

50376
1970
181

50376
1970
181

UNIVERSITE DE LILLE - FACULTE DES SCIENCES

THESE

présentée à la
FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE LILLE
pour obtenir
le titre de " DOCTEUR TROISIEME CYCLE "



Guy MABILLE

Préparation et Transformation .
de
Dérivés de Chlorométhylation
d'acides méthoxy phényl alcanoniques

membres du jury : M. Ch. GLACET, Président
M. J. LANDAIS, Examineur
M. Ch. LESPAGNOL, Rapporteur
M. D. COUTURIER

Soutenue le :

*J'aurais voulu que Madame R. DRAN qui m'a guidé
et encouragé dans la réalisation de ce travail trouve ici
l'expression de ma profonde reconnaissance.*

*Que cet exposé soit l'humble hommage d'un élève
à son dévoué Professeur.*

Je remercie Monsieur A. LESPAGNOL, Professeur à la Faculté de Pharmacie de LILLE qui m'a accueilli dans son laboratoire, encouragé dans mes recherches et permis de poursuivre mes études.

Je remercie tout particulièrement Monsieur Ch. GLACET, Professeur à la Faculté des Sciences de LILLE pour le soutien qu'il a bien voulu m'apporter afin que je continue mes recherches.

Qu'il soit assuré de ma profonde reconnaissance pour avoir accepté de présider ce Jury.

Je remercie Monsieur J. LANDAIS, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de LILLE, qui a bien voulu accepter de juger ce travail. Je le prie de trouver ici l'expression de mes profonds remerciements.

Je remercie également Monsieur Ch. LESPAGNOL, Professeur à la Faculté de Pharmacie de LILLE, qui m'a aidé et soutenu dans cette étude.

Je tiens à exprimer mes remerciements à Monsieur D. COUTURIER, Maître Assistant à la Faculté des Sciences, pour les conseils éclairés dont il m'a fait part dans mon travail.

Que tous soient assurés de mon profond respect. Je leur exprime toute ma gratitude.

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

Dans le cadre d'une série d'études relatives à la chlorométhylation d'acides arylaliphatiques substitués, poursuivies au laboratoire sous la direction de Madame le Professeur R. DRAN, nous avons appliqué la réaction de chlorométhylation à des acides méthoxy phényl alcanoniques à structure phényl acétique et phényl propanoïque.

Si jusqu'à présent les séries homologues n'avaient donné naissance qu'à des dérivés monochlorométhylés, nous avons pu en ce qui nous concerne synthétiser des dérivés dichlorométhylés dont la transformation nous a permis d'accéder à des dérivés polycycliques.

Nous avons divisé l'exposé de notre travail en quatre parties :

Dans un premier chapitre nous envisagerons la préparation de ces acides méthoxy phényl alcanoniques, ainsi que leur chlorométhylation.

Dans un second chapitre, nous décrirons divers produits dérivés de la fonction chlorométhyle.

Dans un troisième chapitre, nous rapporterons la mise en oeuvre, sur divers composés obtenus, de réactions de cyclisation monomoléculaire selon DIECKMANN et par utilisation de la réaction de PREY.

En fin dans une quatrième partie, nous étudierons l'un des dinitriles que nous avons préparé sous l'angle des différences de réactivité des deux groupements cyanés.

C H A P I T R E I

SYNTHESE D'ACIDES METHOXY PHENYL ALCANOIQUES

CHLOROMETHYLATION DE CES ACIDES

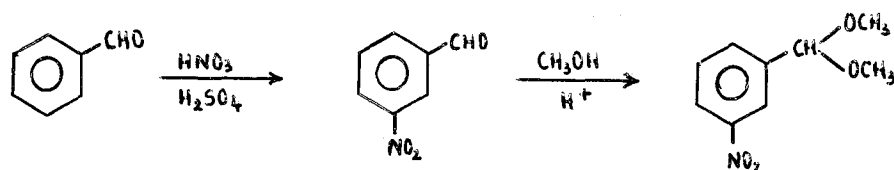
==:~:~:~:~:~:==

I - SYNTHESE D'ACIDES METHOXY PHENYL ALCANOÏQUES.

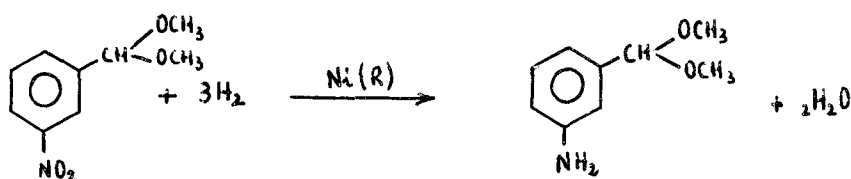
L'acide méthoxy-4 phényl β propanoïque a été préparé à partir du p-méthoxybenzaldéhyde, produit commercial. L'acide méthoxy-3 phényl β propanoïque ainsi que l'acide méthoxy-3 phényl acétique ont été obtenus à partir du m-méthoxybenzaldéhyde que nous avons synthétisé.

Préparation du m-méthoxybenzaldéhyde.

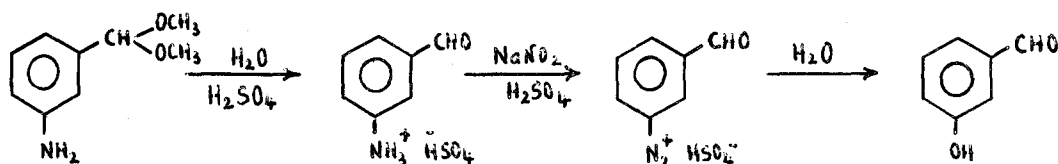
Suivant les indications de la littérature, nous avons procédé à la transformation de l'aldéhyde benzoïque en m-nitrobenzaldéhyde diméthylacétal selon le schéma réactionnel suivant (1) :



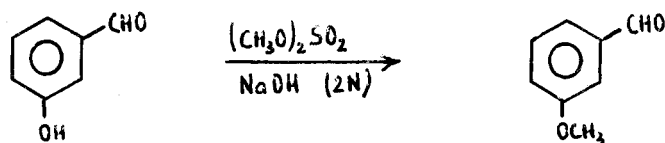
Dans une seconde étape nous effectuons une hydrogénation catalytique sous pression du dérivé nitré obtenu (2).



Enfin nous parvenons à la m-hydroxybenzaldéhyde par transformation de l'amine en sulfate de diazonium et hydrolyse de ce dernier (3)

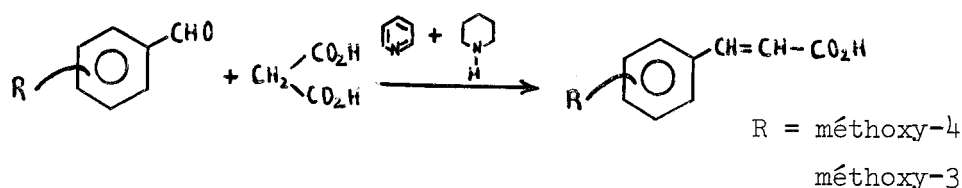


Puis par action du sulfate de méthyle en milieu alcalin, nous aboutissons au m-méthoxybenzaldéhyde avec un rendement de 30 % par rapport à l'aldéhyde benzoïque de départ comme l'indique la littérature.

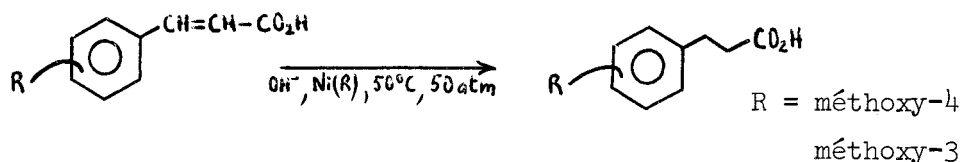


Préparation d'acides (méthoxy phényl) β propanoïques.

Ces acides sont obtenus à partir des aldéhydes correspondants en effectuant dans un premier temps une réaction de Knoevenagel en présence d'acide malonique (4).



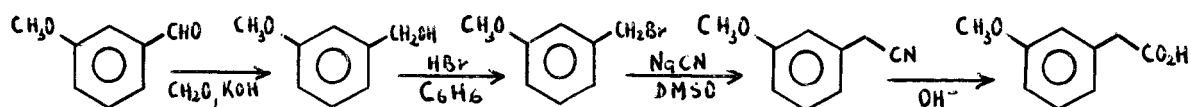
Ensuite une hydrogénation sous pression en milieu alcalin en présence de Ni de Raney (5) nous permet de passer de ces acides cinnamiques aux acides propanoïques suivants :



Préparation de l'acide méthoxy-3 phényl acétique.

Deux méthodes ont été envisagées :

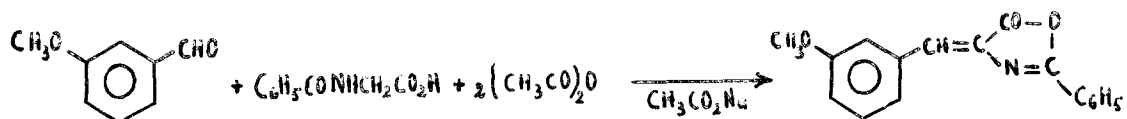
- La première, faisant intervenir une réaction de Canizzaro mixte (6) entre le méthoxy-3 benzaldéhyde et le formol, une bromation (7), une cyanuration (8), puis une hydrolyse en milieu alcalin, nous a permis d'obtenir cet acide avec un rendement ne dépassant pas 20 % par rapport à l'aldéhyde de départ.



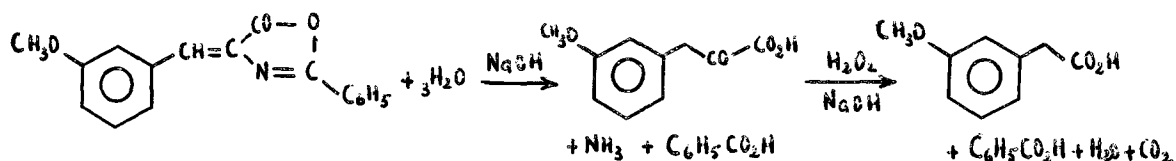
- La seconde méthode, variante de celle de PSCHORR (9) nous a permis d'accéder à l'acide méthoxy-3 phényl acétique avec un rendement

de 40 %.

Dans une première étape nous formons une azalactone par action de l'acide hippurique sur le m-anisalaldéhyde (10).

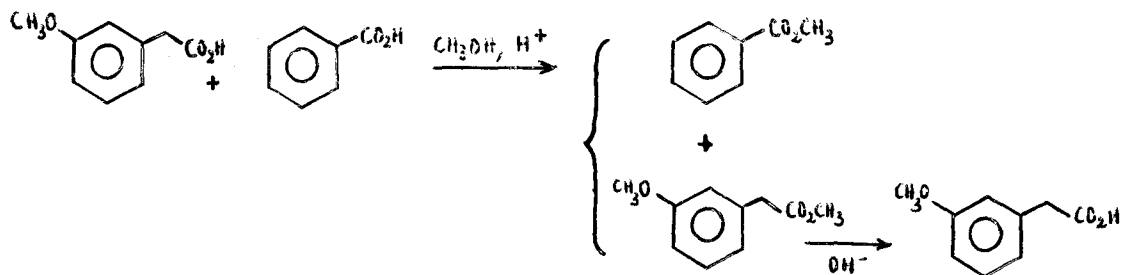


Ensuite cette azalactone est hydrolysée en milieu alcalin pour former un mélange d'acide méthoxy-3 phényl pyruvique et d'acide benzoïque. L'oxydation par l'eau oxygénée donne naissance à l'acide méthoxy-3 phényl acétique contenant l'acide benzoïque résiduel (11).



La séparation de ces deux acides n'est efficace que sous forme d'ester.

Par hydrolyse basique l'ester méthylique de l'acide méthoxy-3 phényl acétique est finalement transformé en acide correspondant.



II - CHLOROMETHYLATION DES ACIDES ARYL-ALKYL SUBSTITUES.

La chlorométhylation dont les premiers essais datent de 1898 par GRASSI et MASELLI (12) reste encore actuellement le procédé d'halométhylation des systèmes aromatiques le plus utilisé.

Qu'il s'agisse de l'action du mélange le plus simple, acide chlorhydrique, formol en présence ou non d'un catalyseur, de l'emploi d'ethers chlorométhyliques, du polyoxyméthylène au lieu d'une solution de formol, on trouve décrites de nombreuses méthodes de chlorométhylation parmi lesquelles nous avons retenu tout particulièrement deux d'entre elles, celle de VAVON (13) et celle de BRAUN-NELLES (14) pour leur efficacité sur les acides que nous engageons dans ce type de réaction.

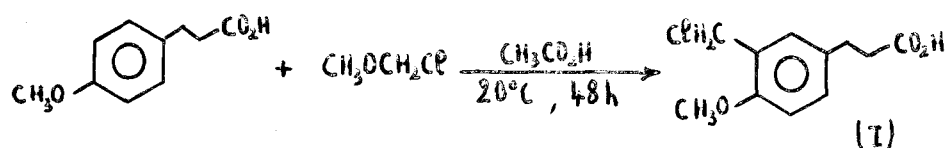
Récemment la chlorométhylation des acides phényl β propanoïques substitués a été utilisée en vue de créer divers systèmes polycycliques (15) : dans la mesure où l'on obtient un groupe chlorométhyle situé en ortho de la chaîne propanoïque, il est alors possible d'accéder à des dérivés de la β tétralone et du β naphtol.

Dans l'étude que nous envisageons personnellement l'éventuelle fixation d'un groupement chlorométhyle en ortho de la chaîne acide devait être considérée comme plus particulièrement intéressante.

Chlorométhylation de l'acide (méthoxy-4 phényl) β pronanoïque.

La première méthode qui fut envisagée pour chlorométyler cet acide a été celle de VAVON (13) : il suffit d'abandonner 48 h à température ambiante l'acide en présence d'éther chlorométhylque et d'acide acétique.

La réaction s'effectue avec un rendement de 60 %.



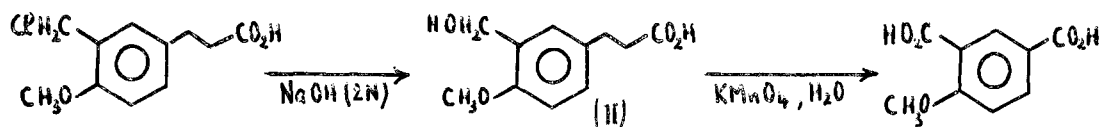
Les tentatives de dosage de la fonction acide en milieu hydroalcoolique ou en milieu alcoolique ont échoué. Ceci s'explique par la grande mobilité du chlore benzylique qui réagit en milieu aqueux.

Nous avons donc mis à profit la mobilité de ce chlore pour effectuer un dosage par le nitrate d'Ag qui confirme les résultats obtenus par la microanalyse.

En ce qui concerne la structure de cet acide chlorométhylé, il paraissait à priori vraisemblable, en fonction des effets donneurs différents du groupement méthoxy et de la chaîne acide, que le groupe chlorométhyle vienne se fixer en ortho du substituant méthoxy.

La position de ce groupement chlorométhyle ne pouvant être déterminée par R.M.N, nous avons donc oxydé cette molécule en vue d'aboutir à un diacide dont les caractéristiques nous seraient données par la littérature.

Le schéma réactionnel utilisé a été le suivant :



Les dosages effectués en milieu hydro-alcoolique et la microanalyse confirment qu'il s'agit d'un acide phtalique. Son point de fusion pris sur banc Mettler et sur bloc de Macquenne est de 274° C et correspond aux valeurs rencontrées dans la littérature pour l'acide méthoxy-4 isophtalique.

Remarque.

L'acide méthoxy-4 phtalique, isomère du précédent, a un point de fusion compris entre 160°C et 170°C selon les auteurs.

En fait cette simple mise en évidence de structure a pu être vérifiée de façon plus rigoureuse par l'obtention, à partir d'un dérivé de cet acide chlorométhylé, de l'acide [(3 H) benzofurannone-2] 5 β propanoïque et dont nous décrirons la synthèse dans les chapitres suivants.



Cette cyclisation en coumaranone n'est réalisable que dans le cas où le groupement chlorométhyle se trouve en ortho par rapport au groupement méthoxy, ce qui confirme les premiers résultats obtenus pour la mise en évidence de cette structure.

Tentative de dichlorométhylation.

L'absence d'une fonction chlorométhyle située en ortho de la chaîne acide nous a amené à abandonner la méthode de VAVON pour utiliser celle de BRAUN-NELLES dans le but d'obtenir un dérivé dichlorométhylé.

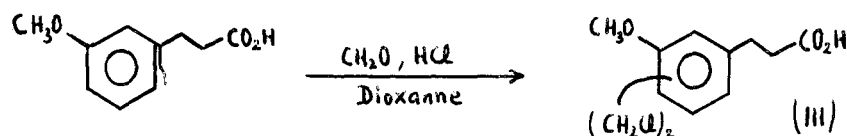
La réaction réalisée à différentes températures et dans les conditions stoechiométriques convenables, n'a toujours donné que le dérivé monochlorométhylé mais avec des rendements supérieurs à la première méthode. Ici le rendement est de 80 % et permet d'obtenir cet acide chlorométhylé avec beaucoup plus de facilité et de rapidité.

Chlorométhylation de l'acide (méthoxy-3 phényl) β propanoïque.

Les positions respectives du groupement méthoxy et de la chaîne acide sont telles qu'elles favorisent les positions 2 et 4 du noyau dans les réactions de substitutions électrophiles. Il était donc possible dans ce cas d'aboutir à un acide chlorométhylé comportant la fonction chlorométhyle en ortho de la chaîne acide.

Nous avons tout d'abord utilisé la méthode de VAVON qui dans ce cas ne donne naissance qu'à des résines d'où il est difficile d'extraire l'acide chlorométhylé attendu.

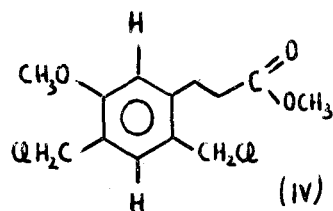
C'est par la méthode de BRAUN-NELLES que nous sommes parvenus à isoler un dérivé dichlorométhylé de l'acide correspondant en travaillant dans des conditions favorisant une dichlorométhylation. La réaction s'effectue avec un rendement de 70 % et, par dosage avec AgNO_3 et par microanalyse, nous confirmons cette dichlorométhylation.



Détermination de la structure du produit obtenu.

Cet acide dichlorométhylé (III) n'étant pas soluble dans les solvants couramment utilisés en R.M.N., nous avons effectué l'étude spectroscopique sur son ester méthylique (IV).

Le spectre enregistré nous a permis d'en déduire la formule suivante qui seule peut rendre compte de la structure de cet ester.



En effet on obtient deux pics relatifs aux deux substituants chlorométhyles à $\tau = 5,46$ et $\tau = 5,5$ en accord avec les tables ce qui confirme la dichlorométhylation.

De plus les deux pics provenant des H benzyliques ($\tau = 2,75$ et $\tau = 3,28$) ne présentent aucun couplage apparent entre eux, ces deux hydrogènes sont donc en para l'un de l'autre.

Quant aux déplacements chimiques des autres groupements ils correspondent à ceux donnés par la littérature, en particulier le groupe méthoxy présente un singlet très caractéristique à $\tau = 6,2$ et les protons du groupe méthylester sortent à $\tau = 6,42$ (16)

Tentative de monochlorométhylation.

Entre les positions 2 et 4 activées à la fois par le groupement méthoxy et la chaîne acide, la position 2 semblait être la plus favorisée si on se réfère aux résultats obtenus pour l'acide (méthoxy-4 phényl) β propanoïque.

En fait nous ne sommes jamais arrivés à isoler l'acide monochlorométhylé par la méthode de BRAUN-NELLES. La réaction réalisée à différentes températures et dans des conditions stoechiométriques convenables n'a donné naissance qu'à l'acide dichlorométhylé (III).

Chlorométhylation de l'acide méthoxy-3 phényl acétique.

Actuellement la dichlorométhylation est considérée comme étant une substitution faisant intervenir dans un premier stade l'agent électrophile CH_2OH^+ qui ensuite est transformé en groupement chlorométhyle par attaque de l'acide chlorhydrique à moins que n'intervienne une lactonisation.

En effet dans le cas d'acides aryl acétiques ou benzoïques tous les essais connus donnent naissance à une lactone lorsque la chlorométhylation s'effectue en ortho de la chaîne acide.

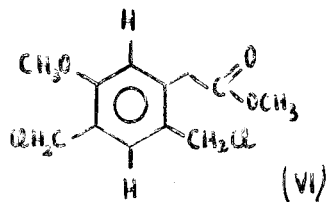
En fait l'acide envisagé ne suit pas cette règle et nous avons pu facilement isoler un dérivé dichlorométhylé avec un rendement de 75 % en utilisant la méthode de BRAUN-NELLES.



Certains auteurs (17) en partant de l'ester éthylique de l'acide méthoxy-3 phényl acétique n'ont obtenu qu'un mélange d'acides chlorométhylés en position 4 et 6 avec un rendement de 23 % en utilisant l'éther comme solvant et le chlorure de zinc comme catalyseur.

Dans notre cas nous n'avons jamais constaté de mélange, et ceci a pu être vérifié par dosage en milieu hydroalcoolique avec du nitrate d'argent, microanalyse et spectroscopie R.M.N.

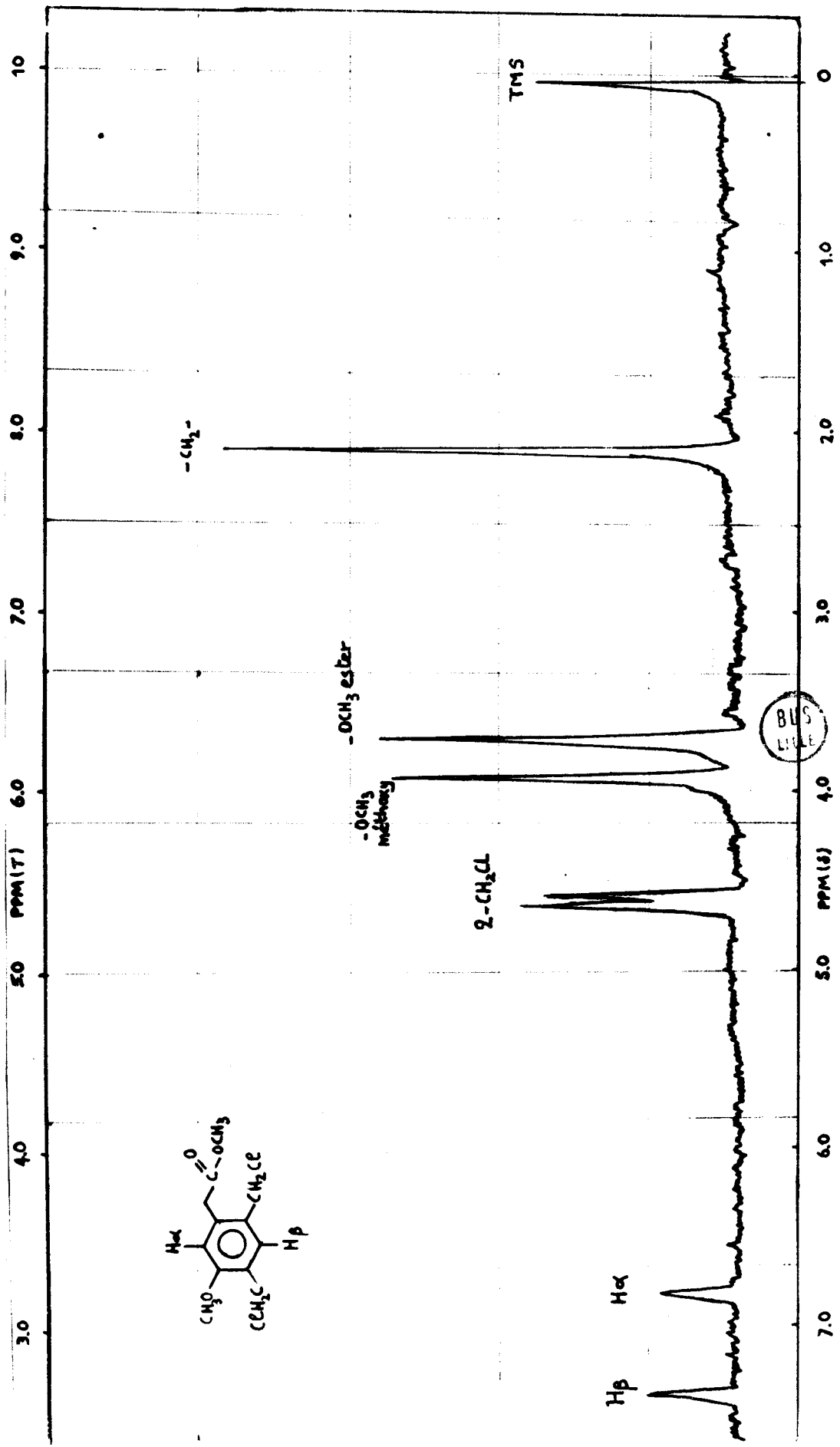
L'étude du spectre R.M.N. enregistré à partir de l'ester méthylique (VI) de cet acide nous a permis d'en déduire une formule analogue à celle rencontrée pour l'ester méthylique (IV).



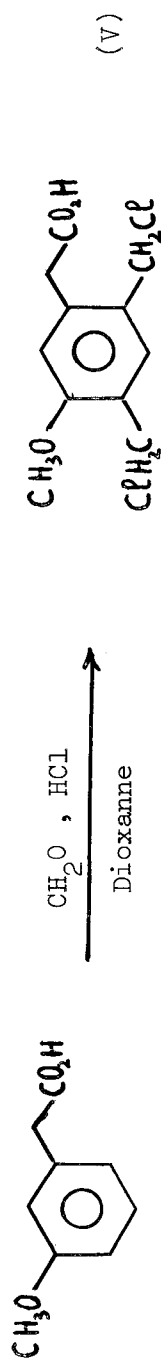
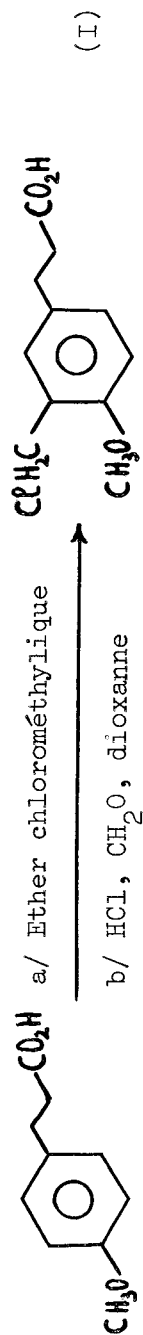
En effet on obtient deux pics correspondants aux groupements chlorométhyles à $\tau = 5,44$ et $\tau = 5,48$ ce qui confirme la dichlorométhylation.

Quant aux protons benzyliques, ils ne sont absolument pas couplés ($\tau = 2,69$ et $\tau = 3,30$) donc ils sont situés en para l'un de l'autre.

Les groupements méthoxy, ester et $-\text{CH}_2-$ de la chaîne acétique présentent respectivement un singulet très caractéristique à $\tau = 6,14$
 $\tau = 6,39$ $\tau = 7,89$ valeurs que l'on rencontre couramment dans la littérature.



TABEAU DU CHAPITRE I



C H A P T E R II

PRODUITS DE TRANSFORMATION DU GROUPEMENT CHLOROMETHYLE

1. **Introduction**
 2. **Methodology**
 3. **Results**
 4. **Discussion**
 5. **Conclusion**
 6. **References**
 7. **Appendix**
 8. **Index**
 9. **Table of Contents**
 10. **Figure 1**
 11. **Figure 2**
 12. **Figure 3**
 13. **Figure 4**
 14. **Figure 5**
 15. **Figure 6**
 16. **Figure 7**
 17. **Figure 8**
 18. **Figure 9**
 19. **Figure 10**
 20. **Figure 11**
 21. **Figure 12**
 22. **Figure 13**
 23. **Figure 14**
 24. **Figure 15**
 25. **Figure 16**
 26. **Figure 17**
 27. **Figure 18**
 28. **Figure 19**
 29. **Figure 20**
 30. **Figure 21**
 31. **Figure 22**
 32. **Figure 23**
 33. **Figure 24**
 34. **Figure 25**
 35. **Figure 26**
 36. **Figure 27**
 37. **Figure 28**
 38. **Figure 29**
 39. **Figure 30**
 40. **Figure 31**
 41. **Figure 32**
 42. **Figure 33**
 43. **Figure 34**
 44. **Figure 35**
 45. **Figure 36**
 46. **Figure 37**
 47. **Figure 38**
 48. **Figure 39**
 49. **Figure 40**
 50. **Figure 41**
 51. **Figure 42**
 52. **Figure 43**
 53. **Figure 44**
 54. **Figure 45**
 55. **Figure 46**
 56. **Figure 47**
 57. **Figure 48**
 58. **Figure 49**
 59. **Figure 50**
 60. **Figure 51**
 61. **Figure 52**
 62. **Figure 53**
 63. **Figure 54**
 64. **Figure 55**
 65. **Figure 56**
 66. **Figure 57**
 67. **Figure 58**
 68. **Figure 59**
 69. **Figure 60**
 70. **Figure 61**
 71. **Figure 62**
 72. **Figure 63**
 73. **Figure 64**
 74. **Figure 65**
 75. **Figure 66**
 76. **Figure 67**
 77. **Figure 68**
 78. **Figure 69**
 79. **Figure 70**
 80. **Figure 71**
 81. **Figure 72**
 82. **Figure 73**
 83. **Figure 74**
 84. **Figure 75**
 85. **Figure 76**
 86. **Figure 77**
 87. **Figure 78**
 88. **Figure 79**
 89. **Figure 80**
 90. **Figure 81**
 91. **Figure 82**
 92. **Figure 83**
 93. **Figure 84**
 94. **Figure 85**
 95. **Figure 86**
 96. **Figure 87**
 97. **Figure 88**
 98. **Figure 89**
 99. **Figure 90**
 100. **Figure 91**
 101. **Figure 92**
 102. **Figure 93**
 103. **Figure 94**
 104. **Figure 95**
 105. **Figure 96**
 106. **Figure 97**
 107. **Figure 98**
 108. **Figure 99**
 109. **Figure 100**
 110. **Figure 101**
 111. **Figure 102**
 112. **Figure 103**
 113. **Figure 104**
 114. **Figure 105**
 115. **Figure 106**
 116. **Figure 107**
 117. **Figure 108**
 118. **Figure 109**
 119. **Figure 110**
 120. **Figure 111**
 121. **Figure 112**
 122. **Figure 113**
 123. **Figure 114**
 124. **Figure 115**
 125. **Figure 116**
 126. **Figure 117**
 127. **Figure 118**
 128. **Figure 119**
 129. **Figure 120**
 130. **Figure 121**
 131. **Figure 122**
 132. **Figure 123**
 133. **Figure 124**
 134. **Figure 125**
 135. **Figure 126**
 136. **Figure 127**
 137. **Figure 128**
 138. **Figure 129**
 139. **Figure 130**
 140. **Figure 131**
 141. **Figure 132**
 142. **Figure 133**
 143. **Figure 134**
 144. **Figure 135**
 145. **Figure 136**
 146. **Figure 137**
 147. **Figure 138**
 148. **Figure 139**
 149. **Figure 140**
 150. **Figure 141**
 151. **Figure 142**
 152. **Figure 143**
 153. **Figure 144**
 154. **Figure 145**
 155. **Figure 146**
 156. **Figure 147**
 157. **Figure 148**
 158. **Figure 149**
 159. **Figure 150**
 160. **Figure 151**
 161. **Figure 152**
 162. **Figure 153**
 163. **Figure 154**
 164. **Figure 155**
 165. **Figure 156**
 166. **Figure 157**
 167. **Figure 158**
 168. **Figure 159**
 169. **Figure 160**
 170. **Figure 161**
 171. **Figure 162**
 172. **Figure 163**
 173. **Figure 164**
 174. **Figure 165**
 175. **Figure 166**
 176. **Figure 167**
 177. **Figure 168**
 178. **Figure 169**
 179. **Figure 170**
 180. **Figure 171**
 181. **Figure 172**
 182. **Figure 173**
 183. **Figure 174**
 184. **Figure 175**
 185. **Figure 176**
 186. **Figure 177**
 187. **Figure 178**
 188. **Figure 179**
 189. **Figure 180**
 190. **Figure 181**
 191. **Figure 182**
 192. **Figure 183**
 193. **Figure 184**
 194. **Figure 185**
 195. **Figure 186**
 196. **Figure 187**
 197. **Figure 188**
 198. **Figure 189**
 199. **Figure 190**
 200. **Figure 191**
 201. **Figure 192**
 202. **Figure 193**
 203. **Figure 194**
 204. **Figure 195**
 205. **Figure 196**
 206. **Figure 197**
 207. **Figure 198**
 208. **Figure 199**
 209. **Figure 200**
 210. **Figure 201**
 211. **Figure 202**
 212. **Figure 203**
 213. **Figure 204**
 214. **Figure 205**
 215. **Figure 206**
 216. **Figure 207**
 217. **Figure 208**

PRODUITS DE TRANSFORMATION DU GROUPEMENT CHLOROMETHYLE.

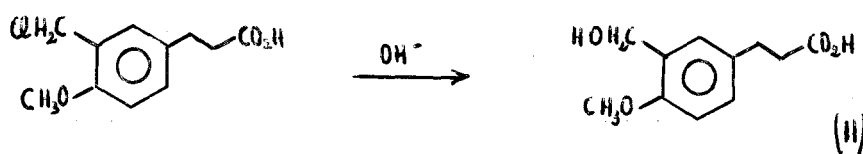
Les acides chlorométhylés obtenus possèdent une ou deux fonctions chlorométhyles benzyliques et présentent de ce fait une grande réactivité vis à vis des réactifs nucléophiles.

Les réactions d'hydrolyse et de cyanuration que nous allons décrire, se font aisément lorsqu'il s'agit d'un dérivé monochlorométhylé ; par contre dans les cas de dérivés dichlorométhylés, elles sont souvent entâchées de réactions parasites fournissant des résines.

Réaction d'hydrolyse.

Cas de l'acide (chlorométhyl-3 méthoxy-4 phényle) β propanoïque

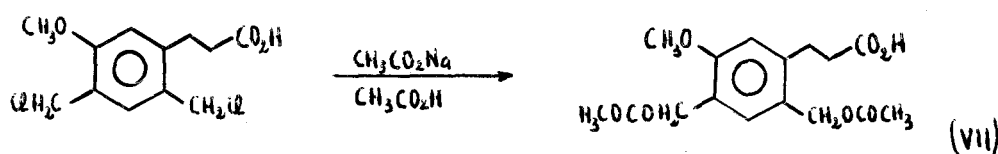
L'hydrolyse effectuée en milieu basique fournit quantitativement l'acide alcool espéré.



Cas de l'acide (dichlorométhyle-2,4 méthoxy-5 phényle) β propanoïque

L'hydrolyse par NaOH 10 %, KOH 10 % ou une solution de Na_2CO_3 à 10 % de l'acide dichlorométhylé (III) n'a donné naissance qu'à des résines difficilement purifiables et dues probablement à la formation de polyesters.

Nous avons réussi à former le diacétate correspondant (VII), mais l'acide-diol provenant de l'hydrolyse de ce dernier n'a pas été isolé.



Cas de l'acide dichlorométhyl-2,4 méthoxy-5 phényl acétique.

Nous avons tenté d'étudier la stabilité de cet acide en différents milieux.

Nous avons pu constater qu'abandonné à l'air libre ou en présence d'eau, il se produit un changement de coloration important qui se traduit en spectroscopie I.R. par une apparition d'une bande >C=O à 1740 cm^{-1} de plus en plus intense au fur et à mesure que se poursuit la réaction.

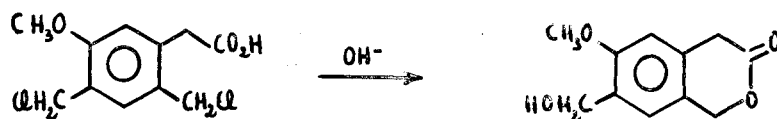
Néanmoins cette réaction est très lente et si au bout d'une demi heure en milieu aqueux, on constate après isolement du mélange un léger épaulement à 1740 cm^{-1} , au bout de vingt heures le léger pic obtenu à 1740 cm^{-1} , en accord avec le dégagement d'HCl qui rend le milieu de plus en plus acide, n'évolue pas et ceci même après plusieurs jours.

Les difficultés que nous avons rencontrées pour doser cet acide et ces constatations spectroscopiques nous amènent à penser que la réaction aboutit à l'équilibre suivant :



Ceci expliquerait qu'en travaillant en milieu chlorhydrique concentré, on puisse isoler cet acide dichlorométhylé au cours de sa préparation.

En milieu basique, la réaction donne naissance à la lactone alcool que nous ne sommes jamais parvenus à purifier.



En effet par chauffage dans n'importe quel solvant de recristallisation se produit une résinification importante, probablement due à la présence de la fonction alcool benzylique très réactive.

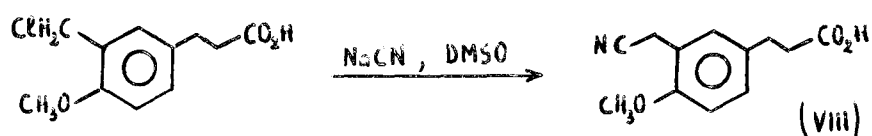
Réaction de cyanuration.

Dans une série homologue, l'action du cyanure de potassium en milieu hydro-acétonique selon les méthodes d'AROYAN (18) et de JULIA (19) s'était avérée peu rentable.

Nous avons donc repris la cyanuration selon FRIEDMAN qu'avait utilisée T. PRANGE (20).

Cas de l'acide (chlorométhyl-3 méthoxy-4 phényl) β propanoïque

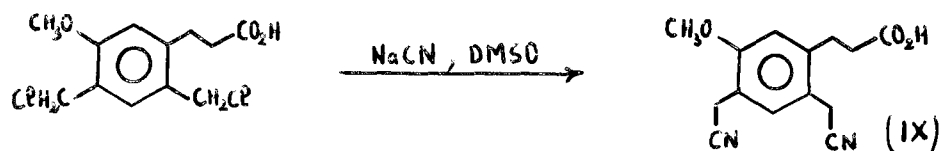
L'utilisation du DMSO, solvant très polaire favorise une attaque très rapide du cyanure de sodium sur le groupe chlorométhyle benzylique et permet d'atteindre le nitrile correspondant avec un rendement de 85 %. La réaction peut s'effectuer à 40°C sans formation excessive



de polymères soufrés, mais les meilleurs résultats ont été obtenus en travaillant à température ambiante.

Cas de l'acide (dichlorométhyl-2,4 méthoxy-5 phényl) β propanoïque

Alors que FRIEDMAN (8) effectue ses cyanurations à des températures comprises entre 40°C et 90°C, ici la réaction ne donne des résultats convenables (Rdt = 70 %) que si l'on opère à température ambiante et en présence de quantités de DMSO telles qu'on évite toute résinification due en partie à des réactions intermoléculaires.

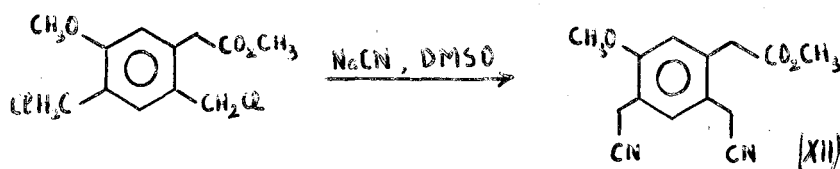


Cas de l'acide dichlorométhyl-2,4 méthoxy-5 phényl acétique

Nous n'avons jamais isolé l'acide dinitrile correspondant, mais nous avons obtenu la lactone nitrile avec un rendement de 80 %.



C'est en bloquant la fonction acide sous forme d'ester que nous avons pu accéder à un dinitrile en utilisant toujours cette même méthode.



Dans les trois cas nous avons pu constater que toute trace d'acide chlorhydrique provenant de la chlorométhylation et contenue dans le produit de départ engendre systématiquement une polymérisation intense bien que nous soyons en milieu basique.

La réaction demande donc un acide chlorométhylé très pur.

Réaction d'hydrolyse des nitriles obtenus.

En général nous avons effectué ces hydrolyses en milieu basique ou acide et les rendements varient de 80 % à 90 % selon les cas.

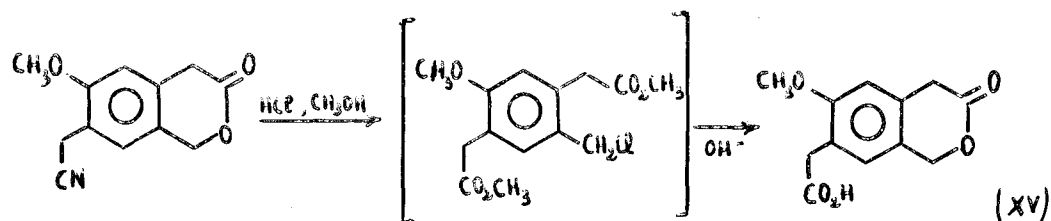


En I.R. on constate une disparition totale de la bande $\text{-C}\equiv\text{N}$ à 2250 cm^{-1} et nous obtenons un pic intense à 1700 cm^{-1} caractéristique d'une bande C=O d'acide carboxylique.

Dans le cas de la lactone nitrile (XI) les essais effectués en milieu basique ou acide ne nous ont conduits qu'à des résinifications importantes.

C'est en utilisant la méthode de DAVEY et TIVEY (21) faisant intervenir l'action d'acide chlorhydrique en présence de méthanol que nous avons pu atteindre la lactone acide correspondante. On passe par l'intermédiaire d'un chlorhydrate d'imino-ester qui est ensuite hydrolysé en ester.

Ce diester a été transformé directement en acide lactone par passage en milieu basique.



En I.R. on a une disparition totale du pic $\text{-C}\equiv\text{N}$ à 2250 cm^{-1} et apparition d'une bande >C=O du type acide carboxylique à 1700 cm^{-1} . On conserve la bande du >C=O lactone à 1740 cm^{-1} .

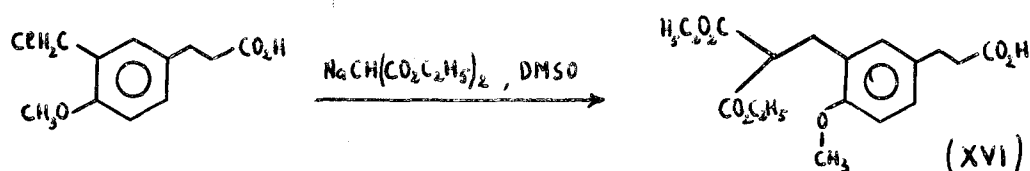
Synthèse malonique et dérivés obtenus.

Nous avons envisagé la possibilité de préparer des métacyclophanes résultant d'une cyclisation de Dieckmann entre deux chaînes alkyl-carboxyliques situées en position méta sur le noyau.

Nous possédions comme matière première convenable l'acide (chlorométhyl-3 méthoxy-4 phényl) β propanoïque dans lequel une seconde chaîne carboxylique pouvait être obtenue à partir du groupement chlorométhyle.

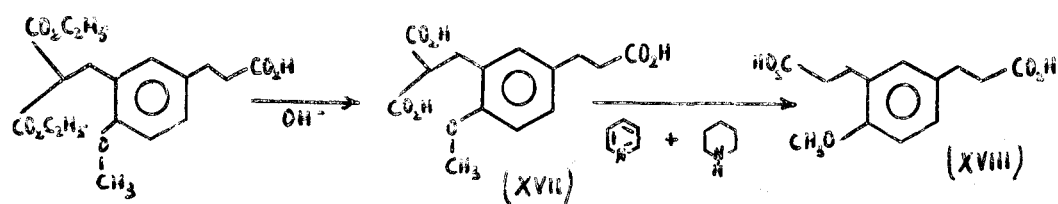
La cyclisation ne pouvant intervenir que si la longueur des chaînes est suffisante, il nous a paru logique d'utiliser pour cette synthèse la réaction du groupe chlorométhyle non pas sur les cyanures mais sur le malonate d'éthyle sodé qui amène deux chaînons carbonés.

Comme pour une réaction de Friedman, le malonate d'éthyle sodé en présence de DMSO réagit à froid sur le dérivé chlorométhylé et permet d'isoler le diester acide (XVI) avec un rendement de 75 %.

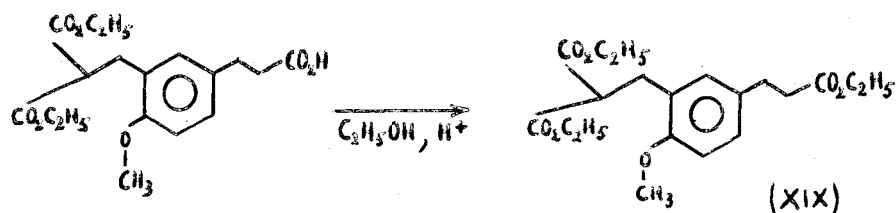


Nous avons préféré cette méthode à celle de Fieser (22) : attaque du malonate d'éthyle sodé au sein d'un solvant neutre à haut point d'ébullition, procédé par lequel nous avons obtenu des résultats médiocres.

La saponification du diester (XVI) est quantitative et conduit au triacide (XVII) dont la décarboxylation par les réactifs utilisés au cours de la synthèse de Knoevenaghel (pyridine, pipéridine) conduit au diacide bis-propanoïque correspondant.



Le diester acide (XVI) en vue d'une réaction de Dieckmann, a été estérifié de façon classique par l'alcool en milieu acide et donne naissance à une huile jaune pâle non cristallisable malgré un point d'ébullition élevé (176°C sous 0,15 mm de Hg).



Réaction d'estérification par le diazométhane.

Tous les produits que nous avons cités et qui comportent une fonction acide libre ont été généralement estérifiés par le diazométhane (voir tableau récapitulatif II p. 20)

Cette réaction très commode dans le cas d'acides chlorométhylés, puisqu'elle évite toute attaque de la fonction chlorométhyle, nous a permis de plus d'accéder à des esters nitriles et des di- ou triesters, que nous utiliserons au cours de réactions de Dieckmann (chapitre III), et ceci avec des rendements toujours supérieurs à 95 %.

CHAPTER III

REACTION DE DIECKMANN APPLIQUEE A DES ESTERS NITRILES ET DES DIESTERS

SYNTHÈSES DE 3H BENZOFURANNONES-2 PAR LA RÉACTION DE PREY

$\frac{1}{2}$	:	$\frac{1}{2}$	:	$\frac{1}{2}$	:	$\frac{1}{2}$	:	$\frac{1}{2}$	:	Total
$\frac{1}{2}$	:	$\frac{1}{2}$	:	$\frac{1}{2}$	:	$\frac{1}{2}$	:	$\frac{1}{2}$	:	Fixed

REACTION DE DIECKMANN

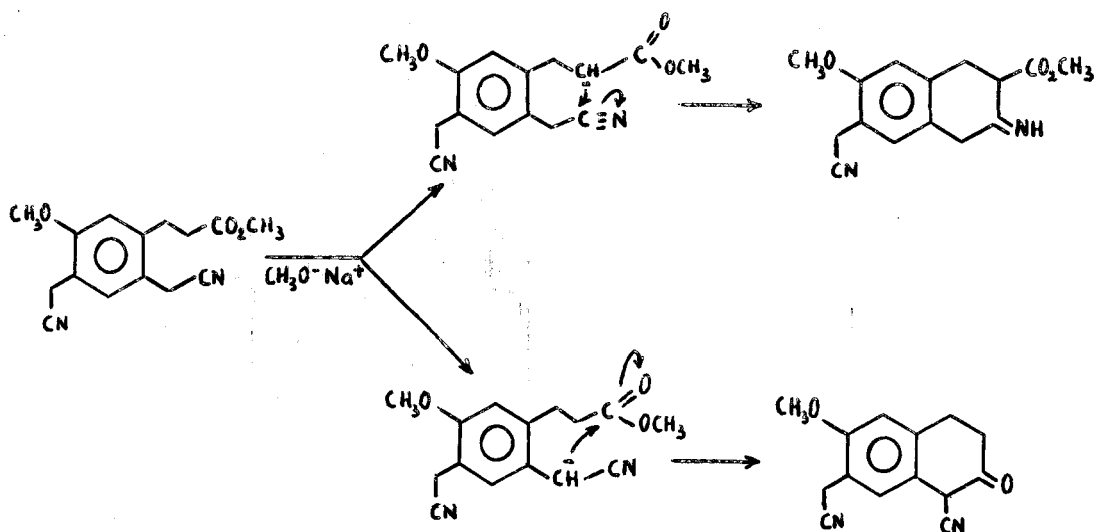
Cette réaction, qui a fait l'objet de nombreux travaux dans les domaines les plus divers de la chimie organique, nous a permis d'une part en opérant d'une manière tout à fait classique de synthétiser des énols nitriles et énols esters avec des rendements satisfaisants et d'aboutir après des hydrogénation à des dérivés naphthaléniques. Nous rapportons d'autre part des tentatives de cyclisation sur des produits de structure plus particulière ; malgré les variations de conditions expérimentales que nous avons introduites, elles ont abouti à des échecs.

Cas des esters nitriles.

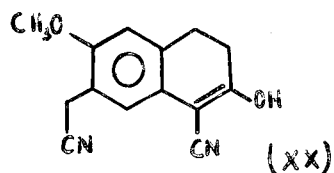
La première cyclisation que nous étudierons est celle du (dicyanométhyl-2,4 méthoxy-5 phényl) β propionate de méthyle.

Nous avons pensé devoir réaliser la réaction dans des conditions d'assez grande dilution de crainte d'obtenir à concentration plus élevée des réactions intermoléculaires favorisées par la présence d'un second groupe cyanométhyle.

Deux schémas réactionnels peuvent être envisagés et qui conduisent à deux produits différents suivant que l'on ait au premier stade, départ du proton situé en α du groupement carboxy ou de celui situé en α du groupement nitrile.



C'est uniquement la seconde voie que suit la réaction, mais on obtient en fait de manière constante le nitrile énoï tautomère du nitrile cétonique attendu :



Cette réaction est conforme aux indications données par la littérature dans des cas analogues (23), et nous pouvons y apporter divers arguments tirés de l'étude spectroscopique I.R. (24) et de la réactivité chimique du composé obtenu.

En effet le spectre I.R. de ce produit ne présente pas de bande du type >C=O ce qui explique sa non réactivité avec la dinitro-2,4 phényl hydrazine. De plus on obtient deux pics relatifs aux groupements nitriles très différents. Le plus faible se situe vers 2250cm^{-1} , valeur rencontrée pour le produit de départ et correspond au nitrile benzylique. Le plus intense se situe vers 2220cm^{-1} et est caractéristique d'un nitrile conjugué avec une liaison insaturée.

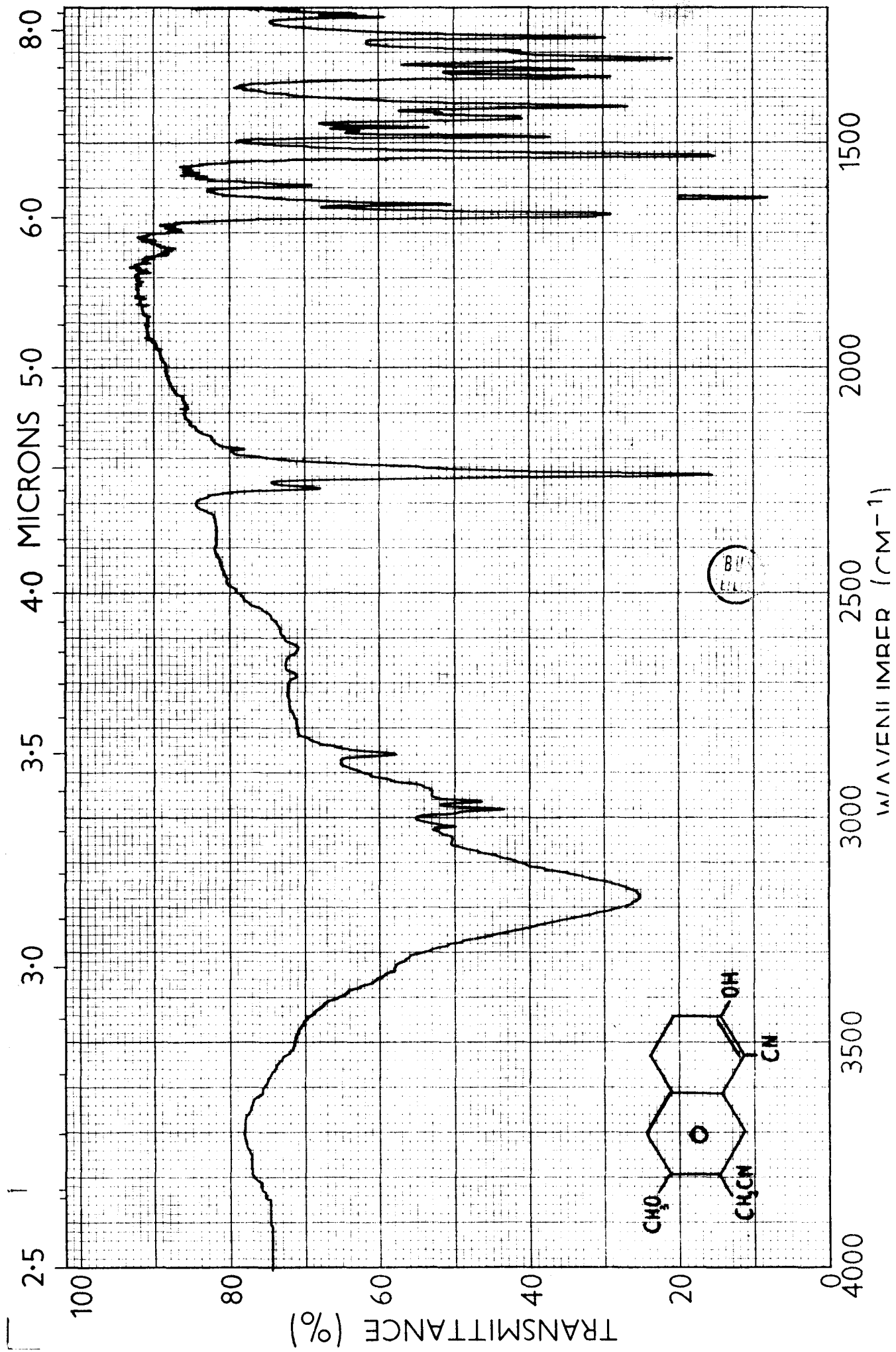
On distingue aussi une bande très fine à 1640cm^{-1} du type éthylénique et une bande OH large à 3180cm^{-1} .

La structure d'énoï, à laquelle on pouvait conclure en fonction des données spectrales, est confirmée par la préparation du composé méthylé à l'oxygène par action du diazométhane en solution étherée, et celle de l'ester acétique obtenu sous l'action de l'anhydride acétique.

L'éther méthylique (XXIII) ne présente dans son spectre I.R. aucune bande correspondant au groupement >C=O et se différencie du produit de départ que par la disparition de la bande OH attribuable à l'énoï.

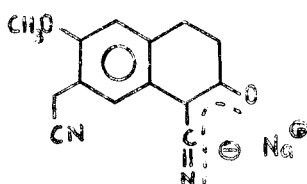
L'ester acétique (XXIV) présente la bande I.R. vers 1765cm^{-1} , caractéristique d'un acétate d'énoï.

La structure énoïque sous laquelle paraît donc se présenter le dérivé de condensation (XX) se verrait stabilisée par la résonance qui existe entre le système π du noyau benzénique, la double liaison énoï et la triple liaison du groupe nitrile entre lesquels s'établit une conjugaison.

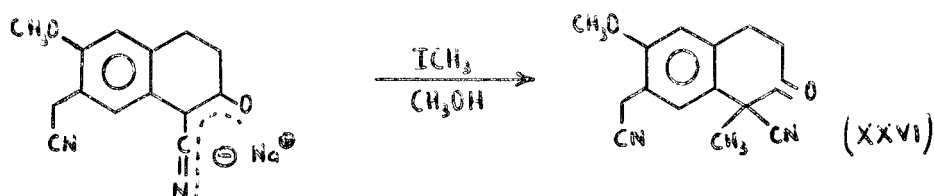


On obtient facilement l'énolate de sodium correspondant au produit (XX). Ses caractéristiques spectrales sont en bon accord avec celles de l'énol ; on distingue pas non plus de bande du type $\geq C = O$, mais il faut noter que la bande intense du groupement nitrile conjugué est très fortement déplacée vers les faibles nombres d'onde, 2160 cm^{-1} , valeur qui est plus proche de l'absorption de systèmes à liaisons cumulées $X = C = Y$ que d'un système $C \equiv X$ à liaison triple (23).

Ceci nous amène donc à proposer pour l'énolate alcalin, une formule faisant intervenir à la fois les trois centres nucléophiles de la molécule, de préférence à tout autre localisant la charge négative sur l'un de ces centres :



Cependant on doit noter que l'action de l'iodure de méthyle en solution méthanolique sur l'énolate suivant nous a permis d'obtenir une β tétralone.

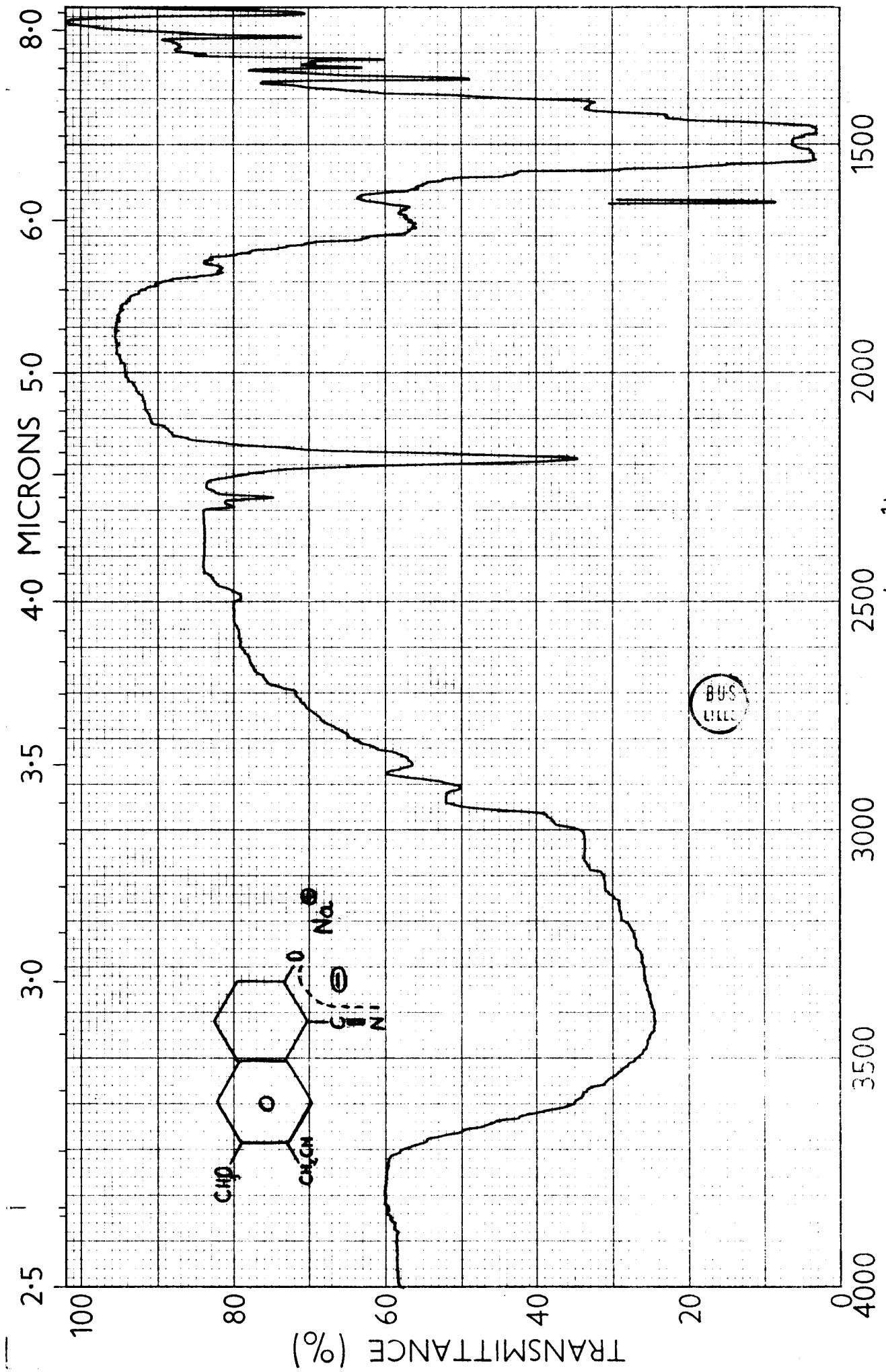


Ce qui paraît montrer que conformément aux données classiques la charge négative de l'énolate alcalin pourrait se trouver portée dans une large mesure par le carbone voisin du groupement nitrile.

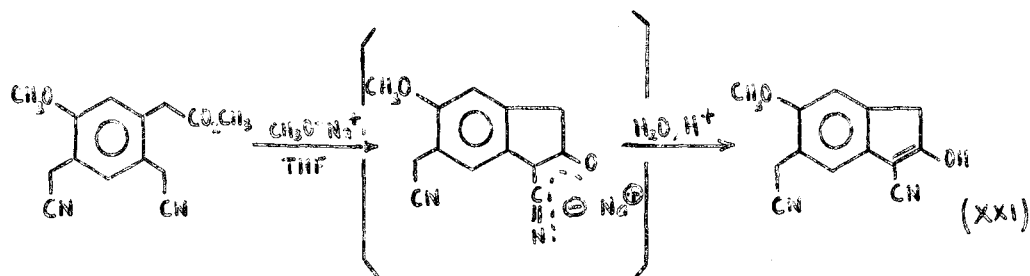
On voit dans le spectre I.R. de ce dérivé de méthylation disparaître le glissement important d'une des bandes nitriles et apparaître une bande $\geq C = O$ intense à 1720 cm^{-1} , caractéristique d'une cétone cyclique. On obtient formation d'une dinitro-2,4 phényl hydrazone.

Des résultats analogues ont été obtenus au cours de la cyclisation de l'ester méthylique de l'acide dicyanométhyl-2,4 méthoxy-5 phényl acétique.

Dans ce cas la réaction s'effectue dans le THF et par refroidissement du milieu l'énolate attendu précipite, mais il est tellement



hygroscopique qu'il a été impossible de pouvoir en établir un spectre I.R.



Là encore l'énol formé est très stable et l'étude de son spectre I.R. nous permet d'affirmer qu'à l'état cristallisé il existe sous forme énolique à 100 %. Comme dans le premier cas, on retrouve le même pic du type nitrile benzylique à 2250 cm^{-1} à côté de la bande nitrile conjugué à 2220 cm^{-1} . Les bandes éthylénique et OH d'énol se situent respectivement à 1635 cm^{-1} et 3150 cm^{-1} .

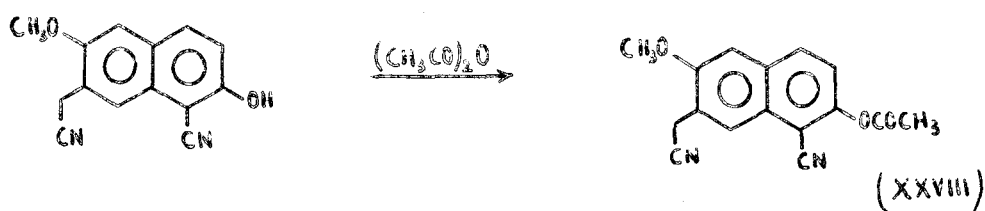
De la même façon nous avons pu caractériser cet énol (XXI) en formant le dérivé O-méthylé (XXII) correspondant ainsi que son ester acétique (XXIV) obtenu par action de l'anhydride acétique.

Déshydrogénation du dihydro-1,2 hydroxy-3 cyano-4 cyanométhyl-6 méthoxy-7 naphthalène (XX)

La déshydrogénation de cet énol dinitrile a été effectuée dans le nitrobenzène, en présence de charbon palladié.



Il se forme un dérivé naphthalénique comportant les mêmes substituants que l'énol dinitrile de départ. Il réagit par son groupe phénol libre quantitativement avec l'anhydride acétique.



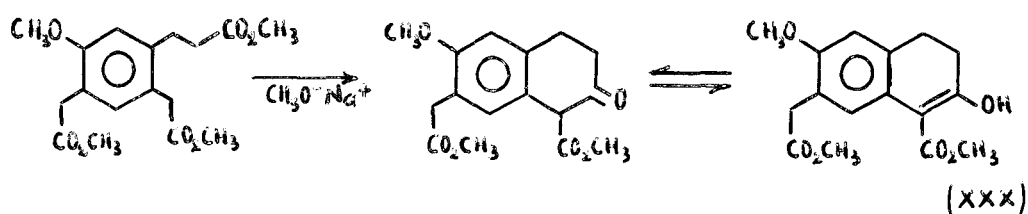
Son hydrolyse en milieu basique n'a transformé en fonction acide que le groupe cyanométhylé tandis que le groupement nitrile nu-



cléaire ne réagit pas ; ce que l'on constate en effet en I.R. par une bande nitrile située à 2215 cm^{-1} et une seule bande >C=O du type acide carboxylique à 1700 cm^{-1} .

Essais de cyclisation de Dieckmann de di- et tri esters.

En utilisant comme réactif le méthylate de sodium en milieu benzénique nous avons tout d'abord effectué la réaction de Dieckmann sur le triester dérivant de l'acide (XIV). Ce triester qui se présente sous forme d'une huile incolore très épaisse n'a jamais cristallisé et sa distillation sous vide poussé n'a pu être menée à bien. Nous avons donc effectué cette cyclisation sur le produit brut.



Comme dans le cas de la cyclisation des esters nitriles, deux possibilités de cyclisation peuvent être supposées a priori ; là encore on retrouve le même mécanisme qui peut s'expliquer par les faits suivants.

D'une part les atomes d'hydrogène du groupement méthylène appartenant à la chaîne de structure phénylacétique sont vraisemblablement plus réactifs que ceux qui sont portés par la chaîne phényl propionique.

D'autre part le produit d'arrivée présente un spectre I.R. dans lequel on distingue une bande de liaison double à 1610 cm^{-1} , deux bandes

correspondant à des groupements esters : l'une à 1705 cm^{-1} est attribuable au groupement non conjugué, situé en ortho du méthoxy, l'autre se situe à 1635 cm^{-1} et indique une forte conjugaison correspondant à la structure de l'énol (XXX).

On ne constate cependant pas de bande caractéristique d'un groupement hydroxyle énolique et le composé (XXX) conduit à la formation d'une dinitro-2,4 phénylhydrazone.

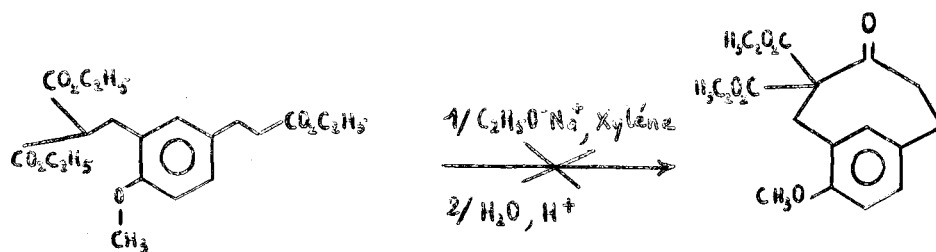
Ces faits un peu contradictoires peuvent être interprétés, pour le premier par une chélation entre l'hydrogène énolique et le groupement ester qui fait glisser dans une autre partie du spectre l'absorption correspondant au groupement OH libre, pour le second classiquement par un déplacement continu de l'équilibre céto-énolique au fur et à mesure de la formation de l'hydrazone.

La seconde cyclisation envisagée a été celle du diester dérivant du diacide (XXXIII) dont nous décrirons la synthèse ultérieurement.



Pour éviter toute ouverture de la lactone facile en milieu basique nous avons introduit très progressivement, dans une solution de diester, le méthylate de sodium dissous dans le méthanol. Le mélange huileux obtenu ne donne en I.R. qu'un seul épaulement à 1800 cm^{-1} , prouve que l'attaque du cycle furannique par $\text{CH}_3\text{O}^-\text{Na}^+$ est prépondérante.

La troisième cyclisation que nous avons étudiée est celle du triester (XIX) ; elle aurait pu donner naissance au métacyclophane suivant :



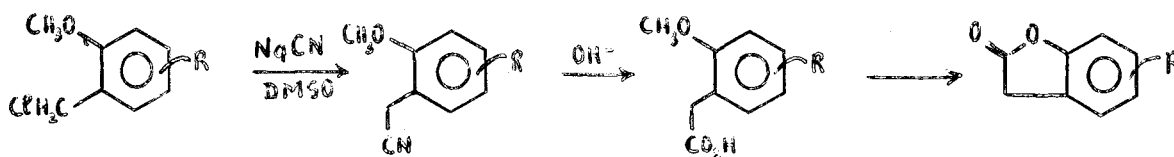
Bien que la réaction de Dieckmann ne paraisse pas favorable à la formation de grands cycles, on pouvait penser que le carbone portant les deux fonctions esters en position malonique et, possédant un hydrogène très mobile, permettrait une formation facile du dérivé sodé par simple attaque d'éthylate de sodium. En faisant appel à la technique de haute dilution on augmentait la durée de vie du dérivé sodé et par là même on pouvait espérer une cyclisation ultérieure.

En fait la cyclisation n'a pas lieu et ceci confirme l'étude effectuée sur modèles moléculaires où l'on constate d'une part que la formation de cette molécule demanderait une déformation importante du cycle benzénique, d'autre part que le carbanion formé est beaucoup trop éloigné de la fonction ester antagoniste et que les deux groupements esters rattachés à ce carbanion déterminent un empêchement stérique considérable, défavorable à la réaction.

REACTION DE PREY

L'obtention de dérivés comportant une fonction chlorométhyle en ortho du groupement méthoxy nous a amenés à envisager, après transformation de cette fonction, une cyclisation faisant intervenir ce groupement méthoxy.

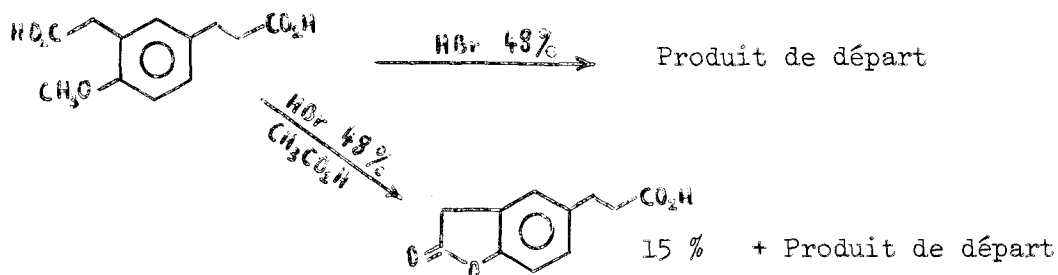
La transformation du groupe chlorométhyle en cyanométhyle puis hydrolyse de ce dernier en acide correspondant nous permettait le passage à une coumaranone-2. La synthèse de ce type de composés est largement décrite dans la littérature.



Les coumaranones-2 et les chromanones-2 peuvent être formées aisément à partir d'étheroxydes phénoliques O-carboxyalkylés par

action des hydracides à l'ébullition à reflux (25) (26). Certains auteurs utilisent parfois l'acide acétique comme catalyseur (26).

Nous avons envisagé ces deux modes opératoires pour l'acide (carboxyméthyl-3 méthoxy-4 phényl) β propanoïque.



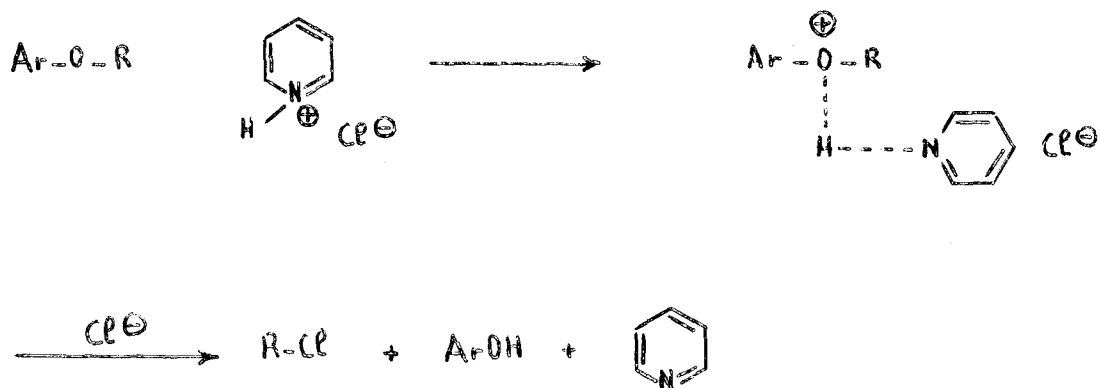
En présence d'une solution de HBr à 48 %, on récupère le produit de départ quelque soit le temps de réaction.

En effectuant la réaction en présence d'acide acétique pendant 48 h à reflux, le rendement ne dépasse guère 15 %.

C'est par la méthode de PREY (27) largement reprise par R. ROYER et P. DEMERSEMAN (28) que nous avons pu obtenir une déméthylation efficace et aboutir à la coumaranone envisagée.

L'agent de désalcoylation des éthers mixtes aryl alcoylliques est le chlorhydrate de pyridine préparé selon la méthode de TAYLOR (29).

Selon ROYER et DEMERSEMAN, qui ont étudié principalement le clivage de composés méthoxylés fragiles par leur squelette ou leurs substituants, le mécanisme réactionnel serait le suivant :

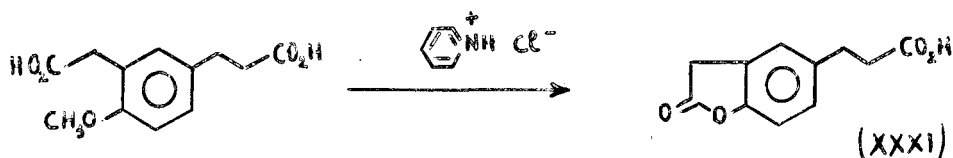


L'ion pyridinium se fixe sur l'hétéroatome de l'éther pour donner un sel d'oxonium. Le groupe alcoyle de ce cation qui est moins lié à l'oxygène que son groupe aryle est éliminé par attaque nucléophile de l'ion chlore avec libération du phénol correspondant, ainsi que de chlorure de méthyle et de pyridine.

De plus ces mêmes auteurs constatent que le chlorhydrate de pyridine possède hormis son pouvoir " désalcoylant " indéniable, des propriétés cyclo deshydratantes, comme le met en évidence la lactonisation de l'acide éthyle-2 (méthoxy-2'phényl)-3 cinchoninique en ethyl-7 coumarino (4,3 -c) quinoléine



Du point de vue expérimental, les quantités de chlorhydrate de pyridine à utiliser, le temps de réaction et la température varient selon les composés à déméthyle. Ici, c'est dans des conditions très précises que nous avons pu obtenir un rendement de 70 %.

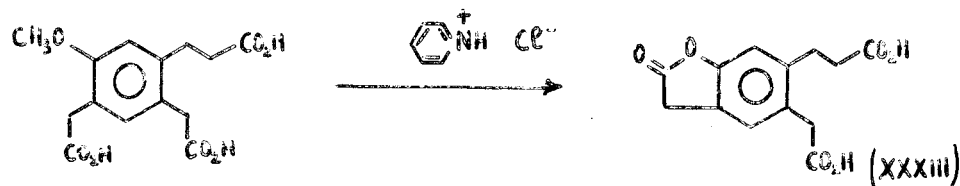


Bien que dans la majorité des cas, on utilise le double même le triple de chlorhydrate de pyridine par rapport au poids de l'étheroxyde et que la réaction s'effectue dans le chlorhydrate bouillant (le temps de réaction variant d'une minute à plusieurs heures), ici on utilise des poids égaux de chlorhydrate et d'étheroxyde, on amène le mélange jusqu'à 200°C puis on maintient trois quarts d'heure à cette température.

L'acide [(3H) benzofurannone-2] 5 β propanoïque obtenu, présentant en I.R. deux bandes >C=O très distinctes situées à 1700 cm^{-1}

et 1800 cm^{-1} et correspondant respectivement à la fonction acide et au groupement lactonique, a été transformé en ester méthylique (XXXIII) par action du diazométhane de façon quantitative.

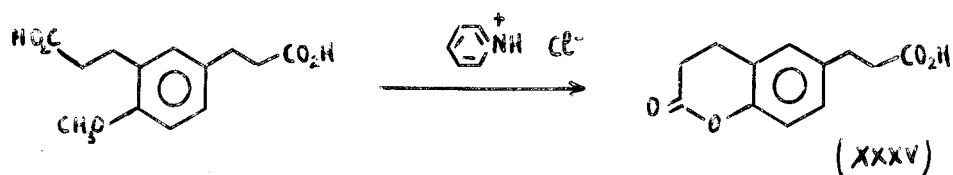
A partir du triacide (XIV) la réaction effectuée dans les meilleures conditions ne fournit la coumaranone correspondante qu'avec un rendement de 30%.



L'obtention d'un rendement médiocre peut être attribuée à des réactions parasites intermoléculaires dues à la présence de trois groupements acides capables de réagir avec le groupe phénolique créé, ce qui se traduit d'ailleurs par une résinification importante dans le milieu réactionnel.

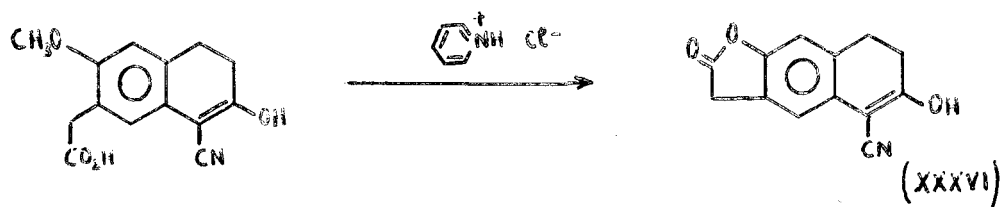
Le diacide lactone (XXXIII) est facilement transformé en diester (XXXIV) par action du diazométhane.

A partir de diacide (XVIII) la réaction donne naissance à une chromanone -2 avec un rendement de 80 %.



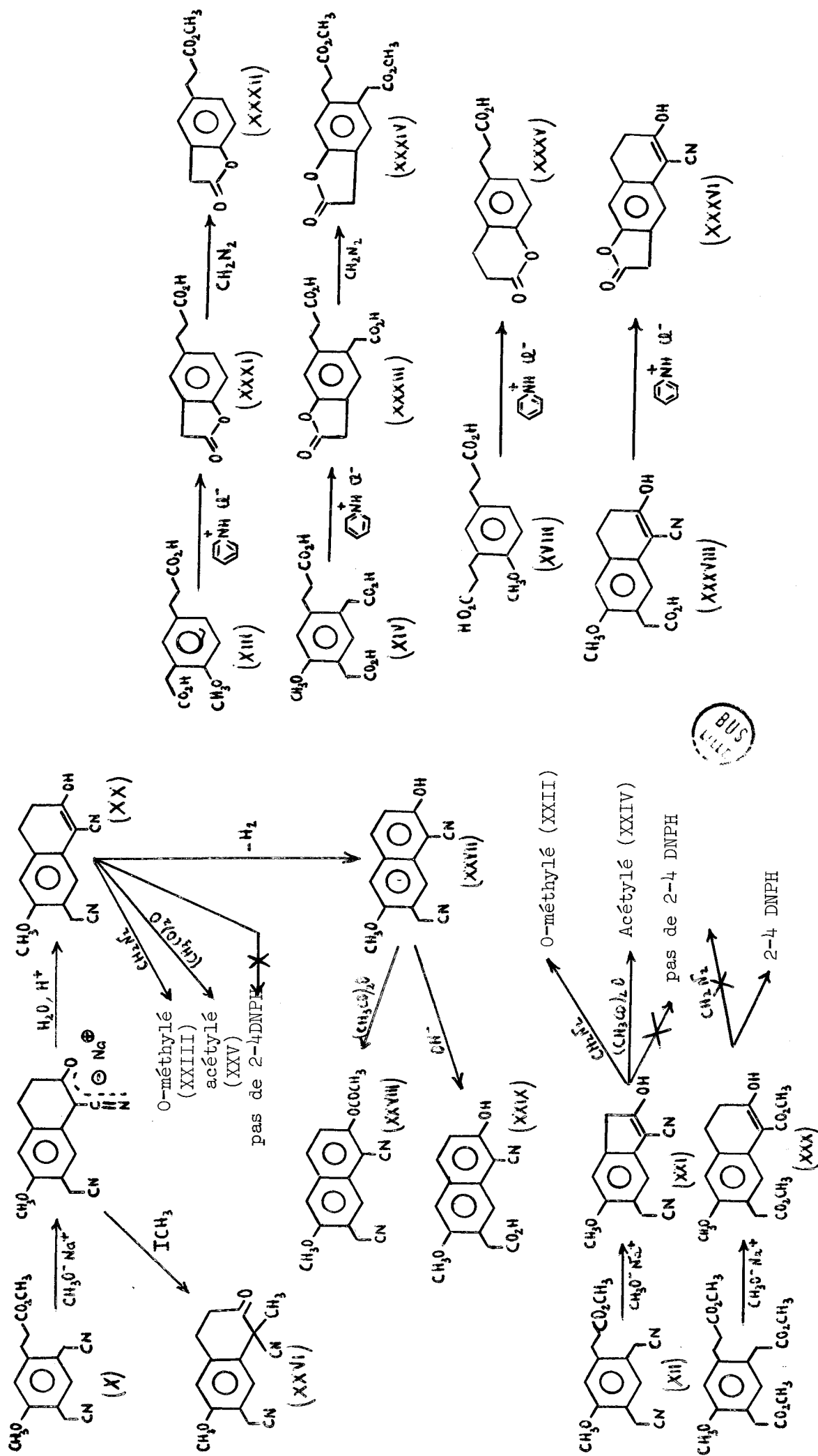
L'amélioration de rendement dans ce cas s'explique par la formation d'un cycle moins tendu que dans le cas de l'acide (carboxyméthyl-3 méthoxy-4 phényl) β propanoïque et ceci se vérifie en I.R. par une bande $\text{C}=\text{O}$ lactonique située à 1740 cm^{-1} .

C'est par cette même méthode que nous avons pu accéder à un dérivé tricyclique en partant du dihydro-1,2 hydroxy-3 cyano-4 carboxyméthyl-6 méthoxy-7 naphthalène, acide dérivant de l'énol dinitrile (XX) et dont nous verrons la synthèse dans le chapitre suivant.



La naphthofurannone obtenue ne présente plus en I.R. de bande $\text{>C}=\text{O}$ du type acide carboxylique à 1700 cm^{-1} , mais il apparaît une bande $\text{>C}=\text{O}$ à 1780 cm^{-1} tandis que subsiste toujours la bande nitrile conjugué à 2220 cm^{-1} .

TABEAU DU CHAPITRE III



BUS

C H A P I T R E I V

REACTIONS DE TRANSFORMATION DU NITRILE BENZYLIQUE

DU DIHYDRO-1,2 HYDROXY-3 CYANO-4 CYANOMETHYLE-6

METHOXY-7 NAPHTALENE

=:~::~~::~~::~~::=

REACTIONS DE TRANSFORMATION DU NITRILE BENZYLIQUE

DU DIHYDRO-1,2 HYDROXY-3 CYANO-4 CYANOMETHY-6 METHOXY-7 NAPHTALENE

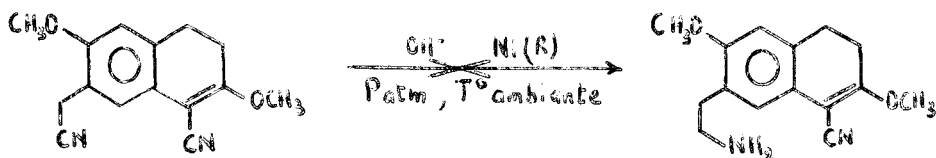
Nous avons voulu utiliser l'énol dinitrile (XX) obtenu par réaction de DIECKMANN sur l'ester dinitrile (X) en vue de synthétiser des dérivés tricycliques qui seraient atteints par la transformation de la fonction nitrile benzylique, allongement de cette dernière puis réaction de FRIEDEL et CRAFT ou de BISCHLER-NAPIERALSKI.

De plus toutes les réactions mises en jeu nous permettraient de comparer les réactivités du groupement nitrile conjugué avec la fonction énol et du groupe nitrile benzylique.

Essais d'hydrogénation du groupement nitrile benzylique en groupe amino-éthyle.

L'hydrogénation de l'énol dinitrile lui même paraissait très délicate puisqu'il fallait isoler en fin de réaction un amino énol. Le blocage de la fonction énol sous forme de dérivé O-méthylé ou acétylé permettait d'éviter toute difficulté d'isolement.

La première hydrogénation tentée a été effectuée dans la soude alcoolique, à pression atmosphérique, température ambiante et en présence de nickel de Raney sur le dérivé O-méthylé de l'énol dinitrile (XX).

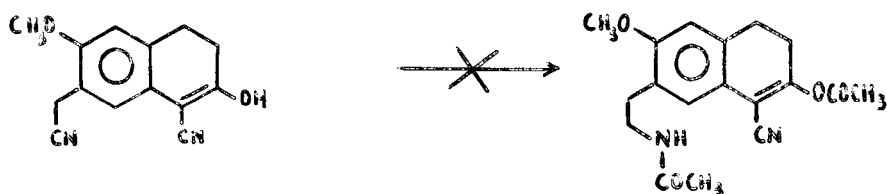


Si les difficultés proviennent d'une part de la faible solubilité du produit de départ en milieu alcoolique, d'autre part on a pu constater que le dérivé O-méthylé redonnait en partie l'énolate et ceci dès l'introduction dans le milieu sodique.

Après hydrogénation l'huile obtenue présente en I.R. un pic nitrile correspondant à l'énolate en plus d'une bande NH à 3360 cm^{-1} .

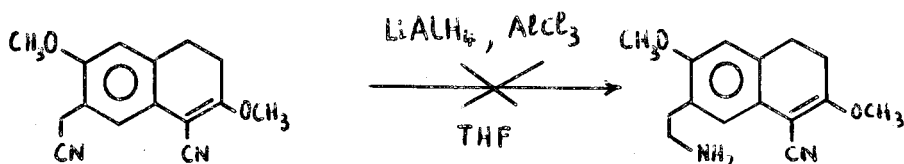
De ce mélange nous n'avons pu extraire l'amine attendue.

La seconde méthode que nous avons tentée est celle de GOULD (30) qui effectue ses hydrogénations sous pression (5 bars généralement) en milieu anhydride acétique en présence du co-catalyseur CH_3COONa et du nickel de Raney.



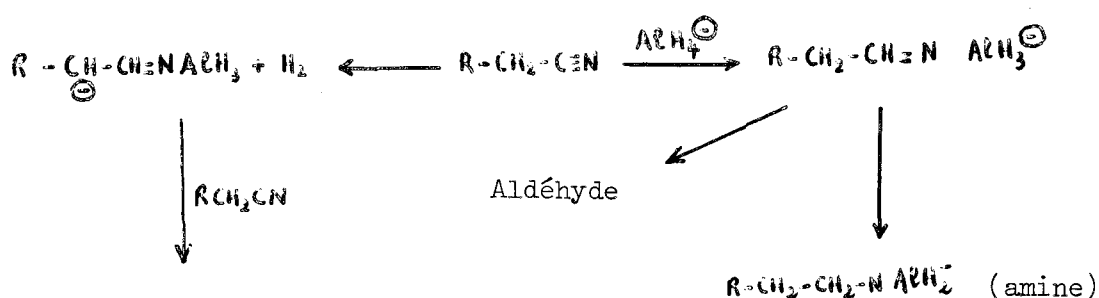
L'amide attendue qui aurait permis de former une isoquinoléine par réaction de BISCHLER-NAPIERALSKI n'a jamais pu être isolée.

En utilisant l'hydrure double de lithium et d'aluminium en présence d' AlCl_3 selon la méthode de NYSTROM (31), on récupère un mélange huileux duquel il fut impossible de retirer l'amine recherchée.



On constate qu'il se produit un dégagement important d'hydrogène du à la réaction de l'hydrogène acide situé en α du nitrile avec l'hydrure, phénomène rencontré par plusieurs auteurs (32) qui interprètent la réaction générale selon le schéma suivant :

Dans le cas de composés comportant des H mobiles en α du groupe nitrile, ces auteurs proposent le schéma réactionnel suivant .



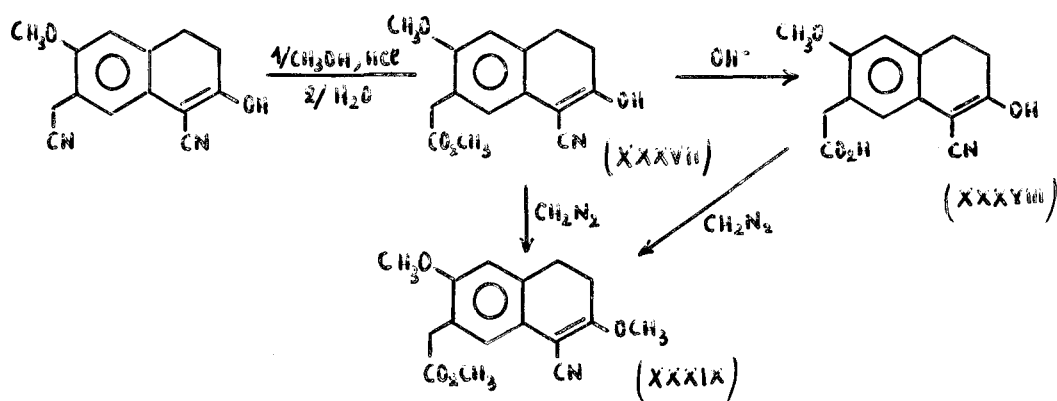
Dimer (1,3 diamine)

Ceci explique le dégagement gazeux constaté ainsi que l'impossibilité d'accéder à un produit unique.

Réaction d'hydrolyse. Transformation des dérivés obtenus

L'hydrolyse de l'énol dinitrile (XX) en milieu basique ou acide ne nous a jamais permis d'obtenir l'acide énol nitrile correspondant avec de bons rendements et une grande pureté.

C'est en utilisant la méthode de DAVEY (21) que l'on a pu réaliser le passage du nitrile benzylique en ester correspondant et hydrolyse de cet ester avec les meilleurs résultats sans pour autant transformer la fonction nitrile juxtacyclique.



Cet ester énol nitrile (XXXVII) est facilement transformé par le diazométhane en dérivé O-méthylé que l'on obtient par le même procédé à partir de l'acide énol nitrile (XXXVIII).

Ces réactions mettent en évidence la grande stabilité du nitrile conjugué qui reste inaltéré.

A partir de l'acide émol nitrile (XXXVIII), nous avons envisagé de réaliser une réaction d'ARNDT-EINSTERT qui permettrait d'allonger cette chaîne acide d'un atome de carbone en vue d'une réaction de FRIEDEL et CRAFT intramoléculaire ultérieure.

La première étape de la réaction d'ARNDT-EINSTERT fait intervenir un chlorure d'acide qui dans ce cas présent n'a jamais pu être isolé.



Par action de SOCl_2 dans le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone, ou SOCl_2 seul, on récupère toujours l'acide de départ.

Certains auteurs (33) (34) préconisent l'emploi de DMF dans les cas de réaction difficile. En utilisant cette méthode nous avons abouti à une résinification totale.

Réaction de CURTIUS

Devant l'impossibilité de transformer la fonction nitrile benzylique en amine ou l'acide correspondant en chlorure d'acide, nous avons tenté d'utiliser l'ester méthylique de cet acide émol nitrile (XXXVII) en vue d'effectuer une réaction de CURTIUS.

La première étape, qui aurait dû donner naissance à un hydrazide, ne s'est jamais réalisée.



Mais nous avons obtenu de façon quantitative une attaque du nitrile juxtacyclique par l'hydrazine. Ce phénomène, largement décrit dans la littérature ne se produit exclusivement que dans le cas de nitriles conjugués avec une double liaison.

Ainsi certains auteurs (35), étudiant la cyano-6 purine, transforment facilement cette dernière en hydrazine correspondante par action de l'hydrazine à 98 % en milieu alcoolique.



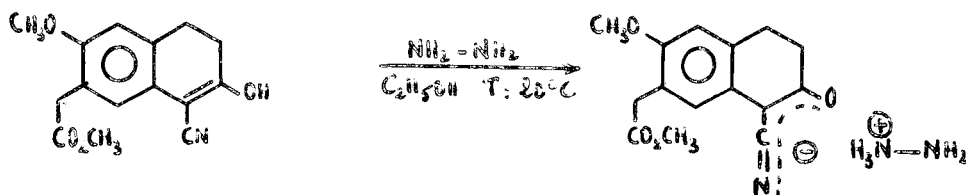
J. KAUFFMAN (36) parvint à partir du benzonitrile à former l'hydrazidine correspondante dans des conditions analogues et ceci avec un rendement de 99 %.



Dans notre cas, nous n'avons jamais pu isoler une hydrazidine dérivant de l'ester énoïl (XXXVII), mais un composé dont les dosages effectués par l'acide perchlorique en milieu acétique ainsi que les résultats obtenus par microanalyse correspondent à la structure d'un naphtho [2,1-c] pyrazole.

En premier lieu on a pu constater que l'ester énoïl nitrile (XXXVII) en présence d'hydrazine en milieu alcoolique donne instantanément naissance à l'énolate d'hydrazinium.

Ce dernier se caractérise en I.R. par une bande nitrile située à 2180 cm^{-1} , valeur rencontrée pour les énoïlates, deux bandes de vibration N-H situées à 3300 cm^{-1} et 3360 cm^{-1} . La fonction ester est conservée à 1735 cm^{-1} .

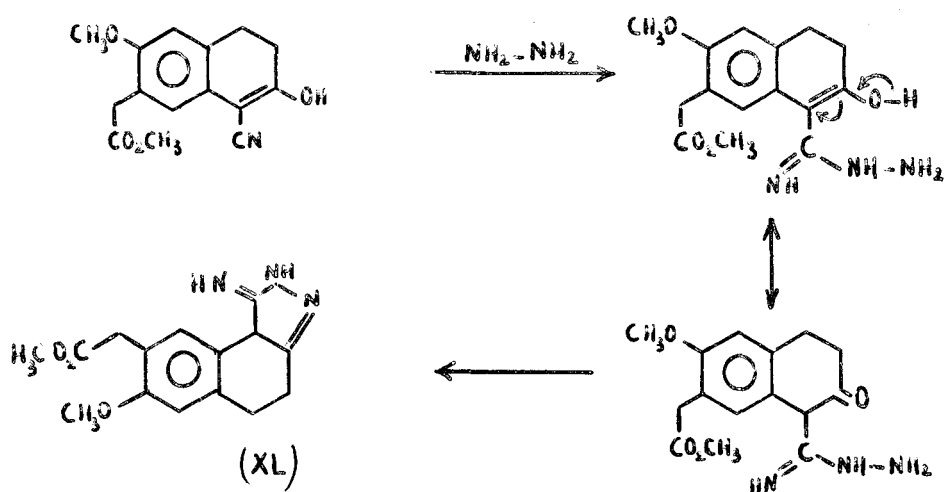


Si on porte le mélange réactionnel 5 h à reflux, on isole par

refroidissement de la solution un solide blanc à haut point de fusion (205°) et dont les caractéristiques spectroscopiques I.R. sont tout à fait différentes de celles de l'énolate précédent.

En effet on a une disparition totale de la bande nitrile, les deux bandes de vibration N-H sont légèrement déplacées et se situent à 3350 cm^{-1} et 3460 cm^{-1} . La bande ester est conservée à 1735 cm^{-1} . De plus on trouve trois bandes du type éthylénique situées entre 1600 cm^{-1} et 1640 cm^{-1} .

On peut donc supposer que l'énolate d'hydrazinium se transforme par réaction de la fraction hydrazinique sur le groupe nitrile et conduit à une hydrazidine énolique.



La conjugaison sans doute moins intense pour l'hydrazidine que pour le nitrile permet un retour à la forme cétonique susceptible de réagir avec le groupement -NH_2 terminal de l'hydrazidine pour donner un dérivé du naphto [2,1 -c] pyrazole.

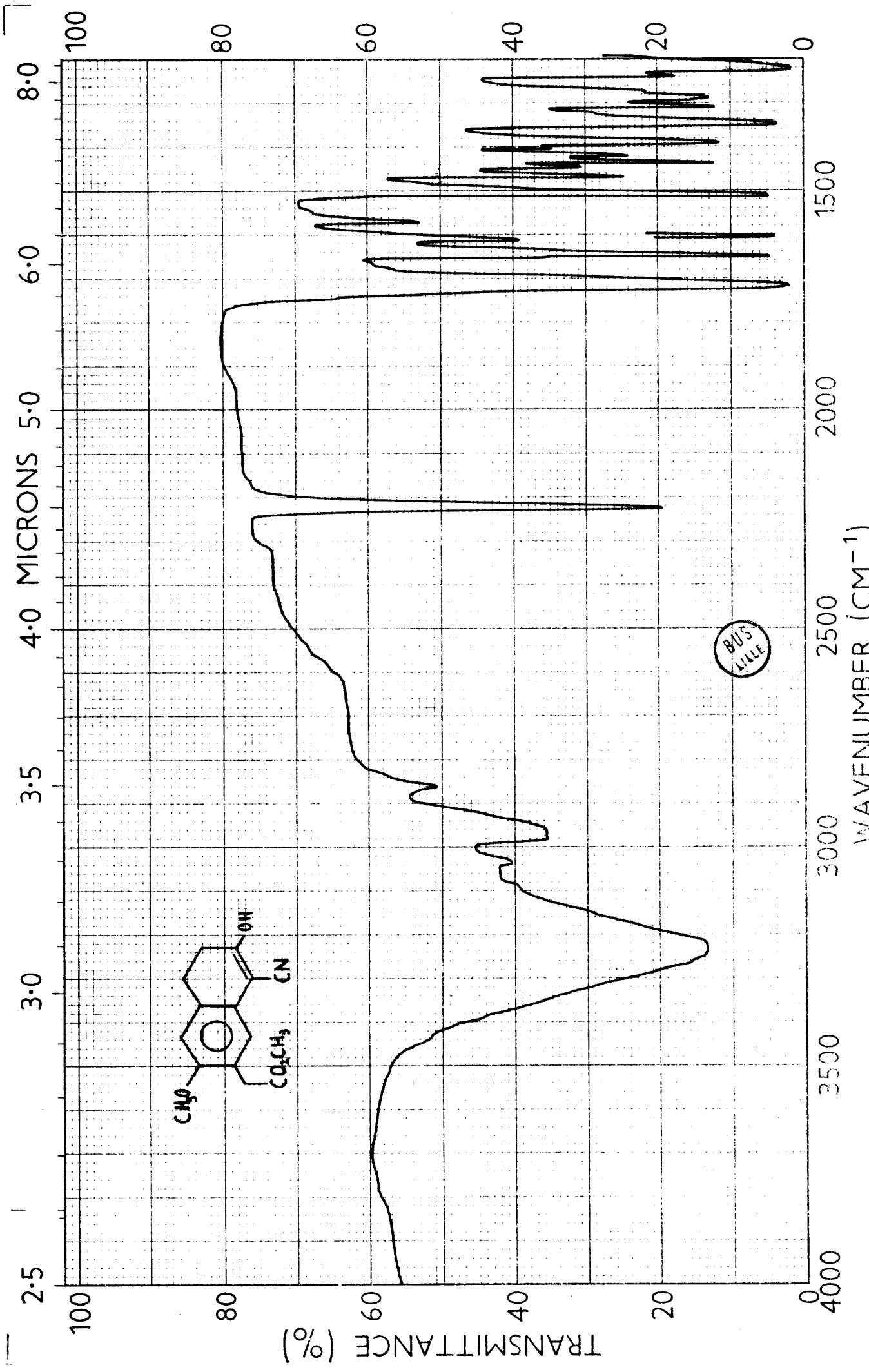
Ce composé tricyclique peut s'écrire sous deux formes tautomères probables conservant la liaison imine et en faisant passer le

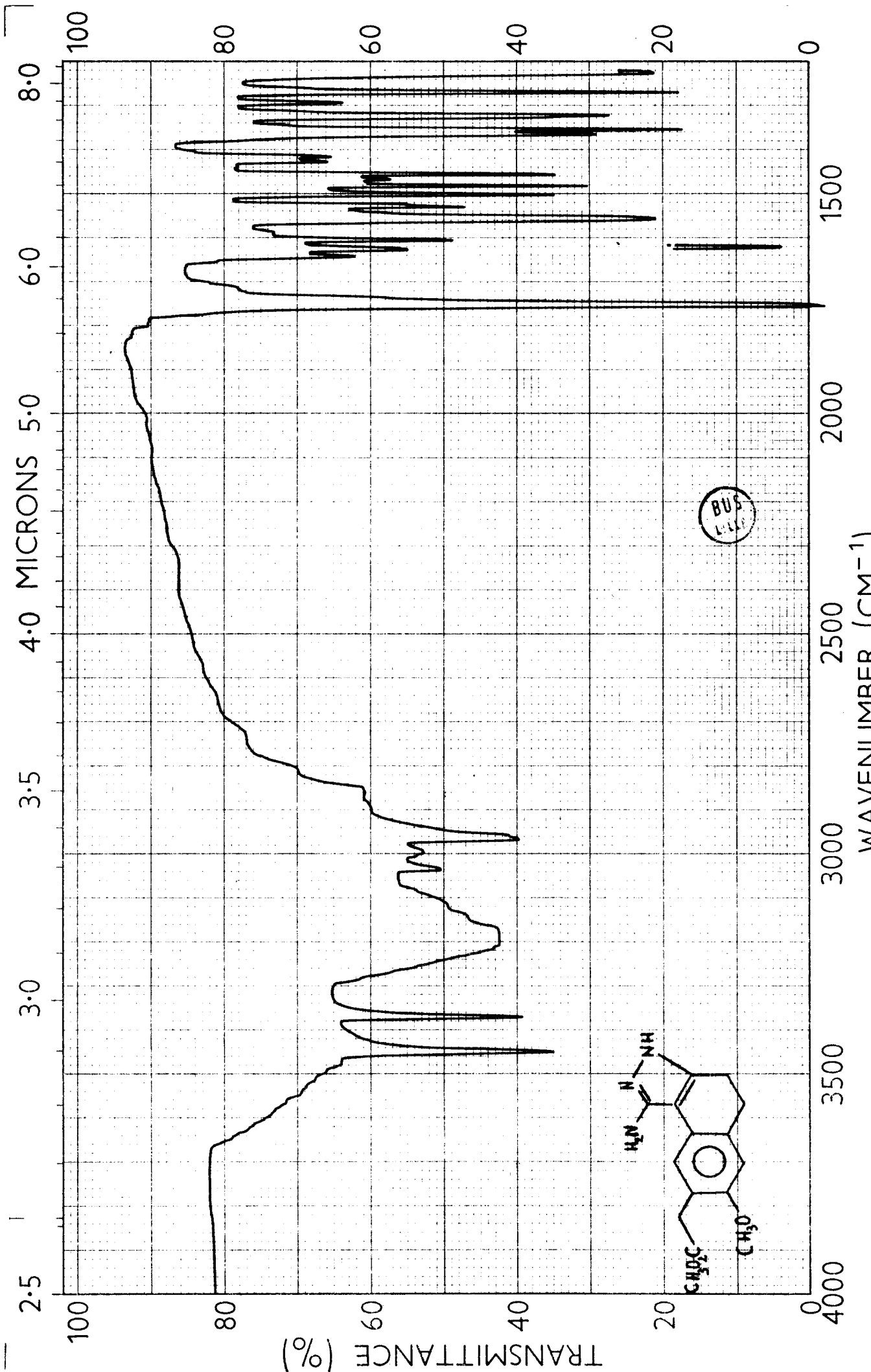


groupement imine à l'état d'amine primaire, qui correspondrait à la monobasicité mise en évidence par le dosage par l'acide perchlorique, deux structures peuvent encore être envisagées.

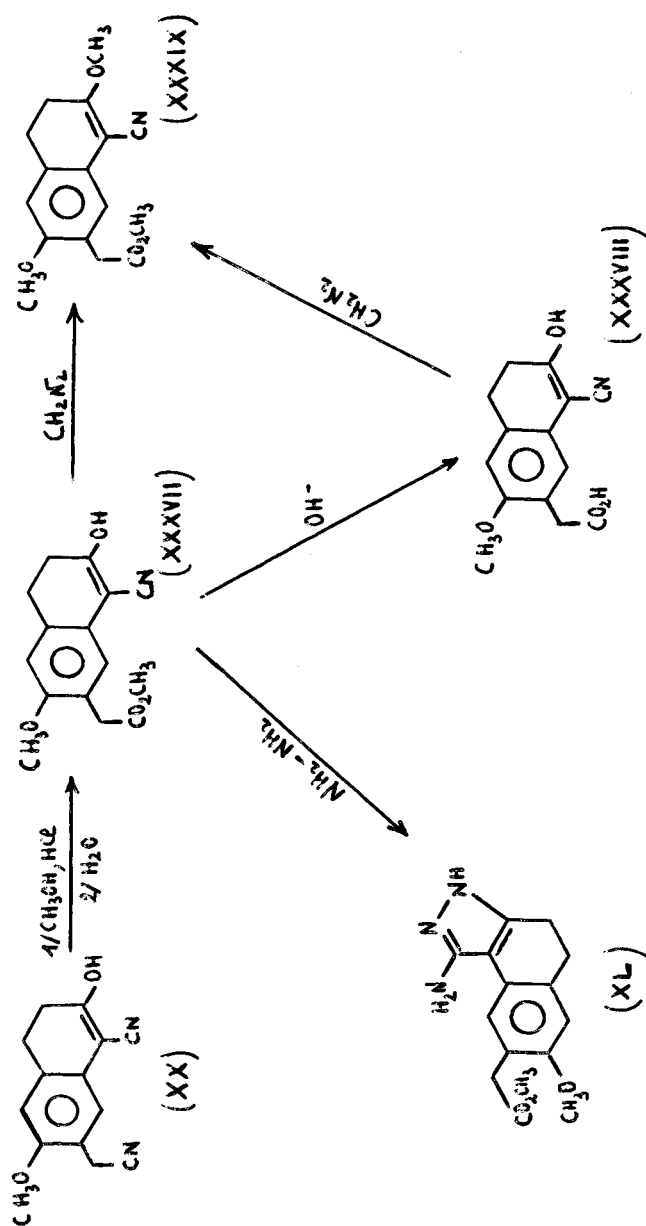


Si la structure de ce composé n'a pas encore été établie actuellement, nous avons en définitive réussi à faire réagir le groupement nitrile conjugué qui jusqu'à présent s'était révélé très stable et impossible à transformer sans altérer la molécule toute entière.





TABEAU DU CHAPITRE IV



BUS
1944

C O N C L U S I O N

La réaction de chlorométhylation appliquée à ces acides phényl alcanoliques méthoxylés nous a permis d'atteindre des dérivés dichlorométhylés permettant l'accès à des dérivés tricycliques.

L'action de bases azotées sur les cyano énols devra être étendue à tous ceux synthétisés jusqu'à nos jours et devrait permettre de former des naphto [2,1-c] pyrazoles dont la structure reste encore à démontrer.

L'étude des différents spectres Infra-rouge, effectuée sur spectrophotomètre Perkin - Elmer N° 337 et des spectres de Résonance Magnétique Nucléaire sur VARIAN A-60, s'est révélée en excellent accord avec notre travail de synthèse, et nous a permis d'élucider la structure de certains composés rencontrés dans notre étude.

La majorité de nos produits a été analysée par le service de microanalyse de Monsieur DORME (Paris). Les tous derniers résultats proviennent du Service de microanalyse du C.N.R.S. Nous leur exprimons notre gratitude pour l'aide qu'ils nous ont apportée.

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

[illegible]

PARTIE EXPERIMENTALE

Acide (chlorométhyl-3 méthoxy-4 phényl) β propanoïque (I)

On réalise un mélange de 50 g d'acide paraméthoxyhydrocinnamique, 50 cm³ d'ether chlorométhyllique et 50 cm³ d'acide acétique anhydre. Le mélange est abandonné 48 h à température ambiante dans une fiole conique bouchée. L'acide chlorométhylé cristallise lentement dans le milieu réactionnel. On filtre, on essore le solide obtenu. Rdt % : 60 %.

F : 108°C (CCl₄). Cristaux blancs.

<u>Analyse</u> :	C ₁₁ H ₁₃ O ₃ Cl	Calc. %	C : 57,83	H : 5,73	Cl : 15,51
		Tr. %	58,01	5,78	15,43

Dosage : par AgNO₃ : tr. % Cl : 15,12

Acide (hydroxyméthyl-3 méthoxy-4 phényl) β propanoïque (II).

5 g d'acide chlorométhylé sont dissous à froid dans 50 cm³ d'une solution de NaOH (2N) sous agitation. La réaction est complète au bout de 12 h ; on acidifie par HCl concentré à froid. L'acide alcool obtenu sous forme pâteuse est extrait au chloroforme.

F : 98°C (CCl₄, CHCl₃). Cristaux blancs.

<u>Analyse</u> :	C ₁₁ H ₁₄ O ₄	Calc. %	C : 62,86	H : 6,72
		Tr. %	62,69	6,62

Acide (dichlorométhyl-2,4 méthoxy-5 phényl) β propanoïque (III).

On dissout 10 g d'acide métaméthoxyhydrocinnamique dans une solution de 30 cm³ de formol à 40 % et 45 cm³ de dioxanne. On maintient la température à 50° C, et on fait passer un courant rapide de HCl pendant 7 h. On laisse reposer le mélange 12 h puis on évapore sous vide le dioxanne et le formol.

F : 134° C (CCl₄, CHCl₃) Rdt % : 65 %. Cristaux blancs.

<u>Analyse</u> : $C_{12}H_{14}O_3Cl_2$	Calc. %	C : 52,03	H : 5,09	Cl : 25,60
	Tr. %	52,23	5,06	25,95

Dosage : par $AgNO_3$: tr. % Cl : 25,38

Ester méthylique de l'acide (dichlorométhyl-2,4 méthoxy-5 phényl) β propanoïque (IV).

Cet ester est obtenu par action du diazométhane que l'on recueille dans une couche étherée à température basse par action de KOH aqueux 50 % sur la nitrosométhylurée.

A la solution étherée contenant le diazométhane, on ajoute lentement l'acide pour éviter un dégagement d'azote trop violent. Au bout de 2 h la réaction est complète, on élimine sous vide l'éther contenant le diazométhane en excès.

F : 54°C (éther). Aiguilles blanches.

<u>Analyse</u> : $C_{13}H_{16}O_3Cl_2$	Calc. %	C : 53,64	H : 5,54	Cl : 24,35
	Tr. %	53,79	5,55	24,26

Acide dichlorométhyl-2,4 méthoxy-5 phényl acétique (V).

Obtenu de la même manière que l'acide (III).

F : 144° C (CCl_4) Cristaux blancs.

<u>Analyse</u> : $C_{11}H_{12}O_3Cl_2$	Calc. %	C : 50,22	H : 4,60	Cl : 26,95
	Tr. %	49,88	4,79	27,01

Dosage par $AgNO_3$: tr. % Cl : 26,72

Ester méthylique de l'acide dichlorométhyl-2,4 méthoxy-5 phényl acétique (VI)

Préparé à partir de l'acide correspondant par action du diazométhane.

F : 108° C (éther de pétrole). Aiguilles blanches.

<u>Analyse</u> : $C_{12}H_{14}O_3Cl_2$	Calc. %	C : 52,01	H : 5,09	Cl : 25,59
	Tr. %	52,00	5,06	25,37

Diacétate de l'acide (dihydroxyméthyl-2,4 méthoxy-5 phényl) β propanoïque (VII)

2 g d'acide dichlorométhylé et 15 g d'acétate de Na anhydre pulvérisé sont dissous dans 75 cm³ d'acide acétique anhydre ; le mélange est porté à reflux pendant 5 h. Après refroidissement, on effectue une extraction au chloroforme que l'on chasse ensuite par évaporation sous vide. Au mélange d'acide acétique et de diacétate obtenu on ajoute de l'éther de pétrole en excès. Au bout d'une nuit, le diacétate cristallise sous forme d'étoiles blancheâtres.

F : 119°C (eau). Cristaux blancs étoilés.

<u>Analyse</u> : C ₁₆ H ₂₀ O ₇	Calc. %	C : 59,25	H : 6,22
	Tr. %	58,98	6,27

Acide (cyanométhyl-3 méthoxy-4 phényl) β propanoïque (VIII).

10 g d'acide chlorométhyle sont dissous dans 50 cm³ de DMSO et ajoutés en 1 h 30 mn à 50 cm³ de DMSO contenant 5 g de NaCN. La réaction s'effectue à 45°C. Une fois l'addition terminée, on arrête le chauffage et laisse sur agitation pendant 12 h à température ambiante.

On ajoute 200 cm³ d'eau pour dissoudre le NaCN en excès et provoque la précipitation de l'acide nitrile par acidification par HCl concentré. On filtre, on lave à l'eau plusieurs fois.

F : 117°C (H₂O, CH₃OH) Rdt % : 85 %.

<u>Analyse</u> : C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N	Calc. %	C : 65,77	H : 5,98	N : 6,39
	Tr. %	65,90	5,90	6,50

Spectre I.R. : - une bande du type acide carboxylique à 1700 cm⁻¹
- une bande nitrile aliphatique à 2250 cm⁻¹

Acide (di cyanométhyl-2,4 méthoxy-5 phényl) β propanoïque (IX)

Les quantités de DMSO utilisées dans ce cas sont doubles de celles utilisées pour l'acide (VIII). On travaille de plus à température ambiante.

F : 180° C (eau, acide acétique ou eau, méthanol) Rdt % : 70 %.

<u>Analyse</u> :	$C_{14}H_{14}O_3N_2$	Calc. %	C : 65,11	H : 5,47	N : 10,85
		Tr. %	65,06	5,51	10,98

Spectre I.R. : - une bande du type acide carboxylique à 1700 cm^{-1}
 - une bande nitrile aliphatique à 2250 cm^{-1} .

Ester méthylique de l'acide (di cyanométhyl-2,4 méthoxy-5 phényl)β propanoïque
 (X)

Obtenu par action du diazométhane en solution étherée comme l'ester
 (IV)

F : 69°C (ether). Cristaux blancs.

<u>Analyse</u> :	$C_{15}H_{16}O_3N_2$	Calc. %	C : 66,17	H : 5,93	N : 10,29
		Tr. %	65,89	5,87	10,13

Spectre I.R. : - une bande du type ester à 1735 cm^{-1}
 - une bande nitrile aliphatique à 2250 cm^{-1} .

Cyanométhyl-6 méthoxy-7 isochromanone- 3 (XI)

On utilise le même mode opératoire que dans le cas de l'acide (IX).
 F : 172°C (isopropanol). Poudre beige.

<u>Analyse</u> :	$C_{12}H_{11}O_3N$	Calc. %	C : 66,35	H : 5,57	N : 6,45
		Tr. %	66,12	5,52	6,12

Spectre I.R. : - une bande >C=O lactone à 1740 cm^{-1}
 - une bande nitrile à 2245 cm^{-1} .

Ester méthylique de l'acide di cyanométhyl-2,4 méthoxy-5 phényl acétique (XII).

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation
 de l'acide (IX).

F : 131°C (eau) Poudre blanche.

<u>Analyse</u> :	$C_{14}H_{14}O_3N_2$	Calc. %	C : 65,11	H : 5,47	N : 10,85
		Tr. %	64,97	5,56	11,02

Acide (carboxyméthyl-3 méthoxy-4 phényl) β propanoïque (XIII).

4 g d'acide nitrile dissous dans 100 cm³ de NaOH (2N) sont portés à reflux 24 h. Après refroidissement, on acidifie par HCl concentré, le précipité obtenu est lavé à l'eau plusieurs fois.

F : 157°C (eau)

<u>Analyse</u> : C ₁₂ H ₁₄ O ₅	Calc. % :	C : 60,51	H : 5,93
	Tr. % :	60,43	5,99

Acide (di carboxyméthyl-2,4 méthoxy-5 phényl) β propanoïque (XIV).

Mode opératoire identique à celui fournissant l'acide (XIII).

F : 187°C (eau). Cristaux blancs.

<u>Analyse</u> : C ₁₄ H ₁₆ O ₈	Calc. % :	C : 56,75	H : 5,45
	Tr. % :	56,69	5,49

Carboxyméthyl-6 méthoxy-7 isochromanone-3 (XV)

On sature 25 cm³ de méthanol par de l'acide chlorhydrique sec. On ajoute ensuite 3 g de lactone nitrile qui se dissout immédiatement dans le milieu. On chauffe légèrement pendant 30 mn puis on maintient à reflux 1 h. On élimine sous vide le méthanol puis on reprend le résidu par 50 cm³ d'eau. L'huile obtenue est extraite à l'éther ; après évaporation de ce solvant, l'huile est placée dans 25 cm³ de NaOH (2N). On chauffe à reflux 2 h. On refroidit, on acidifie par HCl concentré ; on lave plusieurs fois à l'eau le précipité jaune obtenu.

F : 179°C (eau) Aiguilles blanches.

<u>Analyse</u> : C ₁₂ H ₁₂ O ₅	Calc. %	C : 61,01	H : 5,11
	Tr. %	60,70	5,24

Spectre I.R. : - une bande du type acide carboxylique à 1700 cm⁻¹
- une bande $\geq$ C = O lactone à 1740 cm⁻¹.

(méthoxy-2 carboxyéthyl-5 benzyl) malonate d'éthyle (XVI).

Dans une première étape, nous préparons le malonate d'éthyle sodé selon la méthode classique : 1,5 g de Na, 10 g de malonate d'éthyle et 4 cm³ d'alcool sont portés à reflux lentement. Puis l'alcool est distillé. Le malonate d'éthyle sodé, obtenu à l'état anhydre, est dissous dans 50 cm³ de DMSO. A cette solution on ajoutera lentement et à froid 5 g d'acide chlorométhylé dissous dans 50 cm³ de DMSO. L'addition terminée, on maintient encore 2 h sur agitation. Puis on verse la solution sur 100 g de glace et on acidifie par HCl concentré. On effectue une extraction à l'éther. La phase étherée est séchée sur Na₂SO₄. Après évaporation de l'éther, l'huile orange obtenue cristallise lentement. F : 81°C (ether, éther de pétrole) Aiguilles blanches. Rdt. % : 75 %.

Analyse :	C ₁₈ H ₂₄ O ₇	Calc. %	C : 61,35	H : 6,85
		Tr. %	61,27	6,88

Acide (méthoxy-2 carboxyéthyl-5 benzyl) malonique (XVII).

Sous l'action de la soude aqueuse, le diester acide (XVI) est transformé en triacide correspondant de façon quantitative. Versé dans de l'eau, il est précipité de son sel trisodique par de l'HCl concentré. F : 199°C (cyclohexane)

Acide (méthoxy-2 carboxyéthyl-5 phényl) propanoïque. (XVIII)

2 g d'acide (XVII) sont chauffés à reflux dans 15 cm³ de pyridine anhydre et 1 cm³ de pipéridine. On suit la réaction qui dure 2 h par le dégagement de CO₂ produit. Après addition d'eau et acidification par HCl concentré, on effectue une extraction à l'éther. L'huile obtenue après évaporation de l'éther cristallise en présence d'eau. F : 122°C (benzène, éther de pétrole).

Analyse :	C ₁₃ H ₁₆ O ₅	Calc. %	C : 61,90	H : 6,38
		Tr. %	61,95	6,30

Triester éthylique de l'acide (méthoxy-2 carboxyéthyl-5 benzyl) malonique (XIX)

5 g d'acide diester (XVI), 50 cm³ d'alcool anhydre et 1 cm³ d'H₂SO₄ concentré sont portés à reflux pendant 5 h. On élimine l'alcool sous vide, on reprend par 50 cm³ d'eau, puis on effectue une extraction à l'ether. On sèche sur Na₂SO₄. Après évaporation du solvant, l'huile obtenue est distillée sous vide. On obtient une huile jaune clair distillant à 176°C sous 0,15 mm Hg.

Analyse : C ₂₀ H ₂₈ O ₇	Calc. %	C : 63,14	H : 7,41
	Tr. %	63,15	7,34

Dihydro-1,2 hydroxy-3 cyano-4 cyanométhyl-6 méthoxy-7 naphtalène (XX)

Au méthylate de sodium obtenu par action de 4 g de Na sur 30 cm³ de méthanol, on additionne très lentement 10 g d'ester dinitrile dissous dans 200 cm³ de benzène anhydre. Lorsque l'addition est terminée, on maintient encore la réaction 1 h à reflux.

Après refroidissement, le précipité beige formé est filtré et lavé à l'éther. A l'énolate obtenu, on ajoute 100 cm³ d'eau. L'énolate solubilisé, on acidifie par l'acide acétique dilué jusqu'à PH acide. Le précipité obtenu est lavé plusieurs fois à l'eau.

F : 188°C (eau, acide acétique ou eau, méthanol). Rdt % : 80 %.

<u>Analyse</u> : C ₁₄ H ₁₂ O ₂ N ₂	Calc. %	C : 70,01	H : 5,04	N : 11,66
	Tr. %	70,20	5,17	11,79

Hydroxy-2 cyano-3 cyanométhyl-5 méthoxy-6 indène (XXI)

Le mode opératoire est identique à celui de la préparation du composé (XX). Ici on utilise le THF au lieu du benzène.

F : 245°C (eau, acide acétique). Rdt % : 85%.

<u>Analyse</u> : C ₁₃ H ₁₀ O ₂ N ₂	Calc. %	C : 69,02	H : 4,45	N : 12,38
	Tr. %	68,75	4,36	12,37

Spectre I.R. : - une bande nitrile conjugué à 2200 cm⁻¹
- une bande nitrile aliphatique à 2250 cm⁻¹

- une bande du type éthylénique à 1640 cm^{-1}
- une bande de vibration OH à 3150 cm^{-1} .

Dihydro-1,2 méthoxy-3 cyano-4 cyanométhyle-6 méthoxy-7 naphtalène (XXII)

Méthoxy-2 cyano-3 cyanométhyl-5 méthoxy-6 indène (XXIII)

Ces deux composés sont obtenus quantitativement par action du diazométhane à partir des énoles (XX) et (XXI)

(XXII) F : 160°C (eau, alcool) aiguille marron clair.

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$	Calc. %	C : 70,86	H : 5,55	N : 11,02
	Tr. %	70,49	5,42	11,09

(XXIII) F : 168°C (méthanol) aiguilles jaunes

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$	Calc. %	C : 69,99	H : 5,03	N : 11,65
	Tr. %	69,99	5,20	11,45

Acétate du dihydro-1,2 hydroxy-3 cyano-4 cyanométhyl-6 méthoxy-7 naphtalène
(XXIV)

Acétate de 1'hydroxy-2 cyano-3 cyanométhyl-5 méthoxy-6 indène (XXV)

Ces deux acétates sont obtenus par action de l'anhydride acétique à chaud à partir des énoles correspondants. Par refroidissement, ils précipitent dans le milieu réactionnel.

(XXIV) F : 129°C (éthanol). Aiguilles blanches

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$	Calc. %	C : 68,09	H : 5,00	N : 9,92
	Tr. %	67,92	4,96	10,13

(XXV) F : 200°C (éthanol). Aiguilles jaunes

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2$	Calc. %	C : 67,16	H : 4,50	N : 10,44
	Tr. %	67,16	4,62	10,43

Cyano-1 méthyl-1 méthoxy-6 cyanométhyl-7 tétralone-2 (XXVI)

5 g d'énolate brut sont portés 24 h à reflux dans un mélange

de 30 cm³ de ICH₃ et 15 cm³ de CH₃OH.

On élimine ensuite sous vide le mélange ICH₃, CH₃OH ; par addition d'eau on solubilise le méthylate de Na contenu dans l'énolate de départ. La tétralone attendue se transforme en huile collante que l'on extrait au chloroforme . Rdt : 40 %.

F : 145°C (ether, méthanol).

<u>Analyse</u> : C ₁₅ H ₁₄ O ₂ N ₂	Calc. %	C : 70,85	H : 5,56	N : 11,03
	Tr. %	71,05	5,70	10,94

<u>DNPH</u> :	Calc. %	N : 19,31	F : 238°C (alcool).
	Tr. %	19,47.	

Spectre I.R. : - une bande $\geq C = O$ intense située à 1720 cm⁻¹
- deux bandes nitriles situées à 2250 cm⁻¹ et 2240 cm⁻¹

Cyano-1 hydroxy-2 méthoxy-6 cyanométhyl-7 naphtalène (XXVII)

La deshydrogénation de 2 g d'énol dinitrile (XX) est effectuée dans 70 cm³ de nitrobenzène en présence de 0,5 g de charbon palladié. La réaction est conduite pendant 20 h sous courant d'azote à une température de 135°C.

On sépare le charbon palladié par filtration à chaud, et on distille sous vide une partie du nitrobenzène. Par addition d'ether, on précipite le β naphtol qui apparait sous forme de cristaux jaunes.
F : 186°C (eau, acétique).

<u>Analyse</u> : C ₁₄ H ₁₀ O ₂ N ₂	Calc. %	C : 70,58	H : 4,24	N : 11,76
	Tr. %	71,00	4,36	12,05

Spectre I.R. : - une bande de vibration OH à 3160 cm⁻¹
- une bande nitrile aliphatique à 2250 cm⁻¹
- une bande nitrile conjugué à 2220 cm⁻¹

Acétate du cyano-1 hydroxy-2 méthoxy-6 cyanométhyl-7 naphtalène (XXVIII)

2 g de β naphtol (XXVII) sont dissous dans 25 cm³ d'anhydride acétique et portés à reflux pendant 2 h. La réaction terminée, on évapore sous vide l'anhydride acétique.

F : 127°C (ether, chloroforme) Aiguilles jaunes

<u>Analyse</u> : $C_{16}H_{12}O_3N_2$	Calc. %	C : 68,56	H : 4,32	N : 10,00
	Tr. %	68,90	4,51	9,82

Spectre I.R. : - une bande du type ester à 1750 cm^{-1}
- une bande nitrile conjugué à 2230 cm^{-1}
- une bande nitrile aliphatique faible à 2250 cm^{-1}

Cyano-1 hydroxy-2 méthoxy-6 carboxyméthyl-7 naphtalène (XXIX)

2 g de β naphтол (XXVII) sont dissous dans 25 cm^3 de NaOH (3N) et portés à reflux pendant 7 h. Après refroidissement, on acidifie lentement par HCl concentré à basse température, l'acide attendu précipite en cristaux marron rouge.

F : 229°C (eau). Cristaux marron rouge.

<u>Analyse</u> : $C_{14}H_{13}O_4N$	Calc. %	C : 65,37	H : 4,31	N : 5,45
	Tr. %	64,98	4,52	5,42

Spectre I.R. : - une bande du type acide carboxylique à 1700 cm^{-1}
- une bande nitrile aromatique à 2230 cm^{-1}
- pas de bande nitrile aliphatique.

Ester méthylique de l'acide dihydro-1,2 hydroxy-3 carbométhoxy-4 méthoxy-7 naphtalène-6 acétique (XXX)

Ce composé est préparé à partir du triester méthylique de l'acide (di carboxyméthyl-2,4 méthoxy-5 phényl) β propanoïque non isolé, de la même façon que l'énol dinitrile (XX).

F : 146°C (ether) Rdt : 75 %

<u>Analyse</u> : $C_{16}H_{18}O_6$	Calc. %	C : 62,74	H : 5,93
	Tr. %	62,67	5,95

<u>DNPH</u> : F : 119°C (eau, méthanol)	Calc. %	N : 11,52
	Tr. %	11,37.

Spectre I.R. : - une bande $>C=O$ ester à 1710 cm^{-1}
- une bande $>C=O$ ester conjugué à 1640 cm^{-1}
- une bande du type liaison éthylénique à 1610 cm^{-1}

Acide [(3H) benzofurannone-2] 5 β propanoïque (XXXI)

5 g de chlorhydrate de pyridine très sec et 5 g de diacide sont chauffés doucement sous agitation jusqu'à 200°C. On maintient la réaction trois quarts d'heure à cette température. On laisse refroidir légèrement le mélange et on le verse dans de l'eau froide. Par agitation une partie de la coumaranone précipite (les trois quarts), le reste est extrait à l'éther.

F : 140°C (eau) Rdt % : 70 %.

Analyse : C ₁₁ H ₁₀ O ₄	Calc. %	C : 64,08	H : 4,89
	Tr. %	64,15	5,19

Spectre I.R. : - une bande >C=O caractéristique d'un acide située à 1700 cm⁻¹
- une bande >C=O à 1800 cm⁻¹, valeur rencontrée pour les coumaranones.

Ester méthylique de l'acide [(3H) benzofurannone-2] 5 β propanoïque (XXXII)

Obtenu quantitativement par action du diazométhane sur l'acide (XXXI)
F : 68°C (ether de pétrole).

Analyse : C ₁₂ H ₁₂ O ₄	Calc. %	C : 65,45	H : 5,49
	Tr. %	65,36	5,62

Acide [(3H) benzofurannone-2 carboxyméthyl-5] 6 β propanoïque (XXXIII)

1 g de triacide (XIV) et 3 g de chlorhydrate de pyridine sec sont chauffés doucement pendant 1 h 15 mn jusqu'à ce que la température atteigne 200°C. La solution est devenue brune. On verse dans 100 cm³ d'eau après un léger refroidissement, puis on effectue une extraction à l'éther. Rdt % : 30 %.
F : 194°C (benzène, méthanol). Aiguilles oranges.

Analyse : C ₁₃ H ₁₂ O ₆	Calc. %	C : 59,10	H : 4,58
	Tr %	59,02	4,69

Spectre I.R. : - une bande >C=O intense à 1800 cm⁻¹
- une bande >C=O large du type acide carboxylique à 1700 cm⁻¹

Diester méthylique de l'acide [(3H) benzofurannone-2 carboxyméthyl-5] 6 β propanoïque (XXXIV).

Obtenu quantitativement par action diazométhane sur le diacide (XXXIII).

F : 85°C (ether, ether de pétrole) poudre blanche.

<u>Analyse</u> : C ₁₅ H ₁₆ O ₆	Calc. %	C : 61,64	H : 5,52
	Tr. %	61,79	5,43

Spectre I.R. : - une bande $\text{>C} = \text{O}$ lactone à 1780 cm⁻¹
- deux bandes $\text{>C} = \text{O}$ ester à 1720 cm⁻¹ et 1740 cm⁻¹

Acide chromanone-2 6 β propanoïque (XXXV)

2 g de diacide (XVIII) additionnés de 2 g de chlorhydrate de pyridine sont chauffés pendant une demi-heure à 200°C. Après refroidissement de la solution, on la verse dans 100 cm³ d'eau. Après extraction à l'ether, l'huile obtenue cristallise par agitation dans l'éther de pétrole. Rdt % : 80 %.

F : 184°C (xylène) Etoiles blanches.

<u>Analyse</u> : C ₁₂ H ₁₂ O ₄	Calc. %	C : 65,45	H : 5,48
	Tr. %	65,58	5,49

Spectre I.R. : - une bande $\text{>C} = \text{O}$ d'acide carboxylique à 1690 cm⁻¹
- une bande $\text{>C} = \text{O}$ lactone à 1740 cm⁻¹

Cyano-5 hydroxy-6 dihydro-7,8 naphto [2,3-b] furanne (3H) one-2 (XXXVI)

1 g d'acide émol nitrile (XXXVIII) est additionné dans 2 g de chlorhydrate de pyridine bouillant. On maintient à reflux une demi-heure. On laisse refroidir légèrement la solution que l'on verse dans 50 cm³ d'eau. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché.

F : 262° C (benzène, méthanol)

<u>Analyse</u> : C ₁₃ H ₉ O ₃ N	Calc. %	C : 68,72	H : 4,00	N : 6,17
	Tr. %	68,51	4,25	6,17

Spectre I.R. : - disparition de la bande $\text{>C} = \text{O}$, acide carboxylique à 1700 cm^{-1}
 - bande nitrile conjugué à 2220 cm^{-1}
 - bande $\text{>C} = \text{O}$ lactone à 1800 cm^{-1}
 - bande de vibration OH large, 3100 cm^{-1}

Ester méthyllique de l'acide méthoxy-2 cyano-5 hydroxy-6 dihydro-7,8 naphtalène-3 acétique (XXXVII).

A 50 cm^3 de méthanol saturé par de l'acide chlorhydrique sec, on ajoute 4 g d'énol dinitrile (XX) et on maintient un léger chauffage pendant une heure, puis on porte à reflux pendant 2 h. Après refroidissement on ajoute 100 cm^3 d'eau et on maintient sur agitation pendant 12 h dans un bain de glace. On filtre les cristaux, on lave à l'eau.

F : 135°C (benzène) Cristaux jaunes clair.

Analyse :	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$	Calc. %	C : 65,93	H : 5,54	N : 5,13
			65,78	5,72	5,40

Acide méthoxy-2 cyano-5 hydroxy-6 dihydro-7,8 naphtalène-3 acétique (XXXVIII)

4 g d'ester énol nitrile (XXXVII) solubilisés dans 50 cm^3 de NaOH (2N) sont portés à reflux pendant 2 h. Après refroidissement de la solution, on acidifie par HCl concentré. Le précipité obtenu est lavé à l'eau, puis séché
 Rdt % : 65 % par rapport à l'énol dinitrile (XX).

F : 225°C (eau) Aiguilles jaunes

Analyse :	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$	Calc. %	C : 64,87	H : 5,06	N : 5,41
		Tr. %	64,42	4,95	5,59

Spectre I.R. : - disparition de la bande nitrile aliphatique
 - une bande nitrile conjugué intense à 2220 cm^{-1}
 - une bande $\text{>C} = \text{O}$ d'acide carboxylique à 1700 cm^{-1}
 - une bande fine du type éthylénique à 1640 cm^{-1} .

Ester méthylique de l'acide méthoxy-2 cyano-5 méthoxy-6 dihydro-7,8 naphtalène-3 acétique (XXXIX).

Obtenu quantitativement par action du diazométhane, soit à partir de l'ester éno1 nitrile (XXXVII), soit à partir de l'acide éno1 nitrile (XXXVIII).

F : 103°C (ether de pétrole, méthanol) . Poudre leige.

Analyse :	$C_{16}H_{17}O_4N$	Calc. %	C : 66,69	H : 5,97	N : 4,88
		Tr %	66,83	6,03	5,07

Dihydro-3,4 méthoxy-6 carbométhoxy méthyle-7 amino-9 naphto[2,1-c]pyrazole (XL)

1 g d'ester nitrile (XXX) est dissout dans 25 cm³ d'alcool contenant 0,18 g d'hydrazine à 98 % . On maintient à reflux 5 h ; après refroidissement de la solution , un précipité blanc se forme ; on lave à l'eau.

F: 205°C (eau) Aiguilles blanches.

Analyse :	$C_{15}H_{18}O_3N_3$	Calc. %	C : 62,65	H : 5,91	N : 14,61
		Tr. %	62,53	5,91	14,61

Dosage par l'acide perchlorique en milieu acétique :	Calc. %	N : 14,61
	Tr. %	14,83

.
=::=:==

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Org. Synth. Vol III p. 644
- (2) Org. Synth. Vol III p. 59
- (3) Org. Synth. Vol III p. 564
- (4) Org. React. Vol I p. 249 et 262
- (5) R.B. HAWORTH, W.H. PERKIN, J. RANKIN,
J. Chem. Soc. (1924) p. 1963
- (6) Org. Synth. Trad. Fr. Vol 2, Masson Edit. (1949) p. 551
- (7) G.M. ROBINSON, R. ROBINSON,
J. Chem. Soc. (1914) p. 1463
- (8) L. FRIEDMAN, T.S SCHECHTER,
J. Org. Chem. (1960) p. 877
- (9) R. PSCHORR,
Ann. der Chemie (1912) 391, 40
- (10) Org. Synth. Vol 2 p. 53
- (11) Org. Synth. Vol 2 p. 333
- (12) GRASSI et MASELLI,
Gazz. Chim. Ital., 28, II. 447 (1898)
- (13) G. VAVON, BOLLE, GALIN,
Bull. Soc. Chim. (1939) 6, 1025
- (14) V. BRAUN et NELLES
Ber. (1934) 67, 1094
- (15) R. QUELET, M. LECOCQ, R. DRAN,
Compt. R. (1960) 250, p. 2727
- (16) STANLEY, K. FREEMANN
Interpretive spectroscopy.
- (17) CHATTERJEE A. R CHATTERTEE et B.K. BHATTACHARYAA,
J. Ind. Chem. Soc. (1958) 35, 391.

- (18) A.A. AROYAN
Izy. Akad. Nauk. Arm. RSS Kim. Nanki (1962) 157
- (19) M. JULIA
Bull. Soc. Chim. (1953) 640
- (20) T. PRANGE
Thèse d'Etat LILLE 1969
- (21) W. DAVEY, D.J. TIVEY
J. Chem. Soc. p. 1230 (1958)
- (22) L.F. FIESER, M.D. GATS,
J. Am. Chem. Soc., 62, (1940) p. 2339
- (23) R. DRAN, T. PRANGE,
Bull. Soc. Chim (1969) 4 p. 1244
- (24)
- (25) H. WOLKOWITZ et M.S. DUNN,
Biochem. Prep. IV, 9 (1955)
- (26) W. BAKER, R.F. CURTIS et J.K.W. Mc OMIE,
Soc, 1951, 81
- (27) V. PREY,
Ber, 1941, 78, 1219
- (28) R. ROYER et P. DEMERSEMAN,
Bull. Soc. Chim (1968) 6 p. 2633
- (29) M.D. TAYLOR et L.R. GRANT
J. Chem. Ed. (1955) 32, 39
- (30) GOULD, F.F., G.S. JOHNSON et A.F. FERRIS
J. Org. Chem(1960) 25, 1658
- (31) R.F. NYSTROM,
J. Am. Chem. Soc (1955) 77, 2544
- (32) L.M. SOFFER et M. KATZ,
J. Am. Chem. Soc (1956) 78, 1705
- (33) H.H. BOSSHARD, R. MORY M. SCHMIDT et HCH. ZOLLINGER,
Helv, 42, 1653 (1959)
- (34) Y. EGAWA, M. SUZUKI et T. OKUDA,
Chem. Pharm. Bull, (1963) 11, 589
- (35) A. GINER SOROLLA, I. ZIMMERMANN et A. BENDICH
J. Am. Chem. Soc. (1959) 81, 2515
- (36) J. KAUFFMANN, S.S. PAUDE et D. WOLF
B. 99 , 2600 (1966).