50376
1969
135

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DES SCIENCES

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE
SECTION DE SCIENCES
LILLE

50376
1969
135

N° d'ordre 205

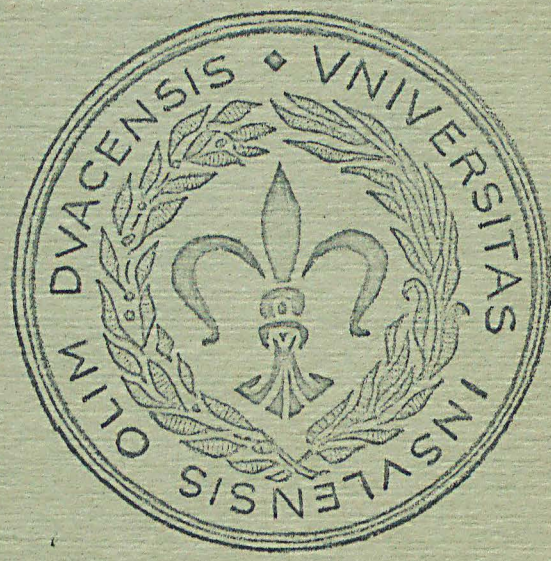
THÈSE

de Doctorat d'Etat

OPTION CHIMIE ORGANIQUE

REACTION DE DIECKMAN APPLIQUEE AUX ESTER-NITRILES
SYNTHESE D'ENOLS STABLES.

par Thierry PRANGE



JURY: President;

Examinateurs;

Soutenue le NOVEMBRE 1969

SCD LILLE 1
D 030 307524 1

Ce travail a été commencé aux Laboratoires de Chimie organique II de la Faculté des Sciences de Paris, sous la direction de Feu Monsieur le Professeur QUELET, et continué à la Faculté des Sciences de Lille, sous la direction de Madame R. DRAN. Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour l'enseignement et les encouragements qu'elle m'a prodigués tout au long de ce travail.

J'adresse mes remerciements à Monsieur GLACET qui a bien voulu assumer la présidence de la commission d'examen et à Monsieur LABLACHE-COMBIER pour l'honneur qu'il me fait de juger mon travail.

Enfin, je ne saurais oublier tous mes camarades de laboratoire, de la joyeuse et amicale atmosphère qu'ils ont su créer, de leur concours et de leur sympathie.

S O M M A I R E

	Page
Introduction:	I
Ior chapitre: SYNTHESE D'ACIDES ET DE DI-ACIDES ARYL-ALKYL SUBSTITUES	6
a- Acide méthylènodioxy phényl acétique	7
b- Acides phényl-propioniques	8
c- Acides tétrahydro-aryl-3 phtaliques	IO
d- Acides aryl-3 phtaliques	I3
ETUDE SPECTROSCOPIQUE R.M.N.	I6
ETUDE SPECTROSCOPIQUE I.R.	20
PARTIE EXPERIMENTALE	23
2ème chapitre:	32
A/ Chlorométhylation d'acides aryl-alkyl substitués	33
B/ Application en série tétrahydro-phtalique	38
C/ Détermination de la position du chlorométhyle	44
PARTIE EXPERIMENTALE I	49
D/ Dérivés d'acides chlorométhylés	52
ETUDE I.R.	68
PARTIE EXPERIMENTALE II	70

3ème chapitre: CYCLISATION D'ORTHO-BENZO DI-ESTERS SELON DIECKMAN 81

A/ Préparation d'ortho-benzo di-acides 82

B/ Cyclisation à cinq chaînons 89

C/ Cyclisation à six chaînons 96

D/ Cyclisation à sept chaînons 102

PARTIE EXPERIMENTALE 106

4ème chapitre: CYCLISATION D'ESTER-NITRILES SELON DIECKMAN 114

Introduction 115

A/ Synthèses d'ester-nitriles 118

B/ Cyclisation des ester-nitriles 124

C/ SPECTROSCOPIE I.R. 131

Bibliographie des céto-nitriles et cyano-énols 136

D/ SPECTROSCOPIE U.V. en milieu neutre 138

SPECTROSCOPIE U.V. et VISIBLE en milieu oxydant 143

E/ SPECTROSCOPIE R.M.N. DES CYANO-ENOLS 147

F/ Cyclisation en série bi-phénylo et tétrahydro-phtalique 156

PARTIE EXPERIMENTALE 159

Conclusion: 167

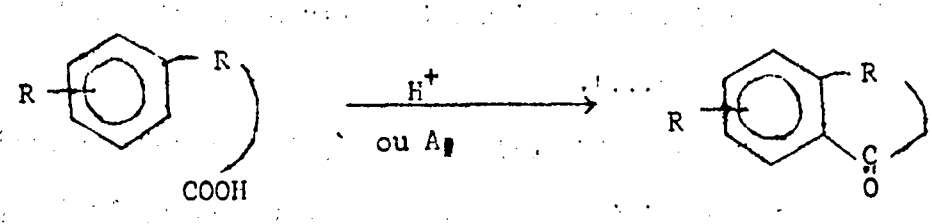
Bibliographie: 169

I N T R O D U C T I O N

La fermeture d'un cycle carboné (cycle B) sur un noyau aromatique possédant les substituants donneurs méthylènedioxy-3,4 et diméthoxy-3,4 que l'on rencontre dans beaucoup de produits naturels, a été étudiée au cours de très nombreux travaux dans les dernières décades. Cette cyclisation est en effet très importante, elle permet d'accéder, par synthèse totale, à des hormones artificielles ou des alcaloïdes.

Elle peut être effectuée de nombreuses manières, nous rappelons ci-dessous les plus utilisées :

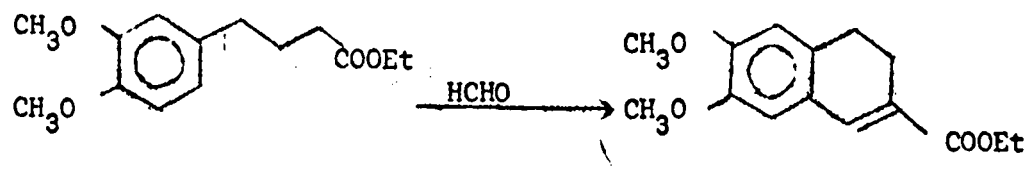
- La carbocyclisation monomoléculaire. C'est l'exemple le plus simple :



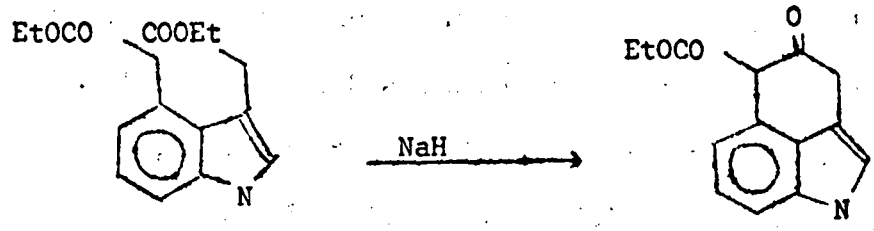
Beaucoup d'exemples de ce type sont décrits dans la littérature, (1). La réaction est du type substitution électrophile, elle s'effectue en milieu acide de Lewis, la liaison carbone-carbone formée est dans ce cas directement reliée au cycle aromatique qui doit, de ce fait, être activé.

Un autre exemple est la carbocyclisation polymoléculaire appliquée par

ROBINSON (2) à l'aide de l'acide γ - (diméthoxy-3,4 phényl) butyrique :

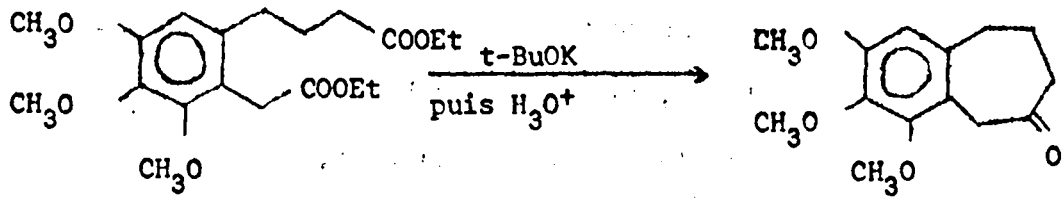


- La réaction de DIECKMAN (3) a également été envisagée, par exemple, PLIENINGER, dans l'investigation d'une synthèse de l'acide lysergique, l'app à l'ester éthylique de l'acide indole-3,4 di-acétique :



Elle s'effectue en présence d'une base forte et passe par l'intermédiaire d'un carbanion. La liaison carbone-carbone formée peut-être à un endroit quelconque de la molécule, elle sera donc preféretiellement choisie pour l'introduction d'éléments particuliers dans le cycle (hétéroatome, isotopes...).

RAPPOPORT (4) utilise également cette réaction dans l'étude des dérivé la colchicine et ferme de la sorte un cycle à sept chaînons :

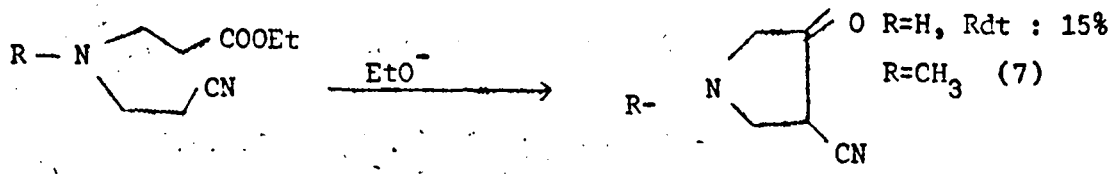


- La réaction de BISCLER-NAPIERALSKI est la plus employée en synthèse d'alcaloïdes dérivés de l'isoquinoléine, son application est cependant asse

limitée.

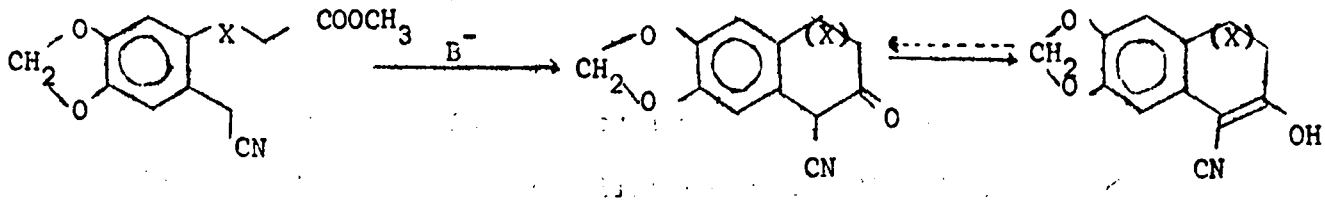
Le but du présent travail est d'étudier la fermeture d'un tel cycle sur un noyau méthylènedioxy-3,4 benzo.

Le choix de la méthode de fermeture à été fixé sur la réaction de DIECKMAN que nous avons étudiée, tant sur des di-esters, que sur des ester-nitriles. Cette extention aux ester-nitriles, très peu mise en oeuvre dans la littérature où PLIENINGER et MULLER (5) signalent en série indolique une telle réaction, est faite à partir des données de THORPE (46)(47). Ces premiers travaux datent de 1910, ils ont été repris par COCKER (6) et COOK (7) en série hétérocyclique :



Ces auteurs obtiennent ainsi une cyano-pyrolidinone, les rendements signalés sont relativement médiocres.

Nous appliquons cette méthode à une série d'ester-nitriles du types suivant :



On synthétise de la sorte une série de cyano-2 cétones.

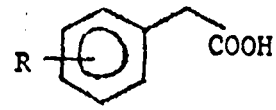
- Nous montrons que la forme stable de ces composés est, tant à l'état cristallisé, qu'en solution, la forme énol à 100%.

Nos recherches consistent en une évaluation des propriétés chimiques et physique de ces cyano-énols. Une analogie est trouvée entre la classe des acides carboxyliques et les cyano-énols.

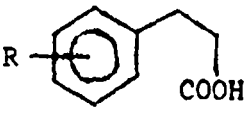
La synthèse des ester-nitriles précédants nécessite la mise au point d'une méthode d'accès à des dérivés 1,2,4,5 tétra-substitués du benzène en partant de composés relativement faciles à préparer.

Les matériaux de départ sont les acides suivants :

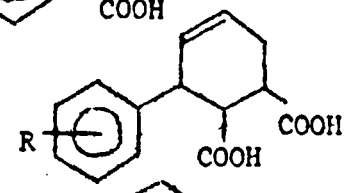
- Acide aryl-acétique, 1 :



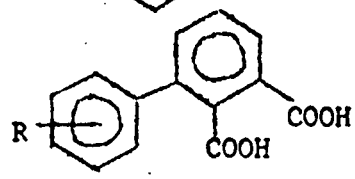
- Acides aryl-propioniques, 2 :



- Acides aryl-3 tétrahydro-1,2,3,6-phtaliques, 3 :



- Acides aryl-3 phtaliques :



Par analogie, l'étude faite sur les deux premières séries d'acides est étendue à des systèmes polycycliques faisant appel aux acides aryl-3 phtaliques.

Dans une première étape nous avons dû mettre au point une méthode d'introduction d'un groupe réactif en ortho de la chaîne latérale des acides 2 et 3. Nous avons fait appel à la chlorométhylation.

Cette réaction a été très peu étudiée sur des acides de ce type. STEVENS (9), décrit la chlorométhylation de l'acide homopipéronylique

(1b, R = méthylènedioxy-3,4) et DENIVELLE applique cette méthode à l'acide phényl-propionique 2, R = H. Nous avons repris et perfectionné leurs résultats.

L'extension de la chaîne latérale chlorométhyle est ensuite envisagée par substitution nucléophile classique, en vue d'obtenir les ester-nitriles cherchés.

Les ester-nitriles obtenus sont alors soumis aux conditions classiques de la réaction de DIECKMAN qui constitue l'objet principal de cette étude.

Notre travail est divisé en quatre parties :

1 - SYNTHESE DES ACIDES ET DI-ACIDES ARYL-ALKYL SUBSTITUES ET DE LEURS DI-ESTERS.

2 - ETUDE DE LEUR CHLOROMETHYLATION.

3 - SYNTHESE ET CYCLISATION SELON DIECKMAN DE DI-ESTERS.

4 - SYNTHESE ET CYCLISATION D'ESTER-NITRILES SELON DIECKMAN, ETUDE DES CYANO-ENOLS PREPARES.

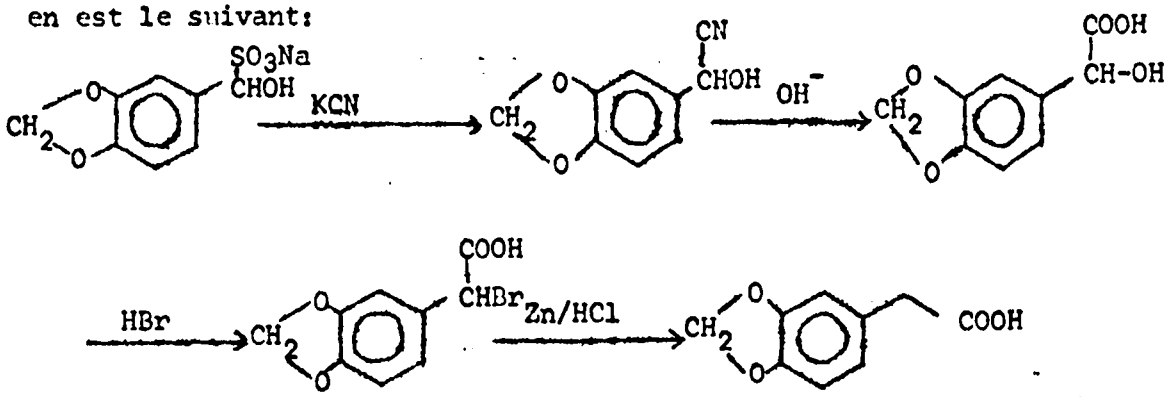
*==========

Ier C H A P I T R E

SYNTHESE D'ACIDES ET DE DI-ACIDES ARYL- ALKYL SUBSTITUES.

A) ACIDE METHYLENEDIOXY-3,4 PHENYL ACETIQUE. 1a:

Le premier acide auquel nous nous sommes intéressés est l'acide méthylènedioxy-3,4 phényl acétique ou homopipéronylique 1a. La synthése de ce composé est décrite dans la littérature, (9). Le schéma réactionel en est le suivant:



-La combinaison bisulfitique du pipéronal est soumise à l'action du cyanure de potassium et conduit à la cyanohydrine correspondante (ce composé est instable et s'oxyde rapidement à l'air).

-L'hydrolyse en acide méthylènedioxy-3,4 mandélique est effectuée par de la soude aqueuse et retour en milieu acide.

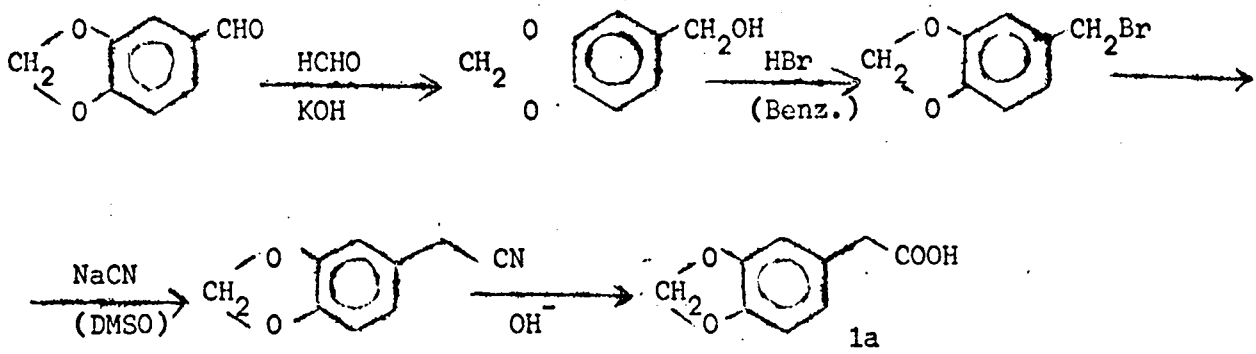
-L'hydroxyle restant en α du carboxyle est éliminé par bromation (HBr en solution acide acétique) suivie d'une réduction.

Cette méthode a été trouvée relativement longue, si les rendements des trois premières étapes demeurent acceptables, il n'en est pas de même de la réduction où l'on constate une perte importante de produit.

-Rendement global à partir du pipéronal: 20%.

La synthése que nous avons préféré, bien que non décrite dans la litté-

rature, consiste en une condensation du cyanure de sodium selon la méthode générale d'alcoylation de FRIEDMAN (10) sur le bromure benzylique correspondant au pipéronal:

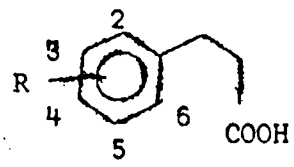


- L'alcool pipéronylique est obtenu par CANIZZARO mixte (11).
- La bromation est effectuée dans le benzène par un courant de HBr gazeux selon (12).
- L'hydrolyse du nitrile obtenu selon FRIEDMAN est conduite dans de la potasse 3N à reflux pendant dix heures environ.

.Le rendement global à partir du pipéronal est d'environ 45%, y compris la recristalisation.

B) ACIDES β PHENYL-PROPIONIQUES 2.

La synthèse des acides suivants a été envisagée:

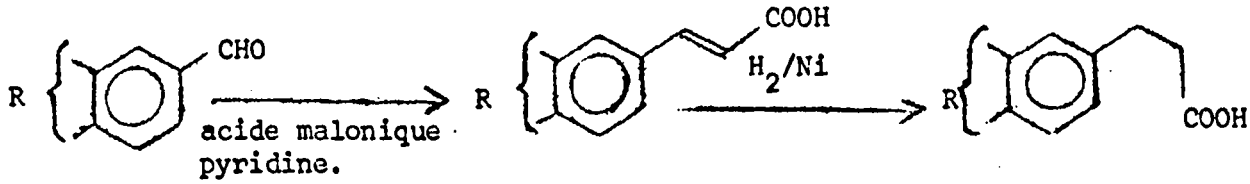


2

2a: R = méthylènedioxy-3,4.
2b: R = diméthoxy-3,4.
2c: R = éthoxy-3 méthoxy-4.
2d: R = diméthoxy-3,5.
2e: R = triméthoxy-3,4,5

Deux voies d'accès sont utilisées selon le type de produit de départ disponible:

1) Si l'aldéhyde benzoïque est d'un accès facile, la réaction de DOEBNER-KNOVENAGEL est mise en oeuvre. Elle est suivie d'une hydrogènation de la liaison éthylénique formée:



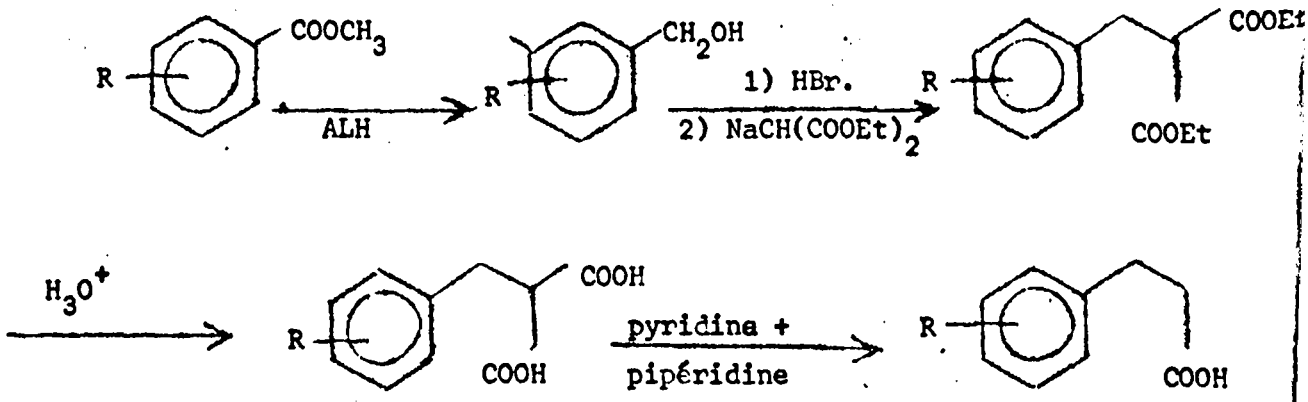
Cette méthode est employée pour les aldéhydes suivants:

- Pipéronal (R= méthylènedioxy-3,4)
- Vératradéhyde (R= diméthoxy-3,4)
- Ethyl-vaniline (R= éthoxy-3 méthoxy-4)

2) Si l'aldéhyde est d'un accès difficile, la méthode la plus rentable part de l'ester de l'acide benzoïque substitué que l'on réduit en alcool benzylique par l'hydrure double de lithium et aluminium. Ce dernier est estérifié par un courant de HBr gazeux en dérivé bromé, puis engagé dans une synthèse malonique. Le di-ester obtenu est hydrolysé et décarboxylé.

Cette voie sera choisie pour les composés suivants:

- Acide diméthoxy-3,5 benzoïque :
- Acide triméthyl-gallique.

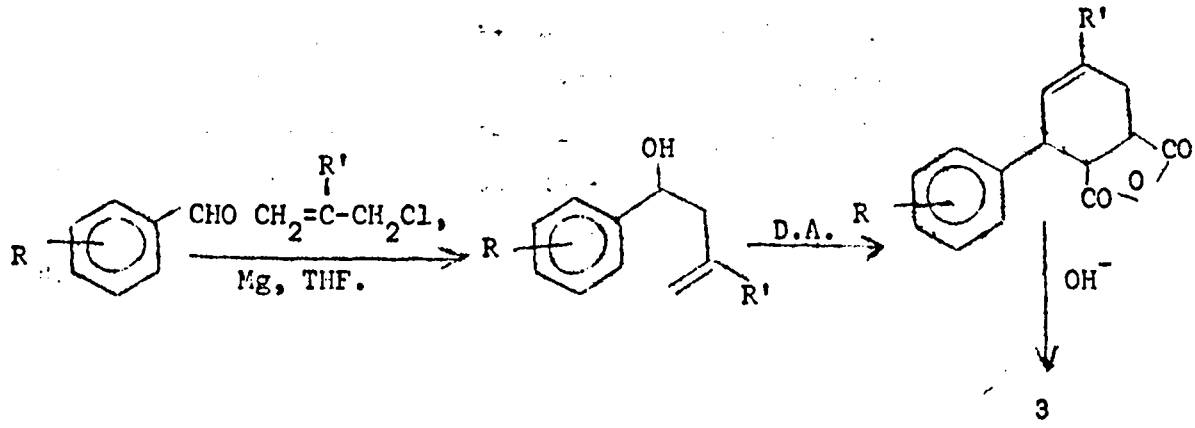


Les aldéhydes correspondants peuvent être obtenu mais la méthode que l'on emploie est en général celle de ROSENMUND. Hydrogénation catalytique du chlorure d'acide par le palladium désactivé. elle donne de piètres rendements.

La préparation indiquée ci-dessus est fort longue, cependant elle conduit à l'acide phényl-propionique cherché avec un rendement global qui demeure acceptable, compte tenu du nombre d'étapes; environ 30% .

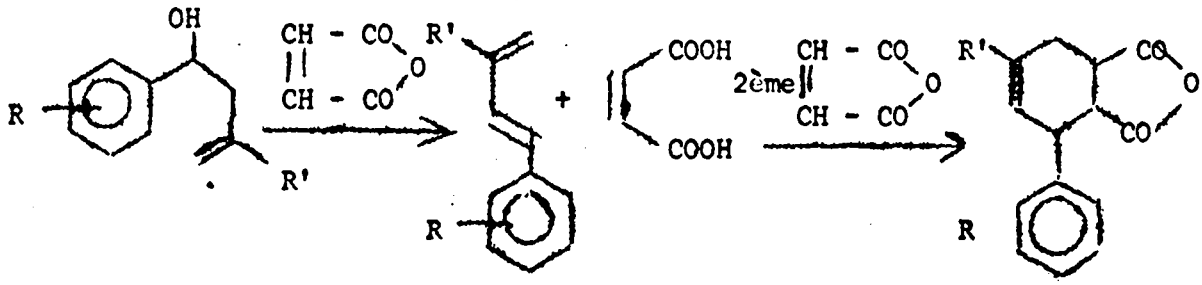
C) ACIDES TETRAHYDRO-1,2,3,6 ARYL-3 PHTALIQUES, 3:

Nous avons repris et étendu les résultats obtenus par ARNOLD et COYNER (13), puis par LUCKAS (14). Leurs synthèses sont effectuées de la manière suivante :



- L'aldéhyde aromatique est opposé au magnésien de chlorure d'allyle (R'= H) ou de méthallyle (R'= CH_3), au sein du tétrahydrofurane à reflux pendant deux heures.

- Lalcool β -éthylénique obtenu après hydrolyse est condensé selon DIELS-ALDER sur l'anhydride méléique à une température supérieure à IOO°. Dans un premier stade, l'anhydride maléique sert d'agent déshydratent et conduit au diène aryl-1 substitué:



Le diène obtenu est alors cyclisé en adduct correspondant par une deuxième molécule d'anhydride. L'acide maléique formé lors du premier stade de la réaction regénère l'anhydride à la température du xylène à reflux, ceci permet de ne mettre en jeu qu'un rapport sensiblement équimoléculaire de philodiène et d'alcool β-éthylénique, de plus, le produit isolé l'est de manière plus satisfaisante et sa pureté est plus grande.

L'évolustion de la réaction est suivie par la formation d'eau dans un appareil de DEAN et STARK placé sous le reflux.

Nous avons employé les aldéhydes suivants:

- Pipéronal (R = méthylènedioxy-3,4)
- Ethyl-vaniline (R = éthoxy-3 méthoxy-4)
- Veratraldéhyde (R = diméthoxy-3,4)

TABLEAU I : ARYL-ALLYL CARBINOLS et ARYL-ALLYL(METHYL-2) CARBINOLS:

R	R'	E° ou F°	n_D^{20}	Rdt	Réf.
méthylènedioxy-3,4	H	E_{16}=I66°	I,545	80%	(I3)
méthylènedioxy-3,4	CH_3	$E_{0,2}$=I22°	I,549	75%	(I6)
diméthoxy-3,4	H	F= 79°	-	80%	(I3,I4)
diméthoxy-3,4	CH_3	F= 83°	-	85%	-
Ethoxy-3 méthoxy-4	H	F= 85°	-	85%	(I4)

TABLEAU II : ANHYDRIDES D'ACIDES TETRAHYDRO-1,2,3,6 PHTALIQUE ARYL-3 ALCOYL-5

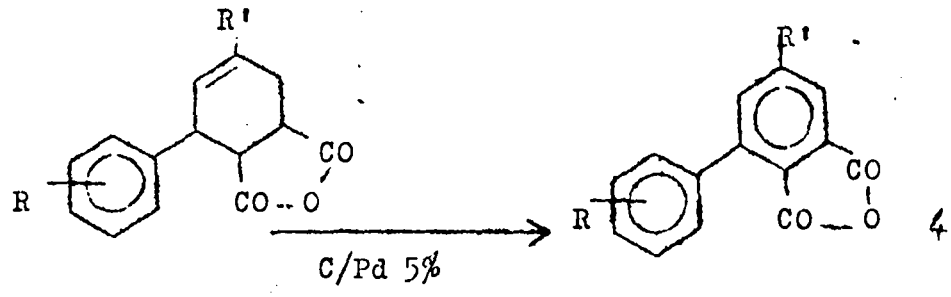
R	R'	F° / Solvant crist.	Rdt	Réf.
méthylènedioxy-3,4	H	F=156°/ Ac_2O	68%	(I3)
méthylènedioxy-3,4	CH_3	F=119°/ AcOH	70%	--
diméthoxy-3,4	H	F=I29°/AcOH	70%	(13,14)
diméthoxy-3,4	CH_3	F=126°/AcOH	65%	-
éthoxy-3 méthoxy-4	H	F=127°/Ac_2O	75%	-

Le passage aux acides aryl-3 tétrahydrophliques s'effectue normalement par hydrolyse du pont anhydride en milieu basique (NaOH 2N), puis retour en pH acide: ils précipitent complètement dans l'eau. Quelques acides seront décrits dans la partie expérimentale, dans toutes les réactions futu--res, les anhydrides leur seront préférés du fait de leur plus grande réactivité

D/ ACIDES ARYL-3 PHTALIQUES.

La déshydrogénation des anhydrides tétrahydroaryl-3 phtaliques a été étudiée. Dans un premier temps, nous avons repris la méthode préconisée par LUCKAS (I7): déshydrogénation par le charbon palladié 5% dans le xylène à l'ébullition (I40°) sous courant d'azote pour entrainer l'hydrogène formé.

Cette méthode ne donne de rendement acceptable que dans le cas R = Diméthoxy-3,4; R'= H. On compte 40% de produit de départ récupéré et une pénible séparation par recristallisations successives. Elle souffre d'autre part de ne pouvoir s'effectuer sur de grosses quantités (I0 g maximum).



Nous avons mis au point une méthode de déshydrogénation par l'anhydride sélénieux. La réaction s'effectue dans l'anhydride acétique qui fixe l'eau formée en cours de réaction. En fin de manipulation, on récupère le sélénium réduit.

Les constantes des anhydrides aryl-3 alkyl-5 phtaliques 4 sont réunies dans le tableau III.

TABLEAU III: ANHYDRIDES D'ACIDES ARYL-3 ALKYL-5 PHTALIQUES 4

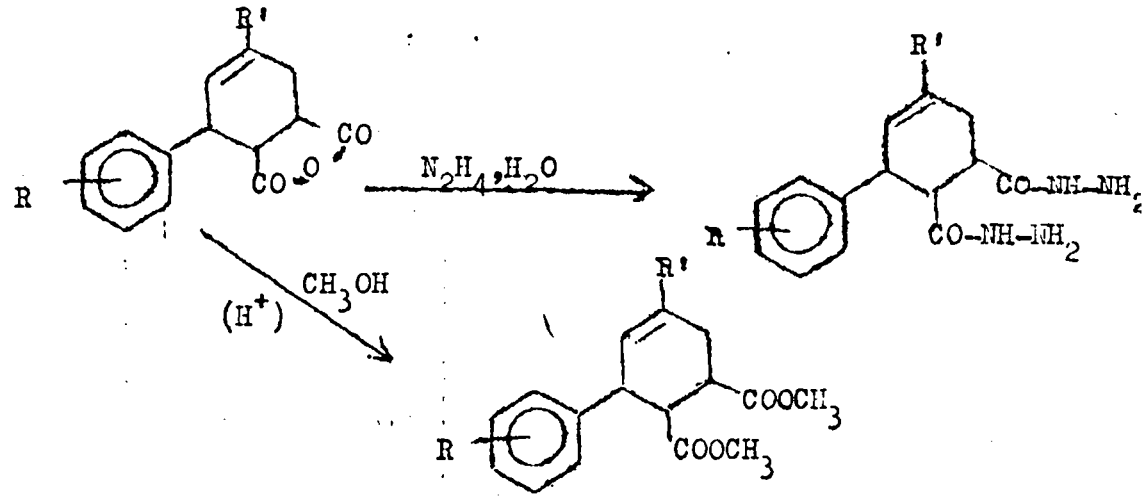
N°	R	R'	Form. brute	F°	Solv.	Rdt	Réf.
4a	Méthylènedioxy-3,4	H	$C_{15}H_8O_5$	238°	Ac_2O	65%	-
4b	Diméthoxy-3,4	H	$C_{16}H_{12}O_5$	188°	Ac_2O	65%	(17)
4c	Ethoxy-3 Méthoxy-4	H	$C_{17}H_{14}O_5$	200°	AcOH	60%	-
4d	Méthylènedioxy-3,4	CH_3	$C_{16}H_{10}O_5$	198°	Xylène	60%	-
4e	diméthoxy-3,4	CH_3	$C_{17}H_{14}O_5$	208°	Ac_2O	55%	-

Le pont anhydride est très stable. Les inconvénients habituels que l'on rencontre lors du stockage d'anhydrides aliphatiques (hydrolyse en acide à l'air humide) n'existent pas pour les anhydrides tétrahydrophtalique et phtalique. Cependant cette stabilité ne diminue pas leur réactivité, on obtient normalement tous les dérivés habituels d'ouverture de la fonction anhydride, ester et amide.

-Dérivés des acides tétrahydrophtaliques et phtaliques:

I/ Dihydrazides:

En vue d'une étude pharmacologique de nos produits nous avons été amené à synthétiser quelques dihydrazides à partir des anhydrides d'acides tétrahydrophtaliques 3:



La réaction s'effectue par reflux dix heures dans un alcool à point d'ebullition élevé en présence d'un excès d'hydrate d'hydrazine. Les dihydrazides sont insolubles,ils précipitent dans le milieu réactionnel.

TABLEAU IV : DIHYDRAZIDES D'ACIDES ARYL-3 TETRAHYDRO-I,2,3,6 PHTALIQUES.

R	R'	Formule brute	F°	Rdt	Réf.
Méthylènedioxy-3,4	H	$C_{I5}H_{I8}N_4O_4$	260°	75%	-
Méthylènedioxy-3,4	CH_3	$C_{I6}H_{20}N_4O_4$	275°Déc	70%	-
Diméthoxy-3,4	CH_3	$C_{I7}H_{24}N_4O_4$	266°	80%	-

Les tests pharmacologiques ont été effectués au laboratoire BRISTOL (U.S.A). Les résultats n'ont malheureusement pas indiqué d'activité notable, comparable entre autre à celle de l' I.N.H,possédant une fonction équivalente.

2) Di-esters:

L'action de l'alcool méthylique en présence d'un peu d'acide sulfurique conduit aux di-esters correspondants. Les mêmes di-esters peuvent être préparés par mise en oeuvre du diazométhane sur les di-acides aryl-3 tétrahydrophtaliques et aryl-3 phtaliques 4.

Les di-esters tétrahydrophtaliques obtenus se présentent sous la forme de verre visqueux très dense, très difficile à faire cristalliser (le dérivé de 4b commence à cristalliser après plusieurs mois de repos à température ambiante). Par contre, les anhydrides déshydrogénés 4 conduisent à des produits solides parfaitement définis et facilement purifiables par recristallisations dans le méthanol. Nous ne signalons ci-dessous que les di-esters non décrits dans la littérature et que nous utiliserons dans la deuxième partie de notre travail:

TABLEAU V : DI-ESTERS d'ACIDES ARYL-3 PHTALIQUES 5

N°	R	R'	Form. brute	F°	Rdt.	Réf.
5a	Méthylènedioxy-3,4	H	$C_{17}H_{14}O_6$	116°	Quant.	-
5b	Diméthoxy-3,4	H	$C_{18}H_{18}O_6$	110°	80%	-
5c	Ethoxy-3 méthoxy-4	H	$C_{19}H_{20}O_6$	135°	Quant.	-

Etude spectroscopique R.M.N

Avant tout emploi ultérieur dans l'étude de la chlorométhylation, nous avons étudié ces acides et ester aryl-alkyl substitués en spectroscopie infra-rouge et surtout de résonance magnétique nucléaire. En effet, il nous faut connaitre avec exactitude

l'endroit où s'introduira le groupement CH_2Cl dans le système aromatique. La théorie prévoit, dans le cas de composés I-3-4 substitués, l'introduction en ortho de la chaine latérale pour conduire à un benzène I,2,4,5 tétrasubstitué. L'étude de la disposition des raies d'absorbtion R.M.N dûes aux hydrogènes aromatiques sera très utile,elle permettra de définir avec précision cette position grâce aux différents couplages mesurés.

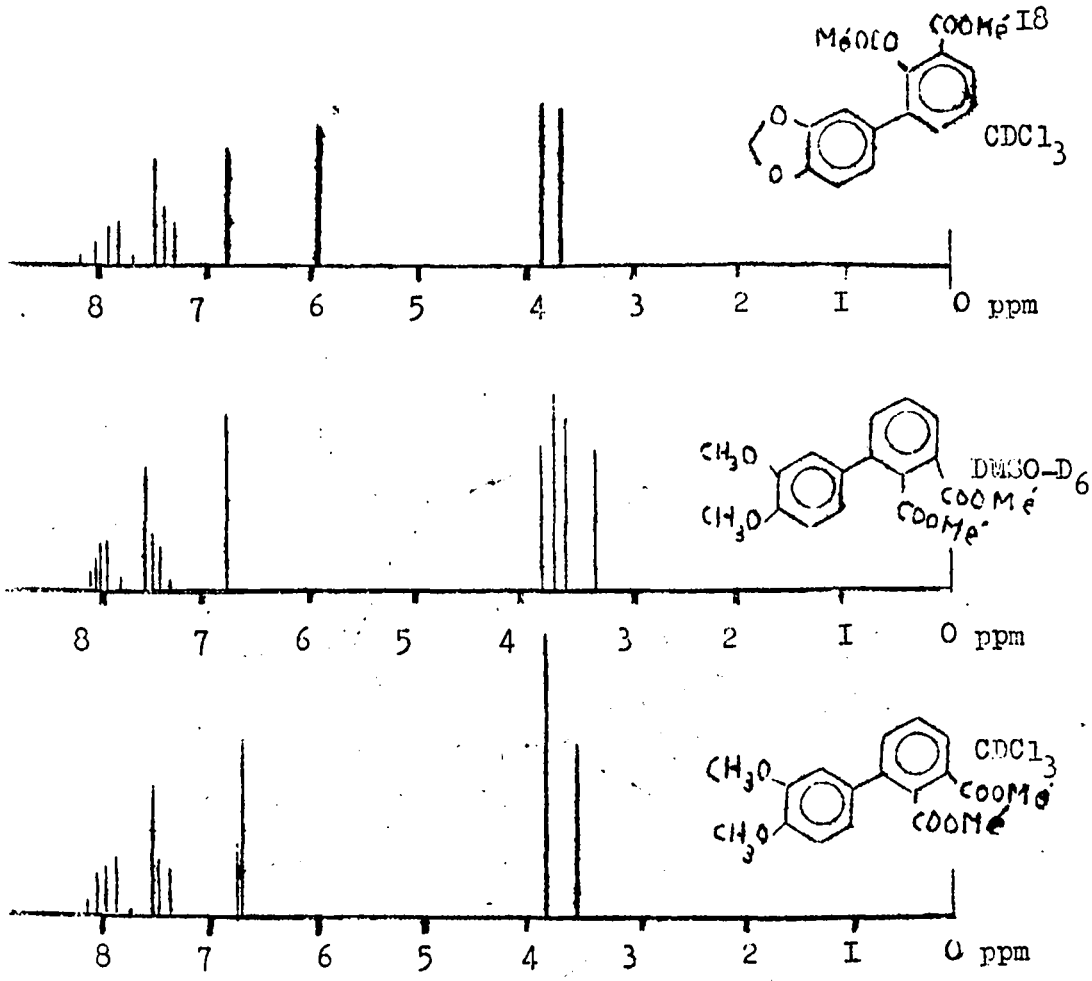
Les spectres R.M.N sont pris sur appareil VARIAN A-60 (60 MHz) en solution dans du chloroforme deutéré $CDCl_3$ ou dans du D.M.S.O hexadeutéré avec le tétraméthylsilane comme référence interne (δ = 0 ppm)

Les di-esters du tableau V,de struture simple ont été plus spécialement étudiés car leur système bi-phényle fait apparaitre sur les spectres, pour les deux noyaux aromatiques,deux groupes de raies particulièrement bien individualisés.

Le premier ester, 5a, présente le singulet caractéristique du méthylènedioxy (2 H) à 5,95 ppm et les signaux dûs aux CH_3 ester (6 H) à 3,7 et 3,87 ppm.

Les H aromatiques, qui sont l'objet de cette étude, se présentent comme suit:

- multiplet de 7,8 à 8,I ppm,composé d'un quartet (I H) attribué à l'entité X d'un spectre ABX classique et d'un multiplet centré sur 7,5 ppm (partie AB). Ces signaux sortant dans un champ élevé sont attribués aux hydrogènes du noyau possédant la plus faible densité électronique, soit C.

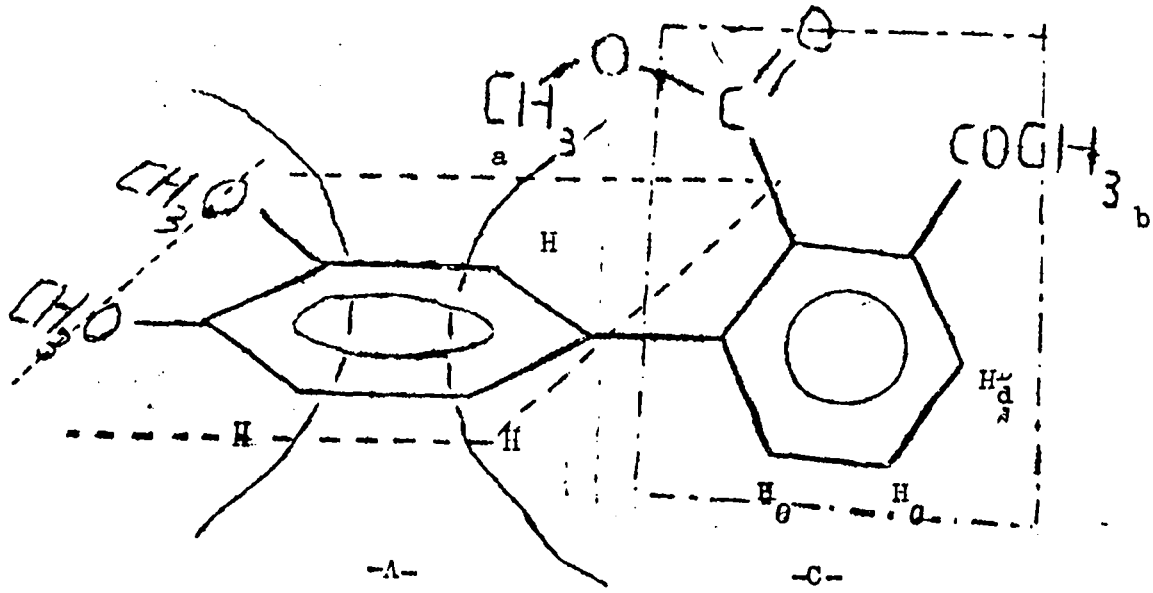


\ - Un pic non résolu attribué aux H du noyau A. Ils sont fortement déblindés du cône d'anisotropie du cycle qui les porte, il s'agit aussi d'un spectre type ABX mais la faible différence de valeurs des fréquences de résonance et les forts couplages entrainent la coalescence des I4 raies prévues dans un tel spectre.

Le deuxième di-ester a été étudié dans deux solvants différents : $CDCl_3$ et DMSO $-D_6$.

a)- CH_3 méthoxy .

Ces hydrogènes donnent des signaux peu affectés par l'effet de solvatation, $\delta(CDCl_3)$ = 3,86 ppm δ (DMSO) = 3,8I et 3,87 ppm.



b- CH_3 <u>ester</u> :

Le premier méthyle (Hb) est à peu près invariant lors du changement de solvant:

$$\delta(CDCl_3) = 3,68 \text{ ppm}$$

$$\delta(DMSO) = 3,67 \text{ ppm}$$

Le deuxième méthyle (Ha) possède une valeur inhabituelle dans $CDCl_3$: $\delta = 3,85$ ppm. Ce fort blindage est le fait du champ magnétique induit du cycle A. Dans le DMSO, ce champ est partiellement composé par le solvant à fort d'où plus grande liberté du CH_3 échappant partiellement au cône de blindage de A.

Il semble donc que la libre rotation des deux noyaux est complète dans le DMSO, et pratiquement nulle dans le $CDCl_3$.

c- H aromatiques : équivalents au spectre 5a.

- Le quartet sortant dans le plus bas champ, $\delta(CDCl_3) = \delta(DMSO) = 7,90$ ppm, invariant en fonction de l'effet du solvant, est attribué à l'hydrogène porté par le carbone le plus positif Hc

- Le multiplet (2H), partie AB du spectre ABX dû à Hd et He subit l'effet de solvant : La densité électronique de A variant dans de faibles proportions d'un solvant à l'autre, il en découle une légère variation de la charge induite au niveau des carbones portours de Hd et He entrainant un déplacement chimique différent dans les deux spectres.

→ Un couplage de 4 à 5 Hz est mis en évidence entre Hd et He d'une part, entre Hc et He d'autre. (J_{d-e} = I à 2 Hz)

- Le massif centré sur $\delta(CDCl_3) = 6,92$ ppm ou $\delta(DMSO) = 6,95$ ppm (3 H d'après intégration) est attribué par analogie au premier spectre étudié au noyau C. Ses 3 hydrogènes ont des δ voisins (raies groupées sur I à 2 Hz) et sont fortement couplés (J > I2 Hz), le signal observé est l'enveloppe, non résolue, d'un ensemble de I4 raies.

Etude spectroscopique Infra-Rouge

Les spectres infra-rouge sont obtenus soit en pastilles KBr, soit en suspension dans le nujol.

A titre indicatif, on donne les 3 spectres I.R :

I - pipéronyl méthallyl-carbinol (haut)

2 - anhydride méthylènedioxy-3',4' (milieu)

phényl-3 méthyl-5 tétrahydro-I,2,3,6 phtalique.

3 - dihydrazide de l'acide méthylènedioxyphényl-3

tétrahydrophtalique (bas)

I- Dans le premier spectre, la bande de vibration ν (OH) est clairement visible, son maximum est situé à 3370 cm^{-I}, l'épaulement (OH libre) est situé pour sa part à 3550 cm^{-I} environ.

On relève également les absorbtions suivantes/

ν (C-H) éthylénique = 3080 cm^{-I} (méthylène terminal)

ν (C-H) aromatique = 3000 cm^{-I} (épaulement)

ν (C-H) méthylènedioxy : Singulet caractéristique à 2770 cm^{-}

Les insaturations apparaissent clairement à I600 et I640 cm^{-I}.

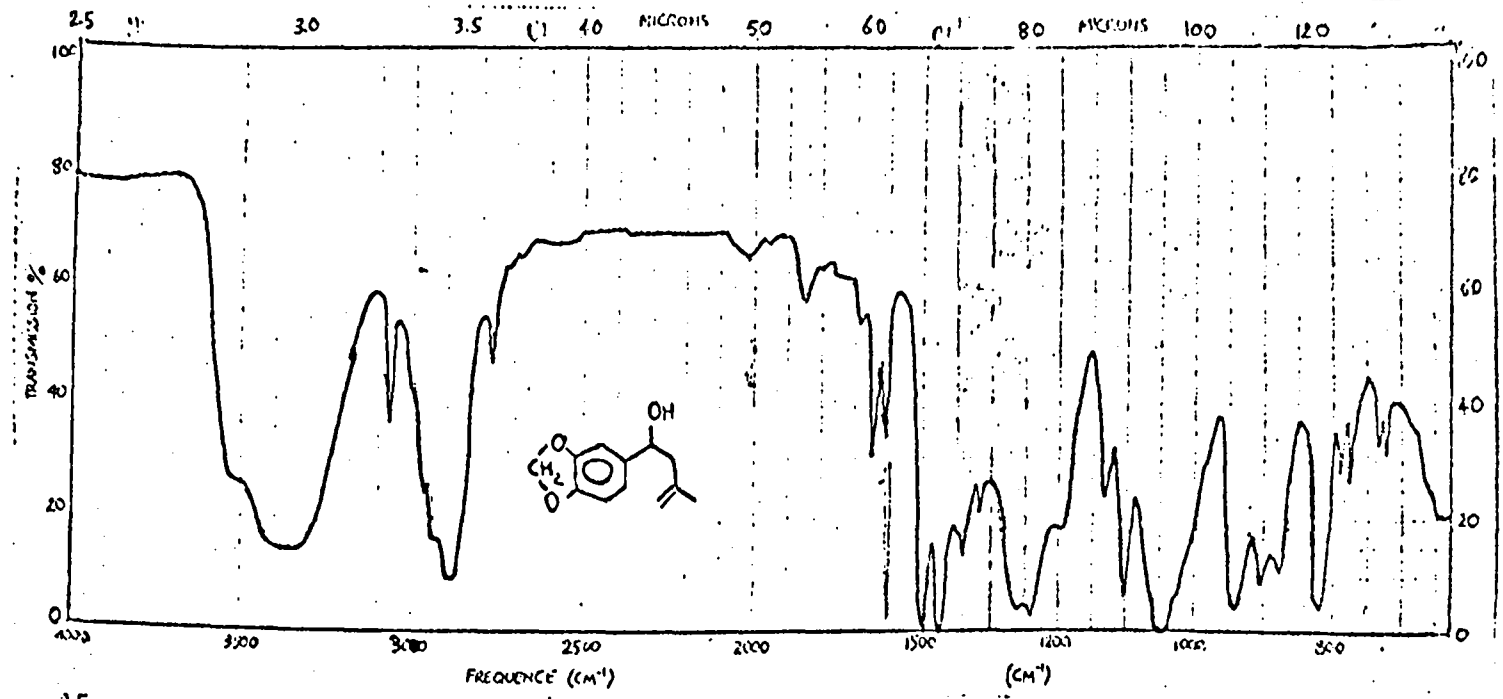
Les vibrations ν (C-O) éther : II00 et I245 cm^{-I}

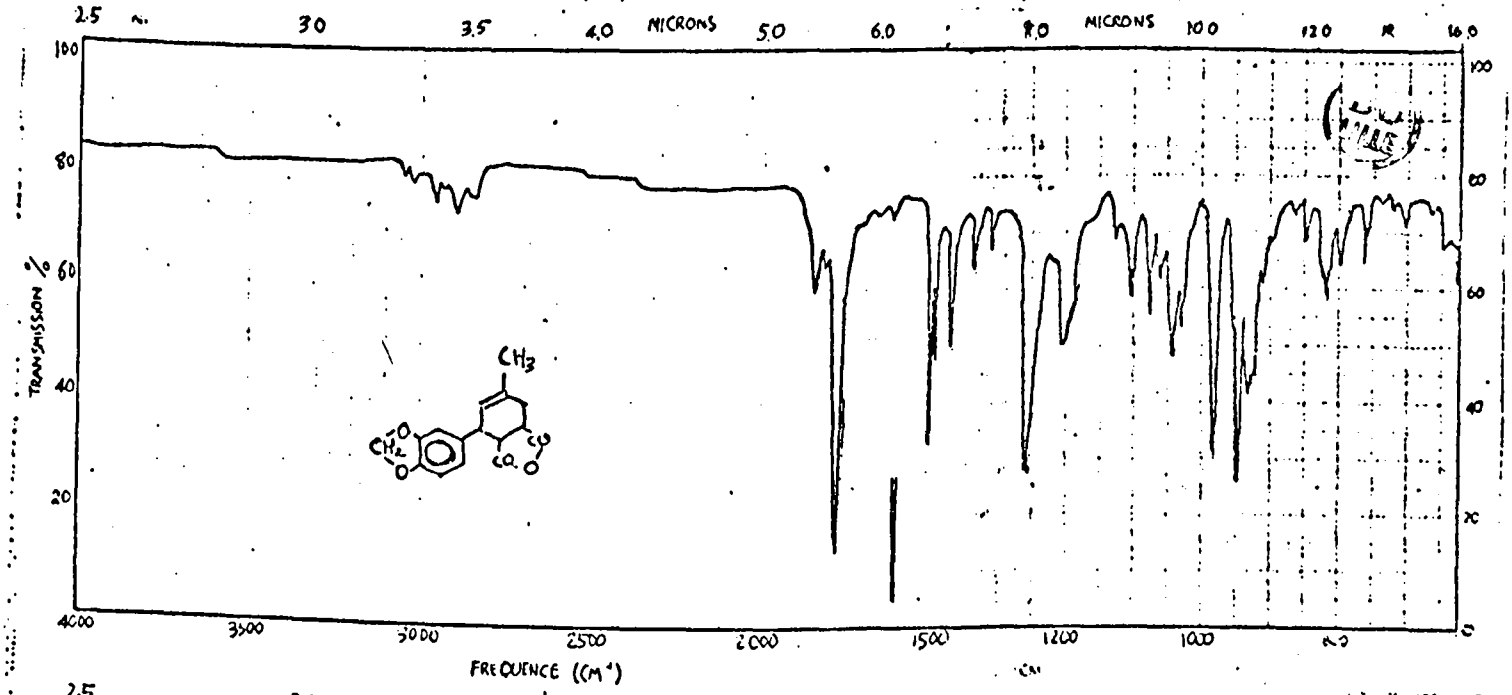
les vibrations hors du plan du :

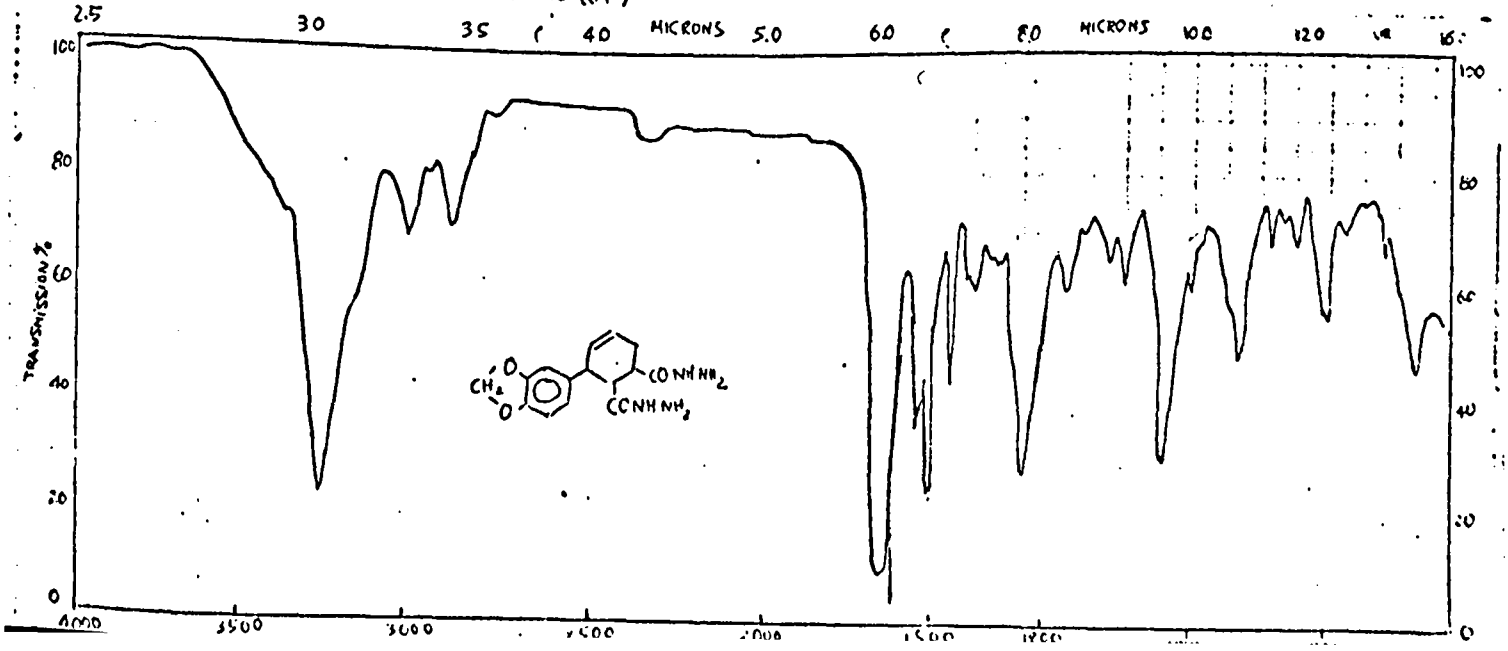
- noyau aromatique -I,2,4 trisubstitué 820 cm^{-I}
- méthylène terminal : 880 cm^{-I}

2- Le spectre de l'anhydride présente le doublet très caractéristique de cette fonction à I770 et I820 cm^{-I}.

3- Le dihydrazide absorbe largement dans la région 3000-3500 cm^{-I} (vibrations N-H) et possède la bande de vibration du CO amide classique, déplacé vers les faibles nombres d'onde, I635 cm^{-I}.


MICRONS
TRANSMISSION %
FREQUENCE (CM⁻¹)
OH


MICRONS
TRANSMISSION %
FREQUENCE (CM⁻¹)
CH3


MICRONS
TRANSMISSION %
CONHNH2
CONHNH2

PARTIE EXPERIMENTALE DU PREMIER CHAPITRE

Acide méthylènedioxy-3,4 phényl acétique, Ia.

54 g d'alcool pipéronylique, (II), sont bromés par passage rapide d'un courant de HBr gazeux sec, en solution benzénique(200ml). Le dérivé bromé isolé, après lavage à l'eau, séchage et évaporation du benzène, est agité avec 18 g de cyanure de sodium en milieu diméthylsulfoxyde (300ml) à 90°. La réaction est exothermique et porte la température à 110-120°. Après addition complète du bromométhylé, on maintient 1/4 d'le milieu réactionel à 90° avant de refroidir à température ambiante. Après avoir versé sur 300 g de glace pilée, on filtre la précipité obtenu (huile dense cristallisant lentement).

Le méthylènedioxy-3,4 phényl acétonitrile brut est hydrolysé par un excès de potasse aqueuse 3N (reflux 15 heures).

L'acide homopipéronylique Ia est isolé après passage en milieu acide (HCl concentré). Il peut être recristallisé dans de l'acide acétique aqueux.

IR: C=O à 1705 Cm-1, OH type associé de 2700 à 3200 Cm-1 (dimère).

Acides phényl-propioniques 2a, 2b, 2c, 2d et 2e.

1 ère méthode: La description est faite pour le pipéronal (R= méthylènedioxy-3,4) et conduit à l'acide 2a, elle sera facilement étendue aux autres benzaldéhydes qui possèdent le même comportement chimique.

a) Acide méthylènedioxy-3,4 cinnamique:

On chauffe à reflux un mélange de 90 g de pipéronal, 120 g d'acide

malonique, 500 ml de pyridine sèche et d'un peu de pipéridine, pendant deux heures. Après avoir hydrolysé sur un mélange de glace pilée et d'acide chlorhydrique concentré (350 ml), on filtre le solide blanc obtenu et recristallise (I,5 litres d'acide acétique)

F: 235°. (60), littérature: 233°.

b) Acide méthylènedioxy-3,4 phényl propionique, 2a:

On opère selon le procédé décrit par RANKIN (I8): hydrogénation sous pression (I00 Kg) à l'autoclave pendant 4-5 heures à 60°. Le produit obtenu doit être parfaitement anhydre avant de servir ultérieurement.

2a: F=87° .

2b: F=96° .

2c: F=I28°.

2 ème méthode: La méthode est donnée pour l'acide diméthoxy-3,5 benzoïque selon le procédé de HUISGEN (I9), on l'étendra aisément à l'acide triméthyl gallique.

90 g d'acide diméthoxy-3,5 benzoïque sont estérifiés par 200 ml de méthanol anhydre et 2 ml d'acide sulfurique concentré (reflux I0 heures). Après concentration sous vide, on jette sur 500ml d'eau et extrait à l'éther. La phase organique traitée de manière habituelle fournit 85 g d'ester méthylique (huile).

La réduction est faite par 0,6 équivalent d'hydrure double de lithium et d'aluminium (ALH) dans un grand volume d'éther anhydre, elle est immédiate. Après hydrolyse on obtient 80% d'alcool benzylique correspondant, F=49°.

I6,8 g d'alcool benzylique sont dissous dans 90 ml de benzène. La solution est saturée par un courant de HBr sec, sous agitation magnétique. Après évaporation de la phase organique préalablement séchée sur chlorure de calcium anhydre, on isole 2I,9 g de diméthoxy-3,5 benzyl bromure, F=7I°.

I7,5 g de sodium, 400 ml d'alcool éthylique absolu et 200 g de malonate déthyle sont mis à reflux. Après deux heures, on introduit dans le ballon par une ampoule à brome, II5,5 g de bromométhylé dissous dans de l'éthanol. On conserve I2 heures sous agitation, puis distille I50 ml d'alcool.

On hydrolyse par 10 ml d'eau puis par une solution de NaOH concentré (100g et 300ml) à reflux trois heures. Après refroidissement et extraction à l'éther, on précipite le di-acide attendu par retour en milieu acide. F=150°.

Ce di-acide est chauffé sur poudre de cuivre à 170° (ou à reflux dans un mélange 1:10 de pipéridine/ pyridine) pendant trois heures. Il conduit à 100 g d'acide phényl-propionique.

2d: F=61/62° (19) .

2e: F=105° (27) (61).

Aryl-allyl et Aryl-méthallyl carbinols:

Les aldéhydes utilisés sont les suivants:

- Pipéronal.
- Aldéhyde vératrique.
- Ethyl vaniline.

Le chlorure d'allyl ou de méthallyl attaque en solution dans le THF le magnésium, à la température d'ébullition.

Dès l'attaque du métal par quelques ml de dérivé chloré, on introduit simultanément et lentement le chlorure d'allyl et l'aldéhyde aromatique à condenser sur l'organomagnésien (technique de BARBIER) dans les proportions 2:1. On maintient le mélange une heure à reflux après complète introduction (volume du THF: 300 ml pour 0,7 mole d'aldéhyde). Le complexe est entièrement soluble. Après réaction, on termine de façon habituelle, hydrolyse sur glace + chlorure d'ammonium, extraction à l'éther et séchage sur sulfate de magnésium anhydre. Les rendements sont voisins de 90%.

- méthylènedioxy-3,4 phényl allyl carbinol: Eb=130° sous 0,2 mm Hg.
- méthylènedioxy-3,4 phényl méthallyl carbinol: Eb(0,2)= 122°. Analyse:Calc% C=69,88; H=6,84. Tr% C=69,34; H=6,54.
- diméthoxy-3,4 phényl allyl carbinol: F=79°. Analyse:Calc% C=69,31; H=7,73. Tr% C=69,43; H=7,75.
- diméthoxy-3,4 phényl méthallyl carbinol: F=83°. Analyse: Calc% C=70,24; H=8,16. Tr% C=70,24; H=8,08.
- Ethoxy-3 méthoxy-4 phényl allyl carbinol: F=68° (hexane). Analyse: Calc% C=70,23; H=8,16. Tr% C=70,15; H=8,27.

Anhydrides d'acides tétrahydro-I,2,3,6 phtalique aryl-3 alcoyl-5:

On porte à reflux sous séparateur d'eau, le mélange: I mole d'alcool phényl-allylique, I,2 à I,5 mole d'anhydride maléique et 500 ml de xylène. Dès le début de la réaction, une importante quantité d'eau de déshydratation est recueillie. On maintient à douce ébullition 4-5 heures avant de refroidir et concentrer le volume de la solution par évaporation sous vide, à 300ml.

L'addition d'éther précipite complètement les anhydrides tétrahydrophtaliques attendus.

- R= méthylènedioxy-3,4; R'= H:

F= I56° (acide acétique). Analyse: Calc% C=66,I8; H=4,45.
Tr % C=66,00; H=4,66.

- R= méthylènedioxy-3,4; R'=CH_3:

F= II9° (anhydride acétique). Analyse: Calc% C=67,I2; H=4,93.
Tr % C=66,82; H=5,38.

- R= diméthoxy-3,4; R'=H:

F= I29°,identique à la valeur donnée par LUCKAS.

- R= diméthoxy-3,4; R'=CH_3:

F= I26° (acide acétique). Analyse: Calc% C=67,54; H=6,OI.
Tr % C=67,I4; H=6,44.

- R= éthoxy-3 méthoxy-4; R'=H:

F= I26/I27° (anhydride acétique). Analyse: Calc% C=67,54; H=6,OI.
Tr % C=67,72; H=6,24.

Les spectres infra-rouge de ces composés sont tous semblables: ils présentent la bande d'absorbtion caractéristique des anhydrides à I770 et I830 Cm-I (62).

Acides tétrahydro-I,2,3,6 phtaliques aryl-3 alcoyl-5:

L'ouverture du pont anhydride est aisemment effectuée en agitant les anhydrides tétrahydro-phtaliques dans de la potasse 3N à température ordinaire pendant deux heures. Après complète dissolution, on filtre sur Norit. L'addition d'HCl concentré précipite les di-acides de leur sel di-sodique.

Ex:

Acide méthylènodioxy-3',4' phényl-3 cyclohexène-4 dicarboxylique-I,2:

F= 205/210° (déc.).

Analyse: $C_{15}H_{14}O_6$. Calc% C=62,07; H=4,87. Tr% C=62,50; H=4,68.

Spectre IR: C=O à 1705 Cm-I.

Di-esters méthyliques:

La méthode est la même pour tous les anhydrides tétrahydrophtaliques:

10 g d'anhydride sont mis à reflux dans 80 ml de méthanol anhydre avec 1 ml d'acide sulfurique. Après 7 heures, le mélange est refroidit, puis concentré sous vide à 40 ml. Il est versé sur de la glace et extrait à l'éther. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, l'éther est évaporé.

Les di-esters se présentent sous forme d'une huile cristallisant très mal dans le cas de R= méthylènodioxy-3,4 ; diméthoxy-3,4 et éthoxy-3 méthoxy-4.

Ex:

diméthoxy-3',4' phényl-3 cyclohexène-4 dicarbométhoxy-I,2:

Analyse: Calc% C=64,66; H=6,64. Tr% C=64,62; H=6,97.

Spectre IR: C=O type ester à 1735 Cm-I.

Anhydrides d'acides aryl-3 phtaliques:

La méthode utilisée est la même pour tous les anhydrides tétrahydrophtaliques mis en jeu. Elle est donnée pour R= diméthoxy-3,4.

30 g d'anhydride diméthoxy-3',4' phényl-3 cyclohexène-4 dicarboxylique-I,2 sont mis à reflux, sous agitation magnétique, dans 260 ml d'anhydride acétique avec 19 g d'anhydride sélénieux. Après 1/2 heure, le mélange noircit (précipitation du sélénium réduit). On conserve à reflux trois heures avant de filtrer à chaud sur un large filtre plissé en présence de noir Norit.

L'anhydride phtalique précipite du filtrat noir en larges paillettes jaune-vif. Rdt: 25g. F=188°, identique à celui d'un

échantillon obtenu selon la méthode de LUCKAS (I7).

- Anhydride diméthoxy-3',4' phényl-3 méthyl-5 phtalique:
  F= 208° (anhydride acétique)
  Analyse: Calc% C=68,45; H=4,74. Tr% C=68,57; H=5,08.
- Anhydride méthylènedioxy-3',4' phényl-3 phtalique:
  F= 238° (acide acétique)
  Analyse: Calc% C=67,I6; H=3,OI; Tr% C=67,66; H=3,3I.
- Anhydride méthylènedioxy-3',4' phényl-3 méthyl-5 phtalique:
  F= I98° (anhydride acétique).
  Analyse: Calc% C=68,08; H=3,57. Tr% C=68,24; H=3,54.
- Anhydride éthoxy-3' methoxy-4' phényl-3 phtalique:
  F= 200° (benzène)
  Analyse: Calc% C=68,45; H=4,74; Tr% C=68,47; H=4,9I.

Acides aryl-3 phtaliques:

L'hydrolyse est similaire à celle des anhydrides tétrahydrophtaliques: action d'une solution de soude 3N à froid.

Les anhydrides en poudre sont ajoutés à la solution de soude sous agitation magnétique. Après complète dissolution, on filtre sur plissé et repasse en milieu acide au moyen d'acide chlorhydrique concentré: les acides phtaliques précipitent en poudre jaune-pâle.

Ils sont séchés sous vide, après filtration.

-Acide méthylènedioxy-3',4' phényl-3 phtalique:
  F=255° (déc.) / eau, acide acétique 8:2.
  Analyse:Calc% C=62,94; H=3,54. Tr% C=62,59; H=3,8I.
- Acide éthoxy-3' méthoxy-4' phényl-3 phtalique:
  F=228/230° (déc.) / Acide acétique.
  Analyse: Calc% C=64,55; H=5,42. Tr% C=64,35; H=5,37.

Aryl-3 phtalates de méthyle:

L'estérification des anhydrides phtaliques par le méthanol

en milieu acide n'est pas complète, une des fonction acide reste libre. Il nous faut faire appel au diazométhane, qui est de plus, de mise en oeuvre plus rapide:

IO g d'acide aryl-3 phtalique sont jettés par petites portions dans une solution éthérée de diazométhane calculée en excès. Une agitation magnétique assure une répartition homogène du solide. Dès le contact, un important dégagement d'azote se produit. On attend entre chaque addition que la réaction se calme avant de poursuivre l'introduction.

Après complète addition, l'agitation est maintenue pendant 5 heures, puis on évapore à sec.

Le di-ester cristallise. Il peut être recristallisé dans du méthanol ou dans un melange benzène/ éther de pétrole.

- dimethoxy-3',4' phényl-3 phtalate de méthyle:
  F= II0° (méthanol)
  Analyse: Calc% C=65,45; H=5,50. Tr% C=65,59; H=5,73.
- méthylènedioxy-3',4' phenyl-3 phtalate de méthyle:
  F= II6° (benzène)
  Analyse: Calc% 64,96; H=4,49. Tr% C=64,36; H=4,67.
- éthoxy-3' méthoxy-4' phényl-3 phtalate de méthyle;
  F= I35° (benzène/ éther de pet.)
  Analyse: Calc% C=66,28; H=5,86. Tr% 66,52; H=6,I2.

Les spectres IR de ces di-esters phtaliques sont semblables, ils présentent tous la bande C=O à I695 Cm-I, type ester benzoïque.

Di-hydrazides d'acides aryl-3 alcoyl-5 cyclohexène-4 di-carboxyliques-I,2:

5 g d'anhydride d'acide tétrahydro-phtalique 3 sont placés dans un ballon surmonté d'un réfrigérant et muni d'une agitation magnétique. 50 ml d'alcool butylique sont introduits avec 5 ml d'hydrate d'hydrazine à 98%. On chauffe à reflux pendant 5 heures.

Dès le début un important précipité blanc de di-hydrazide envahit le milieu réactionnel.

Après complète réaction, on filtre à chaud et recristallise dans un mélange eau/éthanol ou dans de l'acétate d'éthyle.

-Dihydrazide de l'acide méthylènedioxy-3',4' phényl-3 cyclohexène-4 dicarboxylique-I,2:

F=260° (isobutanol).

Analyse: Calc% C=56,59; H=5,7I; N=I7,62. Tr% C=56,28; H=6,09; N=I7,94.

-Dihydrazide de l'acide méthylènedioxy-3',4' phényl-3 cyclohexène-4 méthyl-5 dicarboxylique-I,2:

F= 275° (eau, éthanol)

Analyse: Calc% C=57,82; H=6,07; N=I6,86. Tr% C=57,59; H=6,3I; N=I6,98.

-Dihydrazide de l'acide diméthoxy-3',4' phényl-3 cyclohexène-4 méthyl-5 dicarboxylique-I,2:

F=266° (acétate d'éthyle).

Analyse: Calc% C=58,60; H=6,94; N=I6,08. Tr% C=58,24; H=7,I2; N=I5,87.

DEUXIEME CHAPITRE

A/ CHLOROMETHYLATION d'ACIDES ARYL-ALKYL SUBSTITUES

B/ APPLICATION EN SERIE TETRAHYDROPHTALIQUE ARYL-3 SUBSTITUEE.

C/ DETERMINATION DE LA POSITION DU CHLOROMETHYLE.

D/ DERIVES DES ACIDES CHLOROMETHYLES.

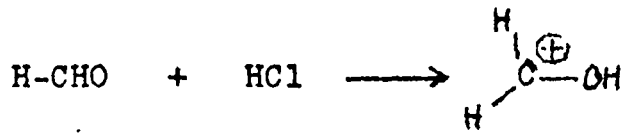
A/ CHLOROMETHYLATION d'ACIDES ARYL-ALKYL SUBSTITUES.

La chlorométhylation est une réaction commod d'introduction de chaine latérale dans un système aromatique (20).Elle a déjà fait l'objet d'une mise au point bibliographique complète bien qu'un peu ancienne,(88).

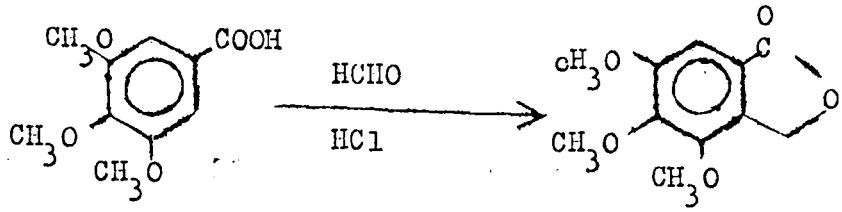
Comme toute substitution éléctrophile,elle est très sensible à la densité electronique régnant au niveau du carbone porteur de l'hydrogène à substituer;de plus, l'encombrement stérique joue un rôle très important dans la cinétique et l'orientation de cette réaction.Lorsque plusieurs positions de chlorométhylation sont possibles,la plus dégagée sera préférentiellement choisie.

Cette méthode a été peu employée pour l'introduction d'un groupe $-CH_2Cl$ dans la molécule d'un acide aryl-propionique et aryl-acétique,il convient de révéler dans ce cas la particularité suivante:

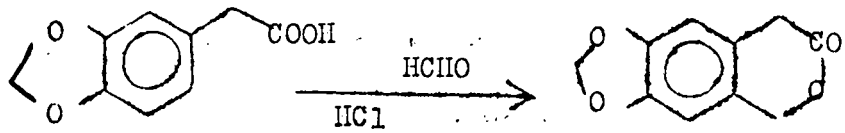
Les acides aryl-acétiques ou benzoiques, lorsque la chlorométhylation s'effectue en ortho,conduisent non à un acide chlorométhylé mais à une lactone.



Cation actif.



(21)



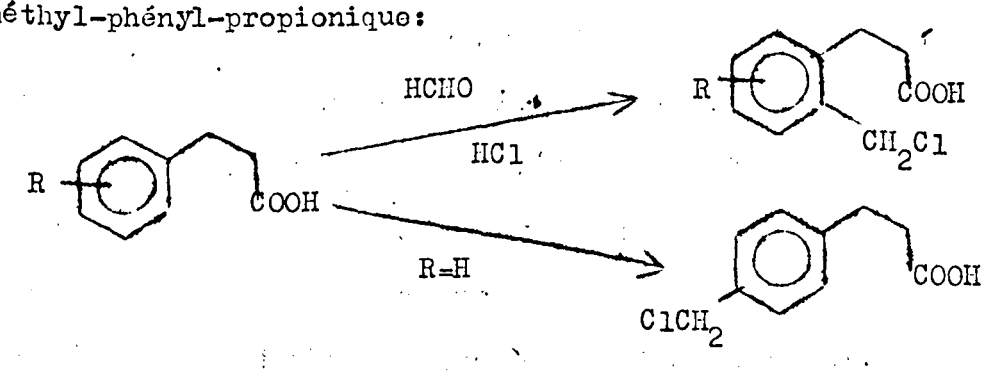
(9)

Cette lactonisation à conduit la plupart des auteurs à considérer, lors de la chlorométhylation, le cation CH_2OH^+ comme le véritable agent electrophile et non CH_2Cl^+.

La présence d'acide chlorhydrique estérifie dans un deuxième temps la fonction alcool benzylique fixée, à moins que n'intervienne la fonction acide en ortho qui bloque la réaction au niveau de la première étape (lactone). KING (21) observe ce phénomène dans le cas de l'acide triméthylgallique et STEVENS (9) dans le cas de l'acide homopipéronylique.

Nous avons repris la réaction de chlorométhylation de STEVENS. La lactone ne présente pas d'inconvénient, elle s'ouvre sous l'action des hydracides pour conduire aux dérivés ortho-halogénométhylés. L'halogène mobile sera ultérieurement l'élément actif de l'allongement de chaîne recherché.

DENIVELLE (22) signale l'extention en série aryl-propionique de cette réaction. Il obtient de manière classique l'acide para-chloro-méthyl-phényl-propionique:



6

Nous avons soumis à la chlorométhylation une série d'acides phénylpropioniques substitués en -3,4 ou -3,5. L'orientation en ortho de la chaine latérale propionique est réalisée par la disposition de substituants électrodonneurs placés en para (position 4),la position méta doit également être substituée pour activer la position de chlorométhylation; les rendements sont alors optima.

Nous avons montré que cette réaction peut s' effectuer dans les conditions de VAVON (23):Action de l'éther chlorométhylique (E.C.M) en milieu acétique agissant comme solvant et catalyseur.La méthode classique,HCl gazeux sec sur l'acide aryl-aliphatique en solution dans le dioxanne+formol peut dans certains cas lui être préférée comme le signalent AROYAN (24) LALLOUZ (25) dans le cas d'unacide aromatique: l'ortho-anisique et PICAVET dans le cas de l'acide diméthoxy-3,4 phényl-propionique,6b (8I).

Le rendement et la cinétique dépendent étroitement de la charge électronique du noyau et du type de substituant adopté.

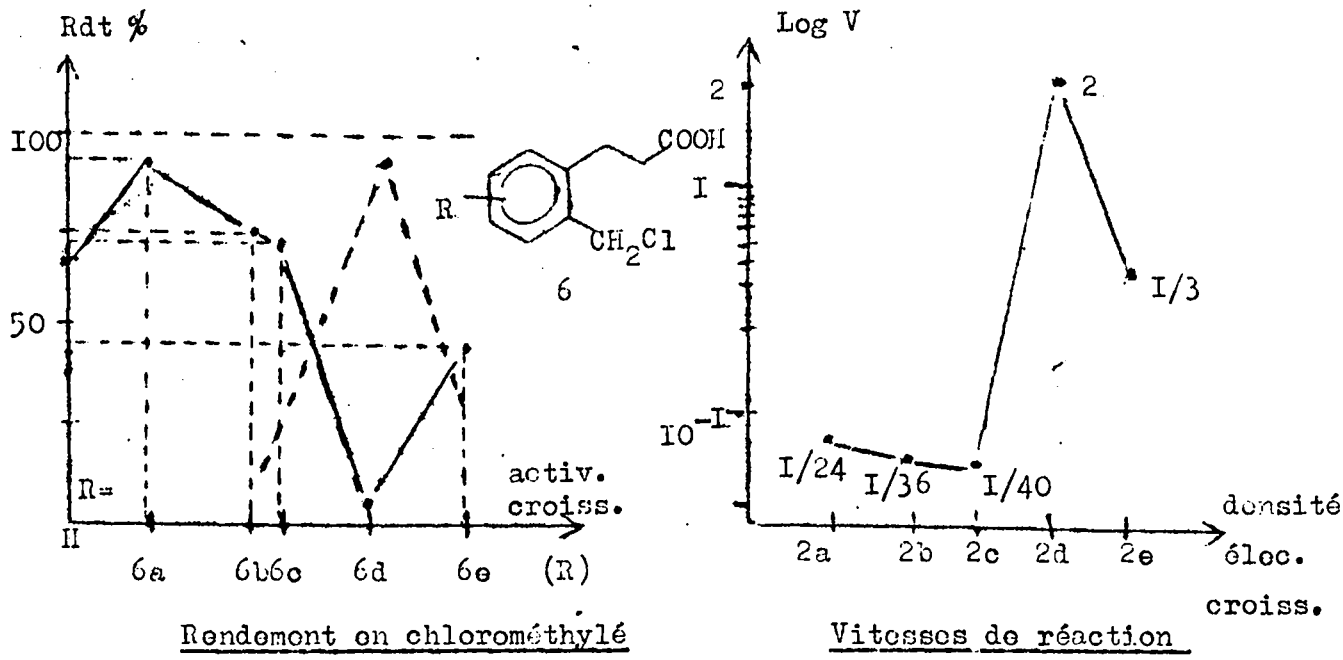
Les phénols libres réagissent si rapidement qu'ils conduisent presque toujours à des macromolécules,cependant la présence d'un substituant désactivant comme NO_2,dans le cas du p.nitrophénol,permet une réaction normale avec un rendement de 70% (26).Il semble qu'il faille trouver un compromis entre un noyau peu activé,réagissant lentement et un noyau très chargé,réagissant rapidement et conduisant à un dérivé bis-chlorométhylé en plus de polymères indéfinis.

Une étude systématique effectuée sur nos acides aryl-propioniques confirme le fait en présence d'éther chlorométhylique. Le rendement de la réaction passe par un maximum pour R= méthylènedioxy-3,4; il est moins bon pour R= Ethoxy-3 méthoxy-4, beaucoup plus faible pour R= Triméthoxy-3,4,5 et presque nul en acide chlorométhyl-2 diméthoxy-3,5 phénylpropionique 6e9.

Cette baisse spectaculaire de rendement avec l'accroissement des substituants est à relier :

a) avec le rendement en produits secondaires (bis-chlorométhylé, dérivé du diphénylméthane et polymères). Courbe pointillée du premier graphique de gauche

b) avec la vitesse de réaction qui varie de 4 jours à température ordinaire pour R= méthylènedioxy-3,4, Diméthoxy-3,4, Ethoxy-3 méthoxy-4, à quelques heures pour R= Trimethoxy-3,4,5 et quelques minutes pour R=diméthoxy-3,5.



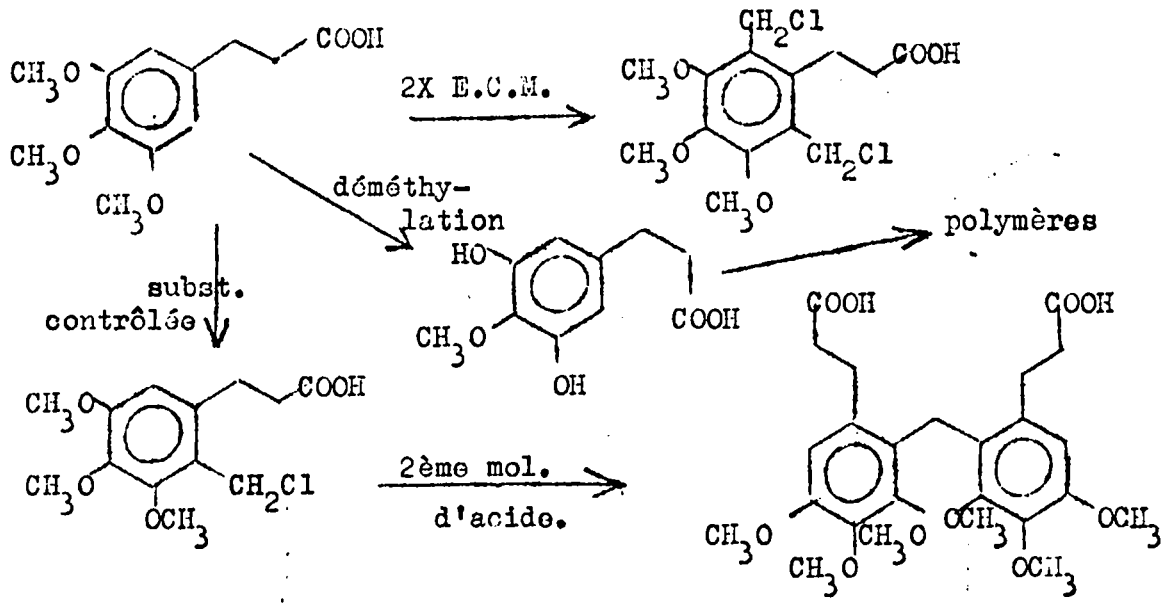
Rendement en chlorométhylé

Vitesses de réaction

Nous représentons la courbe des vitesses de réaction - . des substituants classés dans un ordre croissant des effets électrodonneurs. V est estimée en heures (chiffres indiqués sur le diagramme de droite) nécessaires pour atteindre 90% du rendement maximum possible.

Réactions secondaires possibles (Exemple)

Action de l'éther chlorométhylique sur 2e



La brutale élévation de la cinétique est attribuée à la sensibilité des aryls-3,5 et -3,4,5 substitués par des groupes éther de phénol, à la déméthylation en milieu acide. Les phénols libres obtenus sont encore plus réactifs vis àvis de l'éther chlorométhylique que les dérivés méthylés, d'où complète résinification des suites d'une réaction désordonnée et incontrôlable.

On remarque clairement que dans les conditions

expérimentales adoptées, l'acide diméthoxy-3,5 aryl substitué 2d est le plus sensible à la déméthylation, bien plus que le triméthoxy-3,4,5 phénylpropionique 2e.

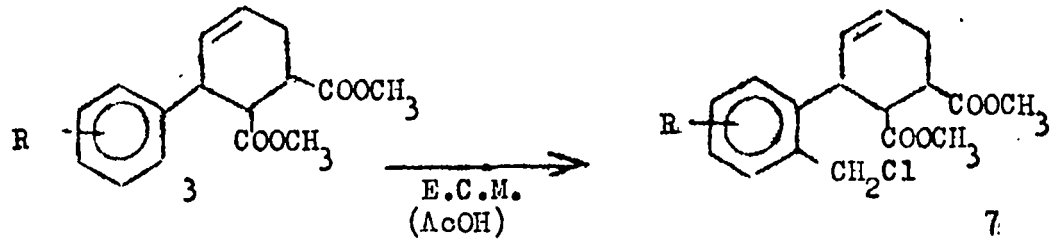
B/ APPLICATION EN SERIE TETRAHYDROPHTALIQUE ARYL-3 SUBSTITUEE.

. Afin d'étudier les cyclisations conduisant à des systèmes à noyaux condensés non complètement aromatiques, nous avons été amené à étudier des acides aryl-propioniques substitués, possédant un cycle cyclohexènique ou aromatique supplémentaire.

La synthèse de ces acides tétrahydrophtaliques aryl-3 est décrite dans le premier chapitre.

La chlorométhylation est effectuée, non sur les anhydrides ou acides phtaliques, mais sur les diesters méthyliques du fait du manque de solubilité des premiers composés dans l'acide acétique à froid.

Le temps de contact doit être maintenu avec 200% en mole d'éther chlorométhylique, pendant plusieurs jours à température ordinaire, pour obtenir un rendement acceptable, sans toutefois égaler celui des chlorométhylations d'acide phényl-propionique.



La quantité de diester chlorométhylé que nous isolons ne dépasse jamais 50%. Le reste est essentiellement constitué par le produit de départ demeurant en solution et n'ayant pas réagi (environ 30%).

L'encombrement stérique important expliquerait dans cette série les rendements médiocres obtenus, de plus l'influence des substituants est très différente de celle signalée lors de la chlorométhylation d'acides phénylpropioniques.

L'étude a porté sur trois diesters avec:

R = Méthylènedioxy-3,4

R = Diméthoxy-3,4

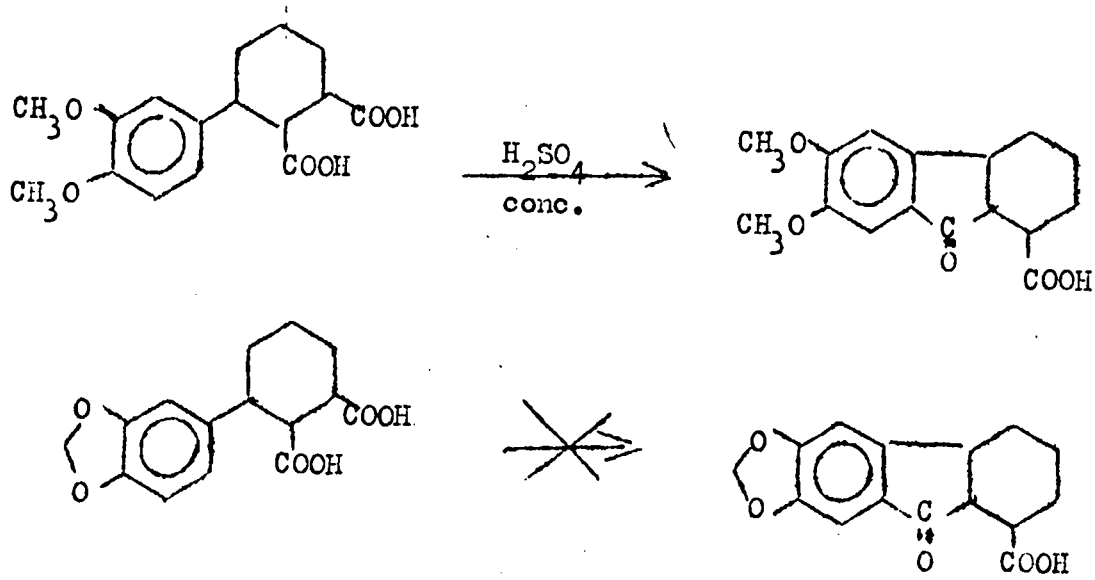
R = Ethoxy-3 méthoxy-4

Seuls les dérivés methylés des deux derniers ont été isolés, le diester méthylique de l'acide methylène dioxy-3,4 phényl'-3 cyclohéxène-4 dicarboxylique-I,2 n'a jamais été chlorométhylé, quelque soit la méthode mise en oeuvre, soit par action de l'E.C.M selon VAVON soit par la réaction classique du formol et HCl à chaud. L'échec de cette substitution électrophile en série méthylène-dioxybenzo est à rapprocher des constatations effectuées par d'autres auteurs. Nous ferons à ce propos quelques remarques sur les comportements comparés des radicaux méthylène dioxy-3,4 phényl et diméthoxy-3,4 phényl.

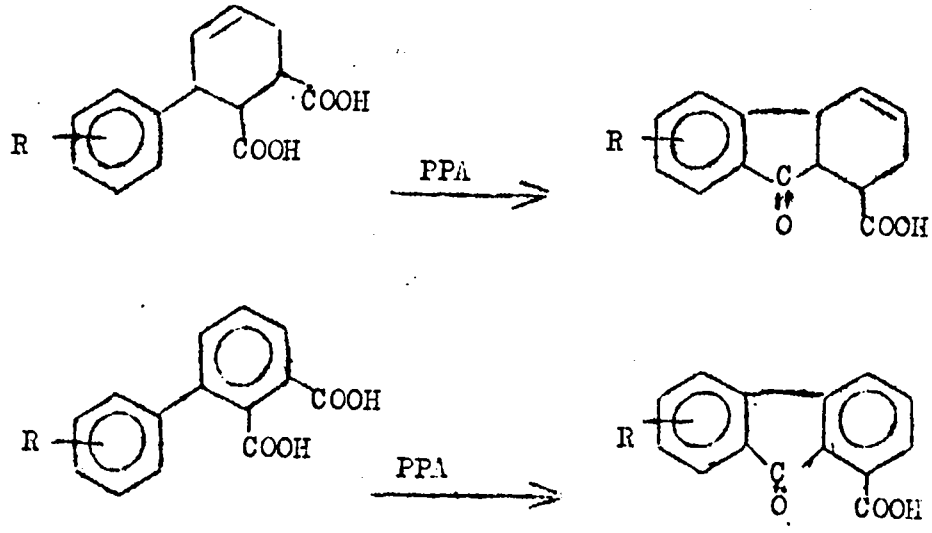
Il est nécessaire de rappeler les faits expérimentaux suivants:

ARNOLD et COYNER (13), lors de la cyclisation des acides aryl-3 cyclohexane dicarboxiliques-I,2 sous l'action de l'acide sulfurique, obtiennent un bon rendement dans le cas

R= Diméthoxy-3,4 mais signale un échec pour R = Méthylène-dioxy 3,4.



Ultérieurement l'emploi de l'acide polyphosphorique (P.P.A) a permis à LUCKAS (I4 et I7), de perfectionner et généraliser cette réaction aux acides tétrahydrophtaliques et aux acides phtaliques.



Ce dernier effectue la réaction de cyclisation des acides tétrahydrophtaliques en employant pour R divers

groupes ether-oxydes mais sans étudier le cas R= Méthylène dioxy-3,4.L'emploi de l'acide polyphosphorique conduit à de bien meilleurs rendements.et permet de plus une action plus rapide.

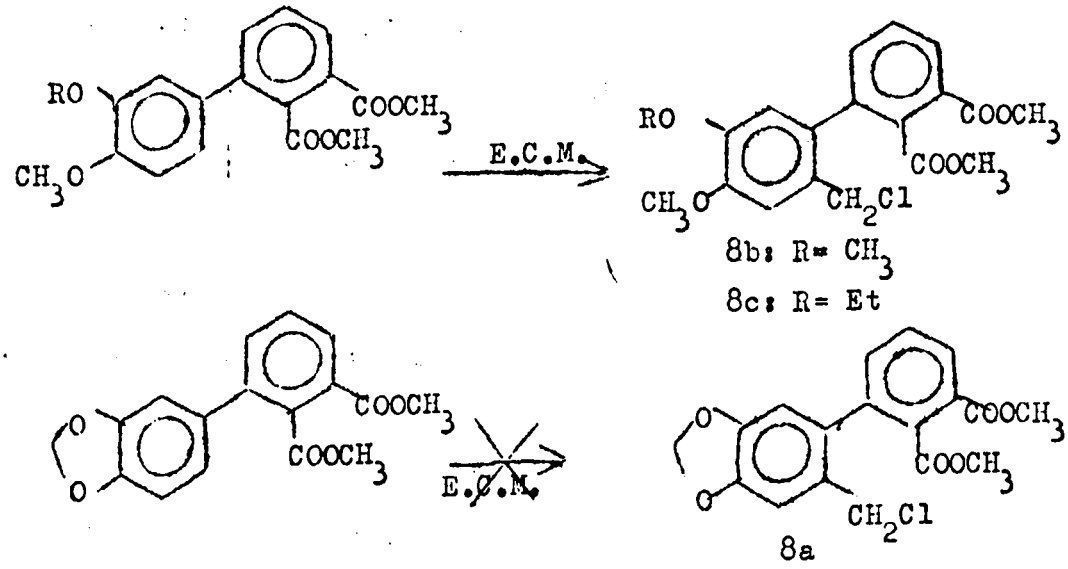
Nous avons pensé que ces modifications nous permettraient de réussir là où ARNOLD et COYNER échouent.

- Action de l'acide polyphosphorique sur l'acide tétrahydro-1,2,3,6 méthylènedioxy-3',4' phenyl-3 phtalique:

Nos résultats confirment ceux d'ARNOLD et COYNER.En suivant le mode opératoire de LUCKAS,nous n'avons jamais pu isoler d'acide fluorénone carboxylique-I méthylènedioxy-6,7 ou d'acide tétrahydrofluorénone carboxylique attendus. A ce stade,nous ne trouvons pas d'explication à cet échec.

Afin de réduire l'encombrement stérique des acides tétrahydrophtaliques,du fait de la non planéité du cycle insaturé et des positions spatiales non coplanaires des substituants carbomethoxy,nous avons tenté la chlorométhylation des diestors d'acides aryl-3 phtaliques obtenus dans le premier chapitre par deshydrogénation des précédents.

L'étude a porté sur trois diestors aryl-3 phtaliques avec R = Diméthoxy-3,4 ,R = Méthylène dioxy-3,4 et R = Ethoxy-3 méthoxy-4:

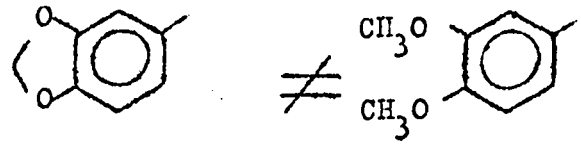


Les mêmes résultats ont été obtenus:

-Chlorométhylation relativement facile avec 50-60% de rendement, des deux diestors 5b et 5c.

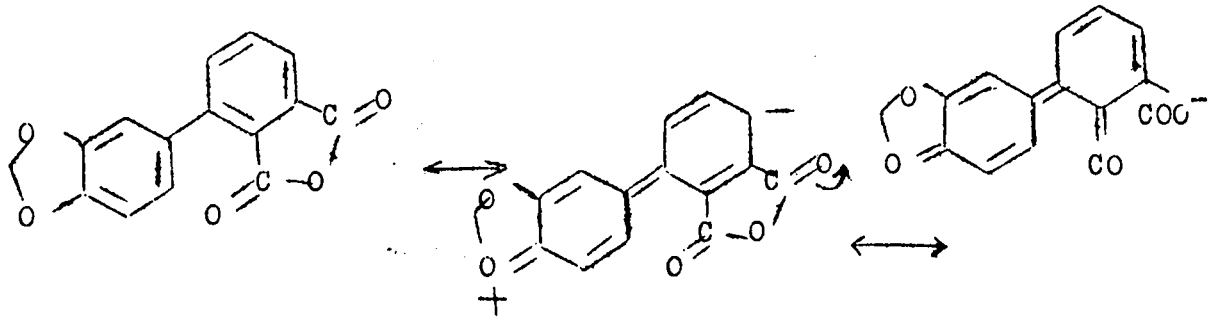
-Echec complet de la chlorométhylation du composé possédant le noyau méthylène dioxy-3,4 phényl et récupération intégrale du produit de départ. La méthode classique par formol+HCl échoue également.

-Ces faits expérimentaux conduisent à admettre que malgré une grande analogie de constitution, les noyaux diméthoxy-3,4 phényl et méthylène dioxy-3,4 phényl ne possèdent pas le même comportement, vis à vis des agents électrophiles, dans certaines classes de composés.



Il est difficile actuellement de donner une

explication rigoureuse de ce phénomène.Nous pensons,à la suite de nos travaux sur la coloration en milieu oxydant des cyanoénols obtenus lors du quatrième chapitre,que le noyau méthylène dioxy phényl (pipéronyle) possède une tendance plus marquée à se mettre sous forme quinone que le diméthoxy-3,4 phényl (vératryle).Il serait possible qu'une telle forme,entrant dans les différentes formules limites ,existe (figure ci-dessous).



Déjà signalées lors d'études spectroscopiques U.V du système biphényle,de telles structures quinoniques entraîneraient une forte réduction de la réactivité de la position du noyau à chlorométhyler.

Une telle hypothèse cependant ne peut s'appliquer aux dérivés tétrahydro-phtaliques dans les quels cette résonance de structure est impossible.

C/DETERMINATION DE LA POSITION DE CHLOROMETHYLATION

Cette détermination a été faite par spectrographie R.M.N.

-Elle a porté sur l'acide (chlorométhyl-2 méthylène dioxy-3,4 phényl)propionique,6a,dans la série des acides phénylpropioniques et sur le (chlorométhyl-2 diméthoxy-4,5 phényl)-3 phtalate de méthyle,8b,dans la série aryl phtalique.

-Les conclusions ont été étendues par analogie aux acides tétrahydrophtaliques.

-Cinq spectres sont présentés:

Premier tableau:

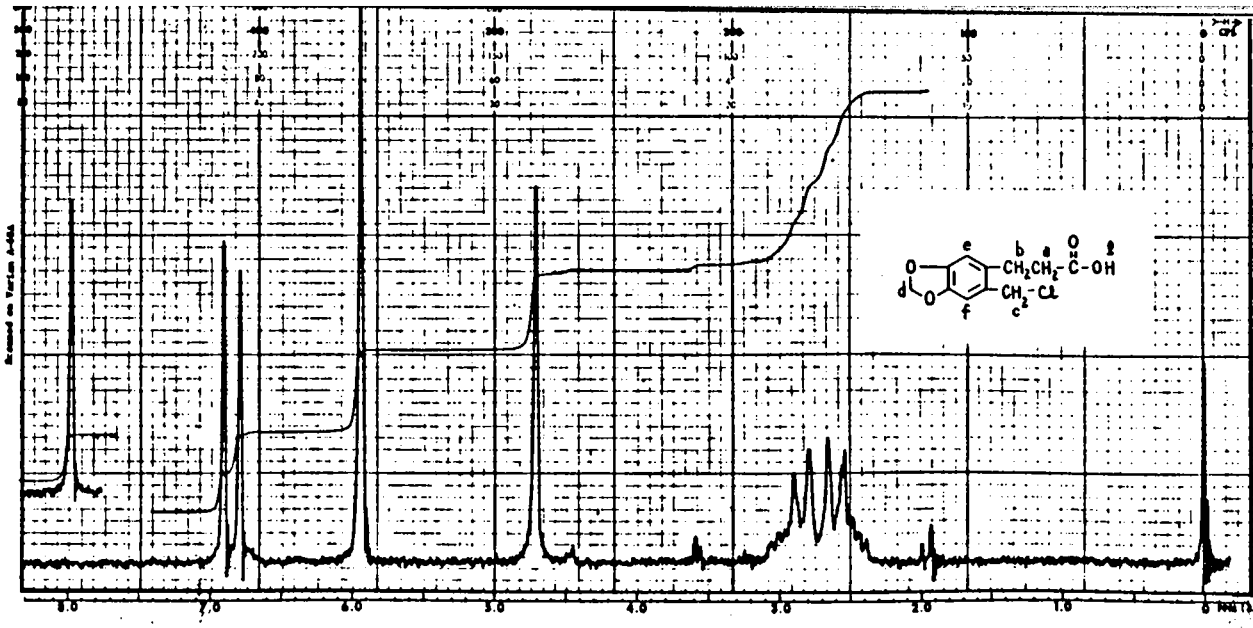
- Acide chlorométhylé 6a
- Acide cyanométhylé I7 (décrit dans le prochain chapitre)

Ils sont obtenus des laboratoires SADTLER (90) sur VARIAN A 60 dans le D.M.S.O - D 6, les valeurs des déplacements chimiques sont explicités sur les figures.

Deuxième tableau:

-Ester chlorométhylé 9
- Chlorure d'acide I0
- Orthodipropionate de méthyle benzène, 48

-La chlorométhylation élimine un hydrogène aromatique dans le spectre R.M.N du produit considéré et partant,rend plus lisible l'ensemble des raies dues aux hydrogènes aromatiques entre 6 et 8 ppm (référence T.M.S).



7739 M

2-(CHLOROMETHYL)-4,5-(METHYLENEDIOXY)HYDROCINNAMIC ACID

$C_{11}H_{11}ClO_4$ Mol. Wt. 242.66 M. P. 161°C

Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France

Filter bandwidth:	4	cps
Sweep time:	250	sec
Sweep width:	500	cps
Sweep offset:	192	cps
Spectrum amp:	16	
Integral amp:	80 (spec. amp. 3.2)	

Conc. 60mg/0.5ml Dimethyl sulfoxide-D_6

ASSIGNMENTS

a	2.55	h	
b	2.89	i	
c	4.70	j	
d	5.94	k	
e	6.79	l	
f	6.90	m	
g	11.18	n	

2-(CYANOMETHYL)-4,5-(METHYLENEDIOXY)HYDROCINNAMIC ACID

$C_{12}H_{11}NO_4$ Mol. Wt. 233.23 M. P. 169°C

Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France

Filter bandwidth	4	cps
Sweep time:	250	sec
Sweep width:	500	cps
Sweep offset:	-	cps
Spectrum amp:	20	
Integral amp:	80 (spec. amp. 10)	

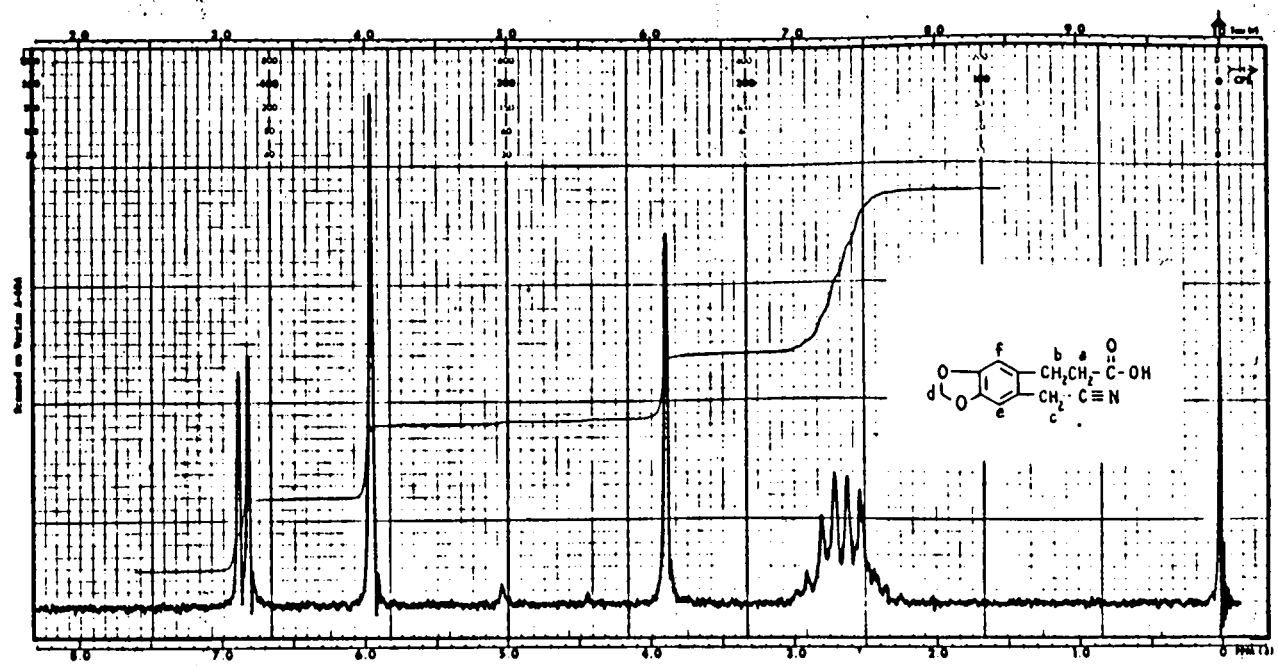
Conc. 60mg/0.5ml Dimethyl sulfoxide-D_6

ASSIGNMENTS

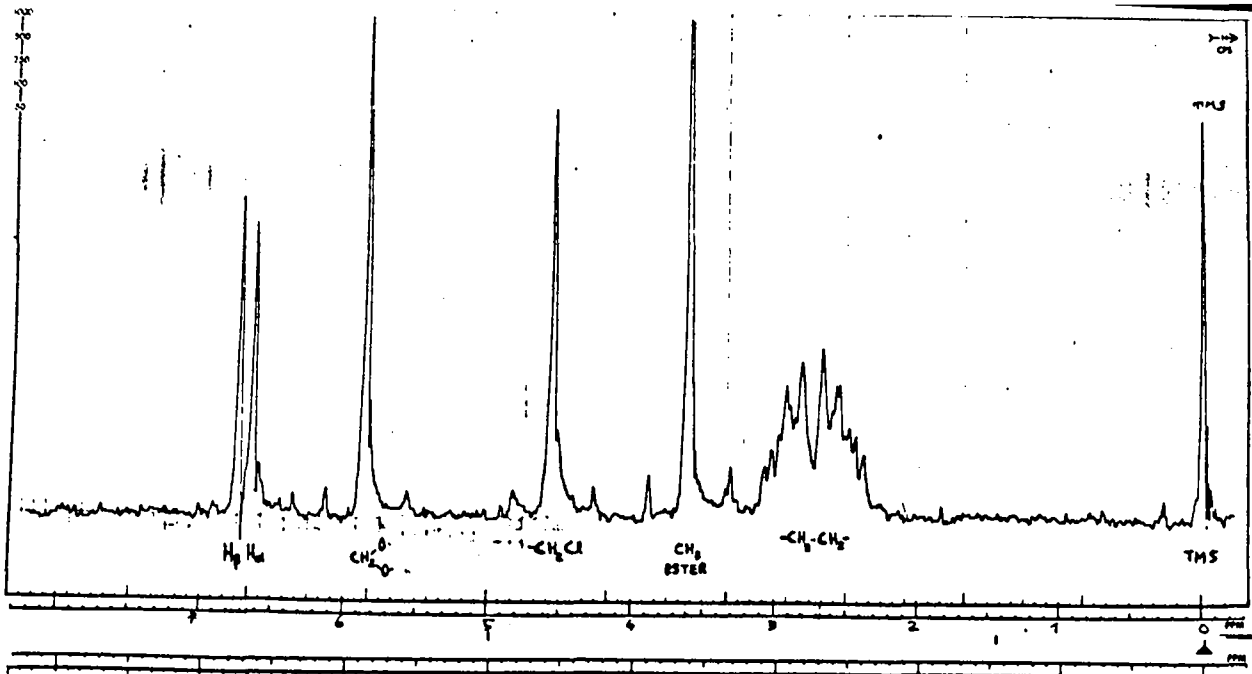
a	2.53	h	
b	2.79	i	
c	3.90	j	
d	5.97	k	
e	6.81 or f	l	
f	6.89 or e	m	
g		n	

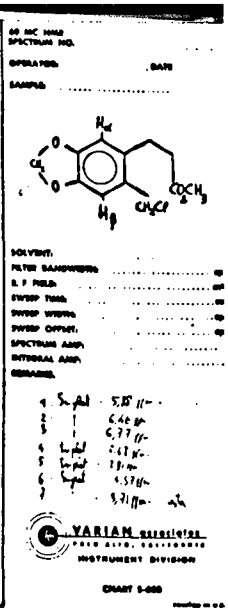
OH is unobserved

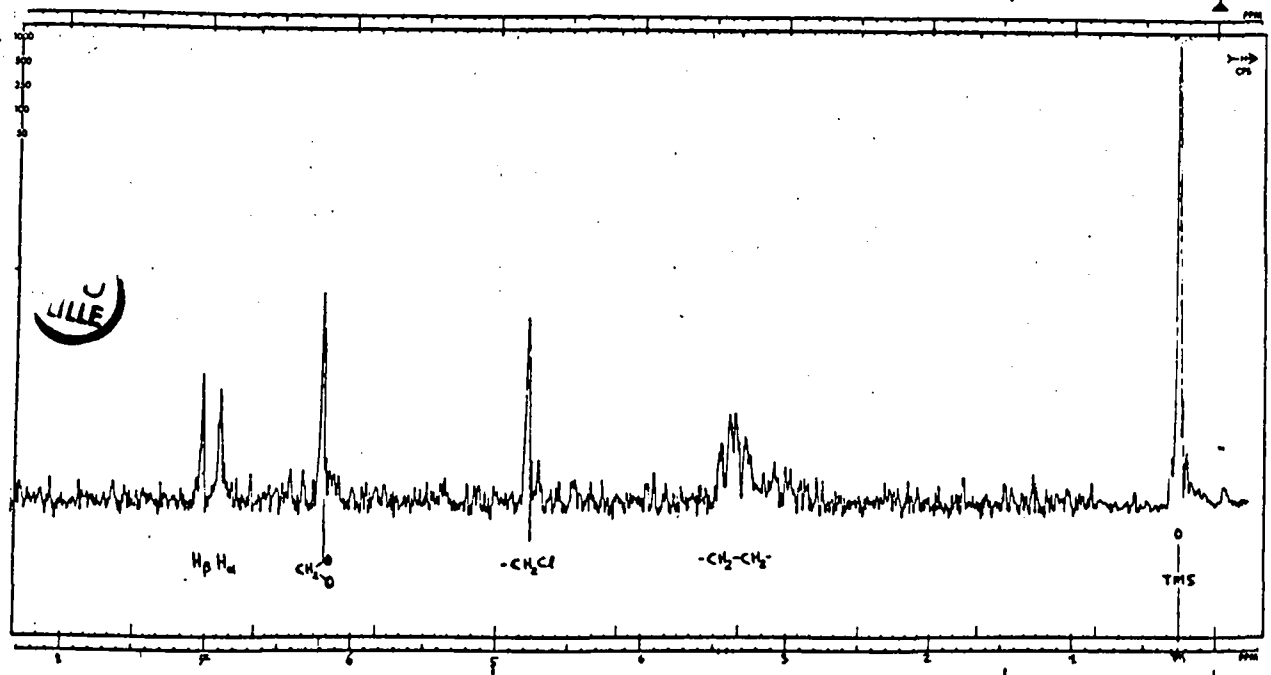
SADTLER RESEARCH LABORATORIES INC ©1969 N.M.R.

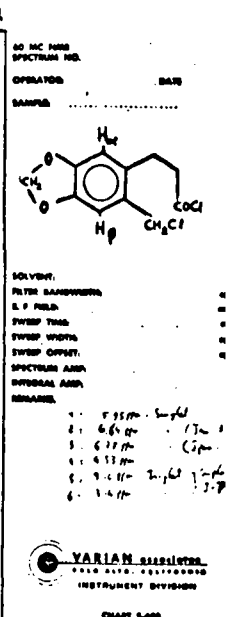


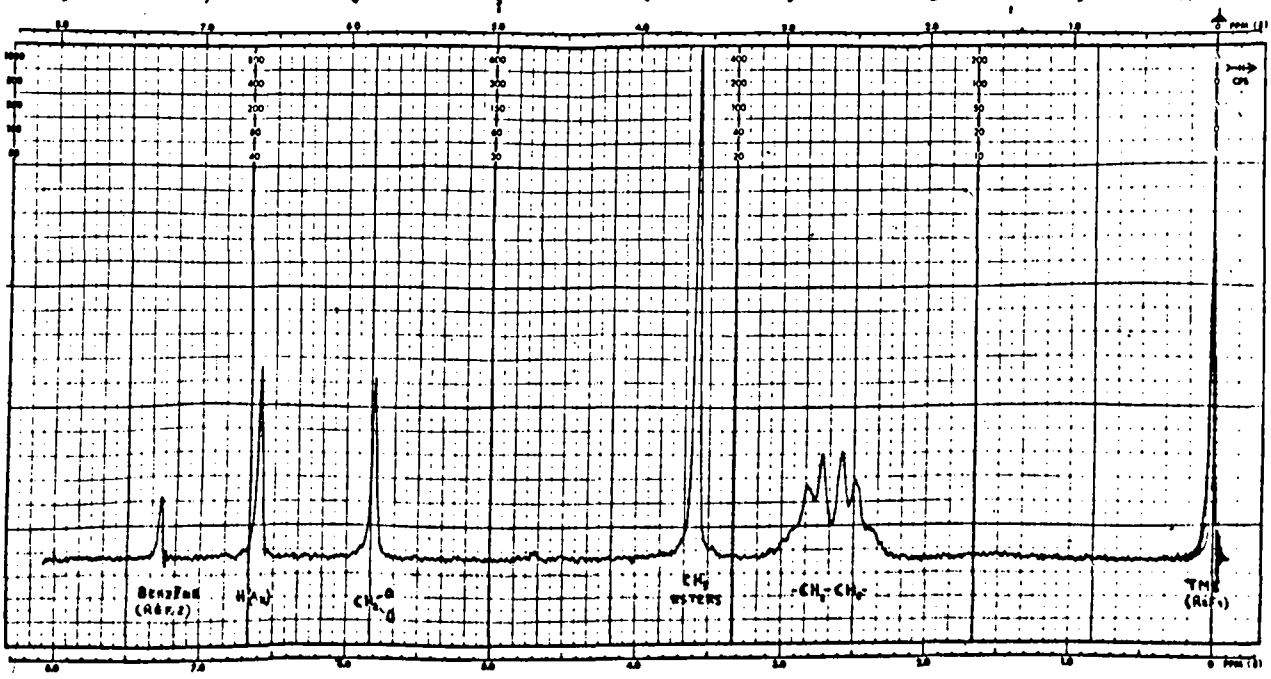
7740 M

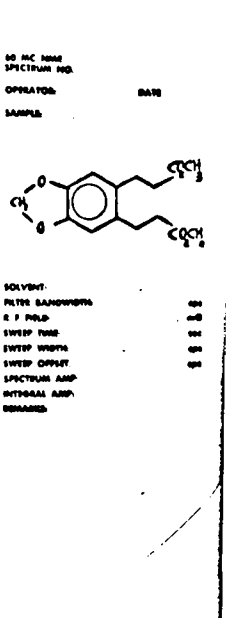

Hβ Hα
CH2-O-O
-CH2Cl
CH3 ESTER
-CH2-CH2-
TMS
CPS
PPM


60 MC NMR SPECTRUM NO.
OPERATOR:
DATE
SAMPLE:
SOLVENT:
FILTER BANDWIDTH
R F FIELD
SWEEP TIME
SWEEP WIDTH
SWEEP OFFSET
SPECTRUM AMP
INTEGRAL AMP
REMARKS
VARIAN associates
INSTRUMENT DIVISION


Hβ Hα
CH2-O-O
-CH2Cl
-CH2-CH2-
TMS
CPS
PPM

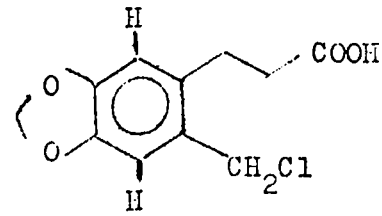

60 MC NMR SPECTRUM NO.
OPERATOR:
DATE
SAMPLE:
SOLVENT:
FILTER BANDWIDTH
R F FIELD
SWEEP TIME
SWEEP WIDTH
SWEEP OFFSET
SPECTRUM AMP
INTEGRAL AMP
REMARKS
VARIAN associates
INSTRUMENT DIVISION


Benzene (Ref.)
Hα Hβ
CH2-O-O
CH3 ESTERS
-CH2-CH2-
TMS (Ref.)
CPS
PPM (δ)


60 MC NMR SPECTRUM NO.
OPERATOR:
DATE
SAMPLE:
SOLVENT:
FILTER BANDWIDTH
R F FIELD
SWEEP TIME
SWEEP WIDTH
SWEEP OFFSET
SPECTRUM AMP
INTEGRAL AMP
REMARKS

- Le spectre de l'acide chlorométhylé 6a et de son ester méthylique 9 présentent deux singulets non couplés pour les H aromatiques, il s'agit donc de deux hydrogènes situés en para l'un par rapport à l'autre.

Le spectre du chlorure d'acide correspondant 10, confirme cette disposition. Seule la substitution 1,2,4,5 du benzène, donc la position ortho du chlorométhyle permet cela.



6a

Nous rappelons ici les couplages de 2 hydrogènes aromatiques.

- ortho: J = 12/15 Hz
- méta : J = 3/5 Hz
- para : J = 0/1 Hz

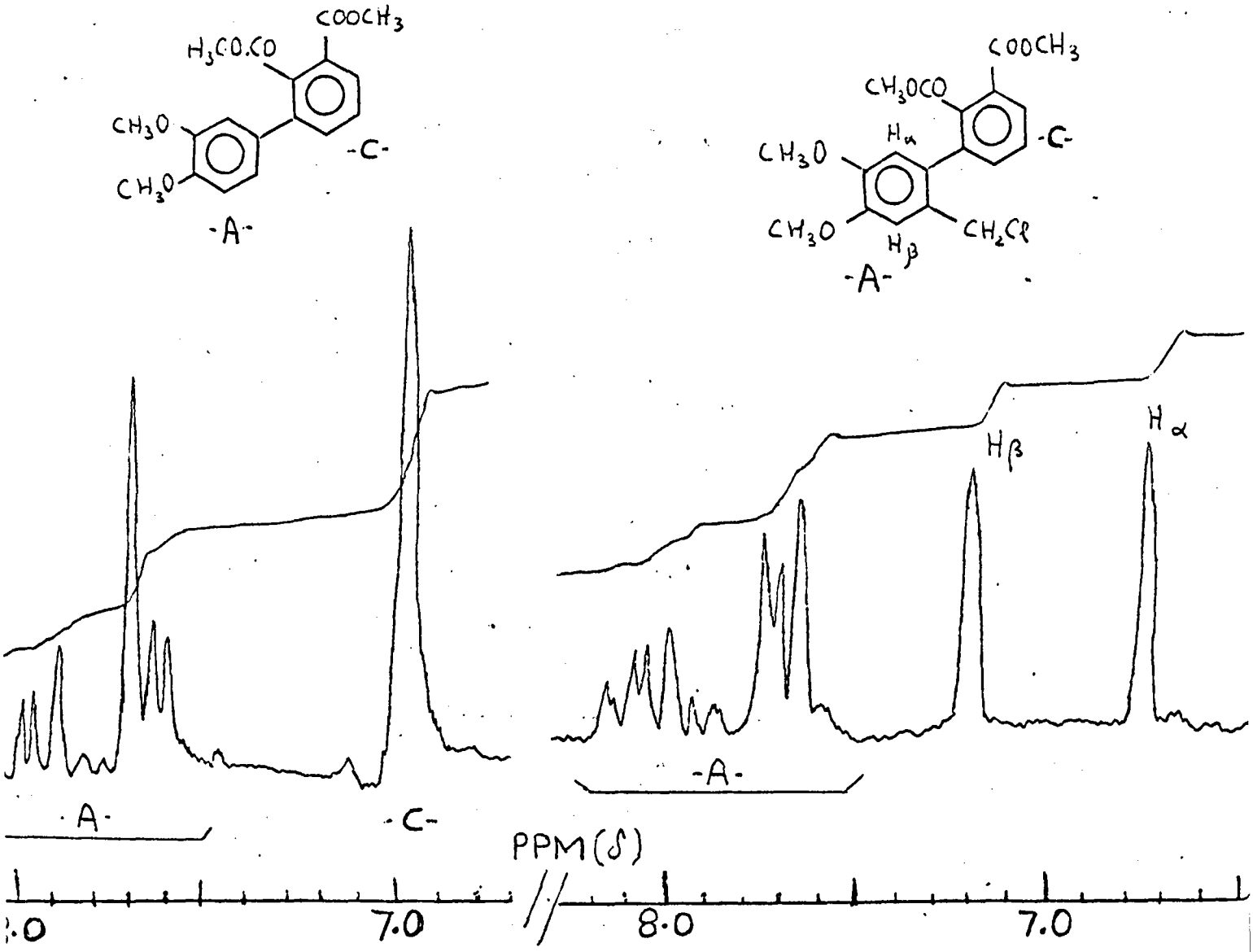
Signalons au passage le très fort blindage de ces hydrogènes par rapport à ceux du benzène ($\Delta\delta$ = 0,53 et 0,63 ppm). Ceci est attribué à la forte circulation électronique induite du noyau sous l'action des effets donneurs du méthylènedioxy. Dans le troisième spectre où les h aromatiques sont équivalents, on obtient un singulet à 6,59 ppm, soit $\Delta\delta$(benzène) = 0,77 ppm, la densité électronique est ici particulièrement élevée.

R.M.N en série acides phtaliques.

Le spectre du di-ester 8b est comparé, dans le domaine 6 à 8 ppm au spectre du produit de départ, le diméthoxy-3,4' phényl-3 phtalate de méthyle.

On voit clairement que la partie du système ABX du noyau phtalique reste à peu près inchangée, tandis que le massif dû aux trois hydrogènes du noyau A se réduit en deux singulets (1 H)

non couplés à 6,75 et 7,19 ppm, caractéristique de 2 H para.



P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

Acide (chlorométhyl-2 méthylènodioxy-4,5 phényl) propionique, 6a:

Acide (chlorométhyl-2 diméthoxy-4,5 phényl) propionique, 6b:

Acide (chlorométhyl-2 éthoxy-4 méthoxy-3 phényl) propionique, 6c:

On abandonne à température ordinaire pendant 24 heures pour 6a, trois jours pour 6b et 6c, le mélange:

- acide phényl-propionique, 50g.
- éther chlorométhylique, 55 ml.
- acide acétique, 50 ml.

De gros cristaux prismatiques se déposent peu à peu et envahissent le milieu réactionnel. Il suffit de les filtrer et de les laver abondamment à l'éther anhydre pour obtenir d'emblée un produit de haute pureté. On peut le purifier par recristallisation dans de l'acide acétique.

6a:

F= 161° / Acide acétique.

Analyse: $C_{11}H_{11}ClO_4$, Calc% C=54,45; H=4,57; Cl=14,61.

Tr % C=54,59; H=4,66; Cl=14,30.

6b:

F= 144° (27). Rdt: 65%.

6c: F= 131°. Rdt: 70%.

Analyse: $C_{13}H_{17}ClO_4$. Calc% C=57,24; H=6,25; Cl=13,03.
Tr % C=57,05; H=6,05; Cl=13,01.

Acide(chlorométhyl-2 diméthoxy-3,5 phényl) propionique, 6d:

Acide (chlorométhyl-2 triméthoxy-3,4,5 phényl) propionique, 6e:

Le mode opératoire est identique au précédent, on doit écourter la réaction trop rapide à 5 heures pour 6d et à 1/2 heure pour 6e.

6d: Non isolé du fait de sa polymérisation totale, on n'extrait qu'une masse visqueuse rouge vif.

6e: F= 152° (pas net); Rdt faible, 40%, difficile à purifier (27).

- (chlorométhyl-2' diméthoxy-4',5' phényl)-3 tétrahydro-1,2,3,6-phtalate de méthyle, 7b:
- (chlorométhyl-2' méthoxy-4' éthoxy-5' phényl)-3 tétrahydro-1,2,3,6-phtalate de méthyle, 7c:
- (chlorométhyl-2' diméthoxy-4',5' phényl)-3 phtalate de methyle, 8b:
- (chlorométhyl-2' méthoxy-4' éthoxy-5' phényl)-3 phtalate de méthyle, 8c:

La méthode consiste également à abandonner pendant une semaine à température ambiante un mélange de mêmes proportions en poids d'éther chlorométhylique, d'acide acétique et de di-ester à chlorométhyler. La précipitation n'étant jamais complète, il convient au bout du temps écoulé de concentré sous vide la solution aux 2/5 èmes de son volume et de l'abandonner deux jours de plus pour complète cristallisation. Le produit est filtré sous vide, abondamment lavé à l'éther anhydre et recristallisé.

7b: F= 173° / acide acétique.

Analyse: $C_{19}H_{23}ClO_6$. Calc% C= 59,60; H=6,05; Cl=9,27.
Tr % C= 59,15; H=6,10; Cl=9,21.

7c: F= 133° / acide acétique.

Analyse: $C_{20}H_{25}ClO_6$. Calc% C=60,57; H=6,35; Cl=8,93.
Tr % C=60,18; H=6,15; Cl=8,82.

8b: F= 116° / benzène.

Analyse: $C_{19}H_{19}ClO_6$. Calc% C=60,24; H=5,05; Cl=9,35.
Tr % C=59,93; H=5,35; Cl=9,25.

8c: F= 111°/ benzène.

Analyse. $C_{20}H_{21}ClO_6$. Calc% C=61,15; H=5,40; Cl=9,03.
Tr % C=59,61; H=5,38; Cl=9,21.

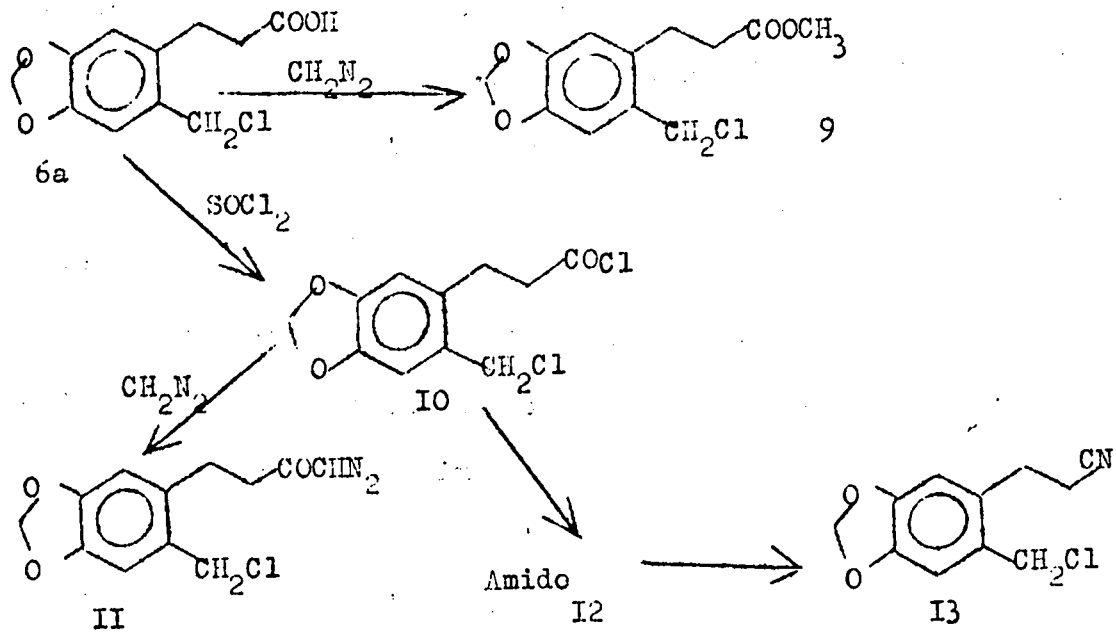
D/ DERIVES DES ACIDES CHLOROMETHYLES

L'étude des acides chlorométhylés est effectuée plus spécialement sur l'acide 6a et le di-ester 7b, elle pourrait facilement être étendue aux autres composés 6,7 et 8, du fait de leur analogie de fonction.

Les acides chlorométhylés 6 possèdent deux fonctions pouvant réagir de manières différentes selon les réactions mises en jeu. Il est inévitable que quelques précautions devront être prises quand on cherchera à conserver intact le groupe chlorométhyle, très sensible aux réactifs nucléophiles.

Il est possible d'obtenir les dérivés habituels de la fonction acide.

I- Dérivés de la fonction acide :



a) Estérification :

L'estérification par action d'un alcool en présence de catalyseur acide (H_2SO_4) s'accompagne toujours d'une attaque partielle du chlorométhyle. L'ester méthylique 9 ne peut être préparé pur que par action du diazométhane en solution éthérée. Cette méthode pratique d'estérification sera ultérieurement choisie et généralisée à tous les acides et di-acides. L'ester méthylique 9 est assez stable pour permettre toutes les réactions du chlorométhyle sans participation de la fonction acide ainsi bloquée.

b) Chlorure d' acide et dérivés.

Le passage au chlorure d'acide se fait normalement par action du chlorure de thionyle en milieu neutre (benzène ou CCl_4).

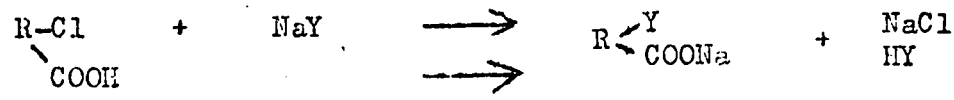
Une solution éthérée de ce chlorure d'acide I0 sur un excès de diazométhane conduit à une diazocétone chlorométhylée II particulièrement stable. On ne peut la réarranger selon ARNDT-EISTERT (allongement de chaine) sans toucher au chlorométhyle adjacent.

Le groupement chlorure d'acide, plus réactif que le chlorométhyle, est préférentiellement attaqué par une solution ammoniacale concentrée et permet de passer à l'amide chlorométhylé I2.

Cet amide I2 peut à son tour être déshydraté, la présence du chlorométhyle nécessite cependant quelques précautions. La méthode de DELABY (28) s'est révélée particulièrement rentable dans notre cas et conduit au nitrile chlorométhylé I3.

II/ Dérivés de la fonction chlorométhyle:

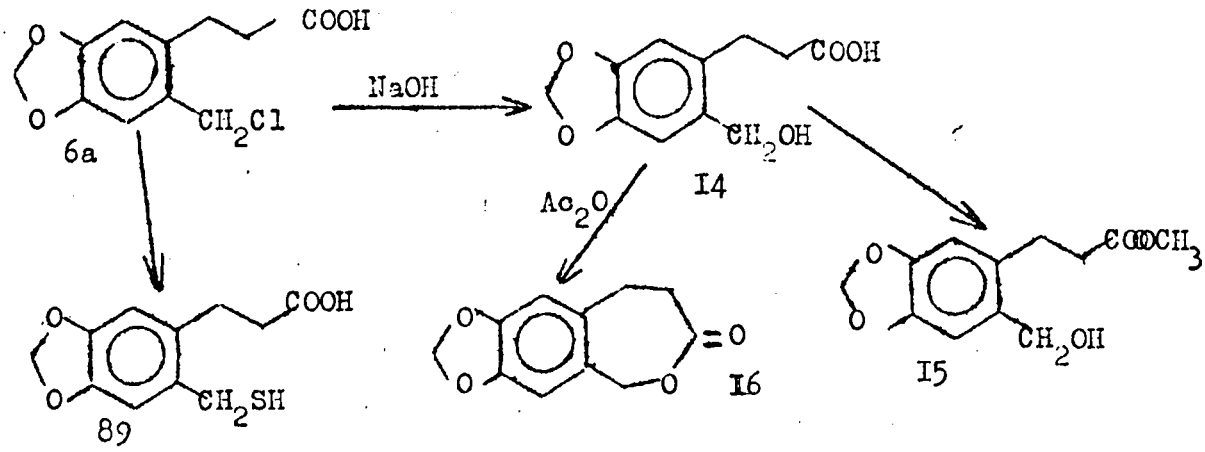
Il est facile de faire réagir la fonction chlorométhyle sans intervention de la fonction acide si l'on s'adresse à l'ester 9. Cependant, l'emploi de l'acide libre n'est pas un inconvénient, il suffit de prévoir deux moles de réactif nucléophile, l'une servant à la salification de la fonction acide libre, l'autre de réactif du chloro benzyliques:



L'ensemble des réactions est résumé dans les tableaux suivants.

a- Hydrolyse

La simple salification de 6a par de la soude diluée à froid s'accompagne d'hydrolyse totale de la fonction chlorométhyle et l'acide hydroxyméthyl 2 méthylène- dioxy-4,5 phényl propionique I4 est isolé après passage en milieu acide.



L'estérification est possible, elle s'effectue normalement par action du diazométhane et conduit à l'ester hydroxyméthylé I5 sans lactonisation interne du fait de l'éloignement des fonctions acide et alcool.

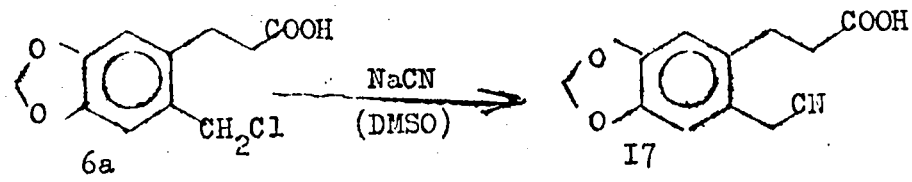
La lactone a été préparée par cyclisation en milieu anhydride acétique selon la technique de WOODWARD (91). Alors que les γ et δ lactones sont des composés stables, difficiles ouvrir, le cycle à 7 chaînons de la lactone I6 n'est pas stable, elle redonne le composé de départ à l'humidité de l'air et ne peut être conservée qu'en dessicateur à l'abri de toute trace d'eau.

L'introduction d'un soufre dans la chaîne latérale a été commodément réalisée par action d'une solution fraîchement préparée de monosulfure de sodium sur l'acide chlorométhylé 6a, suivie d'un retour en milieu acide nécessaire pour déplacer l'acide mercaptan de son sel de sodium. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche, difficile à purifier par recristallisations.

b- Cyanuration :

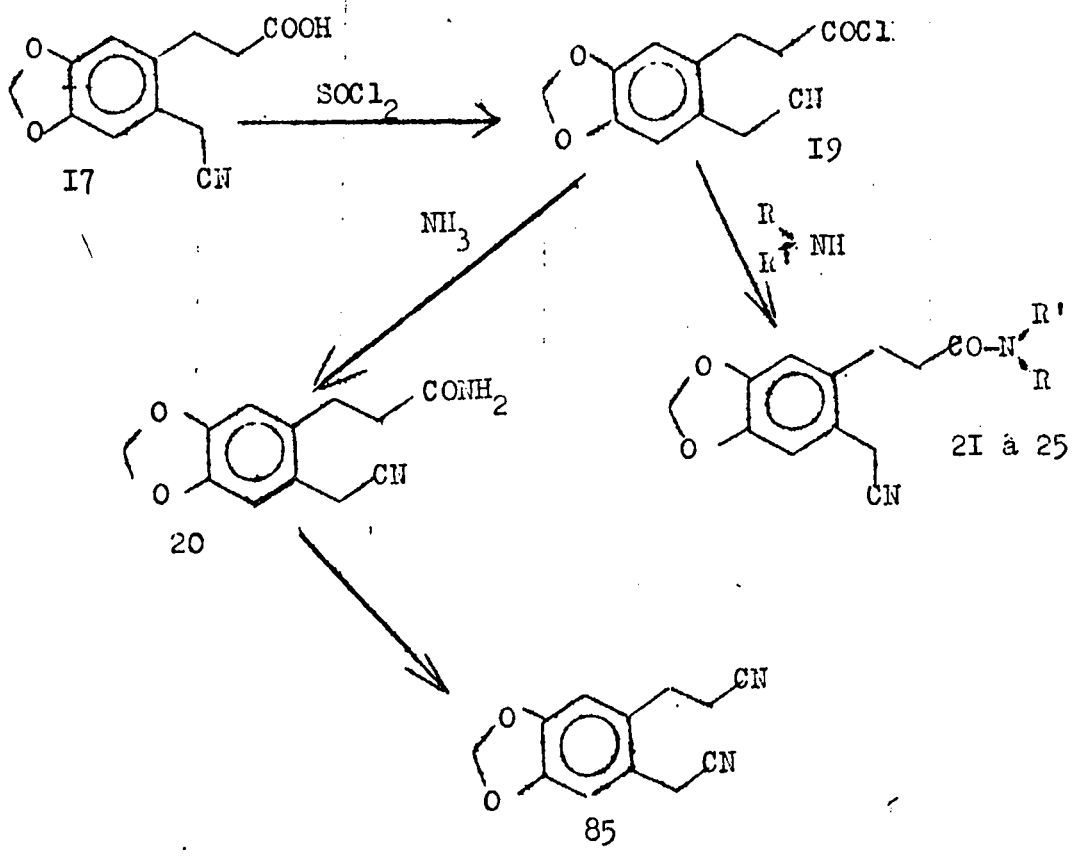
La cyanuration de la fonction chlorométhyle par le cyanure de potassium selon la technique habituelle (24-29) donne, malgré des analogies de constitution des produits, des rendements médiocres.

La méthode de FRIEDMAN (10): Action du cyanure de sodium en milieu dimethylsulfoxyde, convient beaucoup. On peut faire cette cyanuration aussi bien sur l'acide 6a que sur son ester méthylique 9. Cependant, les rendements ne dépassent jamais 60%. On accède ainsi à une série de composés possédant en plus de la fonction nitrile une fonction acide que l'on met facilement en évidence:



Dérivés de l'acide (cyanométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl) propionique

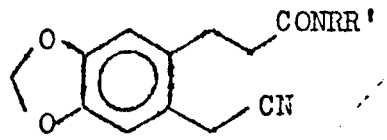
L'ensemble des réactions schématisé ci-dessous rend compte de la réactivité de la fonction acide libre:



On remarque que la fonction nitrile est suffisament éloignée pour ne pas entrer en réaction en milieu acide, comme le fait l'acide orthe cyanobenzoique en présence de chlorure de thionyle

Nous obtenons un très bon rendement de chlorure d'acide correspondant. La grande réactivité du chlorure d'acide est employée dans la synthèse d'une série d'amide-nitriles N,N di-substitués dans un but de tests pharmacologiques. Les cyano-amides 20 préparés sont réunis dans le tableau ci-dessous:

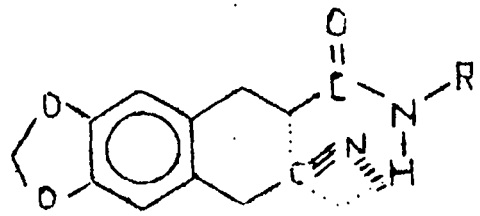
N°	$-N\begin{smallmatrix}R\\R'\end{smallmatrix}$	Rdt %	F°
20	$-NH_2$	80 %	158°
21	$-NH-CH_3$	84 %	154°
22	-NH-	75 %	136°
23	$-NH-CH(CH_3)_2$	77 %	145°
24	$-N(Et)_2$	70 %	110°
25	-N	65 %	118°



L'étude systématique de ce cyano-amide en spectrographie infra-rouge révèle l'importante influence des hydrogènes restant à l'azote de la fonction amide sur l'intensité de la bande nitrile.

Cette influence du voisinage a déjà été signalée dans la littérature (30). La bande de vibration caractéristique à 2250 cm^{-1} est presque complètement escamotée dans le cas des amides primaires et secondaires, tandis qu'elle manifèste une importante résonance dans le cas des amides tertiaires.

Ceci semble être un des rares cas de chélation de nitrile signalé, la configuration ortho de la chaine cyano-méthyle prévoit, à l'aide des modèles moléculaires, le voisinage de cet hydrogène de l'azote du nitrile, bien que ce groupement soit linéaire.

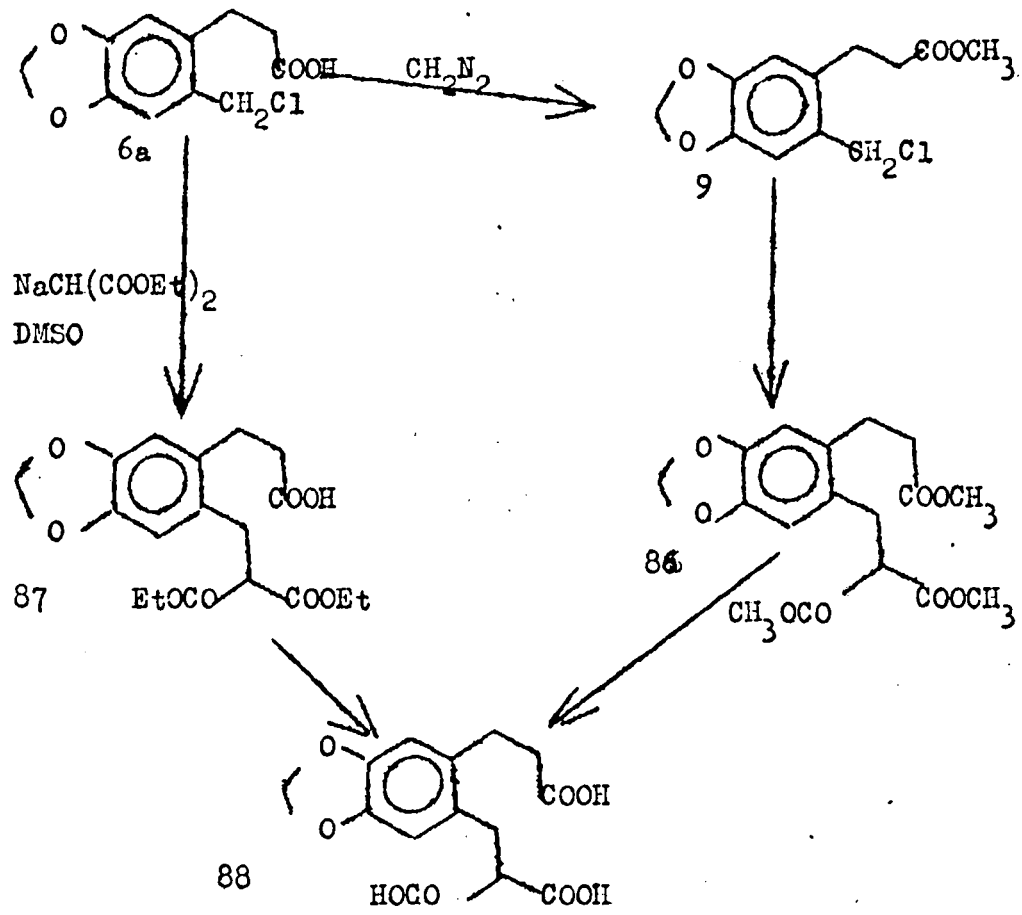


L'action de $POCl_3$ et de la pyridine selon la méthode de DELADY sur l'amide primaire 20 fournit avec un bon rendement le di-nitrile correspondant 85. L'intensité de la bande nitrile dans le spectre I.R (donnée en fin de chapitre)est faible, malgré la présence de deux fonctions. Signalons de plus la presque complète disparition des absorbtions ν(C=C) aromatique à 1600 cm^{-1} présente dans le spectre de l'acide chlorométhylé 6a.

-c) Synthèse malonique:

Sous l'action d'agents nucléophiles tel que le malonate d'éthyle sodé, on peut préparer divers composés polycarbonés par allongement de la chaine latérale.

La méthode de FIESER (31), qui consiste à prendre un solvant à haut point d'ébullition comme milieu réactionnel, ne s'avère rentable que dans le cas de l'ester chlorométhylé 9. Afin d'éviter toute trans-estérification possible, nous avons utilisé dans ce cas particulier le malonate de méthyle sodé, on accède à un triester méthylique 86.

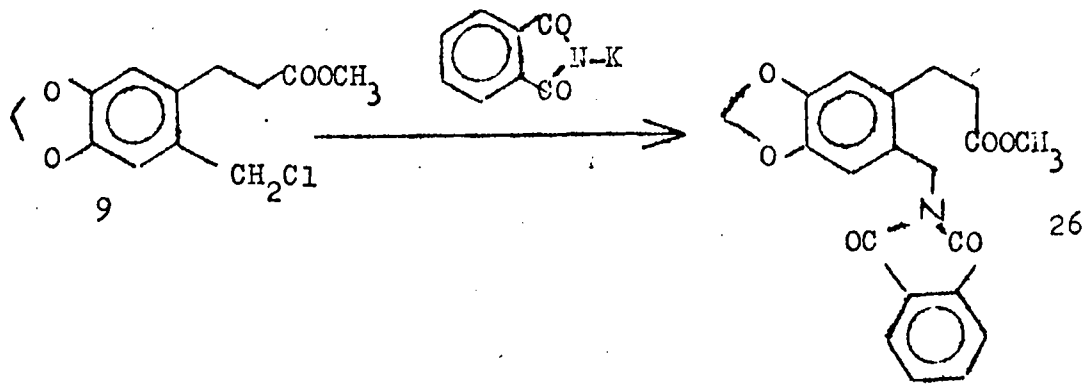


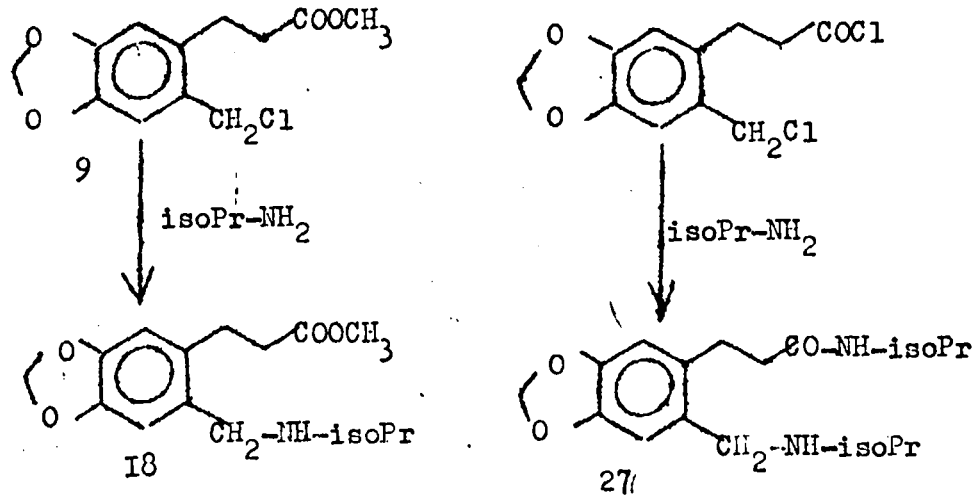
Comme beaucoup de polyesters, ce composé ne cristallise pas, il se présente sous la forme d'une huile très dense, sa purification est faite par chromatographie sur colonne d'alumine.

L'acide chlorométhylé 6a ne donne de bons rendements dans la synthèse malonique que dans les conditions de la méthode de FRIEDMAN : Action de deux moles de malonate d'éthyle sodé en milieu diméthylsulfoxyde. On obtient de la sorte un di-ester-acide 87. Par hydrolyse basique, le tri-ester 86, comme le di-ester-acide 87, conduisent au même composé : le tri-acide 88. C'est un solide blanc assez soluble dans l'eau, il ne se décarboxyle que très difficilement, cette difficulté est d'ailleurs prévisible de par son point de fusion élevé, supérieur à 250°.

-d) Aminations

Dans le but de tenter la réaction de GABRIEL pour accéder à une amine primaire, nous avons fait réagir le phtalimide potassé sur l'ester chlorométhylé 9 . Cette condensation s'effectue avec un très bon rendement si un solvant polaire (DMSO ou DMF) est utilisé. La réaction Sn_I est alors favorisée (bien que le carbocation attendu soit primaire, il est fortement stabilisé par mésomérie).

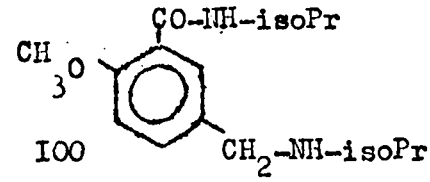




Le composé phtamilidométhylé 26 ainsi obtenu n'a pu être dégradé en amino-ester, probablement des suites de l'hydrolyse simultanée de la fonction ester. Si l'on opère en milieu acide, le produit 26 est intègralement récupéré, si l'on opère en présence d'hydrate d'hydrazine , seul le produit secondaire est isolé, à savoir hydrazide cyclique de l'acide phtalique en présence de polymères.

E. LALLOUZ signale dans un travail effectué en I966 (32) sur des produits fonctionnellement voisins des nôtres, une importante activité pharmacologique. Entre autres, l'amine amide NN' diisopropyle I00 présente, sous forme de chlorhydrate, une très intéressante activité (déconnection des centres moteurs). Il est malheureusement aussi doué d'une forte toxicité.

Nous avons entrepris la synthèse de deux composés voisins, I8 et 27, qui possèdent cette fonction N-isopropyle pour des essais pharmacologiques comparés. Par action de l'isopropylamine sur l'ester chlorométhylé 9, on isole avec un rendement



I00

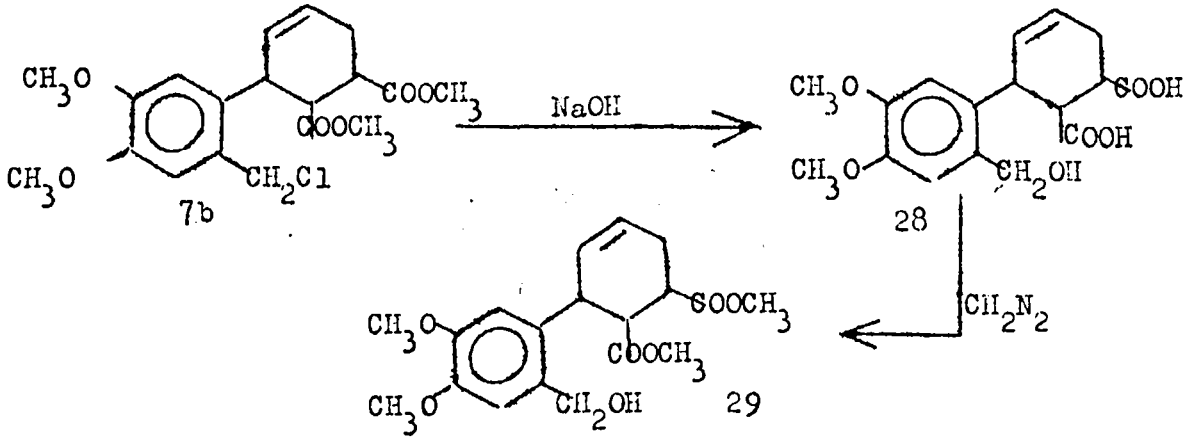
médiocre l'amino-ester I8 , liquide jaune pâle, à côté d'un peu de dérivé disubstitué amino-amide 27. Ce dernier est préparé pur selon la méthode de LALLOUZ: Action d'un grand excès d'isopropylamine sur le chlorure d'acide I0. Les deux fonctions réagissent successivement pour conduire à l'amino-amide 27.

Les essais pharmacologiques n'ont malheureusement pas donnés les résultats escomptés.

DERIVES DES ACIDES ARYL-3 PHTALIQUES ET TETRAHYDROPHTALIQUES

-a) Hydrolyse:

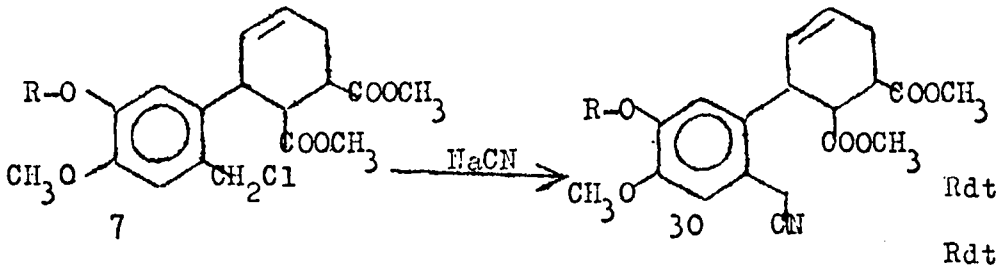
Le groupement chlorométhyle de ces composés est aussi très réactif. L'action d'une base conduit de manière normale à un di-acide alcool par hydrolyse simultanée du chlorométhyle et de deux fonctions ester. Cette réaction est analogue à celle rencontrée en série phénylpropionique.



L'estérification des fonctions acides libres est obtenue rapidement par le diazométhane à froid, en solution éthérée.

-b) Cyanuration:

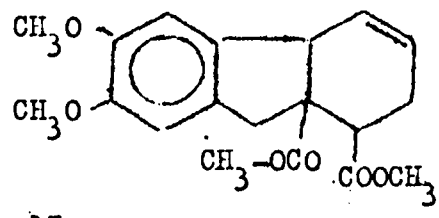
L'action du cyanure de sodium est plus complexe et ne conduit pas, ou très peu, au nitrile correspondant:



Rdt 5% avec R=CH_3

Rdt 10% avec R=Et

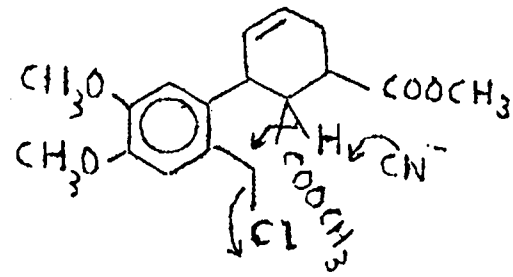
Si l'on opère selon la méthode classique, action de KCN en milieu hydro-alcoolique, on obtient à côté de résines, le produit d'hydrolyse préparé plus haut: 28. L'action de NaCN en milieu diméthylsulfoxyde selon FRIEDMAN (10), contrairement à ce que nous avons vu, lors de l'action de l'acide méthylènedioxylé 6a, ne conduit pratiquement pas au di-ester-nitrile 30b, R = CH_3, mais à un composé, difficile à extraire du mélange résineux, ne contenant pas d'azote. Le spectre infra-rouge et l'analyse élémentaire sont en faveur de la structure 31 :



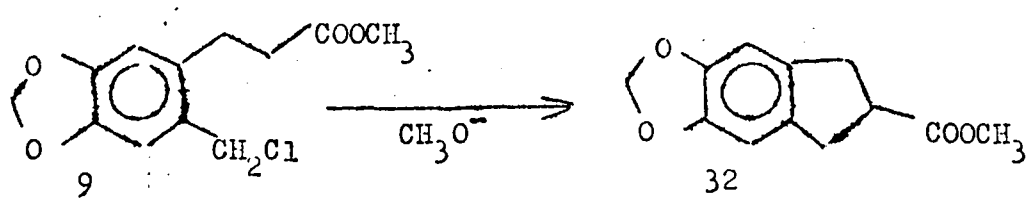
31

On peut supposer que l'ion CN^- en milieu diméthylsulfoxyde possède une nucléophilie très exaltée: l'hydrogène mobile en α du carbonyle voisin de l'aryl sera le premier attaqué selon le schéma:

La réaction évolue préférentiellement vers une élimination plutôt qu'une substitution.



Dans un but de comparaison, ce type de carbocyclisation monomoléculaire est également réalisé sur l'ester méthylique de l'acide méthylènedioxy-4,5 chlorométhyl-2 phényl propionique, 6a, en faisant appel à une base forte: le méthylate de sodium. On isole ainsi le carbométhoxy-2 méthylènedioxy-6,5 indane,32:



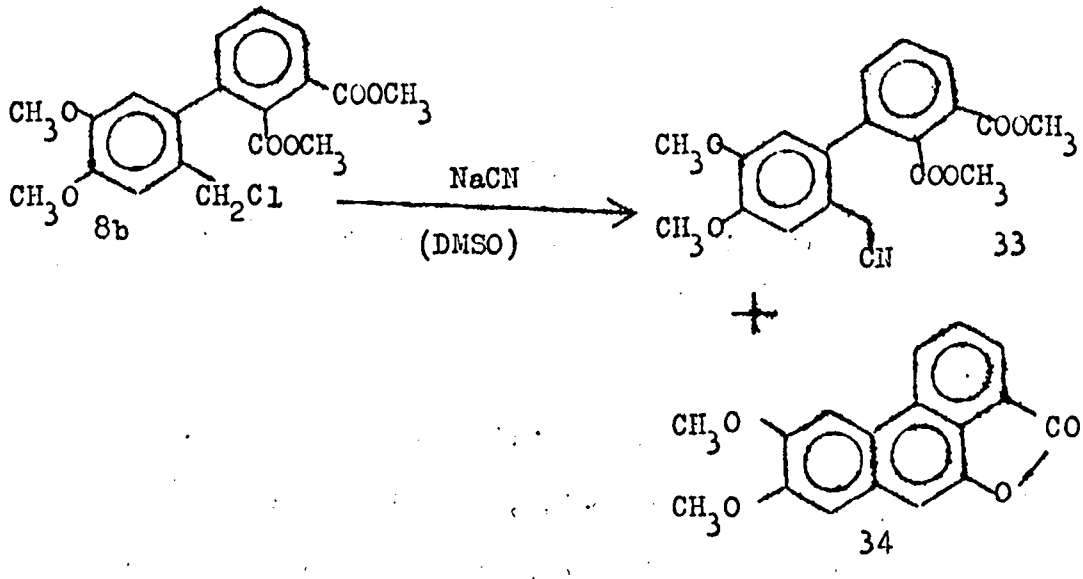
Dans le cas de l'acide chlorométhyl-2' méthoxy-4' éthoxy-5' phényl-3 tétrahydro-I,2,3,6 phtalique, 7c, R= Et, on isole une faible quantité de dérivé de substitution 30b (Rdt: IO%) sans que l'on puisse tirer d'autres produits des polymères formés. Nous pensons que les échecs rencontrés dans l'étude de cette substitution du chlore benzilique des acides tétrahydrophtaliques aryl-ortho-

-chlorométhylés par le cyanure de sodium, sont le fait d'une molécule encombrée. La durée de vie du carbocation benzylique peut être suffisament longue pour permettre des réactions parasites et conduire à des produits non identifiables.

La forte basicité de l'ion CN^- est mise en évidence ci-dessous:

Les composés aryl-3 phtaliques devraient en principe mieux se comporter que leurs homologues tétrahydro I,2,3,6, du fait d'une structure plus simple, d'un encombrement stérique moindre et surtout du manque d'hydrogène mobile en α du carboxyle.

L'action du cyanure de sodium sur les di-esters chlorométhylés 8 conduit au nitrile correspondant avec un rendement ne dépassant pas 30-35% en (cyanométhyl-2' diméthoxy-4',5' phényl)-3 phtalate de méthyle 33:

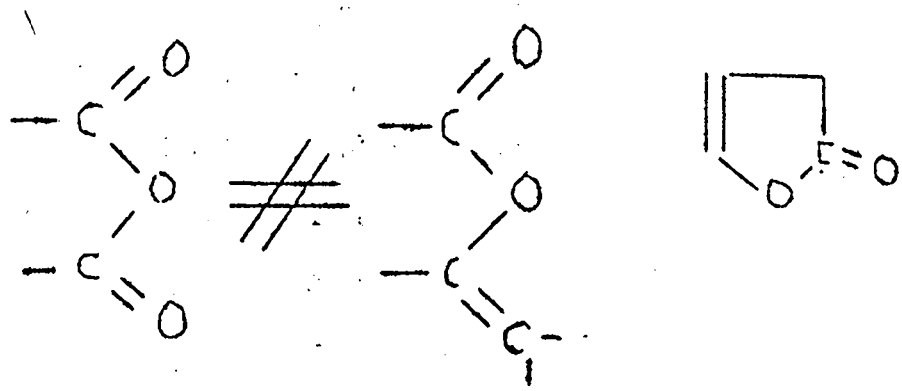


A côté du di-ester-nitrile attendu (F = I26°) on isole une quantité importante d'un produit jaune vif, infusible et présantant une remarquable stabilité thermique (pas de décomposition appréciable avant 280°). Sa purification est faite par recristalli-

sations dans de l'acide acétique bouillant, seul solvant le solubilisant avec le tri-éthylène-glycol, ou par sublimation sous 10^{-5} Torr et 250°.

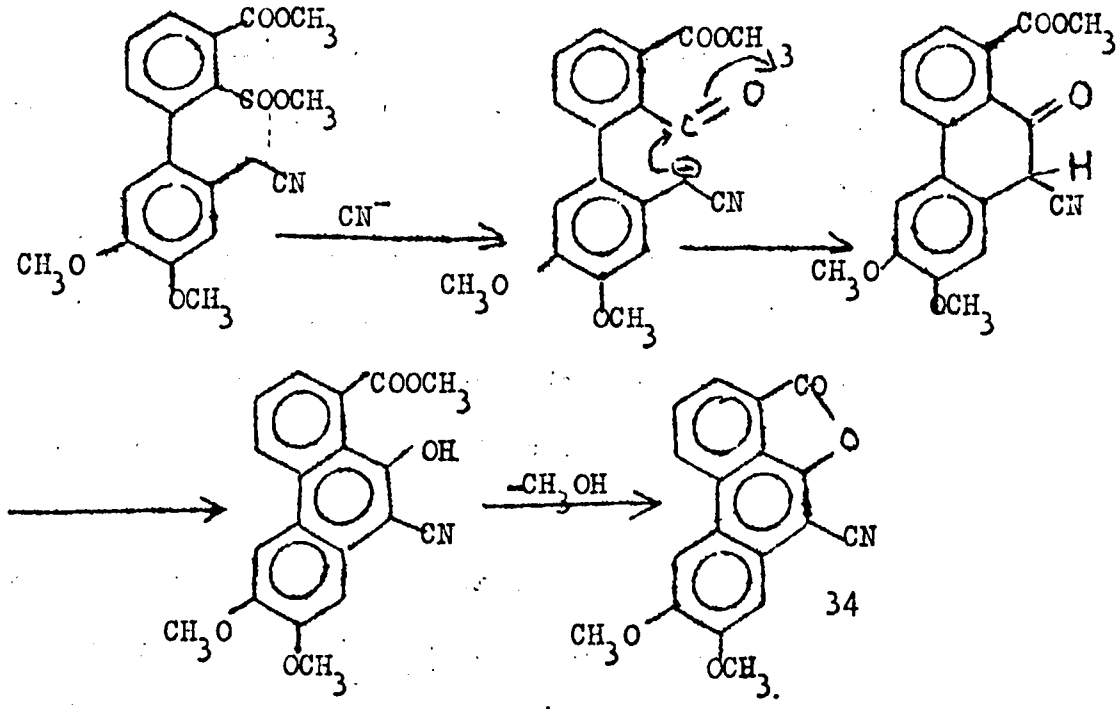
Son spectre infra-rouge correspond à la formule 34, il présente en plus d'une bande nitrile à 2210 cm^{-1} (type CN aromatique) une bande de vibration ν(CO) très déplacée à 1820 cm^{-1}.

Cette vibration est dûe à un carbonyle de lactone phénolique. Nous n'avons pas trouvé de valeur numérique pour ce type de liaison dans la littérature, mais elle est assez proche de celle d'un anhydride d'acide : ceci s'explique par une analogie de structure; un exemple voisin est donné par l'absorbtion I.R du carbonyle de la Δ^4 valérolactone: ν(CO) = 1880 cm^{-1}



L'analyse élémentaire est impossible à obtenir avec exactitude du fait de la stabilité thermique et la sublimation du composé, elle est cependant en faveur du produit de condensation 34.

Le mécanisme de formation de cette lactone 34 serait le suivant:



Le nitrile formé lors de la réaction de substitution voit mobilisé, sous l'influence de l'anion CN^-, son hydrogène mobile en α du noyau aromatique et du nitrile. Il s'en suit la fermeture d'un cycle selon la réaction de DIECKMAN que nous verrons dans les deux prochains chapitres où nous montrerons que l'équilibre céto-énolique de 35 est complètement déplacé vers la forme énolique 35b. La suite serait une lactonisation interne après hydrolyse.

L'insolubilité totale de ce composé dans les solvants de R.M.N même dans le DMSO hexadeutéré, ne nous permet pas d'affirmer avec exactitude la structure de 34,ce qui serait facilement obtenu.

ETUDE INFRA - ROUGE

Les spectres de routine sont obtenus sur PERKIN - ELMER 337. Les principales bandes d'absorbtion sont indiquées généralement pour chaque composé dans la partie expérimentale.

Les spectres élaborés, nécessaires lors des déterminations de structures, sont obtenus, soit sur PERKIN ELMER 2I, soit sur BECKMAN I.R 4.

A titre indicatif, trois spectres sont décrits:

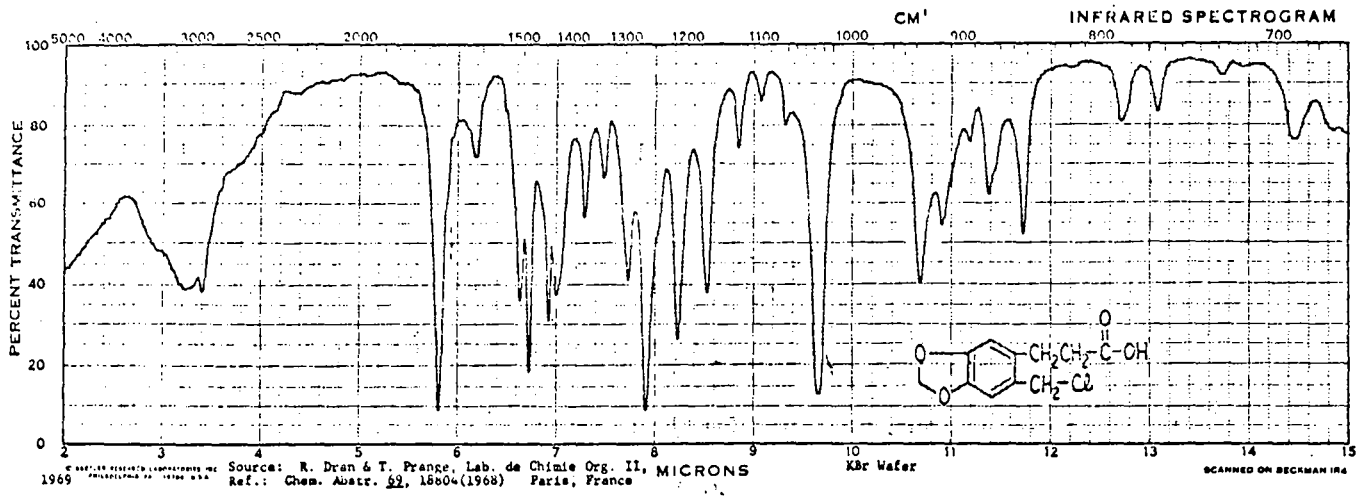
- L'acide chlorométhylé 6a de départ.
- Di-ortho-acétonitrile propionitrile benzène 85.
- Acide mercaptométhylé 89.

Pour des spectres, on remarquera les bandes de vibration hors du plan du noyau aromatique I,2,4,5 tétrasubstitué aux alentours de 870 cm^{-I} et les ν(C-O) éther du méthylènedioxy à I040 et I250 cm^{-I}.

36855

2-(CHLOROMETHYL)-4,5-(METHYLENEDIOXY)HYDROCINNAMIC ACID $C_{11}H_{11}ClO_4$ Mol. Wt. 242.66 M. P. 161°C

INFRARED SPECTROGRAM



1969 © SADTLER RESEARCH LABORATORIES INC PHILADELPHIA PA 19104 U.S.A.

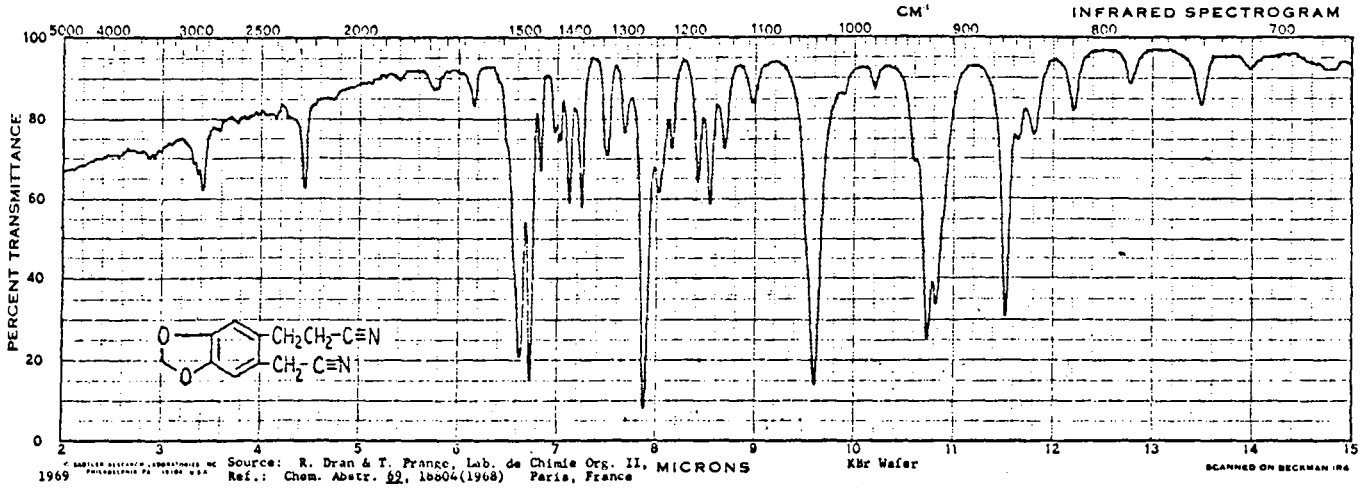
Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France
Ref.: Chem. Abstr. 69, 18804(1968)

STANDARD SPECTRA MIDGET EDITION

36856

2-(CYANOMETHYL)-4,5-(METHYLENEDIOXY)HYDROCINNAMONITRILE $C_{12}H_{10}N_2O_2$ Mol. Wt. 214.23 M. P. 115°C

INFRARED SPECTROGRAM



1969 © SADTLER RESEARCH LABORATORIES INC PHILADELPHIA PA 19104 U.S.A.

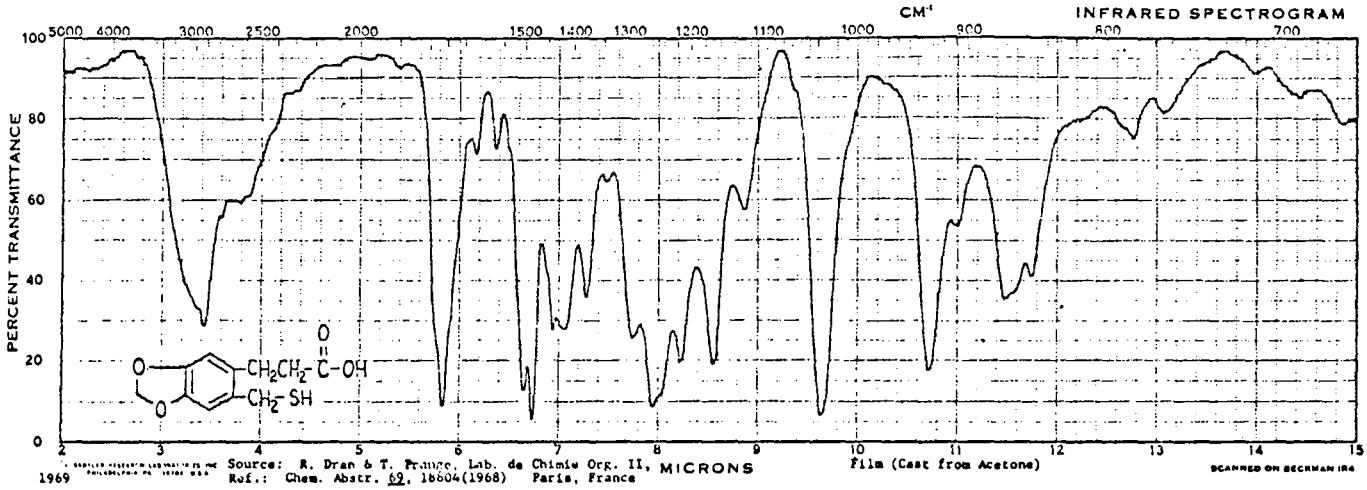
Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France
Ref.: Chem. Abstr. 69, 18804(1968)

©1969 SADTLER RESEARCH LABORATORIES, INC., PHILADELPHIA, PA., 19104, U.S.A.

36857

2-(MERCAPTOMETHYL)-4,5-(METHYLENEDIOXY)HYDROCINNAMIC ACID $C_{11}H_{12}O_4S$ Mol. Wt. 240.28 M. P. 94°C (dec.)

INFRARED SPECTROGRAM



1969 © SADTLER RESEARCH LABORATORIES INC PHILADELPHIA PA 19104 U.S.A.

Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France
Ref.: Chem. Abstr. 69, 18804(1968)

PARTIE EXPERIMENTALE

DERIVES DE LA FONCTION ACIDE

Ester méthylique de l'acide (chlorométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl) propionique, 9:

On agite dans 400 ml d'éther anhydre à 0°, contenant en solution le diazométhane obtenu à partir de 40 g de nitrosométhylurée (34), 48 g d'acide chlorométhylé 6a. On laisse le mélange revenir à température ambiante après l'abondant dégagement gazeux, et conserve en contact sous agitation 12 heures. La solution claire est alors filtrée puis évaporée à sec: l'huile restante cristallise peu à peu en étoiles incolores (éther/éther de pétrole). F=39°.

Analyse: $C_{12}H_{13}ClO_4$. Calc% C=56,16; H=5,11; Cl=13,81.
Tr % C=55,89; H=5,48; Cl=14,10.

Spectre IR: C=O absorbe à 1735 Cm-1.

Chlorure d'acide (chlorométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl) propionique:

5 g d'acide 6a sont mis en suspension dans 50 ml de CCl_4 sec et 10 ml de chlorure de thionyle fraîchement distillé. On agite à 40° jusqu'à complète dissolution (environ 2 heures). On ajoute 1 g de Norit, porte à ébullition et filtre à chaud sur plissé. Les solvants sont

chassés sous vide, le chlorure d'acide IO prend en masse sous forme de prismes incolores. Recristallisé du CCl_4: F= 96°.

Analyse: $C_{II}H_{IO}Cl_2O_3$. Calc% C=50,60; H=3,86; Cl=27,I6.
Tr % C=50,57; H=4,27; Cl=26,94.

spectre IR: C=O type chlorure d'acide à I795 Cm-I.

(chlorométhyl-2' méthylènedioxy-4',5' phényl)-4 diazo-I butanone-2,II:

2 g de chlorure d'acide IO sont agités (agitateur magnétique) dans une solution éthérée de diazométhane en excès, un vif dégagement gazeux se produit dès le contact, le chlorure d'acide se dissous en quelques minutes. On filtre aussitôt, du filtrat la diazocétone attendue cristallise en aiguilles jaune-pâle (éther). F= 93°.

Analyse: $C_{I2}H_{II}ClN_2O_3$. Calc% C=54,04; H=4,I6; N=IO,50; Cl=I3,30.
Tr % C=53,87; H=4,57; N=9,98; Cl=I3,8I.

Spectre IR: bande carbonyle diazo: I630 Cm-I, CN diazo: 2I25 Cm-I, CH diazo à 3IOO Cm-I.

Amide de l'acide (chlorométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl)-propionique, I2:

4 g de chlorure d'acide IO sont dissous dans 30 ml de CCl_4 sec sous agitation. On refroidit rapidement à 0° dans un bain de glace et fait passer un rapide courant d'ammoniac. Un précipité blanc se forme aussitôt. La réaction est arrêtée au bout d'une demi-heure, le précipité est lavé, après filtration, à l'eau pour éliminer le chlorure d'ammonium, puis séché sous vide. Masse soyeuse blanche:

F= I58° (acétate d'éthyle)

Analyse: $C_{II}H_{I2}ClNO_3$. Calc% C=54,67; H=5,OI; N=5,80; Cl=I4,67.
Tr % C=54,25; H=5,42; N=5,88; Cl=I4,9I.

Spectre IR: carbonyle à I645 Cm-I, NH: triplet de 32IO à 3440 Cm-I.

(chlorométhyl-2 méthylènedioxy-4,5)phényl-propionitrile, I3:

Il est préparé selon la méthode de DELABY: on traite un mélange de pyridine (I5 ml) et d'amide (2,5g) I2 par 3 ml de $POCl_3$ à -5°.

On laisse en contact sous agitation un quart d'heure, puis verse sur de la glace la solution rouge-foncé. Le précipité qui se forme est collecté par filtration et recristallisé après séchage dans un dessicateur.

F=80°, étoiles prismatiques incolores (CCl_4)

Analyse: $C_{11}H_{10}NClO_2$: Calc% C=59,07; H=4,51; N=6,28; Cl=15,86.
Tr % C=59,52; H=4,71; N=6,18; Cl=16,04.

Spectre IR: disparition des bandes N-H et C=O de l'amide, nitrile: 2257 Cm-1.

DERIVES DE LA FONCTION CHLOROMETHYLE.

Acide (hydroxyméthyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl) propionique, 14:

3 g d'acide chlorométhylé 6a sont dissous à froid dans de la soude 2N. On conserve sous agitation magnétique 5 minutes et filtre sur un large plissé avant de repasser en milieu acide au moyen d'HCl concentré. Le produit d'hydrolyse précipite en masse, il est filtré, séché sous vide puis recristallisé dans de l'acétate d'éthyle ou du xylène. F=150° (AcOEt), prismes incolores.

Analyse: $C_{11}H_{12}O_5$. Calc% C=58,93; H=5,40.
Tr % C=58,72; H=5,43.

Spectre IR: bandes OH: multiplet de 3000 à 3360 Cm-1; C=O: 1705 Cm-1.

Acide (mercaptométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl) propionique, 89:

La méthode est identique à celle décrite pour l'acide-alcool 14: la soude est remplacée par le monosulfure de sodium. Le produit obtenu après séchage est recristallisé plusieurs fois dans du benzène ou dans du chloroforme.

F= 95/98° (peu net), poudre blanche.

Analyse: $C_{11}H_{12}O_4S$. Calc% C=54,98; H=5,03; S=13,34.
Tr % C=54,70; H=5,38; S=12,82.

ε-Lactone de l'acide hydroxyméthylé 14, 16:

On porte à reflux 1 heure, 2 g de l'acide 14 dans 50 ml d'anhydride

acétique. On chasse sous vide ce dernier: la lactone cristallise en masse incolore. On l'essore et la lave à l'éther anhydre.

F= 160° (benzène) Prismes incolores hygroscopiques.

Analyse: $C_{11}H_{10}O_4$. Calc% C=64,06; H=4,89.
Tr % C=63,88; H=5,05.

Spectre IR: Disparition de toute bande OH et déplacement à 1735 Cm-1 de la bande de vibration C=O 1705 Cm-1. Cette valeur est celle d'un ester classique du fait de la taille du cycle formé.

(hydroxyméthyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl) propionate de méthyle, 15:

Il est préparé comme l'ester chlorométhylé 9, l'huile obtenue après évaporation des solvants cristallise en étoiles.

F= 57° (éther)

Analyse: $C_{12}H_{14}O_5$. Calc% C=60,49; H=5,92. Tr% C=60,75; H=6,24.

Acide (cyanométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl) propionique, 17:

5 g de cyanure de sodium sont agités magnétiquement dans 50 ml de diméthylsulfoxyde à 70°. On ajoute par une tubulure latérale du ballon 11 g d'acide chlorométhylé 6a dissous dans 50 ml de DMSO. La réaction est exothermique et porte la température à 90°. On laisse le mélange revenir à température ambiante et verse sur 150 ml d'eau et de glace pilée. L'acide-nitrile 17 est précipité de son sel de sodium au moyen d'acide chlorhydrique concentré. Filtré, séché, il recristallise facilement d'un mélange xylène/acide acétique (10,1).

F= 169°. Etoiles incolores.

Analyse: $C_{12}H_{11}NO_4$. Calc% C=61,80; H=4,76; N=6,01.
Tr % C=62,10; H=4,86; N=5,91.

Spectre IR: Bande carbonyle acide à 1705 Cm-1 et bande de vibration CN à 2250 Cm-1.

Tri-ester méthylique de l'acide (carboxy 2'éthyl-2 méthylènedioxy-4,5 benzyl) malonique, 86.

Dans une première étape nous préparons le malonate de méthyle sodé selon la méthode habituelle: 3 g de sodium, 17 g de malonate de méthyle, 8 ml de méthanol absolu et 100 ml de xylène sec sont mis à reflux sous agitation. Après 1/2 heure, le méthanol est distillé.

A froid on ajoute l'ester chlorométhylé 9, dissous dans du xylène (28 g dans 50 ml), puis remet à reflux 4-5 heures. Après refroidissement, la solution est lavée dans une ampoule à décanter pour 100 ml d'eau pour éliminer le chlorure de sodium, elle est ensuite séchée sur sulfate de magnésium anhydre et évaporée à sec. L'huile restante est chauffée sous vide poussé (10^{-3} Torr.) pour complète élimination du malonate de méthyle en excès. La purification est faite par chromatographie sur colonne d'alumine (éluant: $CHCl_3$).

Le tri-ester 86 se présente sous la forme d'une huile jaune-pâle, très dense, incristallisable et indistillable, poids: 26g.

n_D^{20} = 1,532.

Analyse: $C_{17}H_{20}O_8$. Calc% C=57,95; H=5,73.
Tr % C=58,29; H=6,09.

Spectre IR: bande de vibration carbonyle très prononcée de 1730 à 1740 Cm-1, les bandes caractéristiques ester (C-O) à 1200 Cm-1 sont très larges et saturent de 1150 à 1300 Cm-1 pour un film de 0,025 mm.

(carboxy2'éthyl-2 méthylènedioxy-4,5 benzyl)-malonique acide, 88:

Il est obtenu quantitativement par chauffage à reflux pendant deux heures dans de la soude méthanolique, soit du di-ester-acide 87, soit du tri-ester 86. Versé sur de l'eau, il est précipité de son sel tri-sodique par de l'HCl concentré et recristallisé dans de l'eau.

F=255° (inst.)/ eau. Micro-prismes blancs.

Analyse: $C_{14}H_{14}O_8$. Calc% C=54,19; H=4,55. Tr% C=54,12; H=4,87.

Spectre IR: C=O type acide carboxilique classique à 1705-1710 Cm-1. La bande OH acide est rès large et couvre de 2700 à 3500 Cm-1.

(carboxy2'éthyl-2 méthylènedioxy-4,5 benzyl) malonate d'éthyle, 87:

Comme l'acide-nitrile 17, il est obtenu par action du malonate d'éthyle sodé sur l'acide chlorométhylé au sein du diméthylsulfoxyde. On utilise un rapport 2:1 de réactifs, l'excès de malonate sert à salifier la fonction acide libre. Temps de contact: 1/2 heure à 90°. L'extraction du produit de condensation est identique, on précipite l'acide de son sel de sodium après avoir versé sur de l'eau et éliminé l'excès de malonate par extraction à l'éther.

F= 97°/ Ether, éther de pétrole.
Analyse: $C_{18}H_{22}O_8$. Calc% C=59,01; H=6,06. Tr% C=59,12; H=6,30.
Spectre IR: 2 bandes carbonyles attribuables aux différentes fonctions esters et acide libre à 1735 et 1700 Cm-1.

DERIVES DE L'ACIDE (CYANOMETHYL-2 METHYLENEDIOXY-4,5 PHENYL)-PROPIONIQUE, 17.

Chlorure d'acide, 19:

Dans un ballon rodé de 200 ml, muni d'un réfrigérant et protégé par une garde à chlorure de calcium, on dispose 15 g d'acide-nitrile 17, 20 ml de chlorure de thionyle et 80 ml de chlorure de méthylène sec. On met à léger reflux sous agitation magnétique vive. l'évolution de gaz chlorhydrique et sulfureux prend fin après complète dissolution de l'acide-nitrile (environ 3 heures). On ajoute alors 2 g de Norit, conserve à reflux 1/4 d'heure avant de filtrer. Du filtrat, de longues aiguilles incolores se déposent.

F= 94° (CCl_4). Insoluble dans l'éther, Rdt: 85%.
Analyse: $C_{12}H_{10}ClNO_3$. Calc% C=57,25; H=4,01; N=5,57; Cl=14,11.
Tr % C=57,22; H=4,31; N=5,24; Cl=13,90.
Spectre IR: Bande nitrile: pic à 2260 Cm-1 (faible), bande C=O très déplacée à 1796 Cm-1.

(cyanométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl) propionamide 20 et dérivé N-méthylé, 21:

Pour préparer l'amide primaire ou son dérivé N-méthylé, nous avons employé une solution benzénique du chlorure d'acide 19 que nous avons versé, soit sur de l'ammoniaque concentrée pour 20, soit sur une solution aqueuse de méthylamine à 30% pour 21. Les précipités sont filtrés, abondamment lavés à l'eau pour éliminer les chlorhydrates et recristallisés.

20: F= 158°/xylène. Etoiles blanches.
Analyse: $C_{12}H_{12}N_2O_3$. Calc% C=62,05; H=5,21; N=12,07.
Tr % C=62,37; H=5,41; N=12,03.

21: F= 154° / xylène. Masse soyeuse blanche.

Analyse: $C_{13}H_{14}N_2O_3$. Calc% C=63,40; H=5,74; N=11,33.
Tr % C=62,95; H=6,06; N=11,47.

Spectres IR: En plus des bandes CN à 2260 Cm-1, une bande CO type amide apparaît dans chaque spectre: 1635 et 1645 Cm-1, ainsi que des bandes NH de 3190 à 3410 Cm-1 (multiplet).

Amides dérivant de l'aniline 22, l'isopropylamine 23, la di-éthylamine 24, la pipéridine 25.

Pour obtenir ces amides, on chauffe à reflux pendant quatre heures une solution benzénique renfermant trois grammes de chlorure d'acide 19 pour 50 ml de solvant avec 250 % en moles d'amine correspondante. Les chlorhydrates sont éliminés par filtration à chaud. Après concentration sous vide, les amides cristallisent.

22: F= 136° / benzène. Masse soyeuse blanche.

Analyse: $C_{18}H_{16}N_2O_3$. Calc% C=70,11; H=5,24; N=9,08.
Tr % C=69,88; H=5,48; N=9,22.

23: F= 145° / xylène. Etoiles incolores.

Analyse: $C_{15}H_{18}N_2O_3$. Calc% C=65,67; H=6,63; N=10,21.
Tr % C=65,35; H=6,92; N=10,27.

24: F= 110° / Ether, éther de pétrole. Poudre blanche.

Analyse: $C_{16}H_{20}N_2O_3$. Calc% C=66,65; H=6,99; N=9,72.
Tr % C=66,81; H=6,84; N=9,88.

25: F=118° / benzène. Aiguilles blanches.

Analyse: $C_{17}H_{20}N_2O_3$. Calc% C=67,98. H=6,72; N=9,33.
Tr % C=67,84; H=7,07; N=9,30.

(cyanométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl) propionitrile. 85:

Le mode opératoire est identique à celui employé pour 13. Le précipité blanc obtenu après hydrolyse est séché, puis recristallisé dans un peu de benzène.

F= II5°/ CCl_4. Aiguilles blanches.

Analyse: $C_{I2}H_{I0}N_2O_2$. Calc% C=67,27; H=4,7I; N=I3,08.

Tr % C=67,00; H=4,80; N=I3,04.

Spectre IR: disparition de toutes les bandes NH et CO, nitrile à 2250 Cm-I.

DERIVES AMINES DE L'ESTER CHLOROMETHYLE 9:

N-phtalimidométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl) propionate de méthyle:

Le mode opératoire consiste à porter à 90° pendant I/4 d'heure le mélange:- 0,5 g de phtalimide potassé.

- I g d'ester chlorométhylé 9.
- 50 ml de DMSO.

On laisse revenir lentement à température ambiante et verse sur de l'eau. Le précipité est filtré puis recristallisé.

F= I5I° / CCl_4. Prismes blancs.

Analyse: $C_{I9}H_{I7}NO_6$. Calc% C=64,22; H=4,83; N=3,95.

Tr % C=64,8I; H=5,20; N=3,63.

Spectre IR: les bandes carbonyles très caractéristiques de la fonction imide signalées dans les ouvrages se retrouvent à I768 et I7I6 Cm-I. La bande carbonyle ester I725 Cm-I s'ajoute aux précédentes.

N-isopropylaminométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl)propionate de méthyle.

5 g d'ester chlorométhylé 9 et I0 ml d'isopropylamine fraîchement distillée sont chauffés 7 heures dans 50 ml de benzène anhydre. Le précipité de chlorhydrate d'isopropylamine est filtré à froid. Le filtrat est évaporé, il laisse une huile jaune qui est distillée sous vide moléculaire ($I0^{-4}$ Torr.). Le résidu est constitué essentiellement de l'amino-amide 27.

$F_{0,004}$= I55°.

Analyse: $C_{I5}H_{2I}NO_4$. Calc% C=64,50; H=7,58; N=5,02.

Tr % C=64,93; H=7,29; N=5,38.

Chlorhydrate: F= II0° / EtOH. Cristaux blancs.

Analyse: $C_{I5}H_{22}ClNO_4$. Cl calc=II,23%; Cl tr.=II,58%.

(N-isopropylaminométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phenyl)-
-N'- isopropyl propionamide. 27:

2 g de chlorure d'acide 10 sont agités à froid, deux heures dans de l'isopropylamine en excès (solution benzénique). On complète en portant à reflux une heure et verse sur de l'eau. Après lavage, la solution benzénique est séchée puis évaporée à sec. Le résidu est recristallisé dans du benzène.

F= 130°.

Analyse: $C_{17}H_{26}N_2O_3$. Calc% C=66,66; H=8,59; N=9,15.
Tr % C=66,28; H=8,81; N=9,26.

Bis-chlorhydrate: F=150° / acétone. Poudre blanche.
Analyse: $C_{17}H_{28}Cl_2N_2O_3$. Calc% Cl=18,70.
Tr % Cl=18,49.

Le monochlorhydrate demande une analyse élémentaire de 10,35% en chlore.

Acide hydroxyméthyl-2' diméthoxy-4',5' phényl-3 cyclohexène-4
di-carboxylique-1,2. 28:

1 g de di-ester chlorométhylé 7b est agité pendant 5 heures à 40° dans 30 ml de soude 2N. Après complète dissolution, on filtre. Le filtrat est acidifié par de l'HCl concentré. Le diacide-alcool cristallise lentement.

F= 178° / eau. Poudre blanche.
Analyse: $C_{17}H_{20}O_7$. Calc% C=60,70; H=6,00.
Tr % C=60,90; H=6,27.

hydroxyméthyl-2'méthylènedioxy-4',5' phényl-3 cyclohexène-4-
dicarboxylate de méthyle-1,2. 29:

L'estérification est effectuée par une solution éthérée de diazométhane à la quelle le diacide-alcool 28 est ajouté en poudre. Après complète dissolution et cessation du dégagement d'azote, on filtre sur plissé et met le filtrat à sec: la poudre restante est recristallisée dans du méthanol.

F= 109° / MeOH. Plaquettes incolores.
Analyse: $C_{19}H_{24}O_7$. Calc% C=62,61; H=6,65. Tr% C=62,65; H=6,84.

cyanométhyl-2'diméthoxy-4',5' phényl-3 cyclohexène-4 dicarboxylate de méthyle-I,2. 30b:

2 g de cyanure de sodium sont agités dans 30 ml de DMSO anhydre à 80°. 6 g de di-ester chlorométhylé 7b dissous dans 40 ml de DMSO sont ajoutés goutte à goutte en I/4 d'heure. Après complète dissolution et introduction, on laisse le mélange revenir à température ordinaire. Le mélange rouge est versé sur de la glace: la colle qui précipite est reprise par un peu de méthanol bouillant. Au refroidissement, il se dépose de fins cristaux d'un produit ne contenant pas d'azote:

F= I45/I46°. Plaquettes incolores. Inchangé après trois cristallisations, il correspond au dicarboxylate de méthyle-I,9a tétrahydro-I,2,4a,9a diméthoxy-6,7 fluorène, 3I.

Analyse. $C_{I9}H_{22}O_6$. Calc% C=65,87; H=6,4I. Tr% C=65,73; H=6,04.
Spectre IR: Pas de bande CN à 2250 Cm-I, mais présence de deux bandes d'absorbtion carbonyle type ester à I725 et I730 Cm-I.

Les eaux mères, évaporées à sec, laissent déposer une huile que l'on recristallise dans un mélange éther/ éther de pétrole, on isole un solide dont la micro analyse et le spectre IR correspondent bien avec le dérivé de substitution:

F= I40°. m=I00 mg.
Analyse: $C_{20}H_{23}NO_6$. Calc% C=64,3I; H=6,2I; N=3,76.
Tr % C=63,86; H=6,50; N=3,63.
Spectre IR: CN à 2250 Cm-I (faible) et CO à I735.

cyanométhyl-2' méthoxy-4' éthoxy-5'phényl-3 cyclohexène-4 dicarboxylate de méthyle-I,2. 30c.

Le mode opératoire est identique, on part du di-ester chlorométhylé 7c. Par recristallisations successives on isole un produit cristallisé blanc.

F= I39° / MeOH.
Analyse: $C_{2I}H_{25}NO_6$. Calc% C=65,I0; H=6,50;N=3,62.
Tr % C=65,28; H=6,6I;N=3,5I.
Spectre IR: (CN) à 2245 et (CO) à I735 Cm-I.

méthylènodioxy-5,6 indane carbométhoxy-2. 32:

5 g d'ester chlorométhylé 9 sont dissous dans 20 ml de DMSO et ajoutés à une solution de I,5 équivalent de méthylate de sodium placés dans 80 ml de DMSO. On porte à 80° pendant I/4 d'heure puis laisse revenir à température ambiante. Le mélange est versé sur 50 g de glace pilée et extrait à l'éther. Le solvant est chassé sous vide, apres séchage, il laisse déposer de fines aiguilles d'ester cyclisé.

F= 86°. Masse soyeuse blanche.

Analyse: $C_{I2}H_{I2}O_4$. Calc% C=65,44; H=5,49.
Tr % C=65,3I; H=5,42.

Spectre IR: (CO) à I735 Cm-I, très nette.

cyanométhyl-2' diméthoxy-4',5' phényl-3 phtalate de méthyle. 33:

Le procédé est identique aux autres cyanurations: addition du di-ester chlorométhylé 8b en solution dans du DMSO (5g pour 50 ml) à son équivalent de cyanure de sodium dans 25 ml de DMSO à 90°. On laisse revenir à température ambiante, verse sur de l'eau et extrait au chloromforme. Après évaporation on isole une huile qui cristallise lentement en étoiles incolores.

F= I26°.

Analyse: $C_{20}H_{I9}NO_6$. Calc% C=65,03; H=5,I9; N=3,80.
Tr % C=64,59; H=5,82; N=3,68.

Spectre IR: CO ester aromatique à I690-I700 Cm-I et CN à 2250 Cm-I type nitrile aliphatique.

De la solution d'hydrolyse, on isole par filtration une poudre jaune-pâle, résultant de la cyclisation de 33. On peut recristalliser ce produit dans un grand volume d'acide acétique: pas de point de fusion mais sublimation assez rapide à partir de 250° sous $I0^{-5}$ Torr. Sa micro-analyse demande 70,8I % en carbone et 3,64 en hydrogène, les résultats varient, sur un même échantillon de 66 à 7I% en carbone. Hydrogène et azote sont corrects.

TROISIEME CHAPITRE

CYCLISATION d'ORTHO BENZO - DIESTERS SELON DIECKMAN

A/ PREPARATION d'ORTHO-BENZO DI-ACIDES et ESTERS.

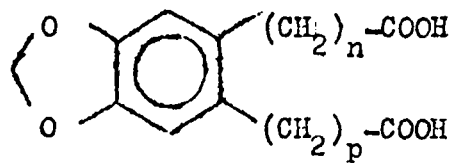
B/ ETUDE DE LEUR CYCLISATION SELON DIECKMAN :

- CYCLES à 5 CARBONES
- CYCLES à 6 CARBONES
- CYCLES à 7 CARBONES

C/ ETUDE SPECTROSCOPIQUE I.R et R.M.N

A/ PREPARATION DES DI-ACIDES.

Les différentes réactions rencontrées lors du second chapitre, tant sur la fonction chlorométhyle que sur la fonction acide, ont permis d'allonger à volonté les deux chaines latérales. Le but de la présente étude est de synthétiser une série de di-acides du type suivant:



n et p variables.

Cinq di-acides ont été obtenus avec:

- n = p = I
- n = 2 ; p = I
- n = p = 2
- n = 3 ; p = I
- n = 2 ; p = 0

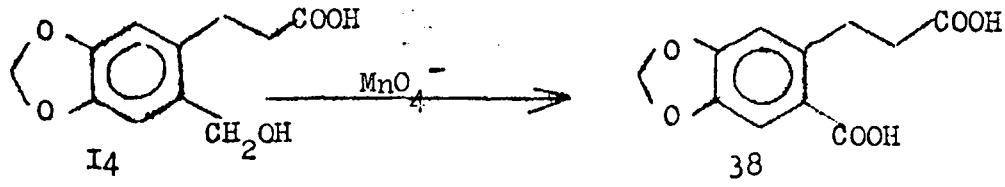
Les réactions ci-dessous résument l'ensemble des transformations effectuées pour accéder à ces di-acides:

-I/ <u>Acide carboxy-2 méthylènedioxy-4,5 phényl propionique</u> 38

<u>(n = p = 2)</u>

Il est obtenu directement par oxydation au permanganate alcalin de l'acide-alcool I4 ou acide (hydroxyméthyl-2 méthylènedioxy-4,5) phényl propionique.

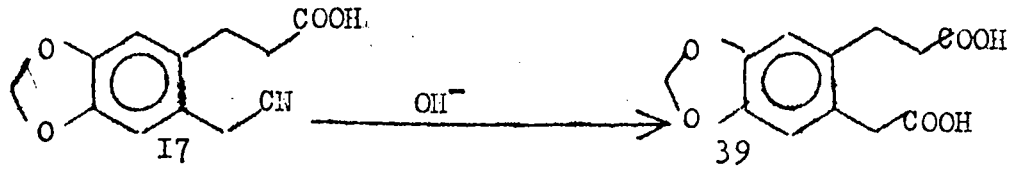
La réaction doit être faite dans des conditions relativement douces sinon la dégradation de la chaine latérale ne peut être évitée. Sans dépasser 40 à 50°, on obtient un rendement de 60% en di-acide 38.



-II/ Acide (carboxyméthyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl)propionique 39

(n = 2 ; p = I)

Il est préparé par hydrolyse directe en milieu hydro-alcoolique de l'acide nitrile I7 précédemment étudié.

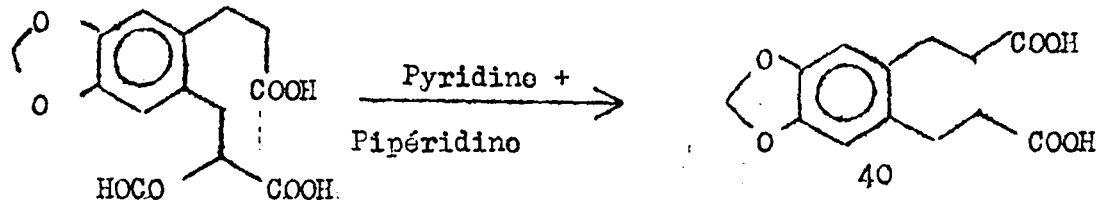


-III/ Acide méthylènedioxy-4,5 benzène-I,2 di-propionique, 40

(n = p = 2)

Il provient de la décarboxylation du tri-acide 88 résultant de la synthèse malonique effectuée dans le précédant chapitre.

La grande stabilité de ce tri-acide exige, lors de la dégradation thermique, une température trop élevée, pour que le contrôle de la réaction puisse se faire sans difficultés. Le produit obtenu est souillé de composés résineux provenant d'une dégradation partielle de la molécule.



88 40

Nous avons utilisé une autre méthode qui emploie la pipéridine comme catalyseur de décarboxylation dans la pyridine comme solvant (conditions de la réaction de KNOVENAGEL). Les rendements deviennent excellents et le produit parfaitement pur.

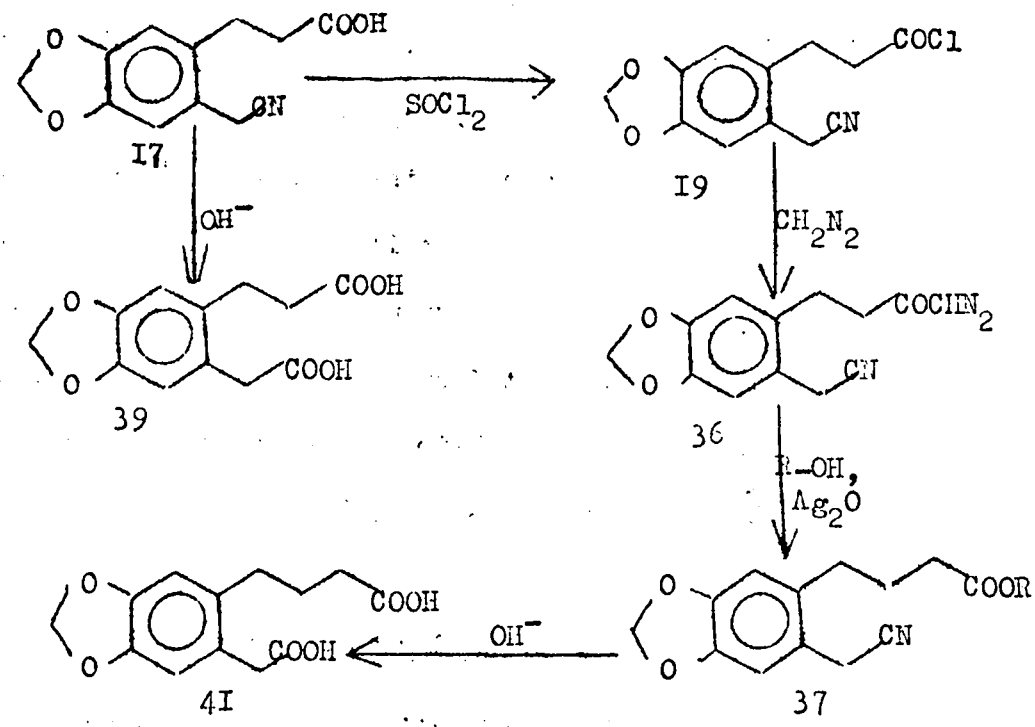
-IV/ <u>Acide(carboxyméthyl -2 méthylènedioxy-4,5 phényl) butyrique</u>, 4I

(<u>n = 3 ; p = I</u>)

L'allongement de la chaine propionique est réalisé par synthèse d'ARNDT-EISTERT : le chlorure d'acide-nitrile I9 conduit régulièrement à la diazocétone-nitrile 36.

Cette diazocétone peut être transposée soit dans de l'eau soit dans un alcool. Dans le premier cas, on obtient directement l'acide-nitrile. Le rendement est cependant très faible et l'hydrolyse du nitrile reste à faire. La transposition dans un alcool en présence d'oxyde d'argent est signalée comme donnant les meilleurs rendements en produit transposé (92). En opérant de cette manière, on obtient les esters nitriles 37 avec R = CH_3 et R = Et et un rendement voisin de 80%.

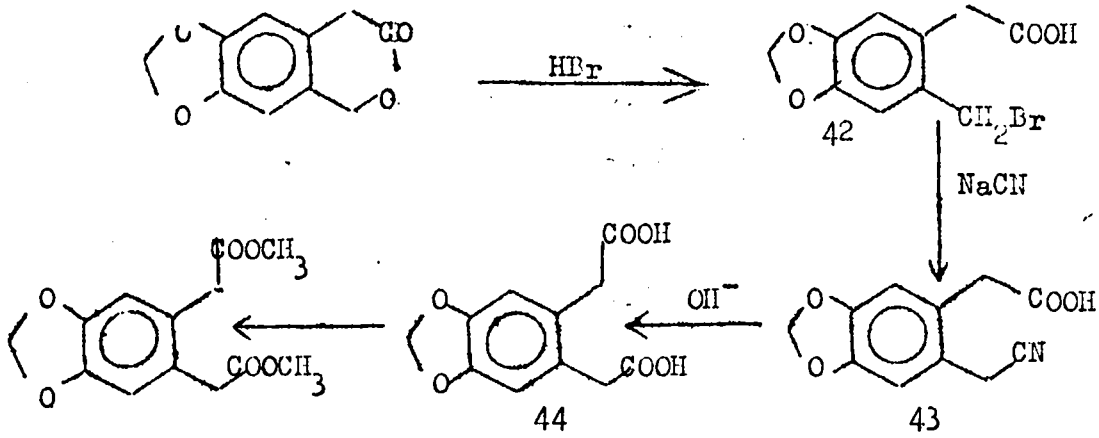
L'hydrolyse simultanée des deux fonctions ester et nitrile est conduite dans de la potasse à chaud. Le diacide 4I est précipité de son sel de sodium par de l'HCl concentré.



-V/ <u>Acide (carboxyméthyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl) acétique</u>, 44

(<u>n = p = 1</u>)

L'isochromanone obtenue selon STEVENS (9) sert de point de départ. Son ouverture est facile, l'action de HBr gazeux en solution acétique conduit aisément à l'acide bromométhylé 42.



L'action du cyanure de sodium permet d'obtenir l'acide-nitrile 43. Ce dernier n'est pas isolé, il est hydrolysé brut par de la potasse diluée

Les caractéristiques physiques et les constantes de ces di-acides sont semblables: ils se présentent sous forme d'une poudre blanche cristallisant d'un mélange acide acétique-eau (I : IO), leurs points de fusion sont élevés et les spectres I.R. présentent de grandes analogies: large absorbtion du -OH de type associé entre 2800 et 3300 cm^{-I}, ν(CO) très intense à I705 cm^{-I}.

- Estérification des di-acides.

L'estérification au méthanol en milieu acide est longue. Dans le cas de 38, elle est même incomplète et conduit exclusivement à un mono-ester, comme il a été remarqué sur l'homologue diméthoxylé en 3,4 de l'acide 38 (36).

On élimine ces inconvénients par l'emploi du diazométhane en solution éthérée, de plus cette réaction est quantitative, et permet d'isoler les di-esters par simple évaporation du milieu réactionnel.

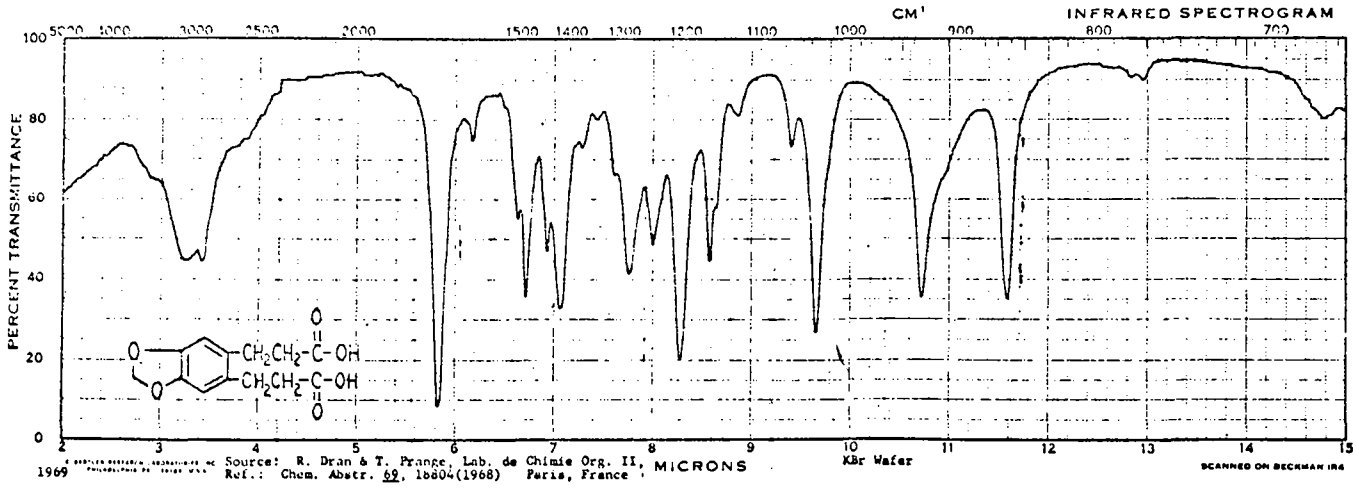
Les di-esters se présentent sous forme de solides à bas points de fusion, recristallisant mal, en général d'un mélange éther-éther de pétrole. Les spectres I.R sont identiques entre eux et présentent la bande ν(CO) déplacée à I735 cm^{-I}.

Les constantes des di-acides et des di-esters préparés sont réunies dans le tableau suivant:

n	p	N°	Di-acido	N°	Di-ester
I	I	44		45	F= 79°
2	0	38	F=226°	46	F= 62°
2	I	39	F=20I°	47	F= 4I°
2	2	40	F=228°	48	F= 52°
3	I	4I	F=I57°	49	F= 40°

36861

4,5-(METHYLENEDIOXY)-β-BENZENEDIPROPIONIC ACID $C_{13}H_{14}O_6$ Mol. Wt. 266.25 M. P. 228°C

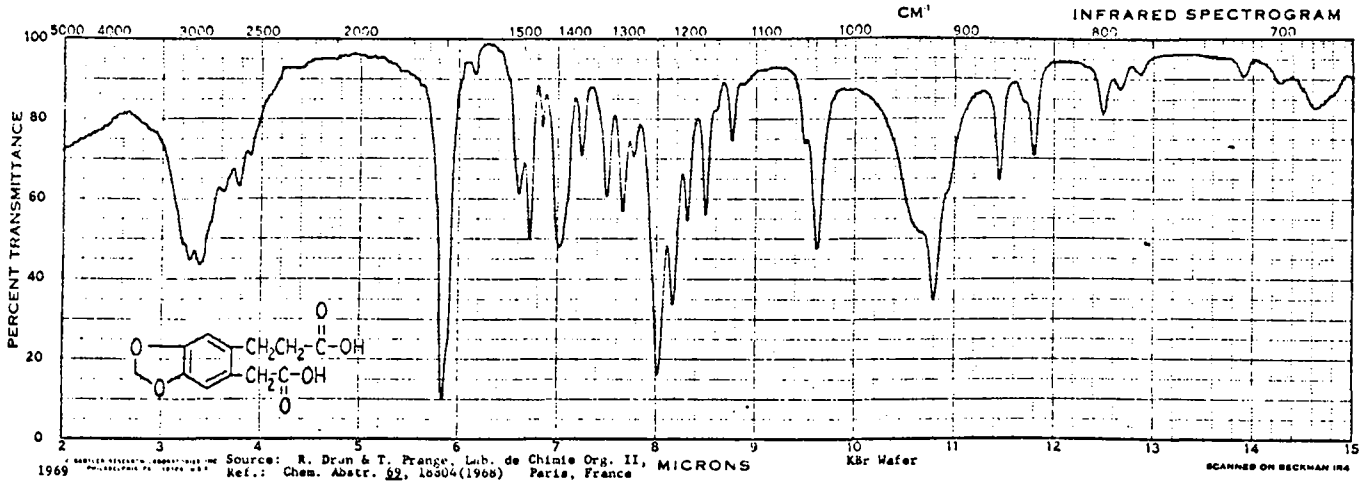


1969 Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France
Ref.: Chem. Abstr. 69, 18804(1968)

STANDARD SPECTRA MIDGET EDITION

36862

2-(CARBOXYMETHYL)-4,5-(METHYLENEDIOXY)HYDROCINNAMIC ACID $C_{12}H_{12}O_6$ Mol. Wt. 252.23 M. P. 201°C

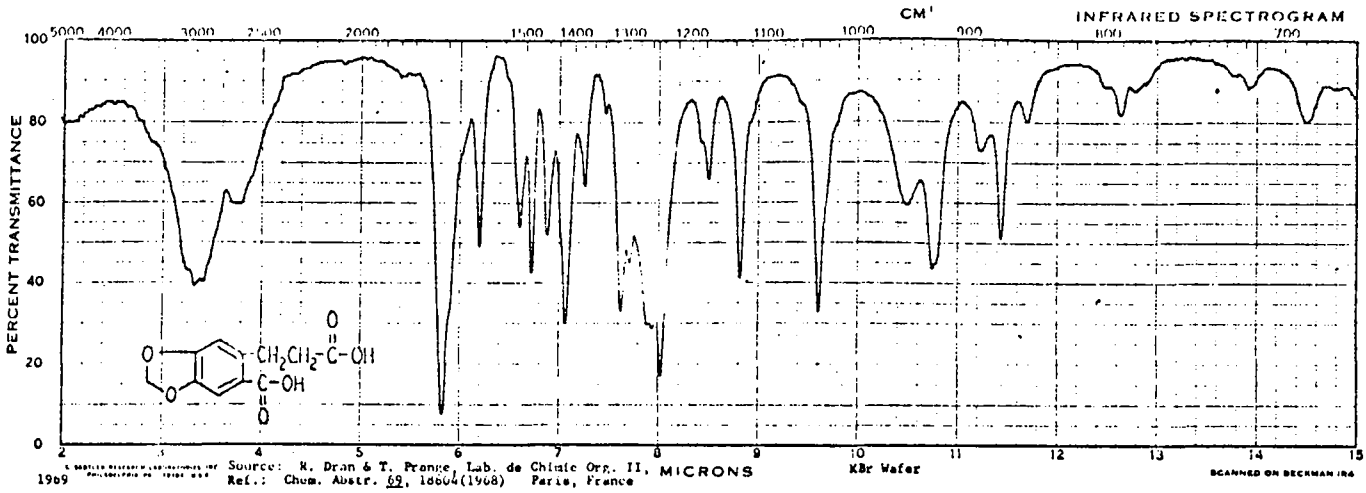


1969 Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France
Ref.: Chem. Abstr. 69, 18804(1968)

©1969 SADTLER RESEARCH LABORATORIES, INC., PHILADELPHIA, PA., 19104, U.S.A.

36863

2-CARBOXY-4,5-(METHYLENEDIOXY)HYDROCINNAMIC ACID $C_{11}H_{10}O_6$ Mol. Wt. 238.20 M. P. 226°C



1969 Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France
Ref.: Chem. Abstr. 69, 18804(1968)

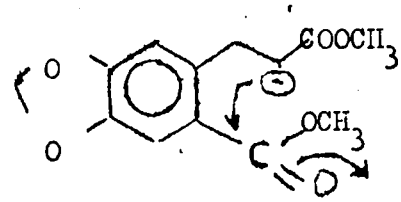
B/ CYCLISATION DES DI-ESTERS SELON DIECKMAN

I) Cyclisations à cinq carbones:

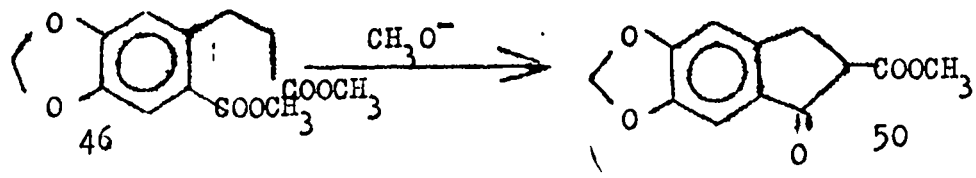
Di-esters des acides (carboxy-2méthylènedioxy-4,5 phényl)-propionique, 46, et (carboxyméthyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl)-acétique:

Ces deux di-esters sont isomères. Sous l'action du méthylate de sodium en milieu benzénique, ils sont susceptibles de se cycliser avec de très bon rendements pour conduire à des dérivés de l'indanone.

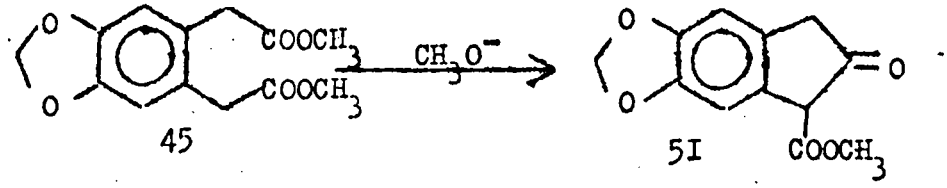
Dans le cas de 46, (n=2; p=0), seule la chaîne propionique possède des hydrogènes en α du carbonyle. En présence de méthylate, le seul carbanion possible est le suivant:



Il conduira sans ambiguité à l'attaque du carbométhoxy de type benzoïque et, après hydrolyse, au composé 50 dont la structure est unique: le carbométhoxy-2 méthylènedioxy-5,6 indanone-I.



Le di-ester 45 est symétrique, il conduit aussi à un composé unique bien que deux sites soient possibles lors de la formation du carbanion. Le produit obtenu, 5I, est isomère du précédent.

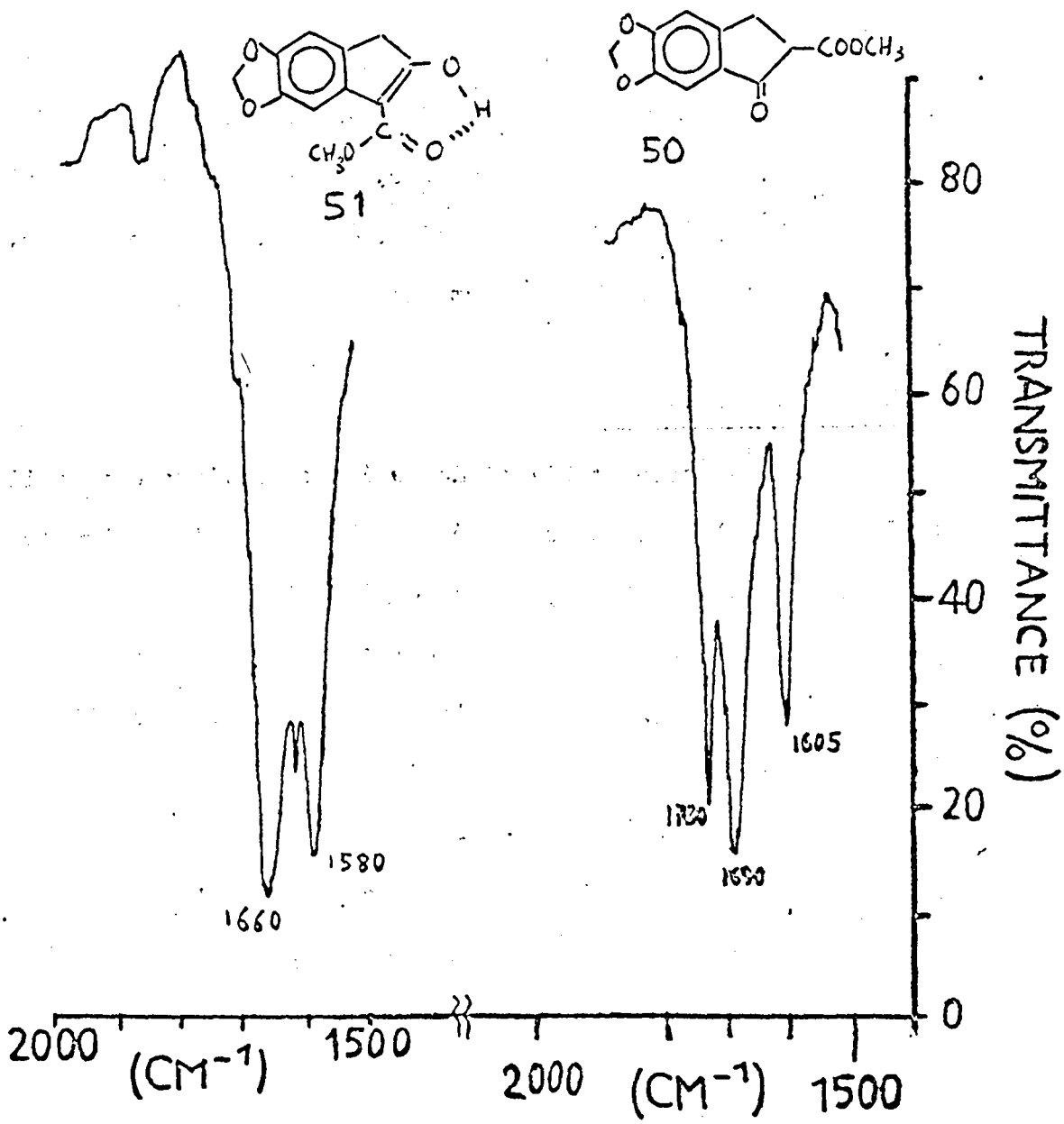


Une étude approfondie en infra-rouge montre que 50 est prépondérant, à l'état solide, sous forme cétonique. A cet effet on relève les bandes de vibration suivantes: ν(CO) à 1730 cm^{-1} dûe au carbonyle ester, ν(CO) à 1690 cm^{-1} attribuable au carbonyle cétone et ν(C=C): 1605 cm^{-1}, liaisons C=C aromatiques.

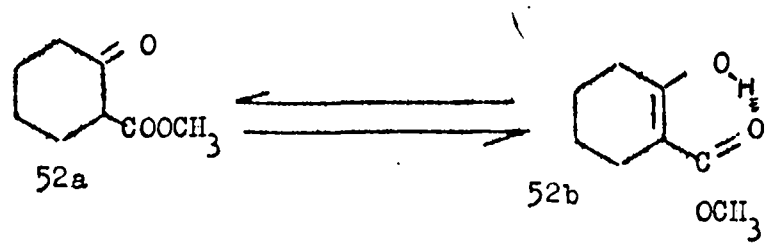
Le spectre de 5I est également significatif: on y trouve deux bandes de vibration très déplacées, l'une à 1660 cm^{-1} provenant d'un carbonyle ester α-éthylénique chélaté, l'autre à 1580 cm^{-1} dûe à la vibration ν(C=C) éthylénique.

Ces valeurs indiquent clairement que 5I est complètement énolisé à l'état cristallisé (spectres pris en suspension dans le nujol).

On représente ci-dessous l'aspect du spectre IR dans la région du carbonyle et des insaturations C=C pour les deux céto-esters 50 et 51:



Ces données sont en excellent accord avec les résultats de BELLAMY (37) et LEONARD (38), lors de l'étude de la carbométhoxy α cyclohexanone 52a en équilibre avec sa forme énolique 52b:



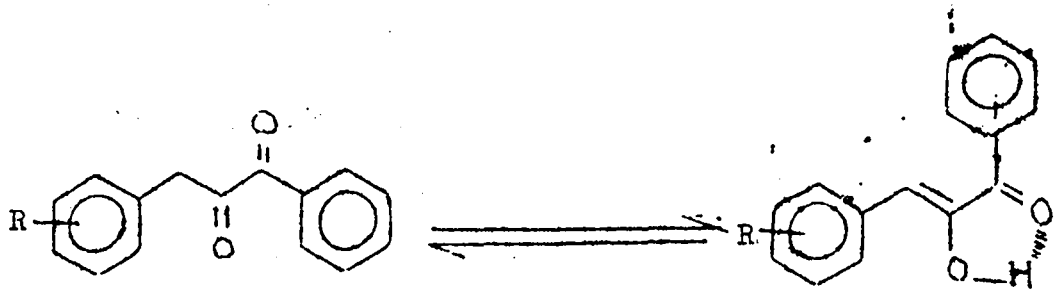
Le spectre I.R de ce composé présente dans la région du carbonyle trois absorbtions ν(CO) et une absorbtion ν(C=C) . Les deux plus élevées étant attribuées aux deux carbonyles de 52a (1720 et 1700 cm^{-1}), l'autre à 1645 cm^{-1} au carbonyle de 52b. La dernière absorbtion à 1585 cm^{-1} est attribuée à la liaison éthylènique de 52b.

-Stabilité de l'énol:

La forte stabilité de la forme énolique est facilement expliquée par le grande mobilité de l'hydrogène tertiaire compris entre le noyau aromatique, le carbonyle ester et le carbonyle cétone. Pour justifier cette forme 100% énol on peut rappeler:

a) l'influence stabilisatrice du cycle aromatique en α (résumé dans le tableau ci-dessous)

b) les effets de la résonance déjà signalés dans la stabilisation d'énols aromatiques conjugués dérivés d'α di-cétones, en particulier dans le cas des di-phényl 1,3 propanedione-1,2 substitués ou non sur le cycle (39 et 40):

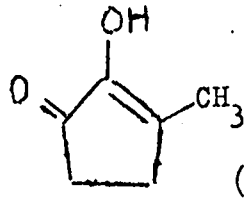


R=H 30% d'énol

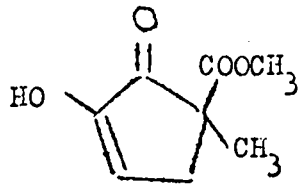
R=CH_3O- para 100% d'énol

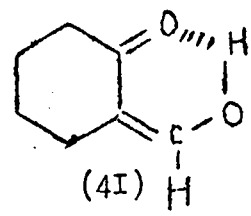
PRODUIT	% d'énol	Réf.
EtO-CO-CH_2-CO-OEt	1%	(41)
CH_3-CO-CH_2-CO-OEt	7%	(40)
Ar-CO-CH_2-CO-OEt	21%	(41)
CH_3-CO-CH_2-CO-CH_3	70%	(40)
Ar-CO-CH_2-CO-CH_3	89%	(41)
Ar-CO-CH_2-CO-Ar	100%	(41)

Sont également énolisés les composés suivants:



(42)





(41)

La stabilisation de la forme énolique dépend donc de trois facteurs:

a)- présence en α de l'H tertiaire de groupements fortement attracteurs: -COOEt, -CN, NO_2...

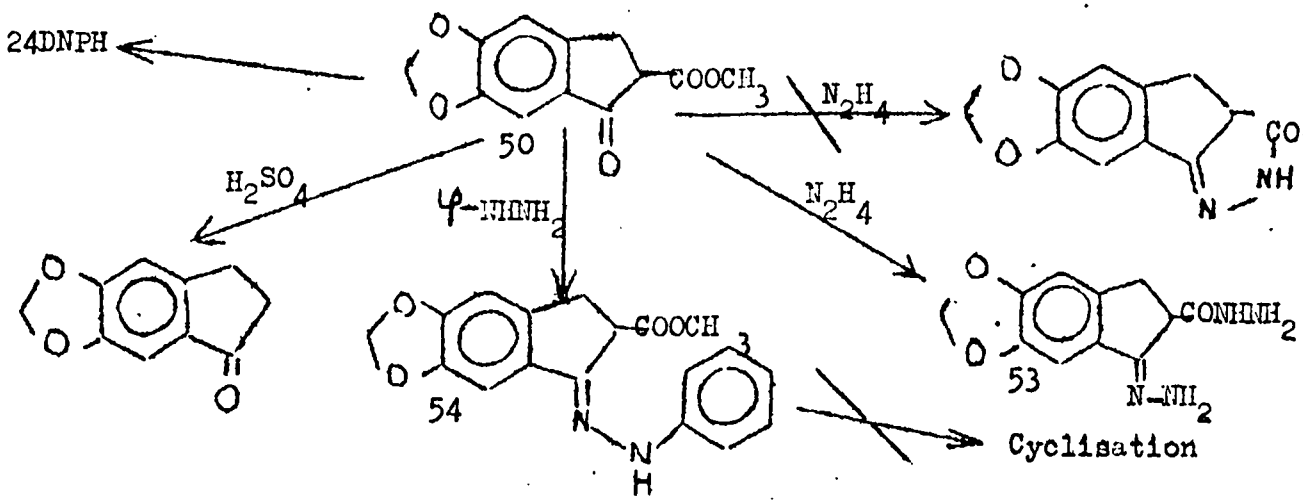
b)- présence de groupements insaturés en α de cet hydrogène: phényl, C=C... assurant la conjugaison de la liaison éthylènique énol formée.

c)- stabilité des cycles créés.

Ceci semble réuni dans le cas du céto-ester 5I et non dans celui de l'indanone 50 (le spectre de R.M.N indique cependant la présence de moins de 5% de forme énol.)

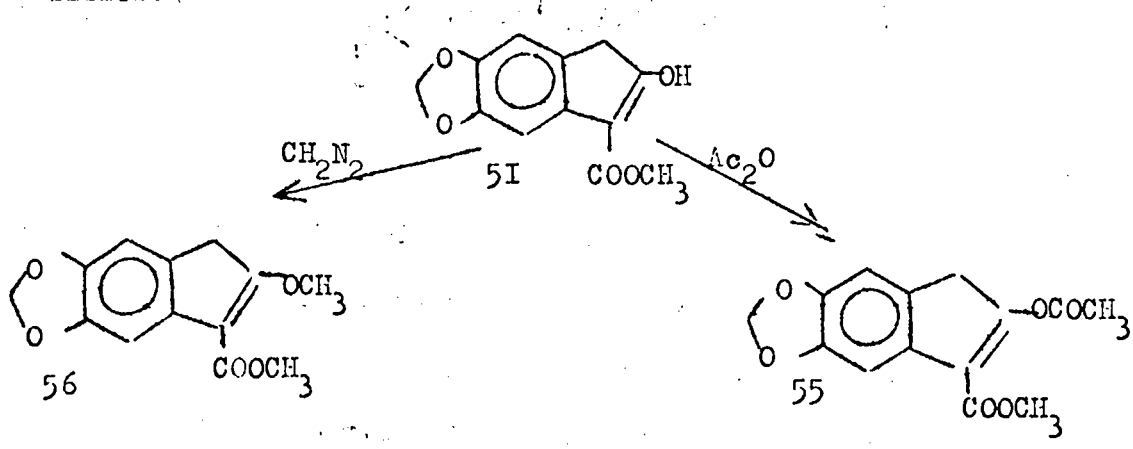
L'étude des réactions chimiques de ces composés confirme les constatations spectroscopiques:

- Le carbométhoxy-2 méthylènedioxy-5,6 indanone-I réagit essentiellement sous forme cétonique. On obtient de manière classique les dérivés cristallisés du carbonyle, en particulier la dinitro-2,4 phénylhydrazone. L'hydrolyse de la fonction ester s'effectue normalement par l'acide sulfurique dilué et conduit à l'αindanone méthylènedioxy-5,6 déjà signalée dans la littérature:



Des essais de formation de composés dérivés de la dihydro-pyrazolone ont été tentés par action de l'hydrate d'hydrazine et de la phényl-hydrazine sur le céto-ester 50: l'hydrate d'hydrazine a une réaction très rapide et conduit uniquement à l'hydrazide-hydrazone 53, sans que l'on puisse isoler le stade intermédiaire. La phényl hydrazine, moins réactive, conduit exclusivement à la phényl-hydrazone ester 54. Toute cyclisation ultérieure selon une technique décrite sur des produits de même type (43) a échoué.

5I ne donne pas les dérivés habituels de la fonction carbonyle, tout au plus décèle t'on une coloration différente lors de l'action de la 2,4 DNPH, sans que l'on puisse isoler de dérivé cristallisé. Par contre, toutes les réactions du groupe hydroxyle sont possibles:\



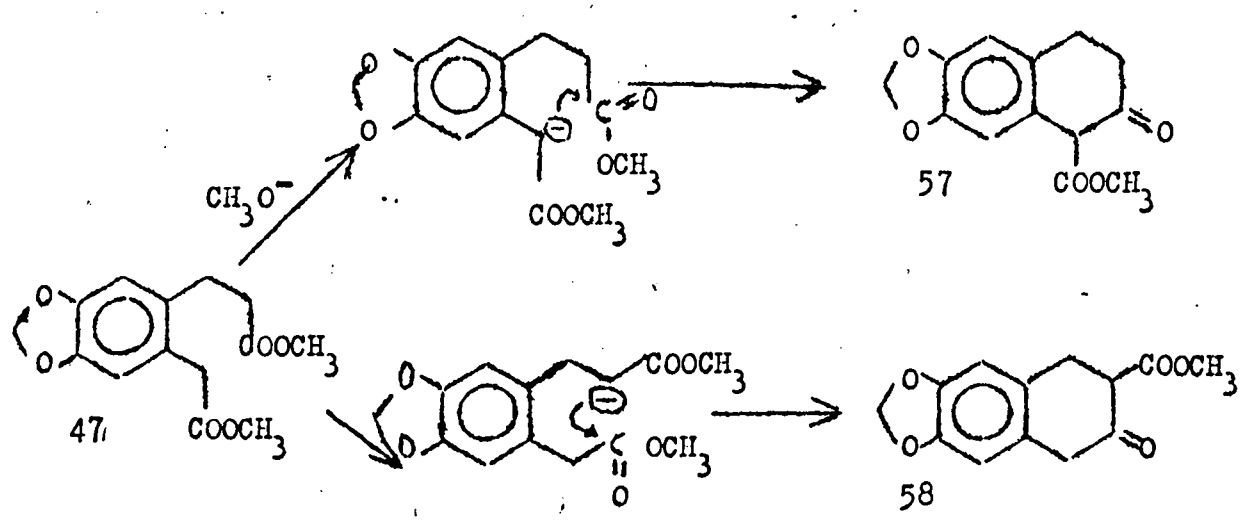
L'action de l'anhydride acétique conduit, après un reflux de I/4 d'heure, à l'acétate d'énol 55 presque quantitativement. Le diazométhane en solution éthérée réagit rapidement (réactif des hydrogènes acides) et conduit au dérivé O-méthylé, éther d'énol 56.

Ceci confirme la structure I00% énol du composé 5I.

II/ Cyclisation à 6 carbones :

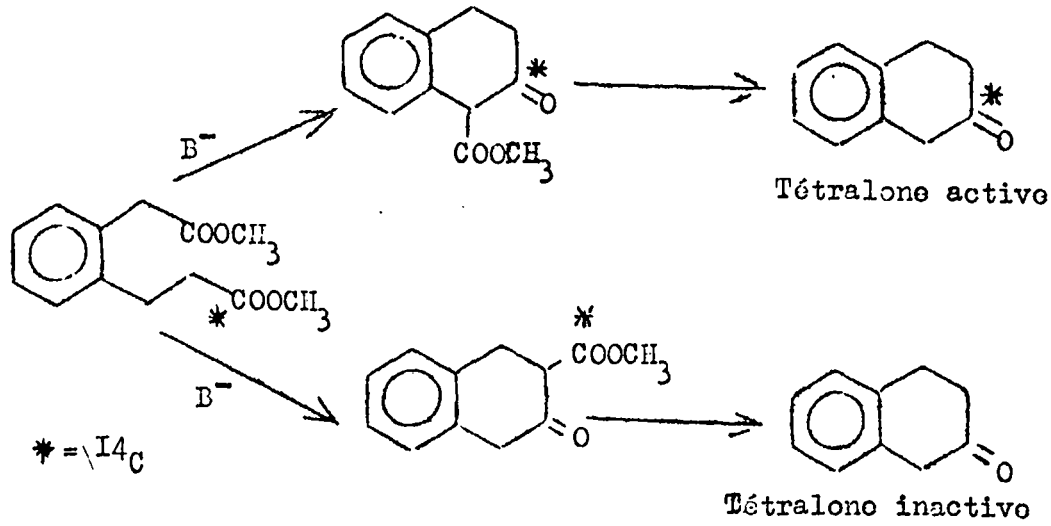
Di-ester méthylique de l'acide (carboxy-2' éthyl-2 méthylène-4,5 phényl) β - propionique, 47.

Le principe de la réaction est identique au précédent, l'agent de cyclisation employé est toujours le méthylate de sodium. Le produit attendu possède un cycle cyclohexanique :



Deux possibilités d'évolution de la réaction apparaissent car deux carbanions intermédiaires sont prévisibles. Le produit que nous avions obtenu dans une première série de manipulations était un mélange. Nous avions pensé avoir obtenu les deux isomères 57 et 58 (44). Par la suite, il s'est révélé que l'un d'eux, celui en plus faibles proportions, n'était autre que le produit de départ 47 ; malgré de nombreux essais et variantes de mode opératoire, un seul des composés est isolé, ce qui nous permet de conclure à l'unicité de la réaction. On peut penser raisonnablement que l'isomère 57 se fera préférentiellement du fait de la grande mobilité de l'hydrogène situé en α du CO ester et de l'aryle.

Ceci est vérifié par les travaux de STEPANOV & Col. (45) qui ont étudié la cyclisation du di-ester méthylique de l'acide phénylpropionique en marquant au C^{14} l'un des groupes carboxylate. La présence de toute l'activité lors de l'hydrolyse en tétralone indique clairement que la réaction est unique et s'effectue selon A:



L'étude des propriétés physiques de la carbométhoxy-I méthylènedioxy-6,7 tétralone-2 montre qu'il se présente, tout comme 5I, sous forme 100% énolique.

Ceci est prévisible car l'environnement chimique de l'hydrogène tertiaire responsable de l'énolisation est le même ici.

Le spectre R.M.N est significatif:

L'hydrogène énol résonne dans un champ très bas: δ= 13,42 ppm. On ne peut mettre en évidence de forme cétonique qui conduirait à attribuer à cet hydrogène un autre site. Les autres valeurs sont en accord avec les données des tables numériques de R.M.N (97):

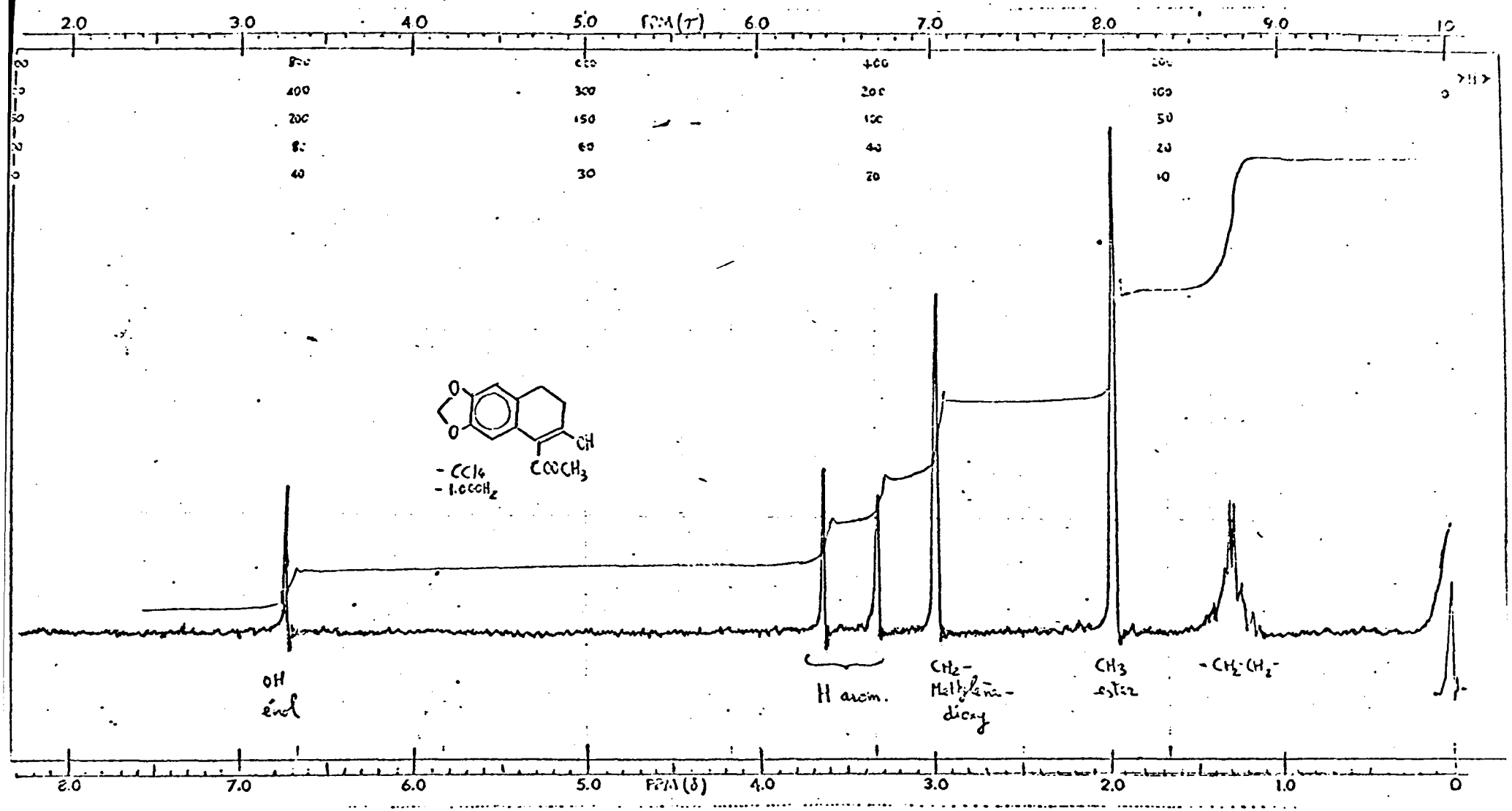
Les deux hydrogènes aromatiques, placés dans un champ induit relativement élevé sont blindés à δ_1 = 7,24 et δ_2 = 6,60 ppm: le méthylènedioxy donne son singulet caractéristique à 5,97 ppm;

et le CH_3 ester méthylique, relativement déblindé du cône du carbonyle, sort à $\delta = 3,95$ ppm et les hydrogènes du cycle donnent un spectre A_2B_2 classique centré sur 2,6 ppm.

Le spectre R.M.N est obtenu en solution dans le tétrachlorure de carbone, solvant non polaire favorisant la forme énol. Le remplacement de ce dernier par le DMSO-D_6, favorisant la forme cétone, n'entraine pas de changement notable des raies d'absorbtion.

On peut ainsi conclure à l'énolisation complète de 57.

Fig 28



BU LILLE

Si la forme énol est voisine de 100%, on ne peut trouvé de confirmation chimique de cet état de fait: Il semble que l'équilibre puisse être facilement déplacé vers la forme cétonique.

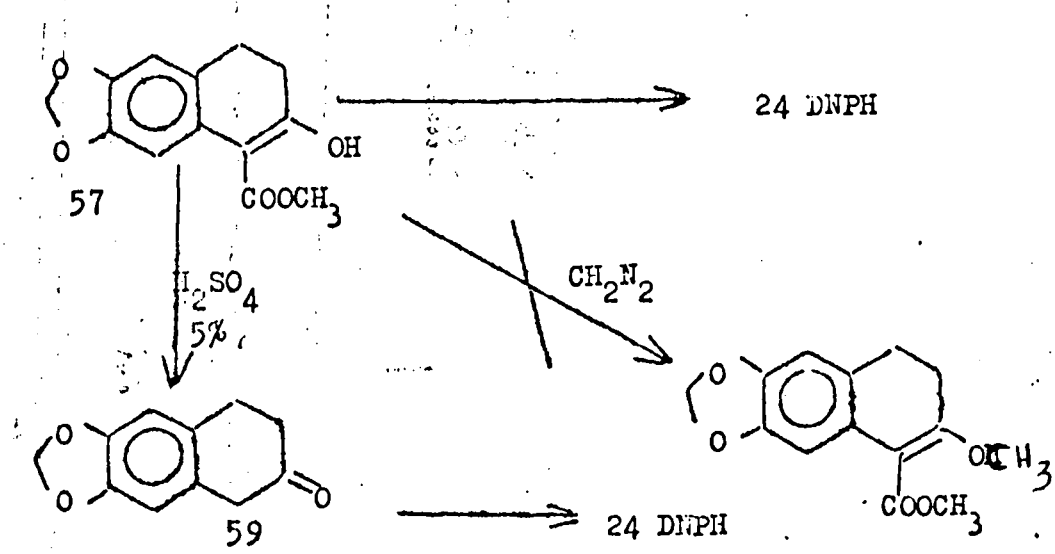
On relève à cet effet:

- Action négative du diazométhane.

(ceci indique que l'H énol, s'il existe, ne possède pas d'activité marquée, confirmation d'une forte chélation interne.)

- Action positive de la dinitro-2,4 phénylhydrazine en solution acétique: On isole avec beaucoup de difficultés le composé d'addition attendu.

- L'hydrolyse acide conduit avec un rendement médiocre à la méthylènedioxy-6,7 tétralone-2 59, non décrite dans la littérature, identifiable par ses dérivés caractéristiques; ceci suppose encore le passage transitoire à la forme cétone:

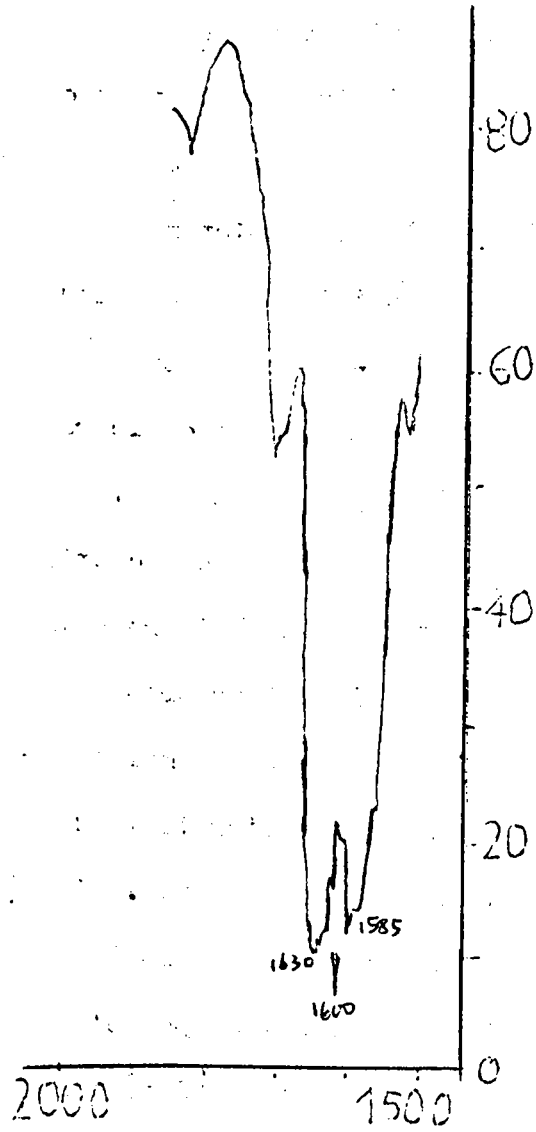


Spectre infra-rouge de 57:

Une étude infra-rouge du carbométhoxy-énol 57 en suspension dans le nujol confirme sa forme 100% :

- Bande ν (C=C) = 1585 cm^{-1}
- Bande ν (C=O) = 1630 cm^{-1}

L'aspect du carbonyle est indiqué ci-dessous , la référence est celle du polystyrène (1602 cm^{-1}):



III/ Cyclisation à 7 carbones:

Di-ester méthylique de l'acide (carboxy-2' éthyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl) propionique, 48.

Ce di-ester est symétrique, par conséquent le problème de site réactionnel ne se pose plus.

Le spectre R.M.N du di-ester 48 a déjà été donné au second chapitre.

La méthode de cyclisation est identique aux précédentes aux détails techniques près.

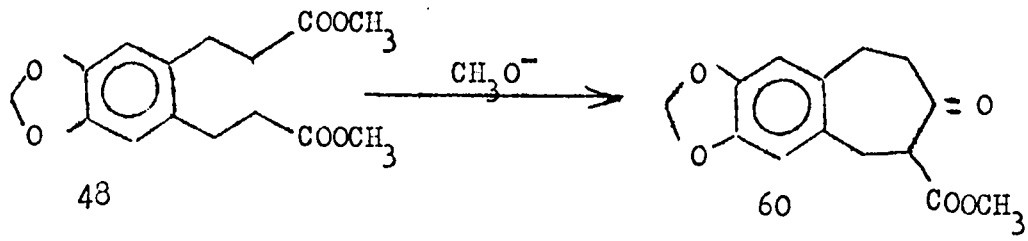
Il s'agit de former un cycle à sept chainons, afin d'accroitre la durée de vie du carbanion intermédiaire et d'évitor au maximum les collisions inter-moléculaires conduisant à des composés non définis, on utilise la technique "haute dilution". Cette augmentation du libre-parcours-moyen est nécessaire si l'on veut une cyclisation intra-moléculaire, le rapprochement des deux carbométhoxy éloignés n'est pas instantané.

L'appareillage est décrit ci-dessous:

Un réacteur Pyrex de I litre est muni de son couvercle et d'un agitateur par vibrations très énergique (condition essentielle). Une entrée d'azote permet de maintenir l'appareil sous atmosphère neutre et sèche pour évitor toute détérioration des composés basiques du fait de la température : I4I° (ébullition du xylène). Une tête de reflux "écluse" est disposée entre une tubulure et le réfrigérant, son but est de permettre la distillation du méthanol formé en cours de réaction (déplacement de l'équilibre) et la

pré-dilution du di-ester 48 avant introduction dans le réacteur. Le di-ester qui introduit par le sommet du réfrigérant au moyen d'une ampoule vinylique protégée par une garde à chlorure de calcium. Son addition est faite sous vigoureux reflux de solvant : on maintient ainsi une concentration locale en di-ester extrêmement faible compatible avec la bonne orientation de la réaction.

Concentration maximum : IO g/litre dans l'ampoule.

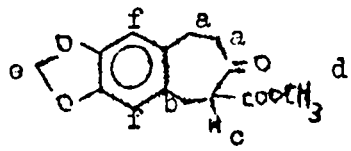


Le produit obtenu est un céto-ester classique, on met en évidence ces deux fonctions carbonyles par spectrographie I.R :

- ν (C=O) ester : I735 cm^{-I}.
- ν (C=O) cétone : I690 cm^{-I}.

On obtient également les dérivés caractéristiques du CO en particulier la 2,4 DNPH.

-Le spectre R.M.N. de 60 est donné en fin du chapitre IV. Il est en faveur de la forme cétone:



a - env. 2,75, multiplet.

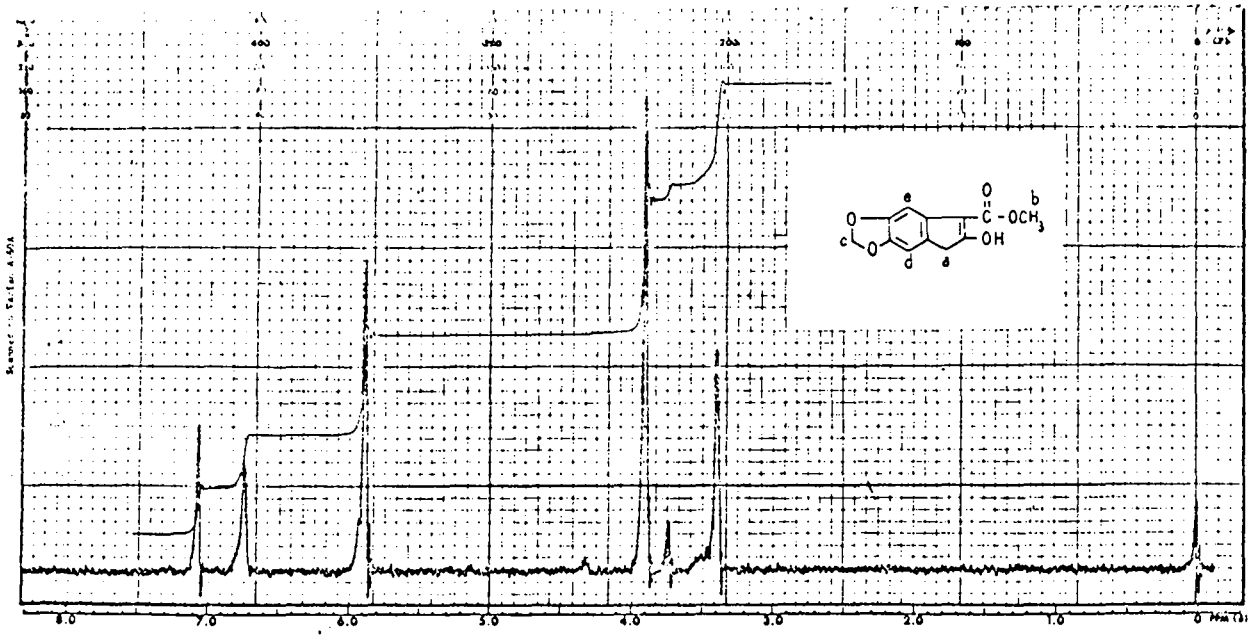
b - env. 3,08, doublet.

c - 3,59, multiplet.

d - 3,69; singulet.

e - 5,90; singulet.

f - 6,70; 2 singulets.



7745 M

6-HYDROXYINDENO[5,6-d]-1,3-DIOXOLE-5-CARBOXYLIC ACID, METHYL ESTER

$C_{12}H_{10}O_5$ Mol. Wt. 234.21 M. P. 132°C

Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France

			ASSIGNMENTS			
			a	3.39	h	
Filter bandwidth:	4	cps	b	3.90	i	
Sweep time:	250	sec	c	5.89	j	
Sweep width:	500	cps	d	6.73	k	
Sweep offset:	-	cps	e	7.08	l	
Spectrum amp:	16		f	3.72 imp.	m	
Integral amp:	80 (spec. amp. 5)		g		n	

Conc. 60mg/0.5ml $CDCl_3$

OH is unobserved

6-HYDROXYINDENO[5,6-d]-1,3-DIOXOLE-5-CARBOXYLIC ACID, METHYL ESTER, ACETATE

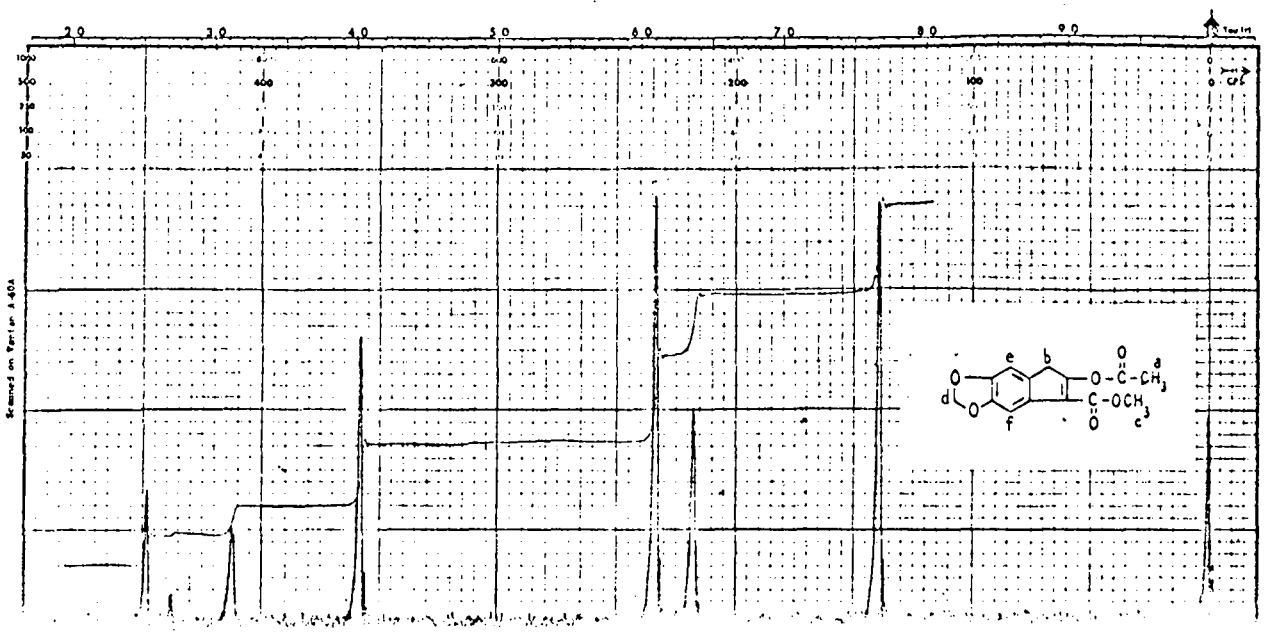
$C_{14}H_{12}O_6$ Mol. Wt. 276.25 M. P. 97°C

Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France

ADTLER N.M.R.

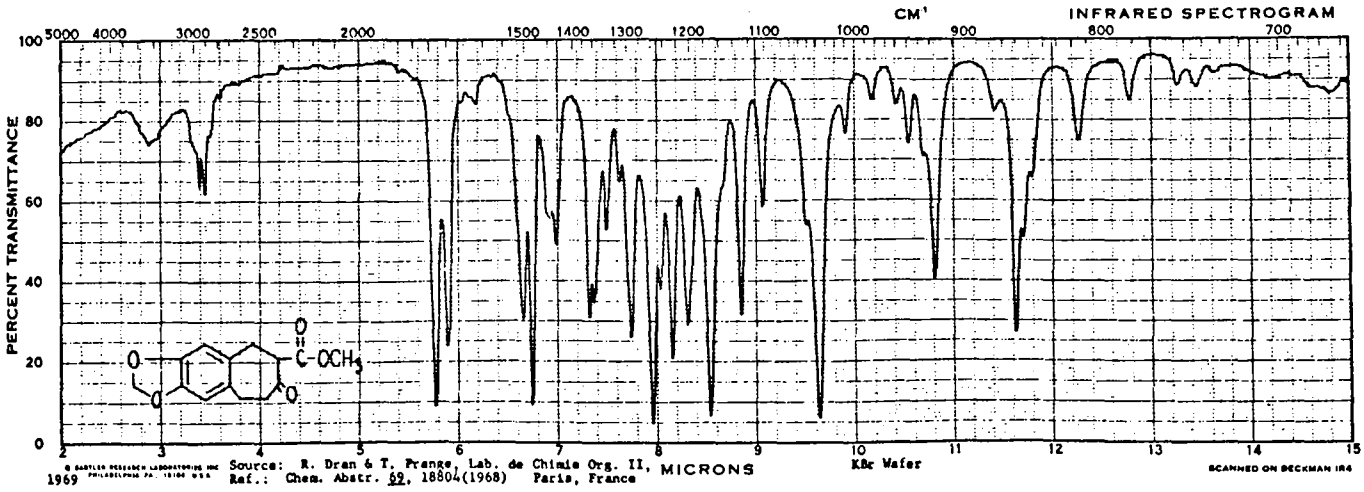
			ASSIGNMENTS			
			a	2.31	h	
Filter bandwidth	4	cps	b	3.61	i	
Sweep time:	250	sec	c	3.89	j	
Sweep width:	500	cps	d	5.98	k	
Sweep offset:	-	cps	e	6.86	l	
Spectrum amp:	63		f	7.47	m	
Integral amp:	80 (spec. amp. 16)		g		n	

Conc. 60mg/0.5ml $CDCl_3$



36864

7-OXO-6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-CYCLOHEPTA[f]-1,3-BENZODIOXOLE-6-CARBOXYLIC ACID, METHYL ESTER $C_{14}H_{14}O_5$ Mol. Wt. 262.26 M. P. 115°C



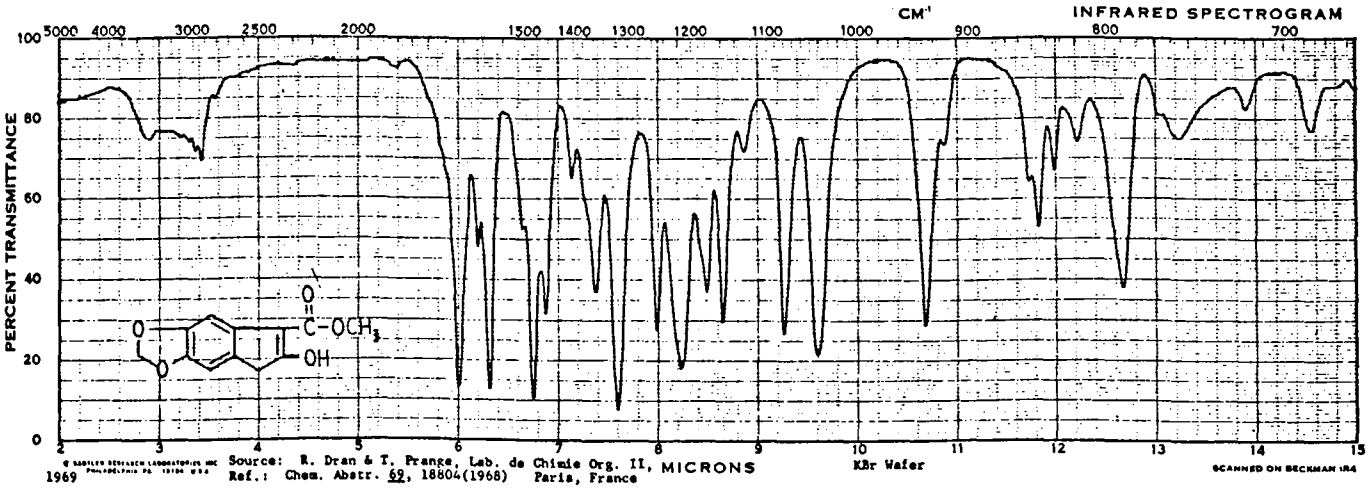
Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France
Ref.: Chem. Abstr. 69, 18804(1968)

© SADTLER RESEARCH LABORATORIES INC PHILADELPHIA PA 19104 U.S.A. 1969

STANDARD SPECTRA MIDGET EDITION

36865

6-HYDROXYINDENO[5,6-d]-1,3-DIOXOLE-5-CARBOXYLIC ACID, METHYL ESTER $C_{12}H_{10}O_5$ Mol. Wt. 234.21 M. P. 132°C



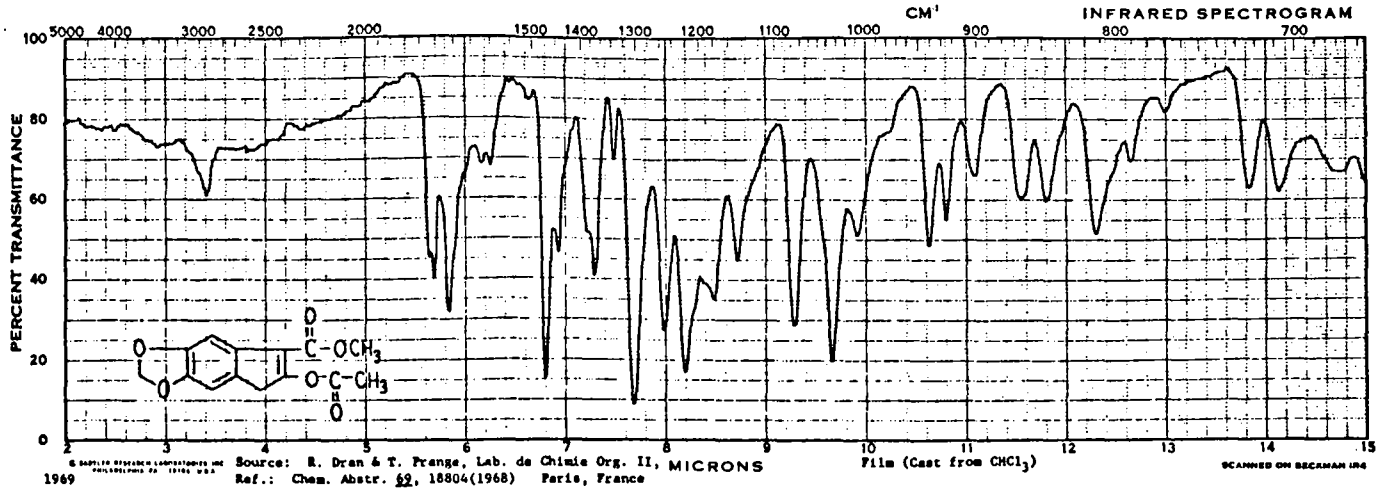
Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France
Ref.: Chem. Abstr. 69, 18804(1968)

© SADTLER RESEARCH LABORATORIES INC PHILADELPHIA PA 19104 U.S.A. 1969

©1969 SADTLER RESEARCH LABORATORIES, INC. PHILADELPHIA, PA., 19104, U.S.A.

36866

6-HYDROXYINDENO[5,6-d]-1,3-DIOXOLE-5-CARBOXYLIC ACID, METHYL ESTER, ACETATE $C_{14}H_{12}O_6$ Mol. Wt. 276.25 M. P. 97°C



Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France
Ref.: Chem. Abstr. 69, 18804(1968)

© SADTLER RESEARCH LABORATORIES INC PHILADELPHIA PA 19104 U.S.A. 1969

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

Acide (bromomethyl-2 methylènedioxy-4,5 phényl)acétique. 42:

I0 g de méthylènedioxy isochromanone préparés selon STEVENS (9) sont dissous dans 50 ml d'acide acétique, et placés sur un agitateur magnétique. Par une tubulure latérale du ballon on sature d'un courant d'acide bromhydrique gazeux sec à température ordinaire. Le mélange noir est abandonné 24 heures, les cristaux qui se sont déposés sont alors filtrés, lavés à l'éther et séchés.

Rdt: 80%, F= I48°.

Acide (cyanométhyl-2 methylènedioxy-4,5 phenyl) acétique. 43:

La téchnique de FRIEDMAN est employée: L'acide bromométhylé 42 (8 g) est agité dans 50 ml de DMSO avec 2,I équivalent de cyanure de sodium à 90°. Après une demi-heure de contact, le mélange rouge est refroidi et versé sur de la glace pilée. L'acide nitrile est précipité de son sel de sodium par addition d'HCl concentré. On filtre et lave à l'eau avant l'étape suivante. Rdt: 70%.

Acide (carboxyméthyl-2 methylènedioxy-4,5 phenyl)acétique. 44:

L'acide-nitrile 43 brut est mis à reflux dans un excès de potasse aqueuse 3N pendant 5 heures. On ajoute 0,I g de Norit et filtre sur plissé. Le filtrat acidifié permet de récupérer le di-acide attendu.

Il cristallise lentement, on le filtre après un repos de 48 heures en réfrigérateur.

Il recristallise d'un mélange eau, acide acétique (9:I).

Di-ester méthylique. 45:

Par action d'une solution de diazométhane (éther), on le recristallise dans un mélange éther/éther de petrole. Rdt: 95%.

F= 79°

Analyse: $C_{13}H_{14}O_6$. Calc% C=58,65; H=5,35.
Tr % C=58,55; H=5,40.

Acide (carboxy-2 méthylènedioxy-4,5 phényl)propionique. 38:

On dissous II g d'acide chlorométhylé 6a à froid dans 50 ml de soude 2N, le volume est ensuite étendu à IOO ml. On ajoute une solution de permanganate de potassium (IO g dans 600 ml d'eau), goutte à goutte en une heure sous vive agitation.

Le mélange marron (MnO_2) est chauffé une heure de plus à 50°.

Le bioxyde de manganèse formé est filtré à chaud sur un large filtre plissé et la solution claire obtenue est lentement acidifiée à froid par de l'HCl concentré.

Le précipité blanc de di-acide est collecté sur fritté, lavé à l'eau et recristallisé .

F=226°/Eau, acide acétique IO:I. Rdt: 65%.

Analyse: $C_{II}H_{IO}O_6$. Calc% C=55,47; H=4,24.
Tr % C=55,66; H=4,44.

Di-ester méthylique. 46:

Obtenu du diazométhane selon le procédé habituel:

F= 62°/Ether, éther de petrole.

Analyse: $C_{13}H_{14}O_6$. Calc% C=58,65; H=5,35.
Tr % C=59,06; H=5,52.

Acide (carboxyméthyl-2 méthylènedioxy-4,5 phenyl) propionique. 39:

Dans un ballon munit d'un agitateur magnetique, d'un réfrigerant, on dissous 5 g d'acide nitrile I7 dans de la soude éthanolique 2N (50 ml).

On chauffe à reflux jusqu'à cessation du dégagement d'ammoniac (environ 5 à 6 heures).

Le mélange est versé sur de la glace et le di-acide est précipité de son sel di-sodique au moyen d'HCl concentré.

Le précipité obtenu, éventuellement purifié sur Norit, est recristallisé dans un mélange eau, acide acétique (10:1).

F= 201°. Poudre blanche.

Analyse: $C_{12}H_{12}O_6$. Calc% C=57,14; H=4,80.
Tr % C=57,30; H=4,98.

Di-ester méthylique:

Du diazométhane en solution éthérée.

F= 41°/ Ether.

Analyse: $C_{14}H_{16}O_6$. Calc% C=60,00; H=5,75.
" Tr % C=60,17; H=6,00.

(cyanométhyl-2' méthylènedioxy-4',5' phényl)-4 diazo-1 -butanone-2. 36.

Dans un ballon rodé de 250 ml muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, on place une solution éthérée de diazométhane dans 150 ml d'éther anhydre (préparé à partir de 10 g de nitroso-méthylurée). On maintient à 0° pendant l'addition du chlorure d'acide-nitrile 19, en grains (3 g), sur une période de 5 mn. On laisse revenir à température ordinaire puis porte à reflux pour obtenir une solution claire.

Rapidement filtrée et abandonnée une nuit en réfrigérateur, la solution jaune-clair laisse déposer la diazocétone.

La récupération des cristaux s'effectue par filtration sur fritté, ils peuvent être recristallisés dans un peu de benzène.

F= 88°/Benzène. Poudre jaune-pâle.

Analyse: $C_{13}H_{11}N_3O_3$. Calc% C=60,70; H=4,31; N=16,32.
Tr % C=60,40; H=4,74; N=16,39.

Spectre IR: On retrouve toutes les bandes caractéristiques des principales fonctions: CN nitrile à 2250 Cm-1, CN diazo à 2105 Cm-1, CH diazo à 3100 Cm-1 et CO diazo à 1625 Cm-1, très déplacé.

Esters de l'acide (cyanométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phenyl)-γ-butyrique, 37:

La transposition de la diazocétone 36 se fait dans d'excellentes conditions dans de l'alcool méthylique pour 37a, dans de l'alcool éthylique pour 37b, à reflux pendant une heure en présence d'oxyde d'argent. Après traitement au Norit du mélange noir obtenu, on filtre et évapore à sec la solution.

L'ester éthylique se présente sous la forme d'une huile incristallisable, distillant mal. Par contre, l'ester méthylique est un solide, sa purification est plus aisée.

37a: R= Mé. F=83°/ Méthanol. Poudre blanche.
Analyse: $C_{14}H_{15}NO_4$. Calc% C=64,34; H=5,70; N=5,37.
Tr % C=64,43; H=5,98; N=5,55.

37b: R=Et. $E_{0,2}$= 190°.
Analyse: $C_{15}H_{17}NO_4$. Calc% C=65,43; H=6,23; N=5,09.
Tr % C=65,19; H=6,19; N=5,25.

Acide (carboxyméthyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl)butyrique. 41:

L'hydrolyse simultanée des deux fonctions nitrile et ester est conduite dans de la potasse éthanolique 3N, durée 7 heures.
On termine la réaction comme pour le di-acide 39.

F= 157°/ Eau. Micro-prismes blancs.
Analyse: $C_{13}H_{14}O_6$. Calc% C=58,65; H=5,31.
Tr % C=58,28; H=5,48.

Acide (carboxyéthyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl)propionique. 40:

10 g de tri-acide 88 sont chauffés à reflux dans 80 ml de pyridine anhydre et 5 ml de pipéridine. L'évolution de gaz carbonique se produit deux minutes après l'établissement du reflux. On conserve deux heures de plus à reflux. On refroidit, verse sur de la glace (100g) et de l'HCl concentré (100 ml). Le précipité blanc est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide.

F= 222°/ Eau, acide acétique 10:1. Etoiles blanches.

Analyse: $C_{13}H_{14}O_6$: Calc% C=58,65; H=5,31.
Tr % C=58,94; H=5,80.

Di-ester méthyliques:

Obtenu de façon habituelle par action du diazométhane,

F= 52°/ Ether.
Analyse: $C_{15}H_{18}O_6$. Calc% C=61,22; H=6,17.
Tr % C=61,54; H=6,31.

Carbométhoxy-2 méthylènedioxy-5,6 indanone-1. 50:

Carbométhoxy-1 hydroxy-2 méthylènedioxy-5,6 indène-1. 51:

Les conditions expérimentales sont identiques pour les deux di-esters 45 et 46.

Dans un ballon tricol de 500 ml muni d'un agitateur à palettes, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant, on place le méthylate de sodium obtenu à partir de 3,7 g de Na et 150 ml de benzène déthiophéné.

La suspension est portée à léger reflux sous une vive agitation.

Une solution de 0,15 mole de di-ester 45 ou 46 dans 200 ml de benzène est lentement ajoutée par une des tubulures. Dès le début, un précipité blanc, très dense, envahit le milieu réactionel. Après complète introduction (environ 3 heures), on maintient deux heures de plus à reflux avant de refroidir.

L'hydrolyse est faite par 20 ml d'un mélange eau, acide acétique (1:1). La phase organique est décantée, lavée au bicarbonate dilué, puis à l'eau.

Après séchage sur $MgSO_4$ anhydre, on évapore à sec.

L'huile obtenue cristallise rapidement au refroidissement.

La recristallisation s'effectue dans du méthanol.

50: F= 101°/ MeOH. Rdt= 75%.
Analyse: $C_{12}H_{10}O_5$. Calc% C=61,55; H=4,30.
Tr % C=61,81; H=4,70.

51: F= 132°/MeOH. Rdt= 70%. Aiguilles.
Analyse: $C_{12}H_{10}O_5$. Calc% C=61,55; H=4,30.
Tr % C=61,86; H=4,27.

Carbométhoxy-I hydroxy-2 dihydro-3,4 méthylènedioxy-6,7 naphtalène. 57:

La méthode de préparation de cet hydroxy-ester est identique à celle utilisée pour les composés 50 et 5I.

On maintient en contact avec du méthylate de sodium le di-ester 47 pendant deux heures à reflux en milieu benzénique déthiophéné.

L'huile obtenue après hydrolyse et évaporation du solvant cristallise à froid. La recristallisation est faite dans du méthanol ou du CCl_4.

F= 97°. Rdt= 65-70%. On récupère un peu de produit de départ dans le filtrat.

Analyse: $C_{13}H_{12}O_5$. Calc% C=62,89; H=4,88.
Tr % C=62,48; H=4,74.

DNPH: Jaune orangée, F= I53°. Analyse: $C_{19}H_{16}N_4O_8$.
Calc% N=I5,I3; Tr% N=I5,20.

Carbométhoxy-I' méthylènedioxy-3',4' benzo-5,6 cycloheptanone-2. 60:

2,5 g de méthylate de sodium sont préparés dans le réacteur (voir partie théorique) puis mis à sec par évaporation du méthanol. 200 ml de xylène anhydre sont distillés directement dans le ballon, un courant d'azote sec est établi dans l'appareillage.

A la suspension de méthylate de sodium, sous forte agitation et reflux énergique, on introduit via le sommet du réfrigérant, I0 g de di-ester 48 dissous dans 500 ml de xylène anhydre. Temps d'introduction: I5 à 20 heures.

L'addition terminée, on maintient à reflux une heure de plus avant de refroidir et hydrolyser de manière habituelle par de l'acide acétique dilué (I0 ml). La phase organique traitée de manière usuelle laisse déposer, après évaporation à sec, une huile qui ne tarde pas à cristalliser.

F= II5°/ EtOH. Poudre blanche.

Analyse: $C_{14}H_{14}O_5$. Calc% C=64,I3; H=5,40.
Tr % C=63,8I; H=5,60.

DNPH: F= 215°/ EtOH. Poudre jaune-orangé .
Analyse: $C_{20}H_{18}N_4O_8$. Calc% N=12,67.
Tr % N=12,81.

Hydrazone-hydrazide de 50. 53:

Par action à froid de l'hydrate d'hydrazine à 98% en solution alcoolique sur le céto-ester 50. Le précipité blanc qui se forme au bout de 10 minutes est filtré, lavé, séché.

F inst=268°/ EtOH. Poudre blanche.
Analyse: $C_{11}H_{12}N_4O_3$. Calc% N=22,57. Tr% N=22,99.

Phényl-hydrazone de 50. 54:

Le mode opératoire est identique, mais à froid, aucune réaction ne se passe. Si l'on chauffe à reflux, on obtient un précipité immédiat qui, recristallisé dans un peu d'alcool fond avec décomposition vers 268°.

Analyse: $C_{17}H_{16}N_2O_4$. Calc% C=66,68; H=5,02; N=8,64.
Tr % C=66,85; H=5,04; N=8,63.
Son spectre IR conserve une bande carbonyle à 1725 Cm-1.

Méthylènedioxy-5,6 indanone-1.

2 g de céto-ester 50 sont agités avec 50 ml d'acide sulfurique à 10% pendant 3 heures, à 50°. Le mélange noir obtenu est extrait à l'éther, lavé par une solution de bicarbonate de Na à 5%, puis par de l'eau. L'éther est évaporé à sec, il laisse déposer un solide qui est recristallisé dans de l'éthanol.

F= 160° (litt. 161°). Poudre blanche.
Analyse: $C_{10}H_8O_3$. Calc% C=68,16; H=4,58.
Tr % C=67,87; H=4,56.

DNPH: Finst= 275°. Rouge foncé.
Analyse: $C_{16}H_{12}N_4O_6$. Calc% N=15,73. Tr% N=15,98.

Carbométhoxy-3 méthoxy-2 méthylènedioxy-5,6 indène-1. 56:

Il est obtenu de 51 par action du diazométhane en solution

éthéréo, comme une éstérification classique d'acide.

F= 161°/MéOH.

Analyse: $C_{13}H_{12}O_5$. Calc% C=62,89; H=4,87.

Tr % C=62,79; H=4,91.

Acétate de 51. 55:

0,6 g de carbométhoxy-énol 51 est agité à 50° dans 10 ml d'anhydride acétique pendant 1/4 d'heure. On élimine la totalité du liquide sous vide et reprend le résidu par un mélange éther/éther de pétrole (1:1). La solution obtenue est abandonnée au réfrigérateur une nuit: de longues aiguilles se déposent.

F= 97°/ MéOH.

Analyse: $C_{14}H_{12}O_6$. Calc% C=60,87; H=4,38.

Tr % C=60,15; H=4,64.

Spectre IR: bande CO type ester d'énol à 1765 Cm-1, CO type ester éthylénique à 1705 Cm-1 et C=C à 1620 et 1595 Cm-1, insaturations aromatique et éthylénique.

Méthylènedioxy-6,7 tétralone-2. 59:

On agite 1,5 g d'ester-énol 57 brut dans 20 ml d'acide sulfurique dilué à 5% et chauffe vers 50° pendant 2 heures, sous agitation magnétique. Le mélange noir est traité comme dans le cas de l'indanone.

F= 99°/MéOH. Aiguilles incolores.

Analyse: $C_{11}H_{10}O_3$. Calc% C=69,47; H=5,30.

Tr % C=69,91; H=5,74.

DNPH:

F= 189°. Jaune orangé. Analyse: $C_{17}H_{14}N_4O_6$.

Calc% N=15,13. Tr % N=15,20.

-=-=-=-=-=-=-=-

QUATRIEME CHAPITRE

SYNTHESE ET CYCLISATION d'ESTER-NITRILES SELON DIECKMAN, ETUDE DES CYANO-ENOLS OBTENUS.

A/ SYNTHESE d'ESTER-NITRILES.

B/ CYCLISATION SELON DIECKMAN d'ESTER-NITRILES.

C/ ETUDE I.R. DE CYANO-ENOLS.

D/ ETUDE U.V. DE CYANO-ENOLS.

E/ ETUDE R.M.N. DE CYANO-ENOLS.

F/ CYCLISATIONS EN SERIE BI-PHENYL ET TETRAHYDRO-PHTALIQUE.

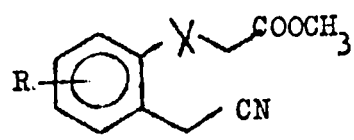
-INTRODUCTION-

Dans le précédent chapitre, nous avons étudié la réaction de DIECKMAN appliquée à quelques di-esters. L'extension de cette réaction aux ester-nitriles est maintenant abordée.

La similitude du groupe nitrile et du groupe carbonyle dans la polarisation induite au carbone situé en α est bien connue. La réaction de THORPE-ZIEGLER procède selon un mécanisme en tous points équivalent à la réaction de DIECKMAN. La différence de ces réactions vient de la base employée (amino-lithiens). L'ouverture du nitrile est en effet plus dure à effectuer. Il est alors plus avantageux d'opérer en milieu homogène et en présence d'une base très forte.

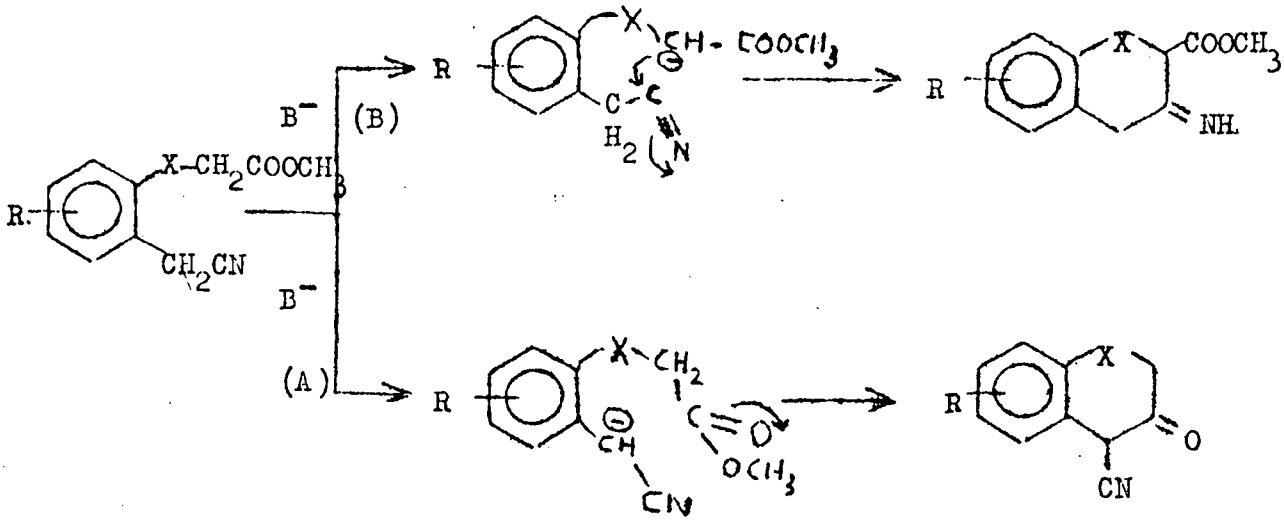
Nous avons mis l'équivalence du groupe nitrile au groupe C=O pour former un carbanion en α d'un nitrile de type benzylique $Ar-CH_2-CN$. La présence de l'aryle facilite l'élimination du proton par résonance de structure anionique, ceci permet d'employer un alcoolate au lieu d'un amino-lithien de mise en oeuvre délicate.

La première partie de ce chapitre est consacrée à la synthèse d'une série d'ester-nitriles du type suivant:



Un tel composé présente en α du carbométhoxy des hydrogènes susceptibles d'être arrachés. Deux réactions concurrentielles peuvent alors être prévisibles.

- Réaction A : selon DIECKMAN
- Réaction B : selon THORPE-ZIEGLER

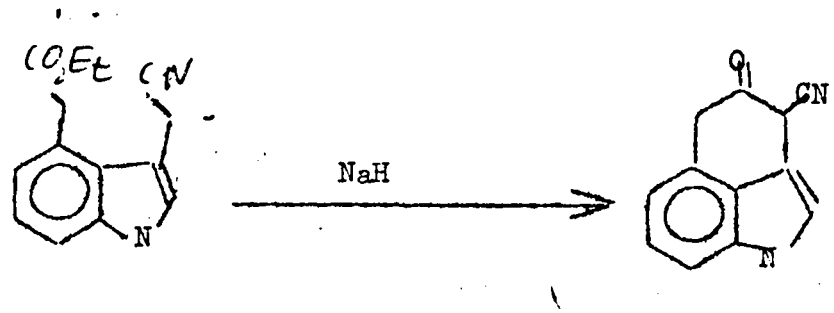


L'évolution de la réaction est différente de celle rencontrée lors de la cyclisation du di-ester 47. Ici, non seulement l'étape déterminante est toujours la facilité de formation du carbanion, mais intervient en plus la facilité d'ouverture du nitrile.

Dans le premier cas, réaction A, un céto-nitrile est obtenu, dans le deuxième cas, réaction B, on accède à un imino-ester.

Les deux orientations ont été rencontrées dans la littérature.

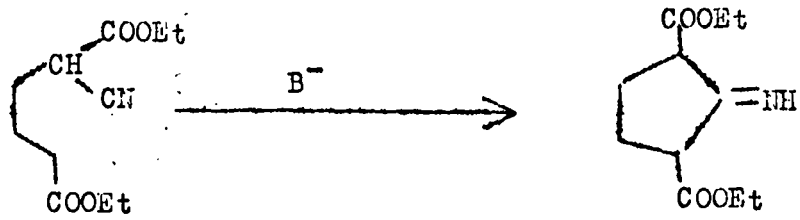
PLIENINGER- MULLER (5) signalent la facile cyclisation du cyanométhyl-3 carbéthoxyméthyl-4 indole :



La base employée est l'hydrure de sodium; le composé isolé est le céto-nitrile, il est mis en évidence par analyse élémentaire et spectrographie I.R. : $\nu(CO) = 1720\ cm^{-1}$

$\nu(CN) = 2270\ cm^{-1}$

MITCHELL & THORPE (46 et 47) obtiennent, lors de l'action d'une base sur le cyano-2 adipate d'éthyle, le produit d'addition sur la fonction nitrile.

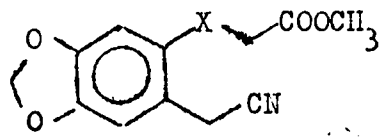


Contrairement à ce que l'on peut prévoir, l'hydrogène mobilisé n'est pas celui situé en α des deux groupes ester et nitrile, mais l'hydrogène secondaire en α du carbéthoxy solitaire, probablement des suites d'un moindre encombrement stérique.

Il est donc intéressant d'étudier le comportement des ester-nitriles préparés dans une première partie, sous les conditions de la réaction de DIECKMAN : Action du méthylate de sodium en milieu neutre.

A/ SYNTHESE d'ESTER-NITRILES.

Les ester-nitriles suivants ont été préparés:

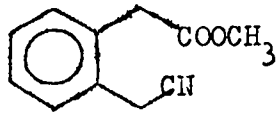


avec:	N°
X = néant	6I
X = $-CH_2-$	62
X = $-(CH_2)_2-$	37
X = $-CH_2-S-$	64

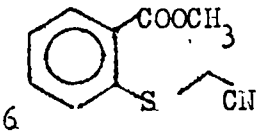
Ils possèdent tous le système méthylènedioxy-3,4 benzo.

- Afin d'étudier une influence possible du substituant méthylène dioxy, nous avons synthétisé l'ortho cyanométhyl phényl acétate de méthyle 65, équivalent de l'ester-nitrile 6I sans substituant.

- L'extension de la réaction a également été envisagée en série hétérocyclique, le S-cyanométhyl thiosalicylate de méthyle 66 a été préparé pour cet usage :



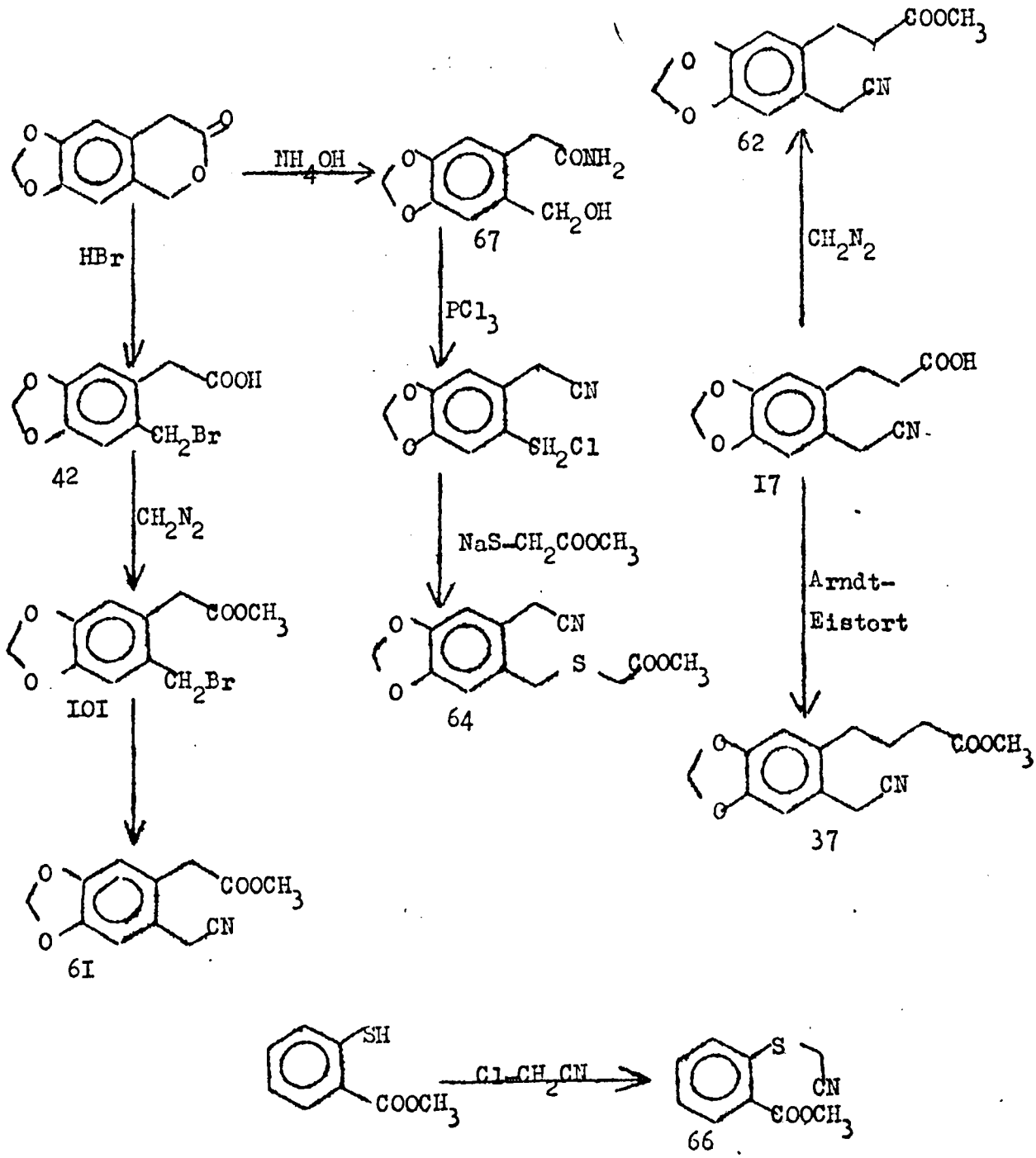
65



66

Le tableau suivant résume l'ensemble des réactions effectuées pour les obtenir à partir des composés synthétisés dans les précédents chapitres :

Synthèses d'ester-nitriles



- I) Le méthylènedioxy-isochromanone obtenu par chlorométhylation de l'acide homopipéronylique sert de point de départ de deux ester-nitriles. L'ouverture du cycle lactonique est faite de deux manières:

a) par action de HBr gazeux selon STEVENS (9), on obtient l'acide ortho-bromométhylé 42,

b) par action d'une solution concentrée d'ammoniaque, l'ortho-hydroxyméthyl-homopipéronylamide 67 est alors obtenu.

- L'acide bromométhylé 42 est estérifié au diazométhane, puis opposé au cyanure de sodium selon la technique éprouvée de FRIEDMAN pour conduire au premier ester-nitrile, le cyanométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl acétate de méthyle 6I.

- L'amide-alcool 67 provenant de l'ouverture basique de la lactone, est déshydraté en présence de PCl_3. L'estérification simultanée de la fonction alcool permet d'obtenir avec de médiocres rendements, du fait de la sensibilité du composé éther phénolique en milieu acide fort, au chlorométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl acétonitrile, 68. La fonction chlorométhyle de ce dernier est mise en jeu dans une substitution nucléophile avec le mercaptoacétate de méthyle sodé pour conduire au deuxième ester-nitrile, X = CH_2-S, 64.

- II) Les deux autres ester-nitriles proviennent de l'acide cyanométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl propionique, déjà étudié. L'un par estérification directe au diazométhane (nécessaire pour éviter une alcoolyse partielle du nitrile), l'autre par synthèse d'ARNDT & EISTERT que nous avons vu lors de la préparation du di-ester 49.

-III) Le S-cyanométhyl-thiosalicylate de méthyle, 66, est préparé par condensation du chloroacétonitrile sur le thiosalicylate de méthyle sodé.

IV- L'isochromanone (sans substituants) permet d'obtenir l'ortho-cyanométhyl-acétate de méthyle 65 selon le même processus que l'ester-nitrile 6I. Ce composé n'est pas décrit dans la littérature, contrairement au dérivé de cyclisation déja obtenu par MITCHELL et THORPE selon une autre voie.

Spectrographie infra-rouge:

Une étude préliminaire des ester-nitriles à porté sur l'étude des spectres infra-rouge:

Ils présentent entre eux de grandes analogies: bande de vibration carbonyle très intense, du type ester classique vers I730-I735 cm^{-I} et bande de vibration nitrile du type CN aliphatique, peu marquée et en général dédoublée (tableau), en accord avec les résultats de KITSON & CRIFFITH (48).

Tableau: Ester-nitriles, absorbtions I.R. en cm^{-I}.

N°	C N	C=O	C-O et div.	F°
6I	2240/2255	I725	I037-II70-I250	7I°
62	2250/2255	I730	I040-II75-I260	89°
37	2242/2258	I735	I040-II20-I260	84°
64	2252	I739	I045-II60-I280	49°
65	2240	I7I0*	760†-I260	I26°
66	2245	I720	II90-I240	38°

* = CO ester éthylénique.

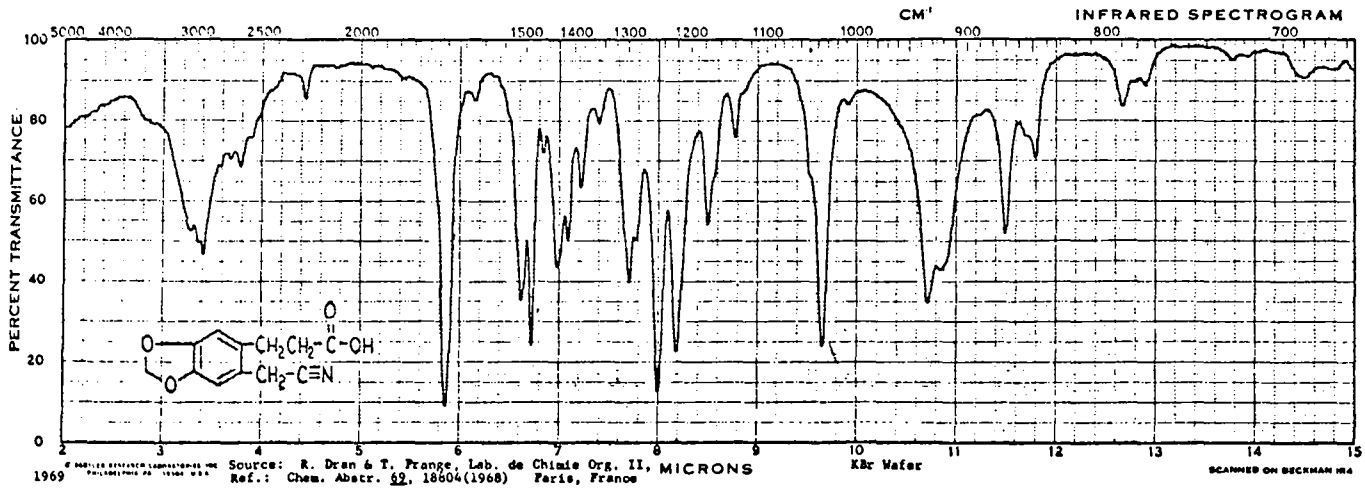
† = cycle aromatique.

Ces ester-nitriles présentent d'autre part des propriétés voisines, tant physiques, bas points de fusion, cristallisation difficile du méthanol, que chimiques: hydrolyse facile par la soude 2N en di-acide correspondant (35)(99).

Les spectres I.R. des deux ester-nitriles soufrés 66 et 64 sont donnés à titre d'exemple ainsi que celui de l'acide-nitrile I7, point de départ de la synthèse des ester-nitriles 37 et 62:

36858

2-(CYANOMETHYL)-4,5-(METHYLENEDIOXY)HYDROCINNAMIC ACID $C_{12}H_{11}NO_4$ Mol. Wt. 233.23 M. P. 169°C

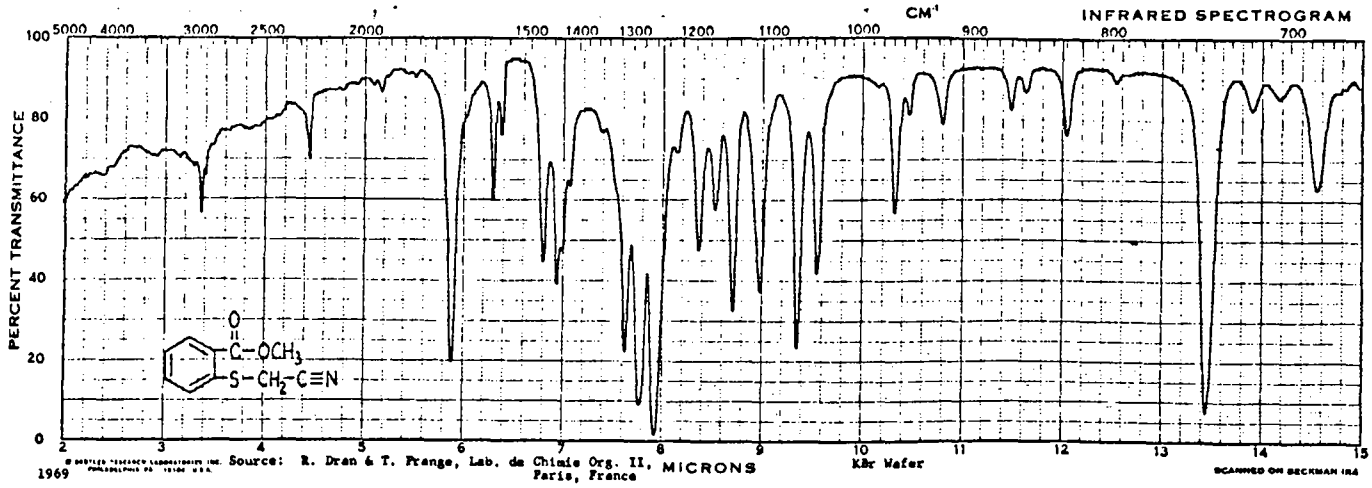


1969 Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France
Ref.: Chem. Abstr. 69, 18804(1968)

STANDARD SPECTRA MIDGET EDITION.

36859

o-[(CYANOMETHYL)THIO]BENZOIC ACID, METHYL ESTER $C_{10}H_9NO_2S$ Mol. Wt. 207.25 M. P. 126°C

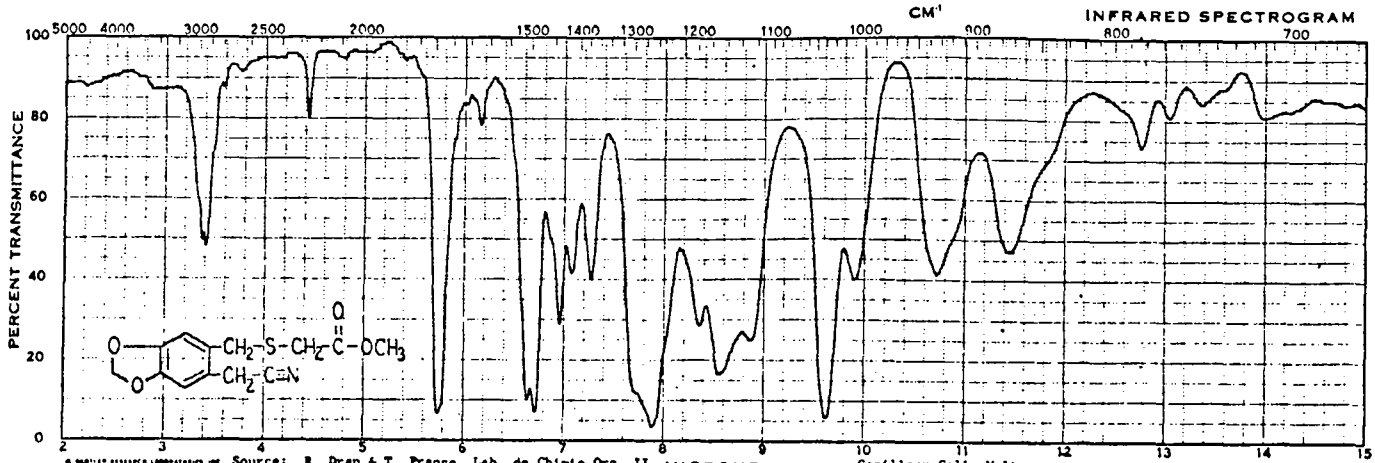


1969 Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France

©1969 SADTLER RESEARCH LABORATORIES, INC., PHILADELPHIA, PA., 19104, U.S.A.

36860

[[2-(CYANOMETHYL)-4,5-(METHYLENEDIOXY)BENZYL]THIO]ACETIC ACID, METHYL ESTER $C_{13}H_{13}NO_4S$ Mol. Wt. 279.32 M. P. 50°C



1969 Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France
Ref.: Chem. Abstr. 69, 18804(1968)

B/ CYCLISATION DES ESTER-NITRILES:

La cyclisation des ester-nitriles est effectuée suivant les conditions classiques de la réaction de DIECKMAN que nous avions choisies lors de la cyclisation de di-esters: action du méthylate de sodium en suspension dans le benzène anhydre, ou tout autre solvant inerte.

Dans le cas des cycloheptanones, pour éviter la formation de composés résineux provenant de réactions inter-moléculaires, on doit employer la technique haute dilution.

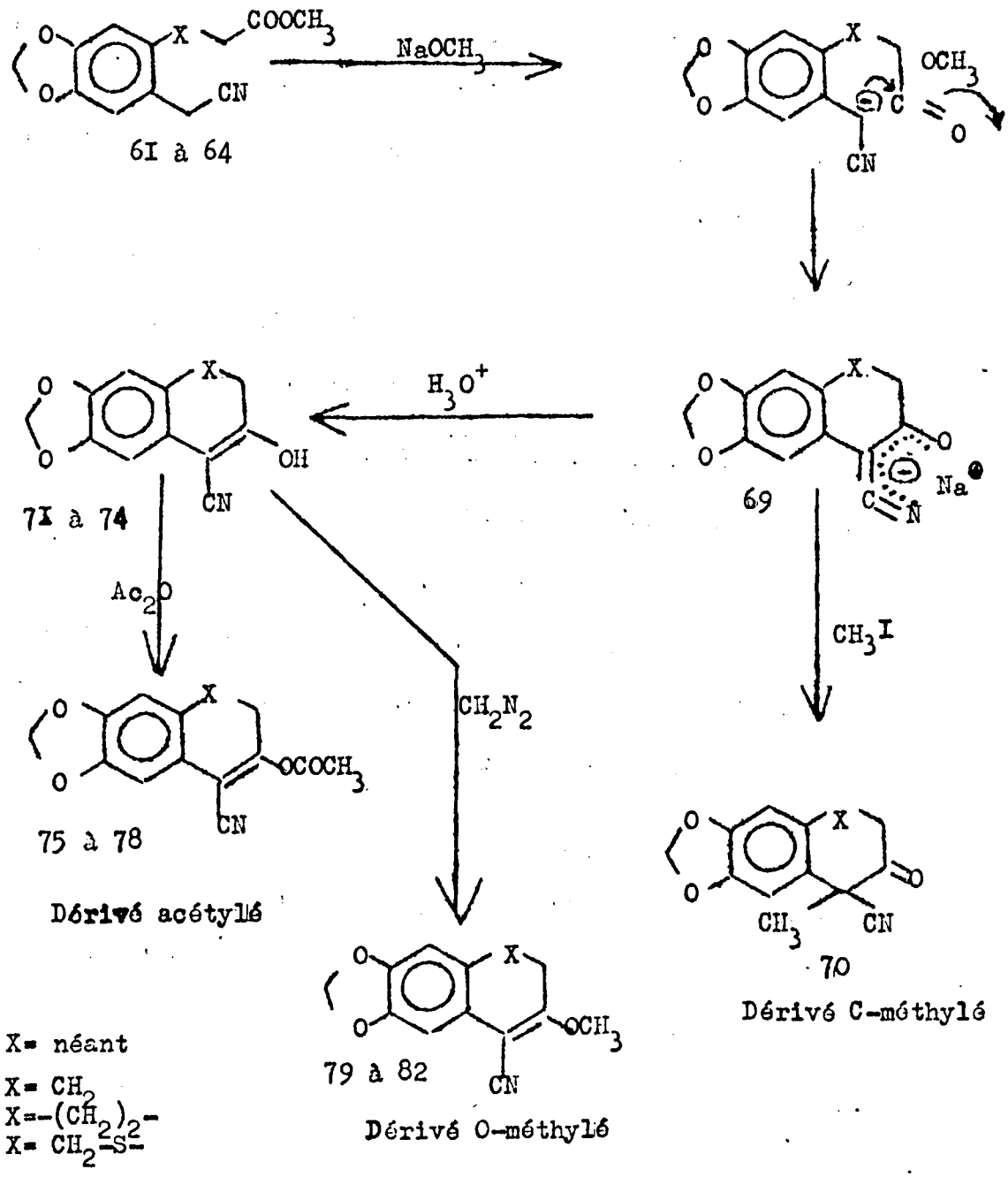
Dans tous les cas, seule l'attaque du carbométhoxy par le carbanion présent en α du nitrile et du noyau aromatique est observée:

- L'hydrogène tertiaire susceptible de rester en α du carbonyle formé, du groupe CN et du méthylènedioxy-benzo., est particulièrement mobile. L'additivité de ces trois groupemorts conduit à l'énolisation 100% des composés 71 préparés.

- L'énol est la forme stable à l'état cristallisé comme en solution. Il suffit d'agiter un quart d'heure les cyano-énols avec de l'anhydride acétique pour obtenir les esters d'énol correspondants 75 à 78.

- Toutes tentatives de mettre en évidence la forme cétonique aboutit à des échecs, la seule réaction positive étant un changement de coloration lors de l'action de la dinitro-2,4 phényl-

hydrazine, sans que l'on puisse isoler de dériver cristallisé.



Nous adopterons la structure 69 pour l'énolate de sodium intermédiaire de préférence à toute formule positionnant le cation sodium sur l'un ou l'autre centre nucléophile de la molécule. On trouve en effet dans le spectre I.R. des énolates de sodium une bande très intense ν(CN) déplacée de façon inhabituelle: 2150 - 2155 cm^{-1}, soit plus de 90 cm^{-1} vers les faibles nombres d'ondes. Ces valeurs sont plus proches des absorbtions d'un système à liaisons cumulées X=C=Y que d'un groupe C X à triple liaison (93).

Ces énolates sont très solubles dans l'eau d'où ils cristallisent en aiguilles, et moins bien dans le méthanol d'où ils cristallisent en poudre. L'addition d'acide acétique suffit à précipiter complètement les énol-nitriles de leurs solutions basiques, 71 à 74.

ALKYLATION:

Rappelons que l'acétyl-acétate d'éthyle réagit de deux manières différentes dans la réaction de méthylation: à l'état de dérivé sodé sur l'iodure de méthyle ou à l'état d'énol libre sur le diazométhane, pour conduire respectivement aux dérivés C- méthylé et O-méthylé (49).

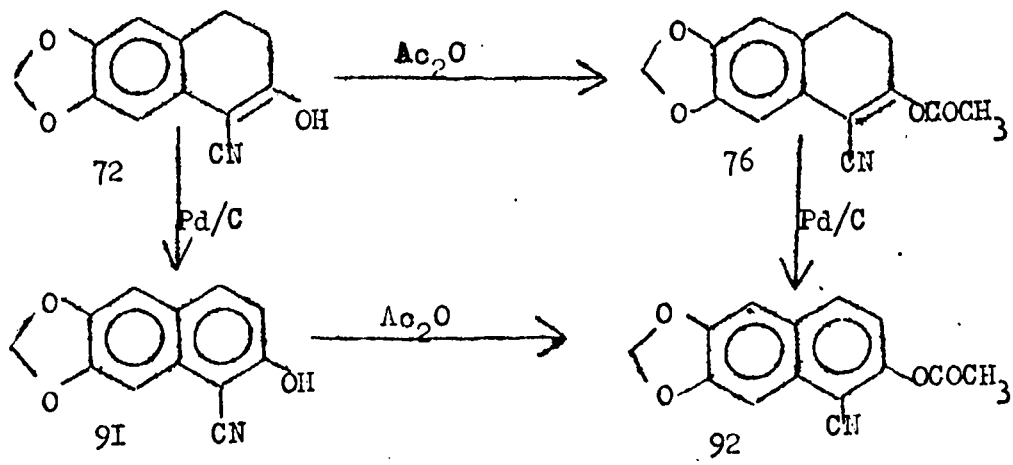
Les cyano-énols 71 à 74 donnent la même réaction.

- Le diazométhane pour sa part réagit très rapidement à froid, en solution éthérée, sur l'énol et conduit aux dérivés O-méthylés 79 à 82, identifiables par leurs bandes d'absorbtion infra-rouge (voir tableau). On met ainsi en évidence un hydrogène énol particulièrement acide.

- L'énolate de sodium conduit sous l'action de l'iodure de méthyle en solution méthanolique, avec un rendement médiocre (40 à 50%), aux dérivés C-méthylés, 70. La fonction carbonyle non énolisable présente est alors facilement caractérisée par les méthodes habituelles (DNPH), son spectre infra-rouge présente une bande d'absorbtion à I730 cm^{-I} et la vibration 2245 cm^{-I}, typique d'un nitrile aliphatique.

On ne peut signaler une confirmation chimique à la participation du groupe nitrile dans la structure anionique des énolates de sodium 69. Les dérivés isolés par méthylation sont exclusivement C- et O-méthylés. Le dérivé N-méthylé signalé par ARNDT (50) à partir d'un cyano-ester de structure voisine de nos composés n'a pu être préparé.

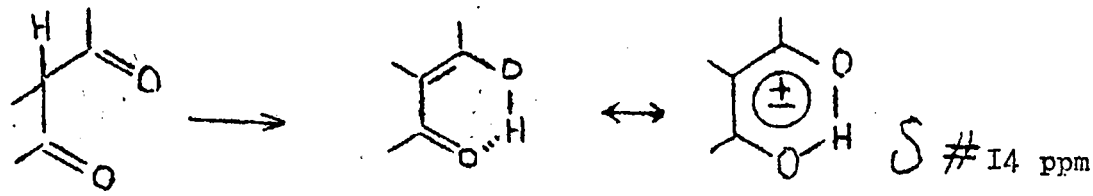
Signalons également la très facile déshydrogénation de l'énol 72 et de son acétate 76 en dérivés du β-naphtol:



Cette déshydrogénation est effectuée au moyen du charbon palladié sous courant d'azote.

- Les points de fusion élevés de ces énols cycliques sont attribués à la présence d'un hydrogène acide.

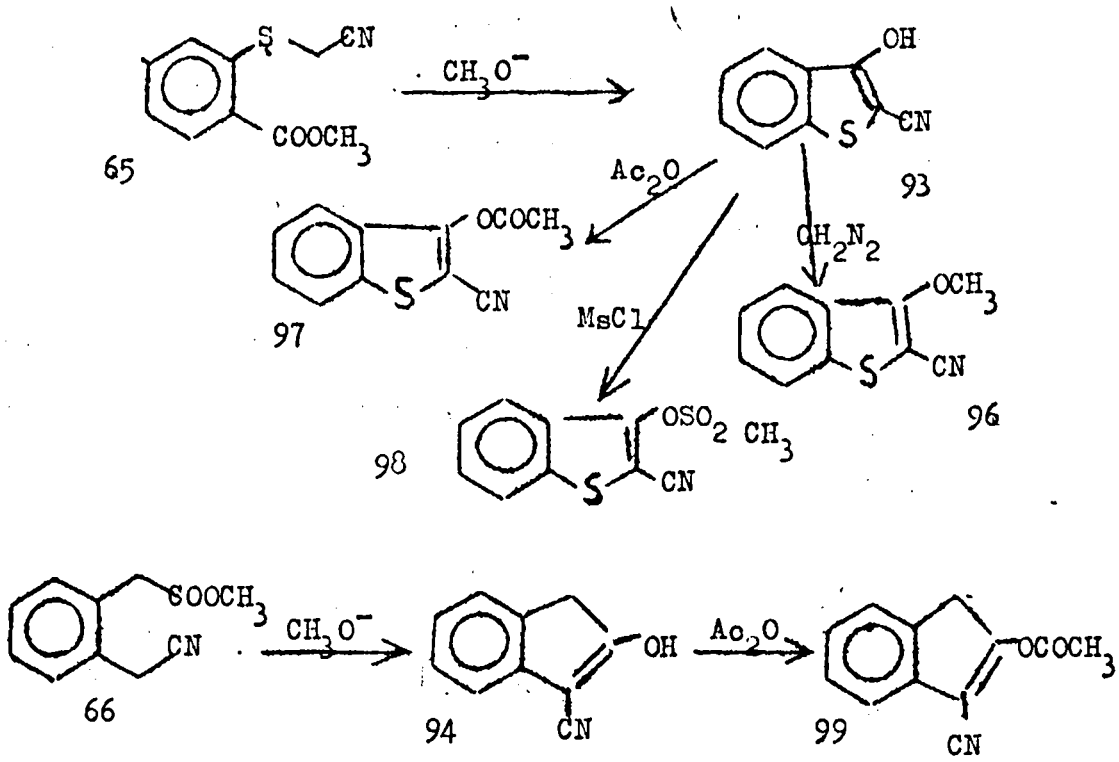
- Un ester β-cétonique énolisé ne présente pas de caractère acide très marqué du fait de la chélation de l'hydroxyle énol sur le carbonyle. Cette chélation est d'ailleurs une stabilisation de la forme énolique, le cycle créé passe pour être très stable. Il serait responsable, par l'importante circulation électronique induite, de l'inhabituel déplacement chimique du proton énol en R.M.N.:



Dans le cas des cyano-énols, le nitrile est un groupe linéaire (hybridation sp), l'hydroxyle est alors libre. Ceci se traduit par une exaltation du caractère acide, <u>l'hydroxyle énol est équivalent à un hydroxyle d'acide carboxylique</u>.

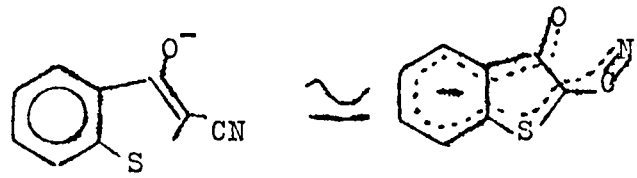
- Le groupe nitrile est α-β insaturé, ceci est confirmé par un manque total de réactivité. L'ouverture est très difficile, l'hydrolyse en milieu basique fort (soude 2N à reflux 24 heures) ne conduit qu'au di-acide provenant de l'ouverture du cycle, réaction déja signalée pour d'autres céto-nitriles, (52) dans la littérature.

La cyclisation de DIECKMAN appliquée aux ester-nitriles 65 et 66 conduit également à deux cyano-énols stables à l'état cristallisé:

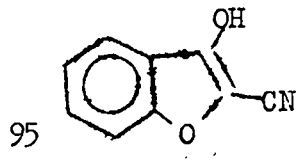


- La stabilité du premier, le cyano-2 hydroxy-3 benzothiophène 93, est facilement expliquée par la résonance du noyau thianaphtène. L'hydroxyle n'est plus du type énol mais phénol. De tous les cyano-énols préparés, 93 est celui dont l'acidité est la plus forte (pKa le plus faible).

Cette acidité est confirmée par l'impossibilité d'obtenir le dérivé C-méthylé signalé pour les autres cyano-énols. L'action soit du diazométhane sur 93, soit de l'iodure de méthyle sur l'énolate correspondant, conduisent tous les deux au dérivé O-méthylé, concluant à la forte stabilité de l'anion:



Un composé analogue a été décrit dans la littérature (51), il s'agit de l'hydroxy-3 cyano-2 benzofurane 95:

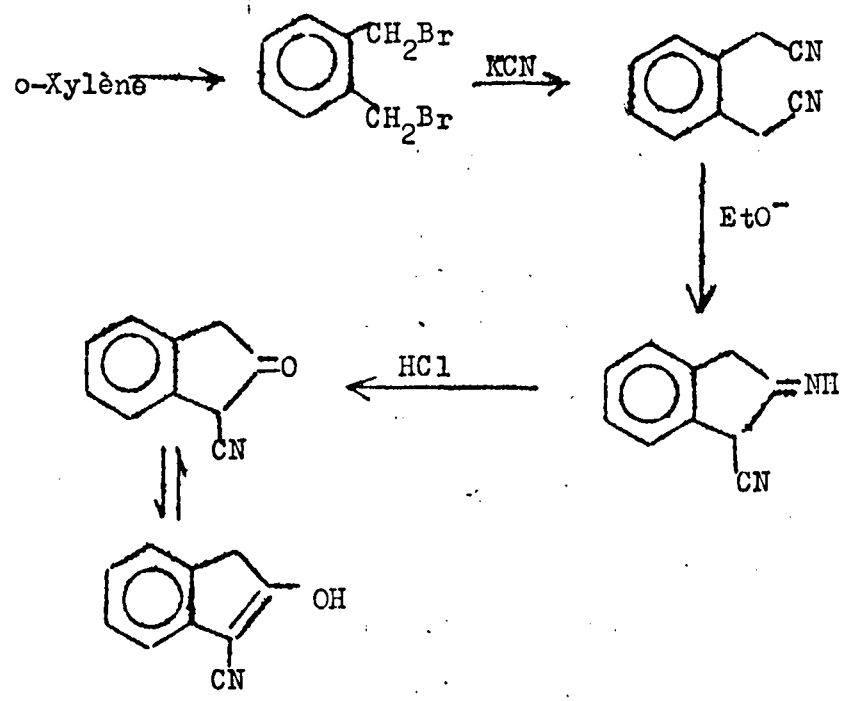


95

Il est obtenu de la même manière, cyclisation en milieu alcoolate de l'ester-nitrile dérivant du salicylate de méthyle. Le spectre infra-rouge de 95 est donné, ν(CN) à 2250 cm^{-1} et ν(OH) à 3250 cm^{-1}. Les auteurs signalent seulement la possibilité d'une forme énolique sans indiquer qu'elle est la forme stable.

- La cyclisation de l'ortho cyanométhylphényl acétate de méthyle 66 est effectuée dans les mêmes conditions que son homologue méthylènedioxy-3,4 substitué, 61. Le produit obtenu est décrit par MITCHELL (44,45) qui en fait la synthèse selon une autre méthode: action de l'éthylate de sodium sur l'ortho-dicyanométhyle-benzène, puis hydrolyse de l'imine par HCl concentré à chaud:

La structure adoptée par ce dernier demeure la forme cétonique pour la quelle il indique ; la possibilité d'obtenir un dérivé O-benzoylé et des sels basiques.



Spectres Infra-Rouge :

Les spectres IR de ces composés sont obtenus sur appareil Beckman IR-4. Les produits sont préalablement préparés soit en pastille KBr, soit en suspension dans le nujol. Dans ce dernier cas, on doit tenir compte des absorbtions propres de ce dispersant: 2900, 1480 et 1360 cm^{-1}.

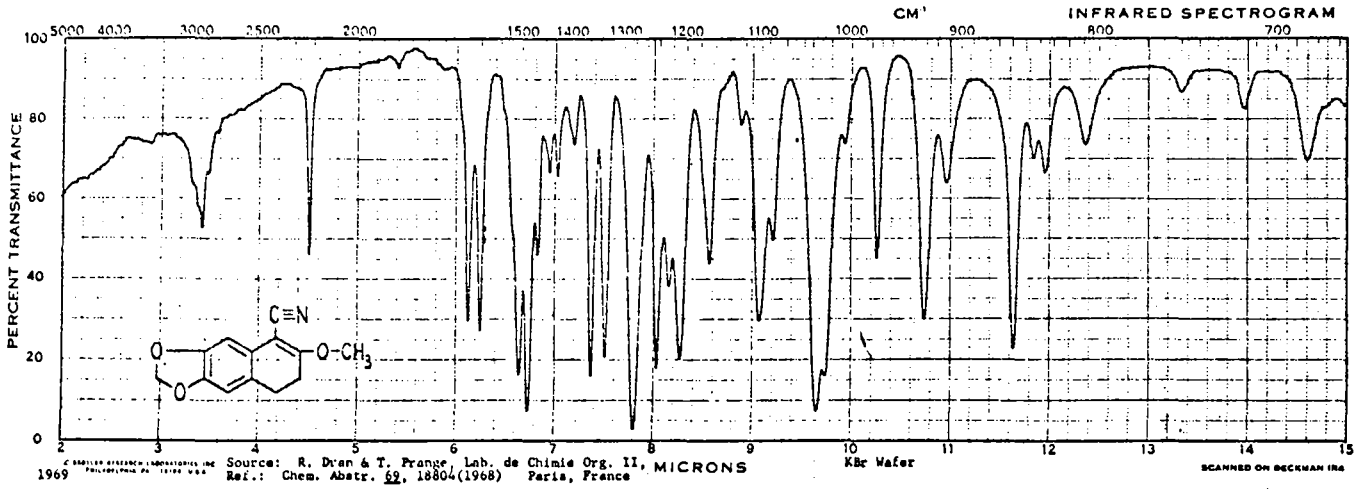
On trouvera ci-dessous les principales absorbtions infra-rouge des cyano-énols & dérivés.

N°	Dérivé	(C N)	O-H énol	C=C	C=O	F°
71	Cyano-énol à 5 (X=nul)	2220	3I20-2820	I630-I605	-	257°
75	Dérivé acétylé de 7I	2230	-	I620-I595	I775	I80°
79	Dérivé O- méthylé "	22I7	-	I6I0-I590	-	I63°
72	cyano-énol à 6	22I0	34I0	I640-I6I0	-	206°
76	Dérivé acétylé de 72	2225	-	I637-I595	I770	99°
80	Dérivé O-méthylé "	22I5	-	I6I0-I595	-	I58°
70	Dérivé C-méthylé "	2245	-	I6I5	I730	I0I°
73	Cyano-énol à 7	2220	3000-3200	I620-I595	-	I37°
77	Dérivé acétylé de 73	2225	-	I635-I6I0	I765	I03°
8I	Dérivé O-méthylé "	2208	-	I6I5-I590	-	I27°
74	cyano-énol à 7 soufré	2225	3I00	I635-I605	-	I92°
78	Dérivé acétylé de 74	2227	-	I628-I605	I772	I33°
82	Dérivé O-méthylé "	22I0	-	I6I5-I585	-	I50°
93	Benzothiophène 1-3 CN-2	2220	3I00-3I80	I570	-	I8I°
96	Dérivé O-méthylé de 93	22I0	-	I590-I575	-	84°
97	Dérivé acétylé de 93	2220	-	I590	I775	86°
98	Dérivé O-mésylé de "	2225	-	I580	-	I2I°
94	Cyano-énol à 5	2220	3I80	I620-I600	-	I77°
99	Dérivé O-acétylé de 94	2220	-	I600-I570	I785	98°

+ =Spectre donné en fin de tableau

36873

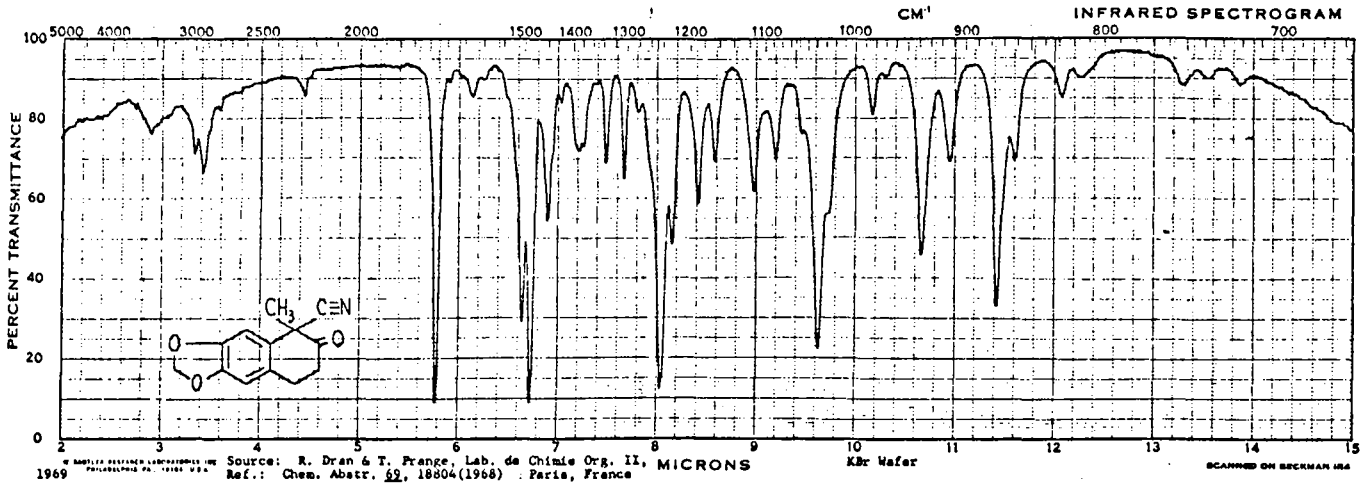
7,8-DIHYDRO-6-METHOXYNAPHTHO[2,3-d]-1,3-DIOXOLE-5-CARBONITRILE $C_{13}H_{11}NO_3$ Mol. Wt. 229.24 M. P. 158°C



STANDARD SPECTRA MIDGET EDITION

36874

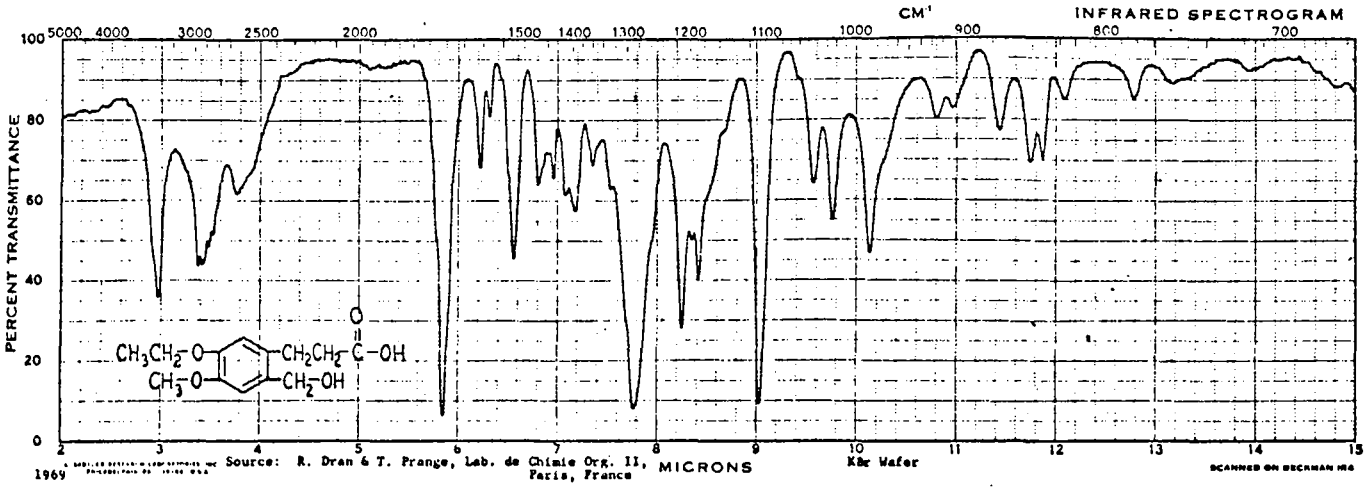
5-METHYL-6-OXO-5,6,7,8-TETRAHYDRONAPHTHO[2,3-d]-1,3-DIOXOLE-5-CARBONITRILE $C_{13}H_{11}NO_3$ Mol. Wt. 229.24 M. P. 101°C



©1969 SADTLER RESEARCH LABORATORIES, INC., PHILADELPHIA, PA., 19104, U.S.A.

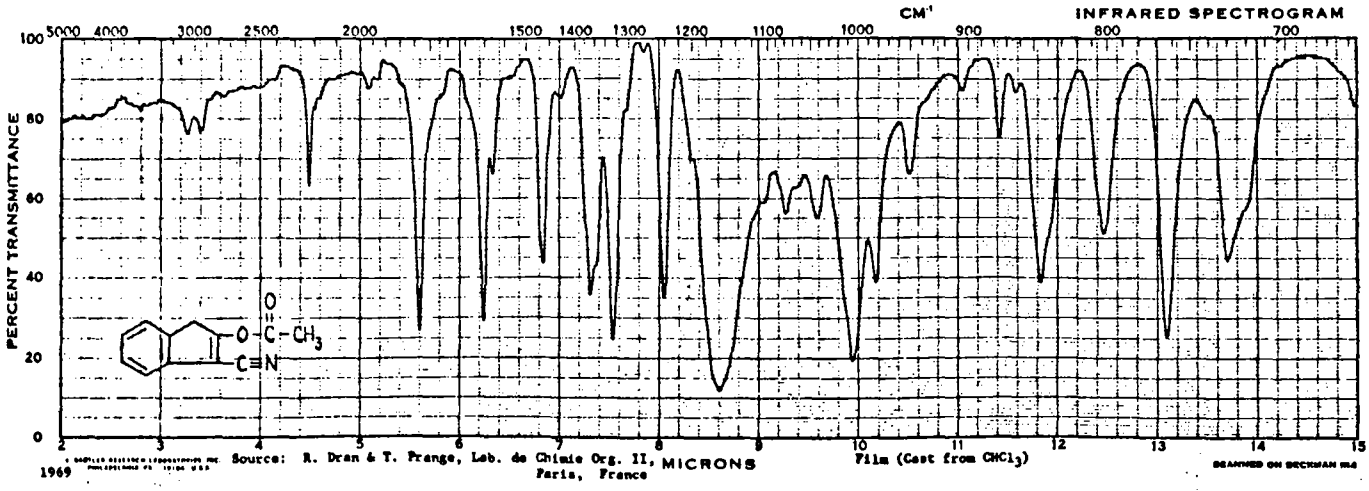
36875

5-ETHOXY-2-(HYDROXYMETHYL)-4-METHOXYHYDROCINNAMIC ACID $C_{13}H_{18}O_5$ Mol. Wt. 254.29 M. P. 130°C



36870

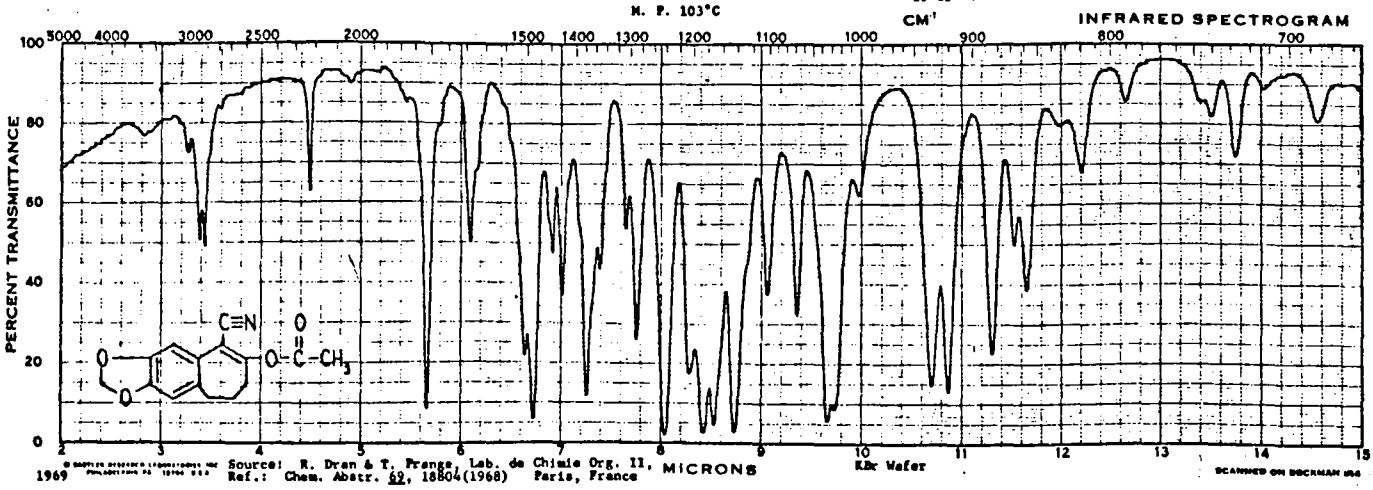
ACETIC ACID, ESTER WITH 2-HYDROXYINDENE-3-CARBONITRILE $C_{12}H_9NO_2$ Mol. Wt. 199.21 M. P. 98°C



STANDARD SPECTRA MIDGET EDITION

36871

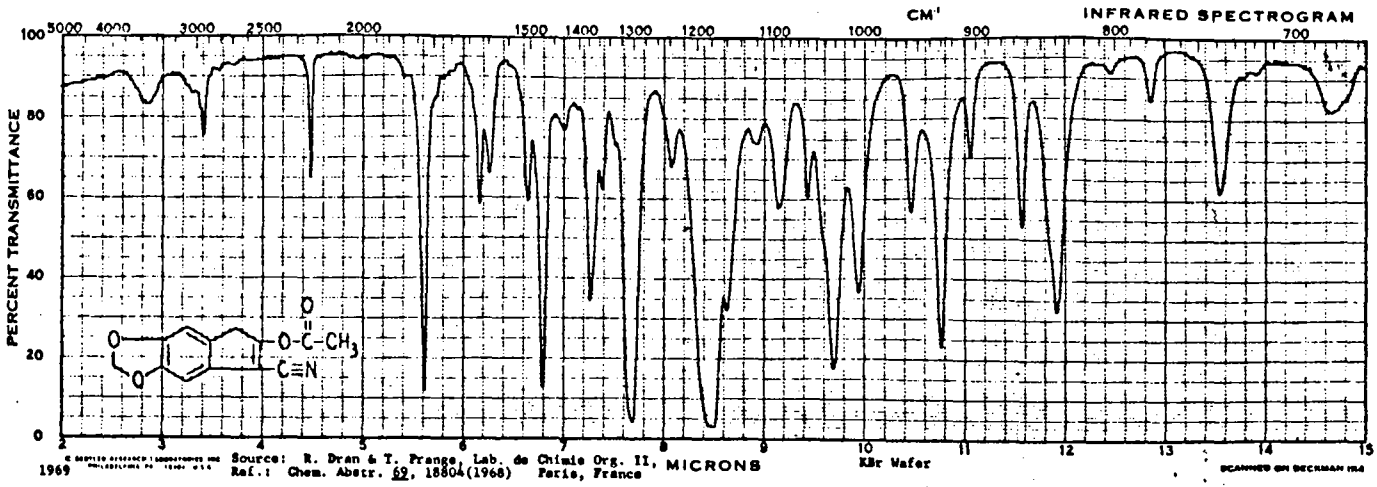
ACETIC ACID, ESTER WITH 8,9-DIHYDRO-6-HYDROXY-7H-CYCLOHEPTA[f]-1,3-BENZODIOXOLE-5-CARBONITRILE $C_{15}H_{13}NO_4$ Mol. Wt. 271.28 M. P. 103°C



©1969 SADTLER RESEARCH LABORATORIES, INC., PHILADELPHIA, PA., 19104, U.S.A.

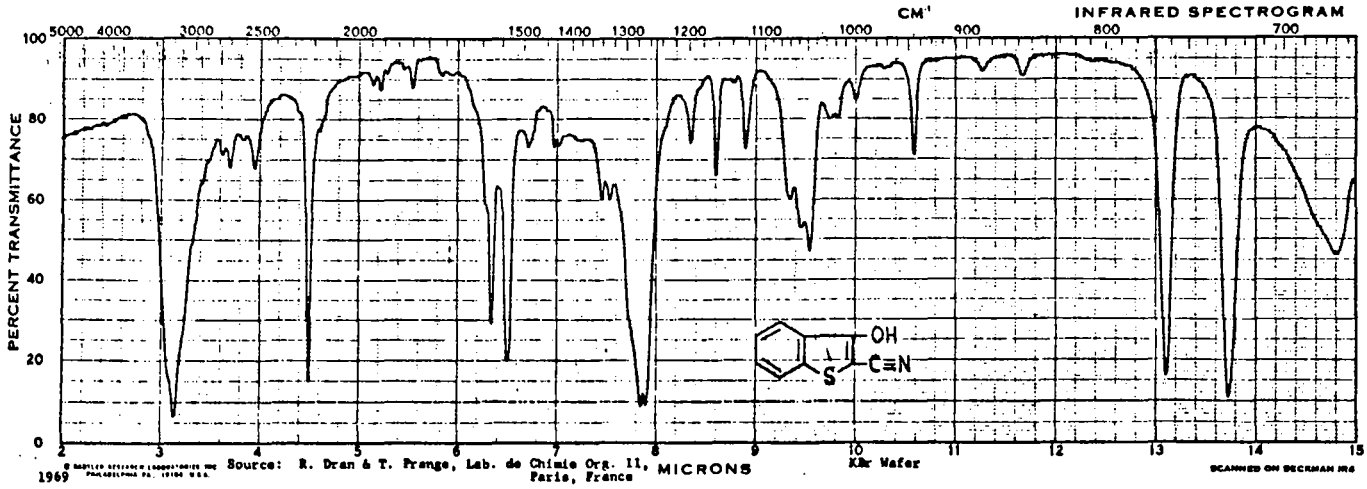
36872

ACETIC ACID, ESTER WITH 6-HYDROXYINDENO[5,6-d]-1,3-DIOXOLE-5-CARBONITRILE $C_{13}H_9NO_4$ Mol. Wt. 243.22 M. P. 180°C



36867

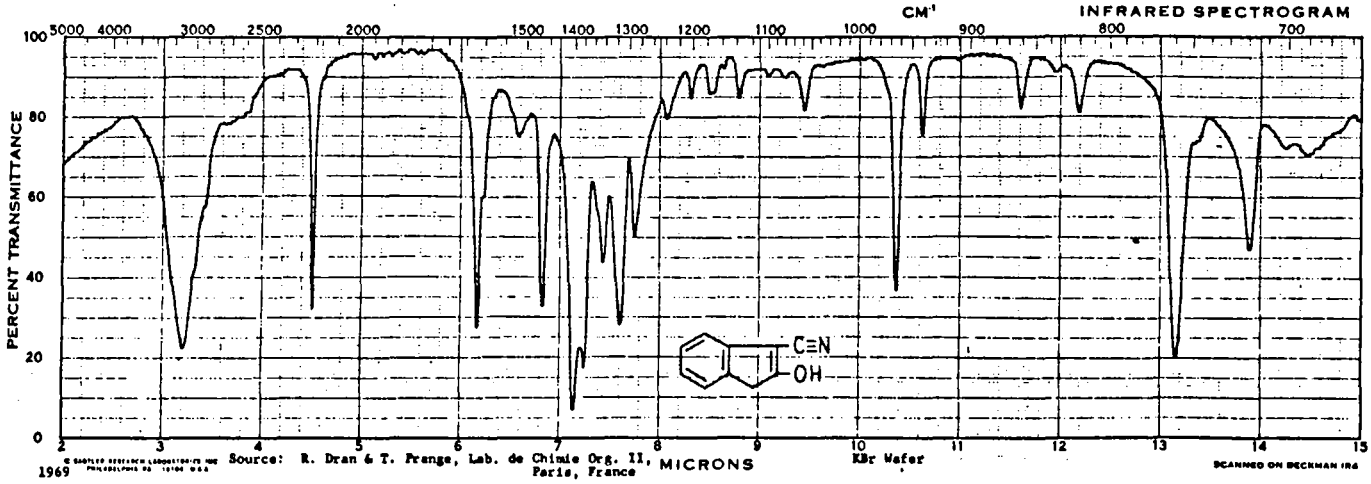
3-HYDROXYBENZO[b]THIOPHENE-2-CARBONITRILE C_9H_5NOS Mol. Wt. 175.21 M. P. 181°C



STANDARD SPECTRA MIDGET EDITION

36868

2-HYDROXYINDENE-3-CARBONITRILE $C_{10}H_7NO$ Mol. Wt. 157.17 M. P. 177°C

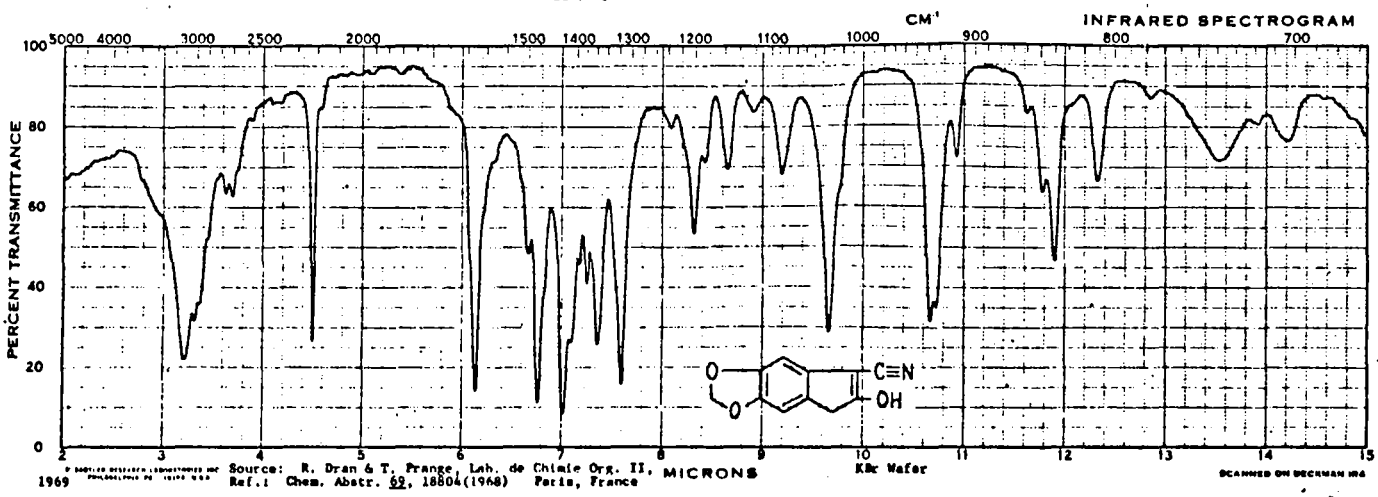


BU LILE

©1969 SADTLER RESEARCH LABORATORIES, INC., PHILADELPHIA, PA., 19104, U.S.A.

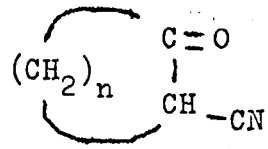
36869

6-HYDROXYINDENO[5,6-d]-1,3-DIOXOLE-5-CARBONITRILE $C_{11}H_7NO_3$ Mol. Wt. 201.18 M. P. 257°C



Données de la littérature sur les cyano-énols.

Les données bibliographiques sont exclusivement axées sur les céto-nitriles linéaires et l'étude de leurs équilibres tautomères. En série cyclique, signalons une importante étude infra-rouge faite par KUCHNE (94) de β céto-nitriles du type suivant:



avec n variant de I à 6; malheureusement aucune donnée quantitative n'est fournie quant au pourcentage de forme énol présente.

- Le cyano-I hydroxy-2 indène 94, que nous avons étudié, a fait l'objet d'une étude ultra-violet (95). Les auteurs déterminent de la sorte, par comparaison des coefficients d'extinction, le pourcentage de forme énol:

- 5% dans le cyclohexane.
- 98% dans l'éthanol.

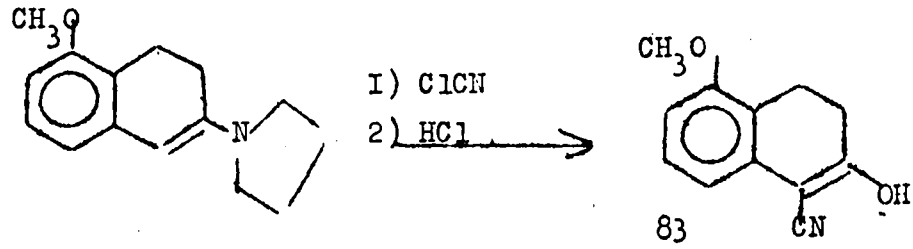
Ces importantes influences de solvant sont à signaler. RUSSEL les attribue à une très faible solubilité de la forme énol en solvant non polaire, car l'hydroxyle ne se chélate pas.

- Le phénomène inverse est constaté dans l'énolisation de β céto-esters (96):

énolisation totale en solvant peu polaire (héxane, CCl_4), exaltation de la forme cétone en milieu fortement polaire (eau, alcool, DMSO)

- Certains dérivés du cyano-2 cyclopentanone sont signalés comme étant facilement énolisables (95) (98). Les auteurs signalent entre autre une absorbtion à 2200 cm^{-1} correspondant à un nitrile α,β insaturé et 1615 cm^{-1}, double liaison cyclopentènique .

Dans une publication récente, nous avons relevé la synthèse d'un cyano-énol équivalent au notre : le cyano-1 hydroxy-2 dihydro-3,4 méthoxy-5 naphtalène 83 (8) :



Ce cyano-énol est synthètisé de manière différente, à partir de la β tétralone. Les auteurs condensent sur l'énamine de la tétralone le chlorure de cyanogène. Le cyano-énol est isolé après retour en milieu acide . Le cyano-énol 83 présente toutes les propiétés que nous décrivons, GRAPLEEN & Col. signalent les bandes caractéristiques ν(CN) à 2218, OH énol à 3135 et ν(C=C) à 1644-1606-1583 cm^{-1}. Ce composé est employé dans la synthèse de dérivés naturels d'alcaloides et de terpènes.

D/ SPECTRES U.V. DE CYANO-ENOLS et pKa :

Les spectres ultra-violet et visible des cyano-énols 7I à 74 ont été étudiés. Ils sont à peu près identiques du point de vue emplacement des absorbtions. Deux pics sont relevés dans la bande 290-400 nM, l'un centré sur 245 nM, l'autre autour de 305 nM. Aucune absorbtion ne se produit dans le visible en milieu acide, basique et non oxydant.

Les spectres U.V. ont été obtenus sur appareil Perkin-Elmer en solution dans l'éthanol à la concentration de 5mg/l.

Détermination des pKa:

Les cyano-énols étudiés possèdent, grace à leur hydroxyle libre, un caractère acide très marqué. La spectroscopie U.V. est une excellente méthode de détermination de pKa d'acides (53, 54).

A l'équilibre classique: $HB + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + B^-$

(B^- = base conjuguée), on peut appliquer la loi d'action de masse:

$$K_a = \frac{a_{H_3O^+} \cdot a_{B^-}}{a_{BH}}$$

En solution diluée (cas de la spectroscopie U.V.) on peut confondre activités et concentrations:

$$K_a = C_{H_3O^+} \cdot \frac{C_{B^-}}{C_{HB}}$$. Ou en log:

$$-\text{Log } K_a = -\text{Log } C_{H_3O^+} - \text{Log } \left(\frac{C_{B^-}}{C_{BH}}\right)$$

Soit: $$pK_a = pH + \text{Log}\,\frac{C_{BH}}{C_{B^-}}$$

Si le pH est connu, et si l'on peut mesurer les concentrations de chaque entité BH (acide) et B^- (base), le pK_a est alors connu. La méthode consiste à prendre le spectre du composé:

a) En milieu acide (H_2SO_4 0,I N) où seule la forme acide est présente.

b) En milieu basique (NaOH 0,I N) où seule la forme B^- est présente.

c) A un pH quelconque connu (pH-mètre). La courbe obtenue étant la somme des deux autres.

Il est facile, par calcul des coeficients ε ou D ($\propto \log \varepsilon$) de déterminer le rapport $\frac{BH}{B^-}$, puis les concentrations et le pK_a.

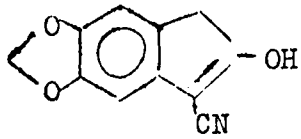
L'exemple décrit ici détermine le pK du cyano-énol 73; les spectres obtenus sont enregistrés sur le même diagrame. En supposant que chaque entité BH ou B^- suit la loi de BEER-LAMBERT, on a:

$$pK_a = pH_{tampon} + \text{Log}\,\frac{D_{B^-} - D_T}{D_T - D_{BH}}$$

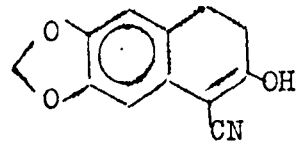
où D_{BH}, D_{B^-} et D_T sont respectivement les densités optiques mesurées sur les spectres obtenus en milieu acide, milieu basique et à un pH quelconque.

A pH= 4,I0 , on relève environ 30% de forme B^-, d'ou un pK de 4,30. Cette faible valeur est attribuée au caractère

phénolique et non énolique du proton responsable de l'acidité. De la même manière, on trouve pour les cyano-énols 7I et 72 les pK_a suivants:



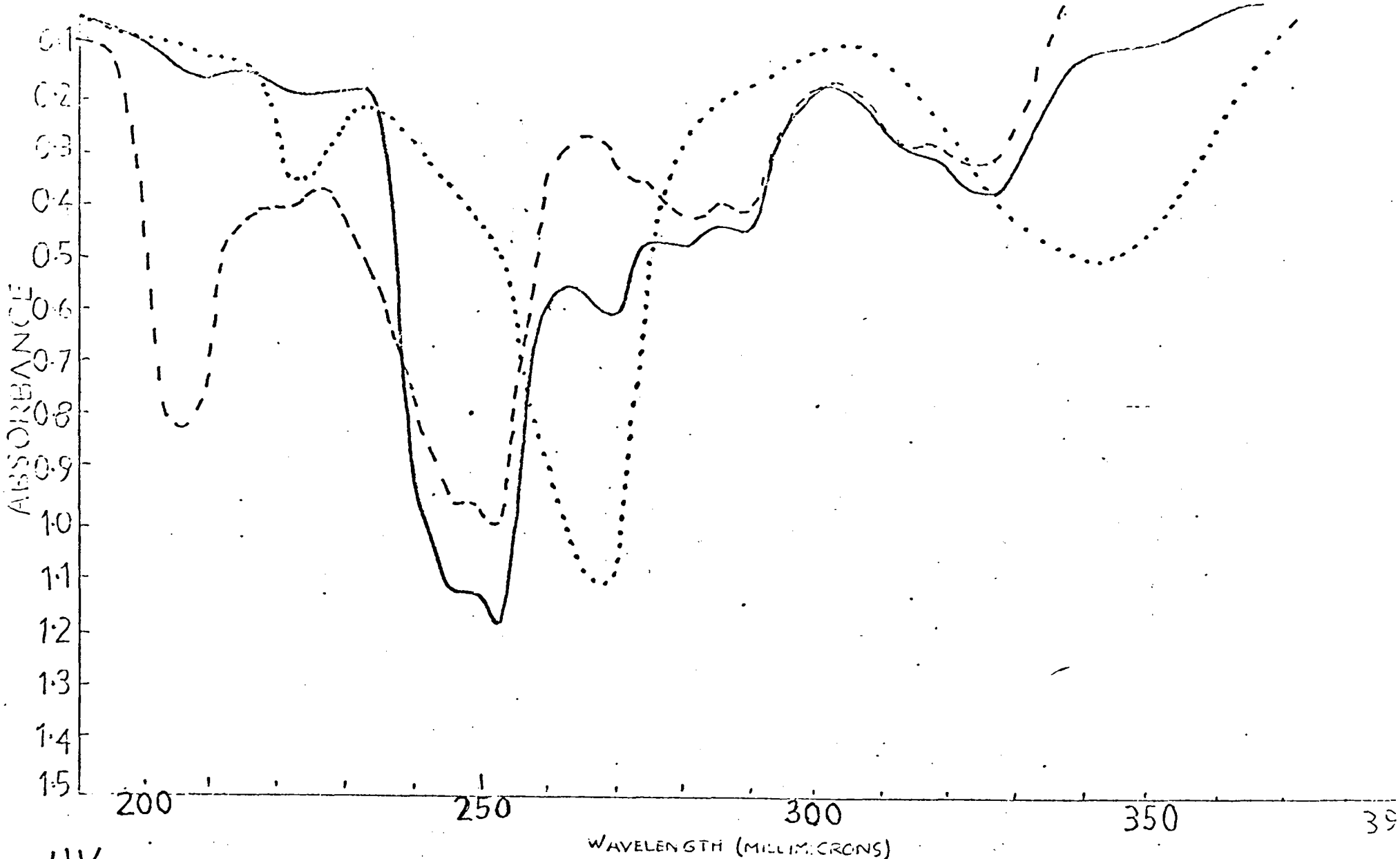
pK=5,50



pK=6,0

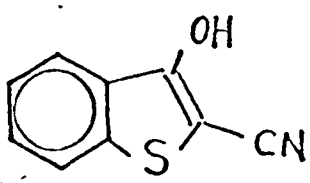
Ces valeurs sont confirmées par titration en milieu hydro-alcoolique.

Le deuxième spectre U.V. est celui du cyano-énol 7I en milieu acide et en milieu basique. Il est à comparer avec le troisième spectre U.V. de 7I pris dans l'éthanol, on voit clairement que, en milieu neutre, la forme stable est la forme acide à hydroxyle libre. Il est également intéressant de signaler que le premier maximum d'absorbtion à 248 nM subit un léger déplacement lors de la dilution. Ceci est attribué au déplacement de l'équilibre 2 monomères $\rightleftharpoons$ dimère, que l'on remarque bien en infra-rouge. Ce comportement est identique à celui des acides benzoiques.



U.V.

Fig 36:

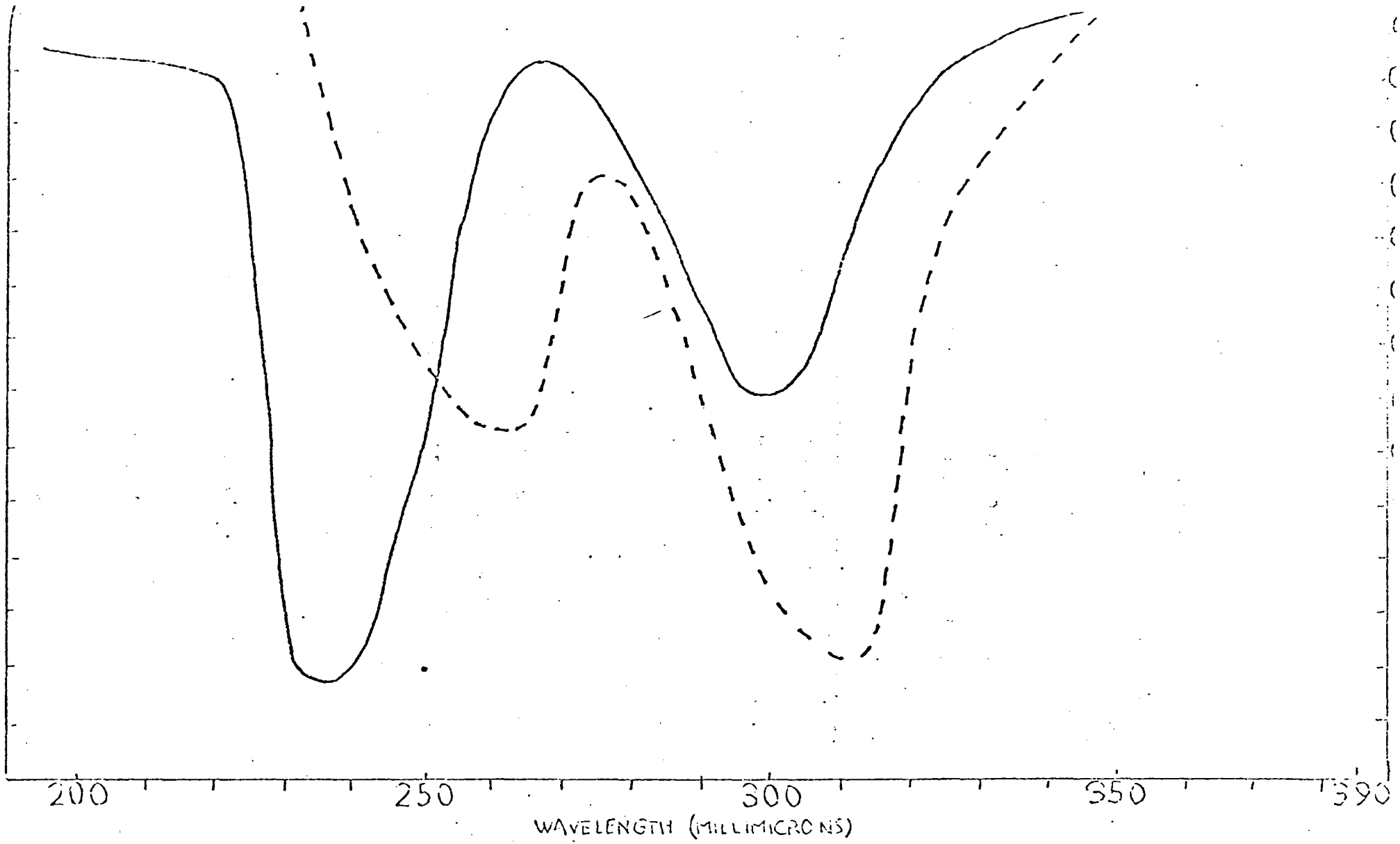


93

——————— = Solvant : pH 4.10 (tampon)

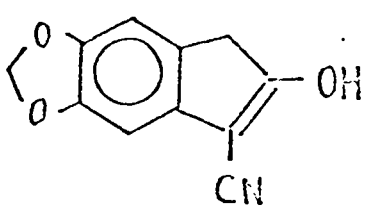
..... = Solvant : NaOH 0.1 N

— — — — — = Solvant : H_2SO_4 0.1 N



U.V :

71c



——————— = Solvant : H_2SO_4 0,1 N

- - - - - - - - = Solvant : NaOH 0,1 N

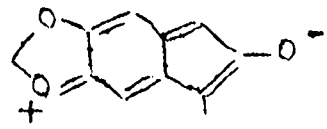
Spectres U.V. et Visible des cyano-énols en milieu oxydant.

Les cyano-énols méthylènedioxy-benzo substitué présentent la particularité de développer en milieu oxydant une très intense coloration. L'étude des spectres U.V. et visible des énols en milieu oxydant montrent que la structure de la molécule est complètement changée.

Les spectres indiqués sont les suivants:

- U.V. du cyano-énol 7I en milieu neutre (alcool) et en milieu oxydant (persulfate de potassium 0,I N).
- Visible (350 à 750 nM) de quatre cyano-énols en milieu persulfate 0,I N.

En milieu oxydant, trois pics apparaissent: 260, 292 et 350 nM. Cette dernière valeur est la plus intéressante car provenant probablement d'une structure quinone dans la résonance de l'ion responsable de l'absorbtion visible:



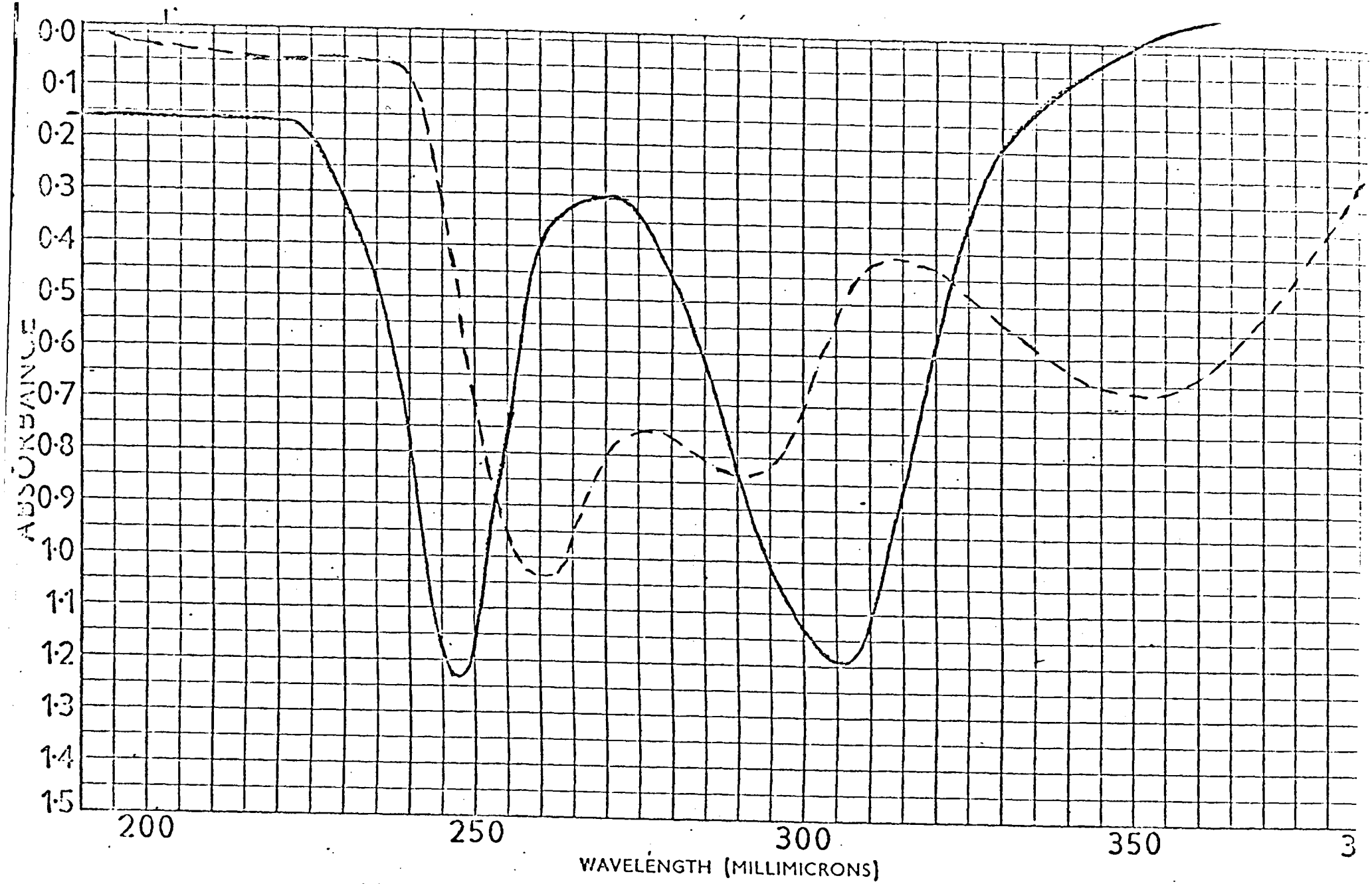
Cette forme quinone a été invoquée au premier chapitre comme inhibitrice de la mobilité de l'hydrogène aromatique en ortho de 4c.

- L'absorbtion visible dans la région 500-600 nM (deuxième spectre) est particulière aux méthylènedioxy-cyano-énols. Le fait qu'elle ne se produise pas pour les deux autres cyano-

-énols 93 et 94, ainsi que pour le composé cyano-I hydroxy-2 dihydro-3,4 diméthoxy-6,7 naphtalène, équivalent de 72 mais possédant le substituant di-méthoxy au lieu de méthylènedioxy(36), synthétisé d'une manière analogue, montre que cette coloration est le fait du noyau méthylènedioxybenzo, conjugué avec un hydroxyl acide ou énolique.

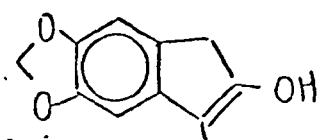
Pour étayer cette hypothèse, on peut signaler que cette coloration est:

- Indépendante de la taille du cycle saturé du cyano-énol méthylènedioxy- substitué.
- Indépendante du groupement attracteur présent en α de l'hydroxyle énol. Elle se produit en effet, de la même manière, pour l'ester-énol 57.



U.V.

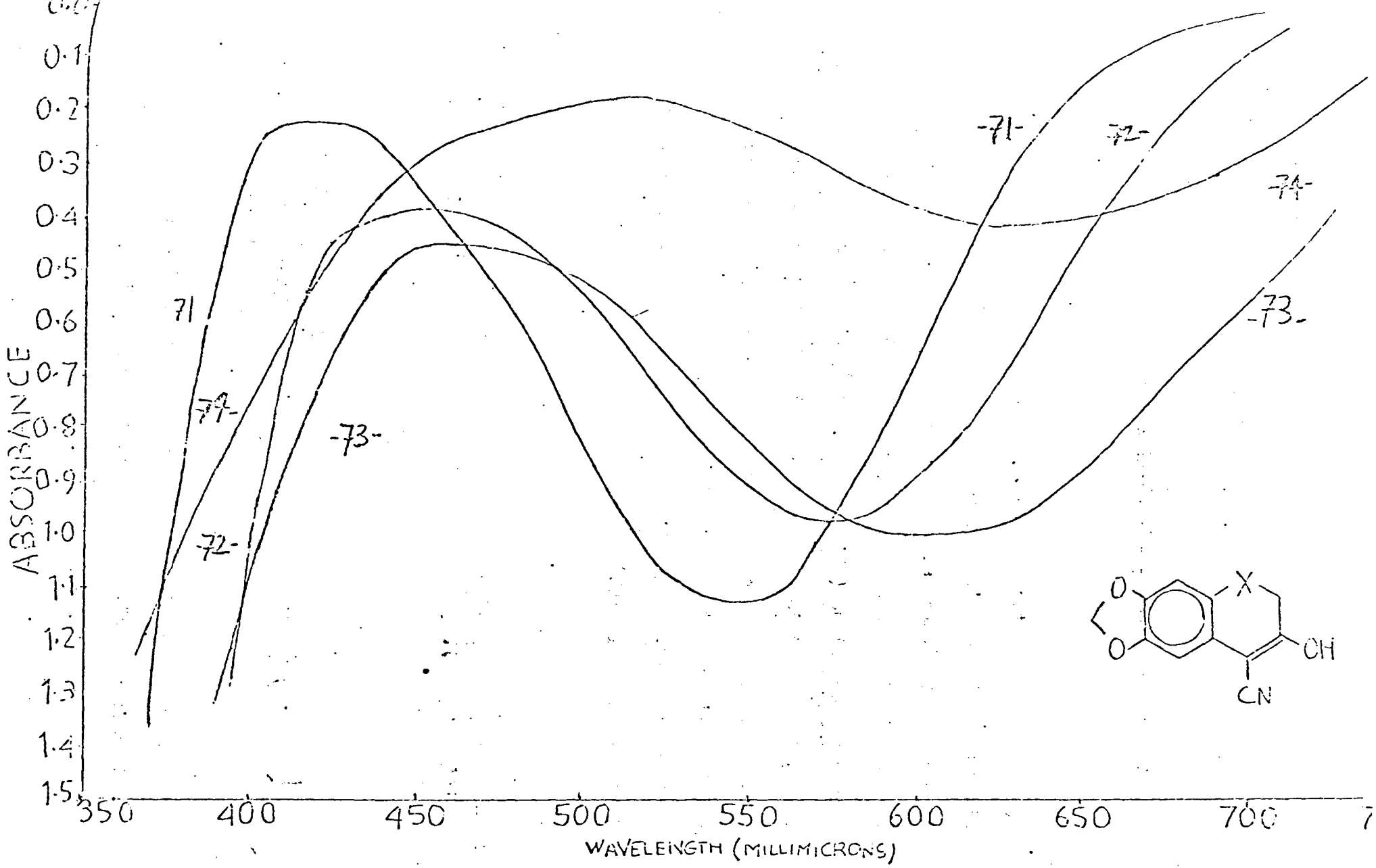
Fig 39:



——— = Solvant EtOH

– – – – – = Solvant: $K_2S_2O_8$ 0 I N.

SCAN SPEED	OPERATOR
SLIT	DATE
REMARKS 240 at 30 C	



VISIBLE SOLVANT $K_2S_2O_8$ 0,1N.

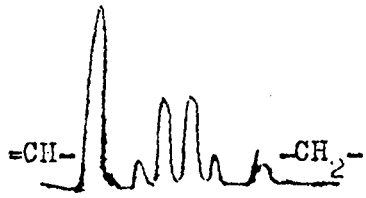
E/ SPECTRES R.M.N. DE CYANO-ENOLS:

La spectrographie R.M.N. est l'une des méthodes d'investigation de l'équilibre céto-énolique les plus importantes (96). Les sites (déplacement chimiques) où résonent les hydrogènes, tant énolique (lié à un hétéroatome) que cétonique (lié à un carbone), sont très différents, ils seront donc parfaitement lisibles sur le spectre.

Le spectre se présentera comme la somme de deux spectres, celui de l'énol, et celui de la cétone.

Ainsi l'acétyl-acétate d'éthyle substitué ou non, présente l'allure suivante: (55):

I: Acétyl-acétate d'Et
5% d'énol.



II: Tri-fluoro-I,I,I-
acétyl-acétate d'Et
95% d'énol.

On remarque que l'hydrogène énol possède un déplacement chimique inhabituel, voisin de I3-I6 ppm, et l'hydrogène cétonique une valeur voisine de 3-4 ppm.

Le rapport des deux hauteurs d'intégration conduit immédiatement au rapport céto-énolique.

- Cette méthode n'est rigourouse que dans le domaine 5 à 95 % de forme énolique, en dehors, les signaux se confondent avec le bruit de fond du spectrographe et la précision devient plus faible.

- Un autre inconvéniant est lié au solvant utilisé. L'aspect du signal attribué à l'énol varie, du pic net et bien résolu, à une "bosse" très étalée. Ce dernier cas est fréquemment observé dans les solvant polaires comme le DMSO. La deutération du solvant, si elle élimine la présence d'absorbtions particulières, entraine aussi la disparition du signal énol par échange isotopique.

L'application de la R.M.N. à nos cyano-énols est donc intêressante à étudier, elle permet de confirmer leur structure I00% énol car aucune trace de forme cétone n'est décelée dans les spectres.

Les spectres suivants sont donnés:

- Cyano-énol 94.
- Cyano-énol 72.
- Dérivé acétylé du cyano-énol 93.

Ainsi que quatres spectres de dérivés de cyano-énols:

Dérivés O-méthylé et O-acétylé.

Le quatrième spectre, celui du carbométhoxy-2 (méthylènedioxy-3',4' benzo)-4,5 cycloheptanone, indique que ce composé est essentiellement sous forme β céto-ester. On ne décèle pratiquement pas de forme énol.

Quelques remarques:

- Le déplacement chimique de l'hydrogène énolique étant très important par rapport au tétraméthylsilane, le balayage des spectres présentés est de I000 Hz. Les valeurs δ des spectres de 94 et de 72 sont à multiplier par deux.

- L'insolubilité des cyano-énols dans les solvants usuels de R.M.N. (CCl_4, CS_2, $CDCl_3$...) nécessite l'enregistrement de certains spectres dans un solvant très polaire: le diméthylsulfoxyde hexa-deutéré. On ne peut alors éviter un échange isotopique partiel. Il se traduit par la diminution du signal énol et par l'augmentation des signaux du DMSO non complètement deutéré à 2,5 ppm.

- L'allure du signal énolique est variable, il est très étalé autour de δ =II,80 ppm pour 94 et donne une absorbtion nette à I0,72 ppm pour le cyano-énol 72. Ces valeurs sont plus proches des déplacement chimiques d'hydrogènes d'acides carboxyliques que d'énols (I2 à I5 ppm).

- Les autres valeurs sont en accord avec les données des tables de déplacements chimiques(97).

I er Spectre : cyano-I hydroxy-2 dihydro-3,4 méthylènodioxy-6,7 naphtalène 72:

Forme	déplacement	intég.	attribution
Quadruplet A_2B_2	δ =2,60 ppm	4 H	CH_2 du cycle
singulet	δ =6,02 ppm	2 H	méthylènodioxy
singulet	δ =6,80 ppm	2 H	H aromatiques
singulet étalé	δ =10,72 ppm	I H	H énol

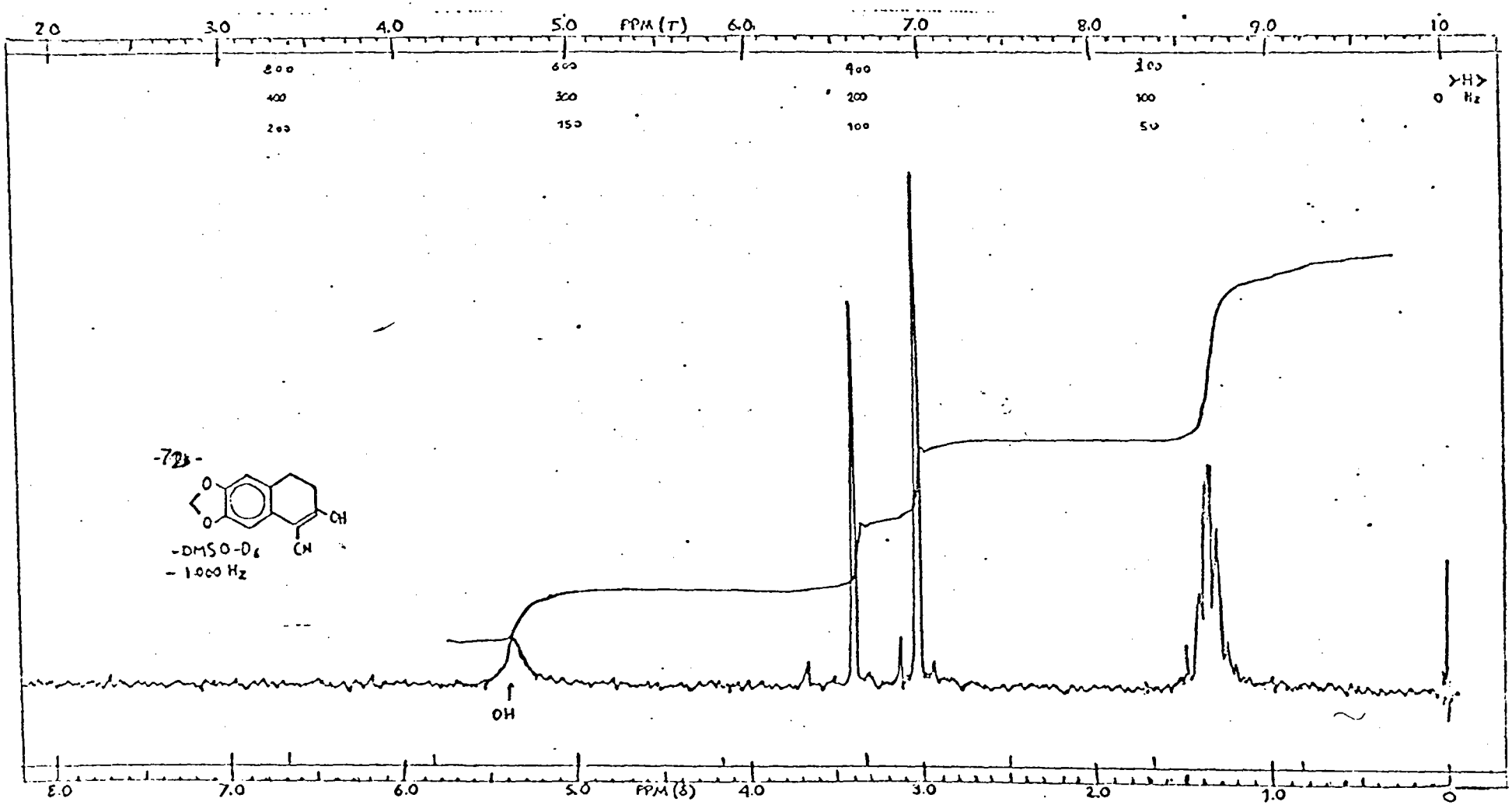
2 ème Spectre: cyano-I hydroxy-2 I-indène 94:

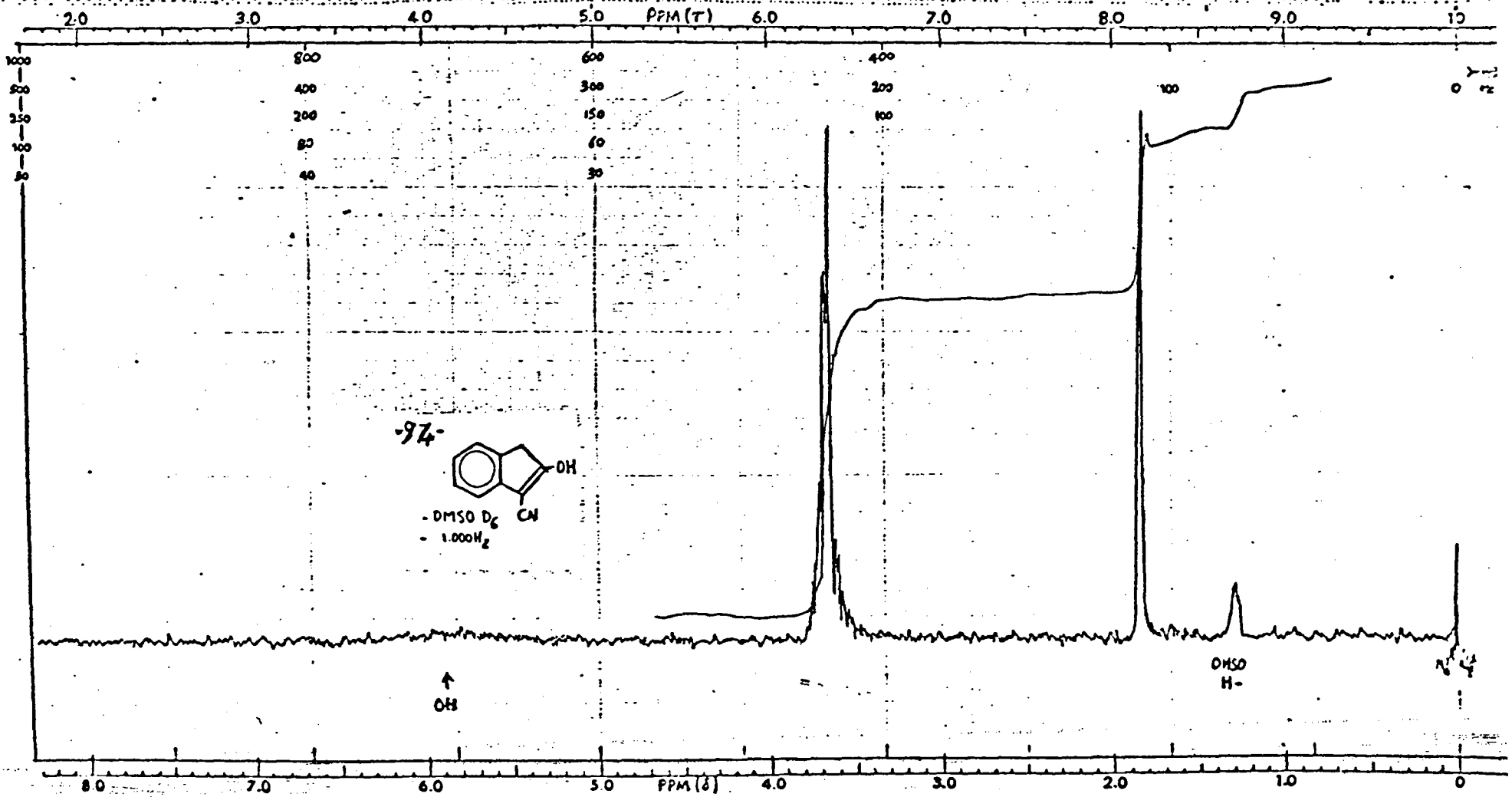
singulet	δ = 2,60 ppm	-	DMSO incomplètement deutéré
singulet	δ = 3,64 ppm	2 H	CH_2 du cycle
multiplet ABCD	δ = 7,30 ppm	4 H	H aromatiques
bosse étalée	δ =11,80 ppm	-	H énol (échange isotopique)

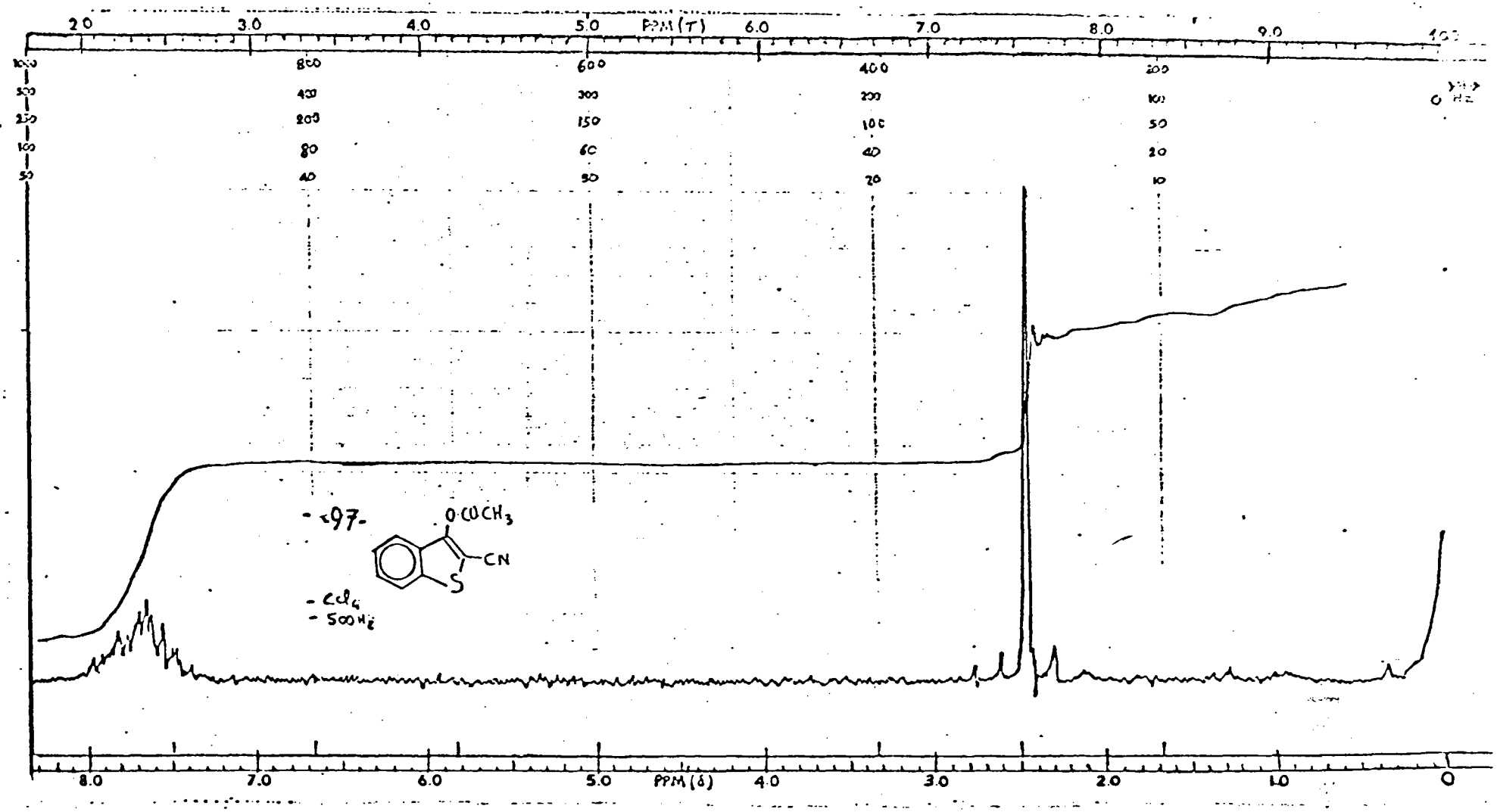
3 ème Spectre: cyano-2 acétoxy-3 thianaphtène 97:

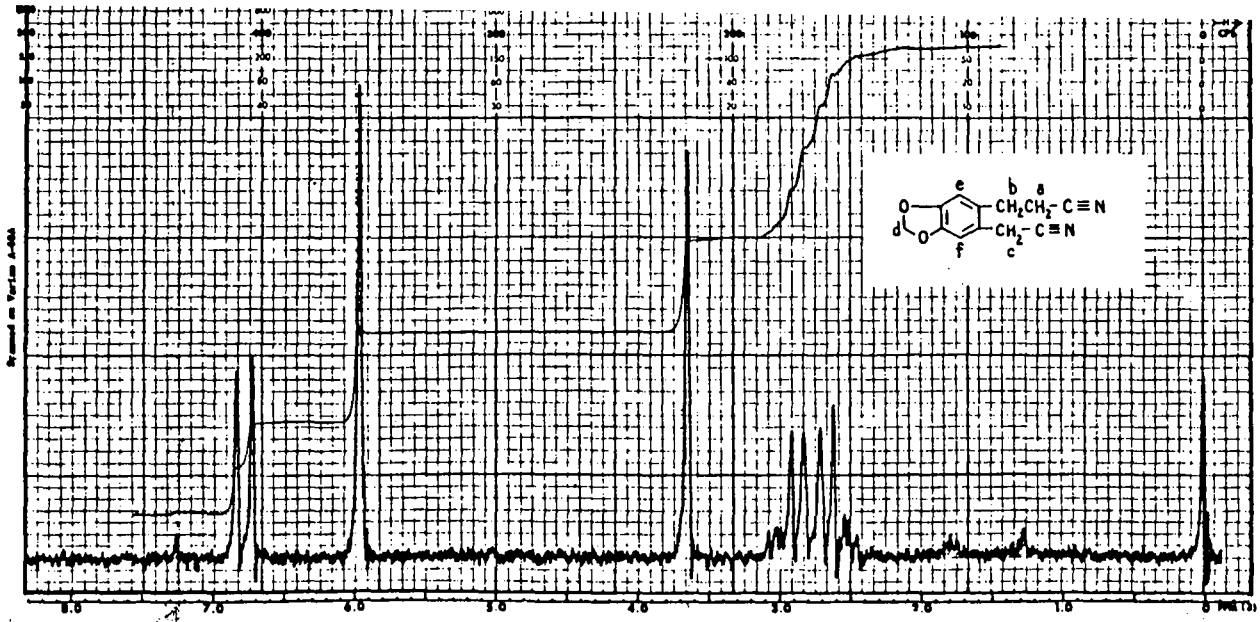
singulet	δ = 2,48 ppm	3 H	CH_3 acétate (noter les bandes de rotation parasites)
multiplet ABCD	δ = 7,65 ppm	4 H	H aromatiques

Les quatre autres spectres ont été enregistrés par les Laboratoires SADTLER, les déplacements chimiques sont explicités sur les figures ainsi que les conditions d'enregistrement.


2.0
3.0
4.0
5.0
FPM (τ)
6.0
7.0
8.0
9.0
10
800
400
200
600
300
150
400
200
100
100
50
>H>
0 Hz
-72b-
O
O
OH
CN
-DMSO-D6
- 1.000 Hz
OH
8.0
7.0
6.0
5.0
FPM (δ)
4.0
3.0
2.0
1.0
0


PPM (τ)
-94-
OH
CN
- DMSO D6
- 1.000Hz
OH
DMSO
H-
PPM (δ)


PPM (τ)
PPM (δ)
- 97 -
O·CO·CH3
CN
S
- CCl4
- 500 Hz



7741 M

2-(CYANOMETHYL)-4,5-(METHYLENEDIOXY)HYDROCINNAMONITRILE

$C_{12}H_{10}N_2O_2$ Mol. Wt. 214.23 M. P. 115°C

Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France

Filter bandwidth:	4	cps
Sweep time:	250	sec
Sweep width:	500	cps
Sweep offset:	-	cps
Spectrum amp:	63	
Integral amp:	80 (spec. amp. 6.3)	

Conc. 60mg/0.5ml $CDCl_3$

ASSIGNMENTS

a	2.62	h	
b	2.91	i	
c	3.64	j	
d	5.97	k	
e	6.71	l	
f	6.82	m	
g	1.28 imp.	n	

ACETIC ACID, ESTER WITH 8,9-DIHYDRO-6-HYDROXY-7H-CYCLOHEPTA[f]-1,3-BENZODIOXOLE-5-CARBONITRILE

$C_{15}H_{13}NO_4$ Mol. Wt. 271.28 M. P. 103°C

Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France

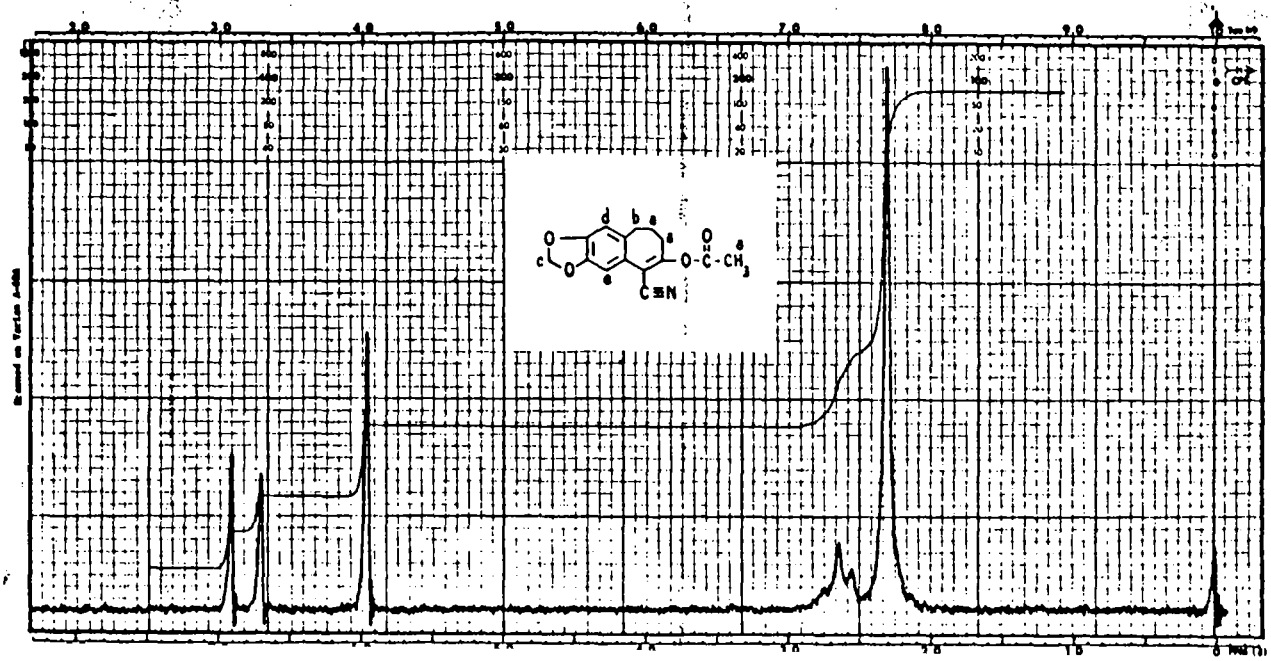
Filter bandwidth	4	cps
Sweep time:	250	sec
Sweep width:	500	cps
Sweep offset:	-	cps
Spectrum amp:	8	
Integral amp:	80 (spec. amp. 2.5)	

Conc. 60mg/0.5ml $CDCl_3$

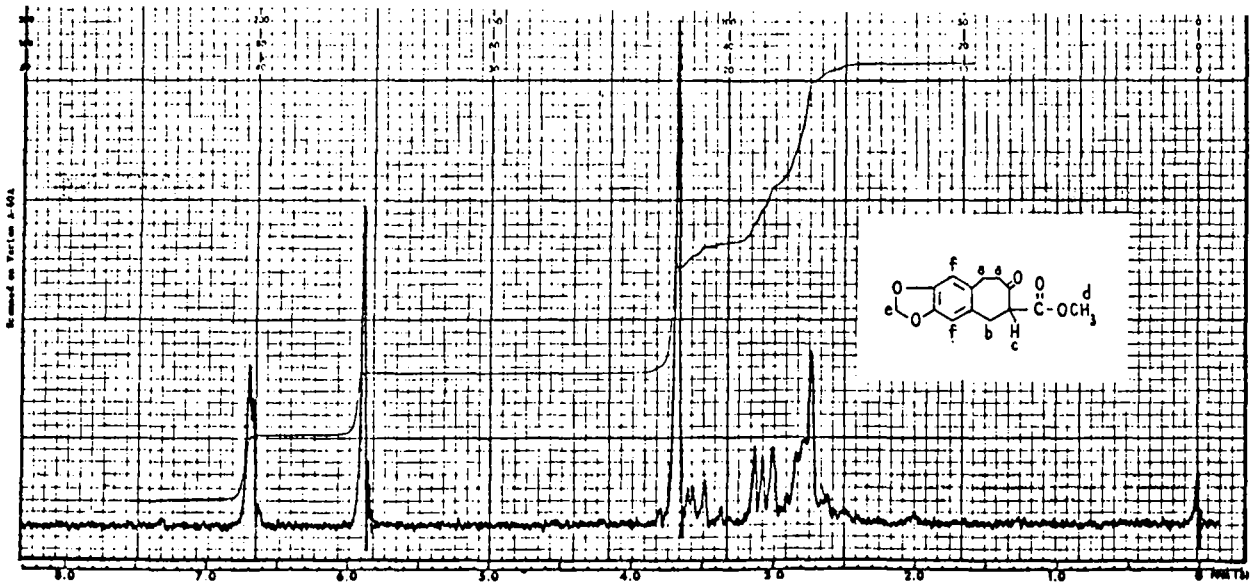
ASSIGNMENTS

a	2.30	h	
b	2.64	i	
c	5.97	j	
d	6.70	k	
e	6.91	l	
f		m	
g		n	

SADTLER RESEARCH LABORATORIES INC. ©1969 N.M.R.



7742 M



7743

7-OXO-6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-CYCLOHEPTA[f]-1,3-BENZODIOXOLE-6-CARBOXYLIC ACID, METHYL ESTER

$C_{14}H_{14}O_5$ Mol. Wt. 262.26 M. P. 115°C

Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France

			ASSIGNMENTS		
			a ca 2.75	h	
Filter bandwidth:	4	cps	b ca 3.08	i	
Sweep time:	250	sec	c 3.59	j	
Sweep width:	500	cps	d 3.69	k	
Sweep offset:	-	cps	e 5.90	l	
Spectrum amp:	12.5		f 6.70	m	
Integral amp:	80 (spec. amp. 3.2)		g	n	

Conc. 60mg/0.5ml $CDCl_3$

7,8-DIHYDRO-6-METHOXYNAPHTHO[2,3-d]-1,3-DIOXOLE-5-CARBONITRILE

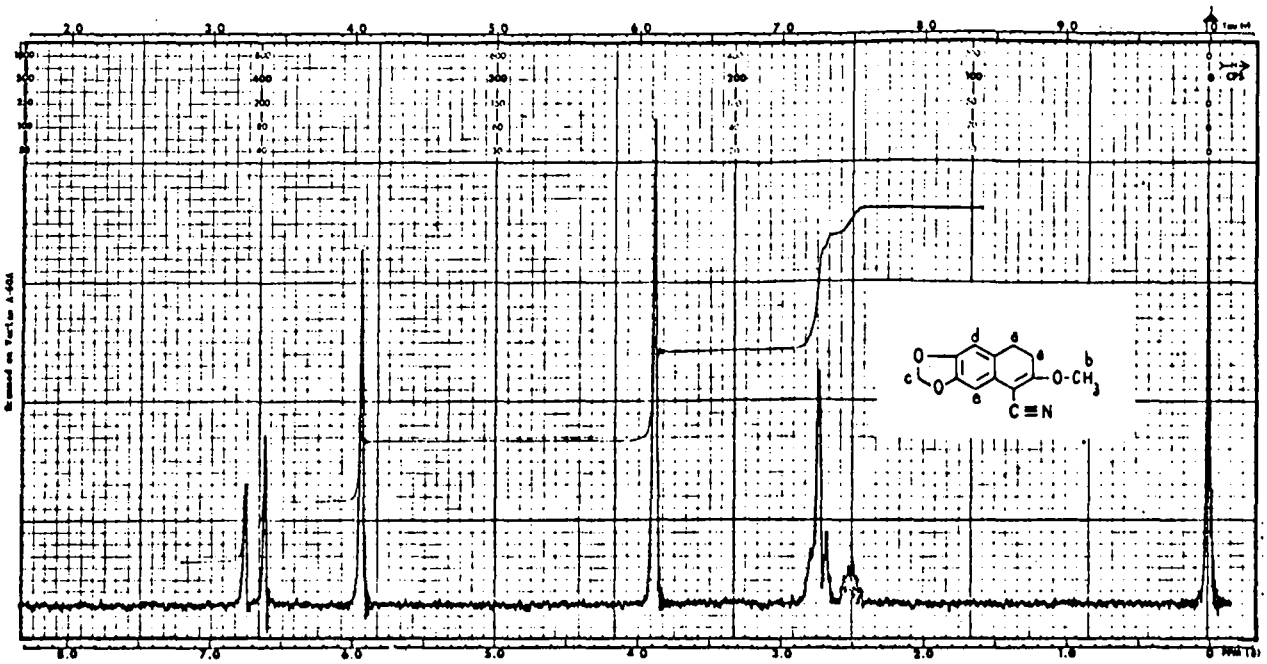
$C_{13}H_{11}NO_3$ Mol. Wt. 229.24 M. P. 158°C

Source: R. Dran & T. Prange, Lab. de Chimie Org. II, Paris, France

SADTLER RESEARCH LABORATORIES INC. ©1969 N.M.R.

			ASSIGNMENTS		
			a 2.73	h	
Filter bandwidth	4	cps	b 3.89	i	
Sweep time:	250	sec	c 5.93	j	
Sweep width:	500	cps	d 6.61 or e	k	
Sweep offset:	-	cps	e 6.76 or d	l	
Spectrum amp:	25		f 2.50 DMSO-D_5	m	
Integral amp:	80 (spec. amp. 12.5)		g	n	

Conc. 60mg/0.5ml Dimethyl sulfoxide-D_6



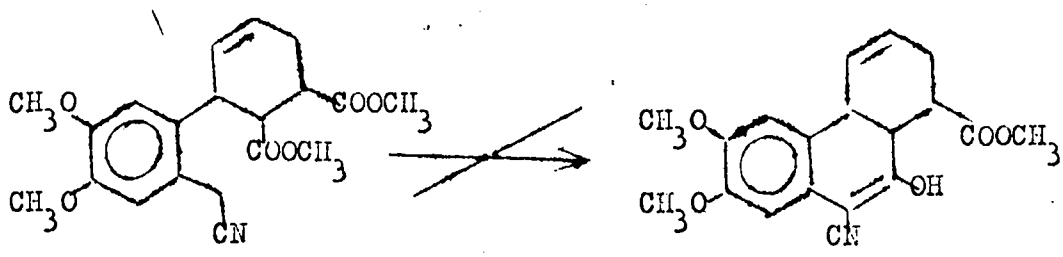
7744

F/ CYCLISATION EN SERIE BI-PHENYL ET TETRAHYDRO-PHTALIQUE:

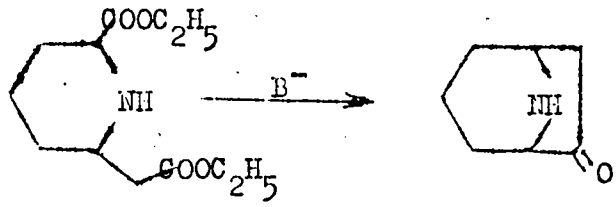
Les résultats obtenus en série aryl-aliphatique qui ont fait l'objet de la première partie de ce quatrième chapitre, n'ont pu être étendus en série bi-phényl et aux composés dérivants des acides tétrahydro-1,2,3,6 aryl-3 phtaliques.

Nous avons rencontré d'importantes difficultés dans la préparation des ester-nitriles de départ.

Bien que la réaction de cyclisation ait été tentée sur de faibles quantités de nitrile 30b et 30c, aucun produit de condensation attendu n'a été décelé:



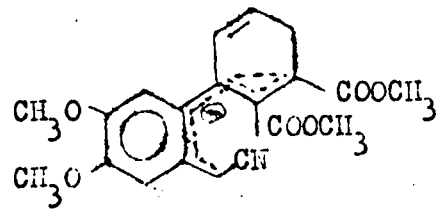
- Cet échec peut être interprété par un mauvais choix de la base employée, à la lumière des travaux de YANINA et col. (56) sur la carbéthoxy-2 carbéthoxyméthyl-6 pipéridine:



Si la base employée est l'éthylate de sodium ou l'amidure de sodium, aucune réaction n'est décelée, par contre, un rendement de 71 % est obtenu après hydrolyse si $B^- =$ EtOK (éthylate de potassium), le rôle secondaire que l'on prête au cation des bases fortes en réactions nucléophiles est ici démenti.

- Une résonance de l'anion possible entre les différents sites de la molécule est prévisible, elle conduirait alors à une sorte de "blocage" de la réaction au niveau de la formation du carbanion, empêchant toute évolution ultérieure dans le sens de la cyclisation.

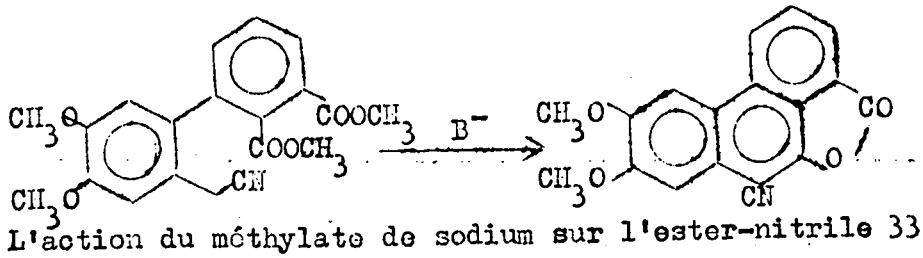
Une structure de type 84 avec délocalisation de la charge sur les carbones 1,2,3 du cyclohexène, aurait peu de chances d'évoluer favorablement par répulsion



électrostatique de la charge en α du nitrile.

- Il convient de signaler aussi l'influence de l'encombrement stérique dans la facilité d'élimination du proton mobile. Nous l'avons vu lors de la cyclisation du cyano-2 adipate d'éthyle (46,47), où le proton éliminé n'est pas le plus mobile, de par la faible densité électronique de son carbone porteur, mais le plus dégagé. Cette influence a été remarquée dans la littérature (57,58).

La difficulté de réaction rencontrée, du fait de la pluralité des sites nucléophiles, disparaît si l'on s'adresse aux di-ester-nitriles déshydrogénés 33 où les seuls H mobiles sont ceux disposés entre l'aryl et le nitrile:



L'action du méthylate de sodium sur l'ester-nitrile 33 conduit à un composé que nous avons déja isolé, comme produit secondaire de la cyanuration. Ceci confirme la structure lactone phénantrène-phénolique 34, précédemment évoquée lors de l'action nucléophile de l'ion CN^- en milieu DMSO.

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

(Bromométhyl-2 méthylènedioxy-4-5 phényl) acétate de méthyle. 42b:

(chlorométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl)acétonitrile. 68:

Ces deux composés sont préparés selon la méthode de STEVENS (9), le premier par action de HBr gazeux sur la lactone résultant de la chlorométhylation de l'acide homopipéronylique, suivi d'une estérification au diazométhane.

Le deuxième par déshydratation et halogénation simultanées de l'hydroxyméthyl-2 méthylènedioxy-4,5 acétamide:

On met à reflux dans un ballon rodé de 100 ml, 7 g d'amide, 40 ml de chloroformme, 11,5 ml de trichlorure de phosphore fraîchement distillé. Durée de réaction: trois heures. On verse sur de l'eau et épuise la colle formée par du chloroforme. La solution obtenue est séchée sur carbonate de sodium anhydre, et mise à sec après filtration. La colle restante est recristallisée dans un peu d'acétone.

m= 2g. F= 90° peu net.

(cyanométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl)acétate de méthyle. 61:

20 g d'ester bromométhylé 42 b sont chauffés à 90° pendant 1/2 heure avec 4 g de cyanure de sodium, dans 100 ml de DMSO. Après refroidissement, on verse sur de la glace, filtre le précipité et recristallise dans du méthanol.

F= 71°. Rdt= 75%.

Analyse: $C_{I2}H_{II}NO_4$. Calc% C=6I,78; H=4,76; N=6,0I.
Tr % C=6I,56; H=4,92; N=5,97.

cyanométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl-S-mercapto-acétate de méthyle. 64:

5 g de nitrile chlorométhylé 68 sont mis à reflux deux heures dans I00ml de benzène anhydre en présence d'un excès (7 g) de thio-acétate de méthyle sodé (il est préalablement préparé par action équimoléculaire du thioacétate de méthyle sur de la soude méthanolique N, suivie d'une évaporation à sec).

On extrait les produits minéraux à l'eau après refroidissement, lave et sèche la phase organique avant de l'évaporer: l'huile obtenue cristallise lentement. L'ester-nitrile soufré 64 est difficile à purifier, il est débarrassé de ses complexes soufrés par chromatographie sur alumine, éluant $CHCl_3$.

F= 49°. Etoiles incolores.

Analyse: $C_{I3}H_{I3}NO_4S$. Calc% C=55,90; H=4,70; N=5,02.
Tr % C=55,60; H=4,90; N=5,58.

cyanométhyl-2 méthylènedioxy-4,5 phényl-propionate de méthyle. 62:

L'estérification au diazométhane de l'acide-nitrile I7, préparé lors du deuxième chapitre, est rapide et quantitative, en solution éthérée ou benzénique. On recristallise dans un peu de méthanol.

F= 89°. Etoiles blanches.

Analyse: $C_{I3}H_{I3}NO_4$. Calc% C=63,I5; H=5,3I; N=5,67.
Tr % C=62,82; H=5,65; N=5,58.

o-cyanométhyl-carbométhoxyméthyl-benzène. 65:

L'isochromanone (I0 g) obtenue selon SWAN (59) est agitée dans de l'acide acétique sous courant de HBr sec. La solution noire obtenue après saturation est abandonnée 48 heures en réfrigérateur puis étendue d'eau. Après I0 heures, les cristaux formés sont filtrés, séchés sous vide:

F= I33°

L'estérification est conduite dans l'éther, par le diazométhane. L'ester bromométhylé est utilisé brut (huile noire).

7,2 g d'ester-bromométhylé ci-dessus sont agités avec I,5 g de cyanure de sodium dans 25 ml de diméthylsulfoxyde à 80°. Après un quart d'heure on refroidit, verse sur 50 g de glace pilée et extrait à l'éther. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, l'éther évaporé laisse une huile que l'on distille sous vide poussé.

$E_{0,07}$= I35/I40°. Le liquide incolore cristallise lentement au refroidissement: F= 38°.

Analyse: $C_{II}H_{II}NO_2$. Calc% C=69,85; H=5,62; N=7,40.
Tr % C=69,65; H=5,02; N=7,40.

S-cyanométhyl thiosalicylate de méthyle. 66:

Dans un tricol de 250 ml munit d'un agitateur et d'un reflux, on place: -3,26 g de soude en pastilles.
- 40 ml de méthanol anhydre.
- I7,I g d'ester méthylique de l'acide thiosalicylique.

Par l'intermédiaire d'une ampoule à brome, sous léger reflux, on ajoute 5,5 ml de chloroacétonitrile. Un précipité fin de chlorure de sodium se produit dès le contact, tandis que le mélange vire au jaune (réaction exothermique). Après un quart d'heure de reflux, on filtre à chaud: l'ester-nitrile soufré cristallise au refroidissement.

F= I24°. Aiguilles incolores/Méthanol.
Analyse: $C_{IO}H_9NO_2S$. Calc% C=57,95; H=4,39; N=6,76; S=I5,47. Tr % C=58,I3; H=4,22; N=6,92; S=I5,28.

CYCLISATIONS D'ESTER-NITRILES.

hydroxy-2 cyano-3 méthylènedioxy-5,6 indène: 7I:

cyano-I hydroxy-2 dihydro-3,4 méthylènedioxy-6,7 naphtalène: 72:

hydroxy-2 cyano-3 indène: 94:

cyano-2 hydroxy-3 thianaphtène: 93:

La méthode est identique pour ces quatre composés:

Un tricol munit d'un agitateur à palettes, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, est garni de 0,055 mole de méthylate de sodium (préparé directement dans le ballon, le méthanol étant chassé

sous vide) et 100 ml de benzène anhydre déthiophéné. Sous léger reflux (une tête de reflux type "écluse" est disposée entre le ballon et le réfrigérant) on introduit dans le ballon en une heure: 0,05 mole d'ester-nitrile dissous dans 150 ml de benzène anhydre. Un volumineux précipité d'énolate de sodium envahit peu à peu le milieu réactionnel.

Après complète introduction, on maintient une demi-heure à reflux avant de filtrer à chaud l'énolate de sodium. Il est lavé avec un peu d'éther anhydre, puis séché sous vide. Les cyano-énols sont obtenus en dissolvant les énolates dans de l'eau puis par addition d'acide chlorhydrique concentré, ils précipitent complètement.

On peut les recristalliser dans un mélange eau, acide acétique (40:60) ou xylène, acide acétique (80:20).

71: F= 257° (X= néant). Etoiles incolores.
Analyse: $C_{11}H_7NO_3$. Calc% C=65,68; H=3,51; N=6,96.
Tr % C=65,72; H=3,48; N=6,93.

72: F= 201° (X= CH_2). Prismes.
Analyse: $C_{12}H_9NO_3$. Calc% C=66,97; H=4,22; N=6,51.
Tr % C=66,98; H=4,41; N=6,72.

93: F= 181°/ Toluène. aiguilles. Très soluble éther.
Analyse: C_9H_5NOS. Calc% C=61,72; H=2,88; N=7,98; S=18,30. Tr % C=61,40; H=3,10; N=7,49; S=18,54.

94: F=177/178° (litt: 175°).
Analyse: $C_{10}H_7NO$: Calc% C=76,44; H=4,46; N=8,91.
Tr % C=76,04; H=4,45; N=8,85.

cyano-1 méthyl-1 méthylènedioxy-6,7 indanone-2. 70:

L'énolate de sodium (4 g) directement filtré du milieu réactionel, lors de la cyclisation, est reflué dans un mélange d'iodure de méthyle et de méthanol (1:1) de 25 ml, pendant sept heures. Après refroidissement, le contenu du ballon est versé sur de l'eau, extrait à l'éther, lavé et séché de manière habituelle. L'évaporation à sec de cette phase organique fournit une huile qui prend en masse au

refroidissement. La recristallisation est faite dans du méthanol.

F= 101°/Méthanol.

Analyse: $C_{13}H_{11}NO_3$. Calc% C=68,11; H=4,84; N=6,11.
Tr % C=67,99; H=5,19; N=6,01.

DNPH: F= 246° (déc.). Jaune vif.

Analyse: $C_{19}H_{15}N_5O_6$. Calc% N=17,24. Tr% N=17,56.

cyano-1 hydroxy-2 (méthylènedioxy-3',4' benzo)-6,7 cycloheptène; 73.

cyano-1 hydroxy-2 thia-4(méthylènedioxy-3',4'benzo)-6,7cycloheptène; 74.

L'appareil utilisé est celui décrit dans le texte. On y prépare 0,055 mole de méthylate de sodium.

150 ml de xylène anhydre sont directement distillés dans le réacteur (via la tubulure d'entré d'azote). Le reflux est établi sous courant d'azote et l'ester-nitrile (0,05 mole) dissoud dans 500 ml de xylène anhydre est lentement ajouté par l'ampoule à brome sur une période de 15-17 heures.

Après complète introduction, on maintient trois heures de plus à reflux avant de refroidir. La suite des opérations est identique aux cycles à 5 et 6 chaînons: soit filtration et hydrolyse séparée des énolates de sodium, soit hydrolyse directe par addition, dans le réacteur refroidi, de 50 ml d'acide acétique 10% et extraction du cyano-énol de la phase organique après séparation dans une ampoule à décanter, lavage, séchage et évaporation à sec.

La recristallisation est faite du xylène.

Rdt entre 60 et 65 %.

73: F= 137°.

Analyse: $C_{13}H_{11}NO_3$. Calc% C=68,11; H=4,84; N=6,12.
Tr % C=68,18; H=5,19; N=6,24.

74: F= 192°.

Analyse: $C_{12}H_9NO_3S$. Calc% C=58,29; H=3,67; N=5,67.
Tr % C=58,16; H=3,79; N=5,83.

DERIVES O-METHYLES.

Les cyano-énols, préalablement séchés sous vide, sont finement broyés et ajoutés en poudre à une solution de diazométhane calculée en large excès dans de l'éther. Un abondant dégagement d'azote se produit. L'éther est évaporé après 5 minutes de repos, les dérivés O-méthylés sont recristallisés dans le méthanol.

79: (X= néant)

F= I63°.

Analyse: $C_{I2}H_9NO_3$. Calc% C=66,97; H=4,22; N=6,52.
Tr % C=67,26; H=4,5I; N=6,59.

80: (X= CH_2)

F= I58/I59°.

Analyse: $C_{I3}H_{II}NO_3$. Calc% C=68,II; H=4,84; N=6,II.
Tr % C=67,99; H=5,I9; N=6,I2.

8I: (X=CH_2-CH_2)

F= I27°.

Analyse $C_{I4}H_{I3}NO_3$. Calc% C=69,II; H=5,39; N=5,75.
Tr % C=68,87; H=5,63; N=6,04.

82: (X= CH_2-S)

F= I50°.

Analyse: $C_{I3}H_{II}NO_3S$. Calc% C=59,74; H=4,25; N=5,36.
Tr % C=59,97; H=4,34; N=5,22.

96:

F = 84°.

Analyse: $C_{I0}H_7NOS$. Calc% C=63,45; H=3,73; N=7,40; S=I6,95.
Tr % C=63,25; H=4,0I; N=7,46; S=I6,26.

DERIVES O-ACETYLES.

On dissous 500 mg d'énol à chaud dans I0 ml d'anhydride acétique. Après un quart d'heure à reflux, on refroidit, chasse la majeur partie du liquide sous vide: l'acétate d'énol cristallise.

On peut recristalliser dans du benzène.

75: (X= néant) F= I80°. Paillettes incolores.

Analyse: $C_{I3}H_9NO_4$. Calc% C=64,I9; H=3,73; N=5,76.
Tr % C=63,89; H=3,68; N=5,9I.

76:

F= 99°/ Anhydride acétique. Etoiles.(X=CH_2)

Analyse: $C_{I4}H_{II}NO_4$. Calc% C=65,37; H=4,3I; N=5,45.

Tr % C=65,02; H=4,68; N=5,43.

77:

F= I03°/Benzène. (X= CH_2-CH_2)

Analyse: $C_{I5}H_{I3}NO_4$. Calc% C=66,42; H=4,84; N=5,I7.

Tr % C=65,82; H=5,02; N=5,25.

78:

F= I33/I34°./xylène. (X= CH_2-S)

Analyse: $C_{I4}H_{II}NO_4S$. Calc% C=58,I2; H=3,84; N=4,85; S=II,08.

Tr % C=57,79; H=3,94; N= , 4; S=II,23.

99:

F= 98°/éther,éther de pétrole.

Analyse: $C_{I2}H_9NO_2$. Calc% C=72,37; H=4,52; N=7,03.

Tr % C=7I,85; H=5,09; N=7,I7.

Dérivé mésylé du cyano-2 hydroxy-3 thianaphtène; 98:

0,5 g de cyano-énol 93 est agité dans un mélange de IO ml de pyridine et de 3 ml de méthanesulfochlorure (chlorure de mésyle), à froid (0°). Après une heure de contact, le mélange est versé sur de la glace et extrait à l'éther. La phase éthérée après lavage à l'eau et séchage, est évaporée à sec. L'huile restante cristallise rapidement.

F= I2I°/Ether.

Analyse: $C_{IO}H_7NO_3S_2$. Calc% C=47,4I; H=2,79; N=5,58; S=25,30.

Tr % C=47,4I; H=2,98; N=5,63; S=25,28.

Hydroxy-2 cyano-I méthylènedioxy-6,7 naphtalène; 9I:

La déshydrogénation de 72 est conduite dans 50 ml de xylène ou de mésitylène par I g de charbon palladié à IO% (sur IO g de produit), sous courant d'azote pour entrainer l'hydrogène formé, à reflux pendant sept-huit heures.

On filtre rapidement à chaud. Du filtrat jaune, le naphtol attendu cristallise en étoiles.

F= 2I4°/Xylène. Etoiles jaunes.

Analyse $C_{I2}H_7NO_3$. Calc% C=67,60; H=3,32; N=6,56.

Tr % C=67,28; H=3,6I; N=6,74.

Acétate du cyano-I hydroxy-2 méthylènedioxy-6,7 naphtalène: 92:

Il est accessible de deux manières, soit par déshydrogénation de l'ester d'énol 76, soit par acétylation à l'anhydride acétique du naphtol 9I.

Dans les deux cas, on obtient le même produit:

F= I59°/ Aiguilles blanches.

Analyse: $C_{I4}H_9NO_4$. Calc% C=65,89; H=3,56; N=5,49.
Tr % C=66,05; H=3,5I; N=5,65.

CONCLUSION

Au cours de ce travail nous avons étudié la réaction de DIECKMAN appliquée à une série de di-esters et surtout d'ester-nitriles en série méthylènedioxy-benzo. substituée.

Cette réaction a nécessité la mise au point d'une autre réaction, la chlorométhylation des acides phényl-acétiques, phényl-propioniques, di-acides tétrahydrophtaliques aryl-3 et di-acides aryl-3 phtaliques.

Les composés cycliques préparés sont étudiés du point de vue tautomérie céto-énoliquo.

Nous avons précisé que dans un composé susceptible d'être énolisé, la forme énol est favorisée par trois facteurs:

- Présence d'un Aryl en α de l'H mobile.
- Présence d'un carbonyle en α de l'OH énol à former, (stabilisation par chélation)
- Inclusion de la liaison éthylénique énol dans un cycle à cinq ou six chaînons.

L'additivité de ces facteurs peut conduire à l'énolisation totale d'une cétone.

Nous montrons par des méthodes physiques et chimiques que la plus part de nos composés se présentent sous forme 100% énol, à l'état cristallisé et en solution.

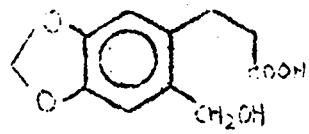
Nous précisons que les propriétés chimiques de ces énol-nitriles obtenus sont celles d'acides carboxyliques particuliers.

L'extention en série tétrahydrophtalique n'a pu être réalisée, les causes en sont discutées.

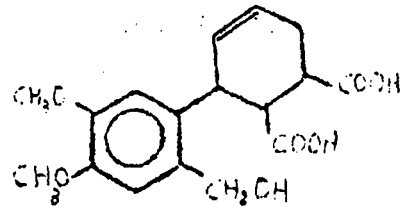
Les études physiques ont été faites dans les divers domaines disponibles à l'organicien: R.M.N., U.V. et I.R.

Enfin plus de IOO composés non décrits dans la littérature ont été préparés, les essais pharmacologiques ont été faits systématiquement sur tous les produits par les labo atoires BRISTOL-USA.

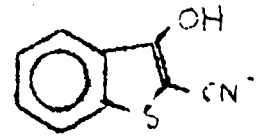
Seuls trois d'entre eux ont révélé une légère activité, antifertilisante pour l'acide-alcool I4, anti-inflammatoire pour le di-acide-alcool 28 et antiseptique pour le cyano-énol soufré 93:



I4



28



93

Malheureusement, les activités étant trop faibles, les tests ont été interrompus.

B I B L I O G R A P H I E

(I) L.F. FIESER & R.B. HERSBERG J. amer. chem. Soc. (I939) I272.

(2) ROBINSON & CROWLEY J. chem. Soc. (I938) 2003.

(3) W. DIECKMAN Ann. chem. (I9I0) 27.

(4) H. RAPOPORT & E. CAMPION J. amer. chem. Soc. (I95I) 2240.

(5) H. PLIENINGER & W. MULLER Ber. (I960) 2029.

(6) W. COCKER, B.E. CROSS & J. Mc CORMICK J. chem. Soc. (I945) II82.

(7) A.H. COOK & K.J. REED J. chem. Soc. (I945) 399.

(8) P. GRAPHEN, H.J. KABBE, O. ROSS, G.D. DIANA, TSUNG TEE LEE & R.B. TURNER J. amer. chem. Soc. (I968) 6I3I.

(9) T.S. STEVENS J. chem. Soc. (I927) I79.

(I0) L. FRIEDMAN & T.S. SHECHTER J. org. chem. (I960) 877.

(II) Organic synthese, trad. Fr., Masson édit. Vol 2 (I949) 552.

(I2) G.M. ROBINSON & R. ROBINSON J. chem. Soc. (I9I4) I463.

(I3) R. ARNOLD & E.C. COYNER J. amer. chem. Soc. (I944) I542.

(I4) R. QUELET, R. DRAN & G. LUKACS C.R. Acad. Sci. (I964) I826.

(I5) R. DRAN & T. PRANGE C.R. Acad. Sci. (I966) 492.

(I6) W.F. BARTHEL & B.H. ALEXANDER U.S. Dept. Agr. Research Serv. entomol. A.R.S. (I957) 33.

(17) R. QUELET, R. DRAN & G. LUKACS C. R. Acad. Sci. (1964) 2590.

(18) R.B. HAWORTH, W.H. PERKIN & J. RANKIN J. chem. Soc. (1924) 2727.

(19) R. HUISGEN, G. SEIDL & I. WIMMER Ann. chem. (1964) 21.

(20) G. VAVON & O. BOLLE C.R. Acad. Sci (1937) 1826.

(21) KING J. chem. Soc. (1942) 726.

(22) DENIVELLE & FELTENSTEIN Bull. Soc. chim. (1957) 630.

(23) G. VAVON, O. BOLLE & CALIN Bull. Soc. chim. (1939) 1025.

(24) A.A. AROYAN Izv. akad. Nauk. Arm. RSS Kim. Nauki (1962) 157.

(65) E. LALLOUZ Thèse d'université Paris (1966).

(26) BUEHLER, KIRCHNER & BIEBEL organic syntheses (1940) 20 59.

(27) R. QUELET, R. DRAN & M. LECOQ C.R. Acad. Sci. (1960) 2727.

(28) R. DELABY, G. TSATSAS & X. LUSINCHI C.R. Acad. Sci. (1956) 2644.

(29) M. JULIA Bull. Soc. chim. (1953) 640.

(30) K. KITSON & M. GRIFFITH Analyt. chem. (1952) 334.

(31) L.F. FIESER & M.D. GOATS J. amer. chem. Soc. (1940) 2339.

(32) E. LALLOUZ Thèse d'université, Paris (1966) 20.

(33) Infra Red Absorption Spectroscopy, KOJI NAKANISHI (1962) 46, Holden Day inc. Edit.

(34) Organic Synthese, Volume collectif n°2, Trad. Fr., (1949) 276 Masson édit.

(35) R. DRAN & T. PRANGE Bull. Soc. chim. (1967) 4469.

(36) J.P. PICAVET, Laboratoire de chimie organique II, Fac. Sci. LILLE, (1969) Résultats non publiés.

(37) L.J. BELLAMY & L. BEECHER J. chem. Soc. (1954) 4487.

(38) N.J. LEONARD, H.S. GUTOWSKY, W.J. MIDDLETON & E.M. PETERSON, J. amer. chem. Soc. (1952) 4070.

(39) E. MULLER & W. JANKE Z. Electrochem. (1939) 380.

(40) L.N. FERGUSON, The modern structure theory of organic chemistry (1964) 373, Prentice Hall éditeur.

(41) T.A. GEISMAN, Principles of organic chemistry (2nd edition) W.H. Freeman éditeur, p. 350.

(42) K. SATO, S. SUSUKI & Y. KOJIMA J. org. chem. (1967) 340.

(43) R. QUELET, R. DRAN & G. LUKACS C.R. Acad. Sci. (1964) 590.

(44) R. DRAN & T. PRANGE Bull. Soc. chim. (1967) 4472.

(45) STEPANOV & JODKO Ukr. Kim. Zh. (1957) 23 489.

(46) A.D. MITCHELL & J.F. THORPE J. chem. Soc. (1910) 1002.

(47) A.D. MITCHELL & J.F. THORPE J. chem. Soc. (1910) 2261.

(48) R.E. KITSON & N.E. GRIFFITH Anal. chem. (1952) 334.

(49) J. MITCHELL Organic Analysis, Vol. N°I (2nd edition) (1961) 209 Interscienceo éditeurs.

(50) F. ARNDT, H. SCHOLZ & E. FROBEL Ann. chem. (1935) 105.

(51) R. BRYANT & D.C. HASLAM J. chem. Soc. (1965) 2361.

(52) C.W. MOTH, DO STEINNEGER & Z. PAPANASTASSIOU J. amer. chem. Soc. (1955) 1006.

(53) L.A. FLEXER, L.P. HAMMET & A. DINGWALL J. amer. chem. Soc. (1935) 3103.

(54) C.N.R. RAO, UV & Visible spectroscopy & chemical application (1961) 76 Butterworths édit.

(55) J.D. ROBERTS, NMR applications to organic chemistry (1959) 49 Mac Graw Hill édit. N.Y.

(56) YANINA & RUBSTOV J. gen. chem. USSR (Trad. angl.) (1959) 485.

(57) N.S. VUL'FSON & V.I. ZARETSKII Zhur. obstichei kim. (1958) 388.

(58) N.S. VUL'FSON & V.I. ZARETSKII Zhur. obstichei Kim. (I958) 369.

(59) G.A. SWAN J. chem. Soc. (I949) I720.

(60) R. ADAMS & W.E. BACHMANN, organic reaction, Vol. I, (I942) 249 J. WILEY édit.

(6I) H. RAPOPORT & J.E. CAMPION J. amer. chem. Soc. (I95I) 2239.

(62) I.R. Absorption spectroscopy, KOJI NAKANISHI (I962) 45, Holden-day édit.

(63) J. COLONGE & E. GRIMAUD bull. Soc. chim. (I95I) 859.

(64) G. STORK J. amer. chem. Soc. (I947) 2938.

(65) Organic synthese, Col. Vol. 3, p- 300

(66) G.A. PAGE & D.S. TARBELL J. amer. chem. Soc (I953) 2055.

(67) TITLEY J. chem. Soc. (I928) 257I.

(68) W. DIECKMAN Ber. (I922) 55, 2470.

(69) J. PERKIN & TITLEY J. chem.Soc. (I922) I562.

(70) W. CARRICK & A. FRY J. amer. chem. Soc. (I955) 438I.

(7I) CHATTERJEE & BHALLACHARYYA , J. india chem. Soc. (I958) 39I.

(72) W.S. JOHNSON, B. BANNISTER & R. PAPPO, J. amer. chem. Soc. (I956) 633I.

(73) W.S. JOHNSON, B. BANNISTER, R. PAPPO & J.E. PIKE, J. amer. chem. Soc. (I956) 6354.

(74) W.S. JOHNSON, B. BANNISTER, R. PAPPO & J.E. PIKE, J. amer. chem. Soc. (I955) 8I7.

(75) R. KOBLER, L. GOODMAN, J. de GRAW & R.B. BAKER, J. amer. chem. Soc. (I958) 5780.

(76) N. HURION-BEAUGEARD & J. MATTI, Bull. Soc. chim. (I956) I6I4.

(77) BREHEM & LEVENSON, J. amer. chem. Soc. (1954) 5389.

(78) E. FEHNEL & M. CARMACK, J. amer. chem. Soc. (1948) 1814.

(79) B. ASTILL & W. BOEKELHEIDE, J. amer. chem. Soc. (1955) 4081.

(80) MOCK & RICHARDS, J. org. chem. (1962) 4050.

(81) LEONARD, SWANN & FIGUERAS, J. amer. chem. Soc. (1952) 4620.

(82) HILTON, O'DONNEL, REED, ROBERTSON & RUSBY, J. chem. Soc. (1936) 423.

(83) A. ROBERTSON & G. RUSBY, J. chem. Soc. (1936) 212.

(84) R. O'DONNEL, F. REED & A. ROBERTSON, J. chem. Soc. (1936) 419.

(85) VUL'FSON & PODREZOVA, J. gen. chem. USSR (trad. angl.) (1962) 32, 2968.

(86) LUTRINGHAUS & PRINZBACH, Ann. (1959) 79.

(87) M.F. RUASSE-TOURE, Thèse de doctorat d'état (1965), Paris, 521.

(88) R. ADAMS, R. FUSON, C.H. Mc KEEVER, organic reactions, Vol I, (1942) 63, J. Wiley & Sns édit.

(89) J.P. PICAVET, Lab. chim. Org. II, ANNAPES (1969), résultat non publié.

(90) Catalogue général de spectres RMN (1969), Sadtler Research Lab. USA.

(91) R.B. WOODWARD, F. SANDHEIMER, D. TAUB, K. HEUSLER & W.M. Mc LAMORE, J. chem. Soc. (1952) 4245.

(92) R. ADAMS, W.E. BACHMAN & W.H. STRUVE, Organic reactions, Vol.I, (1942) 49, J. Wiley & Sns édit.

(93) HERZBERG & REID, Discuss. Faraday Soc. (1950) 9, 92.

(94) M.E. KUCHNE, J. amer. chem. Soc. (1959) 5401.

(95) P. RUSSEL & J. MENTHA, J. amer. chem. Soc. (I955) 4245.

(96) P. RUSSEL & J. MENTHA, J. amer. chem. Soc. (I952) 2654.

(97) NMR catalogue VARIAN, Vol I & 2, Société Varian édit.

(98) O. RIOBE, G. LE GUILLANTON & M. LAMANT, Compt. rend. acad. sci. (I959) 37I4.

(99) F. SALMON-LEGAGNEUR, C. NEVEU & E. MARCHAND, bull. Soc. chim. (I968) 2600.

BIBLIOTHEQUE INTERUNIVERSITAIRE
SECTION DE SCIENCES
LILLE