

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir

le titre de Docteur 3ème Cycle option Chimie Organique

par

Jean-Paul PICALET

CHLOROMETHYLATION D'ACIDES DIMETHOXYPHENYL ALCANOIQUES

SYNTHESE DE DERIVES



Membres du Jury : MM. Ch. GLACET

Cl. LOUCHEUX

D. COUTURIER

H. SLIWA

Soutenu le 6 Juillet 1971

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 FERIET, KOURCANOFF, 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. BOURIOUET 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. LIEBAEFT	I.U.T. Lille
M. MONTREUIL Jean	Chimie Biologique
M. MORIAEZ 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	Géologie et Minéralogie
M. WERTHEIMER Raymond	Physique

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

M. BENABOU Jean	Mathématiques
M. LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M. LEBRUN André	C.U.E.E.P.
M. PARREAU Michel	Mathématiques
M. SAVARD Jean	Chimie Générale
M. SCHALLER François	Biologie Animale
M. SCHILTZ René	Physique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. BELLET Jean	Physique
M. BODART Marcel	Biologie végétale
M. BOUISSET Simon	Physiologie Animale
M. CELET Paul	Géologie Générale
M. CONSTANT Eugène	Electronique
M. DELHAYE Michel	Chimie Physique et Minérale 1er Cycle
M. DERCOURT Jean-Michel	Géologie et Minéralogie
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
M. GUILLAUME Jean	Biologie Végétale
Mme LENOBLE Jacqueline	Physique
M. LINDER Robert	Biologie Végétale
Mlle MARQUET Simone	Mathématiques
M. MONTARIOL Frédéric	Chimie Minérale Appliquée
M. PROUVOST Jean	Géologie et Minéralogie
M. VAILLANT Jean	Mathématiques

.../...

.../...

MAITRES DE CONFERENCE (et chargés des fonctions)

M. ABBAR	I.U.T. Amiens
M. AUBIN Thierry	Mathématiques Pures
M. BEGUIN Paul	Mécanique des Fluides
M. BILLARD Jean	Physique
M. BKOUCHE Rudolphe	Mathématiques
M. BOILLET Pierre	Physique
M. BOILLY Bénoni	Biologie Animale
M. BONNOT Ernest	Biologie Végétale
M. BRIDOUX Michel	I.U.T. Béthune
M. CAPURON Alfred	Biologie Animale
M. CARREZ Christian	Calcul Numérique
M. CHOQUET Marcel	I.U.T. Lille
M. CORTOIS Jean	Physique
M. COULON Jean-Paul	Electrotechnique
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
M ^{lle} 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
M ^{me} LEHMANN Josiane	Mathématiques
M. LEROY Jean-Marie	F.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 MORIAEZ 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. SEQUIER 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 II de l'Université des Sciences et Techniques de Lille.

J'aurais voulu que Madame R. DRAN, qui a inspiré et dirigé la plus grande partie de cette étude, trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur C. GLACET m'a permis d'achever cette étude et a accepté de présider ce Jury. Qu'il soit assuré de mon profond respect.

Je remercie sincèrement Monsieur le Professeur C. LOUCHEUX, qui a aimablement accepté de juger ce travail.

Mes remerciements vont également à Monsieur D. COUTURIER, qui m'a fait profiter de ses précieux conseils et de son expérience, et à Monsieur H. SLIWA qui dirigera la suite de mes recherches, et a bien voulu se joindre aux membres de ce Jury.

INTRODUCTION

La chlorométhylation est une méthode très générale et efficace pour brancher une chaîne carbonée sur un noyau aromatique. Cette chaîne peut prendre des formes très variées grâce à la grande réactivité de l'halogène benzylique par substitution nucléophile :



Les acides diméthoxy-3,4 phényl acétique et propionique ont la propriété de se chlorométhyliser selon le schéma :



Ce qui permet de nombreuses synthèses. Certaines cyclisations intramoléculaires forment des dérivés de l'indanone et de la bêta-tétralone.

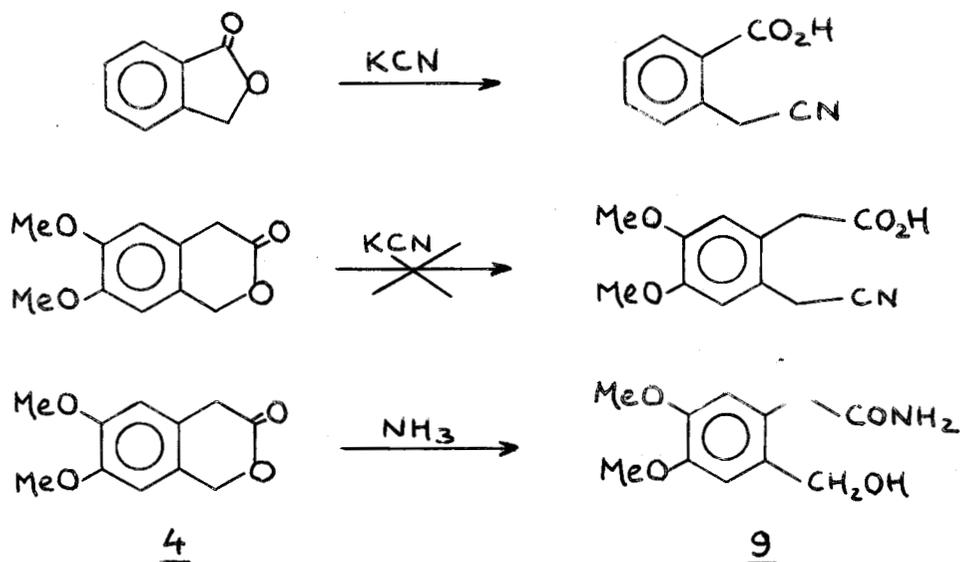
La création d'un troisième cycle sur la bêta-tétralone constitue une voie d'accès aux stéroïdes.

Le compte-rendu de cette étude comporte quatre parties :

- I. Chlorométhylation des acides diméthoxy-3,4 phényl acétique et propionique.
- II. Les dérivés de la fonction halométhyle.
- III. Quelques cyclisations intramoléculaires selon Dieckman.
- IV. La réaction de Robinson appliquée à la diméthoxy-6,7 tétralone-2.

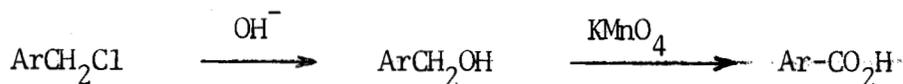
Ce travail a été effectué en vue de généraliser l'étude entreprise par R. DRAN et T. PRANGE sur la chlorométhylation des acides aryl-aliphatiques substitués.

l'ammoniac en solution dans l'alcool et fournit l'hydroxyméthyl-2 diméthoxy-4,5 phénylacétamide 9.



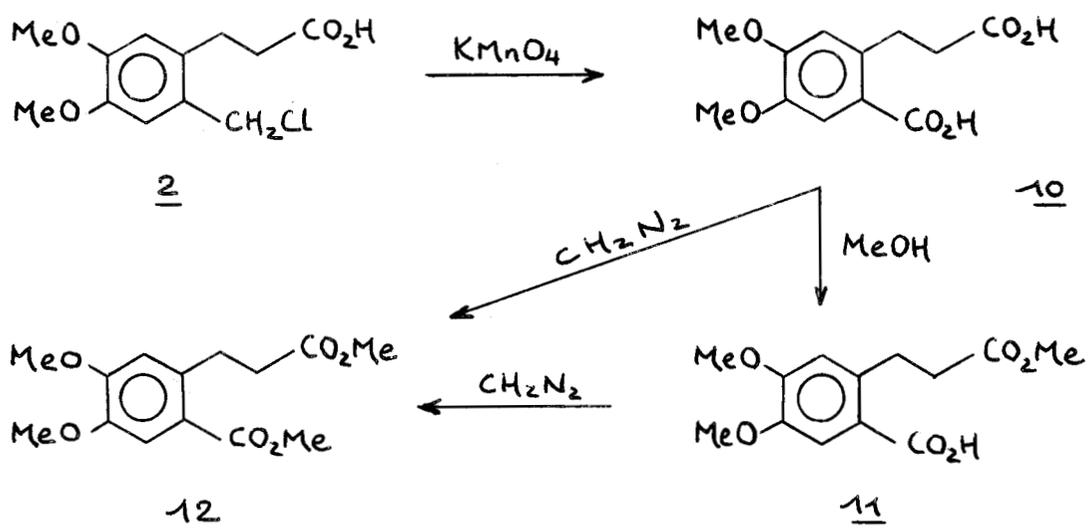
B - L'OXYDATION.

Le permanganate de potassium en milieu basique transforme la fonction chlorométhyle en acide aromatique selon le schéma :



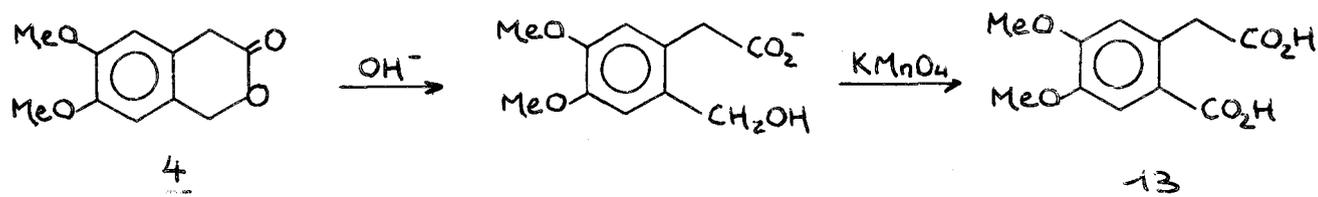
L'acide chlorométhylé 2 conduit à l'acide (carboxy-2 diméthoxy-4,5 phényl)-3 propionique 10 dont les deux fonctions sont nettement différenciées lors de l'estérification.

Le méthanol estérifie sélectivement la fonction acide propionique, on obtient alors l'ester-acide 11.

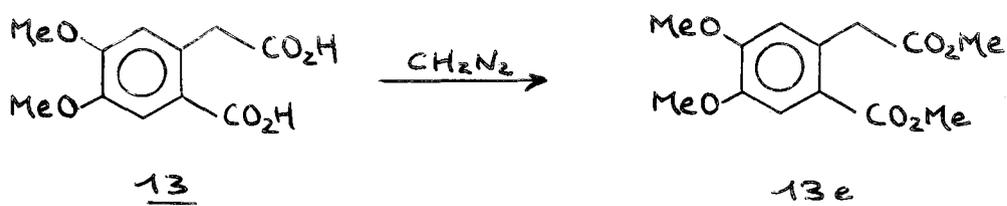


La réaction du diazométhane sur le diacide 10, ou l'ester-acide 11, forme le même diester 12.

L'oxydation de l'ester bromométhylé 5 s'est révélée inutile puisque l'isochromanone 4 dont il dérive s'oxyde elle-même très facilement en milieu basique (4) selon le schéma :



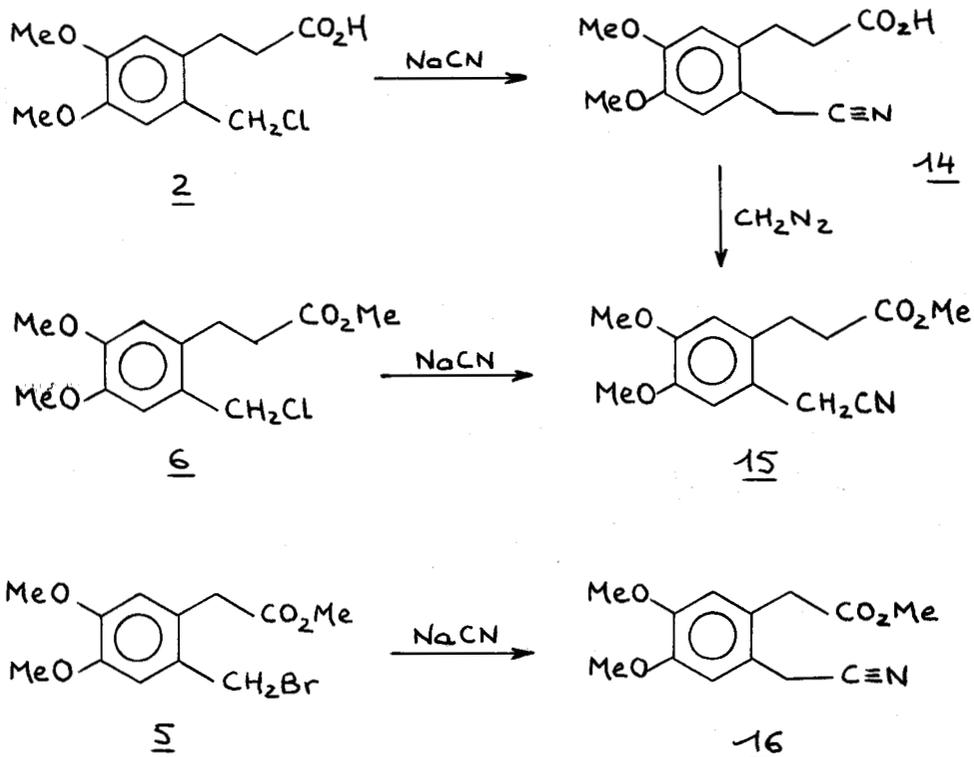
L'acide homophthalique 13 obtenu a été comparé avec un échantillon obtenu par synthèse différente (6) et transformé en diester par l'action du diazométhane.



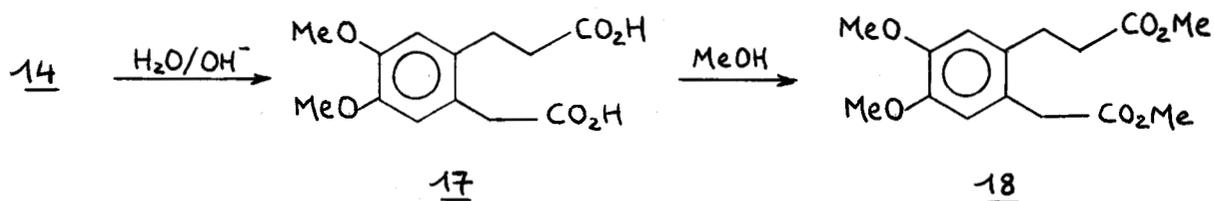
C - CYANURATION.

Les techniques courantes utilisant un cyanure alcalin en milieu hydroalcoolique ou hydro-acétonique se sont révélées incompatibles avec la réactivité de l'halogène benzylique. Celui-ci réagit alors partiellement avec le solvant par hydrolyse et alcoololyse pour former une quantité non négligeable de produits secondaires indésirables.

Les meilleurs résultats ont été obtenus dans les conditions de Friedman (7) qui utilise le cyanure de sodium dans le diméthylsulfoxyde, des rendements de 80 % sont facilement atteints. La présence d'une fonction acide n'est pas un inconvénient, il suffit de la salifier avec une deuxième mole de cyanure de sodium. Les synthèses suivantes ont ainsi été réalisées :



L'acide (cyanométhyl-2 diméthoxy-4,5 phényl)-3 propionique 14 conduit après hydrolyse basique et estérification au diester 18.



D - SYNTHESE DE THIOLS

Parmi les nombreuses synthèses connues, la plus simple consiste à substituer l'halogène benzylique par le carbanion sulfhydryle HS^- . Le sulfure acide de sodium NaSH réalise cette "sulfhydrolyse", comparable à l'hydrolyse par la soude (8).



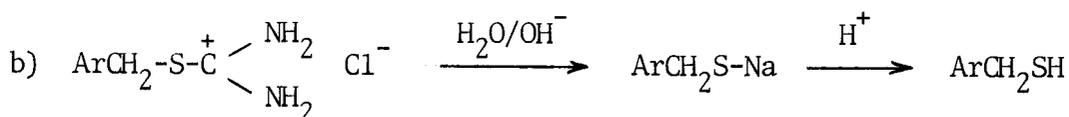
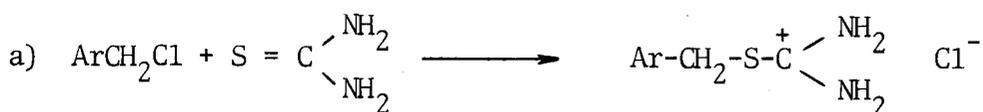
Cette méthode apparemment simple, appliquée aux acides et esters halo-méthylés 2, 5 et 6 a donné des produits pâteux, réfractaires à toute cristallisation.

Cet échec peut s'expliquer dans le cas des esters par une "sulphydrolyse" partielle de cette fonction (9)



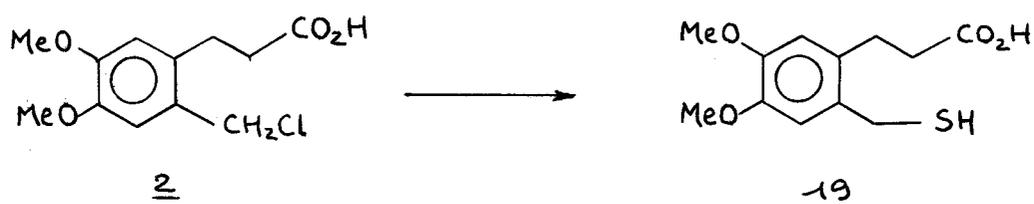
d'où l'obtention d'un mélange de plusieurs dérivés soufrés.

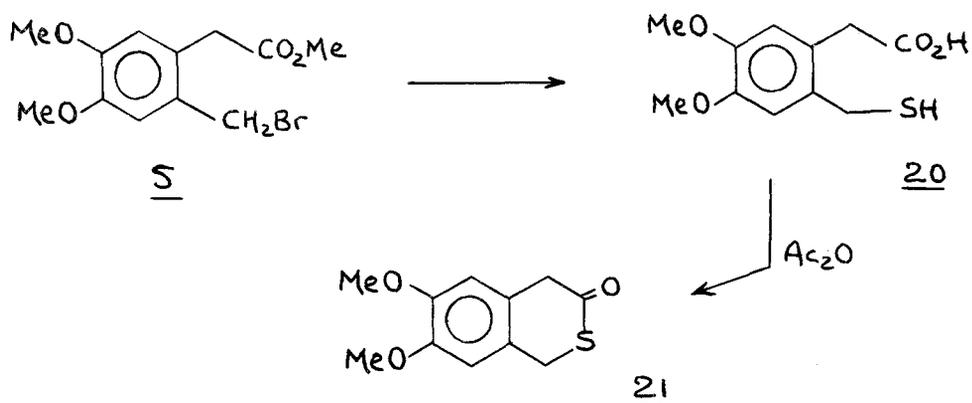
Les meilleurs résultats ont été obtenus par condensation de la thiourée sur le dérivé halométhylé (10) suivie de l'hydrolyse basique du sel obtenu, selon le schéma :



Nous avons réalisé la première étape dans l'acétone, beaucoup mieux adapté que l'alcool. Les réactions secondaires d'alcoolyse de l'halogène benzylique sont ainsi évitées (11). De plus, la solubilité des produits de départ, et la précipitation du sel d'isothiuronium permettent d'obtenir celui-ci très pur par simple filtration. La présence d'une fonction acide ou ester ne modifie en rien le cours des réactions, l'ester est simplement hydrolysé dans la deuxième étape de la synthèse.

Cette méthode plus complexe nous a permis d'isoler, dans de bonnes conditions, les thiols suivants :



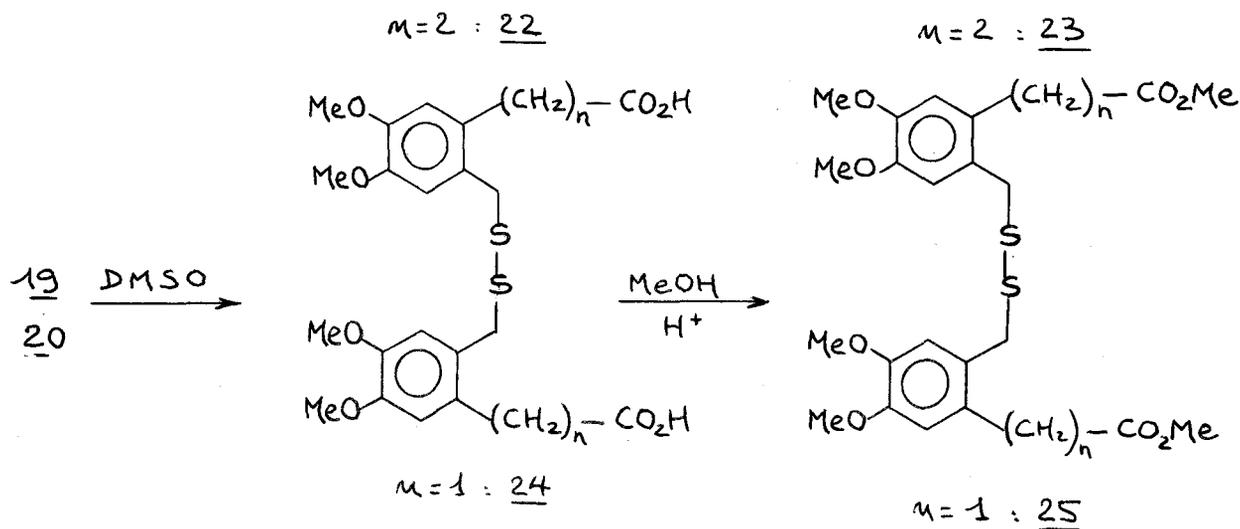


Alors que l'acide-alcool correspondant n'existe que sous la forme lactone (4) l'acide-thiol 20 est stable, sa cyclisation en diméthoxy-6,7 thioisochromanone-3 21 est réalisée par l'anhydride acétique.

La facilité d'oxydation des thiols en disulfures est bien connue. L'utilisation relativement récente du diméthylsulfoxyde comme oxydant (12), (13) réalise cette transformation de façon très sélective, selon le schéma :



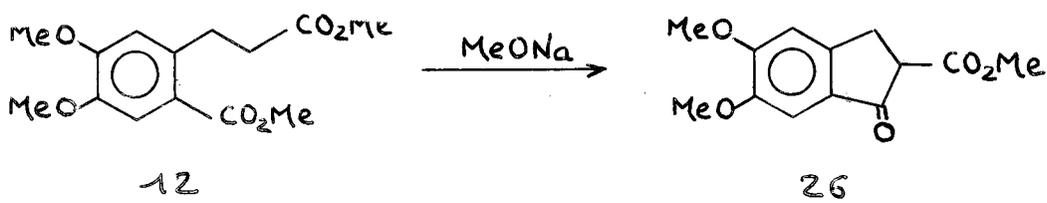
Ce procédé est remarquable pour sa simplicité : le diméthylsulfoxyde joue le double rôle de solvant et d'oxydant, et quelques heures de chauffage à $80^\circ - 90^\circ$ suffisent pour obtenir les disulfures avec d'excellents rendements. Nous avons ainsi isolé les dérivés suivants :



III. QUELQUES CYCLISATIONS INTRAMOLECULAIRES SELON DIECKMAN.

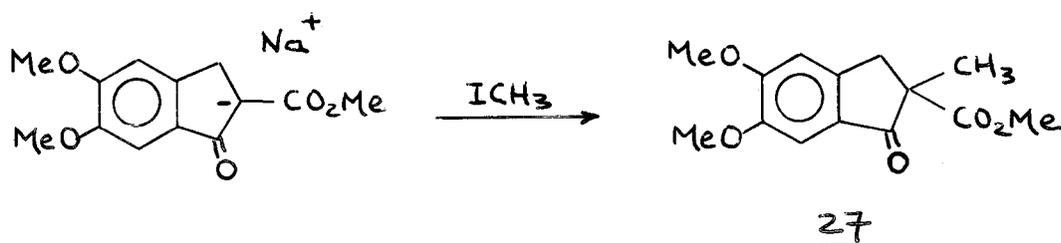
A - APPLICATION AUX DIESTERS.

Le diester 12 de l'acide (carboxy-2 diméthoxy-4,5 phényl)-3 propionique, en présence de méthylate de sodium dans le benzène, conduit à la méthoxycarbonyl-2 diméthoxy-5,6 indanone 26.



Ce β -céto-ester ne présente pas d'énolisation décelable par ses spectres de RMN et IR.

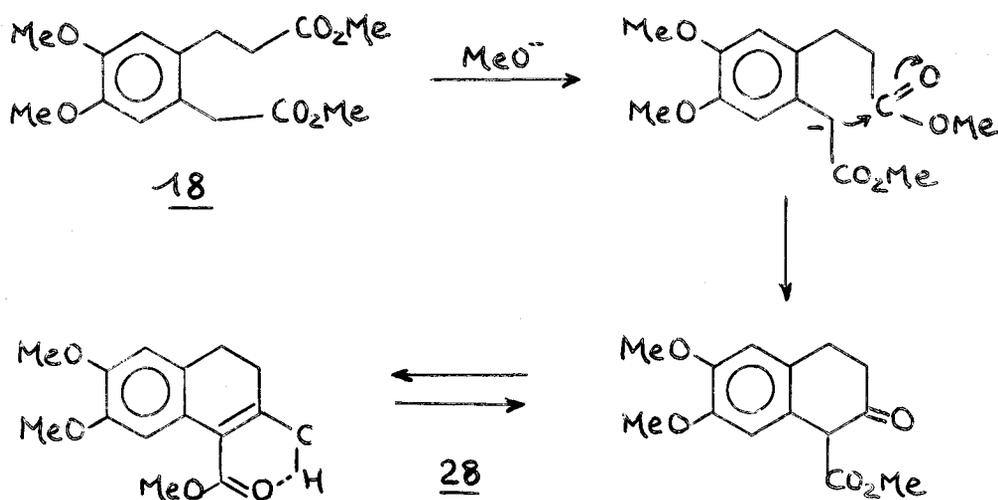
La condensation de son dérivé sodé sur l'iodure de méthyle forme le dérivé C-méthylé 27.



Le diester 18 de l'acide (carboxyméthyl-2 diméthoxy-4,5 phényl)-3 propionique présente des hydrogènes mobiles en α des deux carbonyles. Mais on peut penser que les hydrogènes portés par le carbone benzylique, en α d'un phényl et d'un carbonyle, seront les plus mobiles.

Cette réactivité du méthylène des esters phénylacétiques a d'ailleurs été mise en évidence par Stepanov et Col. (14) en marquant au carbone 14 l'une des fonctions ester.

L'expérience confirme cette hypothèse par l'obtention d'un seul composé, correspondant à la structure 28.



Une étude physique et chimique de ce β -céto-ester 28 révèle une énolisation importante.

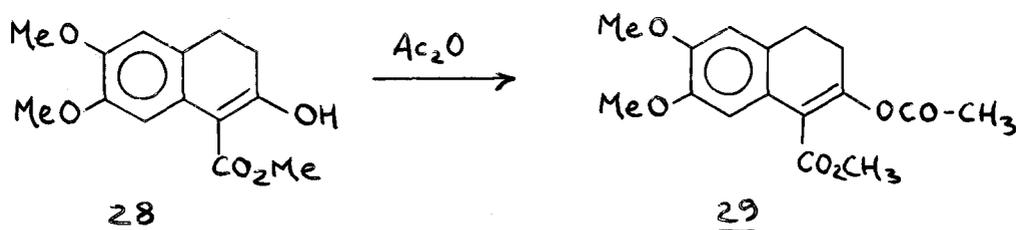
- Les spectres IR de l'état solide et de solutions présentent deux raies très intenses vers 1640 et 1600 cm^{-1} , que l'on peut attribuer au carbonyle chélaté et à la double liaison de l'énol-ester (15 a). Cependant l'existence d'une raie très faible à 1720 cm^{-1} laisse supposer une petite quantité de forme cétone dans l'état solide. La plus grande intensité de cette raie dans un solvant polaire peut s'expliquer par une plus grande proportion de forme cétone.

- Le spectre de RMN a été effectué dans le tétrachlorure de carbone, pour éviter l'échange H-D du proton énol. Celui-ci résonne alors à $\delta = 13 \text{ ppm}$, avec une intensité égale à 1. Cette méthode ne permet pas de déceler la faible quantité de forme cétone observée en IR. Le bruit de fond de l'appareil limitant sa résolution à 5 % (Varian A 60 ou JEOL), on peut affirmer une énolisation supérieure ou au moins égale à 95 % dans les conditions du spectre, c'est à dire pour une solution saturée dans le tétrachlorure de carbone.

- Les spectres UV présentent une absorption à $250 \text{ m}\mu$ avec des intensités $\epsilon \sim 15700$ dans l'alcool et $\epsilon \sim 17400$ dans le cyclohexane.

Seule la conjugaison de la forme énol-ester avec le noyau aromatique peut expliquer ces spectres, par le déplacement de la bande intense à 200 m μ du benzène (16). Quant à la variation du coefficient ϵ , elle est proportionnelle à la concentration en énol-ester (17), ce qui traduit un léger déplacement de l'équilibre vers la forme β -céto-ester dans l'alcool.

- L'anhydride acétique réalise l'acétylation de la fonction énol. L'acétate vinylique 29 est caractérisé par la raie à 1750 cm⁻¹ de son spectre IR (15 b)



- Le diazométhane ne réagit pas avec l'hydrogène énol, ce qui confirme la structure chélatée de l'énol-ester, et l'absence de bande O-H sur les spectres IR.

- Il convient enfin de noter l'obtention d'un dérivé caractéristique de la fonction cétone avec la dinitro-2,4 phénylhydrazine.

Les résultats de cette étude permettent de conclure à un équilibre tautomère très favorable à la forme énol, et à l'existence de la méthoxycarbonyl-1 hydroxy-2 dihydro-3,4 diméthoxy-6,7 naphthalène. La conjugaison des insaturations de cette structure dans une géométrie plane explique sa stabilité.

La détermination de la proportion de forme énol est possible si l'on admet qu'elle est indépendante de la concentration, et ne dépend que de la polarité du solvant. Le rapprochement des résultats obtenus par RMN et UV permet alors d'évaluer l'énolisation à 95-100 % dans un solvant non polaire, et à 85-90 % dans un solvant polaire comme l'alcool.

B - APPLICATION AUX ESTERS NITRILES.

La réaction de Thorpe-Ziegler (19), bien connue pour cycliser les dinitriles en enamionitriles, est très comparable à la réaction de Dieckman.

L'ester 15 de l'acide (cyanométhyl-2 diméthoxy-4,5 phényl)-3 propionique possède un méthylène actif comparable à celui du diester 18, aussi peut-on prévoir le même sens de cyclisation.

L'ester 16 de l'acide cyanométhyl-2 diméthoxy-4,5 phénylacétique possède deux méthylènes équivalents, l'un en α d'une fonction nitrile, l'autre en α d'une fonction ester. Dans ce cas particulier, le facteur déterminant est la facilité d'ouverture du nitrile, que seule l'expérience permettra de déterminer.

La réaction du méthylate de sodium sur les esters nitriles 15 et 16 conduit en fait aux β -céto-nitriles, ou plus exactement aux énols nitriles 30 et 31.

Les spectres IR de ces composés présentent en effet une raie très intense à 2210 cm^{-1} , du type nitrile conjugué, ainsi qu'une large bande O-H à 3300 cm^{-1} . Aucune trace de forme cétone n'est décelable.

Leur faible solubilité n'a pas permis d'effectuer les spectres de RMN. Une étude en UV montre une absorption très intense à $233\text{ m}\mu$, avec un coefficient $\epsilon \sim 20\ 000$, ce qui traduit une conjugaison comparable à celle de l'énol-ester 28.

Ces arguments physiques sont complétés par une série de réactions caractéristiques.

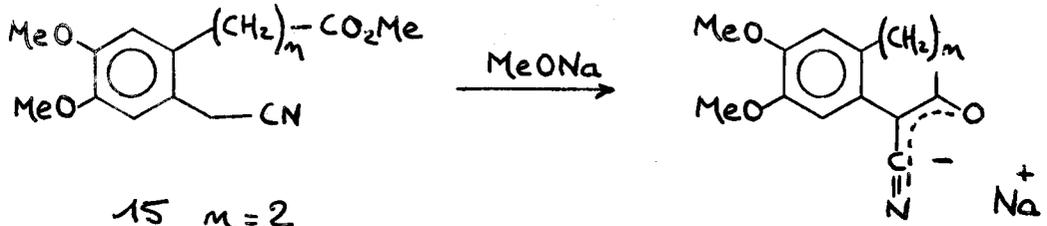
- L'anhydride acétique transforme les énols en leurs acétates 34 et 35, identifiés par leur spectre IR (15 b).

- L'acidité de l'hydrogène énolique est mise en évidence par la réaction très vive du diazométhane, qui forme les dérivés O-méthylés 36 et 37.

- La réaction de la dinitro-2,4 phénylhydrazine est négative, tout au plus peut-on voir un léger changement de teinte de la solution.

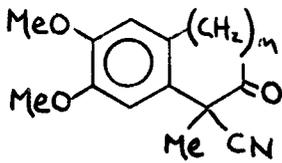
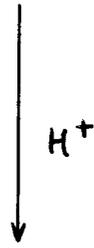
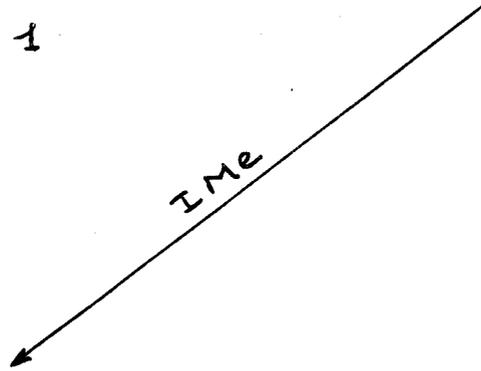
- Dans le cas de l'énol 30, la deshydrogénation sur le charbon palladié conduit aux dérivés du β naphтол 38, 39 et 40.

Seule la condensation de l'iodure de méthyle sur le dérivé sodé de ces énols a permis d'isoler les dérivés de la forme cétone 32 et 33.



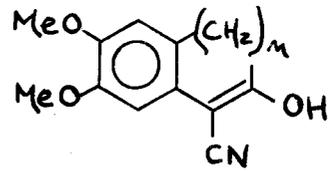
15 $m=2$

16 $m=1$



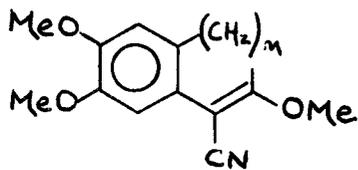
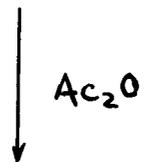
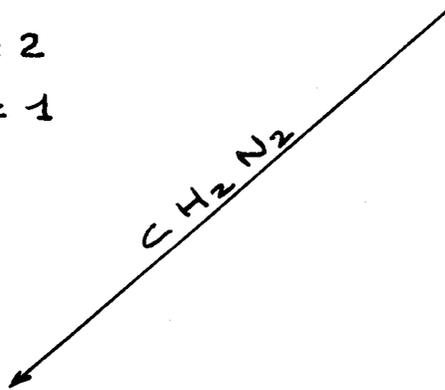
32 $m=2$

33 $m=1$



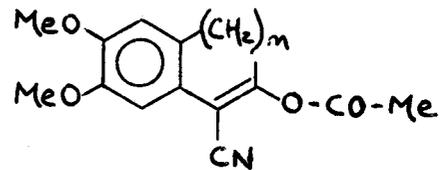
30 $m=2$

31 $m=1$



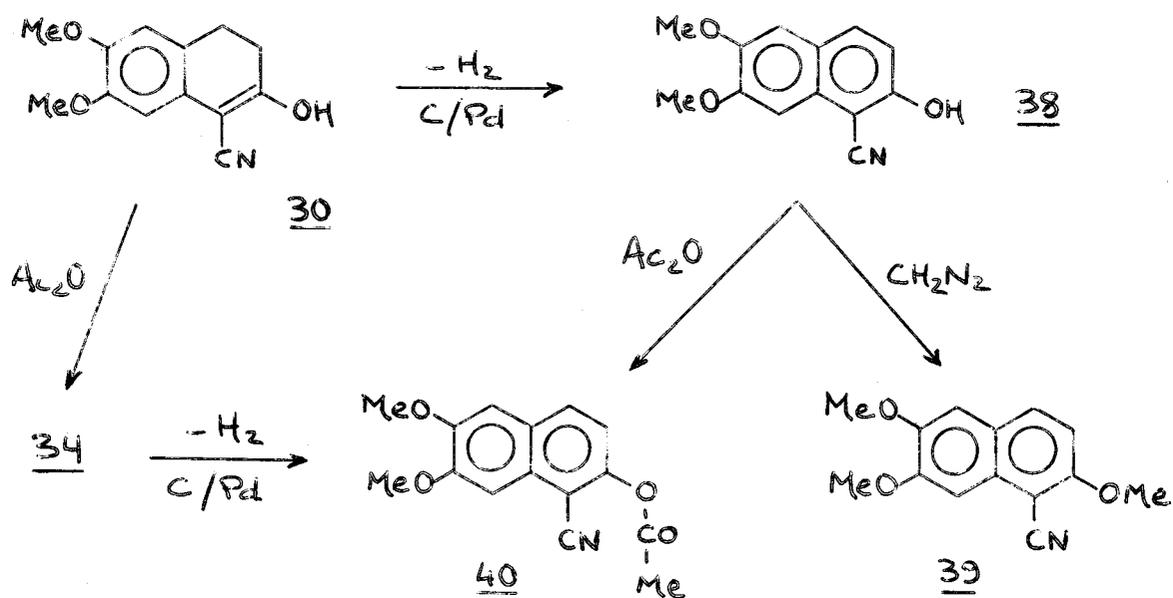
36 $m=2$

37 $m=1$

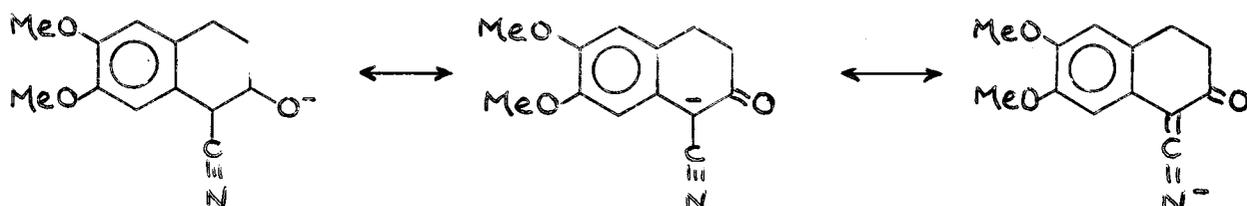


34 $m=2$

35 $m=1$



Cette C-méthylation, d'ailleurs accompagnée de O-méthylation pour le dérivé 33, s'explique très bien par la résonance de l'anion énolate entre les trois formes limites :



La participation du nitrile à cette stabilisation déplace jusqu'à 2170 cm^{-1} son absorption dans l'infra-rouge. Cependant aucun dérivé de N-substitution n'a été isolé.

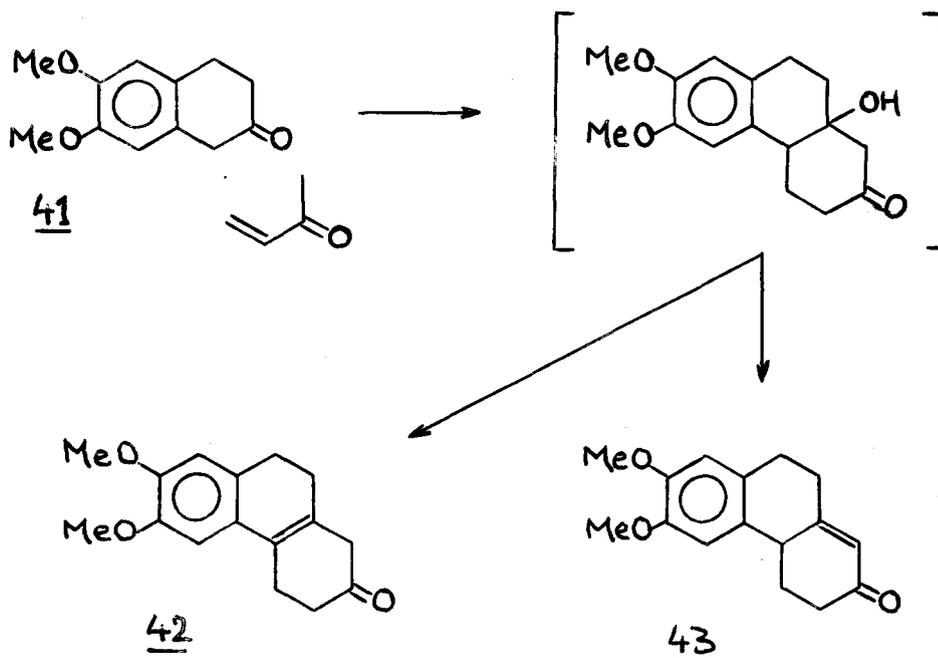
Cet anion très stable peut-être considéré comme base conjuguée de l'énol :



ce qui confère à celui-ci une certaine acidité. La courbe de titrage en milieu hydro-alcoolique, semblable à celle d'un acide carboxylique, permet d'évaluer les pK de ces énols si l'on admet la relation $pH = pK_a$ à la demi-équivalence. On obtient ainsi les valeurs de :

$pK_a \# 5,2$ pour 31

$pK_a \# 6$ pour 30



Aucune réaction simple ne permettant de localiser la double liaison, seules les méthodes physiques ont permis d'identifier cette cétone tricyclique 42.

- Le spectre IR présente une raie très intense à 1710 cm^{-1} caractéristique d'une cétone non conjuguée. De plus la raie à 1570 cm^{-1} du noyau aromatique est intensifiée par la conjugaison extérieure d'une double liaison (20). Ce phénomène a pu être vérifié au cours de notre étude.

- Le spectre de RMN est surtout significatif par l'absence de proton éthylénique du type cyclohexènone conjuguée, qui résonnerait vers $\delta = 5,90\text{ ppm}$ (23). Cette région du spectre est en effet déserte.

- Le spectre UV comporte deux bandes à $222\text{ m}\mu$ ($\epsilon \sim 26\ 000$) et $278\text{ m}\mu$ ($\epsilon \sim 9\ 000$) très proches de celles d'un chromophore styrène 3,4 disubstitué (24) (25).

Les études de Woodward (26) et Fieser (27) permettent de calculer pour une cétone $\alpha\beta$ insaturée de la structure 43 une absorption à $240 \pm 5\text{ m}\mu$, assez éloignée des valeurs citées plus haut, ce qui élimine cette hypothèse.

Ces trois techniques se révèlent donc en excellent accord pour attribuer à la cétone tricyclique cristallisée la structure 42 de l'hexahydro-1, 2, 3, 4, 9, 10 diméthoxy- 6,7 phénantrènone-2.

C O N C L U S I O N

La chlorométhylation des acides diméthoxy-3,4 phénylacétique et propionique a d'abord permis d'obtenir une série de dérivés bifonctionnels simples.

L'application de la réaction de Dieckman à quelques diesters et esters nitriles forme des β -cét-esters et β -cét-nitriles qui se singularisent le plus souvent par une énolisation très intense. La stabilité de ces énols est attribuée à l'obtention d'une structure conjuguée plane très étendue.

Enfin la dégradation d'un β -cét-ester donne la diméthoxy-6,7 tétralone-2, qui est transformée selon Robinson en une cétone tricyclique présentant une structure très proche des stéroïdes.

refroidi dans la glace et agité efficacement. Le mélange forme une solution rose et prend en masse après quelques heures. On ajoute 100 cc d'eau et filtre le volumineux précipité blanc d'isochromanone.

Rdt : 80 %

F 110° C (eau + alcool)

en accord avec J. Finkelstein (18)

Analyse : $C_{11}H_{12}O_4$

% calc.	C	63,45	H	5,82
% tr.		63,11		6,01

Spectre I.R.

1 raie C = O à 1735 cm^{-1} (TF)

RMN dans le chloroforme deutéré :

1 H	aromatique	singulet :	= 6,69 ppm
1 H	aromatique	singulet :	= 6,72 ppm
2 H	Ar-CH ₂ -O-	singulet :	= 5,21 ppm
6 H	méthoxy	singulet :	= 3,87 ppm
2 H	Ar-CH ₂ -C=O	singulet :	= 3,61 ppm

5 - BROMOMETHYL-2 DIMETHOXY-4,5 PHENYLACETATE DE METHYLE.

A une solution de 70 g d'acide bromhydrique dans 250 cc de méthanol, agitée et refroidie dans un bain de glace, on ajoute 20 g de diméthoxy-6,7 isochromanone-3.

Le mélange est abandonné 24 heures à température ambiante.

Le méthanol est évaporé sous pression réduite à froid, sous la forme d'azéotrope avec le benzène (une déméthylation intervient si la température dépasse 25° C).

Le résidu cristallise dans un mélange d'éther et d'hexane.

Rdt : 70 %

F 65° C

Analyse : $C_{12}H_{15}O_4Br$

% calc.	C	47,55	H	4,99	Br	26,35
% tr.		47,36		5,08		26,10

Spectre I.R.

1 raie C = O à 1730 cm^{-1} (TF)

6 - (CHLOROMETHYL-2 DIMETHOXY-4,5 PHENYL)-3 PROPIONATE DE METHYLE.

L'acide chlorométhylé 2 est estérifié quantitativement par le diazométhane en solution étherée.

F 75° C (éther)

La réaction du méthanol saturé d'acide chlorhydrique sec conduit au même résultat.

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{Cl}$

% calc.	C	57,46	H	6,28	Cl	13,00
% tr.		57,12		6,26		12,87

Spectre I.R.

1 raie C = O à 1730 cm^{-1} (TF)

7 - ACIDE (HYDROXYMETHYL-2 DIMETHOXY-4,5 PHENYL)-3 PROPIONIQUE.

6 g d'acide chlorométhylé 2 sont dissous à froid dans 70 cc de soude 2 N. La solution est abandonnée une nuit et additionnée d'acide chlorhydrique. L'acide-alcool est séparé par extraction au chloroforme, et recristallise en paillettes blanches dans le mélange tétrachlorure de carbone - chloroforme.

Rdt quantitatif F 107° C

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$

% calc.	C	59,98	H	6,71
% tr.		59,66		6,59

Dosage de la fonction acide

- CO_2H %	calc.	0,4162
	tr.	0,4132

Spectre I.R.

1 bande OH à 3340 cm^{-1} (F)
 1 raie C = O à 1690 cm^{-1} (TF)

8 - LACTONE DE L'ACIDE (HYDROXYMETHYL-2 DIMETHOXY-4,5 PHENYL)-3 PROPIONIQUE.

2 g d'acide-alcool 7 sont chauffés 3 heures à reflux dans 50 cc d'anhydride acétique. La lactone cristallise dans un mélange benzène-éther de pétrole après distillation de l'anhydride acétique.

F 120° C

Analyse : $C_{12}H_{14}O_4$

% calc.	C	64,86	H	6,36
		64,67		6,55

Spectre I.R.

1 raie C = O à 1725 cm^{-1} (TF)

9 - HYDROXYMETHYL-2 DIMETHOXY-4,5 PHENYLACETAMIDE.

2 g de diméthoxy-6,7 isochromanone-3 sont dissous dans 50 cc d'alcool à l'ébullition. Un courant d'ammoniac gazeux barbote pendant 1 heure dans la solution. On distille l'alcool, reprend par l'isopropanol à l'ébullition, et le produit cristallise.

Rdt : 80 %

F 171° C

Analyse $C_{11}H_{15}O_4N$

% calc.	C	58,66	H	6,72	N	6,23
% tr.		58,54		6,65		6,36

Spectre I.R.

1 bande N-H à 3400 cm^{-1} (F)
 1 raie C=O à 1685 cm^{-1} (TF)

10 - ACIDE (CARBOXY-2 DIMETHOXY-4,5 PHENYL)-3 PROPIONIQUE.

10 g d'acide chlorométhylé 2 sont dissous à froid dans 70 cc de soude 2 N. Une solution de 10 g de permanganate de potassium dans 500 cc d'eau est ajoutée goutte à goutte, puis le mélange est chauffé une heure à 50° C. Le bioxyde de manganèse formé est éliminé par filtration. Le diacide précipité par addition d'acide chlorhydrique est recristallisé dans l'eau.

Rdt : 80 %

F 195° C

Analyse : $C_{12}H_{14}O_6$

% calc.	C	56,75	H	5,56
% tr.		56,44		5,55

Spectre I.R.

2 raies C = O à 1680 et 1700 cm^{-1} (TF)

11 - (CARBOXY-2 DIMETHOXY-4,5 PHENYL)-3 PROPIONATE DE METHYLE.

Le méthanol additionné de quelques gouttes d'acide sulfurique estérifie sélectivement la fonction acide propionique. On obtient un ester-acide qui recristallise dans l'éther.

F 118° C

Analyse : $C_{13}H_{16}O_6$

% calc.	C	58,20	H	6,02
% tr.		58,14		6,27

Spectre I.R.

1 raie C = O acide aromatique à 1680 cm^{-1} (TF)

1 raie C = O ester aliphatique à 1730 cm^{-1} (TF)

12 - (METHOXYCARBONYL-2 DIMETHOXY-4,5 PHENYL)-3 PROPIONATE DE METHYLE.

Le diazométhane estérifie quantitativement les deux fonctions acides aromatique et propanoïque.

Le diester cristallise dans l'éther, F 68° C.

14 - ACIDE (CYANOMETHYL-2 DIMETHOXY-4,5 PHENYL)-3 PROPIONIQUE.

Une solution de 40 g d'acide chlorométhylé 2 dans 80 cc de diméthylsulfoxyde est ajoutée lentement à une suspension de 17 g de cyanure de sodium dans 40 cc de diméthylsulfoxyde, agitée efficacement. La réaction étant exothermique, le ballon est refroidi pour maintenir la température à 50°.

Cette température est maintenue pendant une demi-heure.

Le mélange refroidi est versé sur 500 cc d'eau et de glace pilée, la solution basique est alors acidifiée par addition d'acide chlorhydrique.

Le produit final est séparé par extraction au chloroforme, lavage à l'eau de la phase chloroforme, et distillation du solvant.

Rdt : 80 %

F 105°C (benzène)

Analyse $C_{13}H_{15}O_4N$

% calc.	C	62,60	H	6,07	N	5,67
% tr.		62,38		6,21		5,76

Spectre I.R.

1 raie $C\equiv N$ à 2240 cm^{-1} (f)

1 raie $C=O$ à 1720 cm^{-1} (TF)

15 - Ester méthylique.

Le diazométhane estérifie quantitativement la fonction acide, F 52°C (éther).

La même réaction du cyanure de sodium sur l'ester chlorométhylé 6 conduit au même résultat.

Analyse $C_{14}H_{17}O_4N$

% calc.	C	63,86	H	6,51	N	5,33
% tr.		63,84		6,48		5,59

Spectre I.R.

1 raie $C-N$ à 2240 cm^{-1} (f)

1 raie $C=O$ à 1735 cm^{-1} (TF)

17 - ACIDE (CARBOXYMETHYL-2 DIMETHOXY-4,5 PHENYL)-3 PROPIONIQUE.

40 g d'acide nitrile 14 sont chauffés vingt heures à l'ébullition dans 600 cc de soude 2 N.

La solution refroidie est acidifiée, le diacide précipite par addition de chloroforme.

Rdt : 90 % F 145° C (eau)

Analyse : C₁₃H₁₆O₆

% calc.	C 58,20	H 6,01
% tr.	58,02	6,14

Spectre I.R.

1 raie C = O à 1700 cm⁻¹ (TF)

18 - Diester diméthylque.

L'estérification est réalisée par le méthanol additionné de 2 % d'acide sulfurique, à reflux pendant douze heures.

Rdt : 90 %

La réaction du diazométhane conduit au même résultat.

Analyse : C₁₅H₂₀O₆

% calc.	C 60,80	H 6,81
% tr.	60,81	6,92

Spectre I.R.

1 raie C = O à 1735 cm⁻¹ (TF)

19 - ACIDE (MERCAPTOMETHYL-2 DIMETHOXY-4,5 PHENYL)-3 PROPIONIQUE.

a) 7 g d'acide chlorométhylé 2 et 2,24 g de thiourée sont mis en solution à froid dans 70 cc d'acétone.

On chauffe trois heures à reflux et le sel de S-benzyl-isothiouronium se sépare sous la forme d'un fin précipité blanc.

On le filtre et le lave à l'acétone.

b) Sa décomposition est réalisée par douze heures de reflux dans 50 cc de soude 2,5 N, sous azote. Une addition d'acide chlorhydrique précipite l'acide-thiol que l'on recristallise dans l'eau.

Rdt: 70 % F 106° C (eau)

Analyse : C₁₂H₁₆O₄S

% calc.	C 56,23	H 6,30	S 12,52
% tr.	56,38	6,37	12,43

Analyse : $C_{22}H_{26}O_8S_2$

% calc.	C	54,76	H	5,44	S	13,29
% tr.		54,79		5,33		12,97

Spectre I.R.

1 raie C = O acide à 1710 cm^{-1}

25 - Diester diméthylque.

F 125° C (méthanol)

Analyse : $C_{24}H_{30}O_8S_2$

% calc.	C	56,45	H	5,93	S	12,56
% tr.		56,26		5,93		12,41

Spectre I.R.

1 raie C = O ester à 1740 cm^{-1} (TF)

26 - METHOXYCARBONYL-2 DIMETHYL-5,6 INDANONE-1.

Le méthylate de sodium préparé avec 1,5 g de sodium est mis en suspension dans 100 cc de benzène à reflux, sur agitation et sous atmosphère d'azote. On ajoute goutte à goutte une solution de 12 g de diester 12 dans 100 cc de benzène. Le méthanol formé par la réaction est éliminé en distillant lentement l'azéotrope benzène-méthanol.

Le mélange est maintenu 2 heures à reflux. Le dérivé sodé du β -céto-ester forme un précipité sableux que l'on filtre et lave à l'éther. Il suffit d'acidifier sa solution aqueuse pour précipiter le β -céto-ester.

Rdt : 80 %

F 158° C (alcool)

Analyse : $C_{13}H_{14}O_5$

% calc.	C	62,40	H	5,64
% tr.		62,22		5,81

Spectre I.R.

1 raie C = O cétone à 1695 cm^{-1} (TF)

1 raie C = O ester à 1720 cm^{-1} (TF)

Dinitro-2,4 phénylhydrazone :

F 250° C (xylène)

% N calc. 13,02 ; tr. 13,31

RMN dans le chloroforme deutéré.

2 H	aromatiques	singulets		δ = 7,12 ppm
				δ = 6,87 ppm

3 H	méthoxy ou ester	singulet	$\delta = 3,95$ ppm
3 H	méthoxy ou ester	singulet	$\delta = 3,87$ ppm
3 H	méthoxy ou ester	singulet	$\delta = 3,75$ ppm
1 H	système A ₂ B	triplet centré sur	$\delta = 3,67$ ppm
2 H		doublet centré sur	$\delta = 3,32$ ppm

27 - METHYL-2 METHOXYCARBONYL-2 DIMETHOXY-5.6 INDANONE-1.

5 g de dérivé sodé du β -céto-ester 26 sont chauffés 12 heures à reflux dans 15 cc de méthanol et 30 cc d'iodure de méthyle. On distille les solvants, reprend par l'eau et extrait à l'éther.

F 88°C (éther + éther de pétrole)

Analyse : C₁₄H₁₆O₅

% calc.	C 63,63	H 6,11
% tr.	63,42	6,28

Spectre I.R.

1 raie C=O cétone à 1695 cm⁻¹ (TF)

1 raie C=O ester à 1740 cm⁻¹ (TF)

Dinitro-2.4 phénylhydrazone : F 184°C (alcool + chloroforme)

Analyse : C₂₀H₂₀O₈N₄ % N calc. 12,61 ; tr. 12.61.

28 - METHOXYCARBONYL-1 DIMETHOXY-6,7 TETRALONE-2.

Le mode opératoire est déjà décrit pour le composé 26.

Au méthylate de sodium préparé avec 3,5 g de sodium on ajoute 35 g de diester 18 en solution dans 250 cc de benzène.

Rdt : 80 % F 90° C (cyclohexane)

Analyse : C₁₄H₁₆O₅

% calc.	C 63,62	H 6,11
% tr.	63,45	5,99

Spectre I.R. (pastille KBr)

1 raie C=O ester chelaté à 1635 cm^{-1} (F)
 1 raie C=C à 1590 cm^{-1} (F)

Dinitro-2,4 phénylhydrazone : F 176°C (acétate d'éthyle)

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_4$ % N calc. 12,61 ; tr. 12,91.

RMN dans le tétrachlorure de carbone (appareil JEOL)

1 H éno1	singulet	$\delta = 13,00\text{ ppm}$
2 H aromatiques	singulets	$\delta = 7,13\text{ ppm}$
		$\delta = 6,47\text{ ppm}$
3 H ester méthylique	singulet	$\delta = 3,84\text{ ppm}$
6 H méthoxy	singulet	$\delta = 3,72\text{ ppm}$
4 H système A_2B_2	multiplet centré sur	$\delta = 2,52\text{ ppm}$

Spectre UV.

$\lambda = 248\text{ m}\mu$ $\epsilon \sim 15700$ (alcool)
 $\lambda = 250\text{ m}\mu$ $\epsilon \sim 17400$ (cyclohexane)

29 - METHOXYCARBONYL-1 ACETOXY-2 DIHYDRO-3,4 DIMETHOXY-6,7 NAPHTALENE.

1 g de β -céto-ester 28 est chauffé 2 heures à reflux dans 10 cc d'anhydride acétique . On distille l'anhydride acétique et reprend par l'alcool à l'ébullition. Le dérivé acétylé cristallise.

F 93°C (alcool)

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6$

% calc.	C 62,73	H 5,93
% tr.	62,80	5,91

Spectre I.R.

1 raie C=O ester à 1700 cm^{-1} (TF)
 1 raie C=O ester vinylique à 1750 cm^{-1} (TF)
 1 raie C=C à 1630 cm^{-1} (F)

30 - CYANO-1 HYDROXY-2 DIHYDRO-3,4 DIMETHOXY-6,7 NAPHTALENE.

Le mode opératoire est déjà décrit pour le composé 26.

L'énolate de sodium forme un précipité beige que l'on filtre après 2 heures de reflux. Il recristallise dans l'eau en paillettes beige. De sa solution dans l'eau on précipite l'énol par addition d'acide chlorhydrique.

Rdt : 85 %

F 195°C (xylène ou alcool)

Analyse : $C_{13}H_{13}O_3N$

% calc.	C 67,51	H 5,67	N 6,06
% tr.	67,21	5,85	6,04

Dosage de la fonction énol :

OH % calc. 0,4324 ; tr. 0,4229

$pK_a \# 6$

Spectre I.R.

de l'énolate de sodium

1 raie $C \equiv N$ conjugué à 2170 cm^{-1} (TF)

de l'énol

1 raie $C \equiv N$ conjugué à 2210 cm^{-1} (TF)

1 raie $C = C$ à 1640 cm^{-1} (F)

1 bande O-H à 3300 cm^{-1} (F)

Spectre UV.

dans l'alcool

$\lambda_1 = 233 \text{ m}\mu$	$\epsilon_1 \sim 24000$
$\lambda_2 = 304 \text{ m}\mu$	$\epsilon_2 \sim 10800$

31 - HYDROXY-2 CYANO-3 DIMETHOXY-5,6 INDENE.

Le mode opératoire est déjà décrit pour le composé 26.

L'énolate de sodium recristallise dans l'eau.

Rdt : 85 %

F 202°C (alcool)

(La préparation de l'ester nitrile 16 est identique à celle de son homologue 15.)

Analyse : $C_{12}H_{11}O_3N$

% calc.	C 66,35	H 5,11	N 6,45
% tr.	66,15	5,29	6,41

Dosage de la fonction énol :

OH % calc. 0,4603 ; tr. 0,4556

$pK_a \# 5,2$

Spectre I.R.

de l'énolate de sodium

1 raie $C\equiv N$ conjugué à 2170 cm^{-1} (TF)

de l'énol

1 raie $C\equiv N$ conjugué à 2215 cm^{-1} (TF)1 bande O-H à 3300 cm^{-1} (F)Spectre UV

dans l'alcool

 $\lambda_1 = 235\text{ m}\mu$ $\epsilon_1 \sim 19400$ $\lambda_2 = 297\text{ m}\mu$ $\epsilon_2 \sim 10400$ 32 - METHYL-1 CYANO-1 DIMETHOXY-6,7 TETRALONE-2.

6 g d'énolate de sodium sont chauffés 12 heures à reflux dans 15 cc de méthanol et 30 cc d'iodure de méthyle. On distille l'excès d'iodure de méthyle et précipite le produit par addition d'eau.

Filtré et essoré, il recristallise dans le méthanol.

F 147°C Analyse : $C_{14}H_{15}O_3N$

% calc. C 68,56 H 6,17 N 5,71

% tr. 68,85 6,70 5,73

Spectre I.R.1 raie $C=O$ à 1720 cm^{-1} (F)1 raie $C\equiv N$ à 2250 cm^{-1} (f)Dinitro-2,4 phénylhydrazone :F 238°C (acétate d'éthyle)Analyse : $C_{20}H_{19}O_6N_5$

% calc. C 56,45 H 4,51 N 16,46

% tr. 55,98 4,77 16,97

33 - CYANO-1 METHYL-1 DIMETHOXY-5,6 INDANONE-2

2 g de dérivé sodé de l'énol 31 sont chauffés 12 heures à reflux dans un mélange de 5 cc de méthanol et 10 cc d'iodure de méthyle. On distille l'excès d'iodure de méthyle, reprend par l'eau et extrait à l'éther.

Du méthanol on isole quelques cristaux du dérivé O-méthylé (F 181°C).Une addition d'éther fait cristalliser le dérivé C-méthylé 33F 112°C

Analyse : $C_{13}H_{13}O_3N$

% calc.	C 67,50	H 5,67	N 6,06
% tr.	67,31	5,59	6,28

Spectre I.R.

1 raie C = O à 1750 cm^{-1} (TF)

1 raie C \equiv N à 2230 cm^{-1} (F)

Dinitro-2,4 phénylhydrazone

F déc 250° C

Analyse : $C_{19}H_{17}O_6N_5$

N % calc. 17,02 ; tr. 17,17

34 - CYANO-1 ACETOXY-2 DIHYDRO-3,4 DIMETHOXY-6,7 NAPHTALENE.

2 g d'énol 30 sont dissous dans 20 cc d'anhydride acétique et chauffés 2 heures à reflux.

On distille l'anhydride acétique et recristallise dans l'alcool le solide obtenu.

F 117° C

Analyse : $C_{15}H_{15}O_4N$

% calc.	C 65,92	H 5,54	N 5,13
% tr.	65,65	5,54	5,13

Spectre I.R.

1 raie C = O ester vinylique à 1770 cm^{-1} (F)

1 raie C = C à 1640 cm^{-1} (F)

1 raie C \equiv N conjugué à 2230 cm^{-1} (F)

36 - CYANO-1 DIHYDRO-3,4 TRIMETHOXY-2,6,7 NAPHTALENE.

La fonction énol réagit sur le diazométhane en solution étherée, avec dégagement gazeux intense.

Le dérivé O-méthylé étant insoluble dans l'éther, on le filtre et recristallise dans le méthanol.

F 134° C

Analyse : $C_{14}H_{15}O_3N$

% calc.	C 68,56	H 6,17	N 5,71
% tr.	68,86	5,91	5,86

Spectre I.R.

1 raie $C\equiv N$ conjugué à 2210 cm^{-1} (F)

35 - ACETOXY-2 CYANO-3 DIMETHOXY-5,6 INDENE.

1 g d'énol 31 est chauffé 1 heure à reflux dans 10 cc d'anhydride acétique. L'acétate cristallise dans l'alcool après distillation de l'anhydride acétique. F 156°C

Analyse : $C_{14}H_{13}O_4N$

% calc.	C	64,85	H	5,06	N	5,41
% tr.		64,71		5,17		5,63

Spectre I.R.

1 raie $C=O$ ester vinylique 1780 cm^{-1} (TF)

1 raie $C\equiv N$ conjugué 2225 cm^{-1} (F)

37 - CYANO-3 TRIMETHOXY-2,5,6 INDENE.

La fonction énol est méthylée par le diazométhane en solution étherée. F 184°C (méthanol + chloroforme)

Analyse : $C_{13}H_{13}O_3N$

% calc.	C	67,50	H	5,67	N	6,06
% tr.		67,56		5,86		5,99

Spectre I.R.

1 raie $C\equiv N$ à 2215 cm^{-1} (F)

38 - CYANO-1 HYDROXY-2 DIMETHOXY-6,7 NAPHTALENE.

4 g d'énol 30 et 0,5 g de palladium sur charbon à 10 % sont portés à reflux 24 heures dans 250 cc de xylène, sous courant d'azote.

On filtre à chaud, le naphтол cristallise dans le xylène.

F 239°C

Analyse : $C_{13}H_{11}O_3N$

% calc.	C	68,11	H	4,84	N	6,12
% tr.		67,99		4,89		6,23

Spectre I.R.

- 1 raie $C\equiv N$ à 2220 cm^{-1} (F)
 1 bande O-H à 3350 cm^{-1} (F)

39 - CYANO-1 TRIMETHOXY-2,6,7 NAPHTALENE

La fonction phénol est méthylée par le diazométhane en solution étherée.

F 165°C (alcool)

Analyse : $C_{14}H_{13}O_3N$

% calc.	C	69,13	H	5,39	N	5,76
% tr.		68,96		5,29		5,64

Spectre I.R.

- 1 raie $C\equiv N$ à 2220 cm^{-1} (F)

40 - CYANO-1 ACETOXY-2 DIMETHOXY-6,7 NAPHTALENE

0,5 g de naphтол 38 sont chauffés 2 heures à reflux dans 10 cc d'anhydride acétique. Le dérivé acétylé cristallise au refroidissement. On le filtre et recristallise dans l'alcool. F 195°C

Analyse : $C_{15}H_{13}O_4N$

% calc.	C	66,40	H	5,84	N	5,17
% tr.		66,29		5,75		5,27

Spectre I.R.

- 1 raie $C\equiv N$ à 2220 cm^{-1} (F)
 1 raie $C=O$ à 1755 cm^{-1} (TF)

41 - DIMETHOXY-6,7 TETRALONE-2

10 g de β -céto-ester 28 sont chauffés à reflux dans 30 cc d'acide ortho-phosphorique dilué par 30 cc d'eau, jusqu'à cessation du dégagement de gaz carbonique (4 heures). On ajoute 140 cc d'eau, une spatulée de charbon Norit, et maintient l'ébullition pendant 1 heure avant de filtrer à chaud sous azote. La tétralone cristallise dans l'eau en paillettes blanches.

Rdt : 50 %

F 88°C

(en accord avec T. Chiemprasert et col.) (28).

Analyse : $C_{12}H_{14}O_3$

% calc.	C	69,88	H	6,85
% tr.		69,68		6,90

Dosage de la fonction cétone :

C=O % calc. 0,4848 ; tr. 0,4895

Spectre I.R.

1 raie C = O à 1715 cm^{-1} (TF)

Dinitro-2,4 Phénylhydrazone : $F_{\text{déc}} 200^\circ\text{ C}$

Analyse : $C_{18}H_{18}O_6N_4$

% calc.	C	55,95	H	4,70	N	14,50
% tr.		55,77		4,64		14,54

RMN dans le chloroforme deutéré :

2 H	aromatiques	singulets	$\delta = 6,78\text{ ppm}$ $\delta = 6,66\text{ ppm}$
6 H	méthoxy	singulet	$\delta = 3,88\text{ ppm}$
2 H	Ar-CH ₂ -C=O	singulet	$\delta = 3,50\text{ ppm}$
2 H	Ar-CH ₂ -	triplet centré sur	$\delta = 3,00\text{ ppm}$
2 H	-CH ₂ -C=O	triplet centré sur	$\delta = 2,52\text{ ppm}$

42 - HEXAHYDRO-1,2,3,4,9,10 DIMETHOXY-6,7 PHENANTRENONE-2

La diéthylamino-1 butanone-3 est préparée selon le procédé décrit dans Organic Syntheses (29).

L'iodométhylate de cette base de Mannich est préparé par addition lente de 3,1 cc d'iodure de méthyle à une solution de 7 g de base dans 20 cc de benzène. Le mélange est refroidi dans un bain de glace et agité pendant 4 heures, puis abandonné 24 heures au réfrigérateur.

L'iodométhylate est filtré, lavé à l'éther, et mis en dessiccateur.

Rdt : 95 %

La réaction de Robinson est effectuée sous atmosphère d'azote, dans un ballon muni d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant, le tout soigneusement séché.

A une solution de 0,7 g de sodium dans 20 cc de méthanol, agitée et

B I B L I O G R A P H I E

- (1) R. QUELET, M. LECOQ, R. DRAN
C.R., (1960) 250 p. 2727.
- (2) R. DRAN, T. PRANGE
Bull. Soc. chim., (1967) p. 4469.
- (3) M.G. BLANC
Bull. Soc. chim., (1923) 33 p. 313.
- (4) T. STEVENS STEVENS
J. Chem. Soc., (1927) p. 178.
- (5)a C.C. PRICE, R.G. ROGERS
Organic Synthese Volume Collectif III p. 174
- (5)b H. GAULT, M. DORGANS
Bull. Soc. chim., (1954) 21 p. 827.
- (6) J. MAISONNEUVE
Thèse Lille 1970.
- (7) L. FRIEDMAN, H. SHECHTER
J. Org. Chem., (1960) 25 p. 877.
- (8) L.M. ELLIS, Jr. & E.E. REID
J. Am. Chem. Soc., (1932) 54 p. 1674.
- (9) Y. HIRABAYASHI, M. MIZUTA, T. MAZUME
Bull. Chem. Soc. Japan., (1965) 38 p. 320.
V. AUGER, M. BILLY
C.R., (1903) 136 p. 555.
- (10) G.G. URQUHART, J.W. GATES, Jr, R. CONNOR
Organic Synthese Volume Collectif III, 1955 p. 363.
- (11) P. CAGNIANT, GUY MERLE, D. CAGNIANT
Bull. Soc. chim., (1970) p. 302.
- (12) C.N. YIANNIOS, J.V. KARABINOS
J. Org. Chem., (1963) 28 p. 3246.

- (13) W.W. EIPSTEIN, F.W. SWEAT
Chem.Rev., (1967) 67 p. 247.
- (14) STEPANOV, IODKO & VUL'FSON
Ukr. Khim. Zh. (1957) 23 p. 489.
(C.A. 1958 52 6293.)
- (15)a LEONARD, GUTOWSKY, MIDDELTON & PETERSON
J. Am. Chem. Soc., (1952) 74 p. 4070.
- (15)b L.J. BELLAMY
J. Chem. Soc., (1955) p. 4221.
- (16) L. DOUB & J.M. VANDENBELT
J. Am. Chem. Soc. , (1947) 69 p. 2714,(1949 71 p. 2414.
- (17) P. GROSSMAN
Z. Phys. Chem., (1924) 109 p. 305.
- (18) J. FINKELSTEIN & A. BROSSI
J. Het. Chem., (1967) 4 p. 315.
- (19) MOORE & THORPE
J. Chem. Soc., (1908) 93 p. 165.
- (20) L.J. BELLAMY
The I.R. Spectra of Complex Molecules p. 72.
- (21) E.C. du FEU, F.J. Mc QUILLIN & R. ROBINSON
J. Chem. Soc., (1937) p. 53.
- (22) J.W. CORNFORTH, R. ROBINSON
J. Chem. Soc. , (1949) p. 1855.
- (23) B.R. DAVIS , P.D. WOODGATE
J. Chem. Soc., (1965) p. 5943.
- (24) U.V. Atlas of Organic Compounds, Butterworth London 1968.
- (25) H.A. LAITINEN, F.A. MILLER & T.D. PARKS
J. Am. Chem. Soc., (1947) 69 p. 2707.
- (26) R.B. WOODWARD
J. Am. Chem. Soc., (1942) 63 p. 1123.
- (27) L.F. FIESER, M. FIESER
Steroids, Reinhold. Publ. Corp. New York 1959.
- (28) T. CHIEMPRASERT, H.J. RIMEK & F. ZYMALKOWSKI
Ann. Chem., (1965) 685 p. 141.
- (29) A.L. WILDS, R.M. NOWAK & K.E. Mc. CALEB
Org. Synth. Coll. Vol. 4 (1963) p. 281.