

50376
1970
N° d'ordre 184
35

50376
1970
35

UNIVERSITE DE LILLE - FACULTE DES SCIENCES

THESE

présentée à la
FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE LILLE
pour obtenir
le titre de Docteur Troisième Cycle
par

Jacques MAISONNEUVE



SYNTHESE D'HETEROCYCLES AZOTES A PARTIR DU GROUPEMENT

ISOCYANATE

Membres du Jury : M. GLACET, Président
M. TRIDOT, Examineur
Mme DRAN, Rapporteur

Soutenue le 3 Juin 1970

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DES SCIENCES

DOYENS HONORAIRES

MM. H. LEFEBVRE, M. PARREAU

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARNOULT, BROCHARD, CAU, CHAPPELON, CHAUDRON, DEHEUVELS, DEHORNE, DOLLE, FLEURY, P. GERMAIN, KAMPE DE FERRET, KOURGANOFF, LAMOTTE, LELONG, Mme LELONG, MM. MAZET, MICHEL, NORMANT, PARISSELLE, PAUTHENIER, ROIG, ROSEAU, ROUBINE, ROUELLE, WIEMAN, ZAMANSKY, CORDONNIER.

PROFESSEURS TITULAIRES

M. BACCHUS Pierre	Astronomie et Calcul Numérique
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Générale
M. BECART Maurice	I.U.T. Lille
M. BLOCH Vincent	Psychophysiologie
M. BONNEMAN Pierre	Chimie Industrielle
M. BONTE Antoine	Géologie Appliquée
M. BOUGHON Pierre	Mathématiques
M. BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
M. CORSIN Pierre	Paléobotanique
M. DECUYPER Marcel	Mathématiques
M. DEDECKER Paul	Mathématiques
M. le Doyen DEFRETIN René	Directeur du Laboratoire de Biologie Maritime de Wimereux
M. DEHORS	Automatique
M. DELATTRE Charles	Géologie Générale
M. DURCHON Maurice	Biologie Animale
M. FOURET René	Physique
M. GABILLARD Robert	Electronique
M. GLACET Charles	Chimie Organique
M. GONTIER Gérard	Mécanique des Fluides
M. HEUBEL Joseph	Chimie Minérale
M. LIEBAERT	I.U.T. Lille
M. MONTREUIL Jean	Chimie Biologique
M. MORIAMEZ Michel	I.U.T. Valenciennes
M. MARTINOT LAGARDE	Mécanique des Fluides
M. PEREZ Jean-Pierre	Physique
M. PHAM MAU QUAN	Mathématiques
M. POUZET Pierre	I.U.T. Lille
Mme SCHWARTZ Marie-Hélène	Mathématiques
M. TILLIEU Jacques	Physique
M. TRIDOT Gabriel	Chimie Minérale Appliquée E.N.S.C.L.
M. VIDAL Pierre	Automatique
M. VIVIER Emile	Biologie Animale

M. WATERLOT Gérard
M. WERTHEIMER Raymond

Géologie et Minéralogie
Physique

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

M. BENABOU Jean
M. LUCQUIN Michel
M. LEBRUN André
M. PARREAU Michel
M. SAVARD Jean
M. SCHALLER François
M. SCHILTZ René

Mathématiques
Chimie Physique
C.U.E.E.P.
Mathématiques
Chimie Générale
Biologie Animale
Physique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. BELLET Jean
M. BODART Marcel
M. BOUISSET Simon
M. CELET Paul
M. CONSTANT Eugène
M. DELHAYE Michel
M. DERCOURT Jean-Michel
M. DEVRAINNE Pierre
M. GUILLAUME Jean
Mme LENOBLE Jacqueline
M. LINDER Robert
Mlle MARQUET Simone
M. MONTARIOL Frédéric
M. PROUVOST Jean
M. VAILLANT Jean

Physique
Biologie Végétale
Physiologie Animale
Géologie Générale
Electronique
Chimie Physique et Minérale 1er Cycle
Géologie et Minéralogie
Chimie Minérale
Biologie Végétale
Physique
Biologie Végétale
Mathématiques
Chimie Minérale Appliquée
Géologie et Minéralogie
Mathématiques

MAITRES DE CONFERENCE (et chargés des fonctions)

M. ABBAR
M. AUBIN Thierry
M. BEGUIN Paul
M. BILLARD Jean
M. BKUCHE Rudolphe
M. BOILLET Pierre
M. BOILLY Bénoni
M. BONNOT Ernest
M. BRIDOUX Michel
M. CAPURON Alfred
M. CARREZ Christian
M. CHOQUET Marcel
M. CORTOIS Jean
M. COULON Jean-Paul

I.U.T. Amiens
Mathématiques Pures
Mécanique des Fluides
Physique
Mathématiques
Physique
Biologie Animale
Biologie Végétale
I.U.T. Béthune
Biologie Animale
Calcul Numérique
I.U.T. Lille
Physique
Électrotechnique

.../...

Mme DRAN Raymonde	Chimie Organique
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GRUSON Laurent	Mathématiques
M. GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
M. HERMAN Maurice	Physique
M. HUARD de la MARRE Pierre	Calcul Numérique
M. JOLY	Biologie Animale
Mlle KOSMANN Yvette	Mathématiques
M. LABLACHE COMBIER Alain	Chimie Générale
M. LACOSTE Louis	Biologie Végétale
M. LANDAIS Jean	Chimie Organique
M. LAURENT François	Automatique
M. LEHMANN Daniel	Mathématiques
Mme LEHMANN Josiane	Mathématiques
M. LEROY Jean-Marie	E.N.S.C.L.
M. LEROY Yves	I.U.T. Lille
M. LOUAGE Francis	Sciences Appliquées
M. LOUCHEUX Claude	Chimie Physique
M. MAES Serge	Physique
M. MAIZIERES Christian	Automatique
M. MESSELYN Jean	Physique
M. MIGEON Michel	Sciences Appliquées
M. MONSIGNY Michel	Chimie Biologique
M. MONTEL Marc	Physique
M. MONTUELLE Bernard	I.U.T. Lille
Mme MORIAMEZ BOULLET Claude	I.U.T. Valenciennes
M. NICOLE Jacques	E.N.S.C.L.
M. PANET Marius	Electrotechnique
M. PAQUET Jacques	Sciences Appliquées
M. PARSY Fernand	Mécanique des Fluides
M. PONSOLLE	C.S.U. Valenciennes
M. POVY Jean-Claude	Sciences Appliquées
M. RACZY	Radioélectrique
M. ROOS Philippe	I.U.T. Lille
M. ROY Jean-Claude	Psychophysiologie
M. SAADA Georges	Physique
M. SALMER Georges	Electronique
M. SMET Pierre	Physique
M. SEGUIER Guy	I.U.T. Béthune
M. THOMAS Daniel	C.S.U. Valenciennes
M. WATERLOT Michel	Géologie Générale
Mme ZINN JUSTIN Nicole	Mathématiques

*Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie
Organique I de la FACULTE des SCIENCES de LILLE,*

*Que Madame DRAN, Professeur à la FACULTE des SCIENCES
de LILLE, qui a inspiré et dirigé cette étude, trouve ici l'expres-
sion de ma reconnaissance.*

*Monsieur GLACET, Professeur à la FACULTE des SCIENCES
de LILLE, a aimablement accepté de présider ce jury, qu'il soit
assuré de mon profond respect.*

*Monsieur le Professeur TRIDOT, Directeur de l'ECOLE
NATIONALE SUPERIEURE de CHIMIE de LILLE, a bien voulu accepter de
juger ce travail, je le prie de trouver ici l'expression de mes
profonds remerciements et lui exprime toute ma reconnaissance pour
m'avoir délégué dans les fonctions d'Assistant.*

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

Jusqu'à présent, le groupement Isocyanate a surtout été décrit comme réactif intermédiaire, généralement non isolé, ou comme étape dans les synthèses des amines.

Dans ce travail, nous nous attacherons à étudier la valeur de cette fonction dans une synthèse hétérocyclique.

Après une étude bibliographique sur sa réactivité, nous étudierons les possibilités d'obtention de certaines isoquinolones à partir d'aryl alkyl isocyanates.

Des catalyseurs de cyclisation sont comparés, notamment lors d'une synthèse d'équivalents soufrés de l'isoquinoleine.

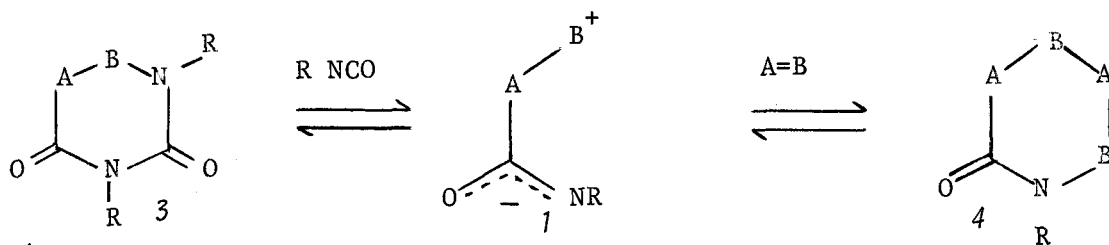
Nous appliquerons enfin ce travail à la synthèse d'un nouveau squelette hétérocyclique dont nous étudierons certaines propriétés.

CHAPITRE I

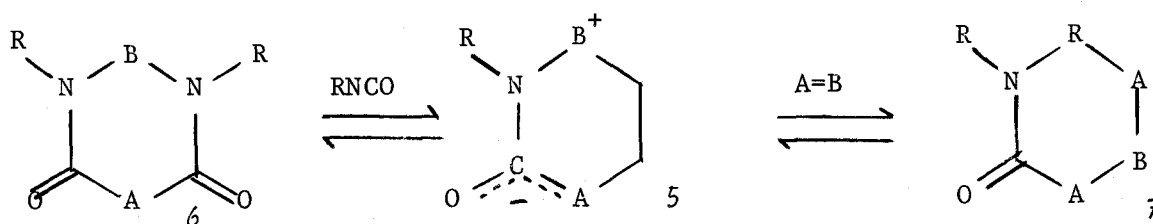
REACTIONS DU GROUPEMENT ISOCYANATE

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

L'adduct acyclique polaire 1 peut réagir quant à lui soit sur une nouvelle molécule d'isocyanate, soit sur une molécule A=B pour former un hétérocycle à six chaînons 3 ou 4 :



Toujours selon les conditions de réaction, une ouverture du cycle de l'adduct 2 peut conduire à un nouvel adduct polaire 5 qui par addition sur une molécule d'isocyanate ou de composé A=B fournit les deux hétérocycles 6 et 7 :



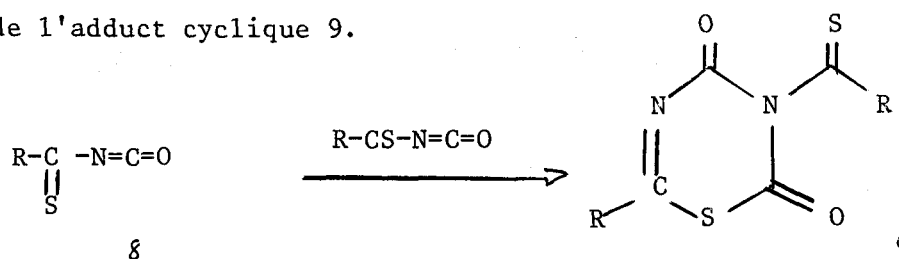
Les composés 4 et 7 sont identiques, ceux indiqués 3 et 6 sont chimiquement différents bien qu'isomères.

La génération de ces trois produits et de l'adduct 2 semble donc bien témoigner en faveur d'un mécanisme par étapes (2) (3) (4).

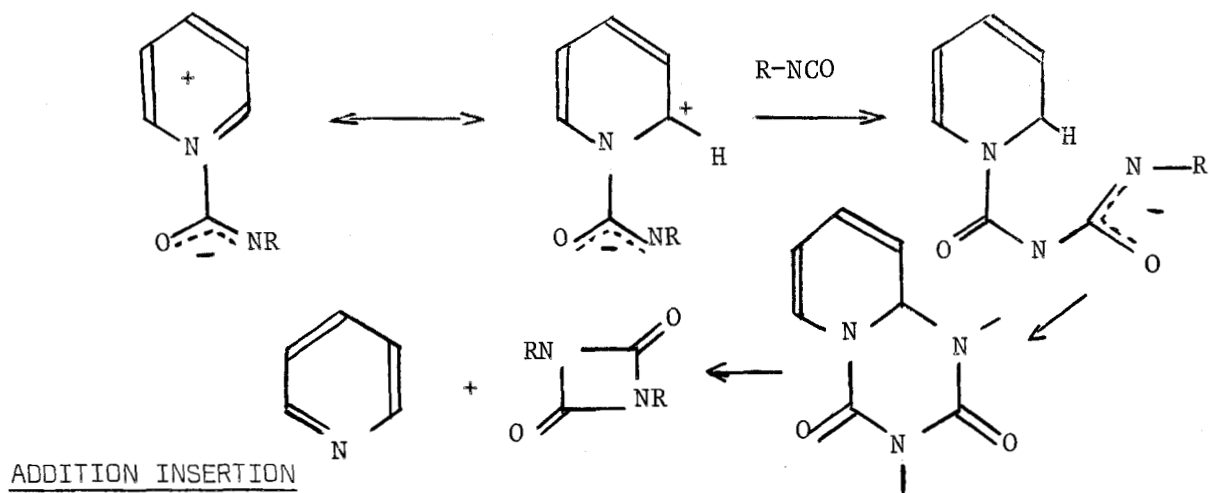
Outre cette cycloaddition polaire, un groupement isocyanate peut subir une addition de type DIELS et ALDERS avec un composé contenant une imine adjacente à un système de doubles liaisons cumulatives.



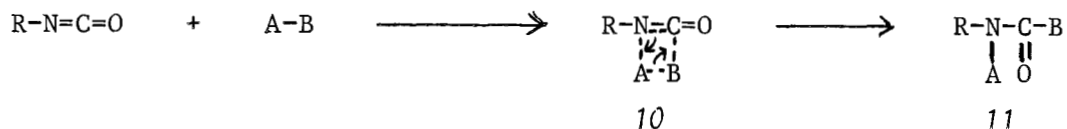
Cette réaction intervient aussi si la fonction Isocyanate se trouve en alpha d'un groupement thiocarbonyle ou imidoyle ; la synthèse de l'isocyanate 8 se traduit en fait par la formation consécutive et immédiate de l'adduct cyclique 9.



Bien que leur dimérisation se fasse facilement, les isocyanates aryle ou aryle acyle sont souvent d'une grande stabilité. La dimérisation se fait alors sous l'effet de catalyseurs basiques tels que la pyridine. Le mécanisme suivant a été proposé (6) (7) :

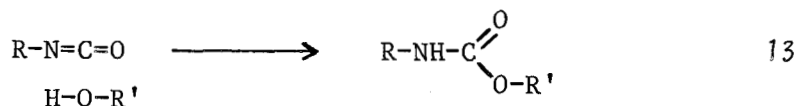
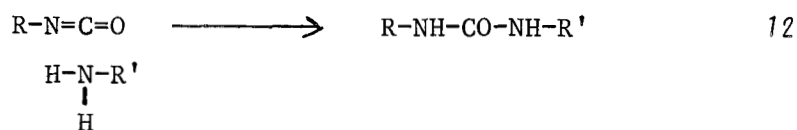


A côté de la cycloaddition, l'isocyanate peut réagir en "addition insertion" avec un état de transition intermédiaire à quatre centres IO, il en résulte un adduct acyclique 11.

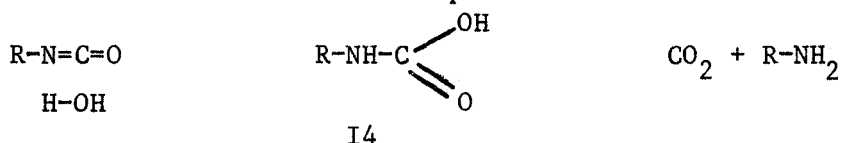


Un tel complexe de transition verra sa formation grandement facilitée par une polarité d'autant plus grande de la liaison A-B.

Dans les cas les plus fréquents A sera un atome d'hydrogène, B pouvant être quant à lui soit un oxygène, soit un azote :

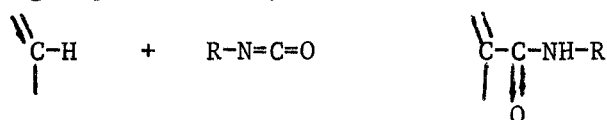


On aboutit à la formation d'une urée I2, d'un ester carbamique ou uréthane I2 ou d'un acide carbamique instable I4.



SUBSTITUTION ELECTROPHILE EN SERIE AROMATIQUE

Un noyau aromatique peut subir une substitution électrophile de la part d'un groupement isocyanate.



La facilité de la réaction augmente avec la densité électronique du carbone aromatique porteur de l'hydrogène à substituer, et par conséquent, il sera toujours possible de la favoriser ou de l'empêcher par une judicieuse substitution du noyau aromatique.

Substitution intramoléculaire

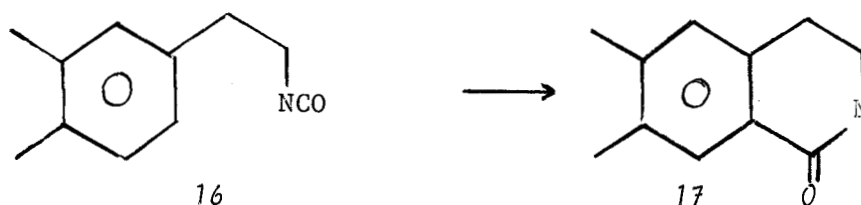
Lorsque l'hydrogène à substituer et le groupement isocyanate sont portés par le même squelette, on a affaire à une substitution intramoléculaire dont le produit sera un hétérocycle azoté -15-.



-15-

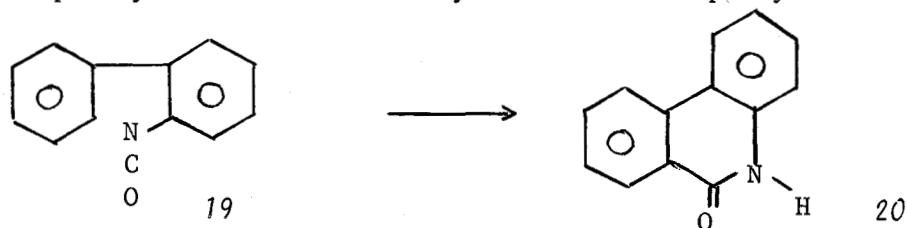
MOHUNTA et RAY (8) ont appliqué cette réaction au 3-4 diméthoxy phényl-éthyl isocyanate -16-. Dans les conditions utilisées, le rendement en -17- est resté très faible. Nous avons repris leurs travaux et porté le taux

de conversion à 90 % en utilisant un catalyseur différent.

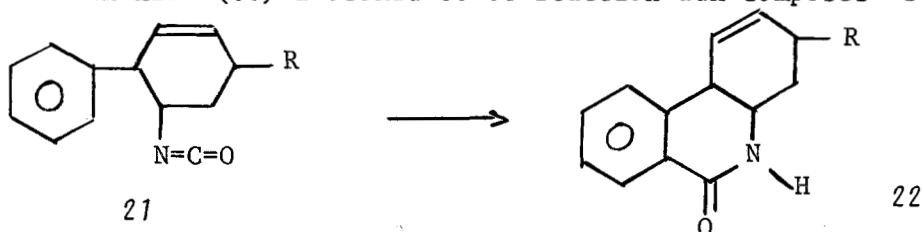


Plus avant dans la littérature, MANSKE et Col. (9) ont synthétisé, par cette méthode, le composé -16- à partir de l'azide -18- sans isoler l'isocyanate intermédiaire. On verra plus loin qu'il s'agit là d'un mécanisme de type différent.

Enfin, il faut signaler la synthèse de la phénanthridinone-6 (5H) -20- par cyclisation de l'isocyanate d'orto biphenyl -19- (10).



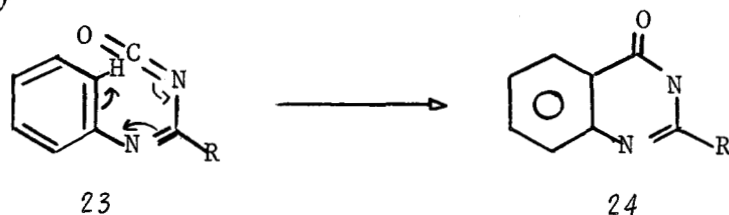
Max HILL (11) a étendu cette réaction aux composés -21-.



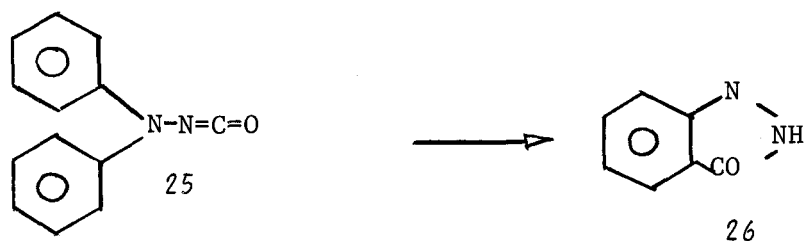
Les composés -22- sont des tétrahydro 344a, 10b phénanthridinone-6 (5H).

Cyclisation à mécanisme concerté

Certains isocyanates N aryl imidoyle-23 subissent une cycloaddition intramoléculaire au fur et à mesure de leur formation, et seuls les cycloadduits -24- sont isolables à l'exclusion de tout isocyanate libre. On peut à peu près sûrement affirmer dans ce cas une cycloaddition à mécanisme concerté (12)



Une cycloaddition identique se rencontre dans la synthèse du diphénylamino isocyanate -25-, où seul le cycloadduct -26- est isolable (I3) (I4).



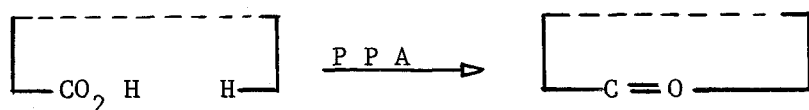
CATALYSEURS

Dans la plupart des cas, les isocyanates nécessitent l'action d'un catalyseur dans une substitution nucléophile.

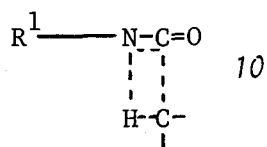
Par analogie avec la réaction de Bieschler-Napieralski, MOHUNTA et RAY ont utilisé l'oxychlorure de phosphore POCl_3 . Les rendements qu'ils indiquent ne témoignent pas en faveur de ce catalyseur.

Plus récemment, l'acide polyphosphorique a été employé avec plus de succès, dans un cas différent, cependant, par KALENDA (10) et Max HILL (11).

Rappelons que l'acide polyphosphorique est un composé du type acid de Lewis : son utilisation la plus fréquente est comme agent de cyclisation inter ou intra moléculaire avec perte d'une molécule d'eau.



Dans notre cas, l'acide polyphosphorique faciliterait la formation d'un complexe de transition -10-.



Cependant son utilisation dépend de la structure du radical R_1 ; nous verrons que dans certains cas, la molécule peut être détruite.

Autres types de catalyseurs importants : les agents de Friedel et

Craft. Les isocyanates réagissent bien avec les noyaux aromatiques en présence de chlorure d'aluminium pour donner des amides.

Ainsi, l'isocyanate de phényl fournit avec un bon rendement les anilides correspondants (I5) (I6).

La réaction se ferait en deux étapes :

1) Formation du chlorure de carbamyle-27- par addition d'HCl



2) Réaction du chlorure de carbamyle intermédiaire



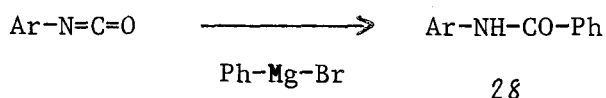
Nous avons employé cette méthode avec succès dans un certain nombre de cas.

Toutes les réactions de cyclisations que nous avons essayées, l'ont été sur des composés aromatiques benzéniques ou thiophéniques. Les produits obtenus ont été analysés par spectroscopie Infra-Rouge, par Résonance Magnétique Nucléaire ou dans quelques cas, par une dégradation ultérieure.

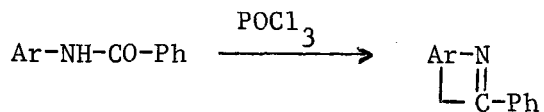
DERIVES IMPORTANTS DES ISOCYANATES

Les aryl alkyl isocyanates permettent, en outre, la réalisation d'un certain nombre de dérivés cyclisables par des catalyseurs différents, en composés hétérocycliques de la même famille que ceux directement obtenus par l'isocyanate lui-même.

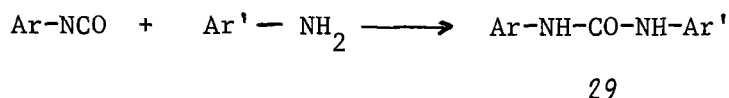
1) Réaction avec un bromure de phényl-magnésium



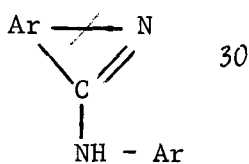
L'amide -28- est susceptible de subir la réaction de Bieschler-Napieralski (17).



2) Condensation avec une amine aromatique



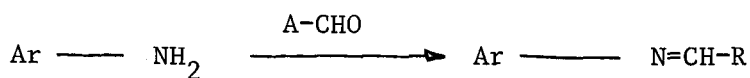
L'urée dissymétrique -29- formée peut être cyclisée par l'oxychlorure de phosphore en la base -30- correspondante (8).



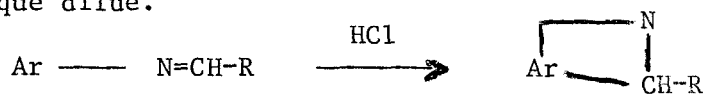
3) Dégradation en amine et réaction de Pictet-Spengler

Par l'action de l'acide chlorhydrique, l'isocyanate est transformé en amine.

Ex. :



Cette amine condensée avec une aldéhyde peut donner une imine -31- qui est cyclisable dans certaines conditions (I7), généralement par de l'acide chlorhydrique dilué.



CHAPITRE II

REACTION INTRAMOLECULAIRE SUR DES COMPOSES BENZENIQUES

PREMIERE PARTIE

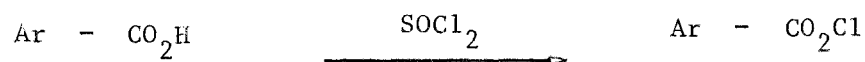
Dans un premier temps, nous avons appliqué la réaction de carbocyclisation intra-moléculaire à une série d'isocyanates tels qu'ils devaient nous permettre d'aboutir à certains dérivés de la tétrahydro-isoquinoléine (I8).



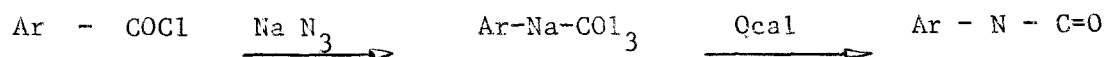
PREPARATION DES ISOCYANATES

Les isocyanates de phényl-éthyle ont été synthétisés par l'intermédiaire de la réaction de CURTIUS (I9).

La première étape qui permet de passer de l'acide bêta phénylpropanoïque au chlorure d'acide, fait intervenir le chlorure de thionyle.



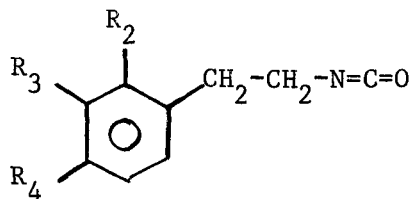
L'azide est ensuite préparé par l'azohydrate de sodium en phase aqueuse.



Enfin, par ébullition dans un solvant anhydre, l'azide subit un réarrangement en isocyanate avec perte d'une molécule d'azote.

Les différents isocyanates préparés ont été rassemblés dans le tableau n° 1.

TABLEAU N° 1



R ₂	R ₃	R ₄	Eb°	N°	ANALYSE EN %			
					C	H	N	
H	H	H	60°/05	32	Calc. %	73,44	6,16	9,32
					Tr. %	73,30	6,23	9,40
H	CH ₃ O	CH ₃ O	125°/05	33	Calc. %	63,74	6,26	6,76
					Tr. %	63,55	6,30	6,70
H	CH ₃ O	C ₂ H ₅ O	120°/01	34	Calc. %	65,15	6,36	6,31
					Tr. %	65,30	6,30	6,20
H	H	CH ₃ O	85°/05	35	Calc. %	67,64	6,20	7,89
					Tr. %	67,58	6,14	7,91
CH ₃ O	H	H	78°/02	36	Calc. %	67,64	6,20	7,89
					Tr. %	67,70	6,24	7,93
H	Méthylènedioxy		110°/02	37	Calc. %	62,88	4,75	7,33
					Tr. %	62,30	4,80	7,47

Conservés à l'abri de la lumière et de l'humidité, tous ces composés sont remarquablement stables.

Un spectre Infra-Rouge montre une absorption intense à 4,42 microns qui correspond à la raie caractéristique de la fonction isocyanate.

CYCLISATIONS

Plusieurs catalyseurs de cyclisations ont été essayés avec des rendements plus ou moins acceptables, nous n'en retiendrons que deux :

- *l'acide polyphosphorique*
- *les polyphosphates d'éthyle*

Acide polyphosphorique

La réaction se fait sans solvant ; elle démarre assez violemment à froid avec formation d'un complexe fortement coloré, puis on poursuit en maintenant le milieu réactionnel à une température variant de 100 à 120°C.

Dans les cas les plus favorables, l'acide polyphosphorique commercial nous a permis d'atteindre des rendements de plus de 80 %.

Son utilisation est cependant rendue malaisée par sa viscosité et la durée exceptionnelle de l'hydrolyse qui termine la réaction.

Polyphosphates d'éthyle

Ce produit n'est pas commercial, mais sa synthèse est particulièrement simple (20).

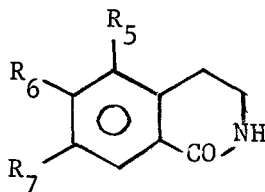
Nous l'avons utilisé en solution dans le chloroforme. La température pendant la réaction se maintient dans ces conditions aux environs de 70°, ce qui réduit la formation de résines.

L'hydrolyse finale est enfin facilitée par la fluidité du milieu.

Dans la plupart des cas, les rendements obtenus grâce au P.P.E. sont supérieurs à ceux permis par l'acide polyphosphorique, et les conditions réactionnelles plus douces augmentent la pureté des *tétrahydro-isoquinolones* isolées.

Le tableau n° 2 indique les rendements selon la substitution du noyau aromatique et selon les catalyseurs employés.

TABLEAU N° 2



R ₅	R ₆	R ₇	N°	Pt.f°	Rdt. %		ANALYSE EN %			
					a	b	C	H	N	
H	H	H	38	68°	20	25	Calc. %	73,44	6,16	9,32
							Tr. %	73,58	6,4	9,74
H	CH ₃ O	CH ₃ O	39	176°	85	95	Calc. %	63,74	6,26	6,76
							Tr. %	63,52	6,39	6,82
H	CH ₃ O	C ₂ H ₅ O	40	195°	90	95	Calc. %	65,15	6,36	6,31
							Tr. %	65,22	6,44	6,48
H	H	CH ₃ O	41	116°	Traces		Calc. %	67,64	6,20	7,89
							Tr. %	67,32	6,01	8,05
CH ₃ O	H	H	42	203°	Traces		Calc. %	67,64	6,20	7,89
							Tr. %	67,40	5,97	7,63
H	Méthylènedioxy		43	181°	65	85	Calc. %	62,80	4,75	7,33
							Tr. %	62,36	4,83	7,50

NOTE : a : Rendement avec l'acide polyphosphorique
 b : Rendement avec les polyphosphates d'éthyle.

On notera l'importance de la substitution du noyau aromatique, en effet, la densité électronique du carbone situé en ortho de la chaîne latérale portant le groupement isocyanate ne suffit pas à assurer une attaque nucléophile de la part du carbone de l'isocyanate.

La substitution par des groupements donneurs tels que les éthers oxydes en position 3 et 4 s'est révélée comme étant une bonne méthode d'activation du noyau benzénique.

Dans les autres cas, on peut imaginer deux réactions concurrentielles :

- a) Polymérisation de l'isocyanate,
- b) Dégradation de l'isocyanate par décarboxylation.

La réaction de cyclisation intramoléculaire a donc été inopérante ou presque dans le cas des isocyanates -35- et -36- , elle n'a donné que de pauvres résultats pour le noyau non substitué -32-.

Parmi les composés préparés avec de bons rendements, les tetrahydro isoquinoléines 6-7 diméthoxy et 6-7 méthylène-dioxy possèdent le squelette d'une importante famille de produits naturels.

La 6-7 diméthoxy tetrahydro isoquinoléine oxo 4- ou corydaline qui a été préparée avec un faible rendement par oxydation de la corydaline d-1 (2I) est par contre ici remarquablement accessible (2I').

Certaines de ces isoquinoléines réduites par l'hydro aluminat de lithium ont donné les tetrahydro isoquinoléines correspondantes.

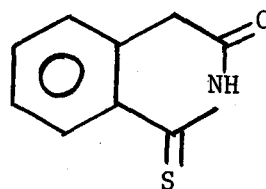
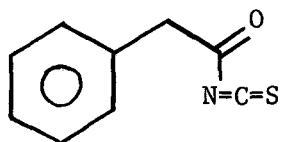
ISOCYANATES ALPHA CARBONYLE

Un groupement similaire a été décrit par J.GOEDELER et H.SHENK (22) , il s'agit de la fonction $R-CS-N=C=O$.

Sa réactivité est telle, que la dimérisation extrêmement rapide ne permet pas d'isoler l'isocyanate libre dans de bonnes conditions.

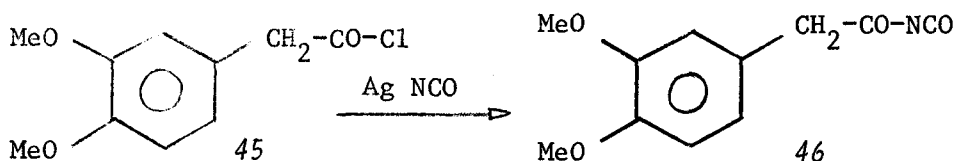
P.A.SMITH et O.KAN (23) ont préparé un *isothiocyanate* alpha carbonyle qu'ils transforment ensuite en 2a-thiohomophtalimide.

Cet isothiocyanate permet les mêmes réactions que son équivalent oxygéné, mais sa stabilité est bien plus grande notamment vis à vis de l'eau.



Nous avons préparé et isolé un *isocyanate alpha carbonyle*, en

utilisant de l'isocyanate d'argent fraîchement préparé :



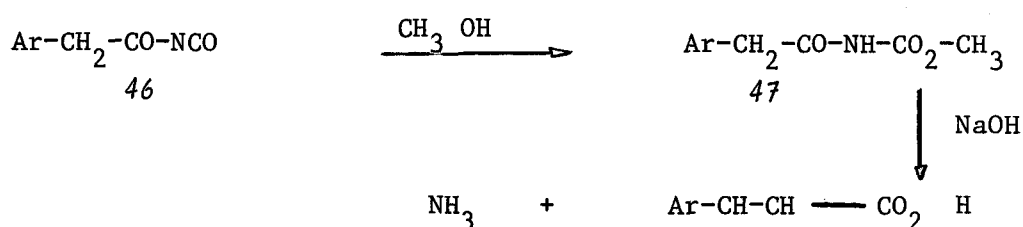
La réaction du chlorure de l'acide 3-4 diméthoxy phénylacétique sur l'isocyanate d'argent peut se faire sous reflux de l'éther anhydre pendant douze à quinze minutes.

L'isocyanate alpha carbonyle isolé dans ces conditions n'a pu être distillé, tous les essais ont abouti à une résinification complète du produit ; cependant, sa pureté vérifiée en I.R. s'est révélée suffisante pour l'étape ultérieure. On peut, en effet, interrompre la préparation dès la disparition totale de la raie d'absorption du carbonyle de la fonction chlorure d'acide à 5,55 microns.

Le spectre I.R. de cet isocyanate est présenté figure 1.

PROPRIETES DE L'ISOCYANATE ALPHA CARBONYLE

Réaction sur les alcools légers : elle est particulièrement exothermique et rapide :



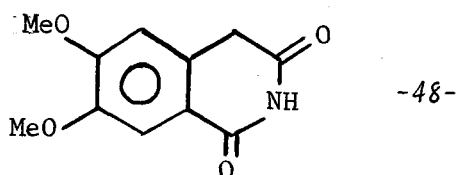
Le carbamate 47 traité par une base régénère l'acide phényl-acétique de départ par l'intermédiaire de trois étapes :

- 1) Hydrolyse de l'ester carbamique,
- 2) Décarboxylation,
- 3) Hydrolyse de l'amide avec libération d'ammoniac.

La réaction sur l'eau est violente, les produits de décomposition n'ont pas encore été isolés.

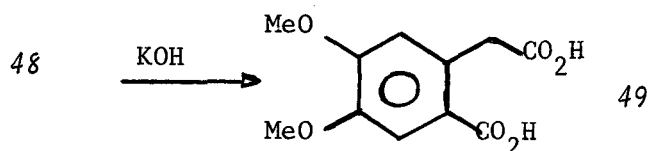
La cyclisation est réalisée dans une solution chloroformique de polyphosphate d'éthyle, dans ces conditions, le rendement maximum de 70 % est atteint en près de deux heures.

L'homophtalimidine-48- isolée a été étudiée en Infra-Rouge, (fig.2). Sa structure a été confirmée par une dégradation en milieu basique : on note



alors un abondant dégagement d'ammoniac, et en fin de réaction, on isole après acidification du mélange et extraction organique,

l'acide 4-5 diméthoxyhomophtalique -49-. Un échantillon de cet acide a été comparé avec un autre échantillon obtenu par une voie différente (24).



Le dérivé acétylé de l'homophtalimidine-48- peut être également préparé par chauffage dans l'anhydre acétique. Cela se traduit en I.R. par la disparition des raies d'absorption de N-H.

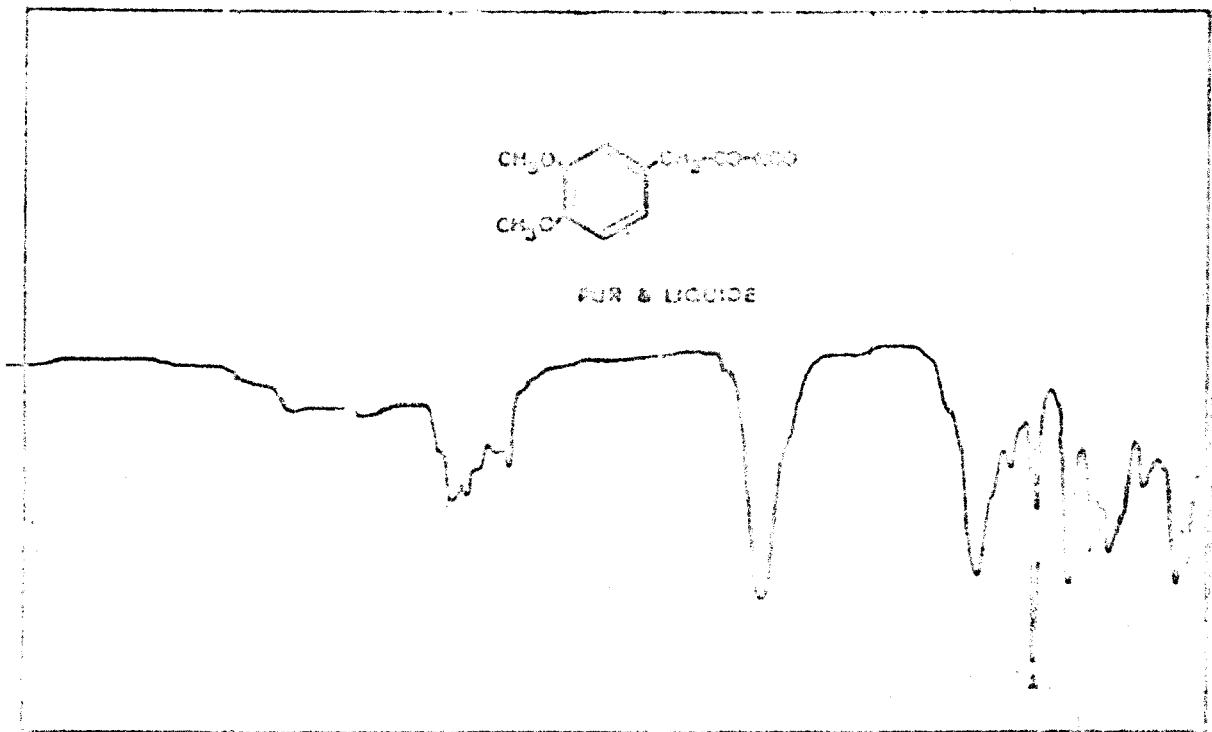
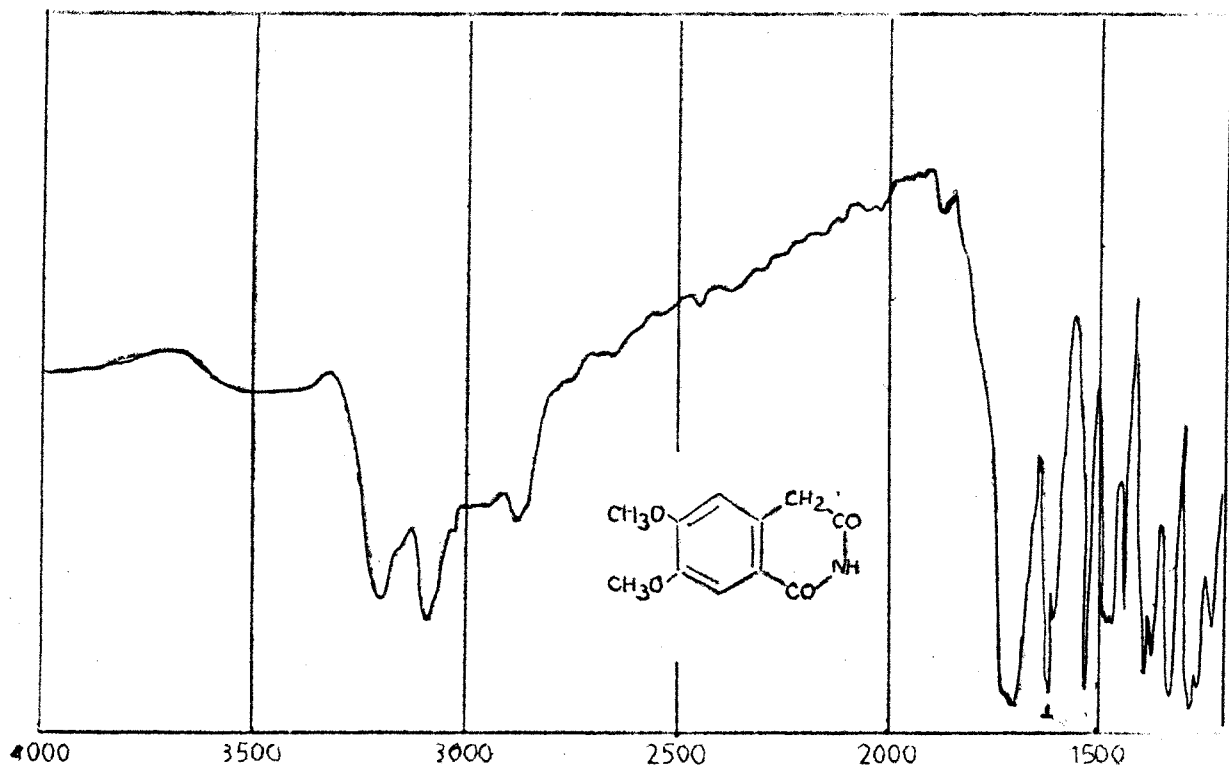


FIGURE 1

FIGURE 2



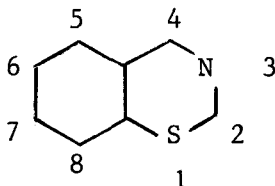
BUS
LILLE

DEUXIEME PARTIE

INTRODUCTION D'UN ATOME DE SOUFRE DANS LA CHAÎNE LATÉRALE

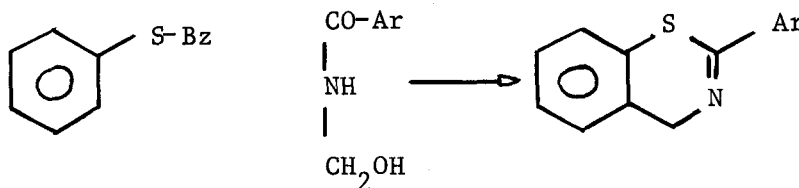
Une extension intéressante de cette réaction intramoléculaire consiste à remplacer dans la chaîne latérale du composé aromatique, un groupe méthylène par un atome de soufre directement lié au noyau benzénique.

On définit ainsi une nouvelle méthode d'accès au squelette des benzo (e) thiazine 1-3 dont l'étude remonte à relativement peu d'années.



Plusieurs travaux ont permis de préparer, par des voies souvent complexes, de nombreux composés de cette famille.

Citons D.BOURGOIN LEGAY et BOUDET (25) qui partent d'une o.mercapto benzylamine. De leur côté, SZABO et VINKLER (26) condensent un diphényl thioéther avec une N-méthylol benzamide.



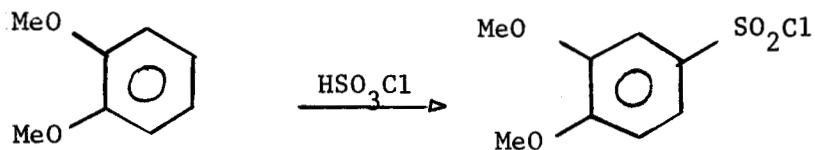
Cette méthode ne leur permet d'aboutir qu'à des benzothiazines exclusivement substituées en position 2 par un noyau aromatique.

La synthèse que nous avons mise au point nous fait partir du noyau benzénique non substitué par des éléments devant intervenir dans le cycle thiazinique.

Le travail portera sur le vératrole dont la structure facilitera l'étude ultérieure de la benzothiazine en R.M.N..

SYNTHESE DES ISOCYANATES

Dans une première étape, nous greffons sur le noyau benzénique le groupement SO_2Cl par l'action de la chlorhydrine sulfurique -48-



L'orientation est sélective, la substitution se fait en position 4.

Puis une réduction par l'hydrogène naissant du couple Zn/HCl transforme le sulfochlorure en thiophénol -49-:

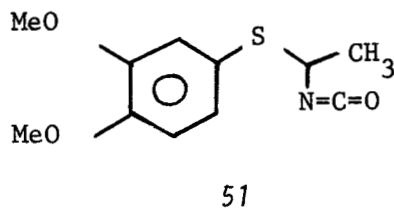
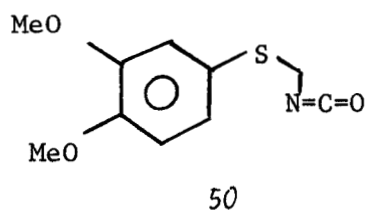


Une condensation de ce thiol avec un acide chloracétique en milieu basique fournit ensuite l'acide phényl-thio-acétique attendu. Le rendement acide /vératrole est alors de 80 % -50-.

Enfin, une conversion de la fonction acide en isocyanate est opérée par la réaction de Curtius déjà décrite.

Nous disposons ainsi d'un produit de départ d'accès rapide et relativement simple. Il est, d'autre part, possible, en choisissant un acide alpha halogéné convenable, d'introduire un branchement linéaire ou aromatique sur la carbone adjacent au soufre et à l'azote.

Nous avons ainsi synthétisé les deux isocyanates suivants :



CYCLISATION

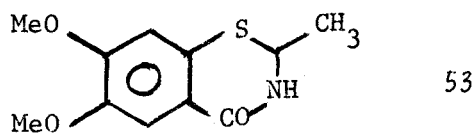
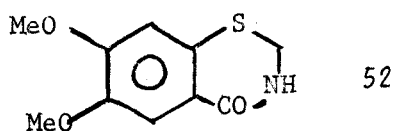
Elle demandera beaucoup de précautions quant au choix et à l'utilisation du catalyseur. Nous avons, en effet, introduit dans la molécule, en même temps qu'un atome de soufre, un *élément de fragilité* : les doublets libres du soufre peuvent intervenir dans une liaison dative parasite avec les catalyseurs électroniques que nous avons utilisés jusqu'ici, notamment, en ce qui concerne l'acide polyphosphorique.

L'expérience montre que les rendements dans les conditions habituelles, ne dépassent jamais 30 %. Les esters polyphosphoriques ne donnent d'ailleurs pas de meilleurs résultats. La présence d'un groupe méthyle sur la carbone n° 2 abaisse encore le taux de conversion.

Nous nous sommes alors orientés vers les catalyseurs de type Friedel et Craft.

Le chlorure d'aluminium a été employé dans un solvant non aromatique tel que l'éther éthylique ou le sulfure de carbone. On arrive dans le premier cas à isoler entre 50 et 60 % de la benzothiazine attendue. La réaction est conduite pendant 24 heures environ aux alentours de 0°C pour éviter une résinification croissante lorsque la température s'élève au dessus de 15°C.

6-7 DIMETHOXY BENZO (e) TETRAHYDRO-1-2-3-4 THIAZINE 1-3 OXO-4 -52- et METHYL-2 -53-



Ces deux composés ont été préparés par les différentes méthodes exposées ci-dessus. Leurs spectres Infra-Rouge présentent tous deux une bande d'absorption C=O lactame à 1680 cm^{-1} et les bandes de la liaison N-H amide à 3200 et 3080 cm^{-1} (22).

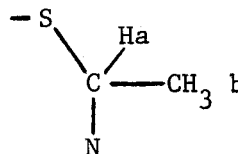
Leur spectre de R.M.N. est détaillé en page suivante.

L'analyse du spectre de R.M.N. montre dans le cas du produit n° -52- :

- à T = 2,33 et 3,24 ppm deux singulets d'aire 1 correspondants aux deux protons aromatiques situés en para l'un de l'autre.
- à T = 2,02 ppm un massif d'aire 1 caractéristique d'un proton porté par un azote.
- à T = 5,41 ppm un doublet d'aire 2 dû aux protons non équivalents du groupe méthylène de la molécule.
- à T = 6,03 ppm un singulet d'aire 6 correspondant aux deux méthyles des substituants méthoxy.

Dans le cas du produit n° -53 - : (fig. 3)

On note particulièrement :



- à T = 8,45 ppm un doublet d'aire 3 dû au méthyl en 2
 $J_{ab} = 5,8 \text{ Hz}$
- à T = 5 ppm un quadruplet d'aire 1 de l'hydrogène tertiaire.
 $J_{ab} = 5,8 \text{ Hz}$

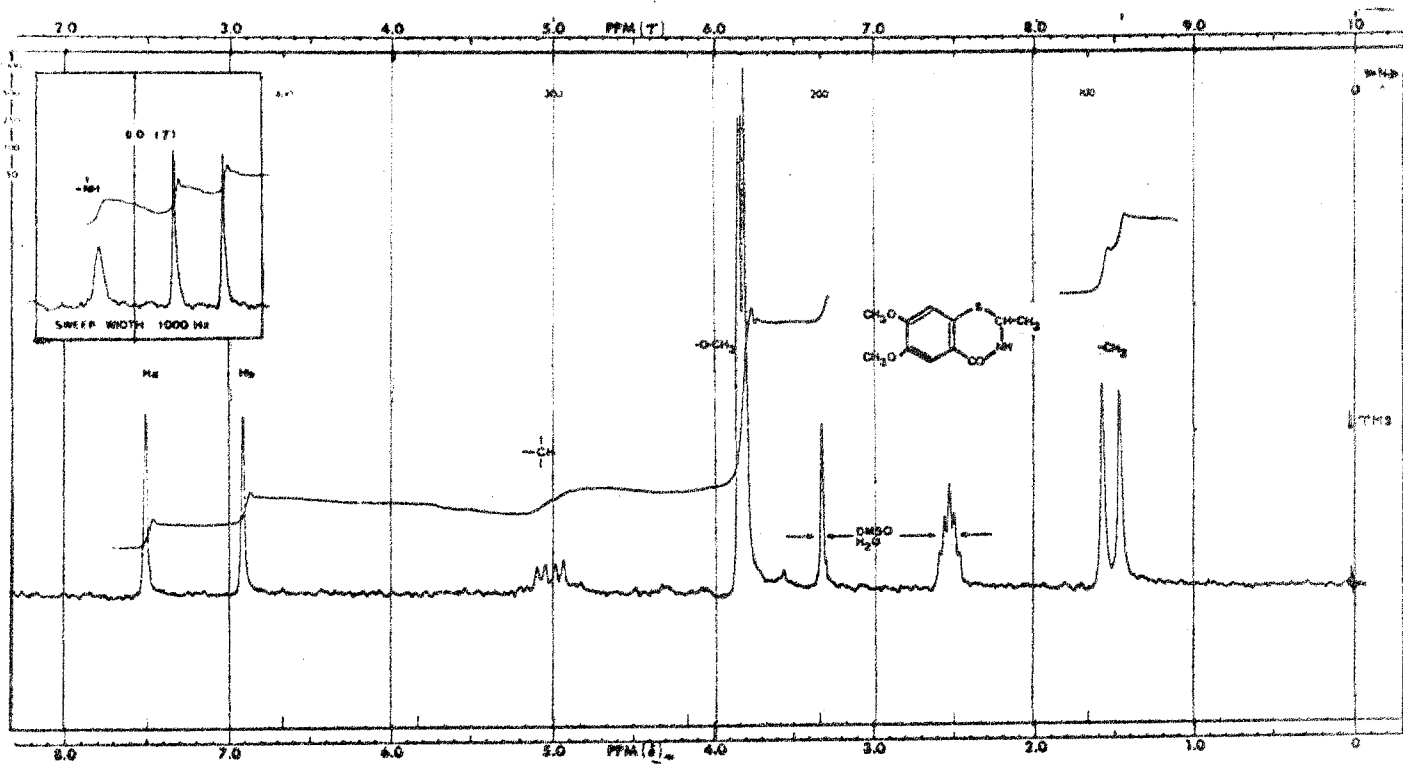
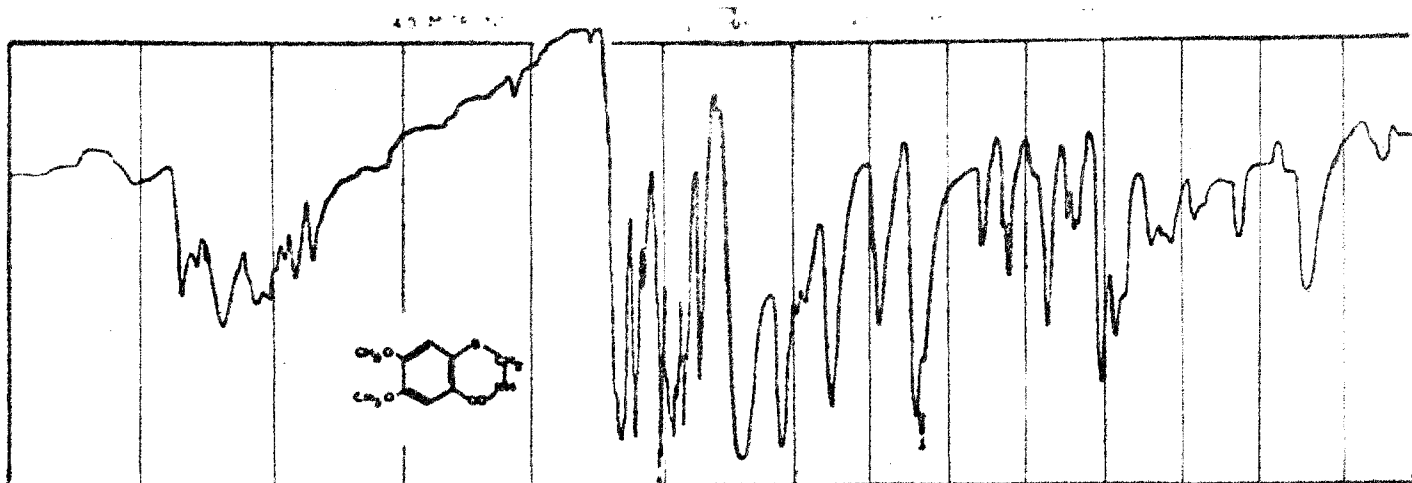


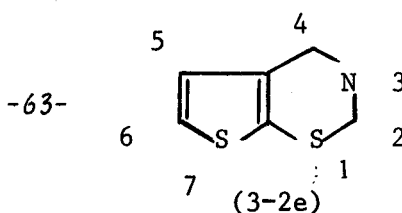
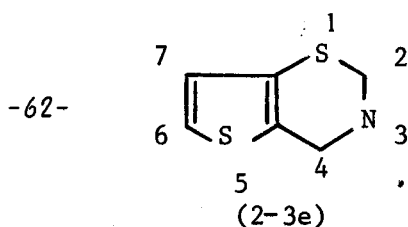
FIGURE 3



C H A P I T R E I I I

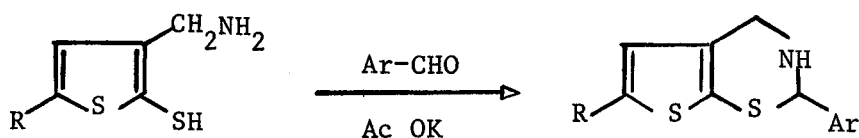
APPLICATION A LA SYNTHÈSE DES THIENO (2-3e) THIAZINE 1-3

Après avoir constaté que la réaction de carbocyclisation intramoléculaire pouvait se faire lorsqu'un atome de soufre se trouve introduit dans la chaîne latérale, nous l'appliquerons dans ce chapitre à la synthèse d'un édifice peu connu jusqu'à présent, la thieno (2-3e) thiazine 1-3 -62-.



On ne trouve dans la littérature que des composés ayant le squelette -63-.

Les auteurs de cette publication, (28) et (29), ont synthétisé la thiéno (3-2e) thiazine en utilisant la schéma suivant :



La répartition électronique du thiophène favorise la substitution en alpha de l'atome de soufre ; il est donc relativement aisé de préparer l'amino thiophène ethiol -64- , d'autant plus que la position alpha prime est déjà occupée par un substituant alkyl .

On voit que la préparation d'un amino thiophènethiol où la fonction SH serait en 3 sur le thiophène multiplierait les étapes au détriment du rendement global.

Nous préparerons quant à nous les deux isocyanates suivants sur lesquels nous essaierons la réaction de cyclisation intramoléculaire.



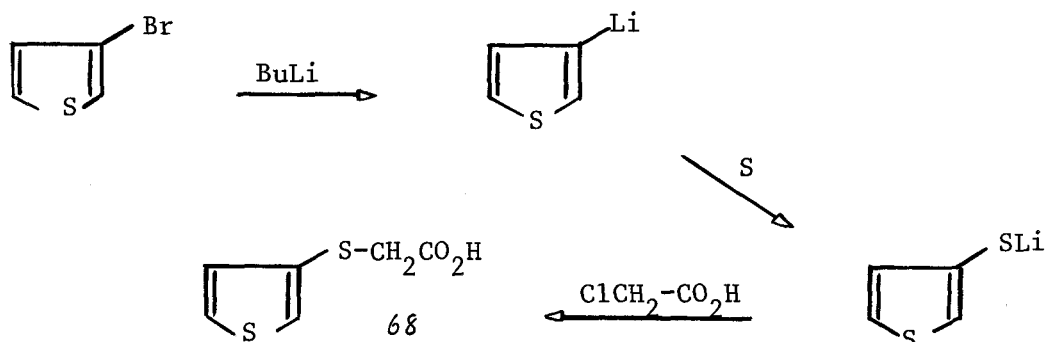
L'acide thiényl 2 thioacétique -67- est préparé selon MOSES et GRONOWITZ (30).

Le thiophène 2 lithium est préparé à basse température, l'addition du soufre fournit ensuite le sel de lithium du thiophène 2 thiol sur lequel on condense l'acide chloracétique.

L'acide thiényl 3 thioacétique -68- : Plusieurs méthodes ont été préconisées pour y parvenir. CHALLENGER et GIBSON (31) réduisent le sulfochlorure de thiophène 3 par l'acide iodhydrique. Le sulfochlorure est lui-même obtenu en de nombreuses étapes dont une réduction par amalgame de sodium (32).

Le thiophène 3 thiol a été lui aussi isolé lors de la réaction à haute température du butadiène sur l'acide sulfhydrique H_2S (33). Il existe de nombreuses autres synthèses (35) à (37).

La méthode de GRONOWITZ (34) nous a semblé la plus commode. Elle utilise l'interconversion halogène-métal entre le 3 bromothiophène (39) (38) et le n butyl lithium à $-70^\circ C$ suivi d'une réaction sur le soufre. Le sel du thiol est alors condensé avec l'acide chloroacétique.



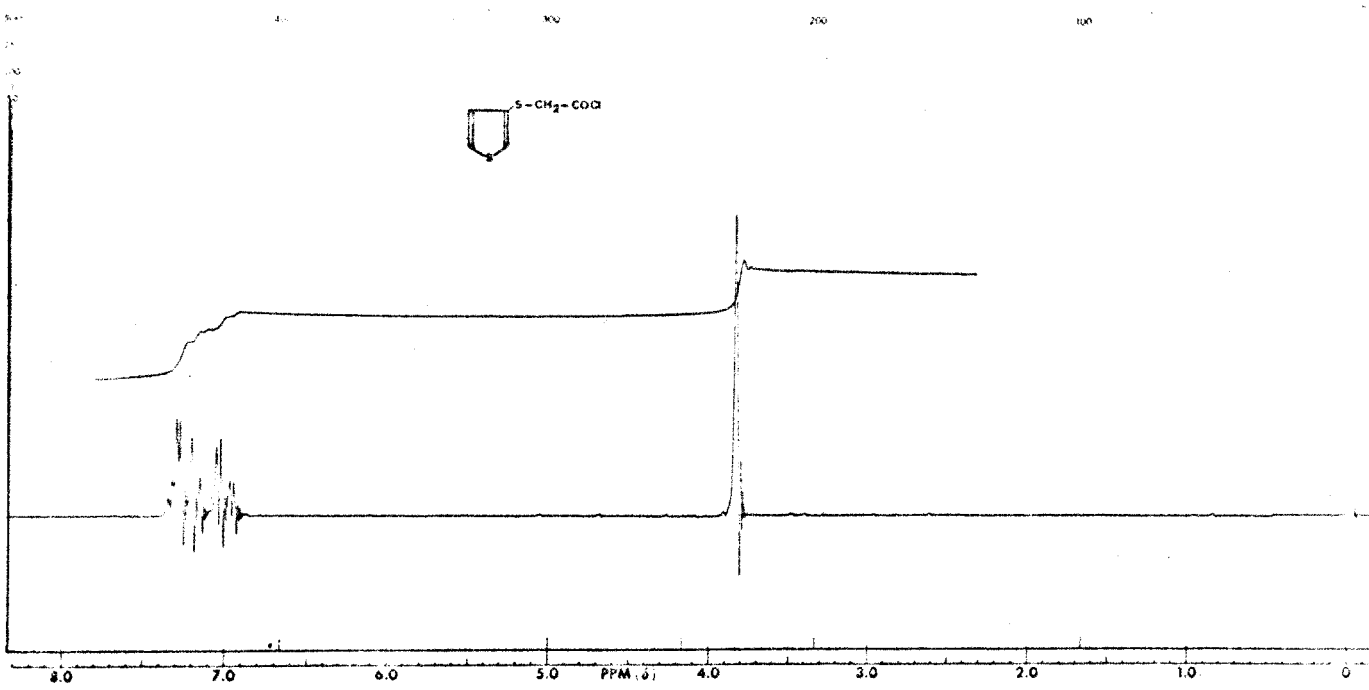


FIGURE 4

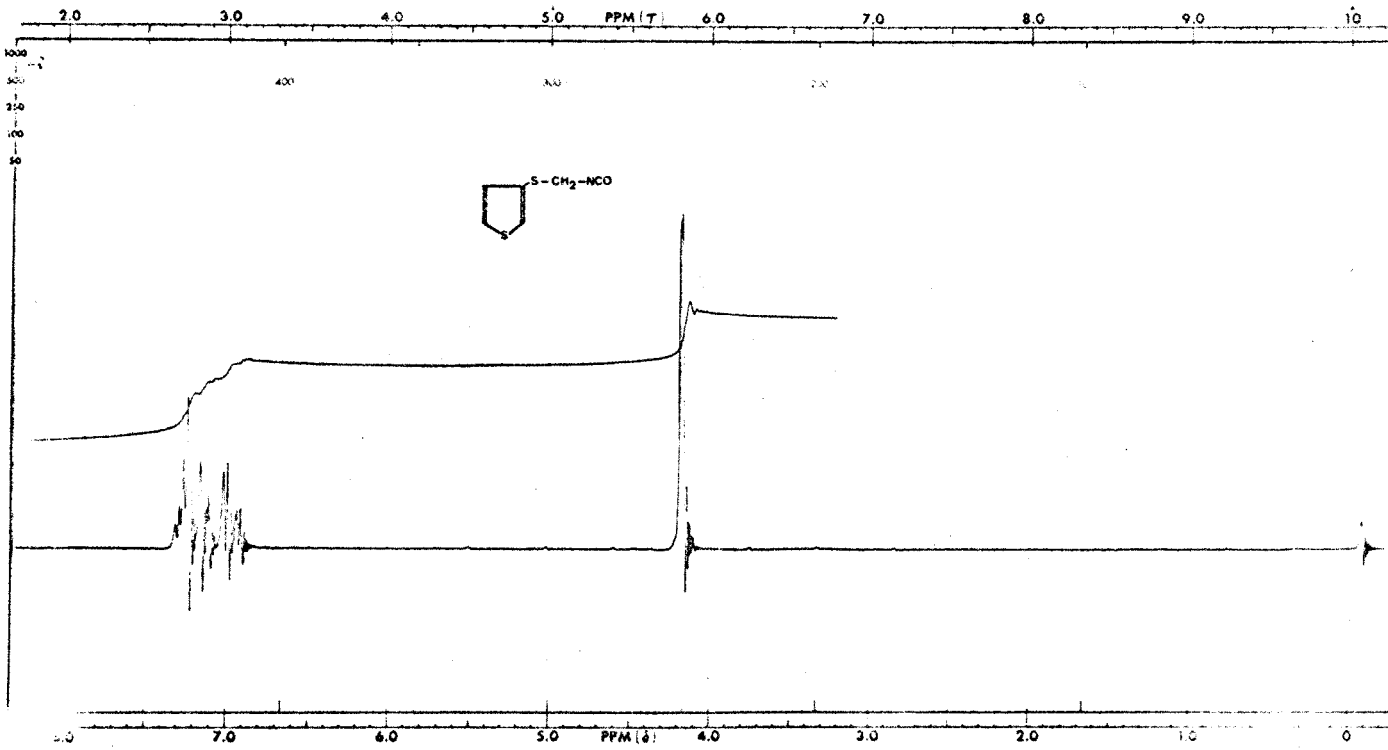
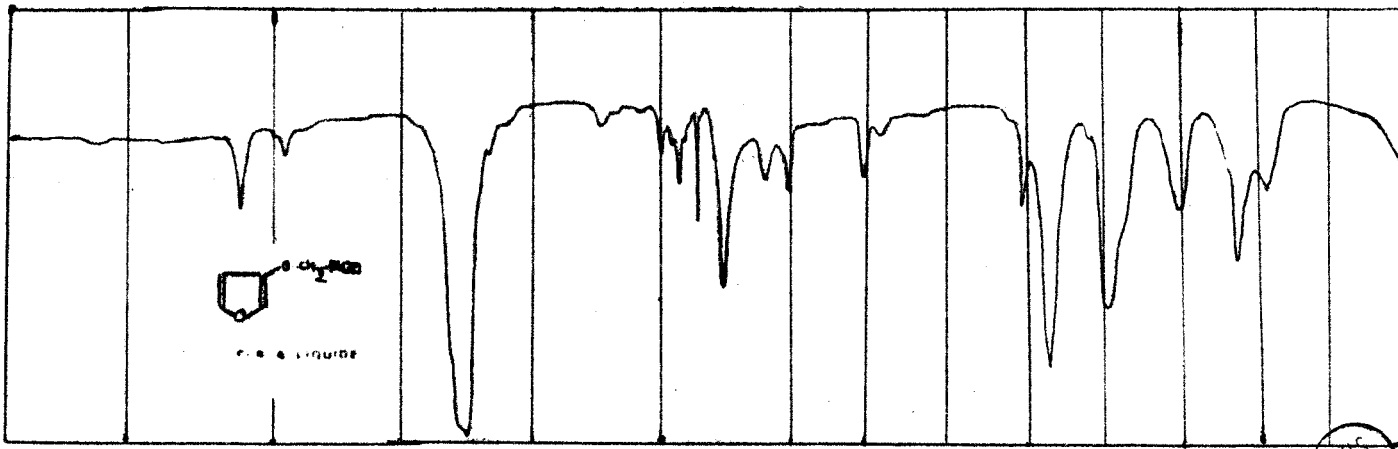


FIGURE 5 et FIGURE 5bis



La structure des acides -67- et -68- a été vérifiée en Infra-Rouge et en R.M.N..

Le réarrangement de Curtius permet comme précédemment, de passer aux isocyanates. Ceux-ci ont été analysés, leurs spectres sont donnés en figure 4 et 5.

Les urées symétriques ont également été préparées : elles montrent en Infra-Rouge les raies suivantes :

- une bande à 1635 cm^{-1} correspondant au C=O urée,
- une bande à 3300 cm^{-1} correspondant à la liaison N-H.

Ainsi que les uréthanes méthyliques :

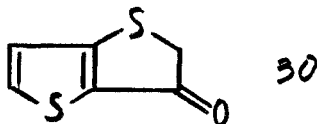
- une bande à 1715 cm^{-1} correspondant au carbonyle ester,
- une bande à 3310 cm^{-1} correspondant à la liaison N-H.

L'isocyanate traité par HCl peut enfin être dégradé en amine.

PREPARATION DES THIENOTHIAZINES 1-3

Il est bien connu que le thiophène réagit plus facilement avec les composés électrophiles que le benzène, et les coefficients de réactivité (40a) diffèrent souvent considérablement. Il a été également montré que la position 2 du thiophène est plus réactive que la position 3 (40b).

Ainsi la cyclisation des acides thiénylthio-acétique ne se fait que pour l'acide 3, un réarrangement intervient dans le cas de l'acide 2 et conduit au même produit que la cyclisation de l'acide 3 à savoir le 2 H-thiëno (3-2b) thiophène-3-one (30).



Les résultats que nous avons notés vont dans le même sens, dans des conditions identiques, seul l'isocyanate de thiényl-3-méthyl -66- a pu être cyclisé en thiëno (2-3e) tétrahydro 1-3 thiazine oxo-4. L'isocyanate -65- n'a fourni lui, qu'une quantité importante de résines et du produit

départ a même été récupéré dans le solvant lorsque la quantité de catalyseur utilisée était réduite.

Cependant, si la chaîne latérale porte un groupement aromatique, la cyclisation se fait, avec même de bons rendements (70 %) -69- et -70-.

Dans ce cas, la réaction serait favorisée, d'une part, par la stéréochimie de la molécule, et d'autre part, par une circulation électronique concertée.



CONDITIONS DE REACTION

La cyclisation est réalisée dans l'éther éthylique avec le chlorure d'aluminium comme catalyseur. Les meilleurs rendements obtenus n'ont pas dépassé 75 %. Notons que quelle que soit la température à laquelle la réaction est réalisée, généralement de 0 à 5°C, on relève après hydrolyse une forte odeur de mercaptan qui laisse présumer une rupture partielle du pont thioéther.

Les essais que nous avons effectués avec l'acide polyphosphorique ont mis en évidence une destruction rapide de la molécule accompagnée d'une formation d'H₂S. Par contre, le composé -70- a pu être préparé par cette méthode sans que la perte ne dépasse 30 %.

SPECTROSCOPIE DE LA MOLECULE

Le nombre restreint de protons portés par cette molécule rend l'étude du spectre de R.M.N. particulièrement simple (42) (fig. 6).

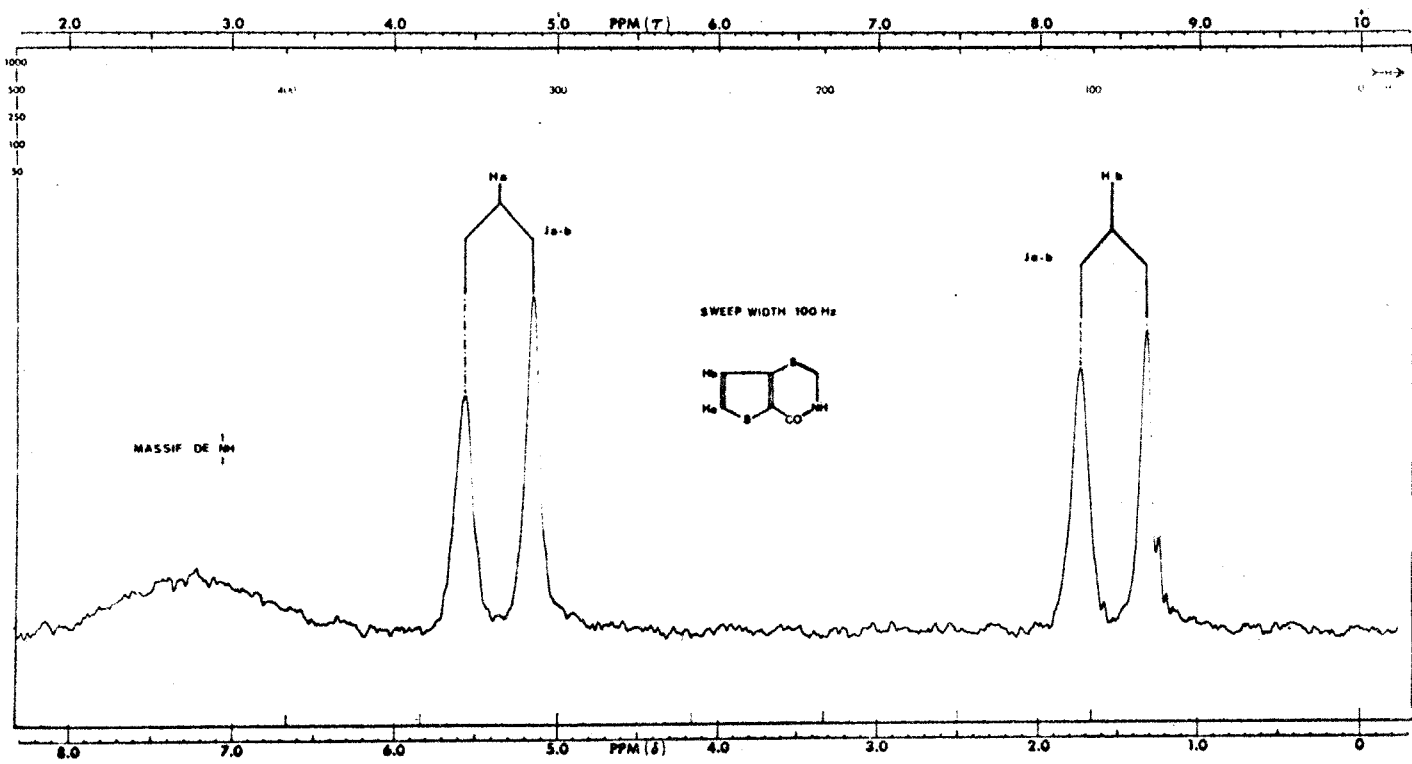
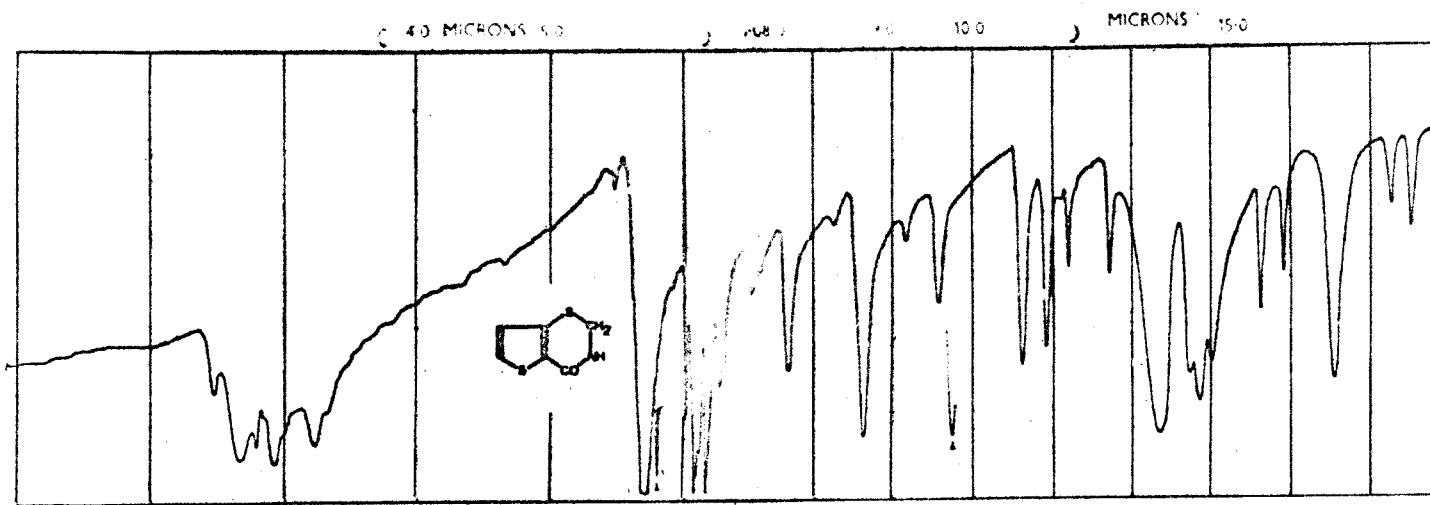


FIGURE 6

FIGURE 7



BUS
LILL

On note :

- à T = 5,32 ppm un doublet d'aire 2 dû aux protons non équivalents du méthylène.
- à T = 2,88 et 3,10 ppm un ensemble de deux doublets d'aire 1 $J_{ab} = 5,0$ Hz correspondant aux deux protons adjacents restant sur la noyau thiophénique.
- à T = 1,68 ppm un massif d'aire 1, pour le proton lié à l'atome d'azote.

Le spectre Infra-Rouge, outre les raies d'absorption classiques de la fonction lactame (fig. 7), présente une série de bandes intenses qui permettent de définir nettement la substitution du thiophène

- à 13 microns une raie caractéristique de la substitution en 3 du thiophène.
- à 13,90 microns, la raie de disubstitution 2-3.

Nous retrouvons à 13 microns la même absorption pour l'isocyanate de méthyl 3 thiényl.

C H A P I T R E I V

REACTIONS ET DERIVES DE LA THIENO (2-3e) THIAZINE 1-3 OXO-4

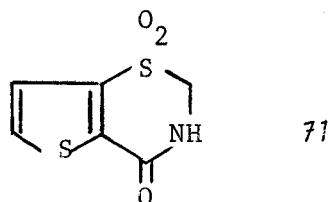
La cyclisation de l'isocyanate -60- s'est révélée une bonne méthode de préparation du cycle *thieno (2-3e) 1-3 thiazine*.

Nous avons entrepris une étude de certaines propriétés de cette nouvelle molécule, notamment sa stabilité en milieux alcalin et basique, sa désulfurisation par le nickel de Raney, l'oxydation de l'atome de soufre non aromatique, etc ...

OXYDATION PAR L'EAU OXYGENEE

Soumis à l'action d'un oxydant tel que l'eau oxygénée dans l'acide acétique, le soufre passe rapidement à l'état de sulfone-71-, il est difficile dans ces conditions d'interrompre la réaction au stade de la fonction sulfoxyde.

Une tentative d'oxydation par NaIO_4 n'a pas donné de résultats probants.



Examinée en Infra-Rouge, la sulfone -71- présente les raies d'absorptions de cette fonction :

- à 7,51 microns, 8,8 microns, 18,2 microns.

La bande sulfoxyde entre 9 et 10 microns est absente de ce spectre.

DESULFURISATION PAR LE NICKEL DE RANEY

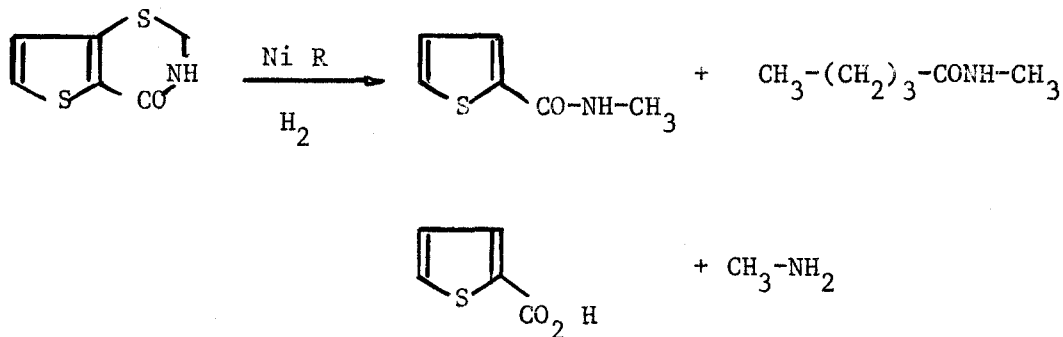
La désulfurisation se trouve être un moyen efficace d'étude de la molécule soufrée par une dégradation hydrogénante. Dans notre cas, il s'agira d'une confirmation supplémentaire quant à la structure de la molécule de thiénothiazine considérée. Elle nous donnera aussi une indication sur la solidité relative des ponts thioéthers du composé.

On peut dès à présent imaginer que l'atome de soufre inclus dans le cycle thiophénique manifesterà une résistance beaucoup plus grande à l'hydrogénolyse que celui du cycle non aromatique de la fraction thiazinique de la molécule. Cette hypothèse va être confirmée par l'étude expérimentale.

Le catalyseur que nous emploierons est du nickel de Raney w₇, abondamment lavé au préalable à l'éthanol absolu.

La première désulfurisation est réalisée à 100°C dans l'éthanol sous une pression d'hydrogène de 50 kg/cm², avec un rapport de masses catalyseur/produit égal à 1.

Au bout de 4 heures, on extrait de la solution la *N*-méthyl thiophène 2 carboxamide -72- à près de 80 %. Par hydrolyse basique, cette amide est ensuite transformée en acide thiophène 2 carboxylique, identique à un échantillon original.



Lorsque, dans les mêmes conditions de pression et de température, nous élèverons le rapport catalyseur/thiénothiazine à 15, le produit isolé est surtout constitué de *N*-méthyl valéramide -73-. Cette amide a été identifiée par son point d'ébullition, connu dans la littérature et hydrolysé en acide valérique.

De nombreux auteurs utilisent dans la désulfuration, l'alliage de Raney dans la soude, sans pression d'hydrogène. Il s'agit en fait de la préparation "in situ" du nickel de Raney. Cette méthode n'était pas applicable dans notre cas pour deux raisons : la quasi insolubilité de notre composé et la fragilité de sa liaison lactame en milieu basique, comme on le montrera plus loin.

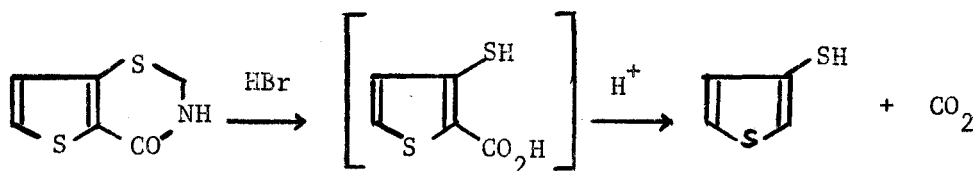
STABILITE EN MILIEU ACIDE

Il y a dans la molécule de thiéno thiazone deux fonctions susceptibles de réagir avec un acide halogéné. L'amide doit se couper pour donner un acide aminé et, par analogie avec un éther, le pont thio-éther quoique plus résistant, peut lui aussi subir une coupure.

Un premier essai avec de l'acide bromhydrique à 48 % n'a conduit qu'à une résinification importante. Cependant, en distillant à la vapeur le résidu de cette réaction, on arrive à isoler une quantité suffisante d'une huile à forte odeur de mercaptan pour permettre une identification par I.R..

Il s'agit du thiophène 3 thiol décrit par S.GRONOWITZ (4I). Ce résultat peut être expliqué par le schéma suivant :

- 1) Formation de l'acide thiophène-2-carboxylique-3-thiol.
- 2) Décarboxylation de cet acide par HBr aqueux.



Pour éviter cette seconde réaction parasite, nous avons utilisé le processus suivant :

La réaction est réalisée dans l'alcool éthylique absolu préalablement saturé d'acide chlorhydrique sec. On maintient le tout à reflux pendant 18 heures.

L'analyse du mélange réactionnel montre qu'il est alors composé de quatre produits :

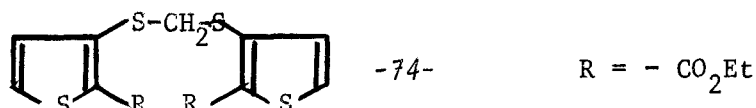
a) Un solide cristallin déposé au fond du réacteur, il sera identifié comme étant un composé non organique que l'analyse aux rayons X révélera être du chlorure d'ammonium NH_4Cl .

b) Après évaporation partielle du solvant sous vide et analyse du distillat, on caractérise du formol présent sous forme probable de diéthoxy-méthane.

c) Après refroidissement, un produit qui cristallise en fines aiguilles.

d) Après évacuation totale du solvant, une huile résiduelle odoriférante et cristallisant lentement en perdant son odeur.

L'étude spectroscopique du composant (c) permet de lui attribuer la structure -74-.



Nous avons là le produit de la condensation de l'ester-thiol -75- avec le formol.

Son spectre de R.M.N. montre, en effet, les deux doublets indiquant la disubstitution 2-3 du thiophène, les pics du groupement éthyl ester sont également facilement repérables. Mais le point le plus intéressant réside dans un singulet à $T = 5,4$ ppm ; nous l'attribuons au méthylène lié aux deux atomes de soufre de la molécule (43), (fig. 8).

Le composé (d) est lui aussi identifié comme l'ester thiol -75- On observe en Infra-Rouge une raie du groupement $\text{S}-\text{H}$ à 2550 cm^{-1} .

Les conditions de réaction permettent d'éviter, par l'estérisation, la décarboxylation de l'acide. On peut donc résumer la réaction de dégradation de la thiéno-thiazone -76- par le schéma suivant :

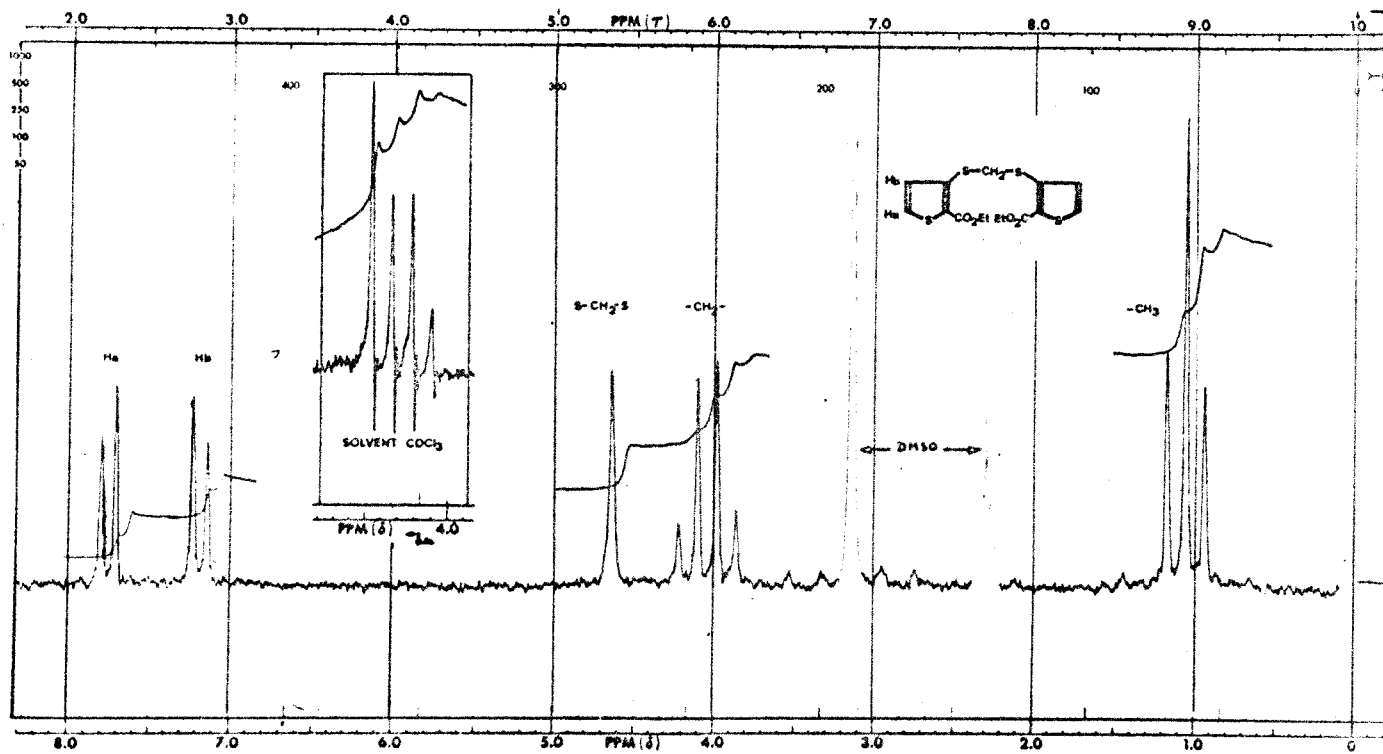
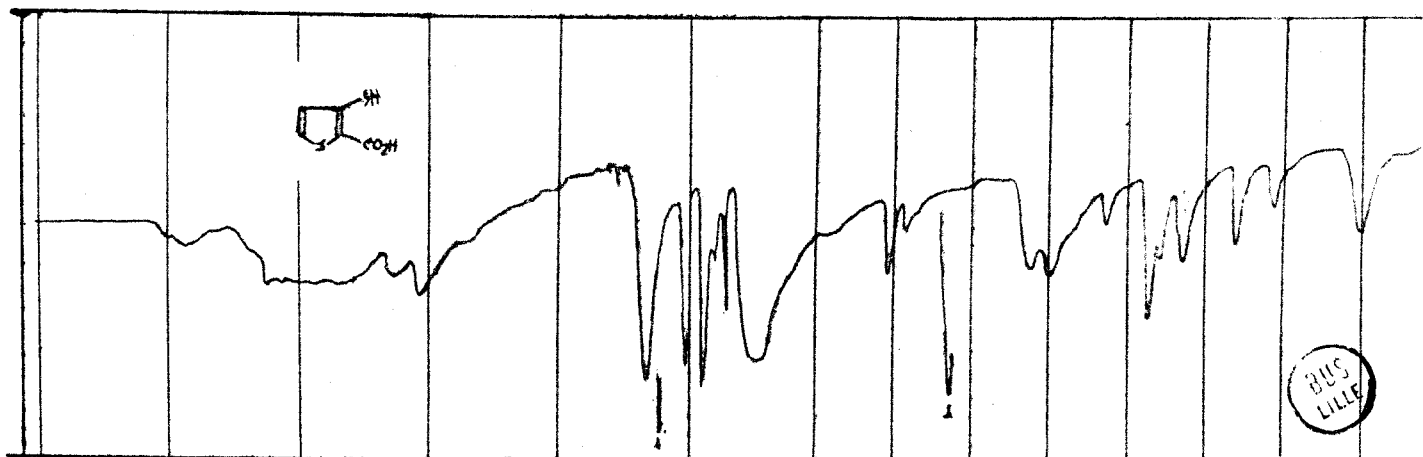
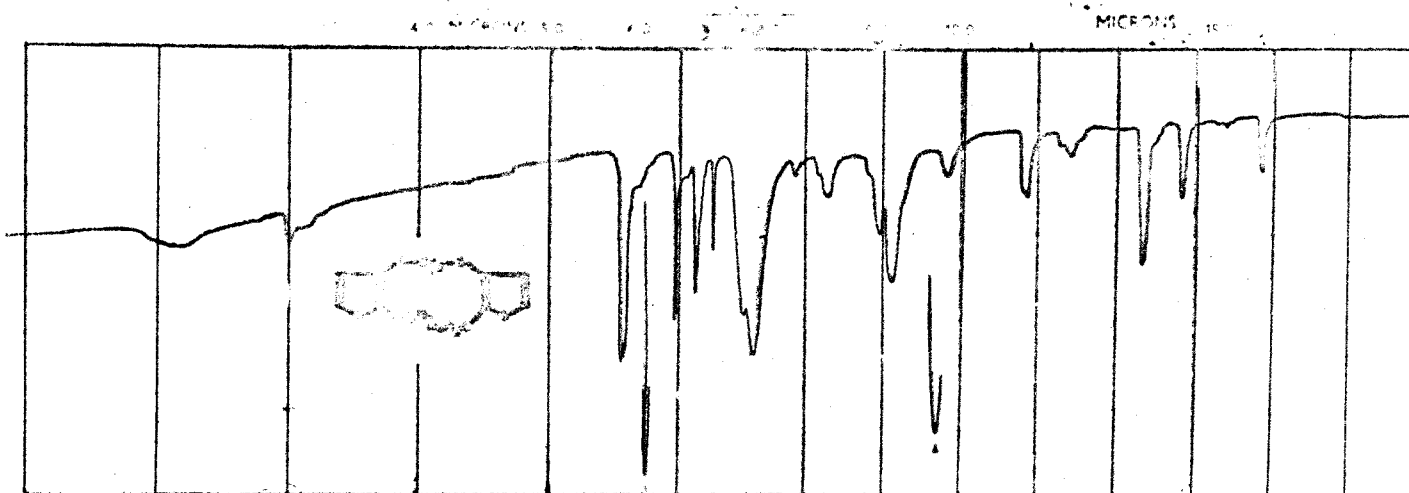
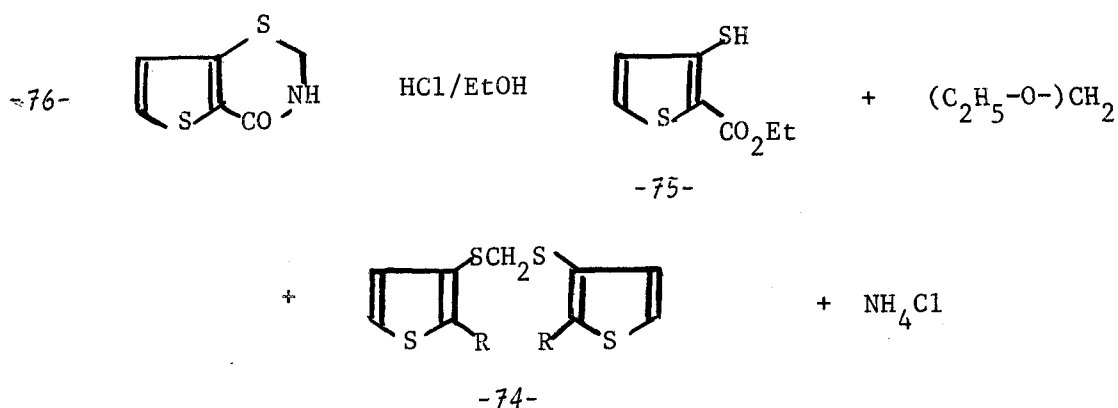


FIGURE 8

FIGURE 9





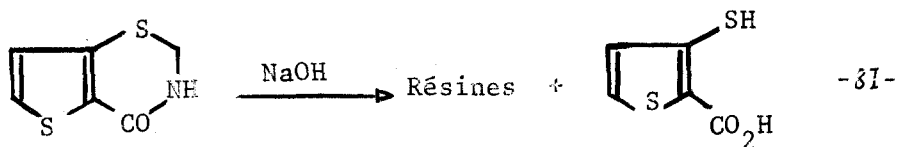
L'ester éthylique de l'acide thiophène 2 carboxylique 3 thiol n'est pas d'une très grande stabilité, il semble s'oxyder rapidement à l'air pour former le disulfure correspondant.

Enfin, la saponification de cet ester par la soude aqueuse nous a permis d'isoler l'acide thiophène 2 carboxylique 3 thiol -87- (les conditions expérimentales permettent d'éviter la décarboxylation), composé non encore décrit dans la littérature. Son spectre Infra-Rouge est donné à la figure 9.

ACTION D'UNE BASE AQUEUSE

Si l'on traite la thiéno (2-3e) thiazine 1-3 oxo-4 par une solution de soude à l'ébullition, on remarque surtout la formation de résines. Cependant, la phase aqueuse acidifiée par l'acide chlorhydrique libère un précipité qui présente les mêmes caractéristiques physiques et chimiques que l'acide thiophène² carboxylique 3 thiol décrit ci-dessus.

Les spectres Infra-Rouge de ces deux composés sont d'ailleurs identiques.

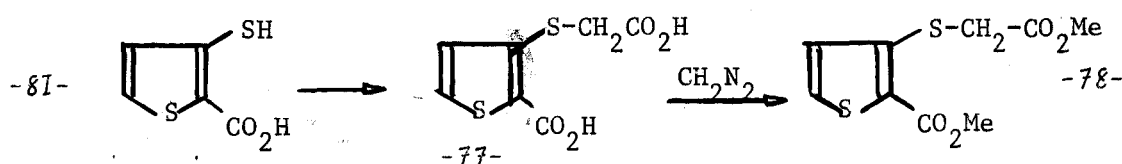


ACETYLATION

Il est possible de préparer le dérivé N-acétylé de la thiéno (2-3e) thiazine 1-3 oxo-4 par acétylation directe dans l'anhydride acétique.

ACIDE THIOPHENE 2 CARBOXYLIQUE 3 THIOL

Parmi les nombreux dérivés possibles de cet acide, nous avons préparé le diacide -77- par une condensation de la fonction thiol avec l'acide chloracétique.

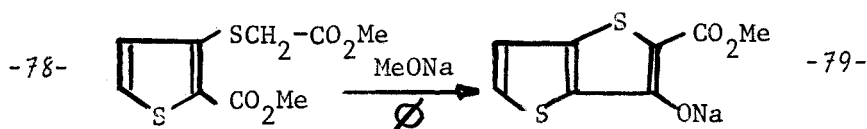


Cet acide, thiényl 3 carboxy 2 thioacétique, peut être ensuite estérifié par le diazométhane en diester méthylique -78- (fig. 10).

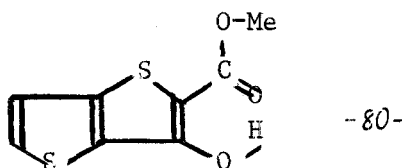
La réaction de Dieckmann appliquée à ce diester a été ensuite effectuée par le méthylate de sodium dans le benzène.

Le produit de la cyclisation est isolé sous forme de sel peu soluble dans l'eau, avec un rendement de 85 %. Il s'agit du sel de sodium de l'énol -79-.

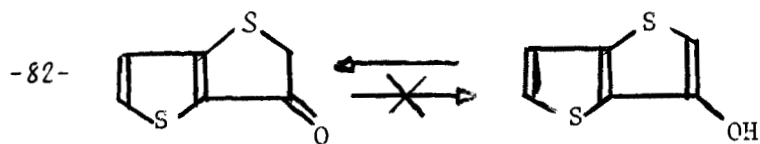
Repris par l'acide chlorhydrique, ce sel libère le composé -80- dont la forme stable est effectivement la forme énolique. On peut, en effet, noter sur le spectre de R.M.N., un pic de proton énol (fig. 12). Le spectre Infra-Rouge, de son côté, laisse apparaître une bande hydroxyle, et surtout une raie ester, due au carbonyle, fortement abaissée par la liaison hydrogène entre le C=O ester et le O-H énolique (44) (fig. 11).



Il est en outre possible d'expliquer cette forme en considérant le noyau aromatique du thiophène obtenu; on a ainsi un hydroxyle phénolique.



Notons toutefois que la cétone -82- n'existe pas sous la forme phénolique (30).



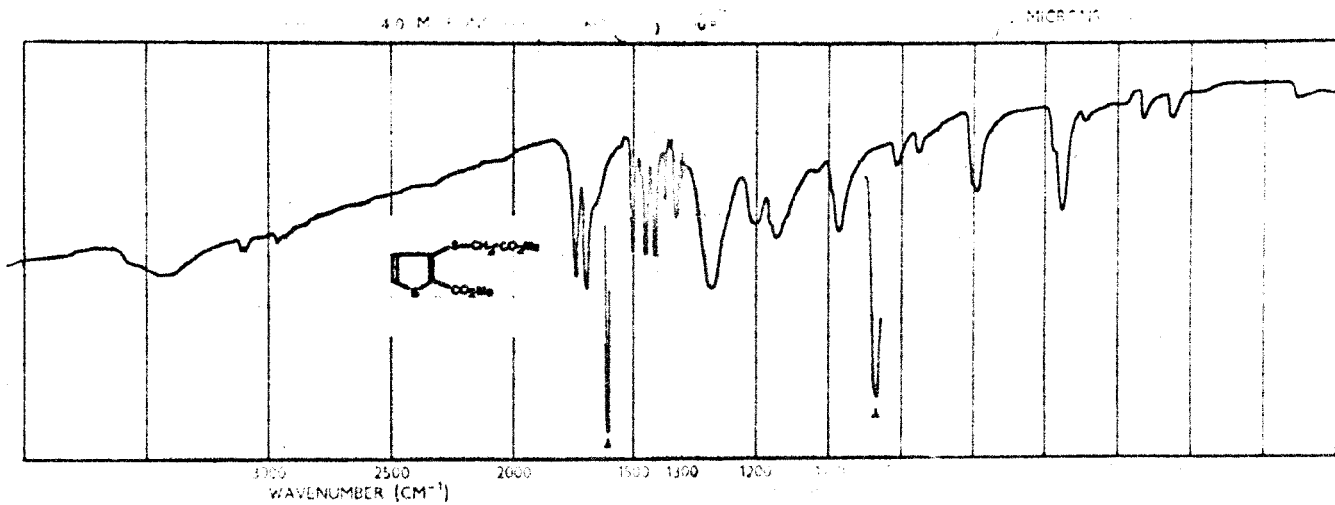


FIGURE IO

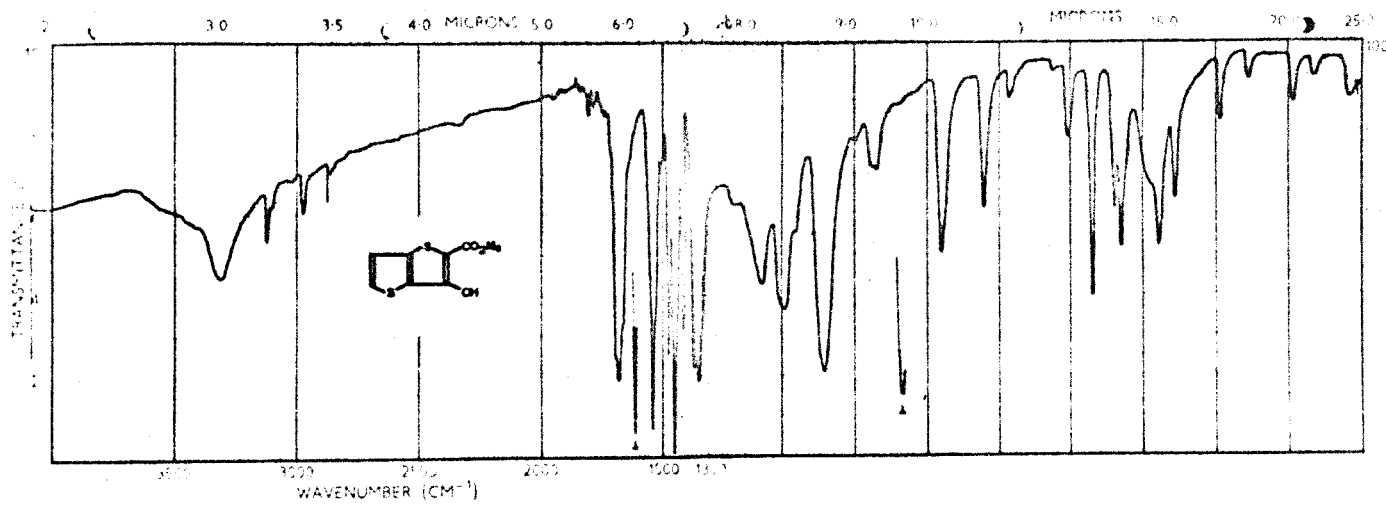
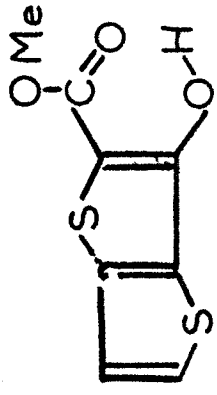


FIGURE II



400

300



S.W. 10KHZ

BUS LILLE

C O N C L U S I O N

Après avoir montré que la réaction de cyclisation intramoléculaire de certains aryl-alkyl isocyanates permettait d'accéder avec de bons rendements à des dérivés de l'isoquinoléine, nous avons essayé d'étendre cette réaction à des composés du même type, mais renfermant un atome de soufre.

Il est alors apparu que les catalyseurs suivants :

- Acide polyphosphorique,
- Polyphosphate d'éthyle,

qui avaient donné de bons résultats dans le premier cas, devenaient inopérants dans le second. Ils étaient remplacés avantageusement par un catalyseur de type Friedel et Craft, comme le chlorure d'aluminium.

Ceci étant établi, nous avons appliqué cette méthode à la synthèse d'un nouvel édifice hétérocyclique de squelette général :

- Thiéno (2-3e) thiazine 1-3.

Une étude entreprise sur cette molécule nous a donné un aperçu de sa stabilité et de quelques unes de ses propriétés.

Il nous a été ainsi permis d'isoler l'homologue thiophénique de l'acide thiosalicylique, l'acide thiophène 2 carboxylique 3 thiol, non encore décrit.

CHAPITRE V

MODES OPERATOIRES

ACIDES BETA PHENYL PROPIONIQUES SUBSTITUES

Ils ont été préparés dans la plupart des cas par une réaction de Knovenaeghel sur un aldéhyde benzoïque substitué suivi d'une hydrogénation de la liaison éthylénique par le nickel de Raney dans la soude sous 100 kg d'hydrogène.

L'acide beta phényl propionique, ou acide hydrocinnamique a été directement préparé par hydrogénation catalytique de l'acide cinnamique sur platine d'Adams (45).

CHLORURE DES ACIDES BETA PHENYL PROPIONIQUES

Ils ont été obtenus en traitant les différents acides par le chlorure de thionyle en solution dans du benzène dethiophéné puis par distillation sous vide. Les rendements varient peu, généralement 87 à 93 %.

ISOCYANATES -32- A -37- - METHODE GENERALE

Deux méthodes ont été employées, en milieu anhydre hétérogène et dans un couple acétone/eau homogène ; la seconde solution a permis les meilleurs rendements.

5 g de chlorure d'acide dans 30 cc d'acétone sèche et froide (0°C) sont ajoutés en 15 minutes à une solution de 1,5 g d'azide de sodium dans 5 cc d'eau à 0°C. Puis on maintient 20 mn sous une forte agitation.

Le mélange est ensuite versé dans une ampoule à décanter contenant 200 cc d'eau à 0°C. L'azide se sépare et forme une couche inférieure. On l'extrait à l'éther.

Cet éther est séché trois fois sur sulfate de magnésium puis remplacé sous vide par du benzène ou du toluène (100 cc). Cette solution est alors chauffée prudemment à reflux pendant 4 heures et au bout de ce



temps, on distille la majeure partie du solvant.

L'isocyanate résiduelle se présente sous forme huileuse. On le distille sous azote.

I.R. : Azide : 2140 cm^{-1}
Isocyanate : 2260 cm^{-1}

- o o o -

CYCLISATION A L'ACIDE POLYPHOSPHORIQUE

10 g d'isocyanates et 100 g d'acide polyphosphorique sont mélangés à froid. Dès le début de l'agitation (mécanique), une coloration intense se développe. La température s'élève en moyenne de 70°C . Au bout de 10 mn on chauffe le mélange, toujours sous une agitation énergique, au bain d'huile à 110°C pendant deux heures. On laisse refroidir et on hydrolyse par de la glace, soit en malaxant le tout, soit en laissant reposer 12 heures.

On peut alors :

soit filtrer lorsque le produit a précipité,
soit extraire au chloroforme, la phase organique est alors lavée avec une solution de bicarbonate de Na à 10 % , à l'eau, puis séchée. Le solvant est évacué sous vide. On obtient soit une huile -38- soit un dépôt solide dans les autres cas. La recristallisation est effectuée dans le méthanol.

- o o o -

PREPARATION DU POLYPHOSPHATE D'ETHYLE (46)

150 g d'anhydride phosphorique, 150 cc d'éther éthylique et 300 cc de chloroforme sec sont mis à reflux jusqu'à disparition de tout produit solide. L'opération peut durer de 15 à 30 heures ; on filtre

ensuite sur un tampon de laine de verre. La solution peut être utilisée telle quelle, nous préférons la concentrer en distillant environ 150 cc de

CYCLISATION AU POLYPHOSPHATE D'ETHYLE

10 g d'isocyanate et 70 à 100 g de polyphosphate d'éthyle en solution sont chauffés à reflux sous garde de chlorure de calcium, de 40 minutes à 2 heures selon les cas. Après avoir ramené la solution à T° ambiante on ajoute 200 g de glace en agitant fortement.

La phase organique décantée, ajoutée à une extraction ultérieure au chloroforme, donne après lavage, séchage et évaporation l'isoquinolone attendu. On recristallise ensuite comme ci-dessus.

- o o o -

CHLORURE DE L'ACIDE DIMETHOXY 3-4 PHENYLACETIQUE -45-

On le prépare à partir de l'acide commercial et de chlorure de thionyle dans du benzène dethiophéné. On le purifie par distillation :

$$Eb^{\circ} = 130^{\circ}/0,8 \text{ mm}$$

$$I.R. \quad C=O \text{ à } 1805 \text{ cm}^{-1}$$

ISOCYANATE ALPHA CETONIQUE -46-

On ajoute goutte à goutte 10 g du chlorure -45- en solution dans 30 cc d'éther anhydre à une suspension de 12 g d'isocyanate d'argent fraîchement préparé dans 150 cc d'éther. Le tout sous azote. Puis, on laisse refluer 12 heures en maintenant une bonne agitation magnétique. On filtre alors AgCl et AgNCO en excès. Le filtrat est réduit sous vide azoté.

Le spectre I.R. et les réactions suivantes ont été effectués à partir de l'huile résiduelle.

Les spectres I.R. et les réactions suivantes ont été effectuées sur l'huile incolore résiduelle.

Ester carbamique -47-

0,1 cc d'isocyanate alpha cétonique -46- est versé dans un tube à essai contenant 1 cc de méthanol sec.

La réaction est violente. Après évaporation du méthanol et recristallisation, on obtient l'uréthane méthylique -47-

Analyse :	C %	57,22	57,11
	H %	5,60	5,78
	N %	5,56	5,61

P° f : 130°C

I.R. : N-H CO

CYCLISATION EN HOMOPHTALIMIDINE -48-

Elle est effectuée dans une solution de polyphosphate d'éthyle ; le temps de chauffage est alors porté à 2 heures. On récupère un solide jaune qui est sublimé à 200°C sous vide secondaire.

Analyse :	C %	59,76	59,42
	H %	5,02	5,13
	N %	6,34	6,56

f° : 230°C subl.

Dérivé acétylé

Obtenu par reflux de -48-, 1 heure dans l'anhydride acétique :

Analyse :	C %	59,35	58,91
	H %	4,98	5,03
	N %	9,33	5,18

f° : 155°C

HYDROLYSE BASIQUE DE L'HOMOPHTALIMIDINE -48-

1 g d'homophtalimidine en suspension dans 100 cc d'une solution à 25 % de potasse est chauffée pendant 4 heures à reflux. On note que la solution devient rapidement liquide et que de l'ammoniac se dégage.

Après refroidissement à 0°C, addition de 50 g de glace et acidification à HCl, on filtre 0,64 g d'un solide blanc -48-.

f° : 323°C

I.R. :

Estérification au diazométhane (47)

Le diacide -48- peut être estérifié par le diazométhane en solution étherée :

Diester : f° : 97°C

- o o o -

PREPARATION DES ISOCYANATES

DE PHENYL METHYLTHIOETHER

CHLOROSULFONYLATION DU VERATROLE (48)

40 g d'acide chlorosulphonique dans 120 cc de sont ajoutés peu à peu à 20 g de vétratrole.

La réaction est passablement violente. On ajoute au bout de 2 heures de la glace et la solution chloroformique est séchée et évaporée : le sulfochlorure de vétratrole résiduel est suffisamment pur pour la suite.

Une petite quantité recristallisée d'un mélange benzène/éther de pétrole fond à 71°C.

Sulfonamide : 136°C/Ethanol

REDUCTION EN THIOL (49)

Dans un réacteur de 5 litres muni d'une agitation mécanique, on mélange 150 g de zinc en poudre grossière, 400 cc d'éther et 160 g de sulfochlorure de vératrole.

On ajoute ensuite goutte à goutte 480 cc d'acide chlorhydrique concentré en maintenant la température vers 15°C, en fin de réaction, on la laisse monter jusqu'à reflux de l'éther. En fin de réaction (4 à 5 h), on ajoute de l'eau et on sépare l'huile jaune qui surnage. On lave ensuite plusieurs fois à l'eau pour éliminer toute trace de

Par distillation, on obtient une huile limpide qui cristallise lentement.

Eb° : 138°C - 14 mm

ACIDE PHENYLTHIOACETIQUE

Acide alpha (3-4 diméthoxy phényl thio) propionique

83 g de thiophénol sont dissout dans 200 cc de méthanol. On ajoute 12 g de sodium et on fait bouillir 4 heures avec le sel de sodium de 84 g d'acide bromo 2 propionique dans 50 cc d'eau. La solution est ensuite évaporée à sec, le solide restant est dissout dans l'eau.

L'acidification de la solution par HCl libère 110 g d'acide alpha (3-4 diméthoxy phényl thio propionique).

Fusion 86°

Acide 3-4 diméthoxy phényl thio acétique

Le procédé est le même. On utilise de l'acide chloracétique.

f° : 104° Litt. 104-106 (50).

Chlorures

Les chlorures de ces acides sont préparés par une solution de chlorure de thionyle dans l'éther anhydre, à température ambiante pendant une nuit. La résinification devient trop importante si on utilise du benzène à reflux ou même du chloroforme.

Eb° : 140°/0,5 mm

175°/0,2 mm

I.R. : CO à 1805 cm⁻¹

Isocyanates

On procède de la même manière que pour les composés non soufrés : les azides isolés sont réarrangés dans du toluène pendant 4 heures, les isocyanates -50- -51- sont ensuite distillés sous vide.

Isocyanates -50-

Eb° : 185°/0,5 mm

Analyse :	Calc.	Tr.
C	53,34	53,09
H	4,93	4,89
S	14,23	13,95
N	6,23	6,34

f° 50°

Isocyanate -51-

Eb° : 130°/0,05 mm (huile jaune)

Analyse :	Calc.	Tr.
C	55,13	55,38
H	5,43	5,62
N	5,847	13,36
S	13,36	13,18

I.R. : 2260 cm⁻¹

CYCLISATION PAR L'ACIDE POLYPHOSPHATE OU LE POLYPHOSPHATE D'ETHYLE

Le procédé est le même que dans le cas des isocyanates non soufrés : on obtient cependant une huile rouge après extraction au chloroforme. Cette huile reprise par du méthanol et de l'éther de pétrole permet d'isoler de 10 à 25 % de benzo-thiazine 1-3. Sa recristallisation est effectuée dans l'eau :

-52-

f° : 170°

Analyse :	Calc.	Tr.
C	53,34	53,11
H	6,23	6,41
N	4,93	4,80
S	14,23	14,38

-53-

f° : 176° /H₂O MeOH

Analyse :	Calc.	Tr.
C	55,13	55,08
H	5,43	5,23
N	5,847	6,25
S	13,36	13,40

CYCLISATION AVEC LE CHLORURE D'ALUMINIUM

25 g d'isocyanates dissous dans 100 cc d'éther anhydre sont ajoutés en 1/2 heure à une solution de 300 cc d'éther et de 30 g de chlorure d'aluminium sous azote. Le tout maintenu à 0°C sous une forte agitation.

On laisse le dispositif fonctionner 12 heures. On hydrolyse ensuite prudemment avec une solution d'HCl à 10 % (100 cc) en s'assurant que la température ne dépasse pas 5°C. Une fois toute réaction finie, on filtre le précipité que l'on lave abondamment à l'eau. On isole ainsi entre 12 et 16 grammes de benzothiazines.

Oxydation par l'eau oxygénée

On laisse chauffer 1/2 h, 0,5 g de benzothiozine 1-3 oxo-4-52- dans 50 cc d'acide acétique et 5 cc d'eau oxygénée à 30 %.

Abandonnée une nuit, la solution laisse cristalliser des aiguilles de sulfone :

f° : 260° Net./recrist. CHCl₃ 30/CH₃OH 70

Analyse :	Calc.	Tr.
C	45,62	45,96
H	4,28	4,84
N	5,45	5,62
S	12,48	12,52

I.R. : bande sulfone à 1140 cm⁻¹ 550 cm⁻¹
1280 cm⁻¹

- o o o -

PREPARATION DES ISOCYANATES THIOPHENIQUES

PREPARATION DE L'ACIDE THIENYL 2 THIOACETIQUE

On emploie la méthode de S.GRONOWITZ (30) à partir du thienyl 2 lithium.

TRIBROMO 2-3-5 THIOPHENE

Préparé selon la méthode de TROYANOWSKY (39).

BROMO 3 THIOPHENE

(38)

ACIDE THIENYL 3 THIOACETIQUE

On fait subir au bromo 3 thiophène l'interconversion halogène métal décrite par S.GRONOWITZ (34).

CHLORURE DES ACIDES THIENYL 2 ET 3 THIOACETIQUES

Par l'action de SOCl_2 dans l'éther, 16 heures à T° ambiante.

a) thiényl 2 thioacétique chlorure :

Eb° : 134°/16 mm

b) thiényl 3 thioacétique chlorure :

Eb° : 80°/0,5 mm

Cl Calc. % 18,44 Tr. % a) 18,28

b) 18,35

ISOCYANATES

Même procédé que pour les composés benzéniques :

a) Isocyanate de thiényl 2 méthyl thioéther

Eb° : 180°/16 mm

b) Isocyanate de thiényl 3 méthyl thioéther

Eb° : 140°/27 mm

DERIVES

Urée symétrique

1 cc d'isocyanate est mis à reflux dans 50 cc d'éther préalablement agité avec 5 cc d'eau. Au bout d'une nuit de réaction, l'urée symétrique cristallise en feuillets incolores :

Urée de l'isocyanate -65-

f° : 160°

N % Calc. 8,57 Tr. 8,50

Urée de l'isocyanate -66-

f° : 164°

N % Calc. 8,57 Tr. 8,49

Urée disymétrique

Par addition de l'isocyanate -66- sur la para toluidine dans le toluène, on isole l'urée disymétrique :

f° : 145°/MeOH

Analyse :	Calc.	Tr.
C	56,1	55,89
H	5,03	4,98
N	10,09	10,13
S	23,01	22,87

Urêthanes

Obtenus à partir du méthanol, huile incolore de grande viscosité refusant de cristalliser :

I.R. : NH 3310 cm^{-1}
CO 1705 cm^{-1}

Préparation de l'amine

On porte à reflux 100 cc de benzène, 20 g d'isocyanate et 100 cc d'acide chlorhydrique 20 % pendant 2 h puis on abandonne 4 heures à température ambiante sous forte agitation : de la phase aqueuse lavée du benzène, on retire, par évaporation, 16 g d'un solide blanc, que l'on recristallise dans un mélange éther/éthanol, c'est le chlorhydrate de l'aminométhyl-thiényl-3 thioéther.

Dérivés benzoylés préparés par le méthode de Shotten Baumann :

Analyse :	Calc.	Tr.
N	5,62	5,31

f° : 124°

CYCLISATION

Le procédé avec le chlorure d'aluminium est identique : de

100 g d'isocyanate -66- dans 250 cc d'éther ajouté dans un réacteur de 2 l contenant 120 g de chlorure d'aluminium dans 500 cc d'éther anhydre, on isole 65 à 75 g de thiéno (2-3e) thiazine 1-3 oxo-4. On recristallise dans le méthanol.

f° : 155°

Analyse :	Calc.	Tr.
C	4202	4194
H	0292	0310
N	0817	0832
S	3736	3698

Dérivé acétylé

Obtenu par reflux 2 heures dans l'anhydride acétique :

f° : 97° recrist. CH₃OH

Oxydation par l'eau oxygénée

0,5 g de thiénothiazine, 50 cc d'acide acétique et 5 cc d'eau oxygénée à 30 % sont chauffés 20 mn puis abandonnés à température ambiante pendant une nuit. La sulfone cristallisée est isolée sur filtre.

f° : 200° CHCl₃/CH₃OH

Analyse :	Calc.	Tr.
C	35,71	35,53
H	2,46	2,54
N	6,88	6,75
S	31,48	31,40

DESULFURISATION PAR LE NICKEL DE RANEY

A) 5 g de thieno (2-3e) thiazine 1-3 oxo-4, 150 cc d'éthanol sec et 4,5 g de nickel de Raney sont chauffés à 100° dans un autoclave muni d'une agitation, sous une pression de 50 kg d'hydrogène, pendant 4 h.

Après refroidissement à température ambiante, le nickel est filtré et soigneusement lavé avec 200 cc d'éthanol sec. Le solvant distillé sous pression réduite laisse une huile qui, reprise par l'éther de pétrole, cristallise lentement.

f° : 112-113,5 /CH₃OH Litt. (52) f° : 112-114°

Analyse :	Calc.	Tr.
N	8,7	8,63

R.M.N. :

à $\tau = 7,2$ ppm : un doublet d'aire 3 dû au méthyl,

$\tau = 2,85$ ppm : un quadruplet d'aire 1 dû au proton thiophénique en 4,

$\tau = 2,30$ ppm : un massif de 2 quadruplet d'aire totale 2 pour les protons 3 et 5,

$\tau = 1,6$ ppm : un massif caractéristique d'un proton porté par un azote d'aire 1.

Acide thiophène alpha carboxilique

Par hydrolyse de cette amide dans la soude à 20 % et extraction au benzène de la solution après acidification, on isole l'acide thiophène-2-carboxylique :

f° : 129/eau Litt. 129-130

B) La même hydrolyse est réalisée avec 5 g de composé et 80 g de nickel de Raney. On extrait ensuite en continu la masse de catalyseur à l'éther. Le solvant chassé laisse une huile qui ne cristallise pas :

Eb° : 124-128/17mm Litt. (53) 126/22 mm

Par hydrolyse : acide valérique caractérisé par la paratoluidine :
pf. 74°

DEGRADATION PAR UN ACIDE MINERAL

1) *Acide bromhydrique*

100 cc d'acide bromhydrique à 48 % sont portés à l'ébullition avec 3 g de thiénothiazine; au bout de 20 mn, on distille par une écluse 75 cc de liquide, par extraction à l'éther, on isole quelques gouttes d'une huile incolore à odeur forte et repoussante.

Son spectre I.R. est identique à celui du thiophène 3 thiol préparé lors de la synthèse de l'acide thionyl 3 thioacétique.

2) *Acide chlorhydrique sec*

On sature 250 cc d'éthanol absolu par un courant d'acide chlorhydrique sec pendant 2 heures.

On met ensuite à reflux cette solution avec 10 g de thieno (2-3e) thiazine 3 oxo 4.

On distille au bout de 6 heures une solution éthanolique de formol (réactif de Schiff) (150cc).

Après refroidissement de la solution résiduelle et filtration du chlorure d'ammonium précipité, on laisse cristalliser le thioacétal -74- qui est séparé par filtration.

f° : 131°/Ethanol

Analyse :	Calc.	T r.
C	46,36	46,12
H	4,15	4,12
S	33,01	32,72

Après évaporation totale du solvant, il reste une huile jaune à forte odeur douce qui cristallise lentement.

En I.R. cette huile montre une absorption à 2550 cm^{-1} SH et à 1710-1720 cm^{-1} C=O ester.

ACIDE THIOPHENE CARBOXYLIQUE 2 THIOL 3 -81-

L'huile précédente est saponifiée par de la soude à 20 % pendant 4 heures ; la solution basique est diluée à l'eau puis lavée à l'éther ; l'acidification libère un composé blanc.

f° : 138° Ether/éther de pétrole 35-60

Analyse :	Calc.	Tr.
	C 37,5	36,91
	H 2,51	2,33

Dérivé méthylé

L'acide thiol est traité par le diazométhane dans l'éther, après évaporation, on isole un solide blanc :

f° : 72°/Ether

R.M.N. :

à $\tau = 7,42$ ppm : un singulet d'aire 3 dû au $-S-CH_3$
à $\tau = 6,15$ ppm : un singulet d'aire 3 dû au CH_3 ester
à $\tau = 2,82$ ppm : un doublet d'aire 1)
à $\tau = 2,02$ ppm : un doublet d'aire 1) (protons thiophéniques

- o o o -

DIACIDE -77-

3 g de l'acide thiol -81- sont mis dans 100 cc de soude à 20 % , on y ajoute 2,5 g d'acide chloracétique et on chauffe au bain marie 3 heures.

Après refroidissement, on précipite à l'acide chlorhydrique une poudre fine :

f° : 252°

Analyse :	Calc.	Tr.
	C 38,46	38,14
	H 2,75	2,97
	S 29,4	28,9

Diester -78-

Obtenu du diacide ~~-77-~~ par le diazométhane :

f° : 60°

Analyse :	Calc.	Tr.
C	43,8	43,7
H	4,05	4,56
S	25,90	25,20

CYCLISATION DE DIECKMANN DU DIESTER ~~-78-~~

5 g de diester ~~-78-~~ dans 100 cc de benzène sec sont ajoutés en 20 mn à une suspension de CH_3ONa obtenu à partir de 1,5 sodium, dans 200 cc de benzène. On laisse ensuite refluer pendant 3 heures, la solution a alors une coloration rose framboise.

Après refroidissement, on sépare le précipité formé sur filtre et on le dissout dans une solution à 20 % d'acide chlorhydrique. Il se forme un précipité blanc jaunâtre. On l'extrait à l'éther. On récupère 80 % (4 g) de thiophène 2 carboxylate de méthyl 3 ol.

f° : 87°/méthanol.

ACIDE (THIOPHENE 2 THIO) 2 BENZOIQUE

Il est préparé par condensation de l'acide thio salicylique et de l'iodo 2 thiophène selon la méthode de Steinkopf (5I).

- (17) ORG. REACTION, Vol. VI, p.74,
p.151.
- (18) J.MAISONNEUVE, D.E.A., LILLE, 1968.
- (19) ORG. REACTION, Vol. III, The Curtius reaction, p. 337.
- (20) FIESER et FIESER, Reagents for organic synthesis (Wiley ed.)
Ethyl Polyphosphate, p. 892.
- (21) E.DOBIE et J.SAUDERS, J.C.S., 1899, 75, p.670.
- (22) J.GOERDELER et H.SHENK, Chem. Ber., 1965, 98, p.2994.
- (23) P.A.SMITH et O.KAN, J.A.C.S., 1960, 82, p.4753.
- (24) J.P.PICAVET, Travail de laboratoire,
non encore publié.
- (25) D.BOURGOIN LEGAY et R.C.BOUDET,
Bull. Sté Chim. France, Juil. 1969.
- (26) SZABO et VINKLER, Czek. J. Chem. PRAHA, 1961.
- (27) INTERPRETIVE SPECTROSCOPIE, Ed. by Stanley K.FRIEMAN,
Reinhold Pub. Comp., NEW YORK, 1965.
- (28) Y.L.GOEDFARB et M.KALIK, Bynl. Isobret. i. Tovarnykh, 1966, 59-61,
cf. C.A., 67, 10087 k.
- (29) Y.L.GOEDFARB et M.KALIK, Bynl. Isobret. i. Tovarnykh 2 Nakov, 1965,
28, p.14 - cf. C.A.,64, 7396.
- (30) P.MOSES et S.GRONOWITZ, Acta Chem. Scand., 1962, 16, p.155-158.
- (31) CHALLENGER et GIBSON, J.C.S., 1948, p. 769.
- (32) LANGER, Ber., 17, 1566, p.1884.
- (33) SOCONI OIL VACUUM, U.S. Patent : cf. C.A., 44, 6411 h., 46,
4785 c., 41, 4254 i.

- (34) S.GRONOWITZ, Arkiv. för kemi, 1963, 20, p.297, à 304.
- (35) W.H.HOUFF, R.D. J.A.C.S., 1953, 75, p.6316.
- (36) P.D.CAESAR, P.D.BRANTON, Ind. Eng. Chem., 1952, 44, p.122.
- (37) Y.L.GOLDFARB, M.A.KALIK, Proc. Acad. Sci. USSR,
Div. Chem. Sci. SSR (1960). Eng. Trans.,
p.1572.
- (38) TROYANOWSKY, Bull. Sté. Chim. Fr., 1955, p.1424.
- (39) ORG. SYNTH. Tome 44, p.9.
- (40a) ADVANCES IN HETEROCYCLIC CHEM, Tome I, 1963, p.43, Acad. Press.
(40b) NEW YORK, LONDON, 1963.
- (41) S.GRONOWITZ, P.MOSES-HORNFELDT, Arkiv. för kemi, 1961, B.17, n° 20, p.237.
- (42) S.GRONOWITZ, P.MOSES-HORNFELDT, Arkiv. för kemi, 1960, B.16, n° 45, p.563.
- (43) B.J.CHRIST et A.N.HAMBLY, J. of Austr. Chem., 1969, 22, p.2471.
- (44) T.PRANGE, Thèse de Doctorat d'Etat, LILLE, 1969.
- (45) VOGEL (3ème edition), p.474.
- (46) Y.KANAOA, E.SATO, Y.BAN, Tetrahedron Letters, 1964, 35, p. 2419.
- (47) J.P.PICAVET, Travail de laboratoire, non encore publié.
- (48) R.ROBINSON, J.F.GILLIMAY BROWN,
Annal. , 1917, III, p.953.
- (49) K.FRIS, K.KOCH, H.STUDENBROCH, Annal., 1929, 468, p.172.
- (50) H.BALDICK, F.LIGNS, J.Proc.Roy. Soc., N.S.W., 1938, 71, p.II2-II7

- (51) W. STEINHOFF, H. SCHMIDT, Annal., 1937, 527, p.237.
- (52) J. CYERMANN, CRAIG et A.R. NAIK, J.A.C.S., 1962, 84, p.3410.
- (53) G. LAUERMANN, East. Ger. Pat. 45079, 1966,
cf. C.A., 64, p.15750 d.

- o o o -

