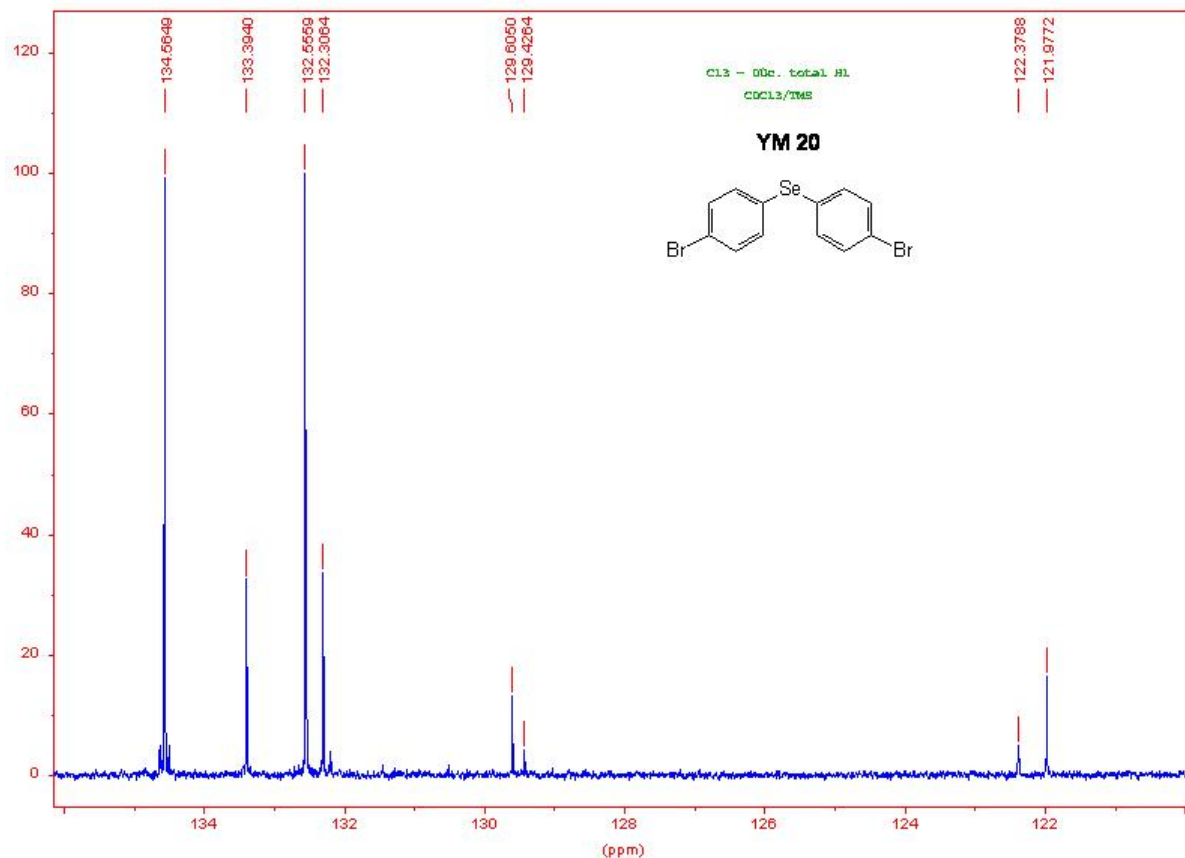
YM 20

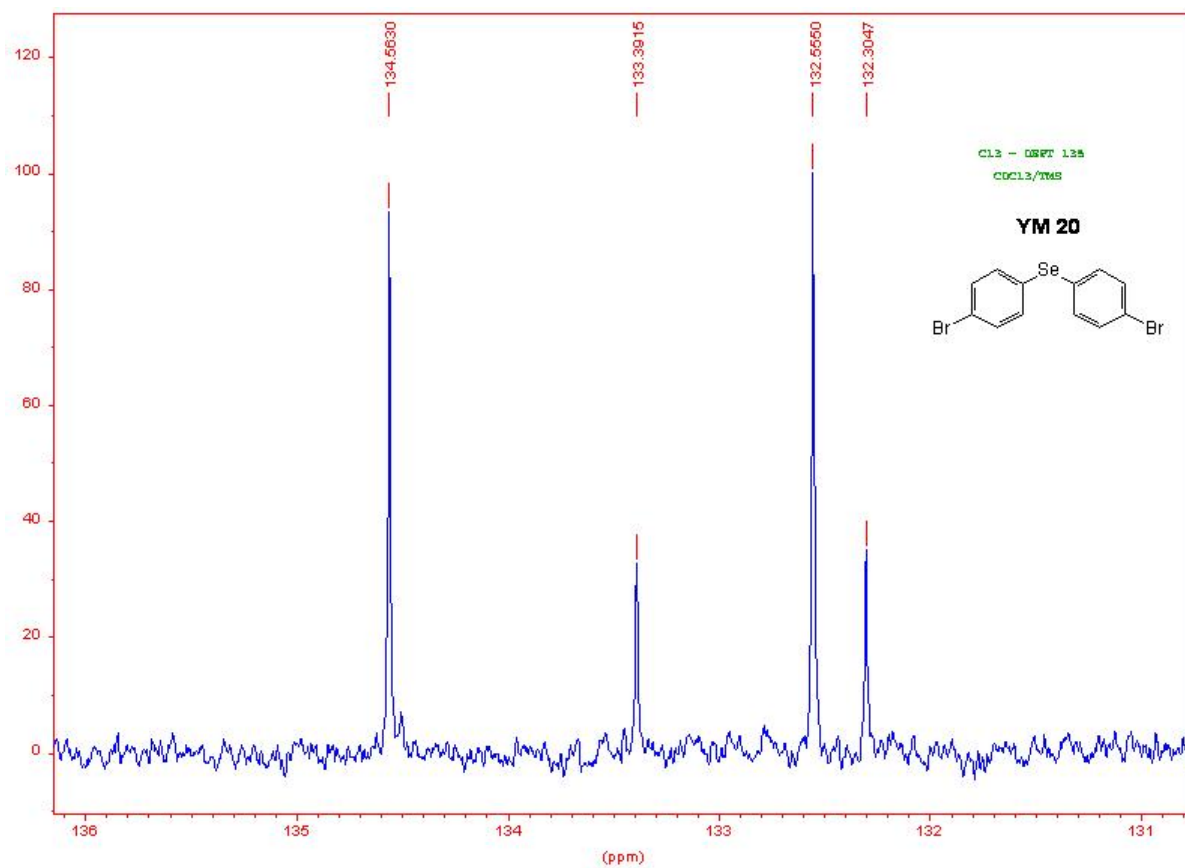


accompagné d'un sous-produit minoritaire non identifié

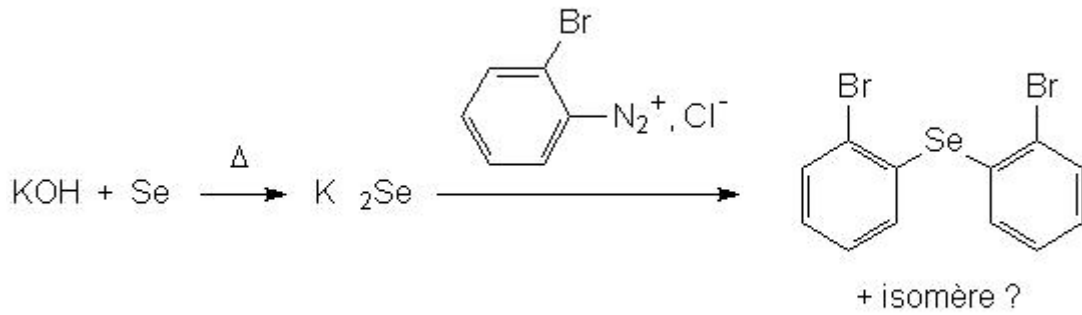






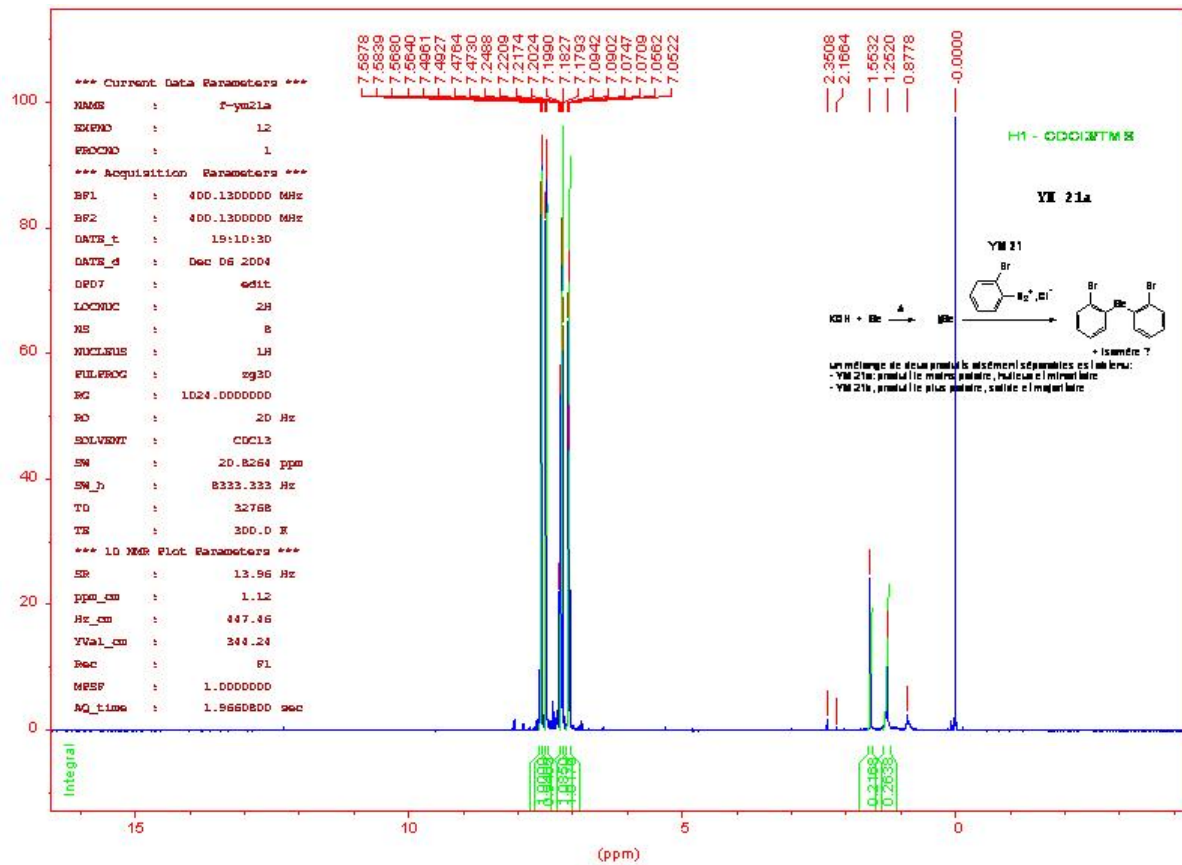


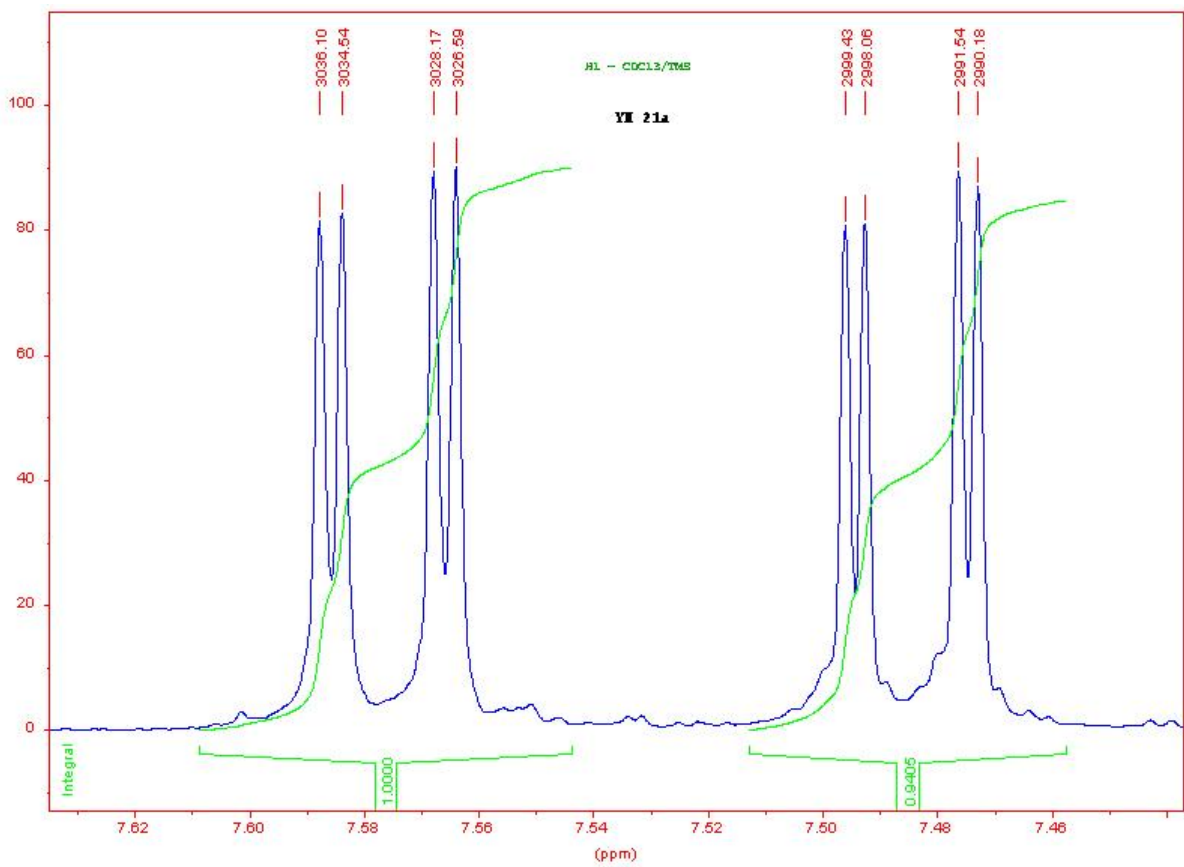
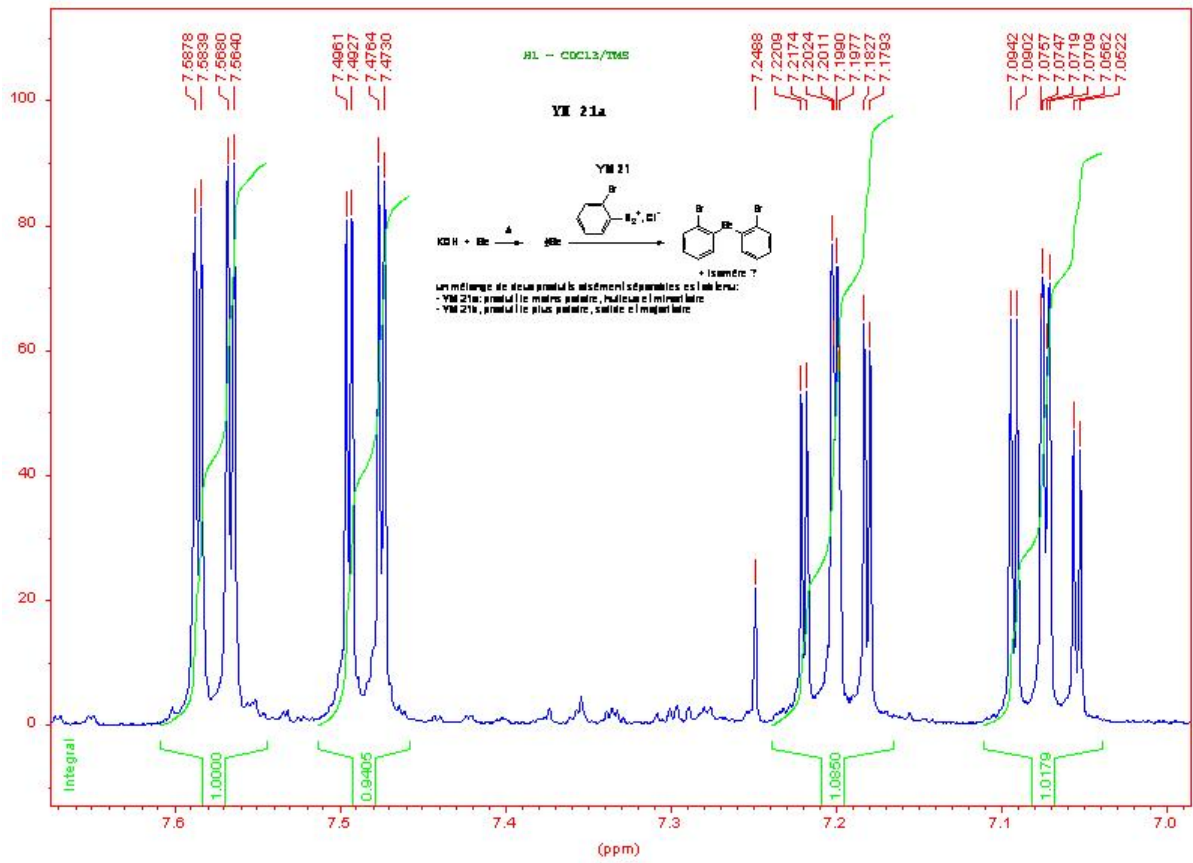
YM 21

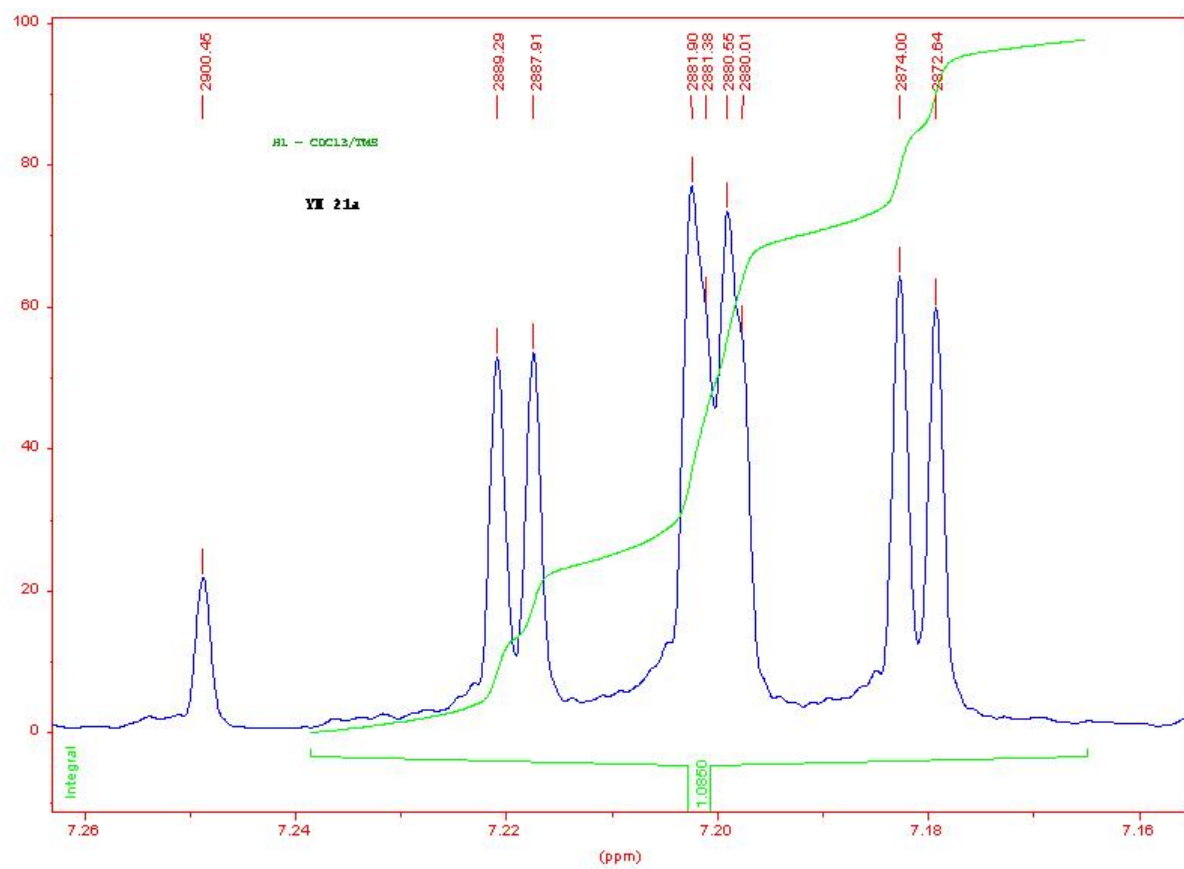
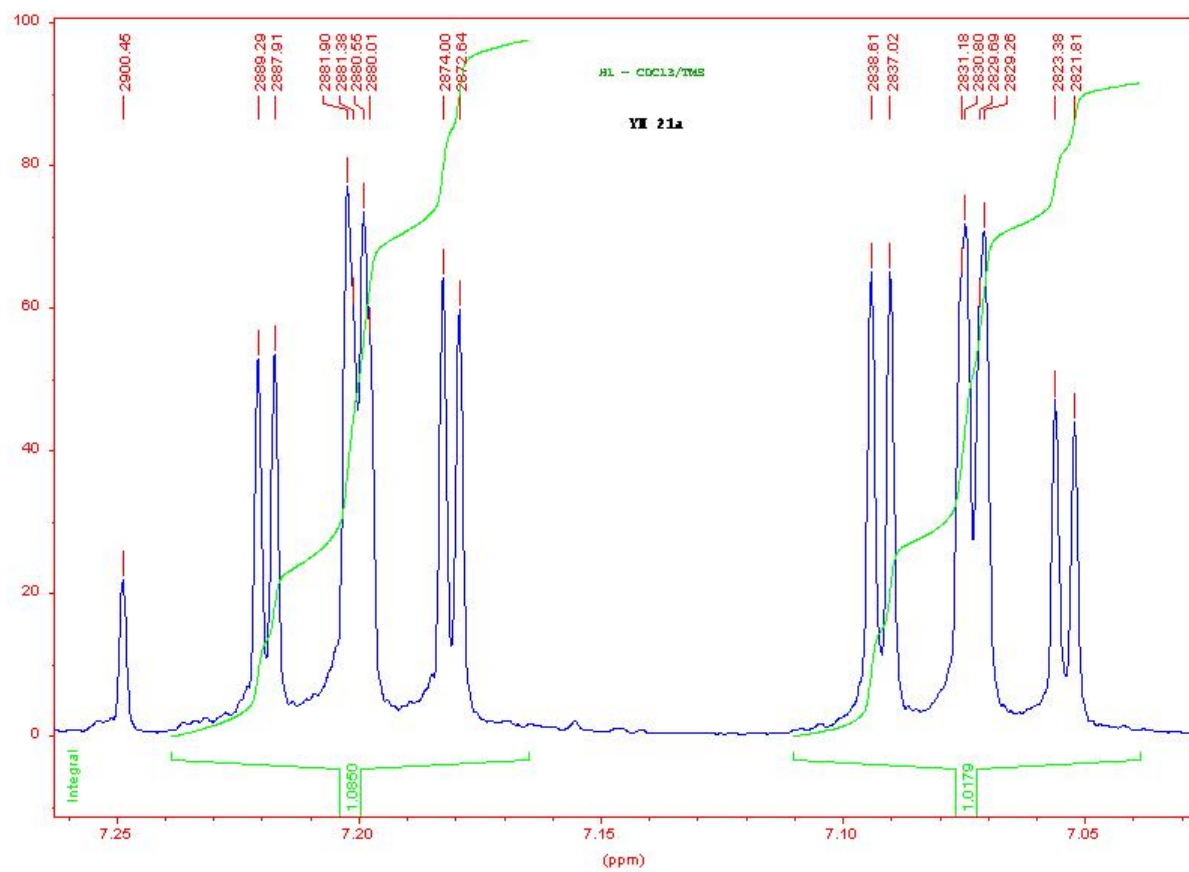


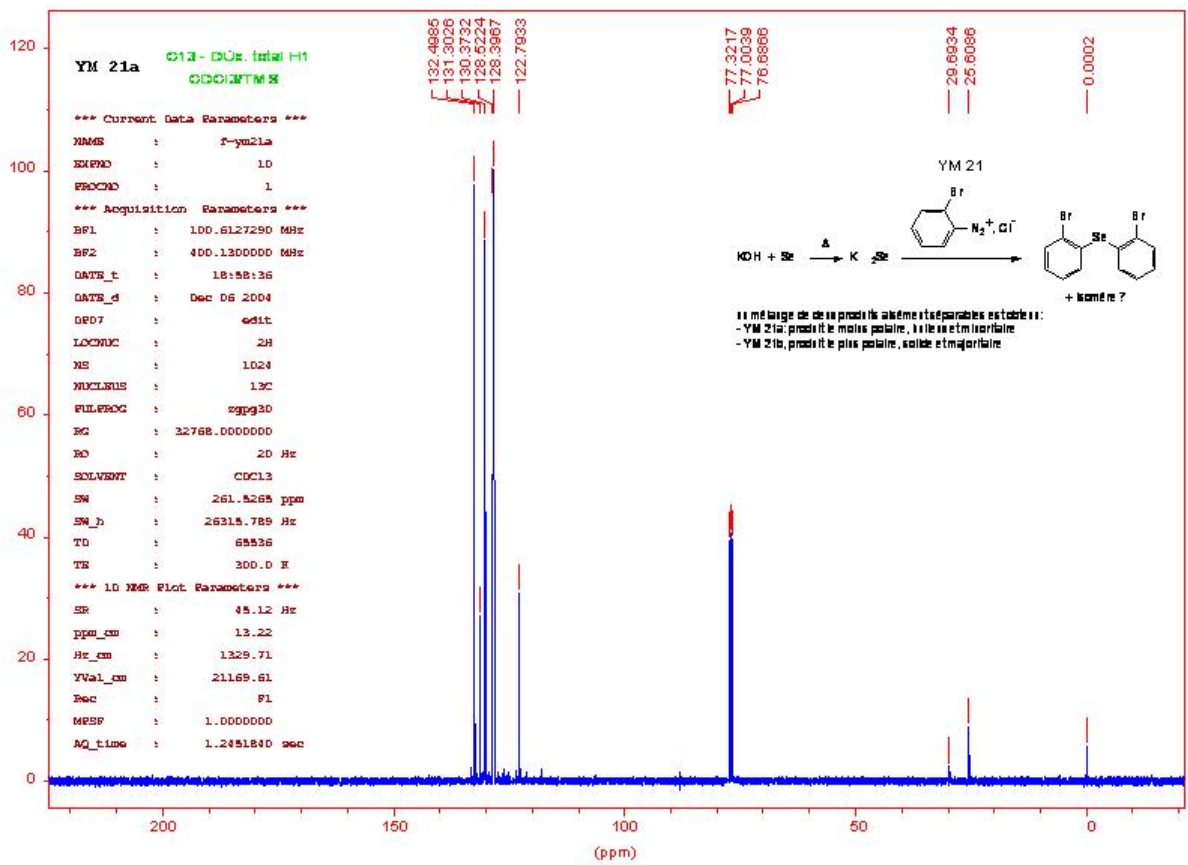
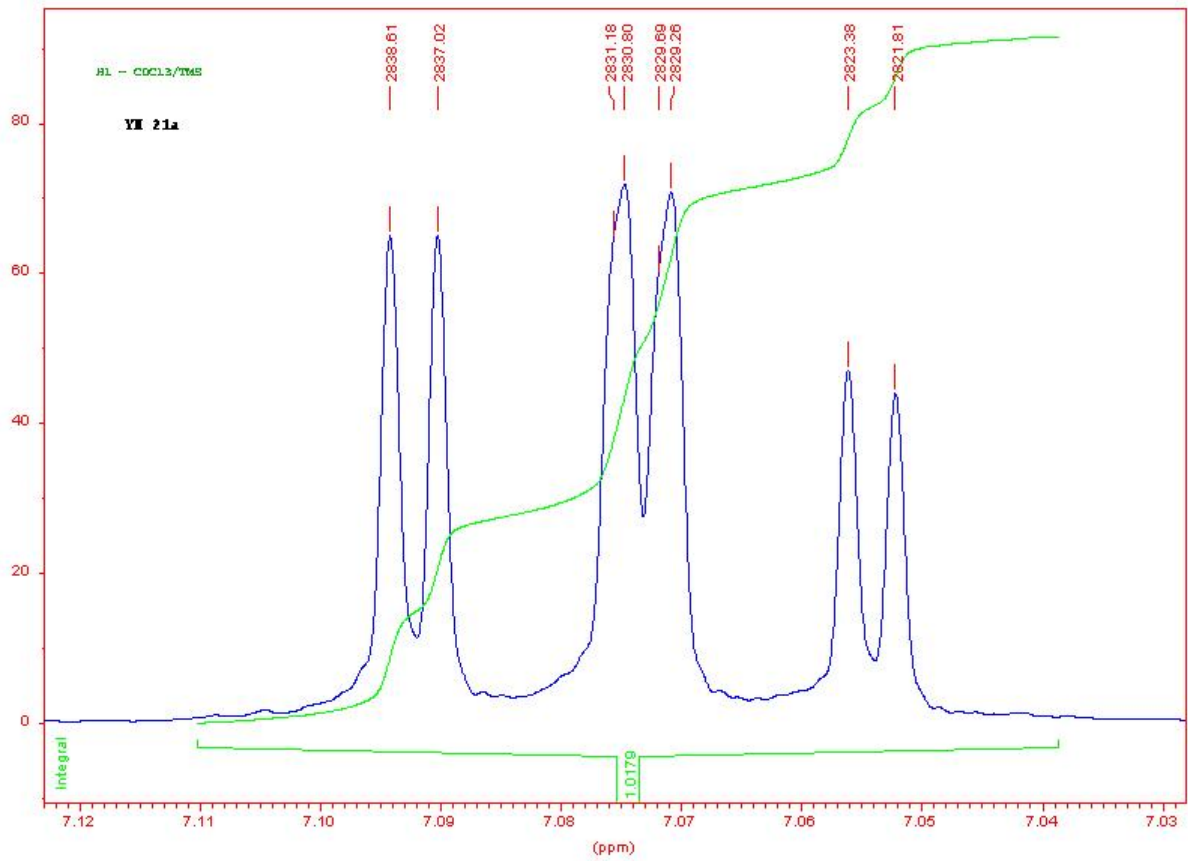
un mélange de deux produits aisément séparables est obtenu:

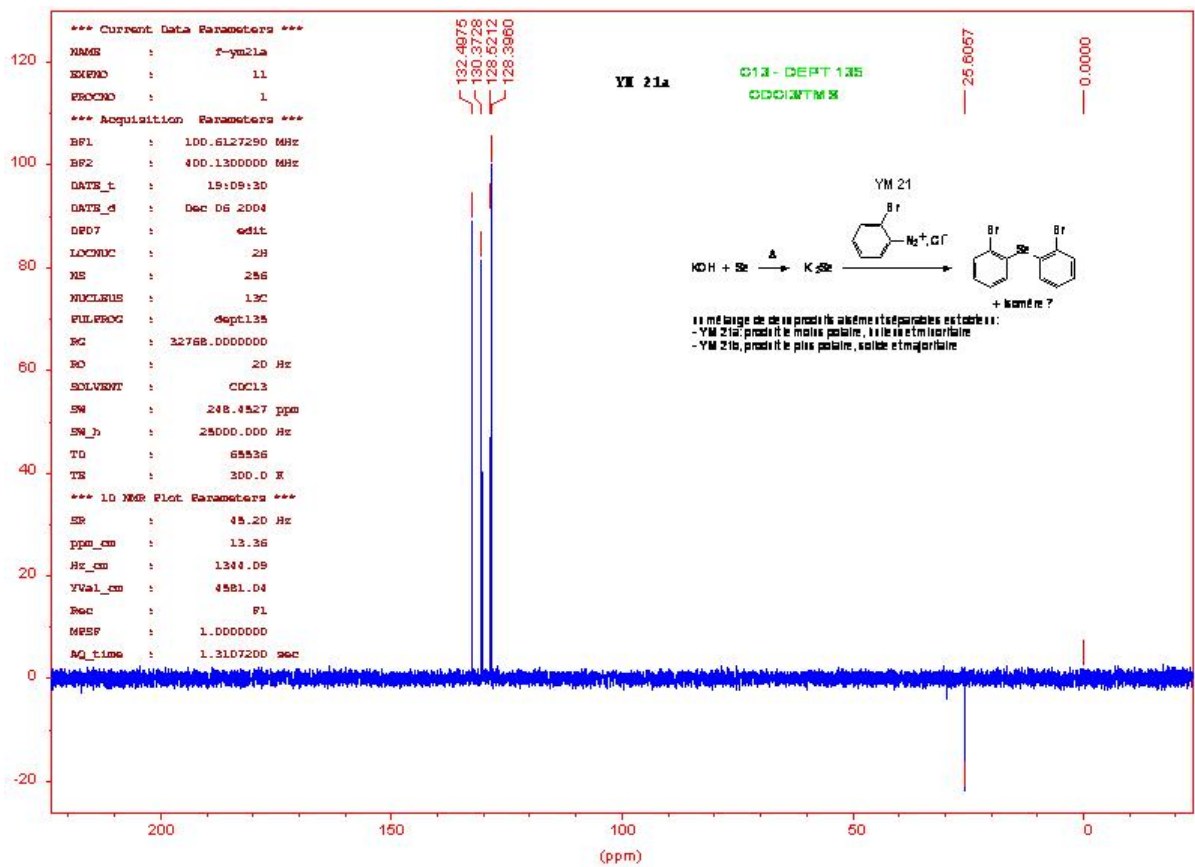
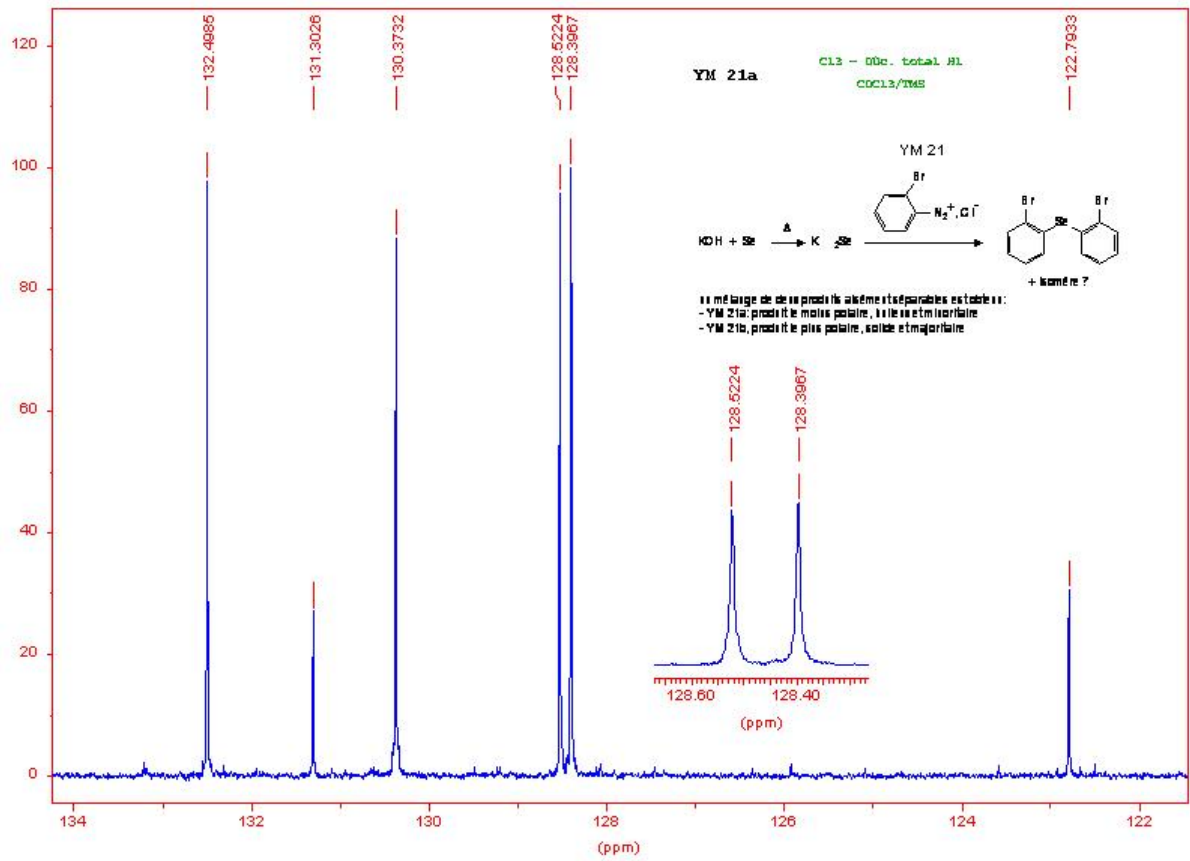
- YM 21a: produit le moins polaire, huileux et minoritaire
- YM 21b, produit le plus polaire, solide et majoritaire

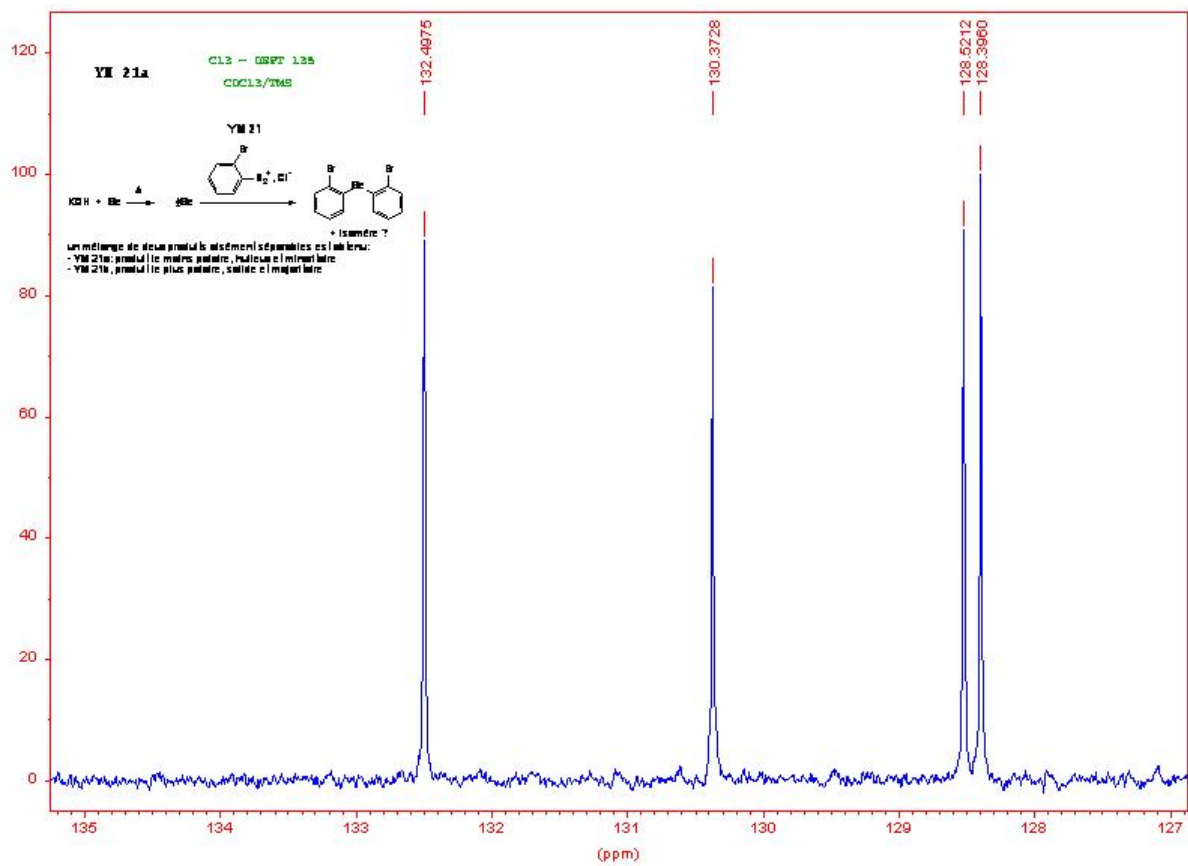




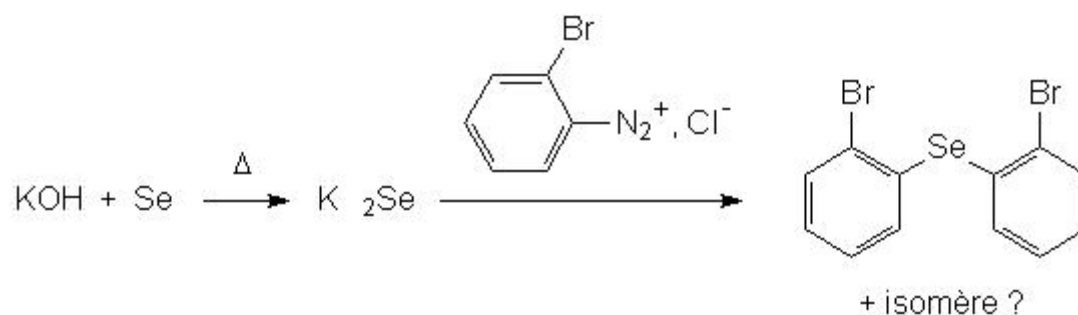




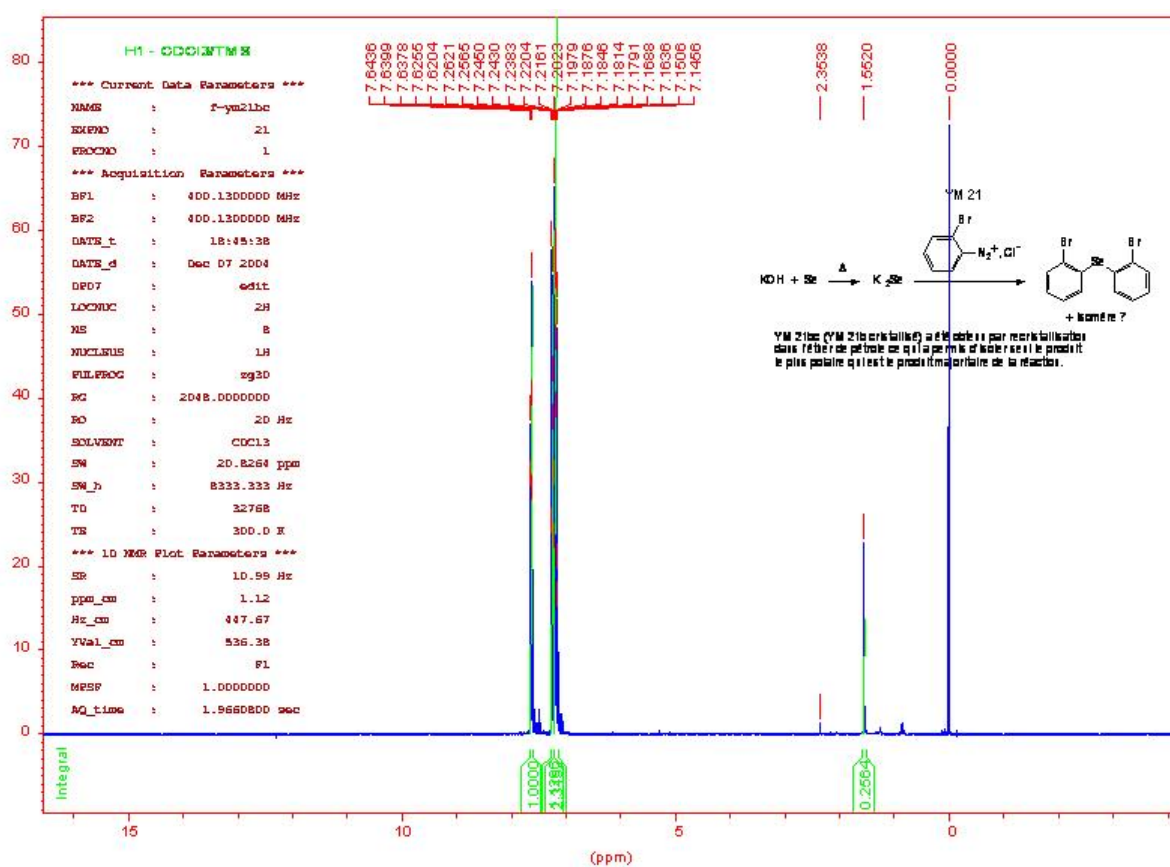


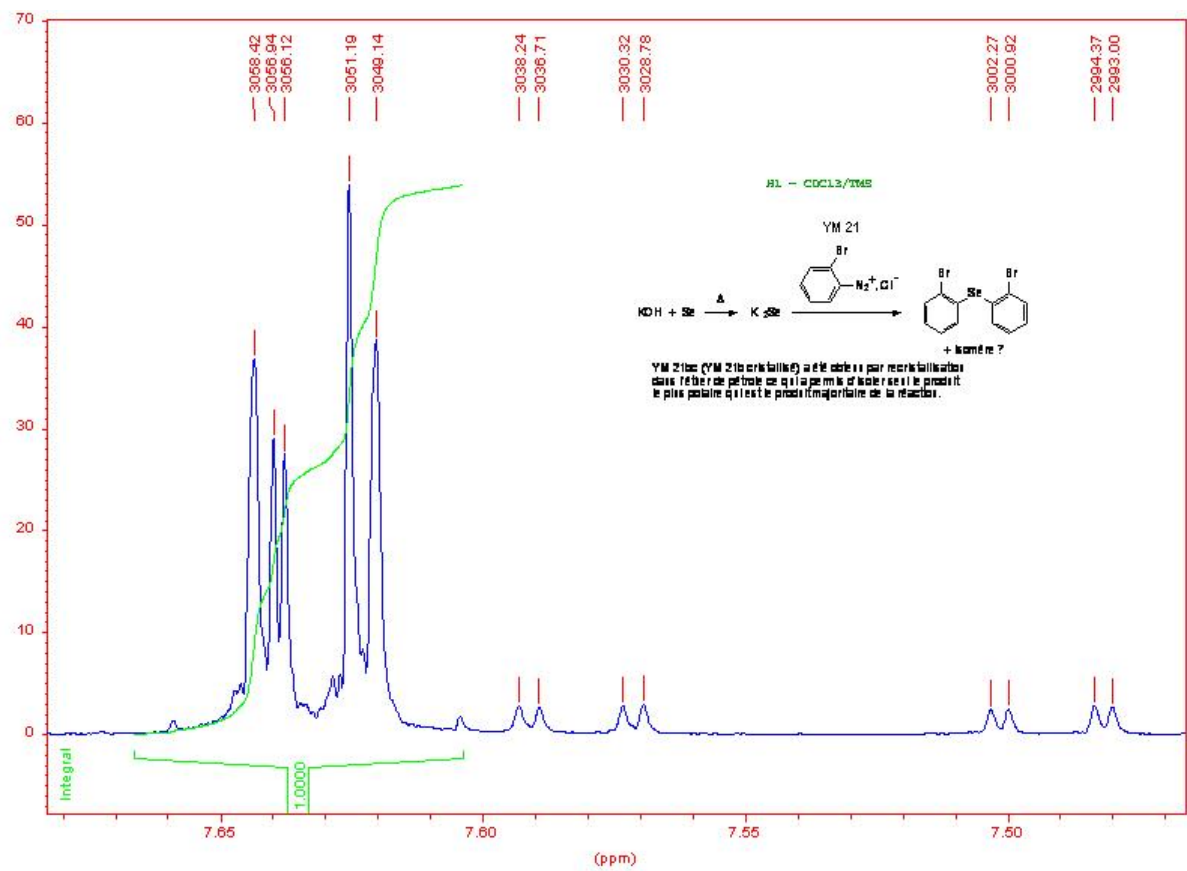
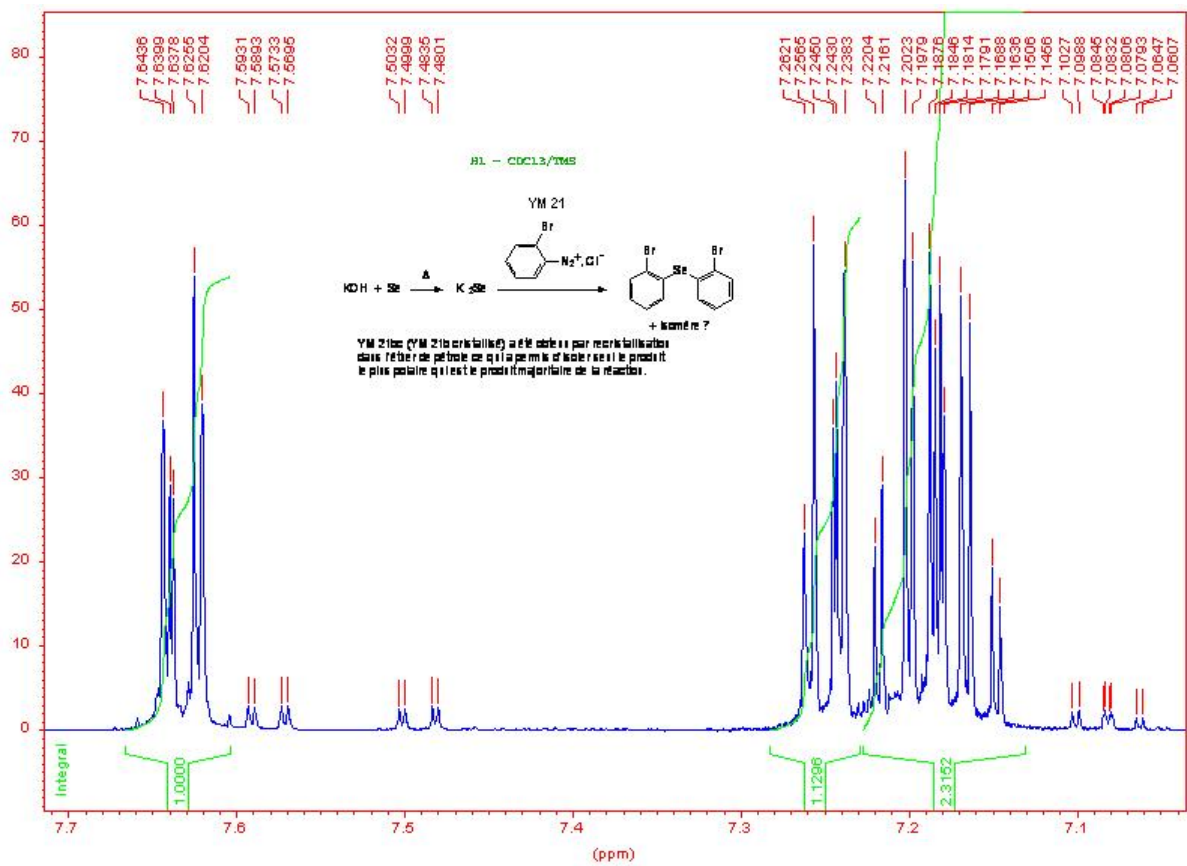


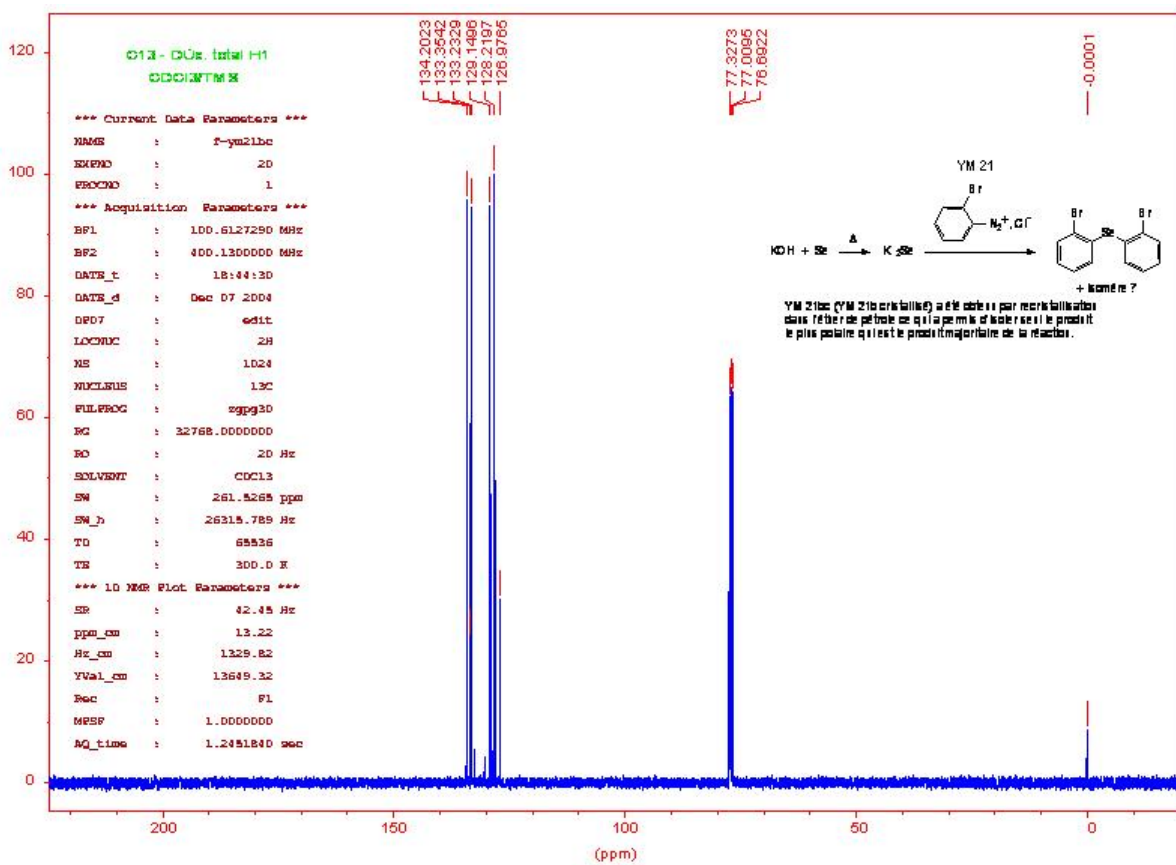
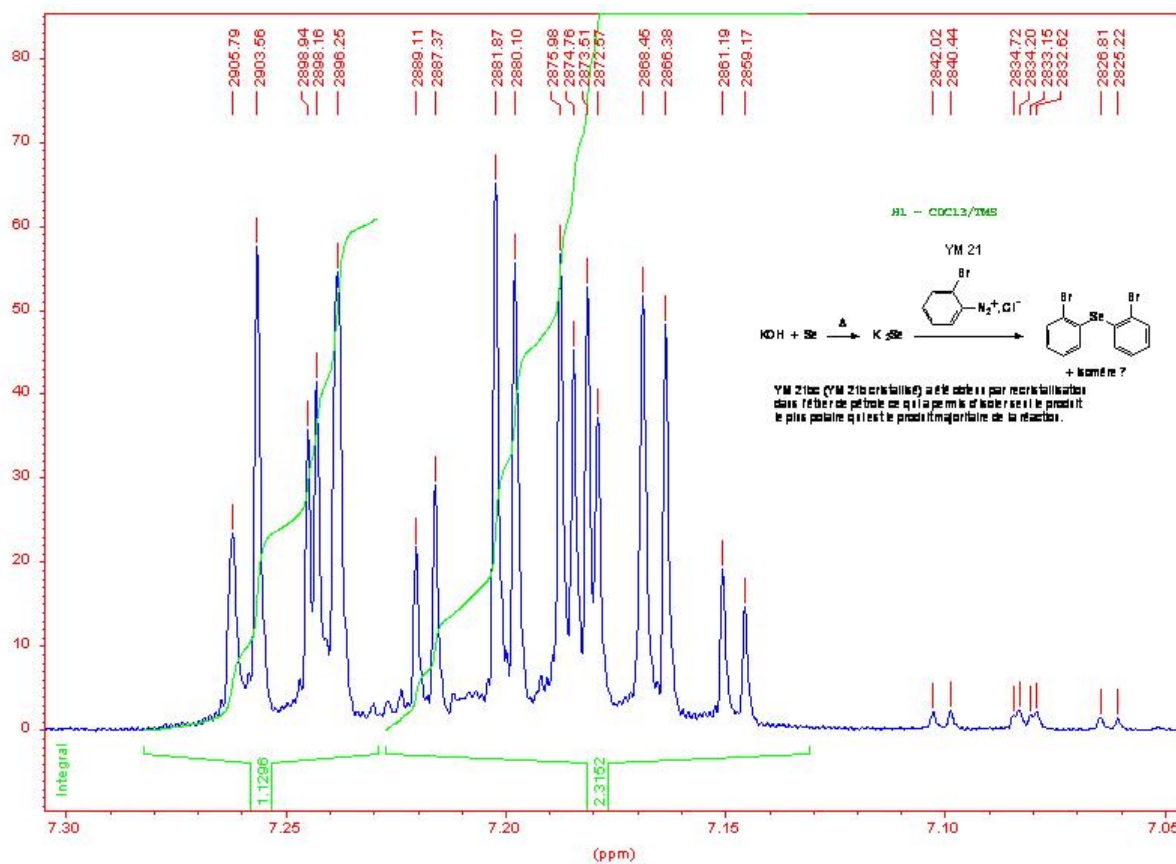
YM 21

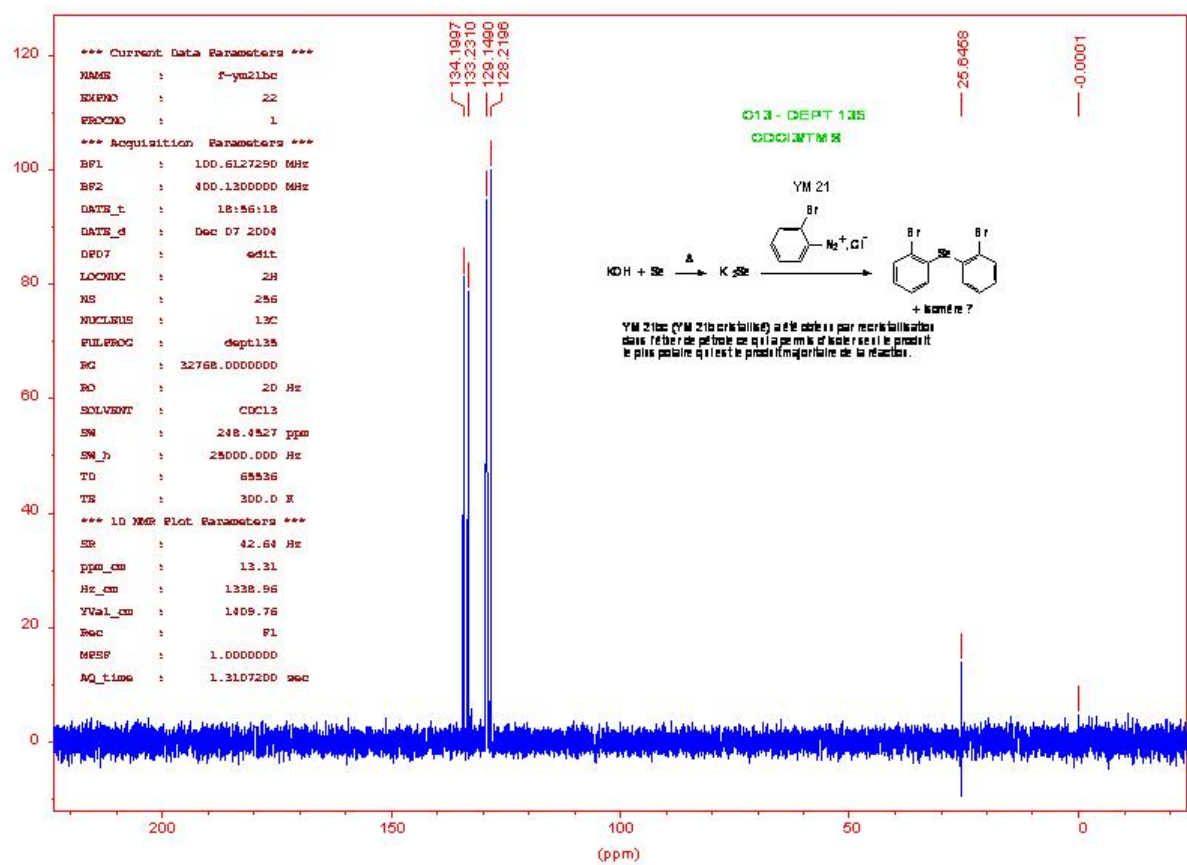
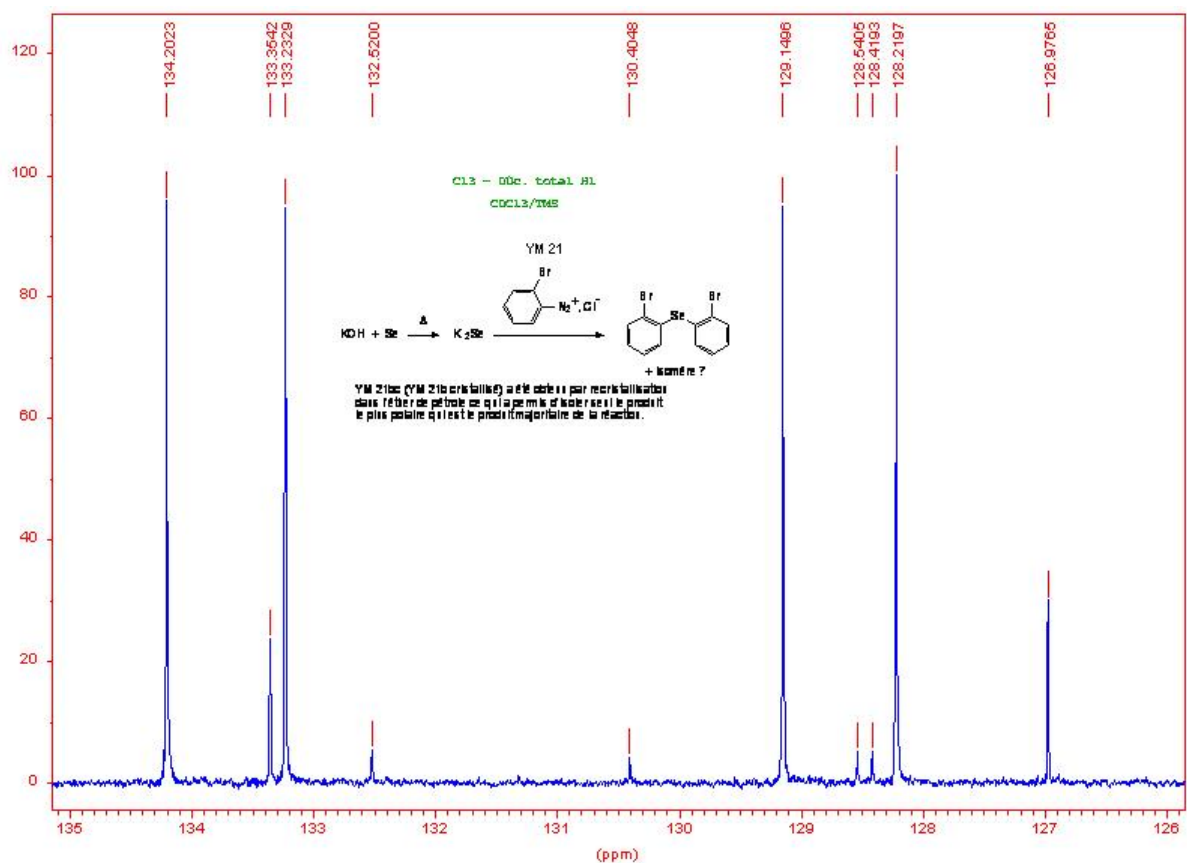


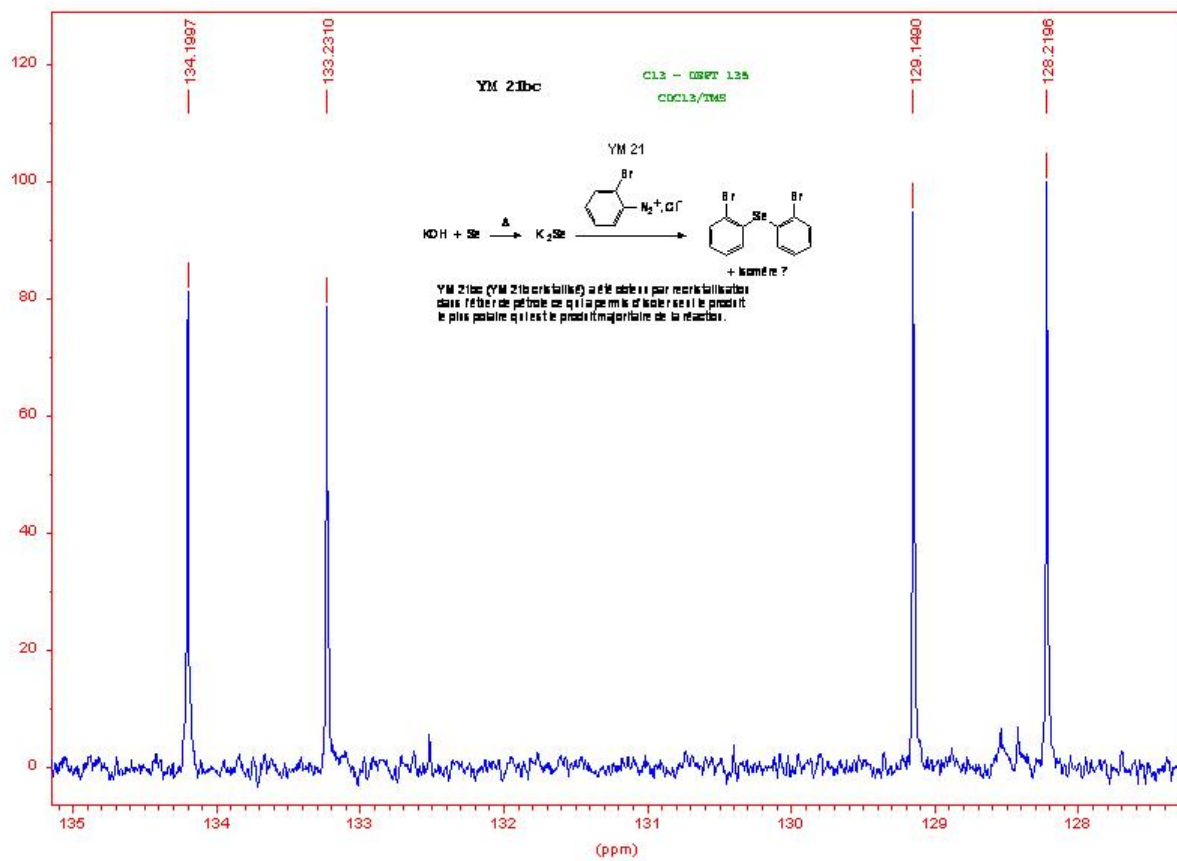
YM 21bc (YM 21b cristallisé) a été obtenu par recristallisation dans l'éther de pétrole ce qui a permis d'isoler seul le produit le plus polaire qui est le produit majoritaire de la réaction.













One Pot Synthetic Method of New Keto Diphenyl Selenide Compounds

YOUCEF MECHEHOUD^{§*}, F.BENAYACHE[§],
S.BENAYACHE[§] and P.MOSSET

[§]Labo.VAREN, Département de Chimie, Faculté
Des Sciences Exactes, Université Mentouri, Constantine, Algérie
ENSChimie de Rennes,CNRS,UMR 6226, Avenue Gal Leclerc
CS 50837, 35708 Rennes Cedex 7, France
mechehoud_y@yahoo.fr

Received 28 February 2010; Accepted 1 May 2010

Abstract: A series of hitherto unreported mono- and di-keto diphenyl selenides have been efficiently synthesized in high yields by treatment of diphenyl selenide (**1**) with appropriately substituted acyl chloride using anhydrous aluminum chloride as catalyst and methylene chloride as solvent. The structures of the synthesized compounds have been confirmed by elemental and spectral analysis.

Keywords: Keto diphenyl selenides, Diphenyl selenides, Aluminum chloride, Acylchloride.

Introduction

During the last few years, organoselenium chemistry¹⁻⁸ has been the subject of constant scientific interest and organoselenium compounds have been used intensively as important reagents and intermediates in organic synthesis⁹⁻¹⁶.

The organoselenium compounds are of considerable interest in academia as well as anti-cancer^{17,18}, anti-oxydant¹⁹⁻²⁵, anti-inflammatory, antiallergic agents²⁶⁻²⁹ and in industry because of their wide involvement as key intermediates for the synthesis of pharmaceuticals³⁰⁻³⁴, perfumes³⁵, fine chemicals and polymers³⁶⁻³⁸.

Furthermore, organoselenium compounds are no longer systematically classified as toxic and thus, much effort has been devoted toward synthesis of these compounds in recent times.

In the present study, we describe the synthesis of a series of hitherto unreported mono- and diketo diphenyl selenides by a simple and efficient method, consisting essentially in the direct acylation of diphenyl selenide (**1**) mediated by anhydrous aluminum chloride as catalyst and methylene chloride as solvent under moderate conditions.

Experimental

Diphenyl selenide (**1**) is malodorous and potentially toxic compound. All reactions and handling should be carried out in a well-ventilated hood.

Aluminum chloride is purchased from Acros and used as received. Solvents were used after purifying them by the established procedures. Progress of the reaction and purity of the compounds were monitored by thin layer chromatography (TLC) using ether-petrol 60° and acetone (4:1 by volume) as eluting system on silicagel (60-120 mesh) and U.V apparatus as visualizing agent. Evaporation of solvents was performed at reduced pressure, using a Buchi rotary evaporator.

General

Melting points were measured using a fine control Electro thermal capillary apparatus and uncorrected. ¹H (400.13MHz) and ¹³C NMR (100.61 MHz) spectra were recorded on Bruker F.T. ARX 400 spectrometer in CDCl₃ using TMS as internal standard. The IR spectra were recorded on Nicolet205 F.T. spectrometer as KBr pellets for solid. HRMS (high-resolution mass spectrometry) experiments were performed on a varian MAT 311 instrument. Elemental analyses were performed by the Central analysis of ENSC Rennes, France. HRMS (high-resolution mass spectrometry) experiments were performed on a varian MAT 311 instrument by CRMPO (centre régional de mesures physiques de l'Ouest), Rennes, France as well as elemental analyses.

General procedure for preparation of 3a-i

Synthesis of diphenyl selenium (**1**) was prepared according to a known method³⁹. Acyl chloride derivatives, RCOCl, (2.4 eq, 2.4 mmol.) and anhydrous aluminium chloride (3.0 eq., 3.0 mmol.) were taken in dry methylene chloride (4 mL). The reaction mixture was cooled at 0-5 °C and protected from atmosphere moisture. It was stirred continuously from 15 min.

A solution of diphenyl selenide (**1**) (1 eq., 1 mmol) in methylene chloride (0.5 mL) was added drop wise over a period of 5 min. to the above reaction mixture. The reaction mixture was allowed to reach room temperature gradually and then stirred at this temperature overnight.

The solution was then washed with ice water-HCl and extracted with methylene chloride. The organic layer was separated, dried (Na₂SO₄). Removal of solvent afforded the crude product. The crude product thus obtained was recrystallized from CH₃OH or chromatographed by column to furnish the diketone. The data obtained are summarized in Table 1.

Table 1. Acylation of diphenylselenide with RCOCl

Compds	R	Molecular Formula	FW	% yield	m.p °C
2a	CH ₃	C ₁₄ H ₁₂ OSe	275.204	52	65-66
2b	C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₁₄ OSe	337.274	92	81-82
2c	(CH ₃) ₂ N	C ₁₅ H ₁₅ N ₂ OSe	304.246	53	47
3a	CH ₃	C ₁₆ H ₁₄ O ₂ Se	317.241	88	77-78
3b	C ₆ H ₅	C ₂₆ H ₁₈ O ₂ Se	441.380	90	122
3c	(CH ₃) ₂ N	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ Se	375.324	78	126
3d	CH ₃ CH ₂	C ₁₈ H ₁₈ O ₂ Se	345.294	94	134
3e	CH ₃ (CH ₂) ₂	C ₂₀ H ₂₂ O ₂ Se	373.347	95	88
3f	ClCH ₂	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ O ₂ Se	386.131	85	129
3g	ClCH ₂ CH ₂	C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ O ₂ Se	414.184	93	86
3h	(CH ₃ CH ₂) ₂ N	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂ Se	431.430	75	135

Preparation of compounds 2a-c

Prepared from substituted acylchloride, RCOCl (1.2 eq., 1.2 mmol.), aluminum chloride (1.4 eq., 1.4 mmol.) and diphenylselenide (1.0 eq., 1.0 mmol.) according to above procedure.

Selected physical and spectral data of the compounds**Diphenyl selenide (1)**

IR (neat, KBr): 3070, 3057, 3016, 2998, 1943 and 1877 and 1802 (small, harmonics of Ph), 1576, 1476, 1437, 1065, 1020, 999, 733, 689, 668, 479, 455 cm^{-1} .

(4-Acetylphenyl) phenyl selenide (2a)

IR (KBr, cm^{-1}): 3371 (small, higher harmonic of CO), 3059, 3026, 2942, 1701 (C=O), 1580, 1396, 1391, 1216, 1207, 1190, 1184, 1062, 994, 822, 816, 774, 668, 561 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.79 (pseudo dt, 2H, $J = 8.7, 2.0$ Hz, H_{ortho} to CO), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 5H), 2.55 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 197.37 (CO), 140.32 (Cipso to CO), 135.13 (Cipso to Se and para to CO), 135.12 (2 CH), 130.26 (2 CH), 129.73 (2 CH), 128.91 (2 CH), 128.63 (CH_{para}), 128.42 (Cipso to Se of Ph), 26.49 (CH_3). HRMS: calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{OSe}$: 276.1241; found: 276.1232. Anal. calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{OSe}$ (275.204): C 61.10, H 4.39, found: C 61.19, H 4.47%. $R_f = 0.62$ with acetone / E.P: 3 / 7.

(4-Benzoylphenyl)phenyl selenium (2b)

IR (KBr, cm^{-1}): 3364 (small, higher harmonic of CO), 2931 (aromatic CH stretching), 1645 (CO stretching), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.79 - 7.75 (m, 2H), 7.66 (pseudo dt, 2H, $J = 8.6, 1.9$ Hz, H_{ortho} to CO), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.58 (ddt, 1H, $J = 8.1, 6.8, 1.4$ Hz, H_{para} of Ph), 7.47 (tm, 2H, $J = 7.6$ Hz, H_{meta} of Ph), 7.40 (pseudo dt, 2H, $J = 8.6, 1.9$ Hz, H_{ortho} to Se), 7.39-7.36 (m, 2H, H_{ortho} of Ph); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 195.99 (CO), 139.50 (Cipso to CO), 137.52 (Cipso to CO), 135.49 (Cipso of C_6H_4 to Se), 135.11 (2 CH), 132.38 (CH_{para}), 130.77 (2 CH), 130.09 (2 CH), 129.91 (2 CH), 129.73 (2 CH), 128.61 (CH_{para}), 128.50 (Cipso of Ph to Se), 128.29 (2 CH). HRMS: calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}^{80}\text{Se}$: 338.1941; found: 338.1932. Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{OSe}$ (337.274): C 67.66, H 4.18; found: C 67.53, H 4.27%. $R_f = 0.36$ with ACOEt / E.P^{*}: 20 / 80 (E.P = éther de pétrole)

4-Phenylseleno-N,N-dimethyl benzamide (2c)

IR (neat, KBr): 3054, 2928, 1634 (C=O of amide), 1395, 1267, 1086, 1014, 834, 741, 692 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.54-7.49 (m, 2H, H aromatic), 7.42 (dt, 2H, $J = 8.4, 1.9$ Hz, H aromatic), 7.34-7.27 (m, 5H, H aromatic), 3.09 (broad s, 3H, N- CH_3), 2.98 (broad s, 3H, N- CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 171.06 (CO), 134.78 (Cipso), 133.98 (Cipso), 133.94 (2 CH aromatic), 131.71 (2 CH aromatic), 129.79 (Cipso), 129.52 (2 CH aromatic), 127.98 (2 CH aromatic), 127.95 (CH_{para} of SePh), 39.60 (broad, N- CH_3), 35.39 (broad, N- CH_3). HRMS: calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}^{80}\text{Se}$: 305.1661; found: 305.1670. Anal. calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NOSe}$ (304.246): C 59.22, H 4.97, N 4.60; found: C 59.25, H 4.89, N 4.52%. Orange oil; $R_f = 0.23$ with 2% MeOH - CH_2Cl_2 .

4, 4'-Diacetyldiphenylselenide (3a)

IR (KBr, cm^{-1}): 3375 (small, higher harmonic of CO), 2923 (aromatic CH stretching), 1650 (CO stretching); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.87 (pseudo dt, 4H, $J = 8.6, 2.0$ Hz, H_{ortho} to CO), 7.53 (pseudo dt, 4H, $J = 8.6, 2.0$ Hz, H_{ortho} to Se), 2.59 (s, 6H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 197.33 (CO), 137.18 (Cipso to CO), 136.18 (Cipso to Se), 132.68 (CH_{ortho} to CO), 129.21 (CH_{ortho} to Se), 26.59 (CH_3). HRMS: calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2^{80}\text{Se}$: 318.1611; found: 318.1620. Anal. calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Se}$ (317.241): C 60.57, H 4.45; found: C 60.49, H 4.54%. $R_f = 0.42$ with acetone / E.P: 3/7.

4, 4'-Di-benzoyldiphenylselenide (3b)

IR (KBr, cm⁻¹): 3382 (small, higher harmonic of CO), 2941 (aromatic CH stretching), 1672 (CO stretching), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.78 - 7.75 (m, 2H), 7.64 (pseudo dt, 2H, *J* = 8.6, 1.9 Hz, H_{ortho} to CO), 7.63 - 7.60 (m, 2H), 7.58 (ddt, 1H, *J* = 8.1, 6.8, 1.4 Hz, H_{para} of Ph), 7.40 (pseudo dt, 2H, *J* = 8.6, 1.9 Hz, H_{ortho} to Se); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 195.96 (CO), 139.55 (Cipso to CO), 137.49 (Cipso to CO), 135.51 (Cipso of C₆H₄ to Se), 132.38 (CH_{para}), 130.74 (2 CH), 130.11 (2 CH), 129.91 (2 CH), 128.29 (2 CH). HRMS: calcd for C₂₆H₁₈O₂⁸⁰Se: 442.3001; found: 442.291. Anal. calcd. for C₂₆H₁₈O₂Se (441.380): C 70.75, H 4.11 found: C 78.67, H 4.15%. R_f = 0.26 with AcOEt / E.P: 20 / 80.

4, 4'-Selenobis (N, N-dimethylbenzamide) (3c)

IR (neat, KBr): 2929, 1635 and 1625 (Fermi resonance of C=O), 1394, 1261, 1086, 1011, 918, 840, 758 with a shoulder at 754, 659, 564, 553 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.49 (dt, 4H, *J* = 8.4, 1.9 Hz, H aromatic), 7.34 (dt, 4H, *J* = 8.4, 1.9 Hz, H aromatic), 3.11 (broad s, 6H, N-CH₃), 2.99 (broad s, 6H, N-CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 170.94 (CO), 135.45 (Cipso), 132.83 (CH aromatic), 132.58 (Cipso), 128.12 (CH aromatic), 39.61 (broad, N-CH₃), 35.40 (broad, N-CH₃). HRMS: calcd for C₁₈H₂₀N₂O₂⁸⁰Se: 376.2441; found: 376.2432. Anal. calcd. for C₁₈H₂₀N₂O₂Se (375.32): C 57.60, H 5.37 N 7.46; found: C 57.62, H 5.41, N 7.32%. Yellow crystals; R_f = 0.24 with 5% MeOH-CH₂Cl₂.

4,4'-Dipropionylphenylselenide (3d)

IR (KBr, cm⁻¹): 3355 (small, higher harmonic of CO), 2912 (aromatic CH stretching), 1644 (CO stretching), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.87 (pseudo dt, 4H, *J* = 8.6, 1.9 Hz, H_{ortho} to CO), 7.53 (pseudo dt, 4H, *J* = 8.6, 2.0 Hz, H_{ortho} to Se), 2.98 (q, 4H, *J* = 7.2 Hz, CH₂), 1.22 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 200.03 (CO), 136.86 (Cipso to CO), 135.95 (Cipso to Se), 132.67 (CH_{ortho} to CO), 128.87 (CH_{ortho} to Se), 31.78 (CH₂), 8.17 (CH₃). HRMS: calcd for C₁₈H₁₆O₂⁸⁰Se: 366.2141; found: 346.2125. Anal. calcd. for C₁₈H₁₆O₂Se (345.294): C 62.61, H 5.25; found: C 62.53, H 5.27%. R_f = 0.38 with acetone / E.P: 3 / 7.

Di (4-butanoylphenyl)selenide (3e)

IR (KBr, cm⁻¹): 3358 (small, higher harmonic of CO), 2933 (aromatic CH stretching), 1683 (CO stretching), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.87 (pseudo dt, 4H, *J* = 8.6, 2.0 Hz, H_{ortho} to CO), 7.53 (pseudo dt, 4H, *J* = 8.6, 2.0 Hz, H_{ortho} to Se), 2.92 (dd, 4H, *J* = 7.4, 7.2 Hz, CH₂), 1.77 (qdd, 4H, *J* = 7.4, 7.4, 7.2 Hz, CH₂CH₃), 1.00 (t, 6H, *J* = 7.4 Hz, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 199.64 (CO), 136.87 (Cipso to CO), 136.14 (Cipso to Se), 132.66 (CH_{ortho} to CO), 128.94 (CH_{ortho} to Se), 40.48 (CH₂CO), 17.71 (CH₂CH₃), 13.87 (CH₃). HRMS: calcd for C₁₆H₁₂Cl₂O₂⁸⁰Se: 374.2671; found: 374.2665. Anal. calcd. for C₂₀H₂₂O₂Se (373.347): C 54.42, H 5.02; found: C 54.40, H 4.98%. R_f = 0.62 with acetone / E.P: 3 / 7. R_f = 0.34 with acetone / E.P: 3 / 7.

4, 4'-Dichloroacetyldiphenylselenide (3f)

IR (KBr, cm⁻¹): 3382 (small, higher harmonic of CO), 3076, 3059, 3043, 3026, 2974, 2942, 2930, 1701 (C=O), 1580, 1396, 1391, 1216, 1207, 1190, 1184, 1062, 994, 822, 816, 774, 668, 561 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.88 (dt, 4H, *J* = 8.6, 1.9 Hz, H_{ortho} to CO), 7.57 (dt, 4H, *J* = 8.6, 2.0 Hz, H_{ortho} to Se), 4.68 (s, 4H, CH₂Cl); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 190.41 (CO), 138.24 (Cipso to Se), 133.28 (Cipso to CO), 132.87 (CH_{ortho} to Se), 129.44 (CH_{ortho} to CO), 45.73 (CH₂Cl). HRMS: calcd for C₁₆H₁₀Cl₂O₂⁸⁰Se: 387.0511; found: 387.0504. Anal. calcd. for C₁₆H₁₀Cl₂O₂Se (386.131): C 49.76, H 3.13; found: C 49.70, H 3.16 R_f = 0.42 with acetone / E.P: 3 / 7.

Di (4-(3-chloropropanoyl)phenyl)selenide (3g)

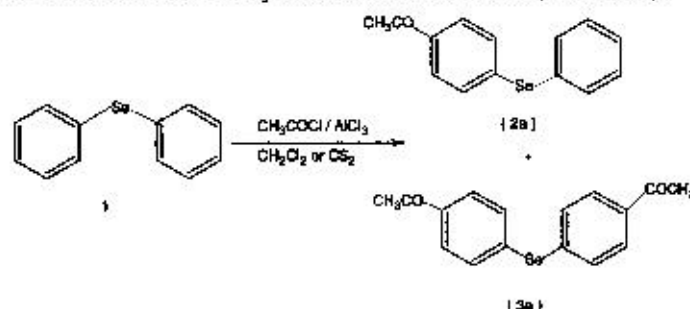
IR (KBr, cm^{-1}): 3379 (small, higher harmonic of CO), 3076, 3059, 1580 (CO stretching), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.87 (pseudo dt, 4H, $J = 8.6, 2.0$ Hz, H_{ortho} to CO), 7.55 (pseudo dt, 4H, $J = 8.6, 2.0$ Hz, H_{ortho} to Se), 3.92 (t, 4H, $J = 6.8$ Hz, CH_2Cl), 3.44 (t, 4H, $J = 6.8$ Hz, CH_2CO); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 195.92 (CO), 137.71 (Cipso to CO), 135.43 (Cipso to Se), 132.79 (CH_{ortho} to CO), 128.95 (CH_{ortho} to Se), 41.19 (CH_2CO), 38.54 (CH_2Cl). HRMS: calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_2^{80}\text{Se}$: 415.1041; found: 415.1026. Anal. calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{Se}$ (414.184): C 52.19, H 3.89; found: C 52.27, H 3.97%. $R_f = 0.48$ with acetone / E.P: 3 / 7.

4, 4'-Seleno bis (N, N-diethylbenzamide) (3h)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.49 (dt, 4H, $J = 8.3, 1.9$ Hz, H aromatic), 7.29 (dt, 4H, $J = 8.3, 1.9$ Hz, H aromatic), 3.67-3.40 (broad, 2H, N-CH₂), 3.37-3.10 (m, centered at 3.26 ppm, 2H, N-CH₃), 1.35-1.00 (two m centered at 1.23 and 1.12 ppm, 2 x 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 170.59 (CO), 136.43 (Cipso), 132.94 (CH aromatic), 132.02 (Cipso), 127.36 (CH aromatic), 43.31 (broad, N-CH₂), 39.31 (broad, N-CH₂), 14.26 (broad, CH₃), 12.88 (broad, CH₃). HRMS: calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$: 432.3501; found: 432.3512. Anal. calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$: 431.430: C 61.24, H 6.54, N 6.49; found: C 61.19, H 6.52, N 6.41%. $R_f = 0.22$ with 5% MeOH - CH_2Cl_2

Results and Discussion

We first studied the reaction of acetyl chloride with diphenyl selenide (**1**) in the presence of anhydrous aluminum chloride as catalyst and different solvents (Scheme 1).

**Scheme 1**

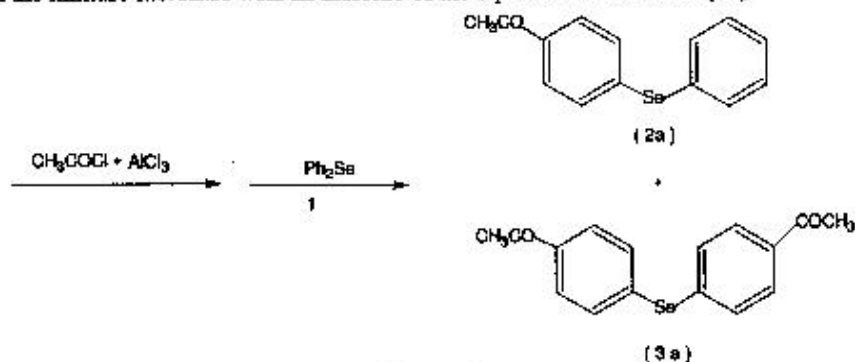
By the initial mixing of substrate (**1**) and anhydrous aluminum chloride, followed by the addition of the acylation agent (CH_3COCl), different solvents were tested for the purpose. No acylation product was detected in acetonitrile, chlorobenzene, toluene, nitrobenzene, 1, 2-dichloroethane used as solvents.

Low and moderate yields of mono and disubstituted products (**2a**) and (**3a**) were obtained in methylene chloride or carbon sulphide, respectively. However, in practice, by products formation in high proportions make difficult the isolation of (**2a**) and (**3a**) in a pure form.

It may be suggested that selenium atom, owing to its lone electron pairs, very highly forms a dative bond with aluminum chloride (AlCl_3), when the two compounds are mixed in the very first stage of the reaction. Degradation of the resulting complex into undesirable products is probably much favoured over acylation (Scheme 1).

To overcome this difficulty, the order of addition of reactants was inverted. Hence, acylchloride (CH_3COCl) and anhydrous aluminum chloride (AlCl_3) were mixed and diphenyl selenide (**1**) was added drop by drop in a second stage. (*cf.* experimental section).

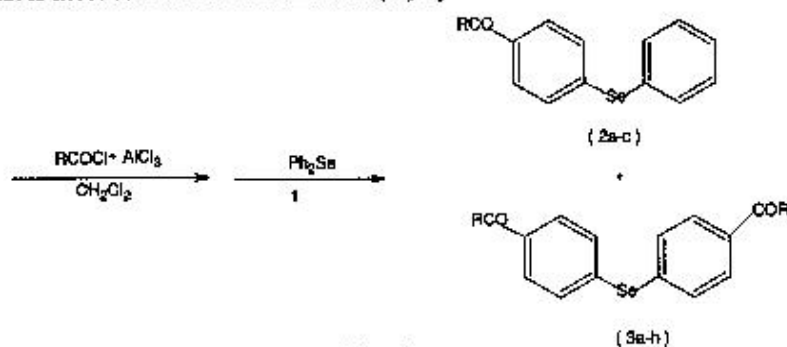
Dichloromethane was found to be a good solvent and was used in all experiments, hence avoiding the bad odour of carbon sulphide. High yield of 4-acetyldiphenylselenide (2a) and 4,4'-diacetyl diphenyl selenide (3a) were obtained in this way (Scheme 2). Although involving the same reactants and catalyst (Scheme 2) was more successful than Scheme 1, which supports the hypothesis of the formation of an unstable diphenyl selenide – aluminum chloride complex in Scheme 1. Besides, unlike what was observed in Scheme 1, the resulting solution was clear and the reaction products easily isolated by column chromatography or recrystallisation. The proportions in which (2a) and (3a) were produced depended on the relative amount of acyl chloride introduced. As expected, the proportion of (3a) in the mixture increases with an increase of the equivalent number of (2a).



Scheme 2.

The acylation of (1) with substituted acyl chlorides (RCOCl) was studied in the same way as with CH_3COCl , according to Scheme 2. As shown in Scheme 3 and Table 1, acylation of (1) with RCOCl gave high yields of the *para* substituted isomers. As with acyl chloride, a mixture of the mono and di-substituted products was observed for three entries (2a-c) while only the disubstituted product was observed for the others entries (3d-l).

Complete conversion of (1) was observed and no trace of the *ortho* isomer was detected, indicating a total regioselectivity in all cases which however cannot be limited to monoacylation. Considering the *ortho/para* orientating mesomeric effect of selenium, the absence of the *ortho* isomers is rather unexpected but may be explained either (i) by the steric hindrance of the *ortho* position by the bulky $\text{Se-C}_6\text{H}_5$ group or (ii) by the repulsive force between two positive charges ($-\overset{+}{\text{Se}}=$ and RCO^+) which favours substitution on the carbon that is most distant from selenium or (iii) by a combination of the two effects.



Scheme 2.

Conclusion

We successfully synthesized a series of hitherto unreported keto diphenyl selenides in high yields by adopting a simple and efficient procedure. These new substituted diphenyl selenide are very stable compounds which renders them beneficial for biological, pharmaceutical trials

Acknowledgments

We gratefully acknowledge Dr Jean-Claude Guillemin, director of the research team COS (Chimie Organique Supramoléculaire), ENSChimie de Rennes, CNRS, UMR 6226 (France) for providing necessary facilities during the tenure of this work and the MESRS (Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique of Algerian republic) for financial support.

References

1. Procter D J, *J Chem Soc Perkin Trans.*, 2001, **1**, 335.
2. Organoselenium Chemistry, Topics in Current Chemistry, Edited by T Wirth, Springer Verlag, Heidelberg, 2000.
3. Taniguchi N and Onami T, *J Org Chem.*, 2004, **69**, 915.
4. Gujadhur R K and Venkataraman D, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 81-84.
5. Nishiyama Y, Tokunaga K and Sonoda N, *Org Lett.*, 1999, **1**, 1725-1727.
6. Beletskaya P I, Sigeev A S, Peregudov A S and Petrovskii P V, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 7039.
7. Taniguchi N and Onami T, *Synlett.*, 2003, 829-832.
8. Kosugi M, Ogata T, Terada M, Sano H and Migita T, *Bull Chem Soc Jpn.*, 1985, **58**, 3657
9. Zade Sanjio S, Panda Snigdha, Singh Harkesh B and Wolmershaeuser Gouthelf, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**(4), 665-669.
10. Kang S I and Spears C P, *J Pharm Sci.*, 1990, **79**(1), 57-62
11. Beletskaya I P, Sigeev A S, Peregudov A S and Petrovskii P V, *Russia J Organometallic Chem.*, 2000, **605**(1), 96-101
12. Gujadhur Rattan K and Venkataraman D, *Amherst Tetrahedron Letters*, 2003, **44**(1), 81-84
13. Paulmier C, *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon: Oxford, 1985.
14. Patai S and Rappoport Z, *Chemistry in Organoselenium and Tellurium Compounds*, Eds., John Wiley & Sons, New York, 1987.
15. Back T G, *Organoselenium Chemistry: A practical Approach*, Ed., Oxford University Press: Oxford, 1999.
16. Wirth T, *Topics in Current Chemistry*, Ed., Springer: Heidelberg, 2000.
17. Zhu Zongjian and Jiang Weiqin, *Biomedical Research on Trace Elements*, 2008, **19**(4), 282-289.
18. Ip Clement, Lisk Donald J, Ganther Howard and Thompson Henry J, *Anticancer Res.*, 1997, **17**(5A), 3195 - 3199.
19. Andersson Carl Magnus, Hallberg Anders, Linden Margareta, Brattsand Ralph, Moldeus Peter and Cotgreave Ian, *Free Radical Biology & Med.*, 1994, **16**(1), 17-28.
20. Renson M and Dereu N, *Journal De Pharmacie De Belgique.* 1990, **45**(5), 322-330.
21. Engman L, Stern D, Pelcman M and Andersson C M, *J Org Chem.*, 1994, **59**(8), 1973-1979.
22. Anderson C M, Hallberg A and Hogberg T, *Adv Drug Res.*, 1996, **28**, 65-180.
23. Malmstrom J, Jonsson M and Cotgreave I A, Hammarsöm L, Sjödin M and Engman L, *J Am Chem Soc.*, 2001, **123**, 3434-3440.

24. Mugesh G and Singh H B, *Chem Soc Rev.*, 2000, **29**, 347-357.
25. Mugesh G, du Mont W W and Sies H, *Chem Rev.*, 2001, **101**, 2125-2179.
26. Martinez Ramos Federico, Salgado Zamora Hector, Campos Aldrete Maria Elena, Melendez Camargo Estela, Marquez Flores Yazmin and Soriano Garcia Manuel, *European J Med Chem.*, 2008, **43**(7), 1432-1437.
27. Shamberger R J, *Biochemistry of Selenium*, Frieden E, Ed. Plenum Press, 1983, Ch.7.
28. Abdel Hafez Sh H, *European J Med Chem.*, 2008, **43**(9), 1971-1977.
29. Galet V, Bernier J L and Henichart J P, *J Med Chem.*, 1994, **37**, 2903-2911.
30. Kondo S, *Japanese J Med Sci., Part 4: Pharmacol.*, 1935, **9**, 29-58.
31. Woods J A, Hadfield J A, McGown A T and Fox B W, *Bioorganic Med Chem.*, 1993, **1**(5), 333-40.
32. (a) Agenas L B, Gunther W H, Kayman D L, *Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology*, John Wiley and Sons: London, 1973; (b) Baird C P, Rayner C M, *J Chem Soc., Perkin Trans I*, 1998, 1973-2003.
33. Parnham M J and Graf Erich, *Progress in Drug Research*, 1991, **36**, 9-47.
34. Hu Chun, Zhang Pu, Li Huiyuan, Ji Zhizhong, Liu Baili, *Huaxue Tongbao*, 2002, **65**(3), 162-166.
35. Bernardon J M and Diaz P, *PCT Int Appl.*, 1999, 81.
36. Jen K Y, Lakshmikantham M V, Albeck M, Cava, M P, Huang W S and MacDiarmid A G, *J Polym Sci Polym Lett Ed.*, 1983, **21**(6), 441-444.
37. Heilberg J, Remonen T, Johansson M, Inganaes O, Theander M, Engman L and Eriksson P, *Synthetic Metals*, 1997, **84**(1-3), 251-252.
38. Sandman D J, Michael Rubner and Samuelson L, *J Chem Soc Chem Commun.*, 1982, **9**, 1133-1134.
39. Henry M L, *Org Synth Coll.*, 1943, **2**, 238-240.