

0376
972
115

50376
1972
115
n°324

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

Marc POLVECHE

**RECHERCHES DANS LA SERIE
DU CYCLOHEPTATRIENE ET DU
BICYCLO (5,1,0) OCTADIENE-2,4**



JURY

THESE

pour obtenir le titre de Docteur Troisième Cycle
Présentée et soutenue le 7 Juillet 1972

Président	M. C. GLACET
Rapporteur	Mlle D. BAR
Examineur	M. J. LANDAIS
Membre invité	Mme F. ERB

UNIVERSITE DES SCIENCES
ET TECHNIQUES DE LILLE

DOYENS HONORAIRES

MM. H. LEFEBVRE, PARREAU

PROFESSEURS HONORAIRES

M. ARNOULT, Mme BEAUJEU, MM. BEGHIN, BROCHARD, CAU, CHAPPELON,
CHAUDRON, CORDONNIER, DEHEUVELS, DEHORNE, DEHORS, FAUVEL, FLEURY,
P. GERMAIN, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERRET, KOURGANOFF,
LAMOTTE, LELONG, Mme LELONG, MM. LIEBAERT, MARTINOT-LAGARDE, MAZET,
MICHEL, NORMANT, PARISELLE, PASCAL, PAUTHENIER, PEREZ, ROIG, ROSEAU,
ROUBINE, ROUELLE, WIEMAN, ZAMANSKY.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. DEFRETIN René, Professeur de Biologie Marine
Directeur de l'Institut de Biologie Maritime et
Régionale de Wimereux.

PROFESSEURS TITULAIRES

M. BACCHUS Pierre	Astronomie
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Générale
M. BECART Maurice	Physique
M. BIAYS Pierre	Géographie
M. BLOCH Vincent	Psychophysiologie
M. BONNEMAN Pierre	Chimie et Physico-Chimie industrielle
M. BONTE Antoine	Géologie Appliquée
M. BOUGHON Pierre	Mathématiques
M. BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
M. CAPET Marcel-Francis	Institut de Préparation aux Affaires
M. CELET Paul	Géologie
M. CONSTANT Eugène	Physique industr. électron.
M. CORSIN Pierre	Paléobotanique
M. DECUYPER Marcel	Mathématiques Générales
M. DEFRETIN René	Biologie Marine
M. DELATTRE Charles	Géologie générale
M. DURCHON Maurice	Zoologie générale appliquée
M. FOURET René	Physique
M. GABILLARD Robert	Radio électricité electron.
M. GEHU Jean-Marie	Institut agricole
M. GLACET Charles	Chimie organique

M. GONTIER Gérard	Mécanique
M. GUILLAUME Jean	Biologie Végétale
M. HEUBEL Joseph	Chimie Minérale
M. JOLY Robert	Biologie Animale (Amiens)
Mme LENOBLE Jacqueline	Physique Expérimentale
M. LOMBARD Jacques	Sociologie
M. MONTARIOL Frédéric	Chimie Appliquée
M. MONTREUIL Jean	Chimie Biologique
M. POUZET Pierre	Informatique
Mme SCHWARTZ Marie-Hélène	Analyse Supérieure
M. TILLIEU Jacques	Physique Théorique
M. TRIDOT Gabriel	Chimie
M. VAILLANT Jean	Mathématiques
M. VIDAL Fierre	Automatique
M. VIVIER Pierre	Biologie Animale
M. WERTHEIMER Raymond	Physique

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

M. BOUISSET Simon	Physiologie Animale
M. DELHAYE Michel	Chimie
M. FLATRES Pierre	Géographie
M. LEBRUN André	Electronique
M. LINDER Robert	Botanique
M. PARREAU Michel	Mathématiques Appliquées
M. PRUDHOMME Rémy	Droit et Sciences Economiques
M. SCHILTZ René	Physique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. BELLET Jean	Physique
M. BILLARD Jean	Physique
M. BODARD Marcel	Botanique
M. BOILLET Pierre	Physique
M. DERCOURT Jean-Michel	Géologie
M. DEVRAINE Pierre	Chimie Minérale
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GRUSON Laurent	Mathématiques
M. GUILBAULT Pierre	Biologie
M. LACOSTE Louis	Biologie
M. LANDAIS Jean	Chimie
M. LEHMANN Daniel	Mathématiques
M. LOUCHEUX Claude	Chimie
M. MAES Serge	Physique
Mlle MARQUET Simone	Mathématiques
M. MONTEL Marc	Physique
M. PANET Marius	I.E.E.A.
M. PROUVOST Jean	Minéralogie

MAITRES DE CONFERENCES (et chargés de fonctions)

M. ADAM Michel	Economie Politique
M. ANDRE Charles	Sciences Economiques
M. ANGRAND Jean-Pierre	Géographie
M. ANTOINE Philippe	Mathématiques
M. AUBIN Thierry	Mathématiques
M. BART André	Biologie
M. BEGUIN Paul	Mécanique des Fluides
M. BKOUCHE Rudolphe	Mathématiques
M. BOILLY Péroni	Biologie
M. BONNEMAIN Jean-Louis	Biologie Végétale
M. BRUYELLE Pierre	Géographie et Aménagement Spatial
M. BONNOT Ernest	Biologie Végétale
M. CAPURON Alfred	Biologie Animale
M. CARREZ Christian	I.E.E.A.
M. CORDONNIER Vincent	Informatique
M. CORTOIS Jean	Physique
M. COULON Jean	I.E.E.A.
M. DEBRABANT Pierre	Sciences Appliquées
M. DOUKHAN Jean-Claude	Physique
M. DRIEUX Baudouin	I.E.E.A.
M. DYMENT Arthur	Mathématiques
M. ESCAIG Bertrand	Physique
M. FONTAINE Jacques	Génie Electrique
M. FROELICH Daniel	Sciences Appliquées
M. GOBLOT Rémi	Mathématiques
M. GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M. GRANELLE Jean-Jacques	Sciences Economiques
M. HERMAN Maurice	Physique
M. HUARD de la MARRE Pierre	I.E.E.A.
M. JOURNEL Gérard	Sciences Appliquées
Mlle KOSMANN Yvette	Mathématiques
M. KREMBEL Jean	Chimie
M. LABLACHE COMBIER Alain	Chimie
M. LAURENT François	Automatique
M. LAVAGNE Pierre	Sciences Economiques et Sociales
Mlle LEGRAND Denise	Mathématiques
Mlle LEGRAND Solange	Mathématiques (Calais)
Mme LEHMANN Joslane	Mathématiques
M. LENTACKER Firmin	Géographie et Aménagement Spatial
M. LEROY Jean-Marie	Chimie
M. LEROY Yves	Electronique
M. LHENAFF René	Géographie
M. LOCQUENEUX Robert	Physique
M. LOUAGE Francis	Sciences Appliquées
Mme MAILLET Monique	Sciences Economiques
M. MAIZIERES Christian	I.E.E.A.
M. MALAUSSENA Jean-Louis	Sciences Economiques et Sociales
M. MANBRINI Jean	Biologie
M. MERIAUX Emile	Sciences de la Terre
M. MESSELYN Jean	Physique
M. MIGEON Michel	Chimie (Sciences Appliquées)
M. MUSSCHE Guy	Sciences Economiques

M. NICOLE Jacques	Chimie Analytique
M. OLIVEREAU Jean-Michel	Biologie
M. OUZIAUX Roger	Technologie des Machines
M. PAQUET Jacques	Sciences Appliquées
M. PARZY Fernand	Mathématiques
M. PERROT Pierre	Chimie
M. PONSOLLE Louis	Chimie (Valenciennes)
M. POVY Jean-Claude	Sciences Appliquées
M. RACZY Ladislas	Physique
Mme RENVERSEZ Françoise	Sciences Economiques et Sociales
M. ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie Animale
M. SALMER Georges	Radio Electricité Electronique
M. SEGUIER Guy	Electronique
M. SIMON Michel	Psychologie
M. SLIWA Henri	Chimie
M. SMET Pierre	Physique
M. SOMME Jean	Géographie
Mlle SPIK Geneviève	Chimie Biologique
M. TOULOTTE Jean-Marc	Sciences Appliquées
M. TREANTON Jean-René	Sciences Economiques et Sociales
M. VANDORPE Bernard	Chimie Physique
M. VILETTE Michel	Génie Mécanique
M. WATRELOT Michel	Géologie

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur A. LESPAGNOL

*Officier de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine
Membre correspondant de l'Académie de Pharmacie
Membre correspondant de l'Académie Royale
de Médecine de Belgique
Commandeur des Palmes Académiques
Commandeur de l'Ordre National du Mérite*

Nous lui sommes reconnaissant de nous avoir accueilli dans son laboratoire et de nous avoir fait profiter de sa grande expérience.

Nous lui témoignons, ici, l'expression de notre profonde admiration et de notre respectueux attachement.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur C. GLACET

Officier des Palmes Académiques

Nous le remercions sincèrement de l'honneur qu'il nous fait de présider notre jury de Thèse.
Nous lui témoignons notre profonde gratitude.

Mademoiselle le Professeur D. BAR

Officier des Palmes Académiques

Nous la prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre profond respect.

Monsieur le Professeur J. LANDAIS

Nous le remercions d'avoir accepté de siéger parmi nos juges.

Madame le Professeur F. ERB

Nous la prions de trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour la part active qu'elle a prise dans l'élaboration de cette Thèse.

A Monsieur le Professeur CH. LESPAGNOL

Nous lui exprimons notre gratitude pour l'intérêt qu'il a pris à nos travaux.

A Mademoiselle le Professeur N. GAROT

Nous la remercions de l'intérêt qu'elle a porté à la réalisation de l'étude en résonance magnétique nucléaire.

A Monsieur le Professeur J.C. CAZIN et Madame M. CAZIN

Nous leur sommes reconnaissant de l'aide bienveillante et efficace qu'ils nous ont apportée lors de l'étude pharmacodynamique.

A mes Parents

A ma Famille

A mes Amis.

A mes Camarades de Laboratoire.

Encouragé par les conseils bienveillants de notre regretté maître , Madame le Professeur DRAN , qui avait guidé nos premiers travaux dans la série du tropilidène , nous avons cherché un laboratoire susceptible de donner à notre étude une orientation vers la chimie des médicaments. Les circonstances nous ont alors placé en présence de Monsieur le Professeur Albert LESPAGNOL qui , dès notre premier entretien , nous révéla les développements possibles vers la chimie pharmaceutique , de certains dérivés que nous avons préparés.

Le travail que nous présentons constitue donc l'extension à des recherches en chimie médicamenteuse de l'étude que nous avons initialement consacrée à certains aspects purement chimiques du comportement du tropilidène.

Il faut d'ailleurs dire que l'énorme intérêt suscité par l'étude des particularités réactionnelles du tropilidène , n'arrive cependant pas à refouler dans l'ombre toute l'importance biologique et médicamenteuse de composés qui se rattachent à ce noyau.

Aussi, nous livrerons-nous tout d'abord , à un rappel dans lequel nous retracerons les différentes relations entre le tropilidène et des familles intéressantes de près ou de loin la thérapeutique.

Chapitre I

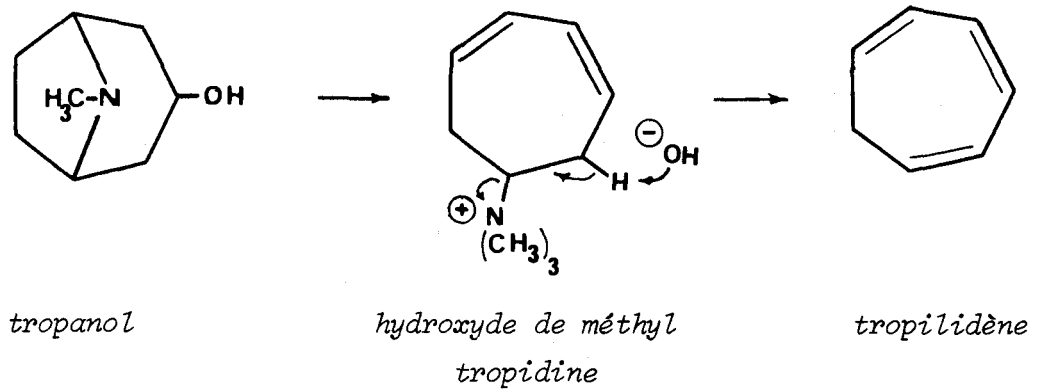
Les cycles hepta-atomiques

en

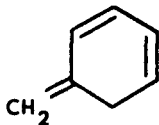
chimie pharmaceutique

A. LE TROPILIDÈNE OU CYCLOHEPTATRIÈNE - 1,3,5

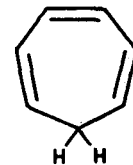
Le tropilidène a été découvert en 1883 par LADENBURG (1) qui l'obtint par distillation du tropanol avec de la chaux sodée; MERLING le prépara ensuite en effectuant la dégradation d'HOFMANN de la méthyltropidine:



Cependant, c'est WILLSTATTER qui en 1898 précisa la structure cycloheptatriénique du tropilidène à l'occasion de la synthèse de l'atropine. Le tropilidène constitue en effet, un intermédiaire de la préparation de l'atropine à partir de la subérone (cycloheptanone), tableau I. La formule hexadiénique proposée par LADENBURG et MERLING (2), désormais considérée comme inexacte, fut alors abandonnée pour celle de WILLSTATTER (3), le tropilidène étant le cycloheptatriène-1,3,5.



formule de G. MERLING (1891)



formule de WILLSTATTER (1898)

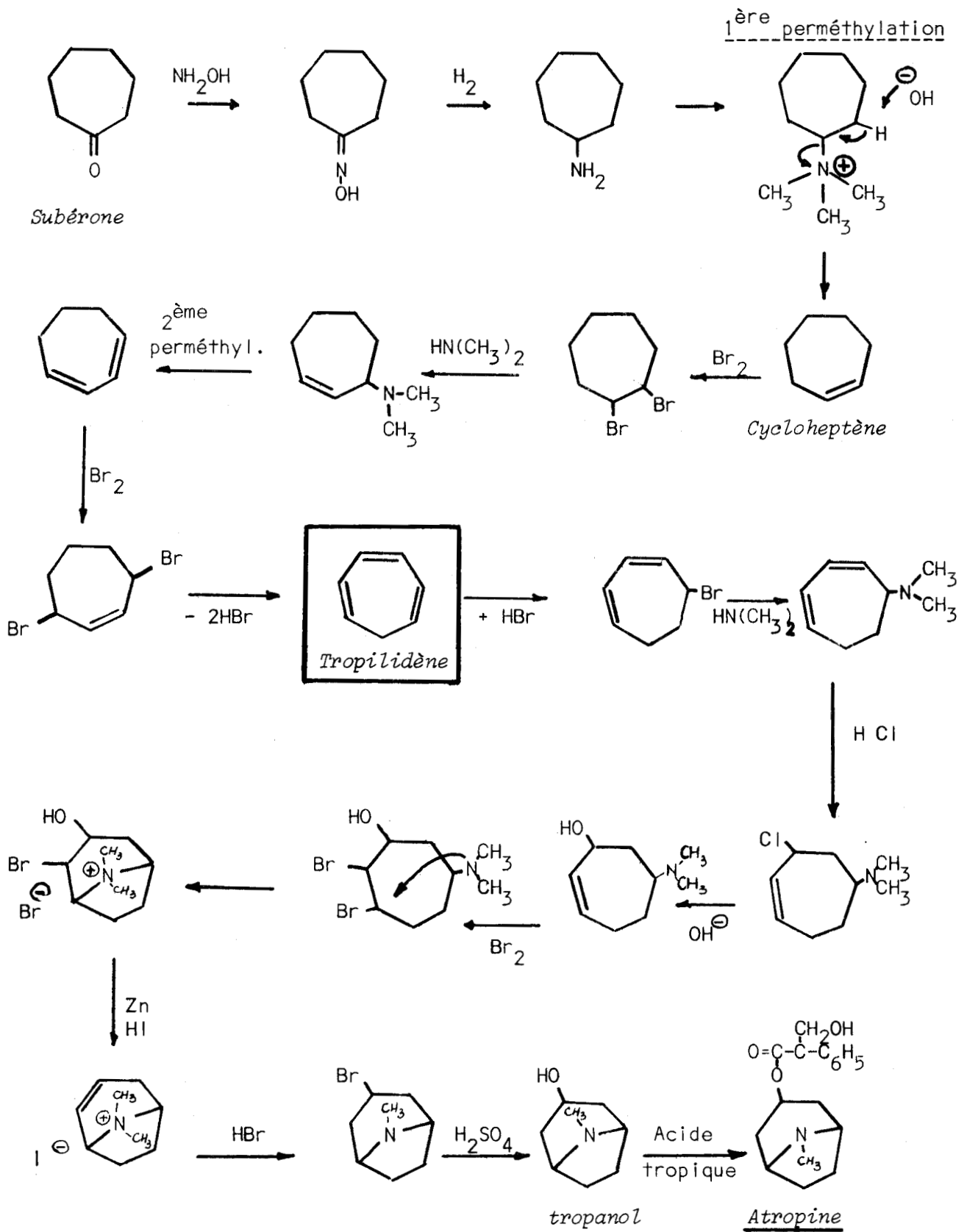
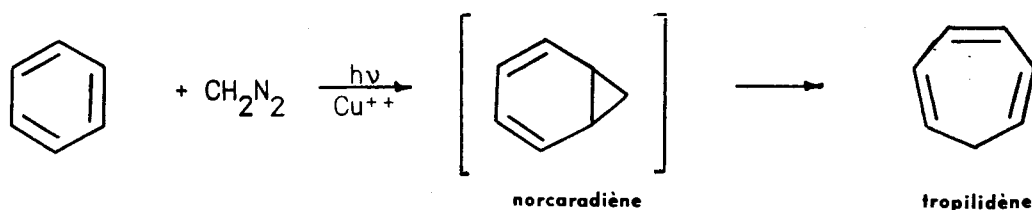


TABLEAU I Synthèse de l'atropine par WILLSTATTER.



D'autres synthèses du tropilidène ont été effectuées plus récemment par agrandissement de cycles benzéniques. DOERING l'obtient (4) par addition du diazométhane au benzène et transposition du norcaradiène* obtenu.



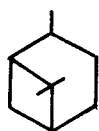
B. COLCHICINE ET TROPOLONES

Nombreux sont les composés naturels dont la structure heptatriénique fut longtemps ignorée. Les propriétés aromatiques de ces substances avaient conduit à formuler l'hypothèse de structures benzéniques rendant compte des principaux groupements fonctionnels. C'est ainsi que la colchicine, pourtant découverte depuis 1820 par PELLETIER et CAVENTOU (5) fut considérée comme un composé phénanthrénique - la dégradation de la colchicine conduit en effet au méthyl-9phénanthrène- jusqu'en 1945, au moment où DEWAR établit sa structure heptatriénique du type tropolone.

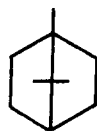
Les études concernant la structure de la colchicine ont tout d'abord visé à établir les relations existant entre l'alcaloïde et ses produits d'hydrolyse: colchicéine et acide triméthylcolchicinique.

Selon l'hypothèse de ZEISEL qui attribue à la colchicine la formule I, on admet pour ces trois composés la filiation suivante, la colchi-

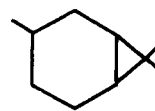
* *Le norcaradiène tire son nom de l'un des composés apparentés aux terpènes bicycliques :*



pinane



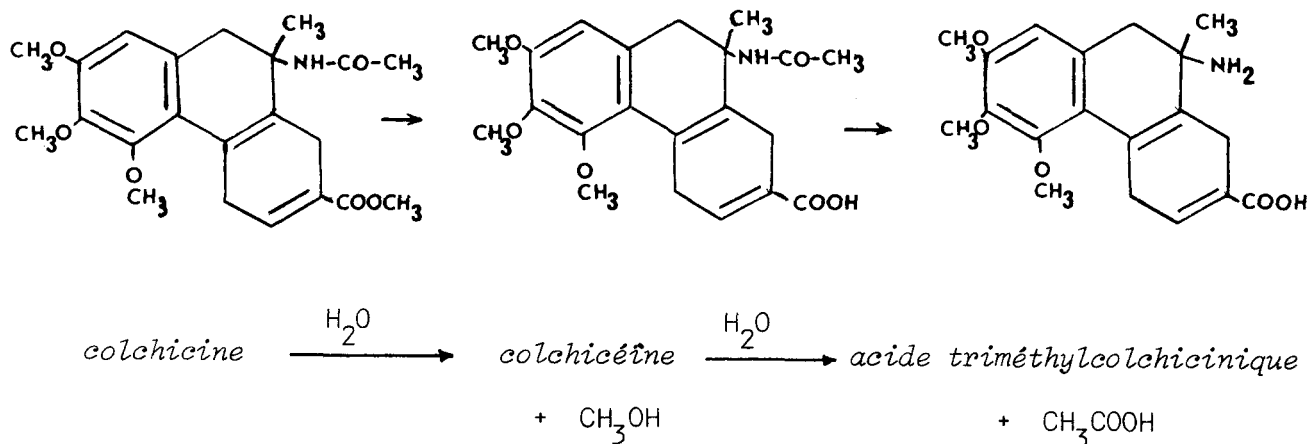
camphane



carane

cine étant l'ester méthylique de la colchicéine, elle-même amide acétique de l'acide triméthylcolchicinique.

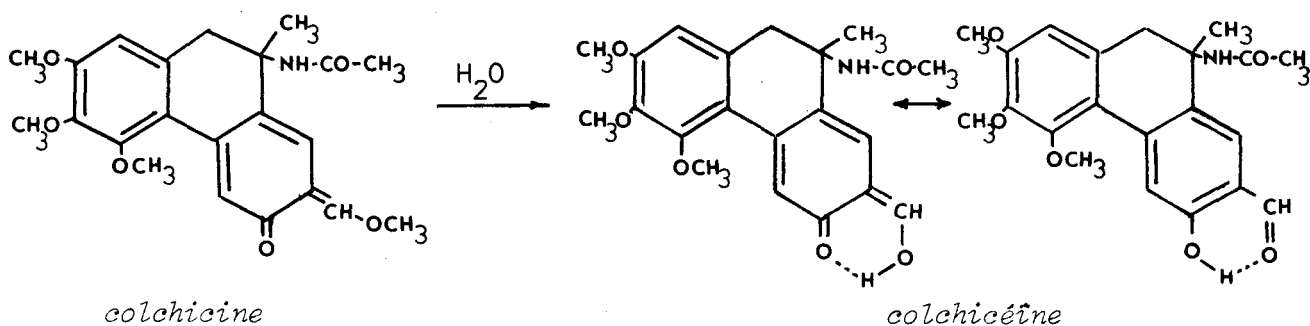
1ère hypothèse : formules de ZEISEL



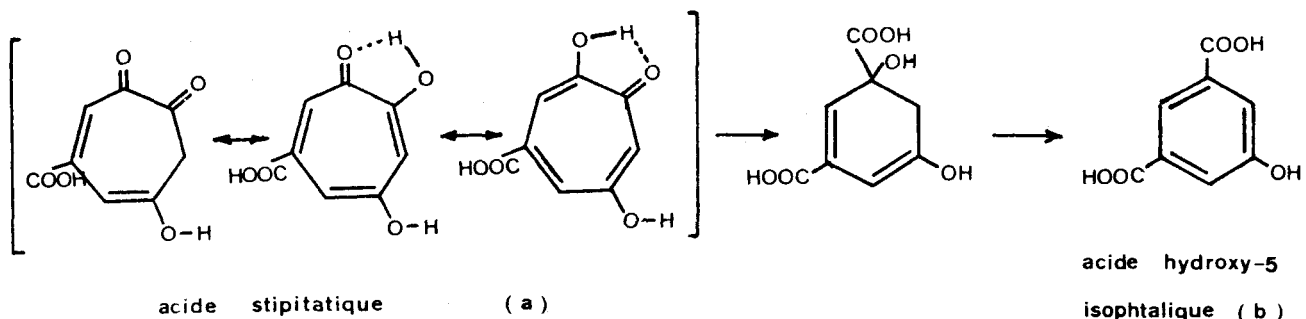
Cette formule de ZEISEL ne rend pas compte de la coloration rouge caractéristique des groupes énonols, donnée par la colchicéine avec le perchlorure de fer.

WINDAUS lui substitue en 1924 la formule de la deuxième hypothèse qui fait de la colchicéine l'éther méthylique d'un aldéhyde - phénol en équilibre avec sa forme énonol (6).

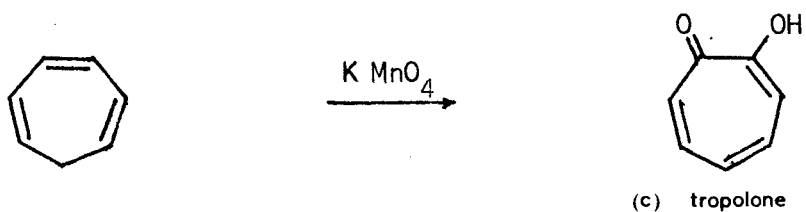
2ème hypothèse : formules de WINDAUS



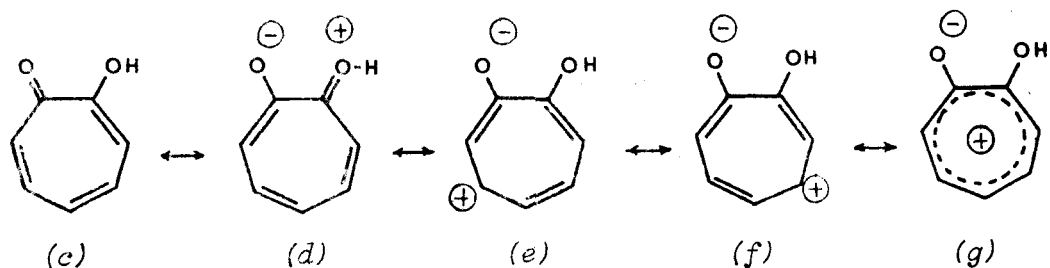
En 1942, DEWAR (7) propose pour la première fois une formule cycloheptatriénique pour expliquer les propriétés d'un acide isolé d'une culture de *Penicillium stipitatum*: l'acide stipitatique. Cette formule (a) comporte un cycle à 7 atomes de carbone dans lequel la présence d'un groupement α dicétonique permet d'admettre une transposition benzilique au cours de la fusion alcaline qui conduit à l'acide hydroxy-5 isophtalique (b).



Le squelette de base : la cycloheptatriénone ou tropolone (c) qui peut être obtenue par oxydation permanganique du tropilidène, représente un type inédit de système aromatique non benzénoïde.

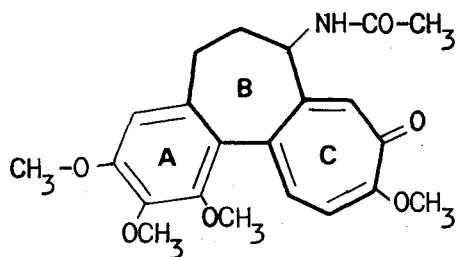


La tropolone possède plusieurs propriétés qui révèlent son caractère aromatique (8) ; elle subit la copulation avec un diazoïque, peut être nitrée, sulfonée et substituée par les halogènes. On attribue généralement son aromaticité à la résonance des deux structures (c) et (d) non équivalentes et d'autres structures telles que (e) et (f) qui correspondent au cation tropylum (g) stable, à dix électrons π .

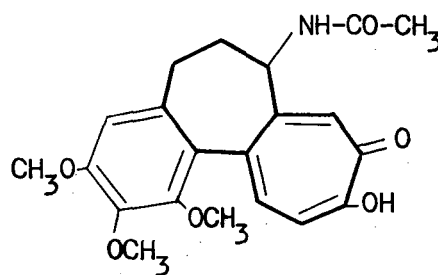


Ces recherches dans la série des tropolones ont abouti en 1952 à l'établissement par KING et DE VRIES de la formule actuellement admise (9) — formule basée sur les analogies de comportement de la colchicine et de l'acide stipitatique en ce qui concerne le cycle C, et sur les observations de Cohen (10) à propos de la structure heptacyclique du cycle B — .

3^{ème} hypothèse : formule de KING et DE VRIES



colchicine *

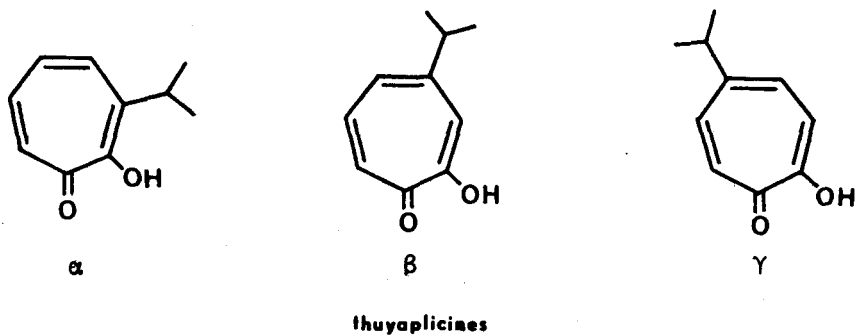


colchicine

C. MEDICAMENTS DE STRUCTURE CYCLOHEPTATRIENIQUE

Accueillis avec un grand intérêt, ces travaux ont entraîné la mise en évidence de la structure heptatriénique de plusieurs produits naturels (tableau 2). Parmi ceux-ci on peut citer les thuyaplicines dont trois isomères, qui possèdent une structure des α , β , et γ isopropyltropolones, ont été extraits du cèdre rouge occidental (*thuya plicata*).

* La colchicine est utilisée en thérapeutique pour ses propriétés anti-inflammatoires, anti-allergiques, et dans le traitement de la goutte à côté d'autres dérivés soufrés semi-synthétiques : le Thiocolciran et le Thiocolchicoside (voir tableau 2) préconisés dans certains cas comme antimittotiques.

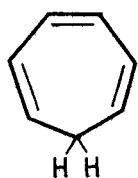


Les acides pubéruliques et pubéruloniques extraits de milieux de culture de *Pénicillium*, offrent un certain intérêt en tant qu'antibactériens. La purpurogalline, pigment rouge existant à l'état naturel sous forme de glucoside dans les galles, est une benzotropolone. L'azulène, noyau résultant de la juxtaposition des cycles pentadiénique et heptatriénique, et le chamazulène (diméthyl éthyl azulène) constituent une classe de dérivés à caractère aromatique. Ils existent à l'état naturel dans certaines plantes et se signalent par des propriétés antitumorales et anti-inflammatoires.

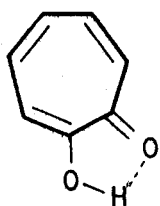
On trouve également dans le règne végétal quelques alcaloïdes comme la tabernanthine et la catharantine qui sont de structure heptagonale azotée; pour cette raison, nous ne les mentionnerons pas ici. Signalons toutefois, que l'étude de leur structure a favorisé la prolifération des synthèses en ce domaine et permis l'essor de dérivés de structure azépinique, dont certains ont connu un éclatant succès en thérapeutique:

- Insidon (Opipramol)
- Valium (Diazépam)
- Librium (Chlordiazépoxyde)
- Mogadon (Nitrazépam)

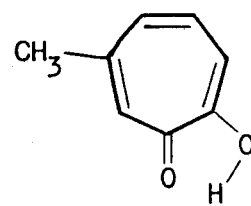
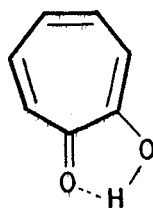
Dans le cadre des médicaments de synthèse possédant la structure tropolidénique (11) éventuellement hydrée (voir tableau 3), on retrouve des dibenzocycloheptadiènes ou dibenzocycloheptatriènes sur lesquels est greffée une chaîne aliphatique généralement à trois atomes de carbone portant une fonction aminée ou amidée (Vivactil, Laroxyl,...).



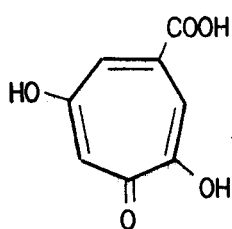
tropilidène



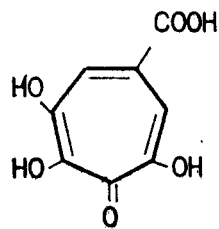
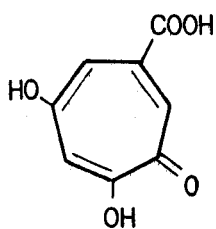
tropolone



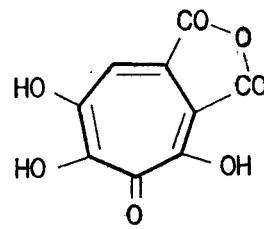
3 méthyl tropolone



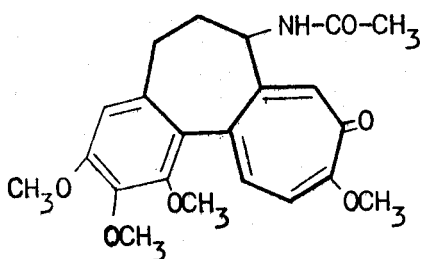
acide stiptique



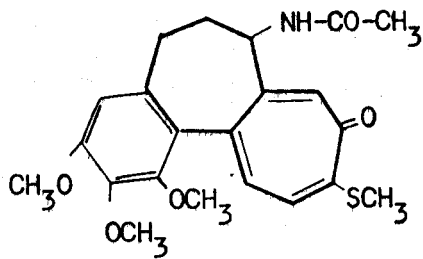
acide puberulique



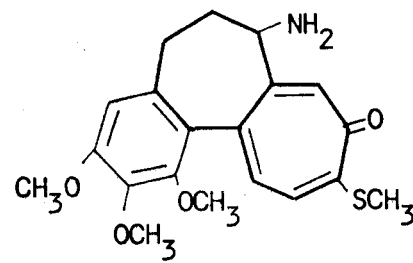
acide puberulonique



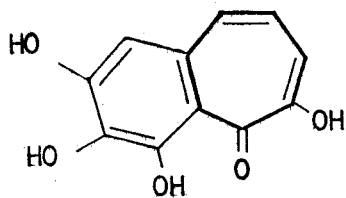
colchicine



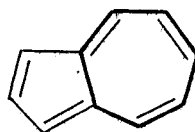
Thiocolchicoside



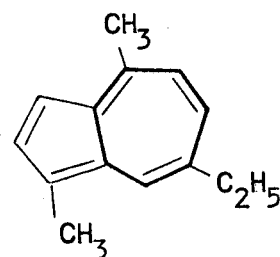
Thiocolciran



purpurogalline

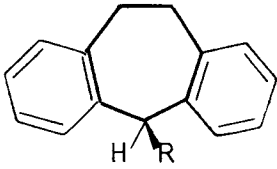


azulène



chamazulène

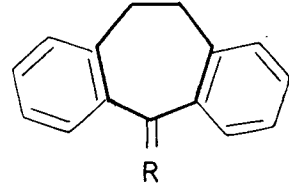
Tableau 2 : Dérivés naturels et semisynthétiques à cycle heptagonal.



R= $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ **Protriptyline**

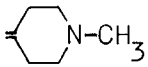
R= $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ **Butriptyline**

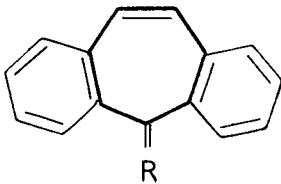
R= $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ **Oxytriptyline**



R= $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ **Psychostyl**

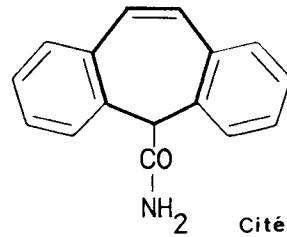
R= $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ **Laroxyl**

R=  **Idulian**

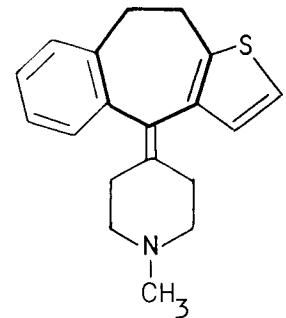
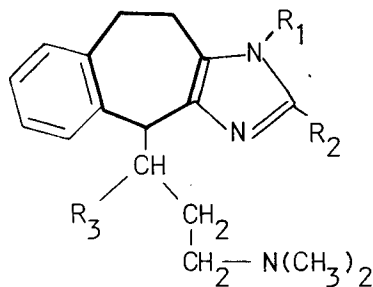
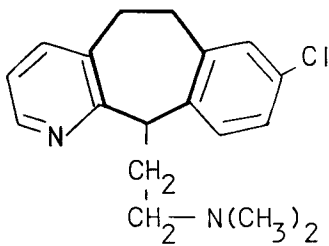


R= $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ **Cyclobenzaprine**

R=  **Cycloheptadine**



Citénamide



Pizotifène



Tableau 3 Médicaments de synthèse à cycle heptadiénique et heptatriénique.

A propos de certains d'entre-eux, on peut remarquer qu'en application du concept d'isostérie, l'un des noyaux benzéniques a été remplacé par un cycle isostère: pyridine, imidazole, thiophène (Clopiramine, Pizotifène). Ces composés sont considérés comme des analogues des phénothiazines médicamenteuses et manifestent dans leur ensemble des propriétés assez semblables. Ils sont préconisés en thérapeutique comme antidépresseurs, antihistaminiques, antiépileptiques etc... L'obtention de ces composés s'effectue généralement à partir de la benzocycloheptadiénone, d'après le schéma réactionnel du tableau 4 .

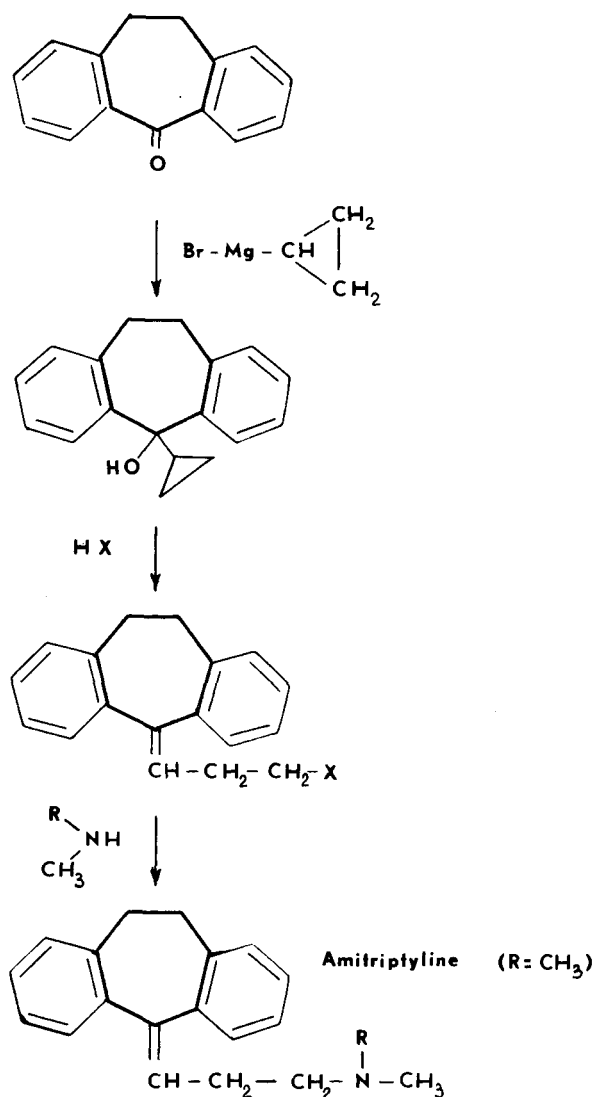


Tableau 4

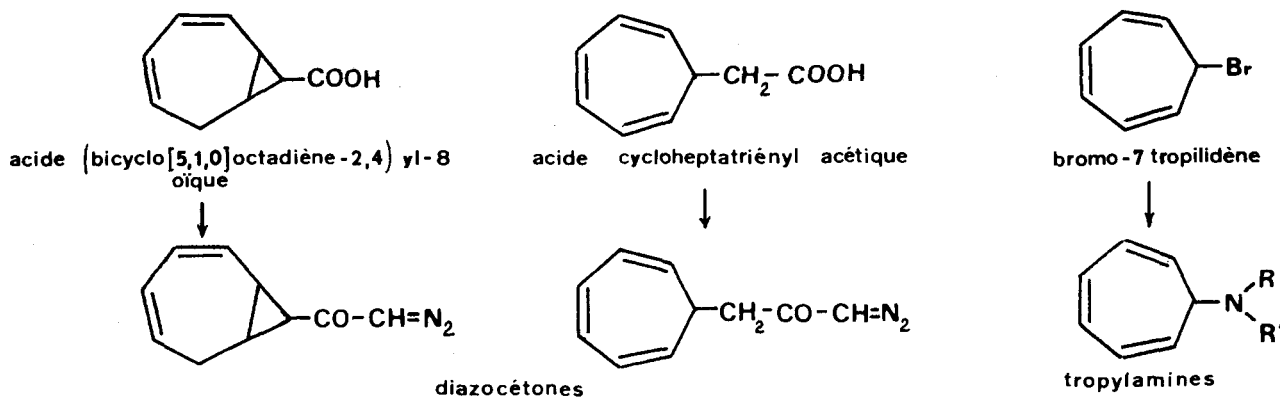
synthèse de dérivés de la dibenzocycloheptadiénone.

Chapitre II

Introduction

**à la synthèse de dérivés du
tropilidène**

L'intérêt évident manifesté ces dernières années par les chimistes et par les pharmacologues vis à vis des cycles hepta-atomiques nous a incité à intégrer la structure cycloheptatriénique dans des molécules susceptibles de présenter des activités pharmacodynamiques intéressantes; Il nous a paru judicieux de mener de front dans ce travail de thèse, la synthèse et l'expérimentation pharmacodynamique de dérivés originaux avec l'étude de la réactivité et de la stabilité du noyau tropilidène. Il faut remarquer à ce sujet que jusqu'à présent, les recherches effectuées en chimie pharmaceutique avaient concerné essentiellement les dérivés du dibenzocycloheptatriène, et non du tropilidène lui-même. Cela nous a donc amené à essayer de synthétiser des composés très variés afin d'exploiter les nombreuses possibilités que nous offraient les matières premières dérivant du tropilidène et de l'homotropilidène figurant ci-dessous:



- Les acides nous ont permis de préparer une nouvelle série d'esters d'amino-alcools aux propriétés antispasmodiques. (chapitre III).

- les diazométhylcétones issues de ces acides par la réaction de ARNDT et ELSTERT peuvent être utilisées pour la synthèse de composés difonctionnels, et en particulier de composés α dicarbonylés du type glyoxal, aux propriétés anticancéreuses (12). (chapitre IV).

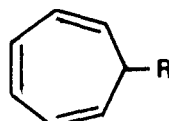
- le bromure de tropilidène quant à lui, est un produit dont les applications sont maintenant multiples; Il constitue un moyen d'accès commode aux tropanyl amines encore fort peu connues. Les dérivés de la

N-tropyl benzylamine sont susceptibles de former une famille aux propriétés antihistaminiques en raison de leur analogie avec l'Antergan (chapitre V).

Nous avons rassemblé dans le tableau 5 la suite des réactions qui nous ont permis d'aborder ces trois familles médicamenteuses par l'intermédiaire de dérivés du tropilidène et de l'homo-1,2 tropilidène.



dérivés de l'homo-1,2
tropilidène



dérivés du
tropilidène

Sur le plan pharmacodynamique, nous avons considéré le tropilidène et son dérivé bicyclique (ou homo-1,2 tropilidène) essentiellement comme des supports sur lesquels le greffage de différentes chaînes apporte des propriétés thérapeutiques propres aux groupements fonctionnels ainsi introduits.

Cependant, l'originalité de ces supports nous a amené à étudier systématiquement leur stabilité. Si la spectroscopie Infra-rouge ne nous a pas été d'un réel secours, la résonance magnétique nucléaire nous a été un outil précieux pour l'étude des structures; pour mieux comprendre les dégradations des squelettes tropilidénique et homotropilidénique qui interviennent au cours de certaines réactions, nous nous sommes appuyé sur l'analogie et les relations que l'on peut mettre en évidence entre benzène, tropilidène, et homotropilidène d'une part, le norcaradiène et l'homotropilidène d'autre part.

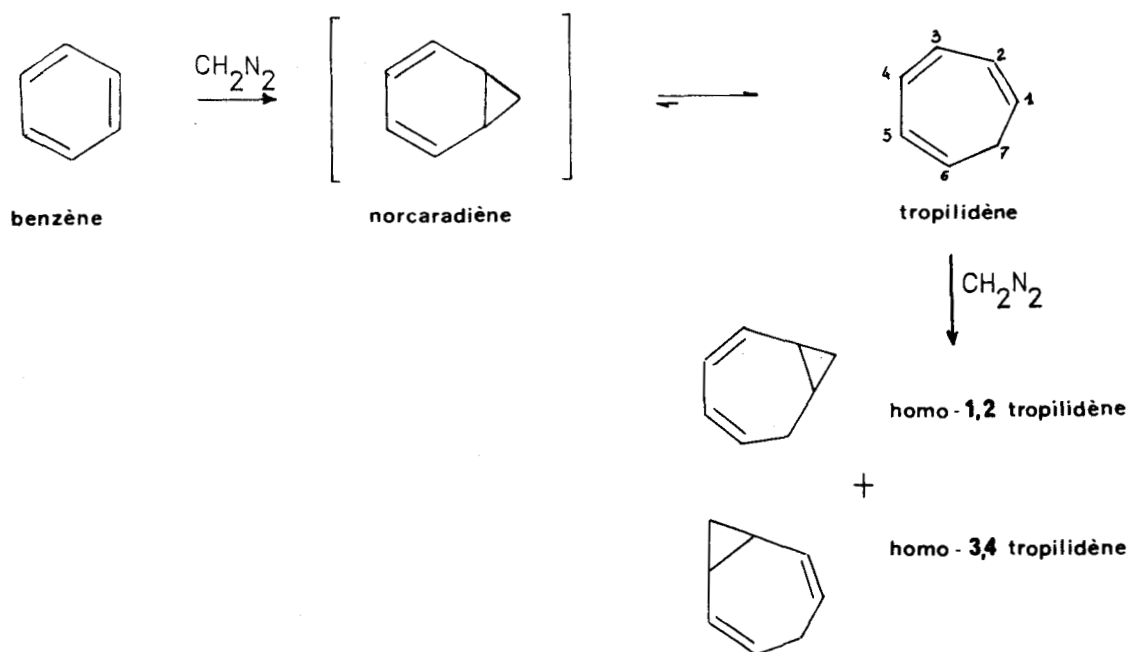
Nous rappellerons ici l'essentiel de ces considérations.

Dans notre travail se distinguent en effet deux séries de produits :

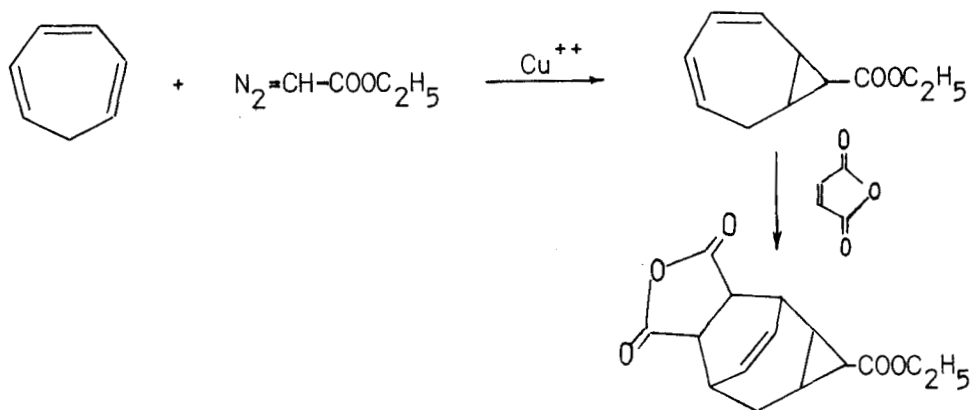
- les uns sont des dérivés du bromure de tropylium, donc substitués en 7 sur le cycle heptatriénique.

- les autres sont obtenus par action du diazoacétate de méthyle sur le tropilidène.

Nous avons observé le même type de dégradation dans les deux séries dû à la formation intermédiaire de norcaradiène (bicyclo[4,1,0] heptadiène-2,4). A ce sujet, signalons la possibilité de passer du benzène à l'homotropilidène par action du diazométhane selon le schéma réactionnel suivant:

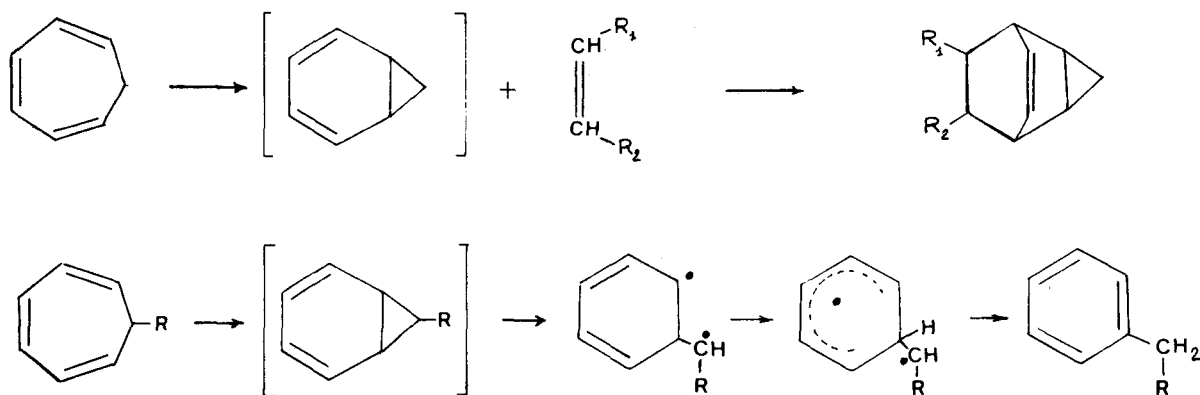


Par action du diazoacétate de méthyle ou d'éthyle sur le tropilidène, il ne se forme que le dérivé du type homo-1,2 tropilidène (13). En particulier, la conjugaison des doubles liaisons du cycle heptadiénique a été vérifiée par réaction de DIELS et ALDER avec l'anhydride maléique (14).

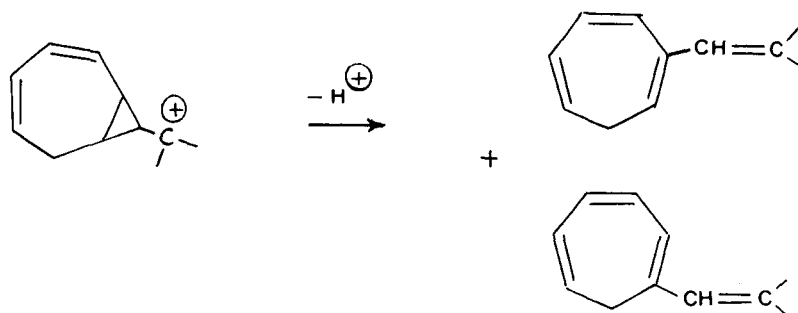


Analogies entre les structures norcaradiène et homotropilidène:

Le norcaradiène est considéré comme l'isomère de valence du tropilidène. Certaines réactions du tropilidène ne peuvent être expliquées que par la formation de ce composé bicyclique comme intermédiaire. Deux réactions peuvent illustrer cette affirmation : la réaction de Diels et Alder et la régression de cycle (15,16)



Nous avons constaté l'ouverture d'un cycle propanique en milieu acide dans le cas d'un dérivé du bicyclo octadiène-2,4 ou homotropilidène. Elle intervient lorsqu'il y a formation d'un carbocation en α du cycle propanique. On obtient ainsi la restitution du cycle heptatriène ; mais ici, l'ouverture du cycle donne lieu à la formation de deux isomères de position.



Cette introduction présentée à la fois sous des aspects pharmacologiques et chimiques permet de justifier le plan que nous avons adopté pour la présentation de ce travail:

CHAPITRE III : préparation d'esters d'amino-alcools de caractère antispasmodique.

CHAPITRE IV : Préparation de dérivés bicyclooctadiéniques et cycloheptatriéniques; étude de leur stabilité et application à la synthèse de dérivés glyoxaliques dans le cadre des médications anticancéreuses.

CHAPITRE V : Préparation de la N-tropyI benzylamine pour l'obtention d'antihistaminiques; étude d'une régression du cycle heptatriénique.

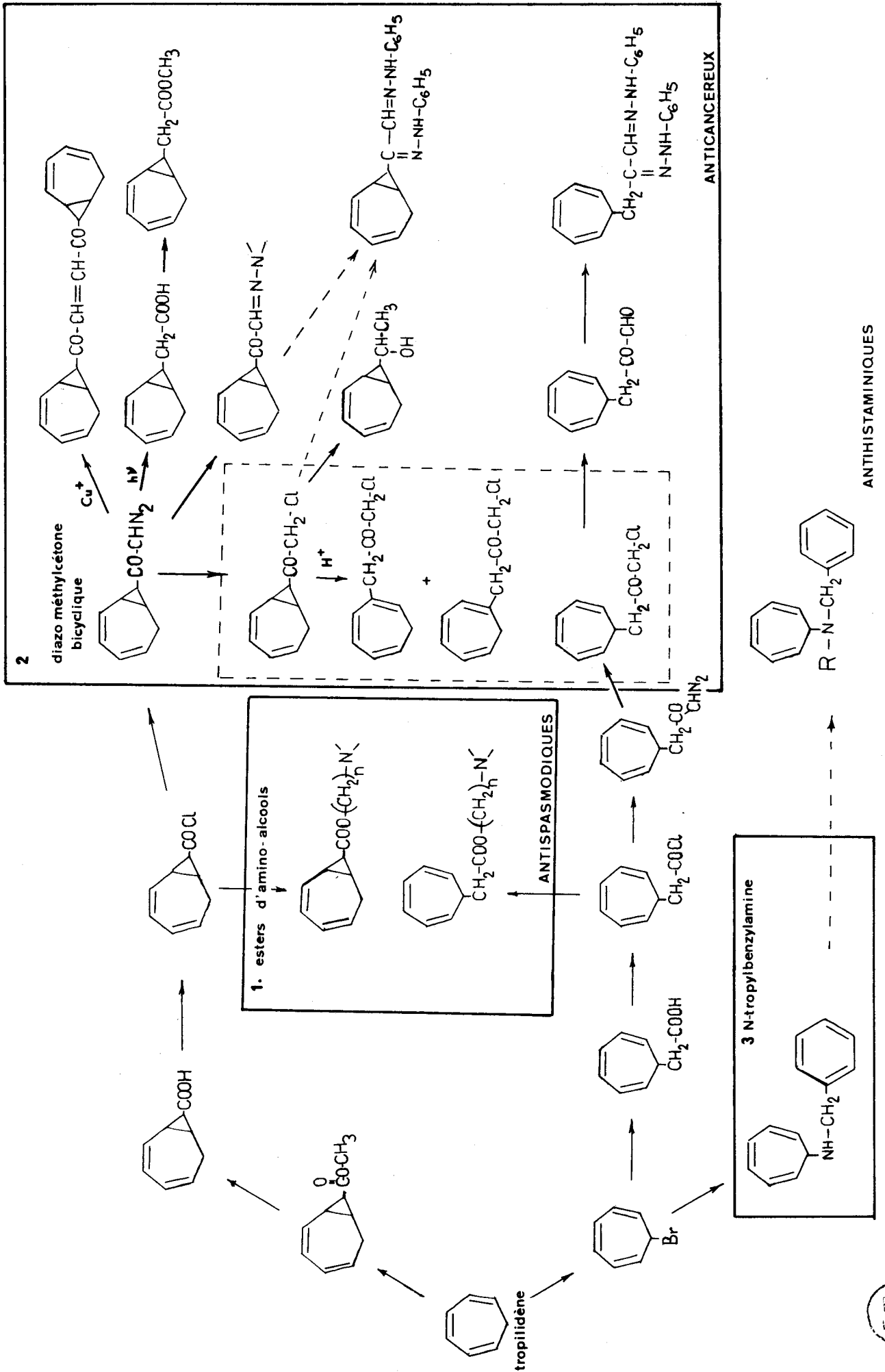


Tableau 5. Schéma de la préparation de dérivés du tropilidène .



Chapitre III

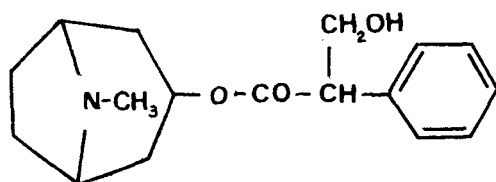
Préparation d'esters d' amino-alcools

Comme nous l'avons rappelé précédemment, le tropilidène a été utilisé par WILLSTATTER comme intermédiaire d'une synthèse du tropanol, synthèse d'autant plus intéressante que l'atropine, ester tropique du tropanol, constitue le chef de file d'une famille d'antispasmodiques parasympatholytiques.

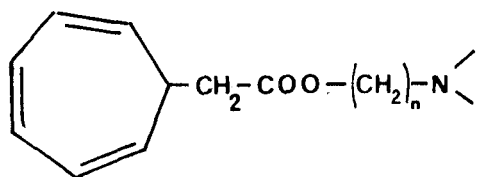
D'autre part, certains esters d'acides avec des amino-alcools variés entrent dans une classe de composés dont les propriétés antispasmodiques ont été fréquemment constatées et utilisées en thérapeutique.

Nous avons donc cherché à estérifier deux acides dérivés du tropilidène par différents amino-alcools afin d'obtenir des produits dont les propriétés ont été testées pharmacodynamiquement, et ont fait l'objet d'une étude de toxicité (17) et (18).

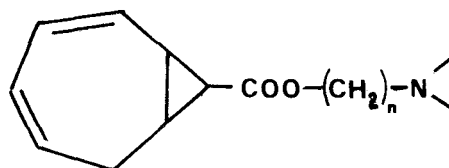
Les acides de départ utilisés sont d'une part l'acide cycloheptatriényl-7 acétique, d'autre part, l'acide bicyclo(5,1,0)octadiène-2,4 oïque que tous deux décrits dans la littérature; cependant, il nous a paru opportun de rappeler leur préparation étant donnée leur importance comme matière première. Nos efforts ont visé tout particulièrement à améliorer la synthèse de l'acide à squelette bicyclique pour lequel les modes opératoires décrits ne nous donnaient pas de rendements satisfaisants.



atropine



esters de l'acide cycloheptatriényl-acétique.

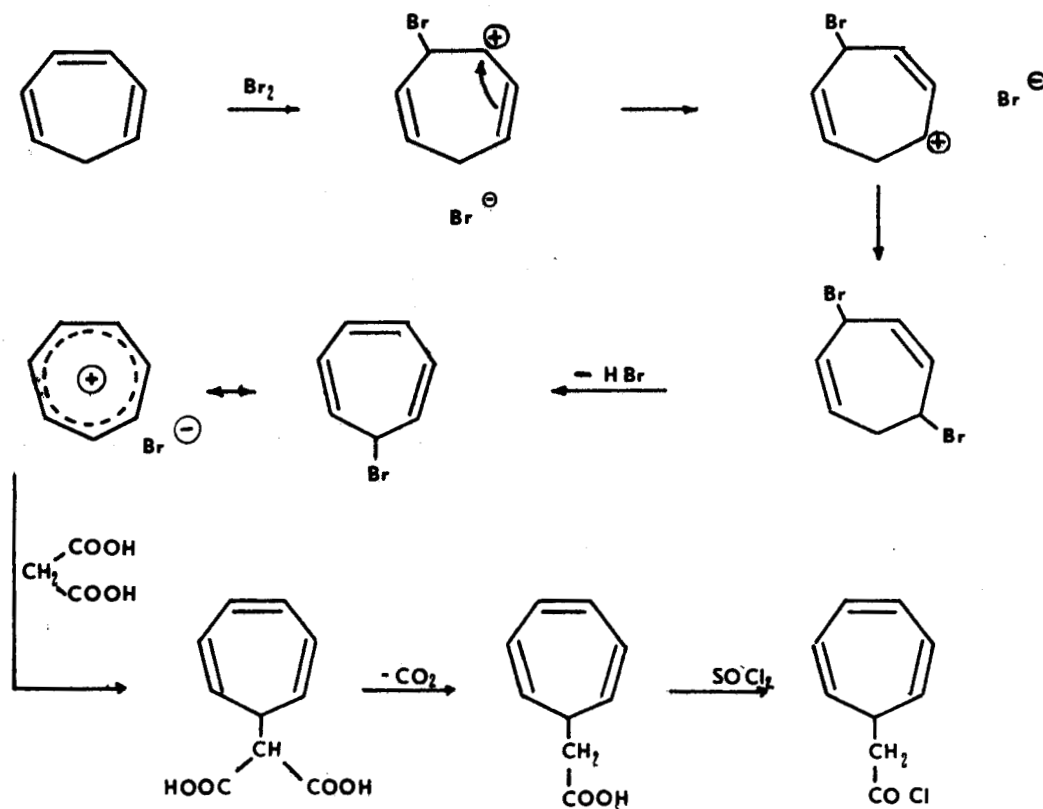


esters de l'acide bicyclo 5,1,0 octadiène-2,4 yl-8 oïque.

A. PREPARATION DES MATIERES DE DEPART

1. ACIDE CYCLOHEPTATRIENE-1,3,5 YL-7 ACETIQUE

L'acide cycloheptatriényl-7acétique s'obtient par condensation malonique à partir du bromure de tropilidène et décarboxylation en milieu pyridinique. Cette préparation ainsi que le passage au chlorure d'acide sont décrits par K. CONROW (19), et donnent d'excellents rendements:



La grande facilité avec laquelle le bromure de tropilidène se polymérise, nous a conduit à choisir une méthode de purification simplifiée mais qui permet d'éliminer d'une part les résines et d'autre part

l'acide bromhydrique et le tropilidène dibromé. Le produit ainsi obtenu est utilisé immédiatement pour la réaction suivante. Nous avons eu de cette façon des rendements comparables à ceux donnés par la littérature en ce qui concerne la condensation avec l'acide malonique et la préparation du chlorure d'acide.

Modes opératoires:

Bromure de tropilidène (20)

A une solution de 46g (0,5 mole) de tropilidène dissous dans 400cm³ de tétrachlorure de carbone préalablement refroidie dans la glace, on ajoute une solution de 80g de brome (0,5mole) dans 250cm³ de tétrachlorure de carbone. L'addition est poursuivie pendant 4 heures sous agitation; le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite. Le tropilidène dibromé ainsi obtenu est chauffé sous vide à 55-60° pendant 72 heures pour éliminer l'acide bromhydrique.

La masse brune résiduelle est alors broyée dans un mortier contenant de l'acétone de façon à ne pas laisser le produit en contact prolongé avec l'air ambiant. La suspension est filtrée; le produit gris vert est lavé plusieurs fois à l'acétone puis dissous dans le minimum d'alcool absolu. L'addition lente d'acétate d'éthyle ou d'acétone anhydre précipite le bromure de tropilidène sous forme de particules jaunes (F= 163-165°) qui sont essorées sous vide. L'opération est recommencée plusieurs fois. Le bromure de tropilidène est alors conservé dans une enceinte sous vide en présence de pastilles de soude.

Acide cycloheptatriényl-7 acétique (19)

On ajoute 20g de bromure de tropilidène à 20g d'acide malonique en solution dans 100 cm³ de pyridine. Le mélange s'échauffe et on le place sous réfrigérant ascendant. On chauffe à ébullition pendant 6 heures. On triture le mélange dans 1500 cm³ d'acide chlorhydrique N à 0° et on extrait plusieurs fois l'acide cycloheptatriénylacétique par l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium. Après évacuation du solvant,

l'acide est distillé sous vide poussé, et obtenu sous forme d'un liquide jaune clair avec un rendement de 81 % .

$$Eb_{0,4} = 110^{\circ}$$

Chlorure de cycloheptatriényl-7 acétyle

14 g de l'acide cycloheptatriénylacétique (0,09 mole) préalablement distillés sont dissous dans 150 cm³ de benzène anhydre. Après adjonction lente sous agitation de 20 cm³ de chlorure de thionyle redistillé, on chauffe à ébullition sous réfrigérant à reflux pendant 90 mn. Le chlorure de thionyle est chassé sous vide et le résidu huileux brun foncé est fractionné sous vide poussé. On obtient 16,5g d'un liquide incolore;

$$Eb_{0,07} = 63-65^{\circ}$$

Rendement: 96 %

Spectre I.R. $\nu_{C=O} = 1795 \text{ cm}^{-1}$

2 ACIDE BICYCLO [5,1,0] OCTADIENE-2,4 YL-8 OIQUE

Cet acide se présente comme résultant de la juxtaposition d'un cycle heptadiénique et d'un noyau cyclopropanique. Cette structure bicyclique est obtenue après action du diazoacétate de méthyle (21) selon le mécanisme désormais classique d'addition d'un carbène sur une double liaison. C'est ainsi que nous avons préparé l'ester méthylique à partir duquel on repasse facilement à l'acide puis au chlorure d'acide avec d'excellents rendements.

Le schéma réactionnel est le suivant: fig. 3.1

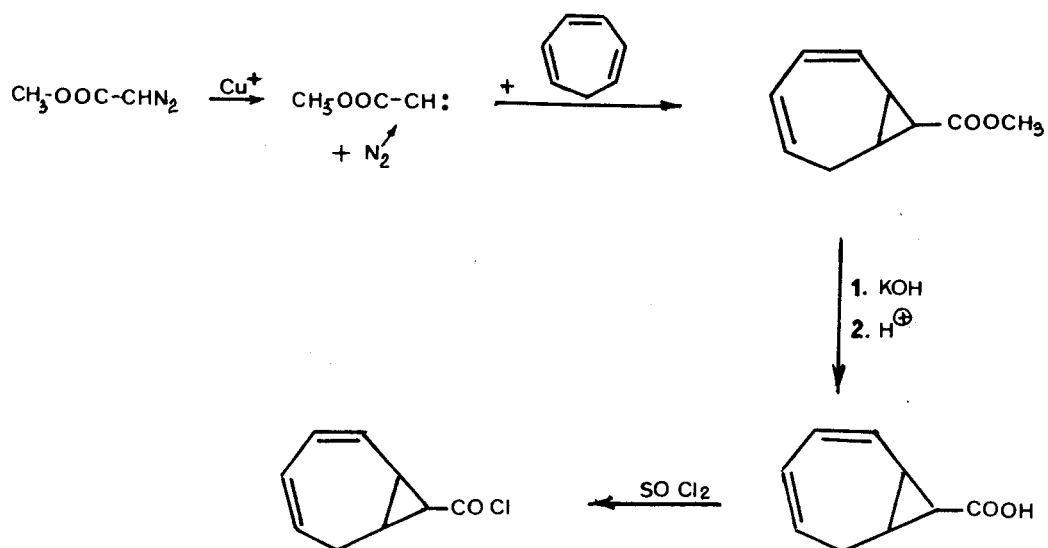
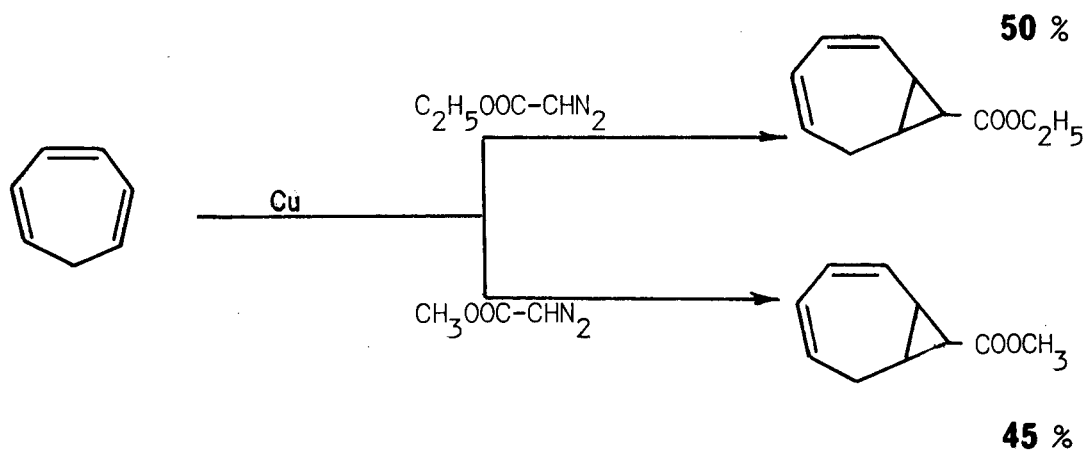


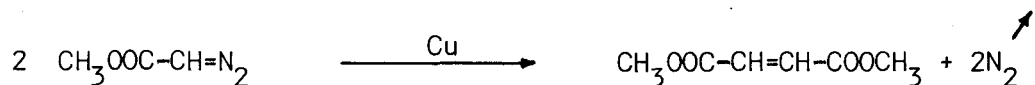
figure 3.1 préparation du chlorure de bicyclo [5,1,0] octadiène -2,4 oyle

La nécessité d'obtenir des quantités relativement importantes d'esters en vue de leur étude pharmacodynamique, nous a conduit à essayer d'améliorer sensiblement les préparations des différents intermédiaires et en particulier du carbométhoxy -8 bicyclo[5,1,0] octadiène-2,4 .

L'action du diazoacétate de méthyle sur le tropilidène s'opère en présence de catalyseur au cuivre ; Korte indique un rendement de 60 % pour l'action du diazoacétate d'éthyle (14) en présence de poudre de cuivre. Nous n'avons pu obtenir dans les mêmes conditions qu'un rendement de 50 %, soit un résultat sensiblement équivalent à celui obtenu en utilisant le diazoacétate de méthyle.



Afin d'éviter la formation de fumarate de méthyle suivant le schéma réactionnel ci-après



on utilise ordinairement un excès de 3 moles de tropilidène pour une mole de diazoacétate de méthyle. Cette première précaution ne suffisant pas à éliminer entièrement la formation de produit secondaire, nous avons dilué préalablement le diazoacétate de méthyle dans du tropilidène et laissé cette solution diluée, tomber goutte à goutte sur la suspension du catalyseur dans le tropilidène chaud.

Nous rassemblons dans le tableau 6 les résultats obtenus dans les différentes conditions.

Catalyseur	Diazoacétate de méthyle ajouté	Nombre de moles de tropilidène pour 1 mole de diazoacétate	Rendement
Cu SO ₄	pur	4	40 %
Cu	pur	4	45 %
Cu Br	pur	3	53 %
Cu Br	pur	4	55 %
Cu	dilué	4	50 %
Cu Br	dilué	4	68 %

Tableau 6 : Comparaison des rendements obtenus en fonction de la dilution ou du catalyseur.

Modes opératoires :

Carbométhoxy-8 bicyclo [5,1,0] octadiène-2,4

Une solution de 80 g de diazoacétate de méthyle dans 200 g de tropilidène froid est ajoutée lentement à une suspension de 10 g de bromure cuivreux dans 200 g de tropilidène. La température est maintenue entre 70 et 75° pour éviter au maximum la résinification. Le tropilidène en excès est ensuite distillé ($Eb_{16} = 30^\circ$) et récupéré (masse recueillie : 305 g). Le résidu brun foncé est fractionné sous vide poussé ; on obtient 87 g d'un liquide jaune clair très visqueux.

$$Eb_{0,45} = 62^\circ$$

Rendement : 68 %

Spectre I.R. $\nu_{C=O} = 1725 \text{ cm}^{-1}$

Acide bicyclo [5,1,0] octadiène-2,4 yl-8 oïque

Selon le mode opératoire décrit (27), 5 g d'ester sont placés avec 30 cm³ de méthanol, 2,5 cm³ d'eau et 2 g de potasse dans un ballon muni d'un réfrigérant. Le mélange est chauffé pendant une journée à 40° environ sous agitation. Le méthanol est chassé sous pression réduite. Le résidu est repris par 25 cm³ d'eau, 35 cm³ d'acide chlorhydrique pur dilué vingt fois. Le pH est alors de 1 à 2. L'acide qui se sépare est repris par 30 cm³ d'éther. La couche organique, obtenue par décantation, est séchée sur sulfate de sodium. L'éther est évacué et il reste un solide jaune : 3,9 g. (recristallisable dans l'éther de pétrole).

Rendement : 87 %

F = 98°

Chlorure de bicyclo [5,1,0] octadiène-2,4 yl-8 oyle

Au mode opératoire décrit dans la littérature (14), nous avons substitué un procédé utilisant des conditions plus douces. C'est ainsi que 40 g d'acide recristallisé sont mis en suspension dans l'éther de pétrole à température ordinaire pendant 24 heures en présence de 42 g de chlorure de thionyle. Après élimination du solvant et distillation du chlorure de thionyle, le résidu est fractionné sous pression réduite.

$$E_{0,03} = 50^{\circ}$$

Rendement : 97 %

B. PREPARATION DES ESTERS D'AMINO-ALCOOLS

Les chlorures d'acide ont été condensés avec des amino-alcools variés suivant le mode opératoire général décrit ci-dessous :

Dans 30 cm³ de dioxane anhydre, on dissout 3,37 g (0,02 mole) de chlorure d'acide (les deux produits de départ ont même masse molaire). On ajoute lentement 0,02 mole d' amino-alcool fraîchement distillé. On assiste à une brusque élévation de la température et à l'apparition d'un trouble blanchâtre dû à la formation du chlorhydrate de l' amino-alcool. On chauffe le mélange à ébullition sous réfrigérant à reflux. Après 20 mn environ, la solution devient limpide. On la laisse refroidir (•) puis on évapore le dioxane sous pression réduite. Le solvant une fois chassé, le résidu se présente soit sous forme cristalline, soit sous forme d'une huile pâteuse. Celle-ci est alors dissoute dans un solvant anhydre (acétone,

(•) *En ce qui concerne les dérivés de la N-méthyl N'-(hydroxy-2 éthyl) pipérazine, on termine la réaction en faisant barboter un courant d'acide chlorhydrique sec dans la solution afin de former uniquement le dichlorhydrate.*

butanone, dioxanne) ou l'alcool absolu et on précipite par l'éther de pétrole le chlorhydrate de l'amino-ester qui cristallise lentement. Il est recommandé d'effectuer plusieurs recristallisations dans des solvants anhydres.

Les amino-esters obtenus sous forme de chlorhydrates figurent avec leurs caractéristiques dans les tableaux 7 et 8.

Les analyses ont été effectuées par le Service de microanalyse du C.N.R.S.

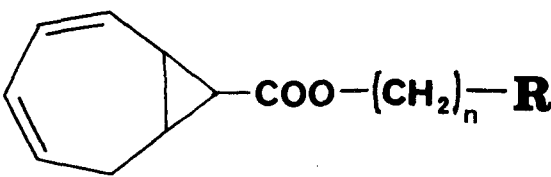
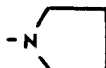
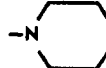
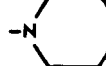
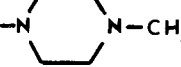
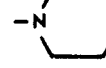
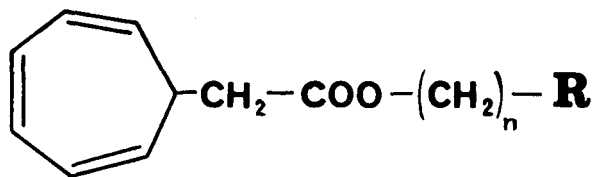
										
R	n	Rdt	F °C	solvant de recristallisation	Analyse					
					C	H	N	O	Cl	
	2	85 %	101°	acétone	C	63,48	7,81	4,94	11,27	12,49
					T	62,67	7,86	4,94	11,65	12,52
	2	95 %	164°	butanone	C	64,53	8,12	4,70	10,74	11,90
					T	64,46	7,90	4,96	10,43	12,25
	2	89 %	167°	acétone	C	60,09	7,40	4,67	16,01	11,83
					T	59,62	7,43	4,88	16,14	11,73
	2	91 %	159°	dioxanne	C	61,43	8,05	8,96	10,23	11,33
					T	61,23	8,26	9,15	10,28	11,05
	3	48 %	153°	acétone	C	65,47	8,40	4,49	10,26	11,37
					T	65,62	8,44	4,40	9,80	11,25

Tableau 7 : Esters de l'acide bicyclo 5,1,0 octadiène-2,4 yl-8 oïque.



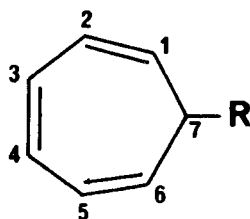
R	n	Rdt	F °C	solvant de recristallisation	Analyse					
					C	H	N	O	Cl	
	2	93 %	117°	butanone	C	63,48	7,81	4,94	11,27	12,49
					T	63,71	7,77	5,10	11,21	12,49
	2	87 %	121°	butanone	C	64,53	8,12	4,70	10,74	11,90
					T	64,46	8,18	4,85	10,76	11,71
	2	91 %	135°	butanone	C	60,09	7,40	4,67	16,01	11,83
					T	60,22	7,56	4,84	16,09	11,84
	2	95 %	224°	éthanol	C	55,02	7,50	8,02	9,16	20,30
					T	55,14	7,53	8,01	9,18	20,47
	3	86 %	97°	butanone / éther	C	65,48	8,40	4,49	10,26	11,37
					T	64,55	8,41	4,47	10,49	11,49
	3	89 %	110°	butanone	C	61,24	7,70	4,46	15,29	11,30
					T	61,15	7,80	4,42	15,26	11,32
	3	75 %	206°	éthanol	C	56,20	7,77	7,71	8,81	19,52
					T	55,05	7,67	7,79	8,83	19,65

Tableau 8 : Esters de l'acide cycloheptatriényl-7 acétique.

C. ETUDE SPECTROSCOPIQUE DES ESTERS D'AMINO ALCOOLS

L'étude spectroscopique apporte une preuve de la conservation des structures. Nous avons systématiquement réalisé les spectres en infra-rouge et en résonance magnétique nucléaire de chaque nouveau composé tout au long de notre étude afin de vérifier en particulier deux points :

- conservation du cycle heptatriénique dans les dérivés de l'acide cycloheptatriényl-7 acétique, et vérification de la substitution en 7 sur le cycle du tropilidène.



- conservation du squelette bicyclique pour les dérivés de l'acide bicyclo [5,1,0] octadiène-2,4 yl-8 oïque par comparaison avec le spectre de l'ester méthylique dont la structure est maintenant établie (13,14,21).

Spectroscopie infra-rouge

La spectroscopie infra-rouge n'a été réalisée que dans le but de caractériser les pics correspondant aux groupements fonctionnels. Les vibrations des doubles liaisons C=O de la fonction ester absorbent à 1720 cm^{-1} dans les deux familles de composés. Cependant, nous retrouvons certains pics caractéristiques du squelette :

- cycloheptatriène d'une part :

Les vibrations d'allongement de la liaison C-H donnent quatre signaux à 2830, 2870, 2950 et 3020 cm^{-1} d'intensité croissante vers les grands nombres d'ondes. Nous trouvons encore des pics d'intensité variable à 1610 et 1660 cm^{-1} (allongement de C=C), 1440 et 1395 cm^{-1} (déformation C-H) et surtout 705, 725, 740 et 760 cm^{-1} (déformation de C=C).

- bicyclo [5,1,0] octadiène-2,4 d'autre part :

nous trouvons dans le cas de l'acide bicyclo [5,1,0] octadiène-2,4 yl-8 oïque, de son ester méthylique, de son chlorure d'acide, et de ses esters d'amino-alcools, les bandes caractéristiques du squelette à 875, 1005, 1195, 1315, 1445, 2940, 3010 cm^{-1} ; la fréquence à 1005 cm^{-1} est notamment associée à la vibration du cyclopropane (22).

résonance magnétique nucléaire

Nous abordons ici l'étude en résonance magnétique nucléaire des deux structures (cycloheptatriénique et bicyclo-octadiénique) en l'illustrant par l'analyse des spectres de deux esters d'amino-alcools différents (*). Cette comparaison entre les deux familles de composés est d'autant plus utile que comme nous le verrons dans le chapitre suivant, les composés bicycliques sont susceptibles de restituer par leur dégradation des composés cycloheptatriéniques.

(*) Les esters sous forme de chlorhydrates ont été dissous dans l'eau lourde.

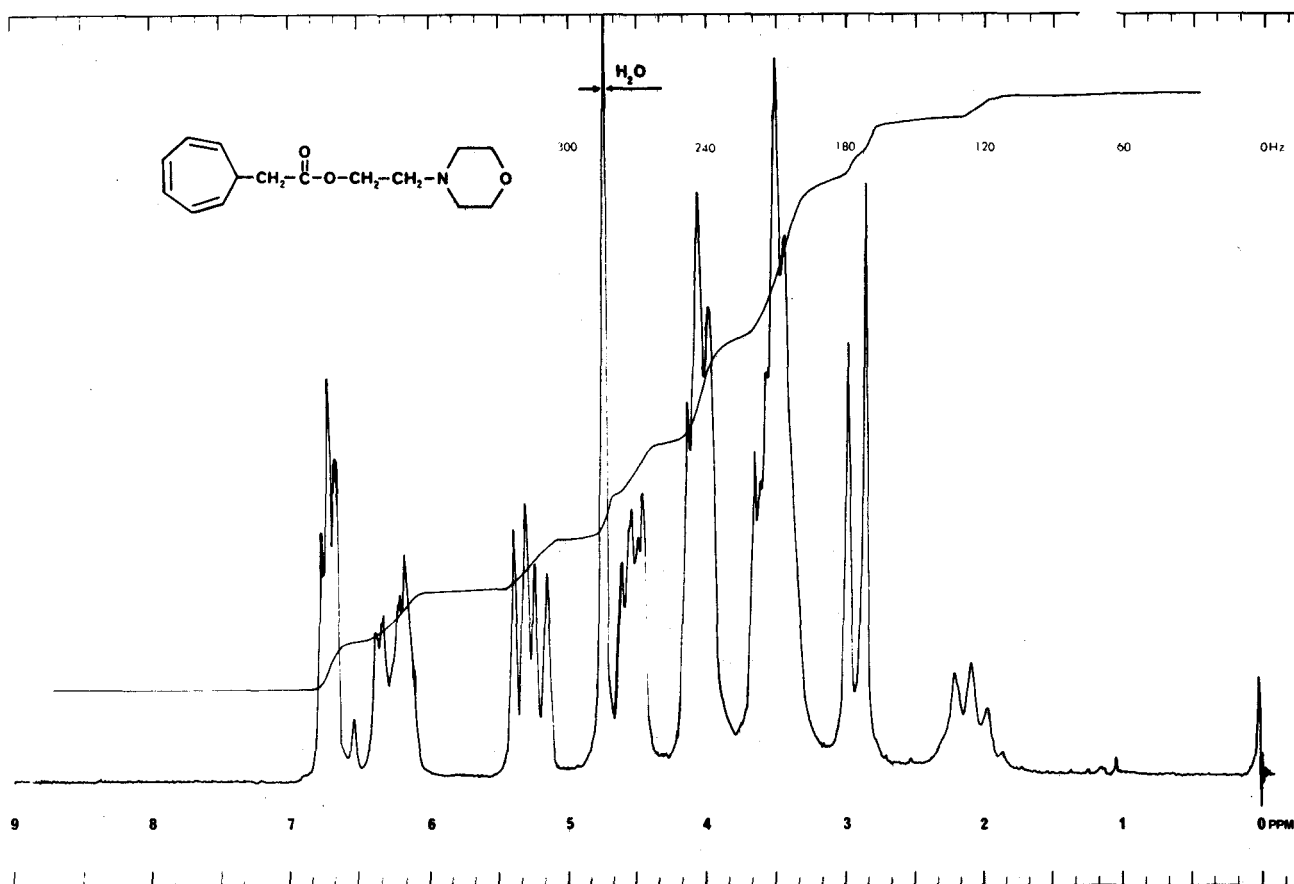
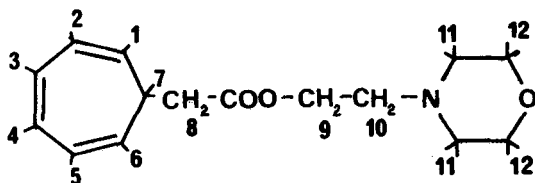


figure 3.2 spectre de R.M.N. de l'ester du morpholino éthanol, de l'acide cycloheptatriénylacétique .

a. Ester de l'acide cycloheptatriényl-7 acétique et du morpholinoéthanol.



- un triplet à $\delta = 2,10$ ppm ($J_{1,7} = 5,25$ Hz) correspondant à 1 proton H_7
- un multiplet à $\delta = 5,25$ ppm ($J_{2,1} = 9,0$ Hz) correspondant à 2 protons H_1 et H_6
- un multiplet à $\delta = 6,25$ ppm correspondant à 2 protons H_2 et H_5
- un multiplet à $\delta = 6,70$ ppm ($J_{2,3} = 3,0$ Hz) correspondant à 2 protons H_3 et H_4
- un doublet à $\delta = 2,95$ ppm ($J_{7,8} = 10$ Hz) correspondant à 2 protons H_8
- un massif à $\delta = 3,50$ ppm correspondant à 6 protons H_{10} et H_{11}
- un triplet à $\delta = 4,05$ ppm ($J_{11,12} = 4,5$ Hz) correspondant à 4 protons H_{12}
- un multiplet à $\delta = 4,50$ ppm correspondant à 2 protons H_9 .

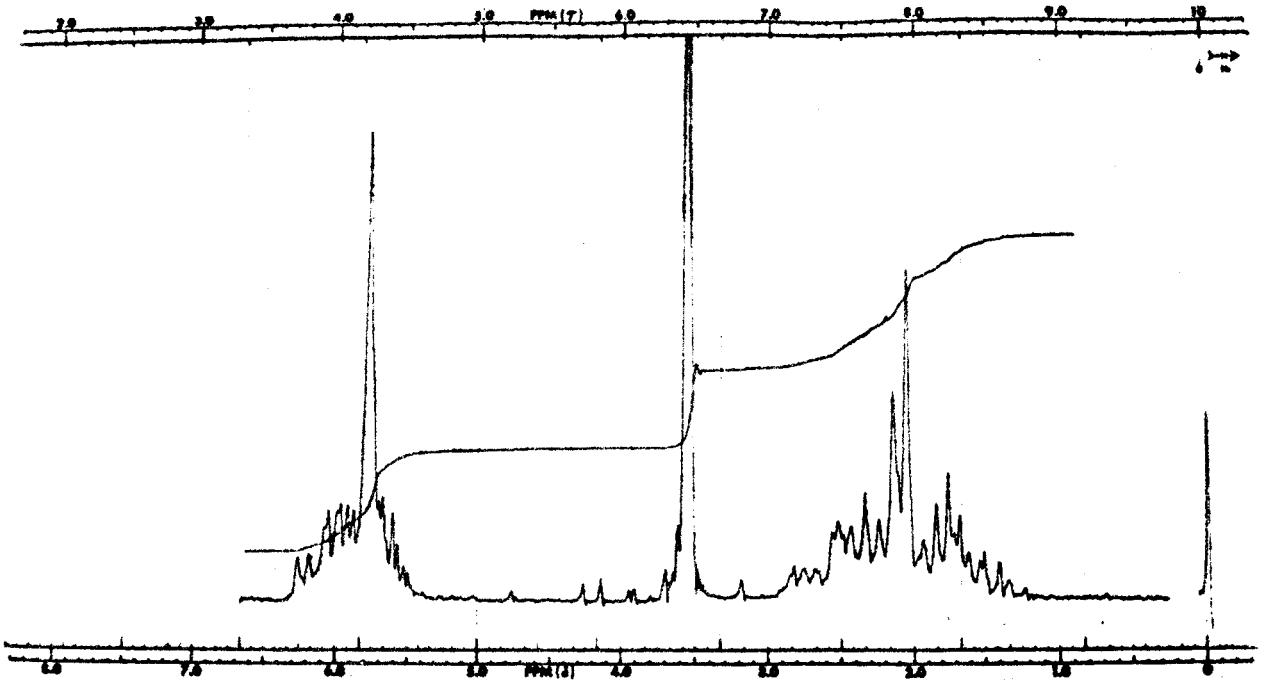


figure 3.3: spectre de R.M.N. du carbométhoxy-8 bicyclo [5,1,0] octadiène-2,4

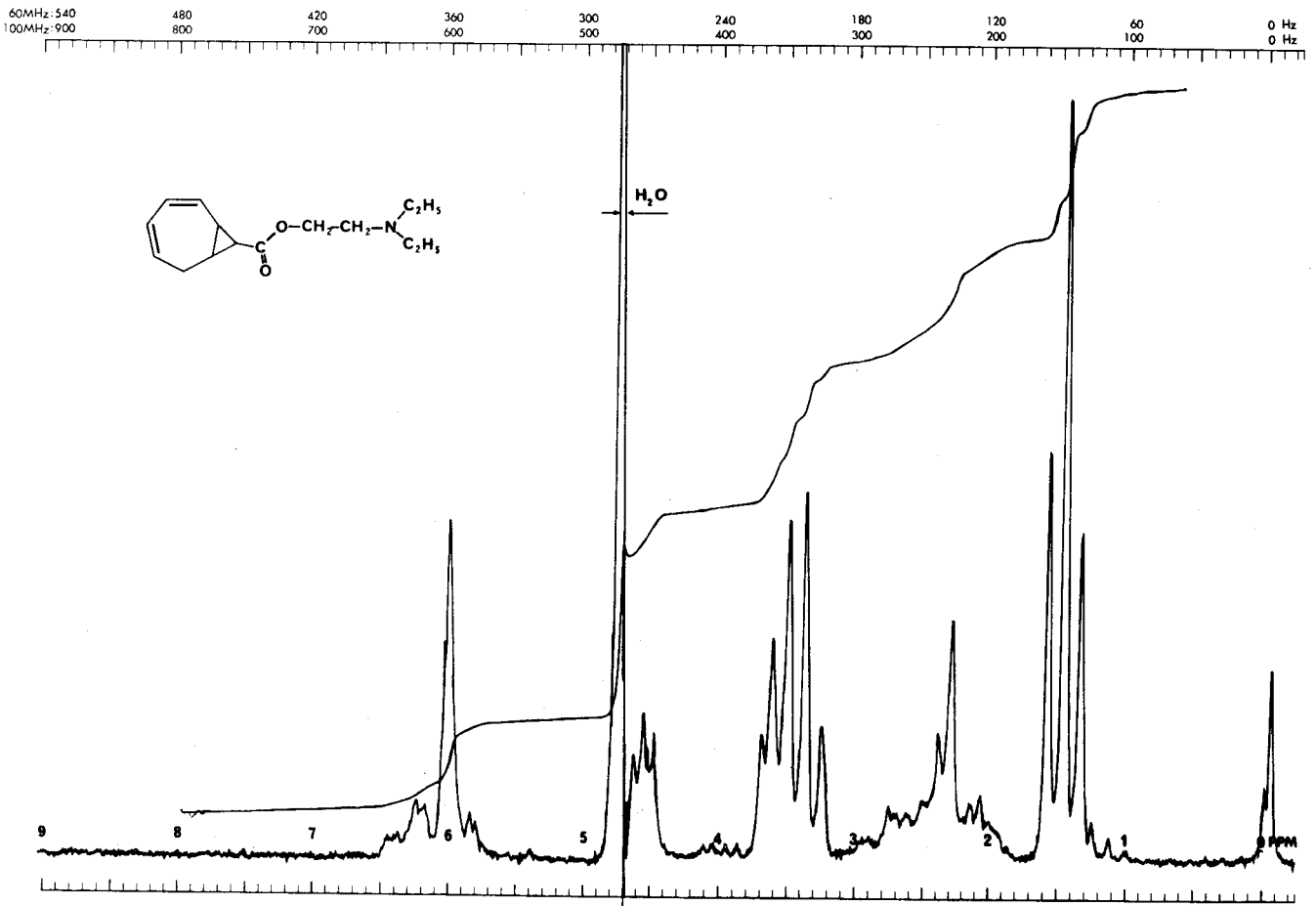


figure 3.4 spectre de R.M.N. de l'ester de l'acide bicyclo [5,1,0] octadiène-2,4 yl-8 oïque et du diéthylaminoéthanol.

b. Ester de l'acide bicyclo [5,1,0] octadiène-2,4 yl-8 oïque et du diéthylamino-éthanol :

Nous avons présenté dans la figure 3.3 au dessus du spectre de cet ester celui du carbométhoxy-8 bicyclo (5,1,0) octadiène-2,4 afin de mettre en évidence l'analogie entre ces deux composés. Nous trouvons en effet les mêmes massifs correspondant au squelette bicyclo (5,1,0) octadiène-2,4 :

un massif complexe entre $\delta = 1,9$ et $\delta = 3,0$ ppm dont l'intégration correspond à 5 protons : 2 protons $H_6, H_1, H_7,$ et H_8 .

un multiplet à $\delta = 6$ ppm, correspondant à 4 protons vinyliques H_2, H_3, H_4 et H_5 .

un triplet à $\delta = 4,6$ ppm ($J_{10,9} = 4,5$ Hz) correspondant à 2 H_9 .

un triplet à $\delta = 3,6$ ppm ($J_{9,10} = 4,5$ Hz) correspondant à 2 H_{10} superposé au

quadruplet à $\delta = 3,45$ ppm ($J_{12,11} = 7,5$ Hz) correspondant à 4 protons H_{11} .

un triplet à $\delta = 1,5$ mmp ($J_{11,12} = 7,5$ Hz) correspondant à 6 H_{12} .

CONCLUSION

Ces estérifications constituent la première partie de notre travail. Les produits obtenus ont fait l'objet d'une étude pharmacodynamique assez poussée car les premiers essais ont montré qu'ils possédaient une activité spasmolytique musculotrope jusqu'à dix fois supérieure à celle du chlorhydrate de Papavérine pour une toxicité parfois cent cinquante fois moins importante. Nous avons résumé cette étude par un tableau (9) dans lequel sont comparées les activités et les toxicités des deux séries d'esters d'une part et de la papavérine et de l'atropine d'autre part (*).

(*) L'étude pharmacodynamique a été réalisée dans le service de pharmacodynamie (Professeur Agrégé, J.C. Cazin).

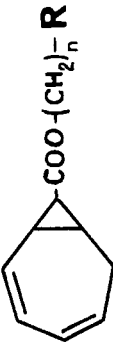

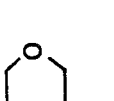
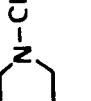

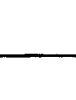



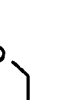


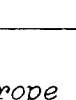
 $\text{COO}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}$		 $\text{CH}_2-\text{COO}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}$					
R	n	Toxicité DL / 50	Activité musculotrope* neurotrope**	R	n	Toxicité DL / 50	Activité musculotrope* neurotrope**
-N-(C ₂ H ₅) ₂	2	615	2.10 ⁻⁶ Px5 1.10 ⁻⁶ A/100		2	1466	2.10 ⁻⁵ P/2 1.10 ⁻⁴ A/10 000
	2	350	1.10 ⁻⁶ Px10 1.10 ⁻⁶ A/100		2	113	2.10 ⁻⁶ Px5 1.10 ⁻⁵
	2	225	1.10 ⁻⁶ Px10 1.10 ⁻⁶ A/100		2	378	2.10 ⁻⁶ Px5 1.10 ⁻⁵ A/1 000
	2	339	2.10 ⁻⁶ Px5 1.10 ⁻⁶ A/100		2	572	5.10 ⁻⁶ Px2 5.10 ⁻⁵ A/5 000
-N-N-CH ₃	2	613	5.10 ⁻⁵ P/5 2.10 ⁻⁶ A/200		2	187	1.10 ⁻⁶ Px10 5.10 ⁻⁶ A/500
	3	125	2.10 ⁻⁶ Px5 2.10 ⁻⁶ A/200		3	640	5.10 ⁻⁶ Px2 5.10 ⁻⁵ A/5 000
Papavérine Atropine		116 240	1.10 ⁻⁵ 1.10 ⁻⁸		3	1500	2.10 ⁻⁵ P/2 5.10 ⁻⁵ A/5 000

Tableau 9 : Résultats de l'étude pharmacodynamique.

(*) : Activité musculotrope comparée à l'activité de la papavérine (P).

(**) : Activité neurotrope comparée à l'activité de l'atropine (A).



Chapitre IV

Dérivés de deux diazométhylcétone

et stabilité du squelette

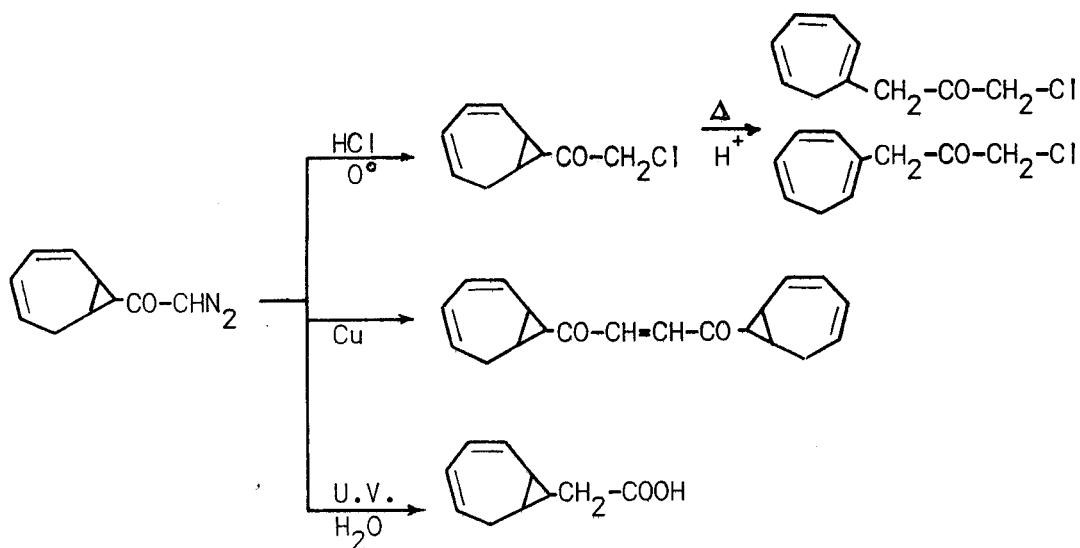
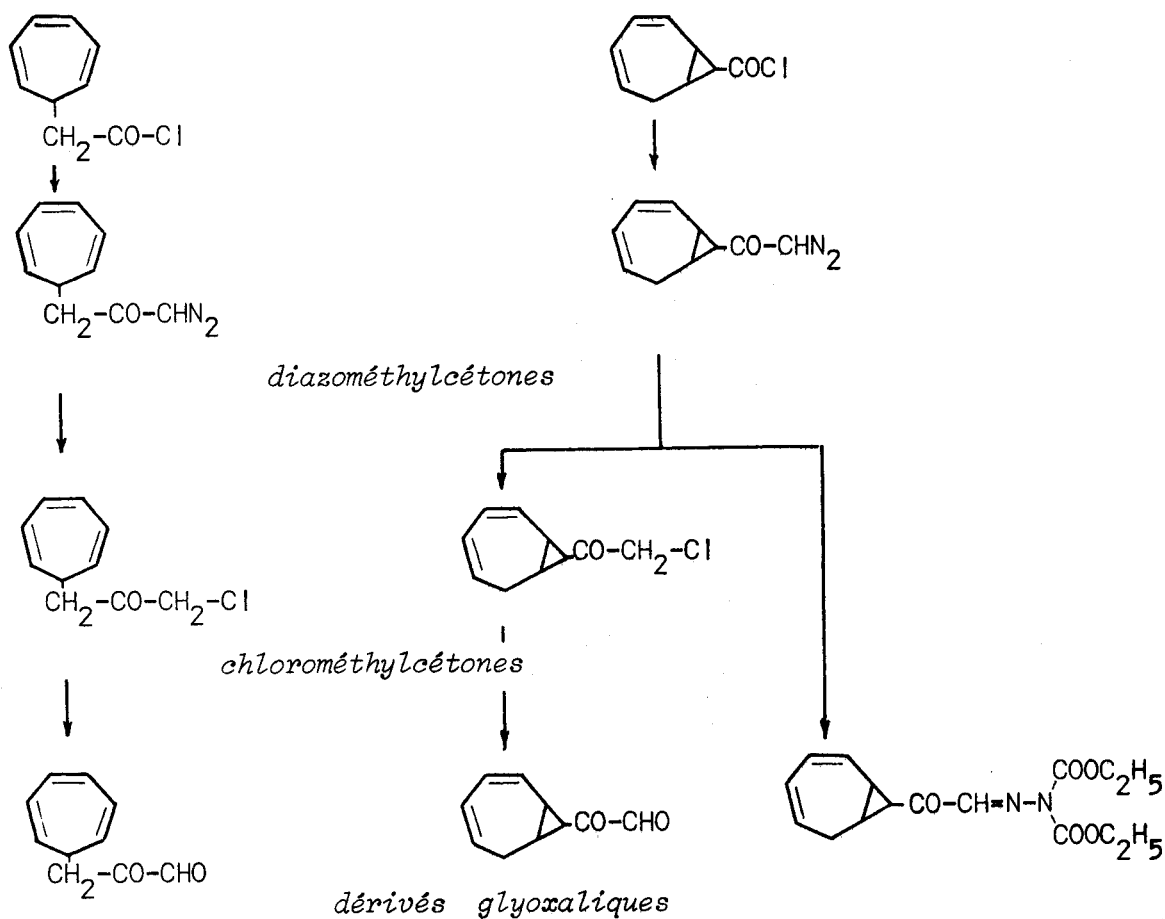
bicyclo [5,1,0] octadiène - 2,4

Il est possible d'envisager le greffage sur les radicaux cycloheptatriène et bicyclo [5,1,0] octadiène-2,4 de chaînes autres que celles portant des fonctions esters d'amino-alcools. Nous nous sommes orienté pour notre part vers la synthèse de composés possédant deux groupements fonctionnels en α , dérivés vis à vis desquels la thérapeutique manifeste un intérêt tout particulier. Les diazométhylcétones constituent le principal moyen d'accès aux dérivés glyoxaliques que nous avons tenté de préparer en raison de leurs propriétés éventuelles anticancéreuses (12). Les glyoxals ne sont en général pas isolés soit en raison de leur polymérisation, soit en raison de la formation d'hydrates ; nous avons donc cherché à en préparer les dérivés du type hydrazonique.

D'autre part, en raison de l'originalité du squelette bicyclo (5,1,0) octadiène-2,4, nous avons procédé à une étude de sa stabilité dans différentes conditions réactionnelles. Cette étude s'imposait d'autant plus que les diazométhylcétones se prêtent à des réactions dans des milieux variés : la transposition de WOLFF se fait soit en présence de catalyseurs, soit sous irradiation ultraviolette ; la préparation de chlorométhylcétones (intermédiaires de la synthèse des glyoxals) nécessite l'action d'acide chlorhydrique et nous a permis de soumettre la structure bicyclique à une dégradation en milieu acide.

La figure 4.1 met en évidence les trois étapes de cette étude :

- préparation des diazométhylcétones
- préparation de dérivés glyoxaliques
- stabilité du squelette bicyclo (5,1,0) octadiène-2,4.

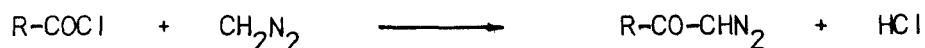


stabilité du squelette bicyclo[5,1,0]octadiène-2,4

figure 4.1 préparation de dérivés de diazométhylcétones
et stabilité de la structure bicyclo-octadiénique .

A PREPARATION DES DIAZOMETHYLKETONES

Les diazocétones constituent des matières de départ qu'il est possible d'exploiter à différents titres. Elles sont accessibles à partir des chlorures d'acides sur lesquels on fait réagir le diazométhane en solution étherée anhydre.



L'acide chlorhydrique libéré au cours de la réaction réagit à son tour sur la diazométhylcétone formée pour donner une chlorométhylcétone :



Cette réaction secondaire parasite peut être en grande partie évitée en utilisant un gros excès de diazométhane afin de piéger l'acide chlorhydrique formé suivant le processus ci-après :



Cependant, nous avons toujours constaté la présence de chlorométhylcétone (environ 5 à 10 %) quelle que soit la quantité de diazométhane mise en jeu et la dilution de chlorure d'acide introduit progressivement dans le milieu.

Les diazométhylcétones obtenues présentent en infra-rouge un pic caractéristique à 2100 cm^{-1} ; leur stabilité à la lumière solaire est faible, et leur purification est parfois malaisée en raison de leur fragilité vis à vis de toute élévation de température. La cycloheptatriényl-7 diazoacétone peut être recristallisée tandis que la bicyclo (5,1,0) octadiène-2,4 yl-8 diazométhylcétone, liquide à température ordinaire ne peut être séparée que par chromatographie sur colonne de gel de silice en raison de son instabilité beaucoup plus grande.

Nous avons adopté le mode opératoire de ARNDT et EISTERT que nous commentons ici.(23)

Mode opératoire général

Le chlorure d'acide (6,8 g soit 0,04 mole) est mis en solution dans 25 cm³ d'éther anhydre puis ajouté goutte à goutte à une solution de diazométhane à 0° préparée à partir de 21 g de nitrosométhylurée (24) correspondant à 0,2 mole de diazométhane. L'addition est effectuée en 1 heure et la solution est maintenue dans un bain glace-sel sous agitation constante ; le mélange ainsi obtenu est filtré et le diazométhane en excès est détruit par addition à froid d'acide acétique jusqu'à disparition de la teinte jaune d'or ; le solvant est chassé sous pression réduite.

Cycloheptatriényl-7:3 diazo-1 propanone-2 (25) I

L'huile orangée obtenue cristallise lentement à froid. Sa recristallisation est effectuée dans l'éther de pétrole et donne de fines aiguilles blanches.

F = 54-55°C

Rendement : 89 %

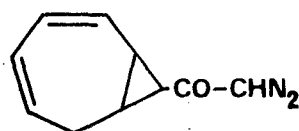
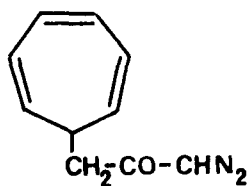
Bicyclo (5,1,0) octadiène-2,4 yl-8 diazométhylcétone (26) II

La diazométhylcétone est chromatographiée sur colonne de gel de silice par élution avec le solvant cyclohexane-acétate d'éthyle 96/4. Cette purification permet l'élimination totale de cétone chlorée.

Spectre infra-rouge :

$\nu_{C=O} = 1625 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{CH=N=N} = 2100 \text{ cm}^{-1}$



B. PREPARATION DE DERIVES GLYOXALIQUES

1 PREPARATION DES CHLOROMETHYLCETONES

L'action des acides organiques ou minéraux sur les diazométhylcétone permet le greffage de substituants en α du groupement carbonylé; c'est ainsi que l'acide acétique conduit à l'acétate du cétole et l'acide chlorhydrique conduit à la chlorométhylcétone. Ces composés peuvent être considérés comme les intermédiaires de la synthèse de dérivés du type glycol ou glyoxal. Selon le schéma réactionnel de la figure 4.2, l'action de l'acide acétique à 60° sur la bicyclo[5,1,0] octadiène-2,4 yl-8 diazométhylcétone, a été réalisée par un de nos collègues de laboratoire (27); elle donne lieu à la formation de l'ester acétique I d'un cétole II qui peut être hydrogéné en un glycol III par l'hydrure double de lithium et d'aluminium. Le cycle propanique est conservé au cours de ces réactions.

Les chlorométhylcétone IV et VI ont été utilisées d'autre part comme intermédiaires de la synthèse de composés du type glyoxalique V et VII. Remarquons que pour la préparation de la chlorométhylcétone IV, l'action de l'acide chlorhydrique a été menée à 0° , ce qui permet également la conservation du squelette bicyclique.

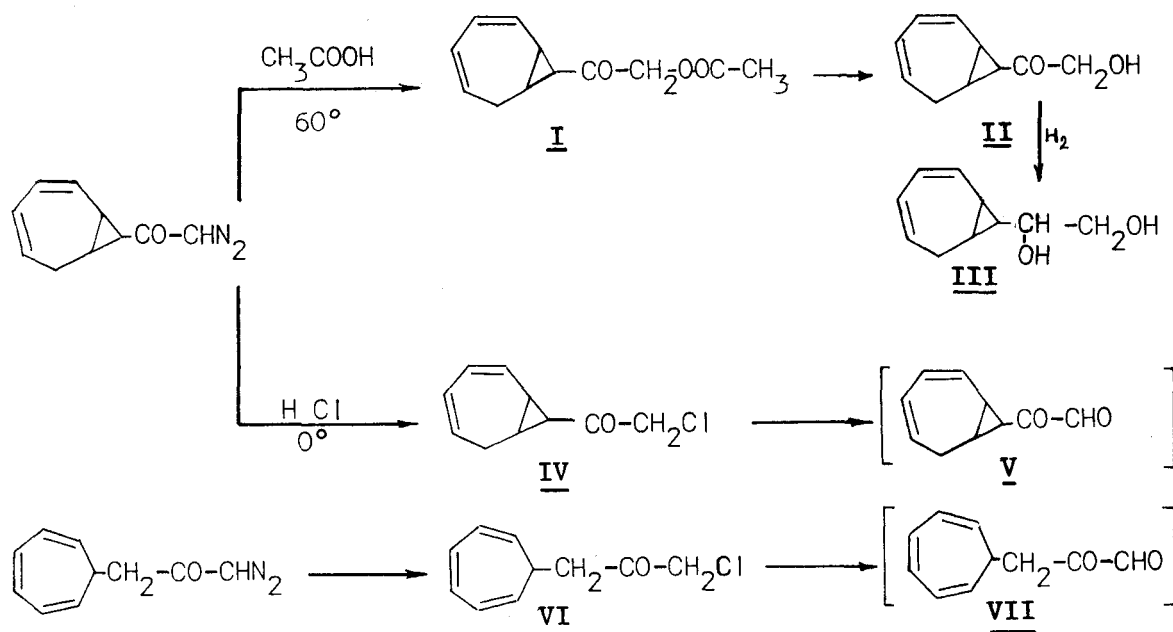
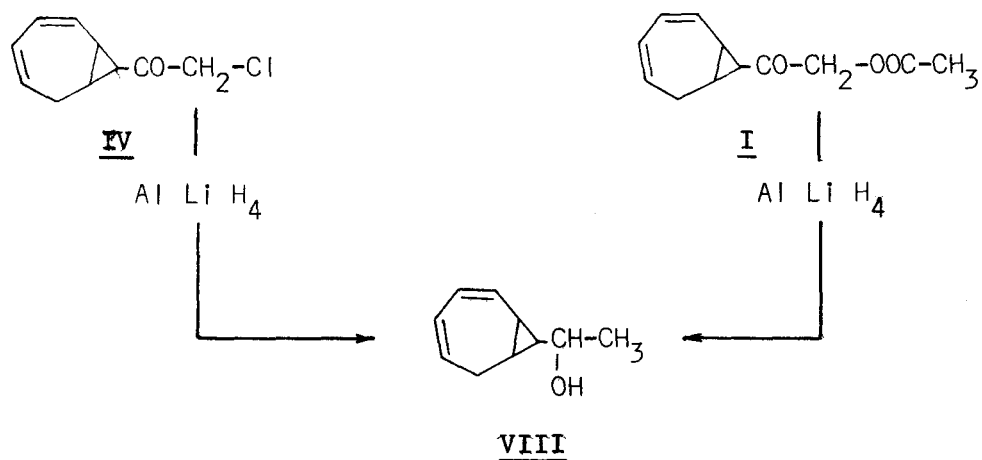


figure 4.2 Préparation de dérivés des types glycol et glyoxal à partir de deux diazométhylcétone issues du tropilidène.

L'hydrogénation de la cétone α chlorée **IV** ou de l'acétate du cétoI **I** conduit à un même alcool **VIII** : le (bicyclo[5,1,0] octadiène-2,4 yl-8)-1 éthanol-1 . La réduction par l'hydrure double de lithium et d'aluminium des cétones α chlorées se fait aisément par la méthode de TREVOY et BROWN en présence d'un excès de réactif(28).



Modes opératoires

chlorométhylcétones; procédé général (29)

La diazométhylcétone obtenue à partir de 5g de chlorure d'acide peut être utilisée sans purification préalable. Mise en solution dans 50 cm^3 d'éther anhydre, elle est soumise à l'action d'un courant de gaz chlorhydrique sec pendant 10 mn à 0° . La réaction est menée jusqu'à la fin du dégagement d'azote. La solution est alors lavée jusqu'à neutralité avec une solution glacée de bicarbonate de sodium à 10 %. Après décantation et séchage de la phase étherée sur sulfate de sodium, filtration et évaporation de l'éther, la chlorométhylcétone est isolée par distillation sous vide poussé.

Cycloheptatriényl-7:3 chloro-1 propanone-2

liquide incolore : $E_{b_{0,1}} = 74 - 76^\circ$

$n_D^{22} = 1,5328$

Rendement : 80% par rapport à la diazocétone.

Analyse : $C_{10} H_{11} O Cl$

	C	H	Cl	O
calculé % :	65,75	6,07	19,40	8,78
trouvé % :	65,91	6,04	19,38	8,70

spectre I.R. : $\nu_{C=O} = 1715 \text{ et } 1725 \text{ cm}^{-1}$

spectre R.M.N. : singulet à $\delta = 4,05 \text{ ppm}$ correspondant à 2 protons H_9
doublet à $\delta = 2,80 \text{ ppm}$ ($J_{7,8} = 7 \text{ Hz}$) correspondant à 2 protons H_8 .

le multiplet à $\delta = 2,20 \text{ ppm}$ apparaît comme un quadruplet correspondant à 1 proton H_7 en raison des couplages indiqués sur la figure 4.3 ($J_{8,7} = 7,0 \text{ Hz}$ et $J_{1,7} = 6,5 \text{ Hz}$).

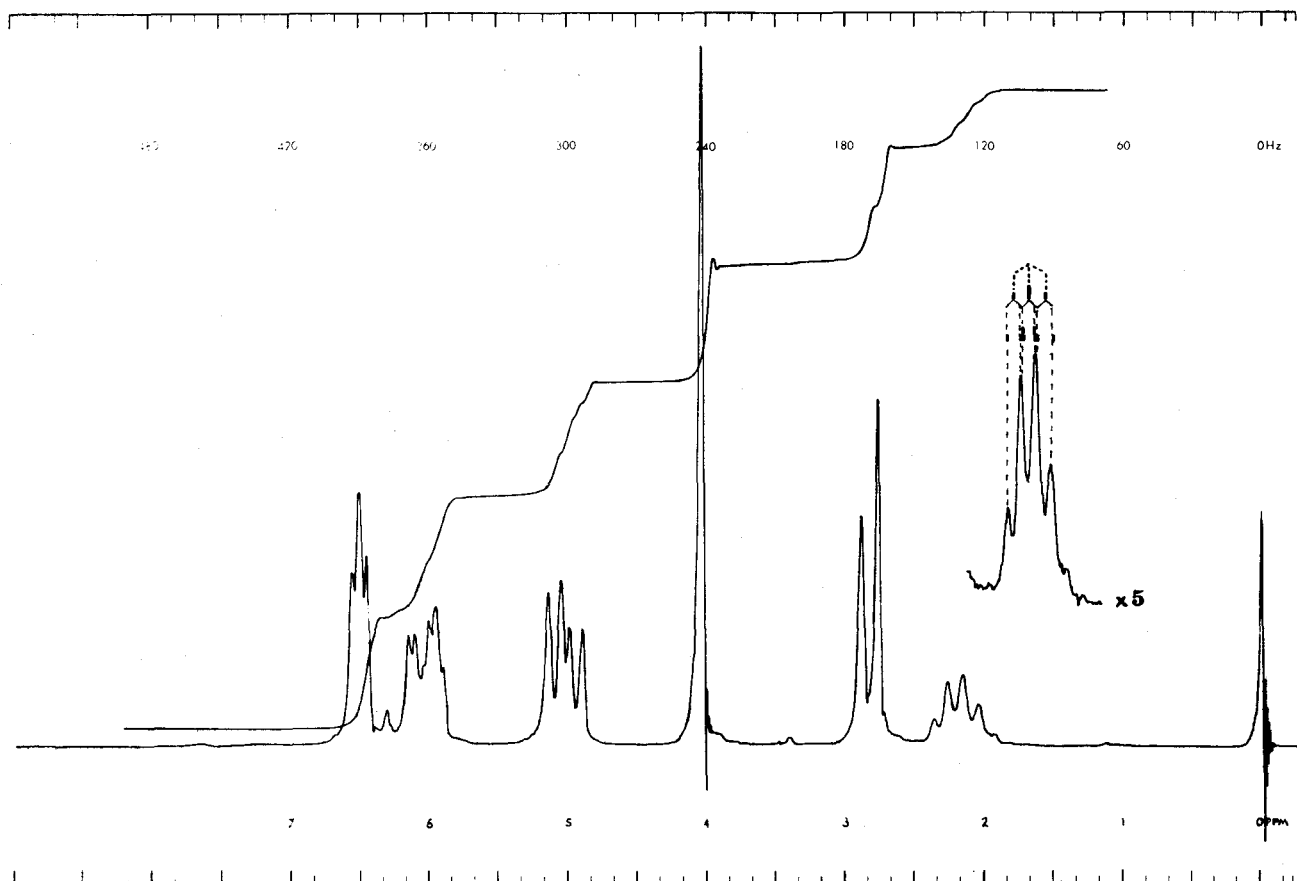
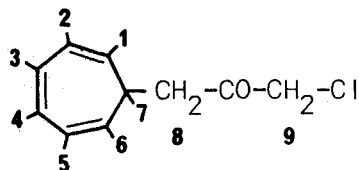


figure 4.3 spectre de RMN de la cycloheptatriényl-7:3-chloro-1 propanone-2

Bicyclo [5,1,0] octadiène-2,4 yl-8 chlorométhylcétone

liquide incolore : $E_{b_{0,5}} = 82 - 85^\circ$

$n_D^{20} = 1,5524$

Rendement: 66% par rapport au chlorure d'acide.

Analyse : $C_{10} H_{11} O Cl$

	C	H	Cl
calculé % :	65,75	6,07	19,40

trouvé % :	65,68	6,26	19,18
------------	-------	------	-------

Spectre I.R. : $\nu_{C=O} = 1695$ et 1705 cm^{-1}

Spectre R.M.N. : singulet à $\delta = 4,25$ ppm correspondant à 2 protons H_9 . Le reste du spectre permet de conclure au maintien du squelette bicyclique par comparaison avec le spectre de l'ester méthylique (fig. 3.3 page 31).

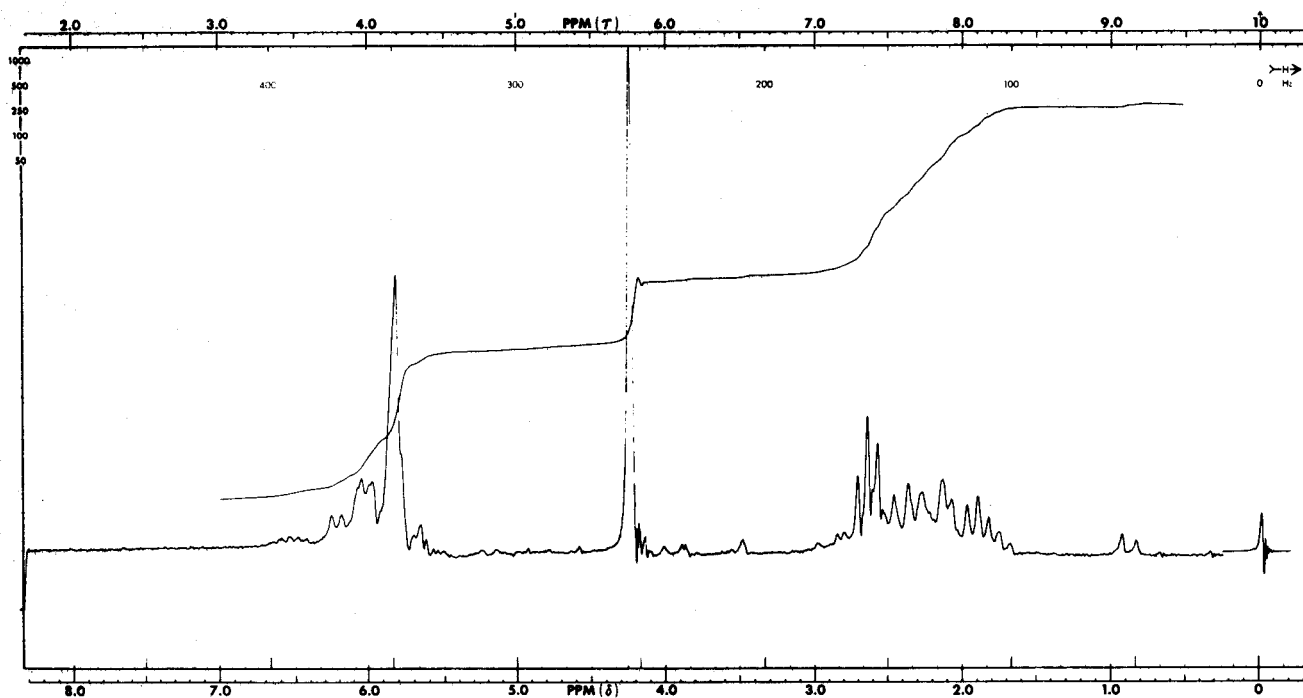
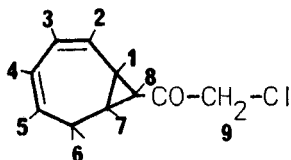


figure 4.4 spectre de RMN de la bicyclo [5,1,0] octadiène-2,4 yl-8 chlorométhylcétone .

(Bicyclo[5,1,0]octadiène-2,4 yl-8)1 éthanol-1

Dans un ballon à tricol muni d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à reflux protégé par une garde à chlorure de calcium, on introduit 100 cm³ d'éther anhydre et 1,2g (0,032 mole) d'hydruure double de lithium et d'aluminium. 4,55g (0,025 mole) de chlorométhylcétone sont additionnés goutte à goutte sous agitation à 0°. Le mélange est ensuite porté à reflux pendant une heure puis laissé sous agitation une nuit à température ambiante et enfin hydrolysé, avec refroidissement dans la glace. Après filtration et lavage du résidu blanc au chloroforme, la phase organique du filtrat est décantée et séchée sur sulfate de sodium. Lorsque le solvant a été évaporé, l'alcool est distillé sous pression réduite; on obtient un liquide visqueux incolore.

$$Eb_{1,5} = 85-87^\circ ; n_D^{20} = 1,5268$$

Rendement : 80 %

Analyse : C₁₀H₁₄O

	C	H
calculé % :	80,07	9,41
trouvé % :	79,66	9,27

Spectre I.R. : $\nu_{OH} = 3330 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. : singulet à $\delta=4,2$ ppm correspondant à 1 proton H₁₁
 multiplet à $\delta=3,3$ ppm correspondant à 1 proton H₉
 doublet à $\delta=1,2$ ppm correspondant à 3 protons H₁₀.

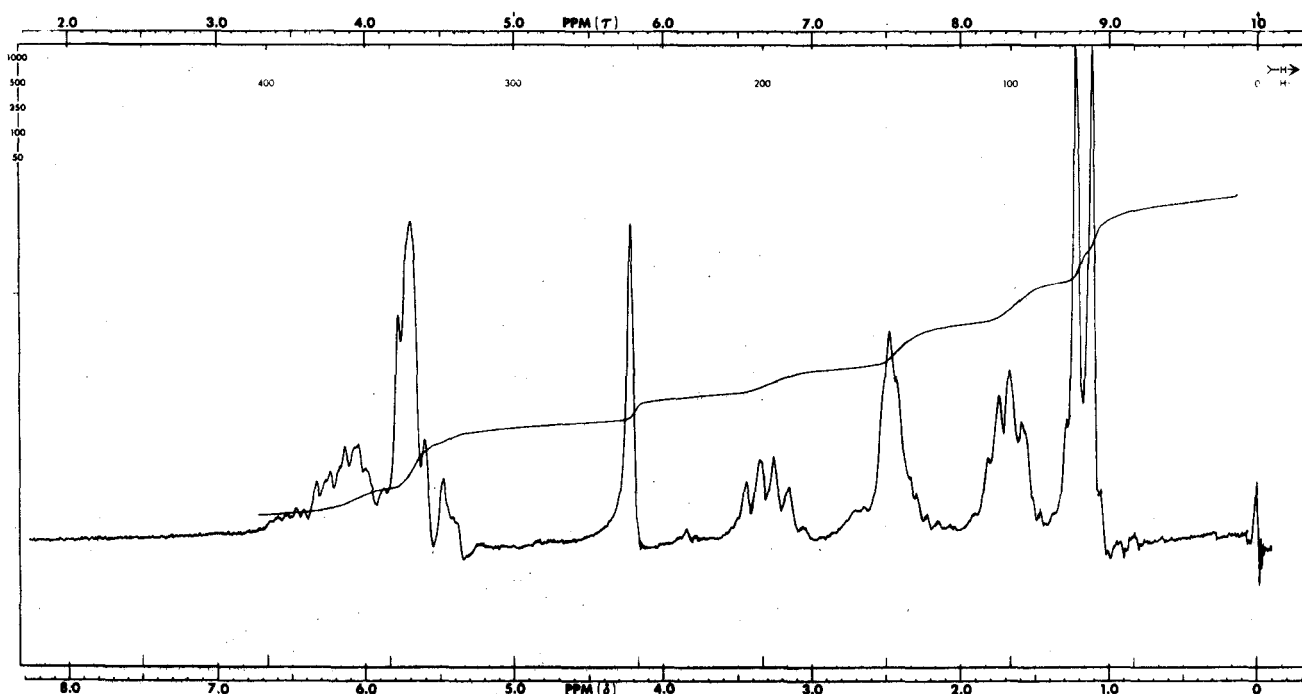
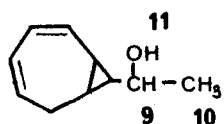
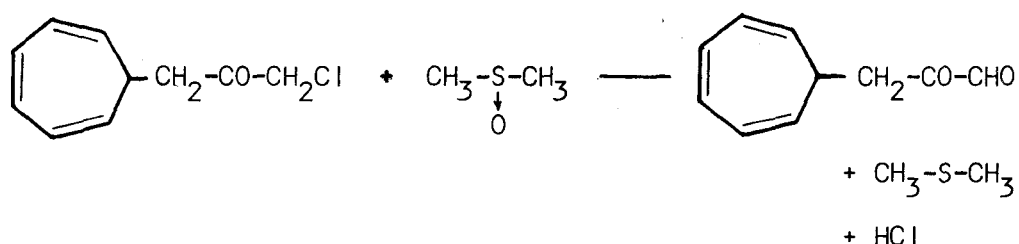


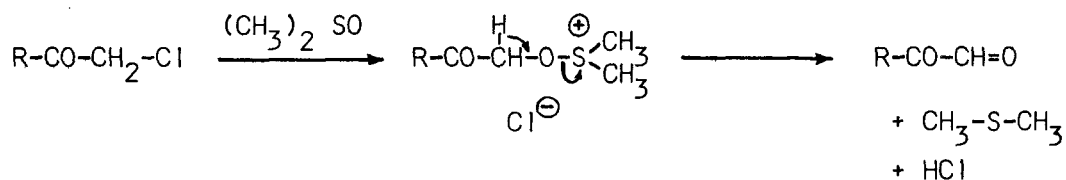
fig. 4.5 spectre de RMN du bicyclo-octadienyl-éthanol .

2 PREPARATION DES GLYOXALS ET LEURS DERIVES

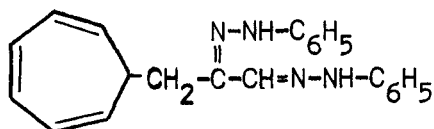
Nous avons retenu deux méthodes pour l'accès aux glyoxals ou à leurs dérivés hydrazoniques. La plus simple est la réaction de KORNBLUM (30); elle consiste en l'oxydation d'une cétone α halogénée par le diméthylsulfoxyde. Dans le cas de la cycloheptatriényl-7acétone α chlorée, nous avons mené la réaction vers 60°, et avons vérifié la formation de sulfure de diméthyle, ce qui semblerait confirmer l'hypothèse émise au sujet du schéma réactionnel (31):



Le mécanisme proposé est le suivant (32):

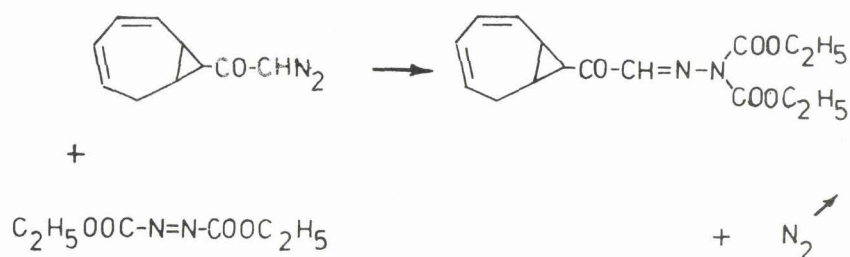


Les glyoxals existant sous forme d'hydrate en équilibre avec la forme aldéhyde, nous avons fait réagir le produit brut obtenu avec la phénylhydrazine afin d'isoler plus commodément la phénylosazone:



Cycloheptatriényl-7:3 propanal-1 one-2, bis phénylhydrazone

En ce qui concerne les dérivés à structure bicyclique, nous n'avons pu isoler de produits de réaction par cette méthode en raison de la polymérisation instantanée. Nous avons remarqué le même phénomène lors de la préparation de la phénylosazone par une autre technique; les diazométhylcétone traitées à chaud dans le toluène par l'azodicarboxylate d'éthyle, donnent un composé du type hydrazone généralement déplacé par la phénylhydrazine en milieu éthanol-acide acétique (33). La dicarboxylate d'éthyle hydrazone n'a pu être purifiée en raison de sa brutale décomposition à chaud; nous l'avons cependant identifiée par son spectre de résonance magnétique nucléaire (fig. 4.6).



Modes opératoires:

Cycloheptatriényl-7:3 propanal-1 one-2, bis phénylhydrazone:

4g de la chlorométhylcétone correspondante sont mis sous agitation dans 20 cm^3 de diméthylsulfoxyde et 5 cm^3 d'eau. On chauffe à 60° pendant deux heures et on distille le sulfure de diméthyle formé progressivement ($Eb_{760} = 37-39^\circ$). La solution devient noire et des résines sont apparues; On filtre à chaud et on dilue par 200 cm^3 d'eau. Après avoir éliminé la phase huileuse surnageante par décantation, la solution reste limpide et d'un jaune d'or. Quelques cm^3 d'acide acétique sont ajoutés à cette solution qu'on chauffe au bain-marie en présence de phénylhydrazine pendant 30 mn. Après refroidissement, on laisse précipiter lentement des cristaux oranges. La bis phénylhydrazone est recristallisée dans le butanol; on obtient des fins cristaux jaune-orangé (décomposition $=136-137^\circ$).

Analyse : $C_{22}H_{22}N_4$

	C	H	N
calculé % :	77,16	6,48	16,36
trouvé % :	76,88	6,46	15,84

(bicyclo [5,1,0]octadiène-2,4) yl-8 : 2 éthanal-1 one-2 N-dicarboxylate d'éthyle hydrazone-1 :

On dissout 7g de diazométhylcétone bicyclique (0,04 mole) dans 40 cm³ de xylène anhydre. On ajoute goutte à goutte 7g (0,04 mole) d'azodicarboxylate d'éthyle ; la réaction commence à froid. Lorsque le dégagement d'azote s'arrête, on chauffe à reflux pendant 15 mn. On recueille après évacuation du solvant sous vide, une huile orangée.

Spectre I.R. : $\nu_{C=O} = 1735 \text{ et } 1750 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. : singulet à $\delta = 7,65 \text{ ppm}$ correspondant à 1 H₉
 quadruplet à $\delta = 4,30 \text{ ppm}$ correspondant à 4 H₁₀
 triplet à $\delta = 1,25 \text{ ppm}$ correspondant à 6 H₁₁

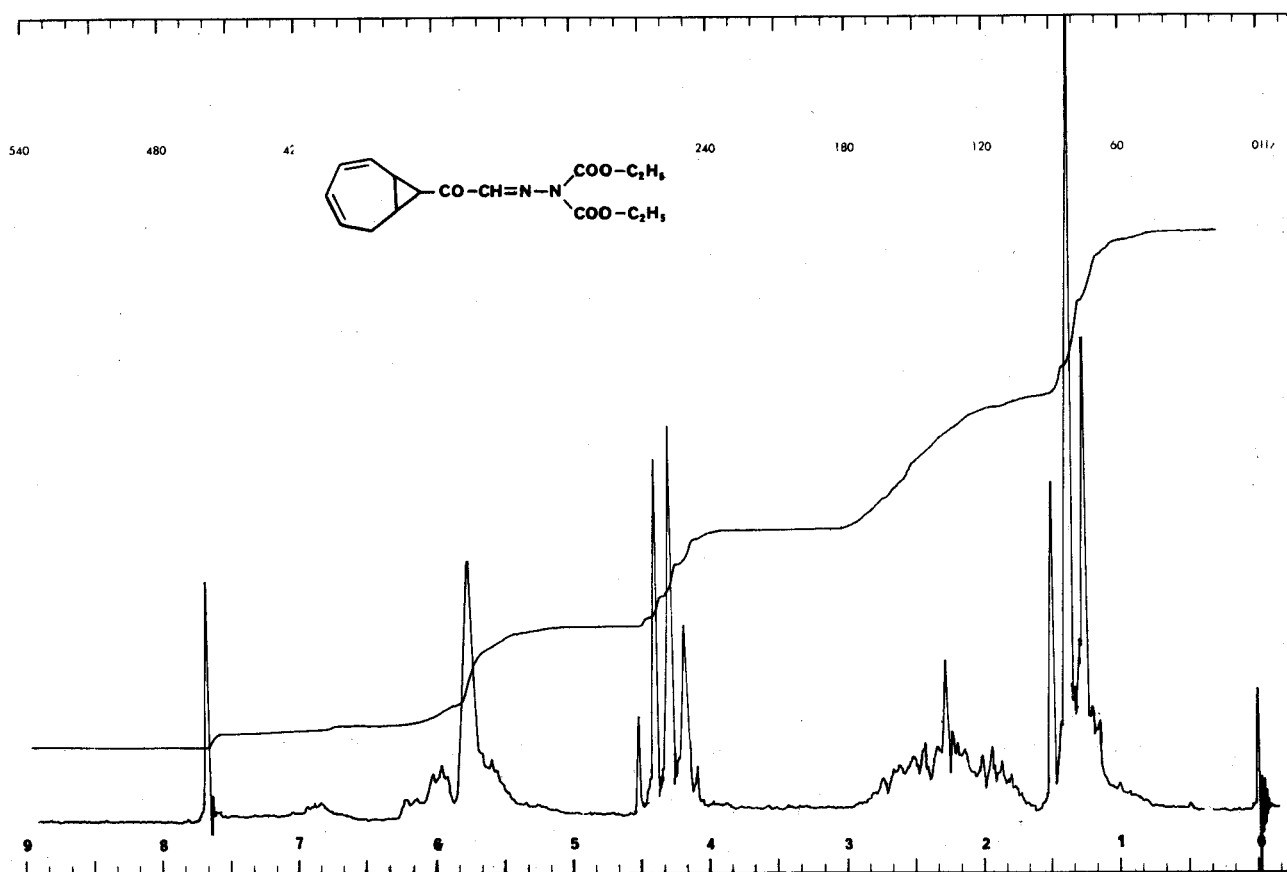
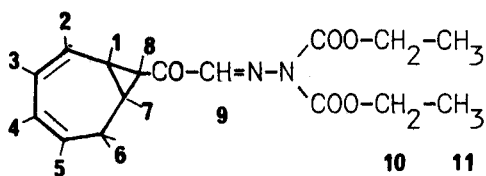


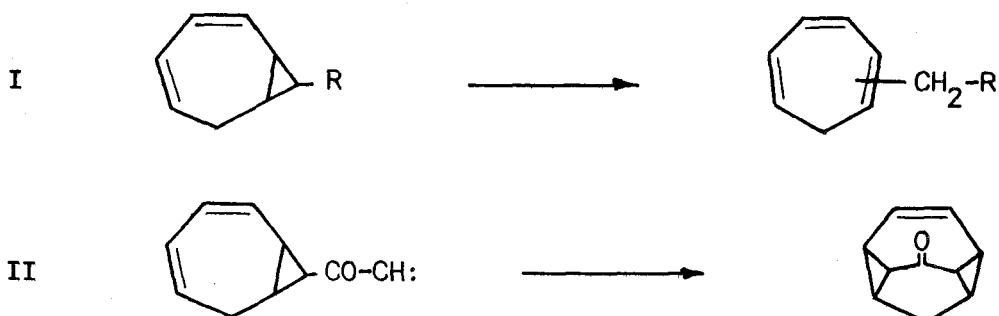
figure 4.6

C. ETUDE DE LA STABILITE DU SQUELETTE BICYCLIQUE

Il était intéressant d'étudier la stabilité encore fort peu connue de la structure bicyclo[5,1,0]octadiène-2,4. La diazométhylcétone correspondante qui se prête à des réactions variées nous a permis de soumettre le squelette bicyclique à différentes conditions expérimentales au cours des réactions suivantes:

- action des acides à chaud.
- dimérisation catalysée.
- transposition de WOLFF par rayonnement ultraviolet.

Nous pouvons nous attendre à deux types de réarrangement : soit l'ouverture du cycle propanique nous ramenant à la structure d'un tropilidène monosubstitué (I), soit une cyclisation intramoléculaire (II) du carbène formé par élimination d'azote en milieu catalytique ou irradié.

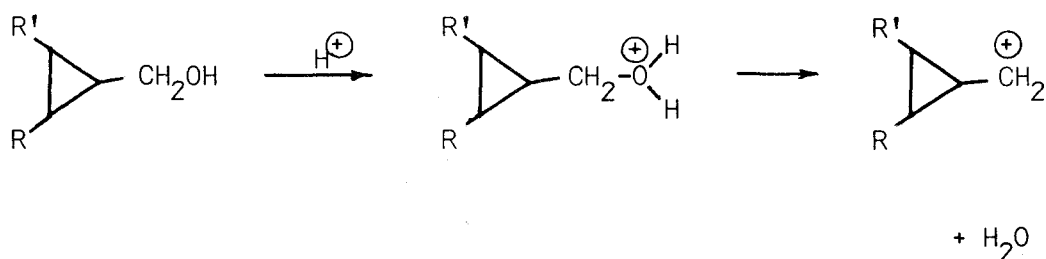


Nous avons observé l'isomérisation en milieu acide (I), mais la cyclisation (II) n'a pas été mise en évidence quoique la cétone cyclique attendue ne présente pas de tensions notables (modèle de DRIEDING).

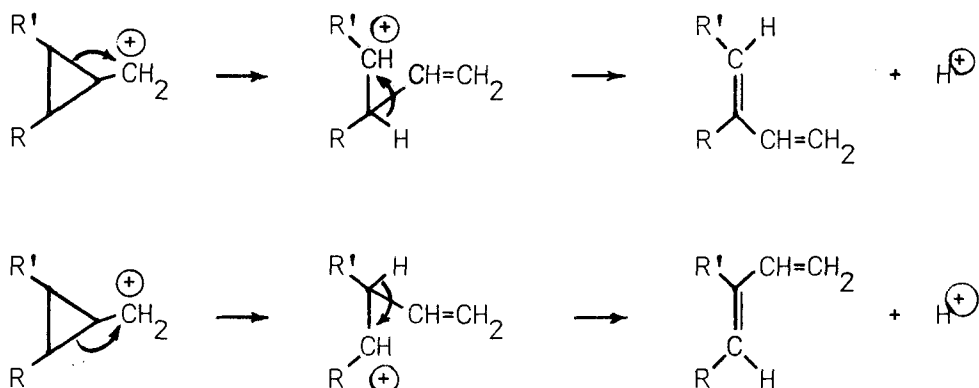
1 OUVERTURE DU CYCLE PROPANIQUE EN MILIEU ACIDE

Les réactions d'ouverture de cycle propanique observées en milieu acide concernent presque exclusivement les cyclopropylcarbinols. Ceux-ci donnent un carbocation dont la transposition conduit à un butadiène d'après le mécanisme suivant (34):

1. Formation du carbocation:



2. Ouverture du cycle propanique qui donne lieu à la formation de deux isomères si les radicaux R et R' sont différents :



L'hypothèse de ROBERTS et CASERIO (35) de formation d'un carbocation délocalisé intermédiaire permet de mieux mettre en évidence la possibilité de formation d'un cyclobutanol en tant que produit secondaire ; le cyclopropylcarbinol donne en effet en milieu acide, du butadiène et du cyclobutanol : (figure 4.7)

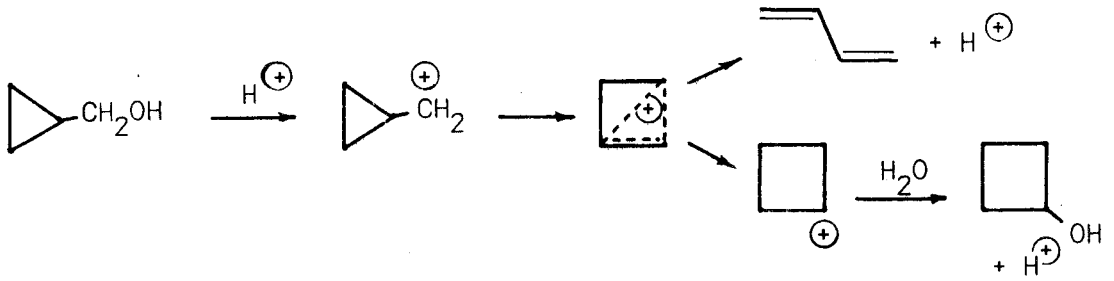


fig. 4.7 hypothèse de ROBERTS et CASERIO .

La proportion des dérivés formés dépend uniquement de la stabilité des carbocations intermédiaires. C'est ainsi que la déshydratation du bicyclo (5,1,0) octadiène-2,4 yl-8 carbinol donne 60 % de vinyl-1 tropilidène et 40 % de vinyl-2 tropilidène (32) suivant le schéma ci-après :

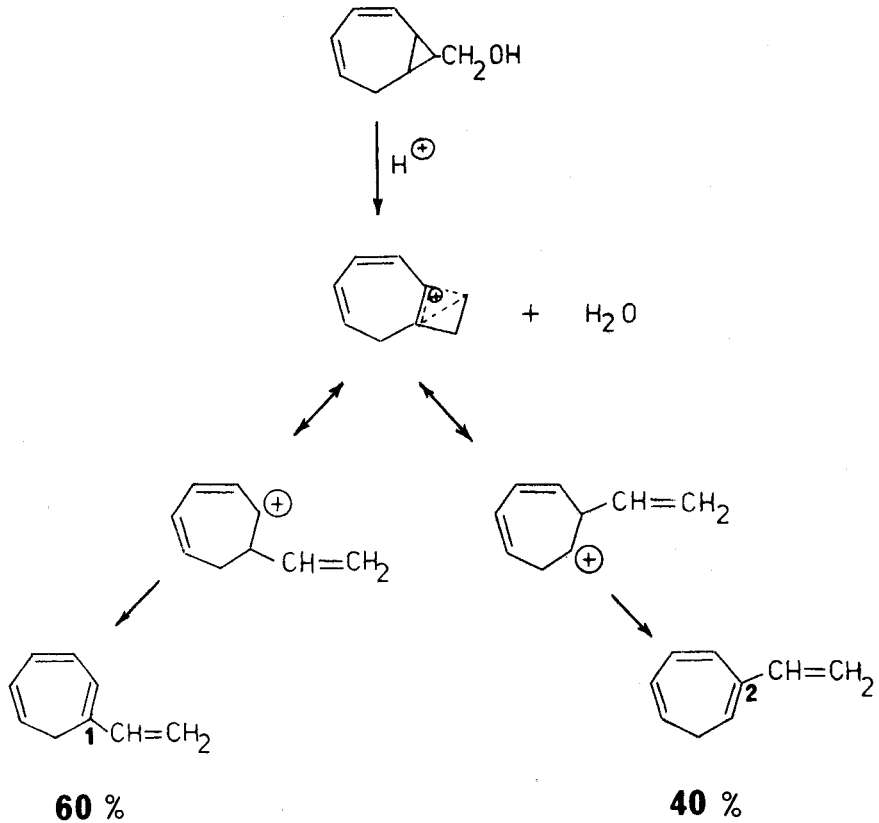


fig 4.8 formation de vinyl - tropilidène

La transposition que nous avons nous-même étudiée concerne non pas un cyclopropylcarbinol, mais une cyclopropylcétone. Il est donc probable que le carbocation formé lors de l'énolisation en milieu acide se transpose rapidement par un mécanisme du même type en un dérivé à structure cycloheptatriénique.

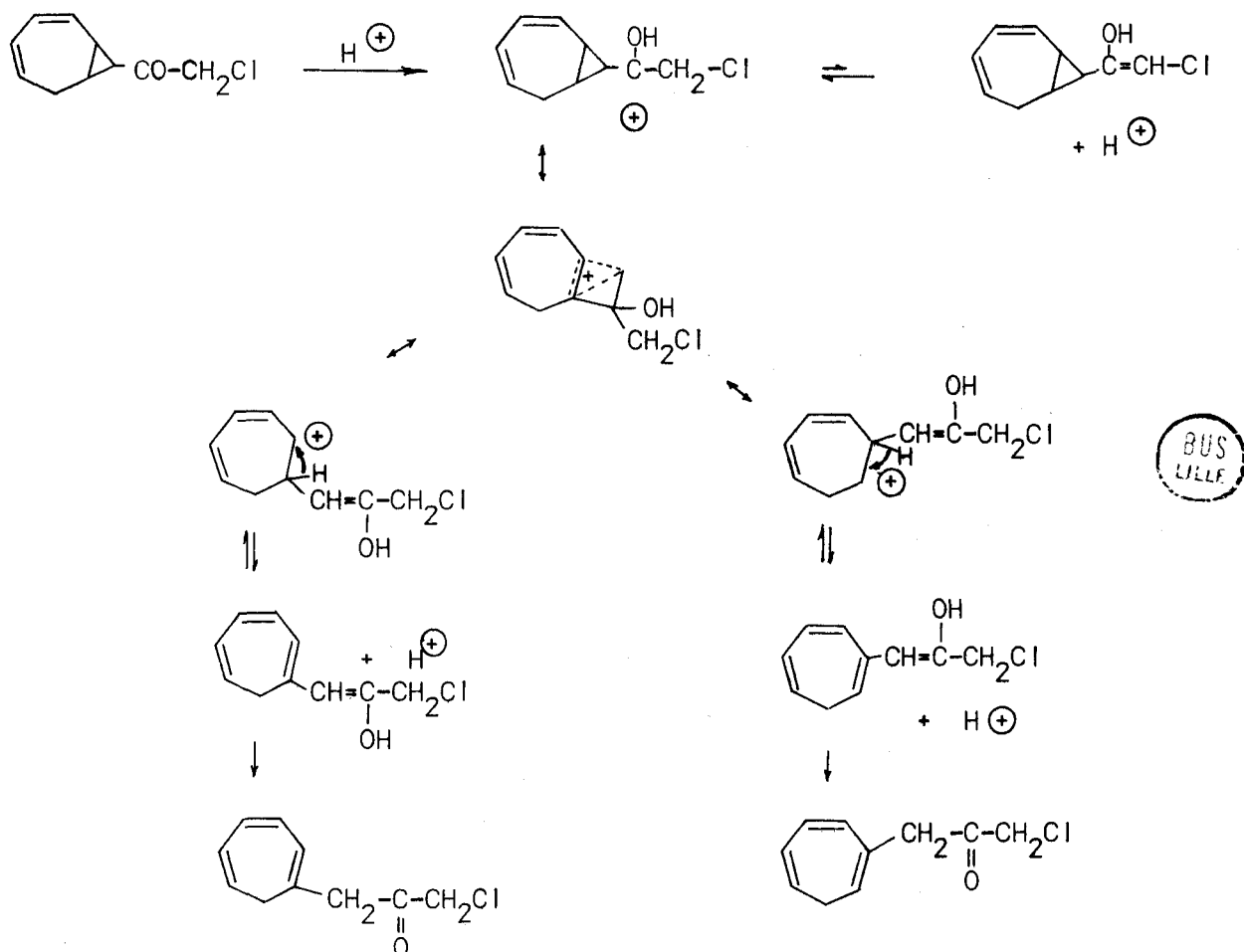


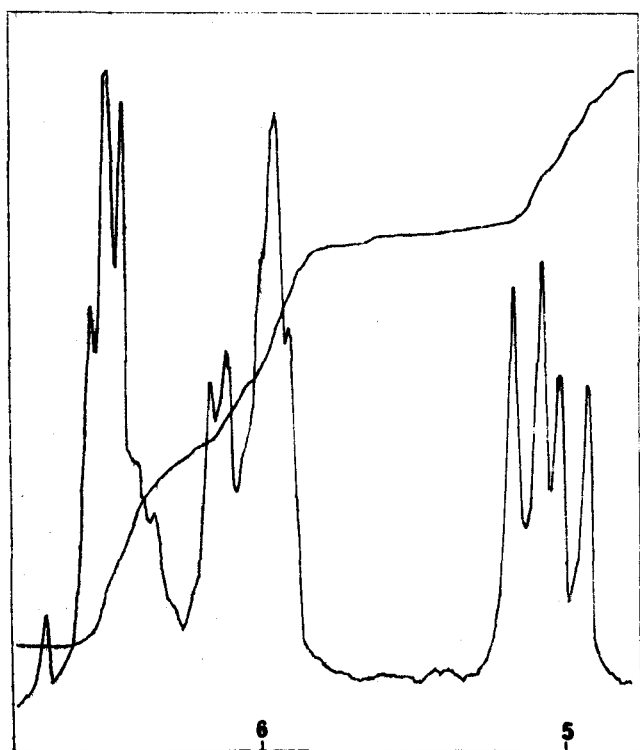
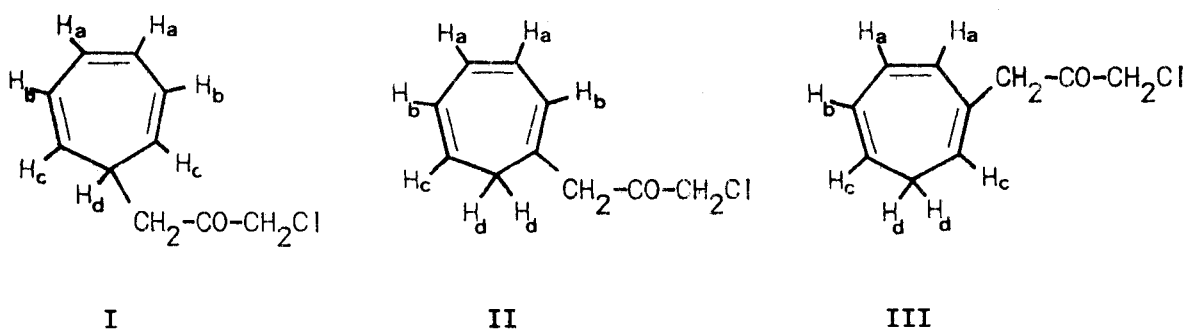
fig. 4.9 isomérisation de la bicyclo-octadiényl chlorométhyl cétone

A 100° en présence d'acide chlorhydrique ou sulfurique concentré, l'ouverture du cycle propanique est totale, alors qu'à 70° , il subsiste dans le mélange environ 40 % de produit non dégradé, pourcentage déterminé grâce à la possibilité de séparer en chromatographie en phase gazeuse les produits dégradés des produits à squelette bicyclique. La séparation des deux isomères à cycle propanique ouvert n'a pas été possible par distillation.

La résonance magnétique nucléaire permet cependant une évaluation approchée des pourcentages relatifs à chacun d'entre eux.

Résonance magnétique nucléaire

Nous constatons la similitude entre les spectres de R.M.N. des isomères I et du mélange des isomères II et III. L'apparition des trois massifs relatifs aux protons vinyliques du cycle heptatriénique des isomères II et III donne à la région du spectre comprise entre $\delta = 4,8$ et $6,8$ ppm une allure (figure 4.10) comparable au spectre de l'isomère I. (figure 4.3).



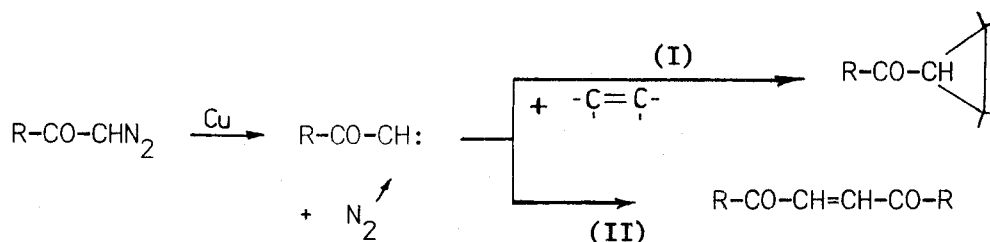
Dans chaque cas, les protons H_a se caractérisent par un massif à 6,5 ppm (intégration correspondant à 2 protons) ; les massifs à $\delta = 6$ et $\delta = 5$ ppm correspondent aux trois autres protons vinyliques H_b et H_c . L'intégration du massif à $\delta = 6$ ppm correspondrait à 1,66 proton ; celle du massif à $\delta = 5$ ppm à 1,33 proton. Nous en déduisons une évaluation approximative des pourcentages :

- 66 % de l'isomère II
- 33 % de l'isomère III

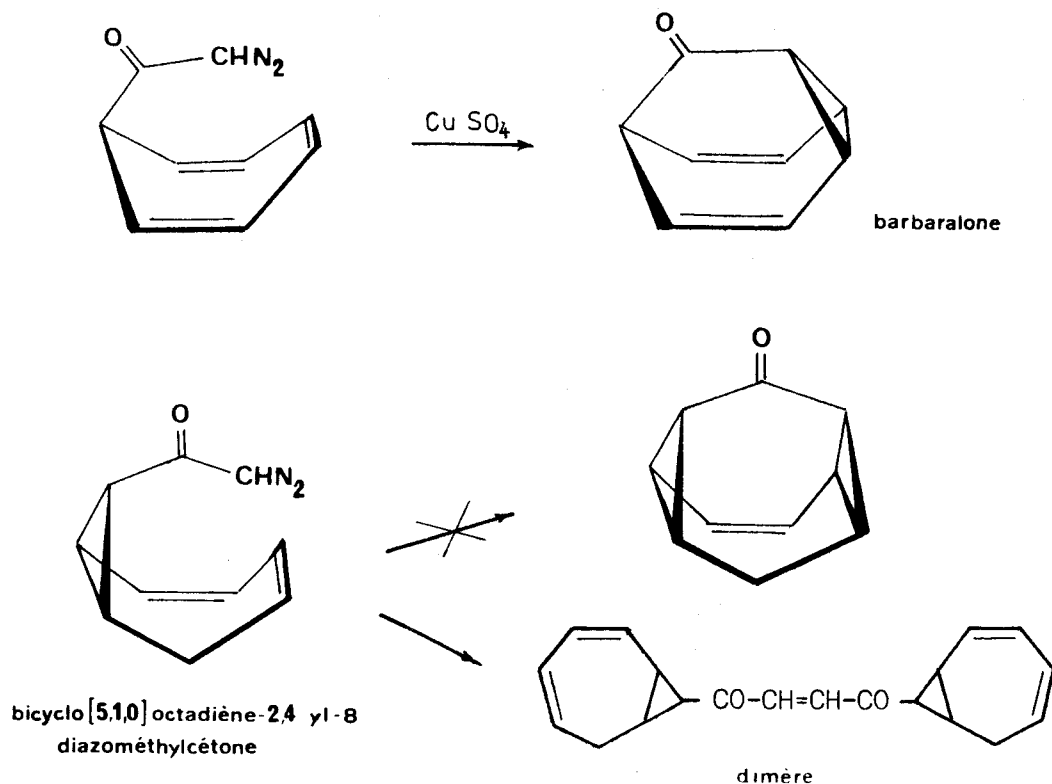
fig. 4.10 spectre de RMN des isomères II et III

2 REACTION CATALYTIQUE

Les diazocétones sont génératrices de carbènes en présence de différents catalyseurs. Les additions de carbènes α cétoniques sur les liaisons éthyléniques se font notamment en présence de cuivre, de sulfate cuivrique ou de bromure cuivreux (25,37,38), suivant le mécanisme (I). Dans ces conditions, on peut généralement mettre en évidence la réaction de dimérisation (II).



Nous avons constaté la réaction II en présence de sulfate de cuivre, mais une cyclisation intramoléculaire n'a pas été mise en évidence. Nous pouvions en effet nous attendre à une addition du carbène formé sur la double liaison en 4, addition du même type que celle observée lors de la synthèse de la barbaralone (oxo-9 tricyclo[3,3,1,0]nonadiène-2,7) (25).



En fait, nous pouvons nous attendre à cette stabilité du squelette bicyclique en raison de la position exo du substituant sur le cycle propanique. KIRMSE (13) estime à 5 le rapport $\frac{\text{exo}}{\text{endo}}$. Les valeurs des constantes de couplage $J_{\alpha,\gamma}$ et $J_{\alpha,\beta}$ semblent d'ailleurs confirmer la prédominance de la structure exo (26) selon la figure 4.11.

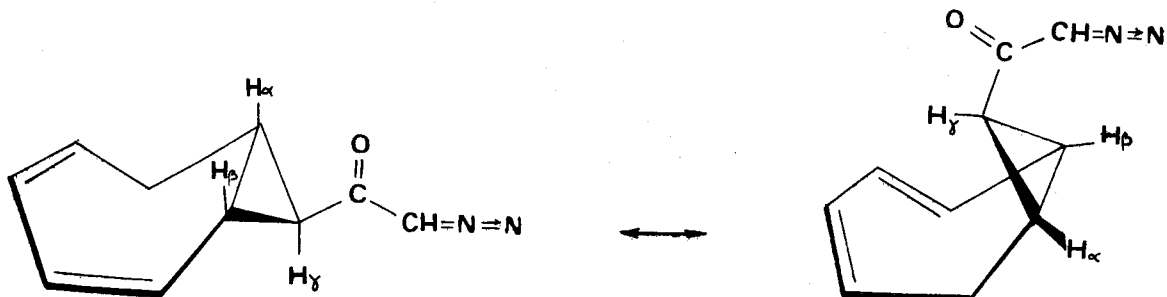


figure 4.11

L'absence de cyclisation intramoléculaire en présence de catalyseur semble donc constituer une preuve chimique de cette hypothèse.

La réaction de dimérisation a été réalisée selon le procédé de GRUNDMANN (39) dans un solvant inerte comme l'hexane en présence de sulfate de cuivre ou de bromure cuivreux. La diazométhylcétone est utilisée sans purification préalable. La chlorométhylcétone qu'elle contient (entre 5 et 15 %) sera éliminée ensuite par passage des produits de la réaction sur colonne de gel de silice.

Mode opératoire :

Une solution de 5g de (bicyclo[5,1,0]octadiène-2,4)yl-8 diazométhylcétone dans 250 cm³ d'hexane est mise en présence de 1 g de sulfate de cuivre anhydre sous agitation énergique, la suspension est chauffée à 60° sous réfrigérant à reflux jusqu'à la fin du dégagement d'azote. (Une prise d'essai permet de mettre en évidence par spectrophotométrie

infra-rouge la disparition de la bande $\text{CH=N}\cdot\text{N}$ des diazocétone à 2100 cm^{-1}). La réaction est terminée au bout de vingt heures. Le solvant est alors chassé et le résidu huileux orange foncé est chromatographié sur colonne de gel de silice en utilisant un éluant composé de 95 % de cyclohexane et 5 % d'acétate d'éthyle. La fraction de tête est concentrée à chaud. La dicétone cristallise lentement par refroidissement en fines aiguilles jaunes.

$$F = 95-96^\circ$$

Spectre I.R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1650\text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. : =C-CO- $\delta=7,0\text{ ppm}$
 H

<u>Analyse</u> : $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$	C	H
calculé % :	82,18	6,89
trouvé % :	82,08	6,95

3 TRANSPOSITION DE WOLFF *

Les carbènes α cétoniques formés par décomposition des diazométhylcétone ont la propriété de se transposer généralement en présence d'oxyde d'argent. Cette transposition est un moyen d'accès à des acides dont la chaîne carbonée a été allongée de un carbone ; elle intervient dans la préparation de certaines hormones et notamment de l'équilénine. La transposition de WOLFF en présence d'oxyde d'argent et de méthanol (40) conduit à l'ester méthylique de l'acide transposé mais donne de médiocres rendements dans notre cas (26). Par contre, la transposition se produit aisément par irradiation en ultraviolet, sans altérer la structure bicyclique.

* L'irradiation à 2537 \AA a été réalisée dans le service de chimie générale de Villeneuve d'Ascq (Professeur A. Lablache-Combiere).

Le carbène formé par initiation photochimique se transpose en un cétène. En présence d'eau, on peut donc obtenir directement l'acide transposé selon le mécanisme suivant:

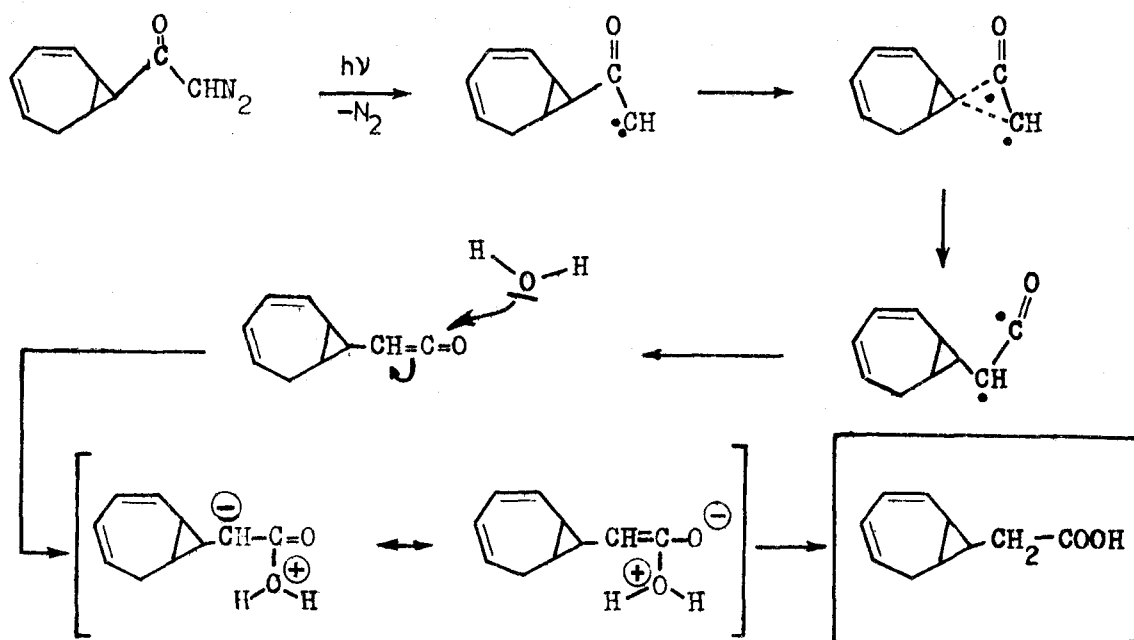
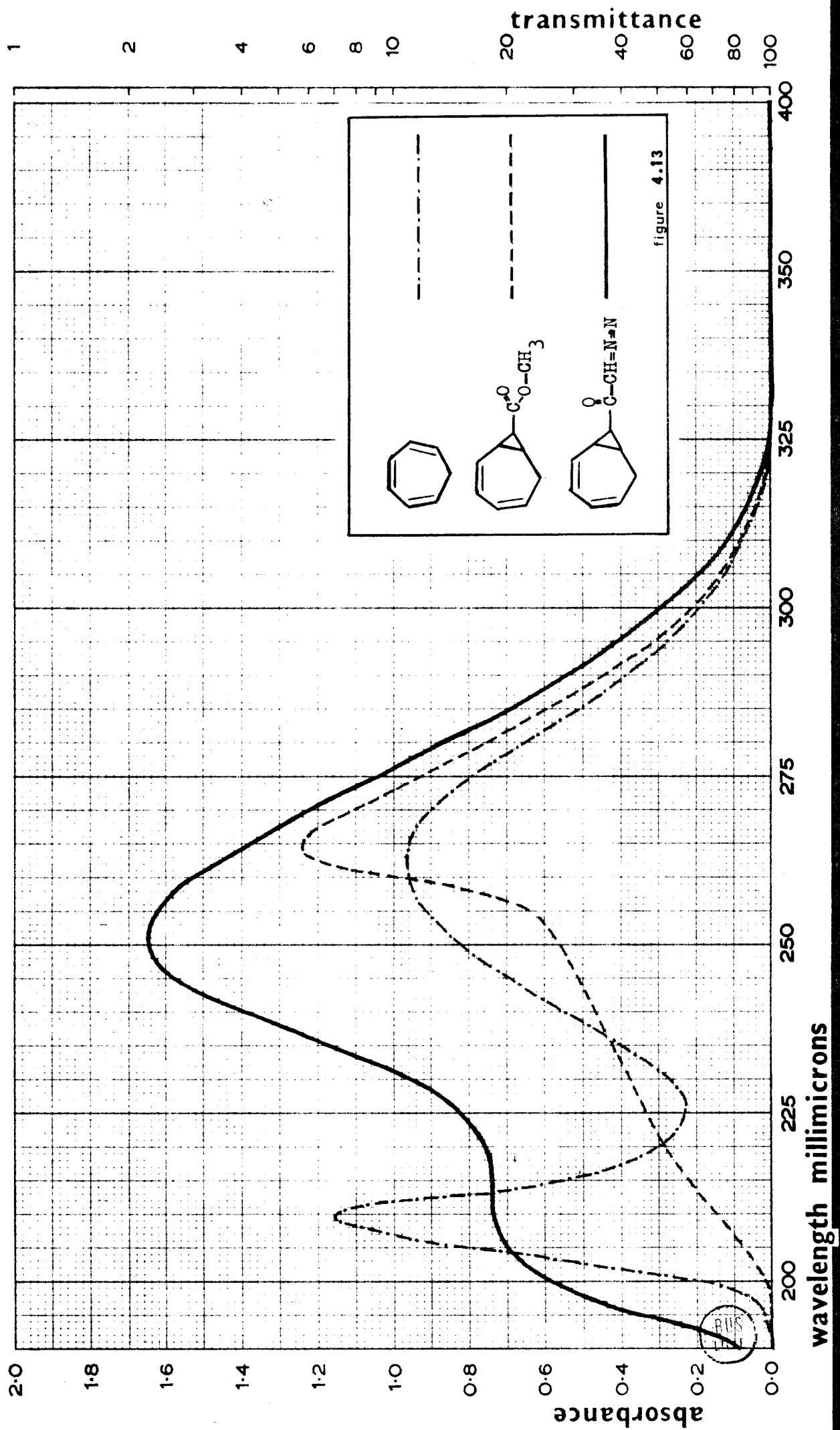


figure 4.12 préparation de l'acide bicyclo-octadiényl acétique par transposition de WOLFF.

Afin de connaître la zone d'absorption maximale, nous nous sommes livré à une étude en spectroscopie ultra-violette ; aussi décrivons-nous ces résultats avant d'exposer la partie expérimentale et la description des produits obtenus.

a. spectrophotométrie ultra-violette de la diazométhylcétone:

Nous avons inscrit dans le tableau 10 les résultats de l'étude en spectrophotométrie ultra-violette. La comparaison avec les absorptions du tropilidène et d'un ester à structure bicyclique permet de situer à 252 nm (fig. 4.13) l'absorption caractéristique (41) du chromophore $-CO-CH=N=N$.




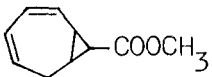
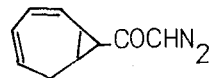
	λ max. (nm)	densité optique	concentration de l'échantillon (mole/1000 cm ³)	absorption molaire max. au maximum d'absorption ϵ_{max}
	210	1,16	$2,70 \cdot 10^{-4}$	4300
	262	0,98	"	3600
	264	1,24	$6,90 \cdot 10^{-4}$	1750
	252	1,66	$1,00 \cdot 10^{-4}$	16 600

Tableau 10 . Comparaison des absorptions molaires maxima de la diazo-méthylcétone , de l'ester méthylique bicyclique et du tropilidène.

b. préparation de l'acide (bicyclo [5,1,0] octadiène-2,4)yl-8 acétique :

Nous avons irradié la diazométhylcétone de deux façons différentes qui nous ont donné des résultats non équivalents :

- d'une part, au moyen d'une lampe à immersion mercure haute pression à spectre continu.

- d'autre part, au moyen d'une batterie de lampes à 2537 Å. Dans le premier cas, la réaction se fait lentement avec un rendement médiocre et donne lieu à une réaction secondaire parasite. En effet, nous isolons une quantité non négligeable du dimère décrit dans le paragraphe précédent. Par contre, la seconde méthode opératoire donne un résultat satisfaisant.

Compte-tenu du pourcentage de diazocétone n'ayant pas réagi et qui est sensiblement équivalent dans les deux cas, le bilan des deux réactions est le suivant:

40 % d'acide transposé dans le premier cas,

74 % dans le second, comme l'indique la figure 4.14 .

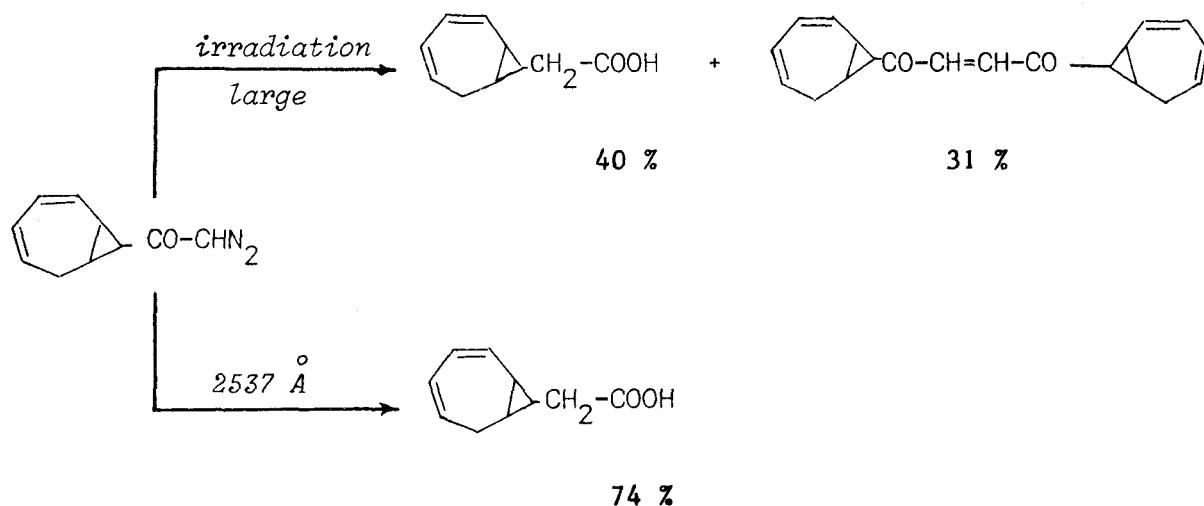


figure 4.14 bilan de la transposition de WOLFF

Mode opératoire : acide (bicyclo 5,1,0 octadiène-2,4)yl-8 acétique

Les procédés expérimentaux sont décrits par CAVA (43).

1. Lampe utilisée: à immersion HANAU haute pression à spectre complet du mercure:

Un mélange de 17,4g (0,1 mole) de diazocétone , 2 L de tétrahydrofurane , 500 cm³ d'eau et 20g de bicarbonate de sodium est exposé au rayonnement ultra-violet sous azote à 50°. Le dégagement d'azote provoqué par la décomposition de la diazocétone se prolonge pendant 5 jours. La solution prend une teinte rouge-orangée. La gaine de quartz protégeant la lampe à immersion a été lavée plusieurs fois pendant la réaction pour la débarrasser des polymères qui se forment sur ses parois.

Le solvant est ensuite évaporé et le résidu repris par de l'eau. Le dimère formé est extrait à l'éther et distillé sous vide ($E_{b_{0,05}} = 108-110^\circ$); il cristallise lentement à froid ($F = 98^\circ$). Rendement : 31 %.

La phase aqueuse est acidifiée. L'acide précipite sous la forme d'une huile qui est extraite à l'éther. La phase organique ainsi obtenue est séchée sur sulfate de sodium , et l'éther est ensuite chassé. Par distillation sous vide poussé, on obtient 6g d'acide sous forme d'un liquide incolore visqueux.

Rendement : 40 % .

2. Réacteur préparatif muni de 8 lampes Rayonet type RS monochromatique à 2537 Å de 120 W chacune :

Le mode opératoire est le même que précédemment, mais le temps de réaction est réduit à 36 heures; La phase aqueuse est acidifiée, on extrait l'acide bicyclo-octadiényl acétique par l'éther, puis on sèche et on évapore le solvant comme précédemment. L'acide est ensuite distillé sous vide poussé.

Rendement : 74 %

$E_{b,1,1} = 124^\circ$

$n_D^{22} = 1,5163$

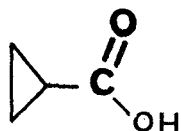
analyse : $C_{10}H_{12}O_2$

	C	H
calculé % :	73,14	7,37
trouvé % :	72,64	7,39

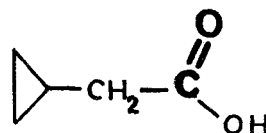
étude spectrométrique infra-rouge : la spectroscopie infra-rouge ne constitue pas une preuve formelle de conservation du squelette bicyclique. Il nous est cependant donné de constater une grande similitude entre les spectres de l'acide initial (R-COOH) et son homologue supérieur (R-CH₂-COOH) représentés sur la figure 4.15.

- nous remarquons en effet, comme dans tous nos composés bicycliques, la faiblesse d'intensité des bandes de vibration de déformation en dehors du plan des liaisons C-H éthyliques à 705 et 770 cm⁻¹.

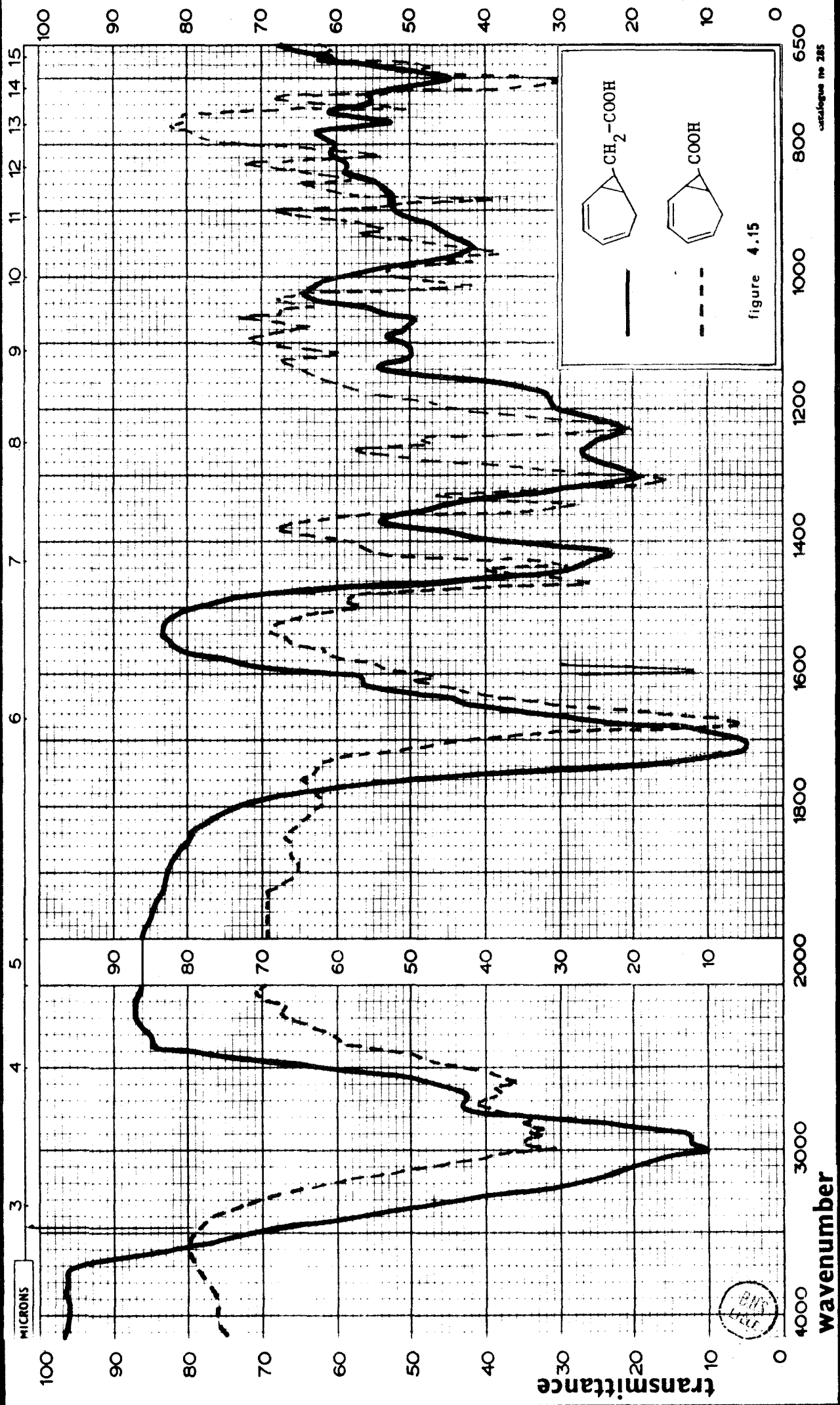
- l'absorption due à la vibration de valence carbonyle est quant à elle, considérablement déplacée vers les forts nombres d'ondes: 1715 cm⁻¹, alors qu'elle se présente à 1680 cm⁻¹ quand le cycle propanique est directement attaché au groupement C=O (42).



1680 cm⁻¹



1715 cm⁻¹



résonance magnétique nucléaire :

Outre le massif à $\delta = 6,3 - 5,5$ ppm , correspondant aux quatre hydrogènes vinyliques d'un système conjugué , nous retrouvons :

- un multiplet à $\delta = 2,50$ ppm correspondant à 2 protons H_6
- un doublet à $\delta = 2,25$ ppm correspondant à 2 protons H_9
- un multiplet à $\delta = 1,65$ ppm correspondant à 2 protons H_1 et H_7
- un multiplet à $\delta = 0,95$ ppm correspondant à 1 proton H_8
- un singulet à $\delta = 12,04$ ppm correspondant à 1 proton H_{10} .

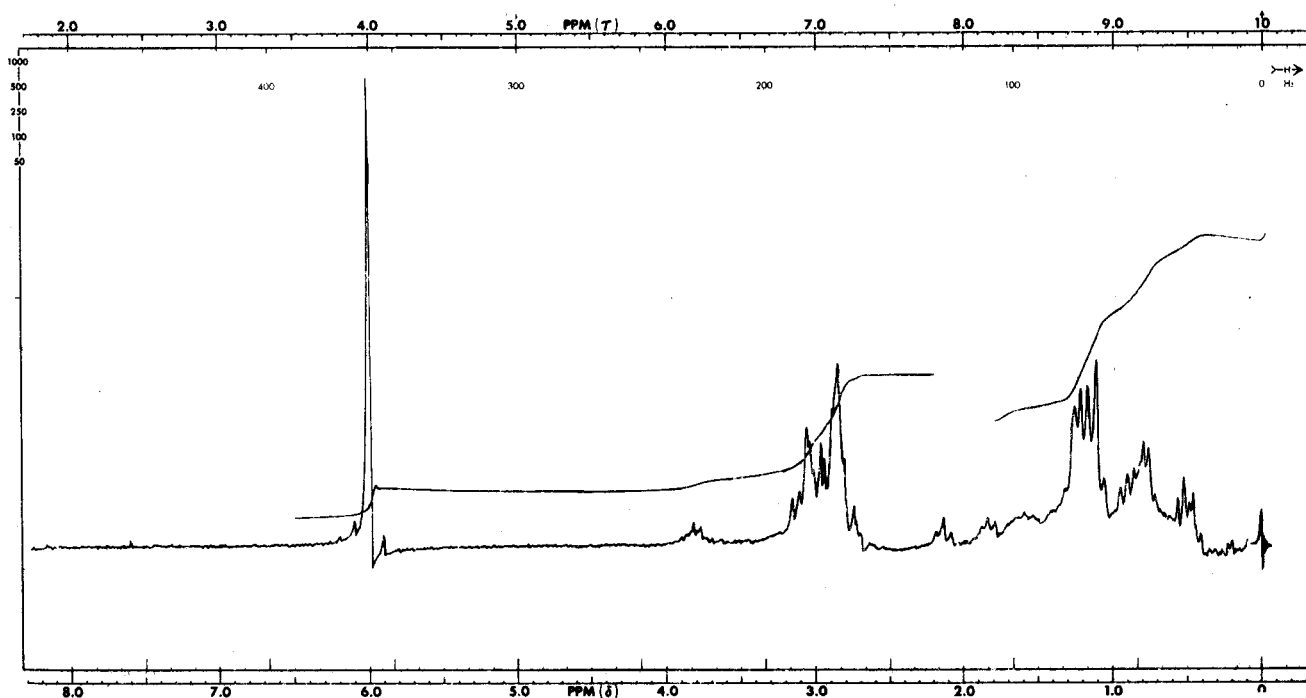
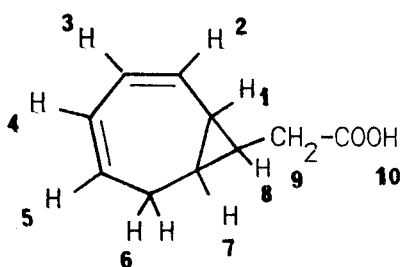
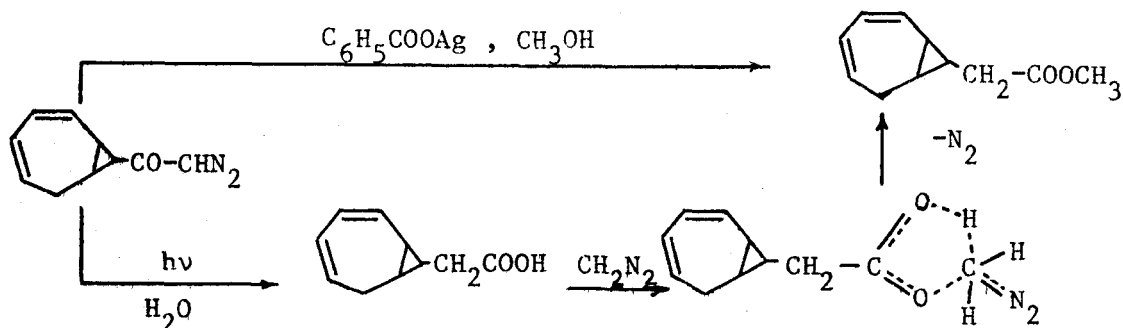


figure 4.16 spectre de R.M.N. de l'acide bicyclo-octadiényl acétique

c. passage à l'ester méthylique :

L'acide bicyclo-octadiènyl acétique décrit précédemment a été estérifié par le diazométhane, selon le procédé décrit (44). On obtient l'ester méthylique d'ailleurs obtenu par transposition de Wolff en présence de benzoate d'argent et de méthanol (26).



En effet, la comparaison des caractéristiques des produits obtenus par chacune des deux méthodes, des spectres infra-rouge et en résonance magnétique nucléaire, ne laisse aucun doute quant à l'identité de structure des deux esters et confirme la stabilité du squelette bicyclique en présence d'irradiation ultra-violette.

Mode opératoire :

Une solution étherée de diazométhane est ajoutée goutte à goutte à une solution étherée de 5g d'acide (0,03 mole) jusqu'à persistance de la coloration jaune d'or du diazométhane. L'excès de ce réactif est détruit par l'acide acétique, puis le solvant est évaporé. L'ester est distillé sous vide.

Rendement : 95 %

Eb_{0,15} = 61 - 62°

n_D²⁰ = 1,5076

Analyse : C₁₀H₁₄O₂

	C	H
calculé % :	74,23	7,93
trouvé % :	73,99	8,16

Spectre I.R.

v_{C=O} = 1735 cm⁻¹

spectre R.M.N.

- un singulet à $\delta = 3,65$ ppm correspondant à 3 protons H_{10}
- un multiplet à $\delta = 5,9$ ppm correspondant aux 4 protons vinyliques $H_2, H_3, H_4,$ et H_5

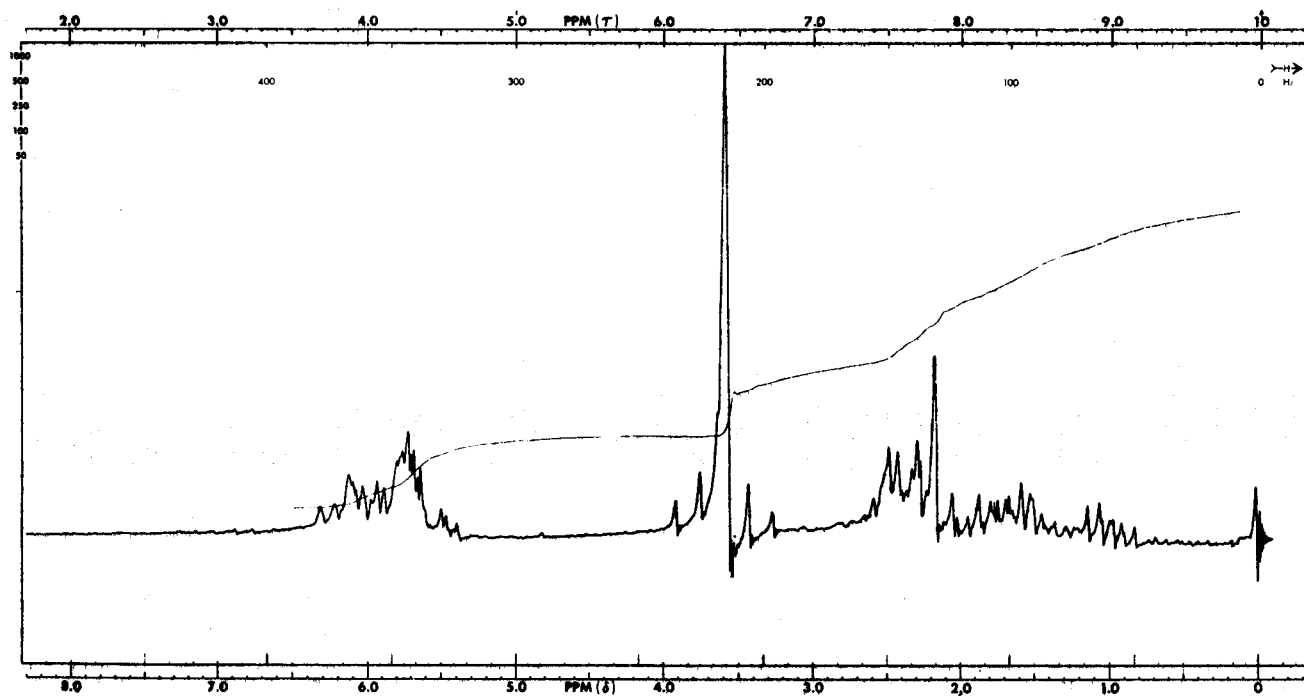
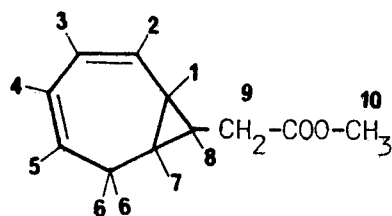


figure 4.17 spectre de R.M.N. de l'ester méthylique

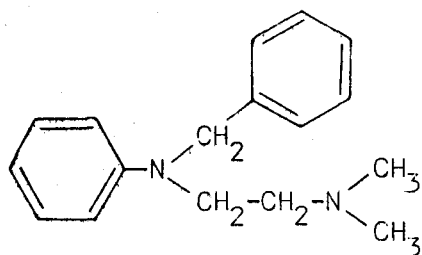
Chapitre V

Préparation et dégradation de la

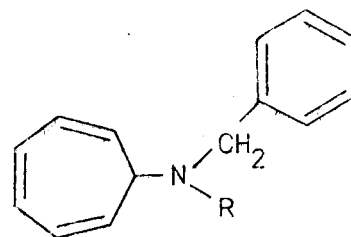
N-trotyl benzylamine

A. INTRODUCTION

Avec la synthèse de dérivés de la tropyamine nous aborderons une famille de composés qui peuvent être rapprochés de l'Antergan (N-diméthylaminoéthyl N-benzylamine). On peut en espérer, en raison de la similitude de structure, des propriétés antihistaminiques, ce qui a guidé nos recherches en ce sens.



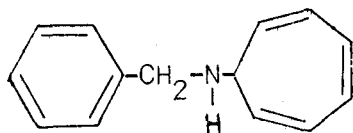
Antergan



dérivés de la tropyamine

Les dérivés de la tropyamine peuvent être préparés de différentes façons. La cycloheptatriénylamine n'a pas été isolée jusqu'ici. Seules sont connues la ditropyamine et la tropyamine (45) ainsi que la N-diméthyltropyamine dont la stabilité est particulièrement faible.

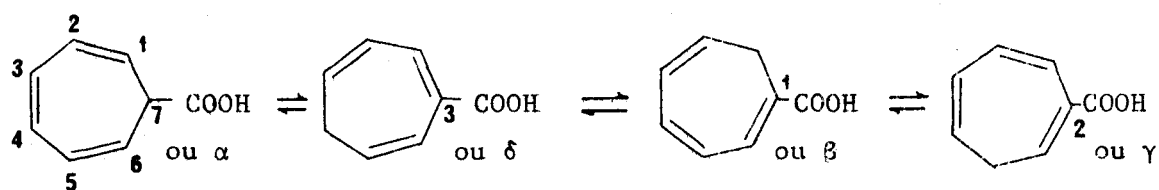
Pour notre part, nous avons préparé la N-tropyl benzylamine dont nous avons remarqué l'instabilité à nos dépens.



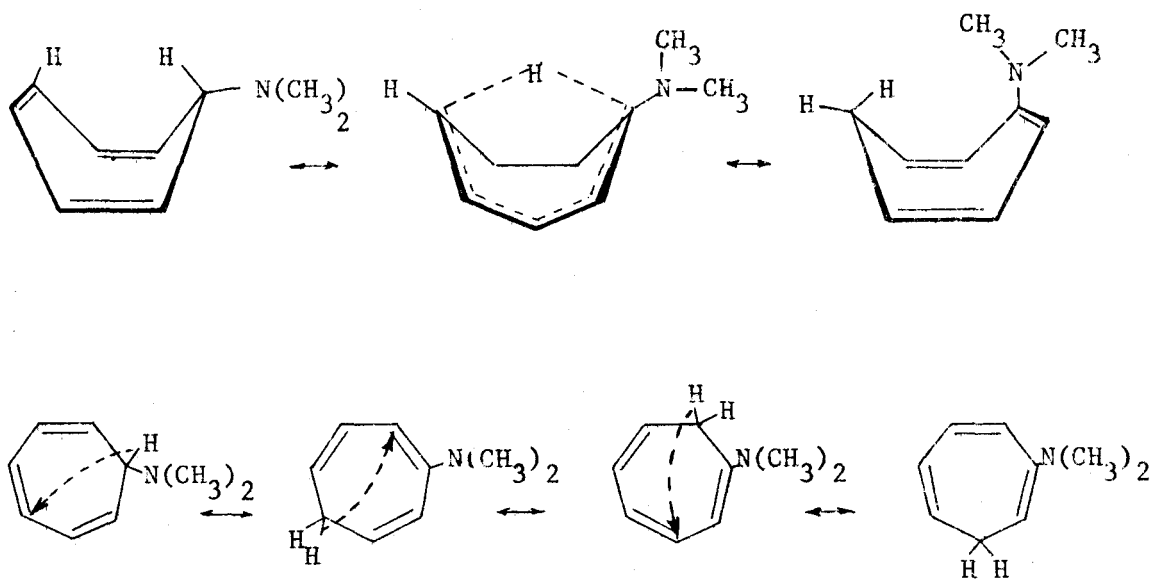
N-tropylbenzylamine

1 INSTABILITE DE DERIVES DU TROPILIDENE

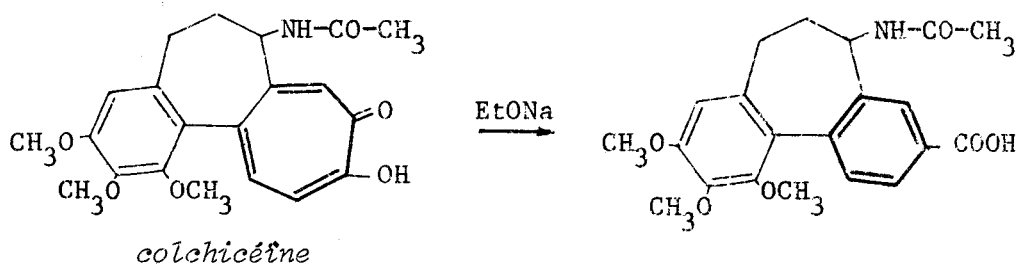
La N-tropylbenzylamine présente l'instabilité de tous les dérivés substitués du tropilidène dont le groupement fonctionnel se trouve directement greffé sur le cycle. Les "acides de Büchner" (46,47), ou acides cycloheptatriényl carboxyliques α , β , γ et δ ne peuvent être obtenus séparément en raison de l'équilibre existant entre les quatre formes:



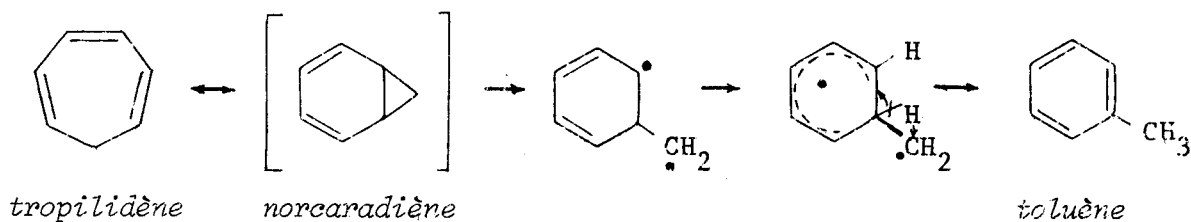
Cet équilibre entre quatre isomères a été également observé par A. BORG (48) dans le cas de la N-diméthyl tropylamine. L'hypothèse qu'il proposa (49) est une isomérisation par migration transannulaire d'hydrogène :



La régression de cycle a aussi été observée depuis fort longtemps notamment dans certains produits naturels et pour des dérivés de la colchicine. Nous avons vu dans les généralités que la colchicine subissait la transposition benzilique (50) :

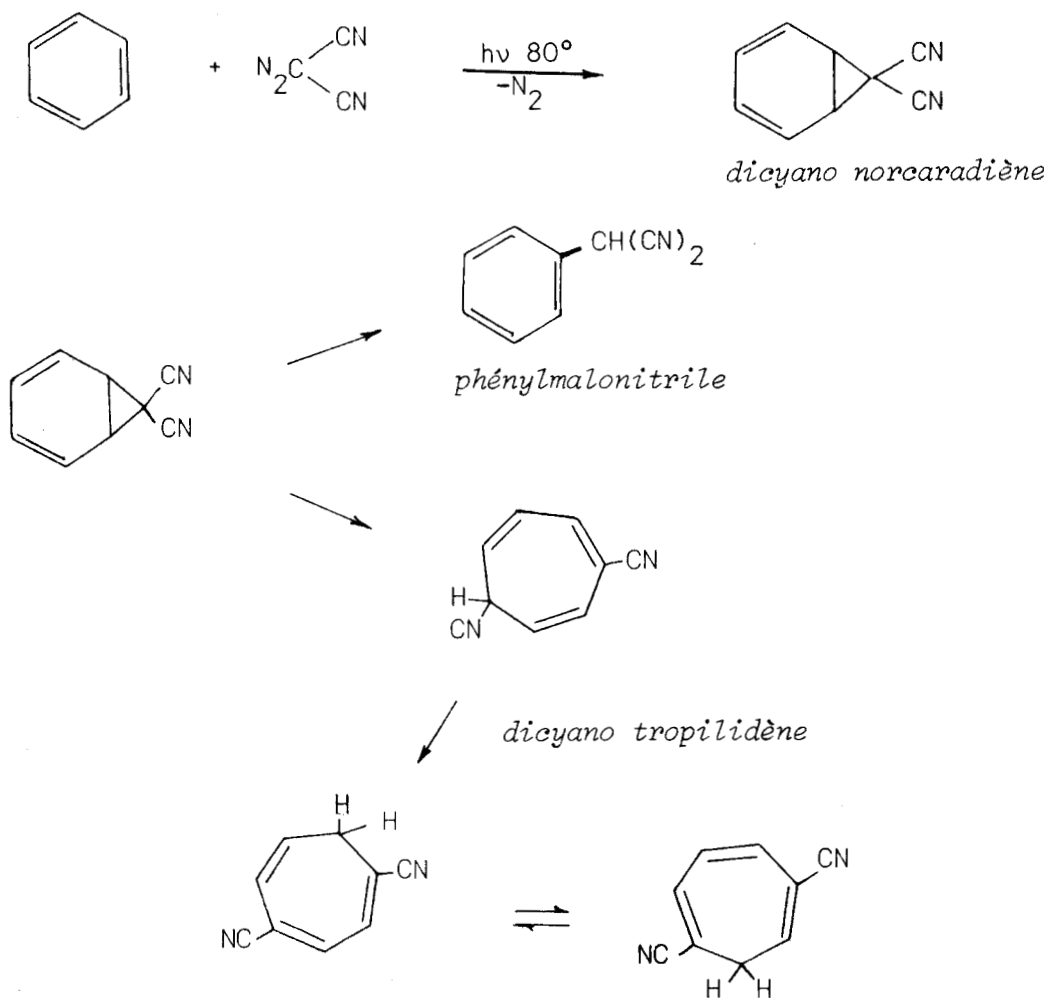


Le cas le plus simple de régression de cycle reste cependant la dégradation du tropilidène par thermolyse. Le norcaradiène est considéré comme l'intermédiaire de cette réaction ; l'ouverture radicalaire du cycle propanique serait l'étape suivante avec la formation d'un biradical puis la formation de toluène (46) :

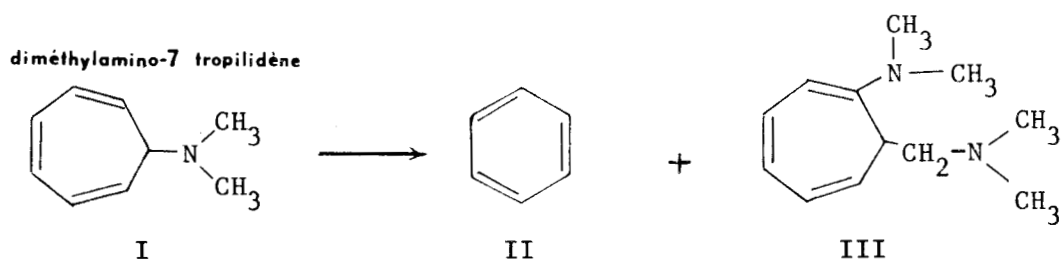


Ce type de réarrangement entre dans le cadre du système d'isomérisation de valence norcaradiène - tropilidène. En effet, si la structure homotropilidène étudiée précédemment présente une remarquable stabilité, son homologue dérivé du benzène, le bicyclo [4,1,0] heptadiène-2,4 ou norcaradiène est rarement isolé. Il conduit soit à une structure benzylique, soit à son isomère de valence : le tropilidène.

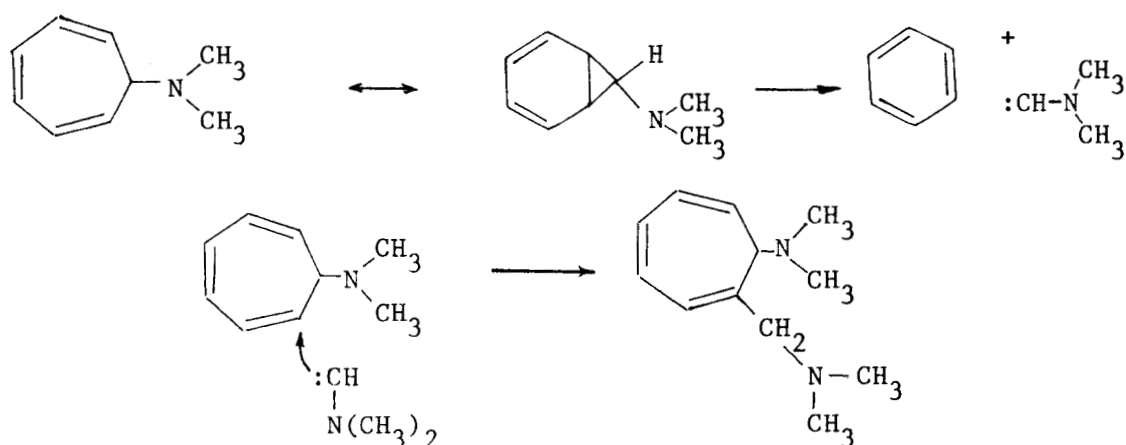
Le dicyano-7,7 norcaradiène est un des rares dérivés stables à structure norcaradiène (51). Il s'obtient par photolyse du dicyano-diazométhane dans le benzène mais se décompose cependant à température plus élevée en dicyanotropilidène et en phénylmalonitrile (52).



BORG a également observé que le chauffage du diméthylaminotro-
polidène provoque non seulement la formation d'isomères de position com-
me nous le relatons plus haut, mais aussi une dégradation partielle avec
formation de benzène (5 à 8 %), et d'une diamine III. (53).

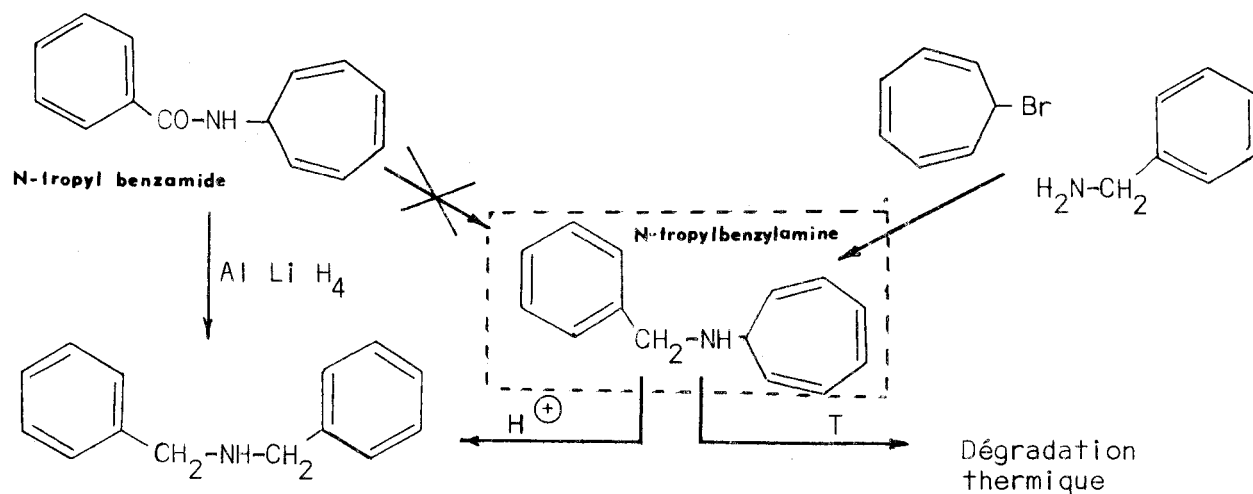


Le mécanisme invoqué est celui de la réaction inverse d'addition
des carbènes sur les doubles liaisons :



2. INSTABILITE DE LA N-TROPYL BENZYLAMINE

Deux tentatives de préparation de la N-tropyl benzylamine ont
été effectuées. L'une consiste en l'hydrogénation de la N-tropyl benza-
mide, l'autre à utiliser le bromure de tropylium comme produit de départ.
De ces deux voies d'accès, seule la seconde méthode nous a permis de pré-
parer la N-tropyl benzylamine attendue.



Cependant, considérant l'instabilité des dérivés cycloheptatriéniques dont la fonction est directement attachée au noyau tropilidène, nous pouvons nous attendre à une grande fragilité du composé obtenu.

- si la position en 7 semble maintenue comme le montre l'étude en résonance magnétique nucléaire, la régression de cycle a néanmoins été vérifiée dans différentes conditions.

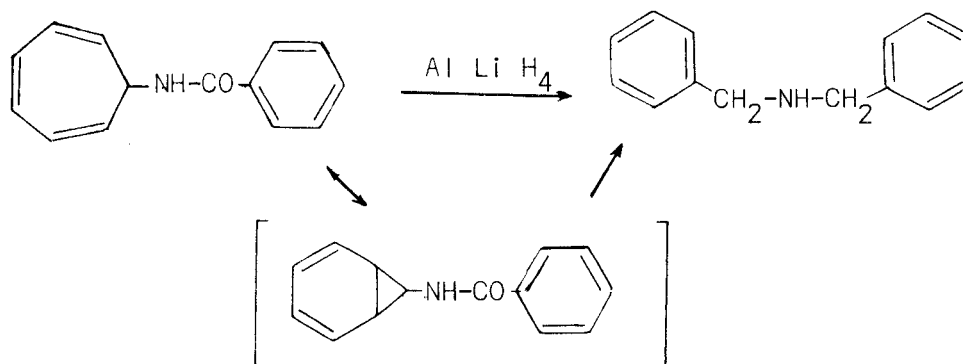
Nous avons essayé ici d'identifier les produits de dégradation de la N-tropyl benzylamine afin de faciliter le greffage ultérieur des chaînes aliphatiques aminées que l'on trouve habituellement dans la famille de l'Antergan.

B. PREPARATION DE LA N-TROPYL BENZYLAMINE

1 HYDROGENATION DE LA N-CYCLOHEPTATRIENYL-7 BENZAMIDE

Nous avons tenté de préparer la N-tropylbenzylamine par hydrogénation de la N-tropylbenzamide dont la préparation est connue (45). Le passage des amides aux amines se fait habituellement fort aisément par

hydrogénation au moyen des hydrures doubles. Cette réaction appliquée à la N-tropylbenzamide conduit à la dibenzylamine, en raison d'une régression de cycle dans les conditions habituelles de la réaction.



Cette régression de cycle est sans doute à rapprocher de l'action de l'hydrure double de lithium et d'aluminium sur le cyclopropane et qui provoque également l'ouverture du cycle à trois sommets (54).

Mode opératoire :

Un excès de 2 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium (0,05 mole) est mis en suspension dans 250 cm³ d'éther anhydre, sous agitation mécanique. On y ajoute par petites portions 5,5 g d'amide pur recristallisé (0,024 mole). On chauffe à douce ébullition de l'éther. Le mélange est laissé sous réfrigérant à reflux pendant une heure, puis 6 heures sous agitation à température ordinaire. L'hydrure double en excès est détruit par 10 cm³ d'eau glacée puis 10 cm³ de soude N, et enfin 30 cm³ d'eau. La solution initialement jaune se colore en jaune-orangé. Le résidu filtré sur büchner est lavé plusieurs fois au chloroforme. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium et le solvant est chassé. Le résidu huileux est distillé sous vide.

$\text{Eb}_{0,1} = 90-92^\circ\text{C}.$
(Litt. : $\text{Eb}_{250} = 270^\circ\text{C}$)

Le chlorhydrate obtenu par barbotage d'un courant gazeux d'acide chlorhydrique sec dans la solution étherée de l'amine est recristallisé dans le butanol.

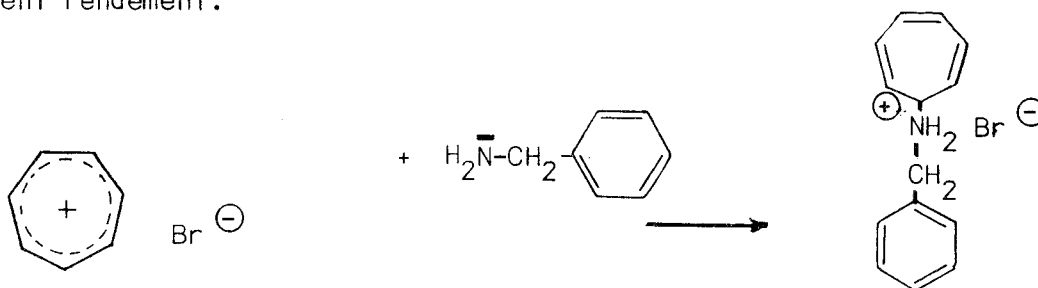
F = 257-258°C.

Analyse : C₁₄H₁₆NCl

	C	H	N	Cl
Calculé % :	71,94	6,90	5,95	15,17
Trouvé % :	71,24	6,89	5,94	15,04

2 CONDENSATION DU BROMURE DE TROPYLIUM AVEC LA BENZYLAMINE

En milieu aqueux, la benzylamine réagit rapidement à froid avec le bromure de tropylium pour donner la tropybenzylamine avec un excellent rendement.



L'amine obtenue n'est pas distillable car toute élévation de température provoque une dégradation. Nous avons purifié le produit brut par chromatographie sur colonne. Un support de gel de silice donne d'excellents résultats et permet l'élimination des traces de benzylamine n'ayant pas réagi. Le passage au chlorhydrate entraîne également une régression de cycle avec formation de chlorhydrate de dibenzylamine.

Mode opératoire :

Une solution de 16 g (0,15 mole) de benzylamine dans 250 cm³ d'eau est placée sous agitation. On y ajoute lentement et goutte à goutte une solution de 14 g (0,08 mole) de bromure de tropylium. Le milieu est alcalinisé s'il y a lieu en fin de réaction par du carbonate de soude. La couche huileuse formée est décantée puis lavée plusieurs fois à l'eau.

On obtient 11,8 g de produit brut : rendement : 74 %

La purification est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant le chloroforme comme éluant. On obtient après évaporation du solvant une huile jaune-orangée stable à température ambiante.

Analyse :

	C	H	N
calculé % :	85,24	7,66	7,10
trouvé % :	83,99	7,63	7,01

Spectre I.R. :

$$\nu_{\text{NH}} = 3350 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre R.M.N. : La détermination de la structure cycloheptatriénique dépend dans une large part de l'analyse du spectre de résonance magnétique nucléaire.

Nous constatons :

- un triplet à $\delta = 2,80 \text{ ppm}$ ($J_{1,7} = 5,25 \text{ Hz}$) correspondant à 1 proton H_7
- un multiplet à $\delta = 5,30 \text{ ppm}$ ($J_{2,1} = 9,0 \text{ Hz}$) correspondant à 2 protons H_1 et H_6
- un multiplet à $\delta = 5,95 \text{ ppm}$ (correspondant à 2 protons H_2 et H_5)
- un multiplet à $\delta = 6,50 \text{ ppm}$ ($J_{2,3} = 3,0 \text{ Hz}$) correspondant à 2 protons H_3 et H_4

Cette première partie du spectre confirme la substitution sur le carbone en 7 (intégration du triplet correspondant à H_7). D'autre part, nous avons tenté un découplage de spin des protons 1 et 6 ; nous obtenons comme attendu un singulet aux environs de $\delta = 2,8$ ppm, preuve de l'existence d'un couplage entre les protons 1 et 6, et le proton 7.

Nous trouvons ensuite les signaux correspondant au groupement benzyle :

- un singulet de structure fine à $\delta = 3,80$ ppm correspondant à 2 protons H_9
 - un singulet à $\delta = 7,20$ ppm correspondant aux 5 protons aromatiques.
 - Enfin, le singulet à $\delta = 1,75$ ppm disparaît en présence d'eau lourde.
- Il s'agit donc du proton porté par l'azote.

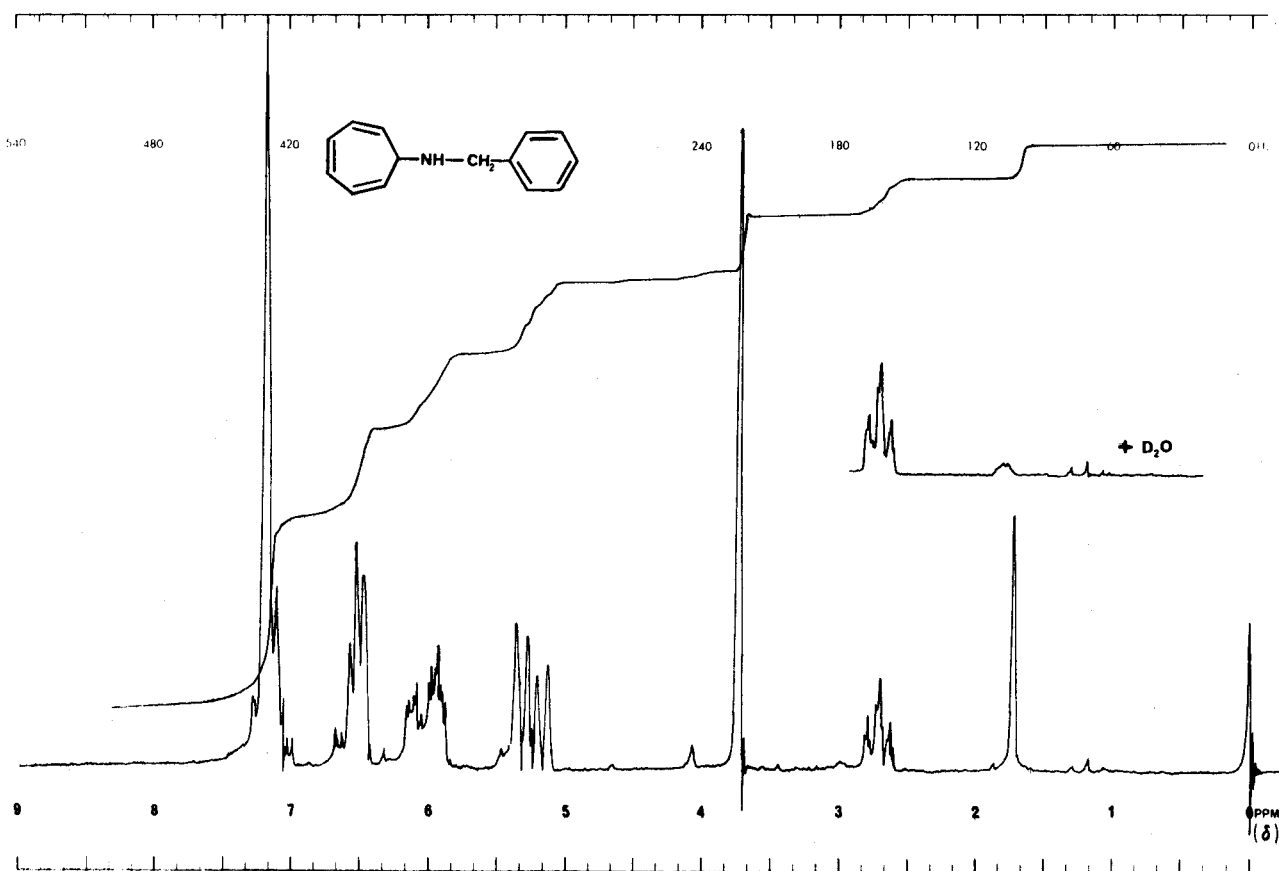
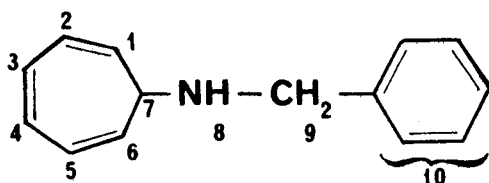
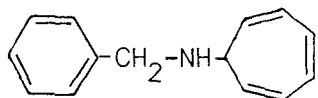


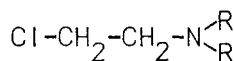
figure 5.1 spectre R.M.N. de la N-tropyl benzylamine

C. DEGRADATION DE LA N-CYCLOHEPTATRIENYL-7 BENZYLAMINE

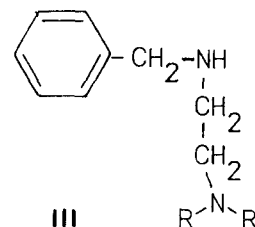
Afin de préparer des analogues de l'Antergan, nous avons essayé de greffer sur l'azote de la N-trotyl benzylamine (I) les chaînes aliphatiques aminées classiquement retrouvées dans la famille des antihistaminiques, par l'intermédiaire de dérivés chlorés (II) du type diéthylamino chloréthane ou morpholino chloréthane. Nous n'avons pu isoler que le dérivé de la benzylamine correspondant (III) quelles que soient les conditions : condensation dans divers solvants en présence de triéthylamine, ou avec le dérivé sodé de la N-trotylbenzylamine obtenu par action de l'amidure de sodium :



I



II



III

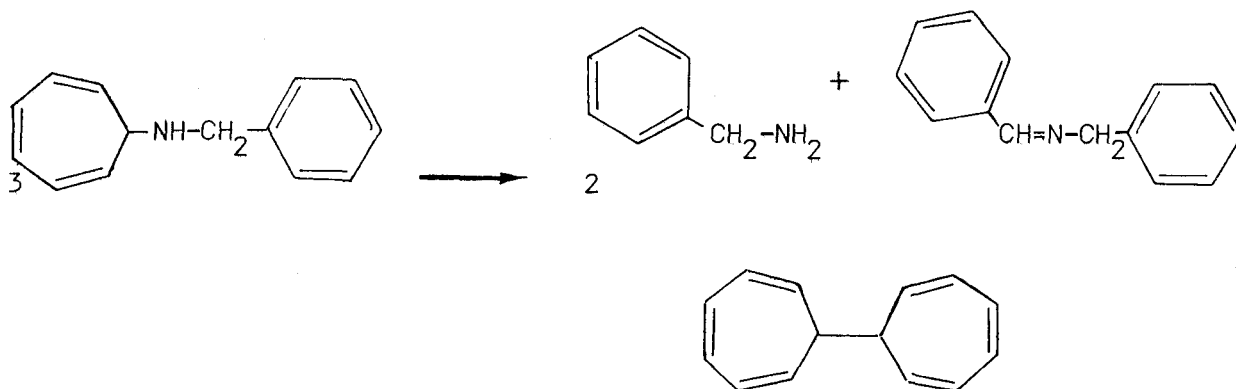
1. MISE EN EVIDENCE DES PRODUITS DE DEGRADATION

Nous avons alors émis l'hypothèse d'une dégradation de la N-trotylbenzylamine intervenue au cours des réactions et expliquant la formation de benzylamine.

Cette hypothèse a été vérifiée puisque, par simple chauffage vers 110°, la N-cycloheptatriényl-7 benzyl amine se décompose rapidement et d'une façon irréversible pour donner 3 produits de dégradation. Ces derniers ont été séparés par distillation et leur identification a été effectuée par comparaison avec les données de la littérature. Il s'agit,

- en fait, de
- benzylamine
 - N-benzylidène benzylamine
 - bitropyle (45)

Nous obtenons par distillation deux moles de benzylamine à partir de trois moles de tropylobenzylamine. D'autre part, la résonance magnétique nucléaire nous a permis de déterminer les proportions des deux autres produits de dégradation. Ce qui nous permet d'écrire la réaction suivante :



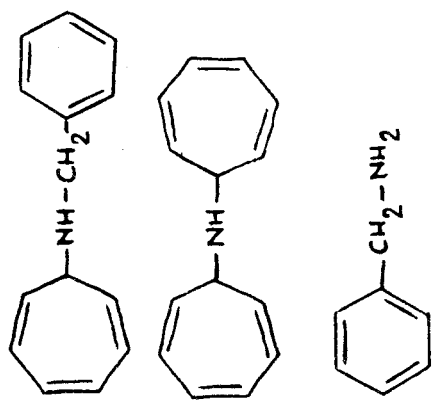
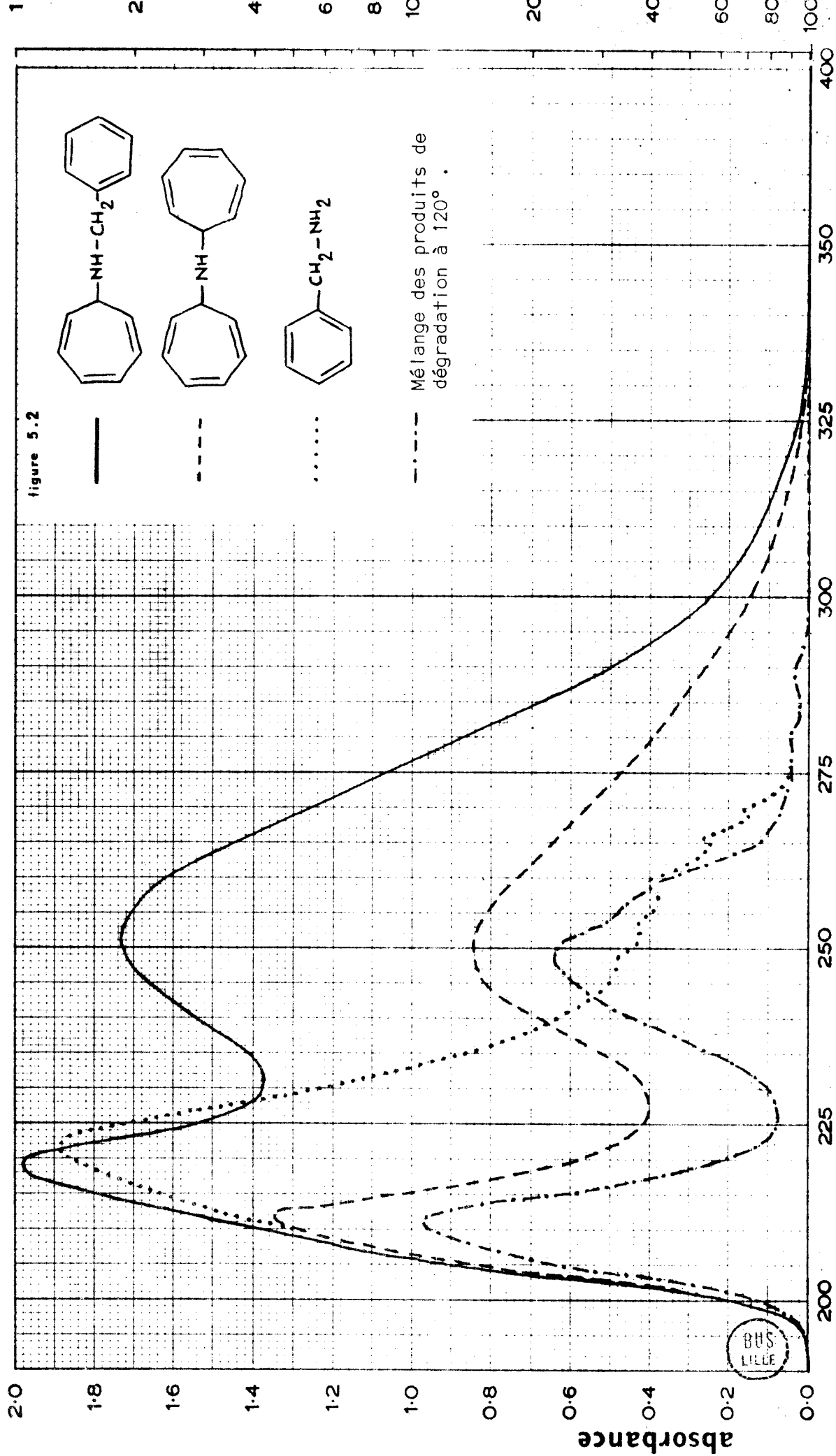
Il est à remarquer deux points essentiels :

- d'une part la rupture de la liaison C-N :
- d'autre part, une régression de cycle partielle.

2. ETUDE EN SPECTROSCOPIE ULTRA - VIOLETTE

La régression de cycle peut être mise en évidence par spectroscopie ultra-violette, en raison de l'apparition de bandes de structure fine (au-dessus de 250 nm) caractéristiques des composés aromatiques. Nous avons fait figurer sur la figure 5.2 les spectres U.V. de la ditropylamine, de la benzylamine, superposés à ceux de la tropylobenzylamine.

figure 5.2



BUS
LILLE

benzylamine et du mélange de ses produits de dégradation.

Si l'absorption à 250 nm est commune aux trois échantillons contenant une structure cycloheptatriénique, nous constatons toutefois pour le mélange des produits de dégradation, l'apparition au-dessus de cette longueur d'onde, de bandes à structure fine analogues à celles du spectre de la benzylamine.

3. ETUDE EN SPECTROSCOPIE INFRA-ROUGE

En spectroscopie infra-rouge, nous nous sommes contenté de comparer les spectres des produits séparés avec ceux de la benzylamine et de la N-benzylidène benzylamine. Le spectre du bitropyle est quant à lui, identique à celui du tropilidène comme le signalait déjà DOERING (40).

4. ETUDE EN RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

Sur la figure 3, l'évolution du spectre d'un échantillon de N-tropyl benzylamine porté progressivement de 58 à 120° apparaît nettement. Nous avons ainsi pu suivre la dégradation qui se manifeste surtout entre 100 et 110°, par la disparition des pics correspondant au produit de départ.

Nous avons signalé par des flèches en pointillés les signaux qui disparaissent totalement jusqu'à 120° ; l'apparition de nouveaux pics signalés par des flèches en trait plein, correspond à la formation des trois produits de dégradation. Nous pouvons d'ailleurs compléter cette série de six spectres par l'adjonction du spectre de la N-tropyl benzylamine à 25° (fig. 5.1 page 72), et par le spectre du mélange final ramené à température ambiante (fig. 5.4 page 80).

Mode opératoire :

Un échantillon de N-tropyl benzylamine pure est introduit sans solvant dans un tube, selon le procédé habituel en spectroscopie de résonance magnétique nucléaire. L'élévation de température ne nous a pas permis d'utiliser le tétraméthylsilane (TMS) comme

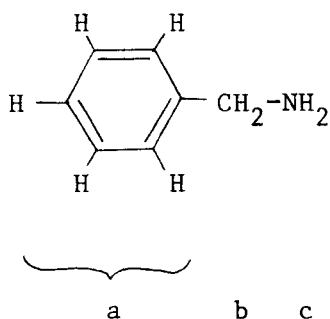
produit de référence ; cependant, le spectre de la N-tropyl benzylamine à 25° (fig. 5.1) , nous a permis de situer à 3,80 ppm le signal correspondant aux deux hydrogènes benzyliques. Ce signal constitue donc le pic de référence pour les spectres de la figure 3 . Signalons toutefois une erreur concernant le spectre à 90° dans lequel l'enregistrement de ce pic référence à 3,10 ppm au lieu de 3,80 ppm a provoqué un déplacement de tout le spectre vers la droite.

L'échantillon a été porté progressivement à différents paliers de température ; le spectre a été enregistré lorsque son aspect était stabilisé à la température donnée. Nous avons reproduit les spectres les plus représentatifs: à 58, 75,90, 100, 110 et 120°.

ANALYSE DU SPECTRE DES PRODUITS DE DEGRADATION : figure 5.4 page 80

Le mélange final (spectre à 120°) a été ramené à température ordinaire. Son aspect ne se modifie plus , mais nous pouvons ici développer certaines régions du spectre et constater la deutération de l'un des protons par l'eau lourde. La figure 5.4 constitue en fait la superposition des trois spectres suivants :

1. benzylamine :



$\delta = 7,10$ ppm : protons aromatiques H_a

$\delta = 3,65$ ppm : singulet correspondant à 2 protons H_b

$\delta = 1,50$ ppm : singulet correspondant à 2 protons H_c . Ce pic disparaît en présence d'eau lourde.

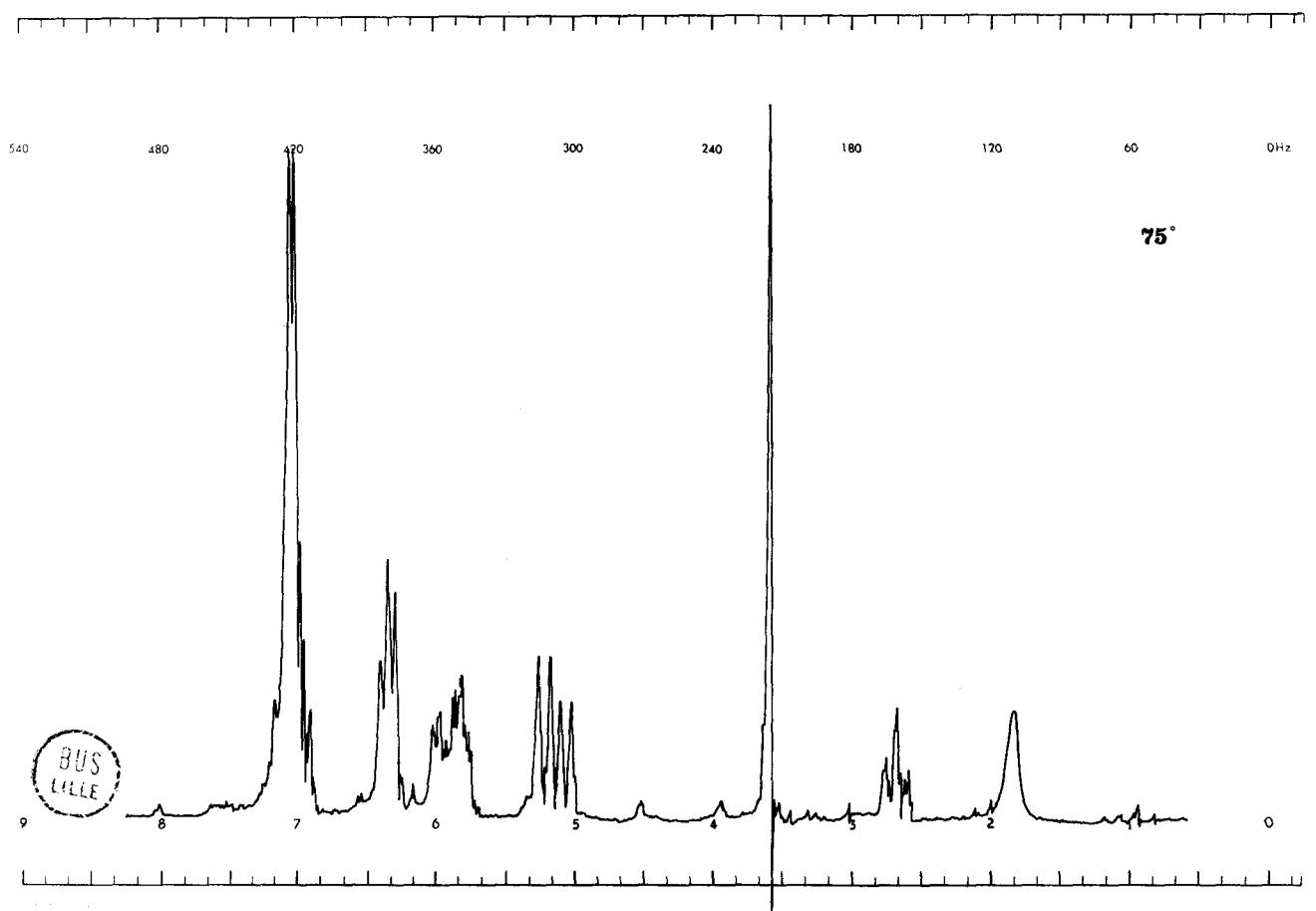
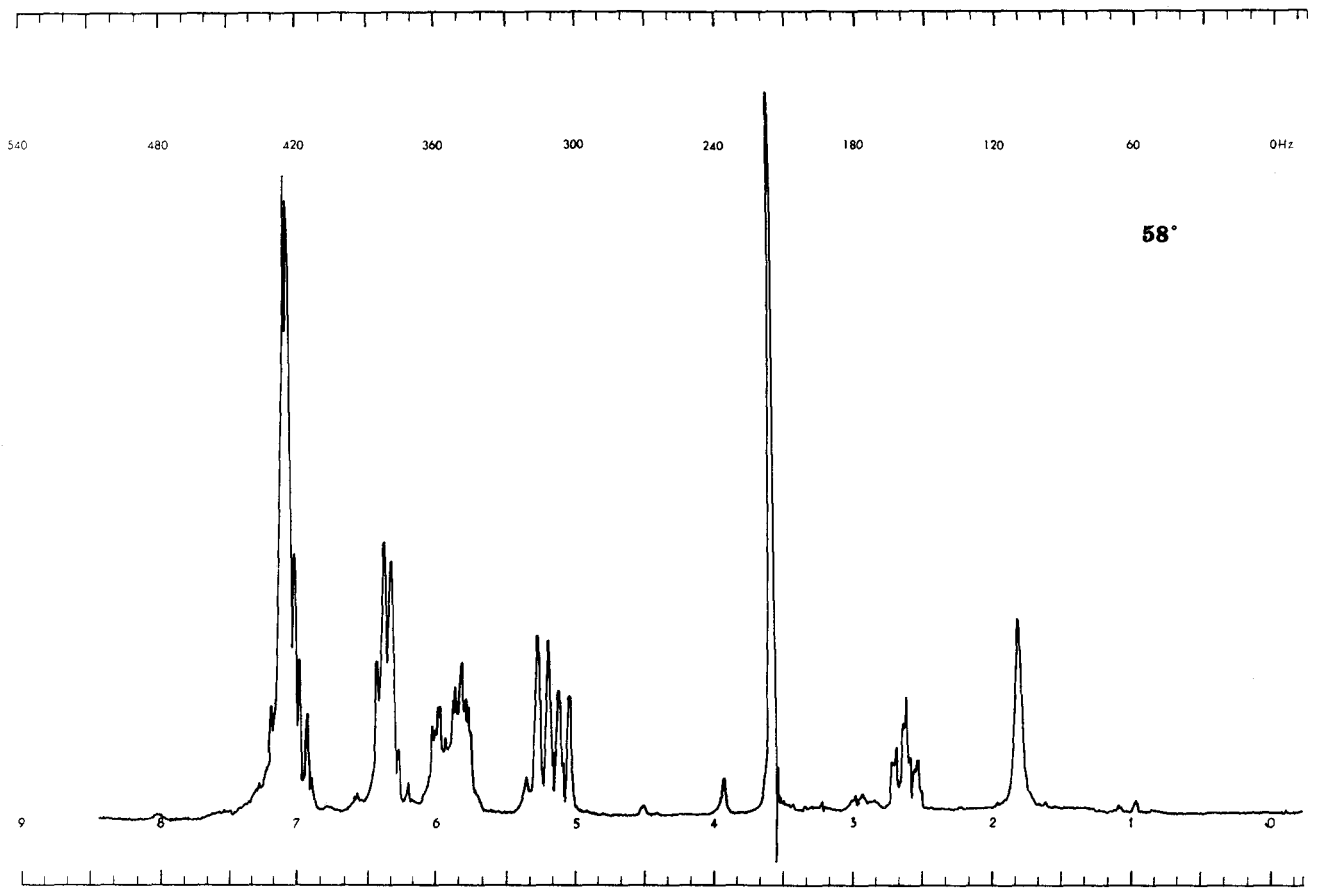
Figure .3 : Etude de la dégradation de la N-tropyI benzylamine en résonance magnétique nucléaire.

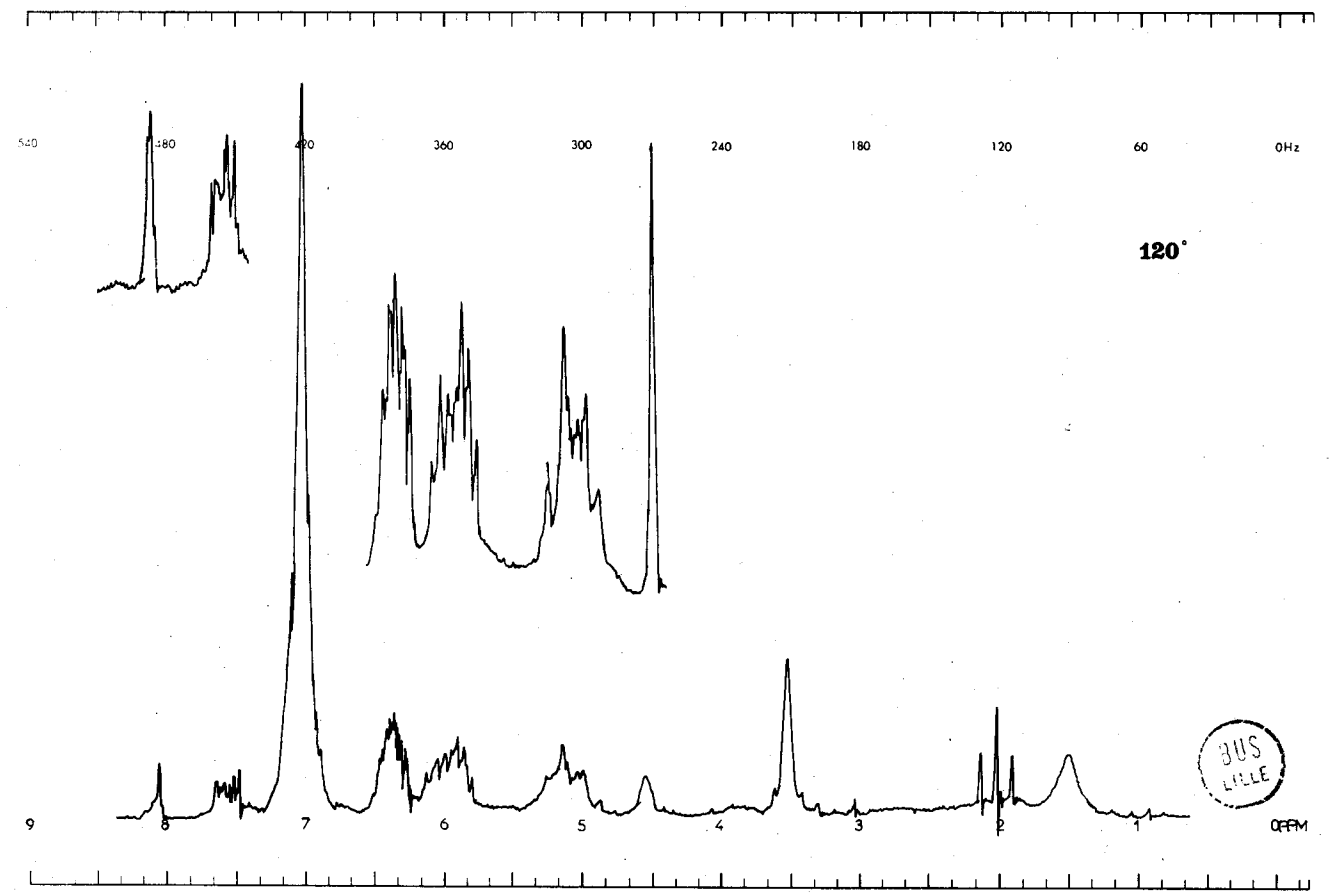
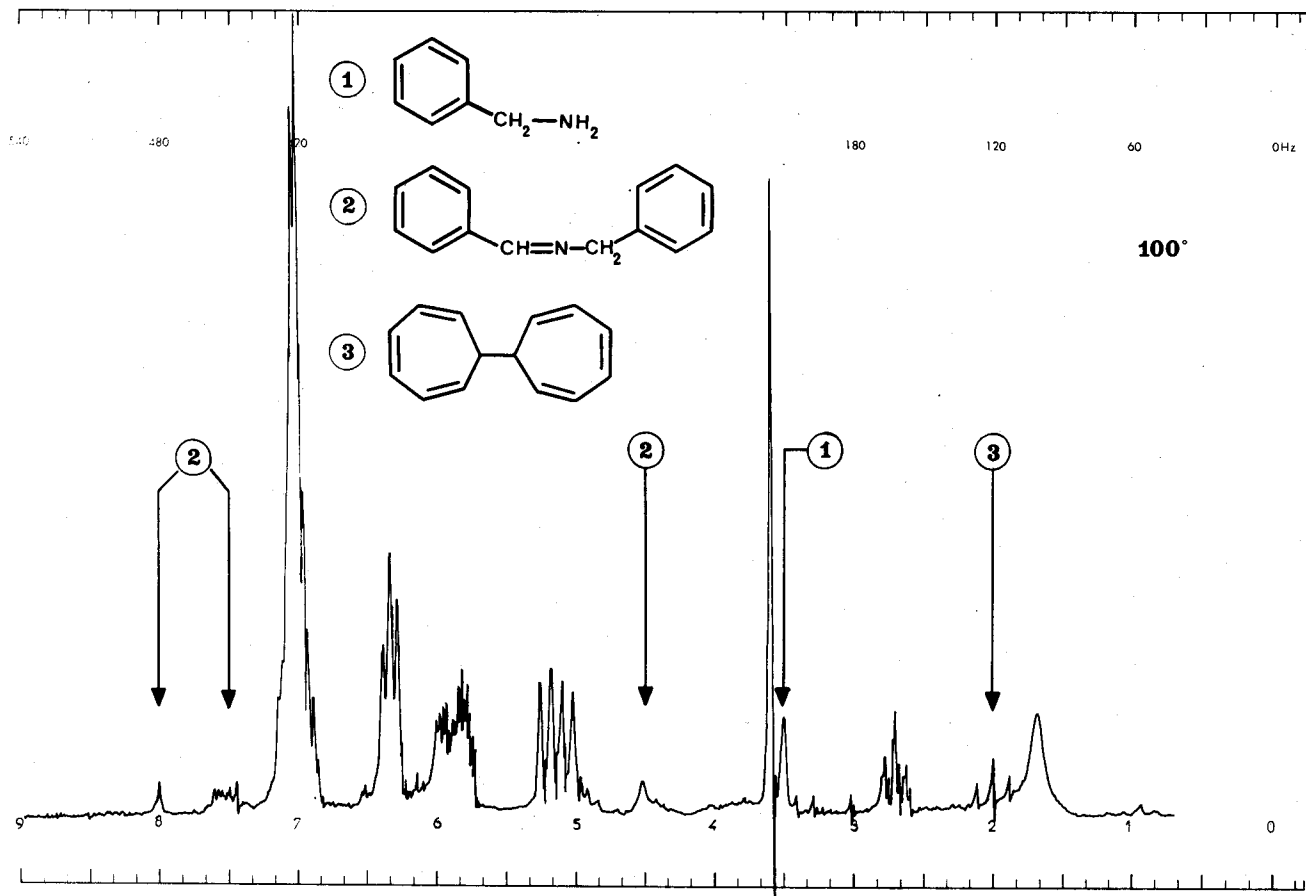
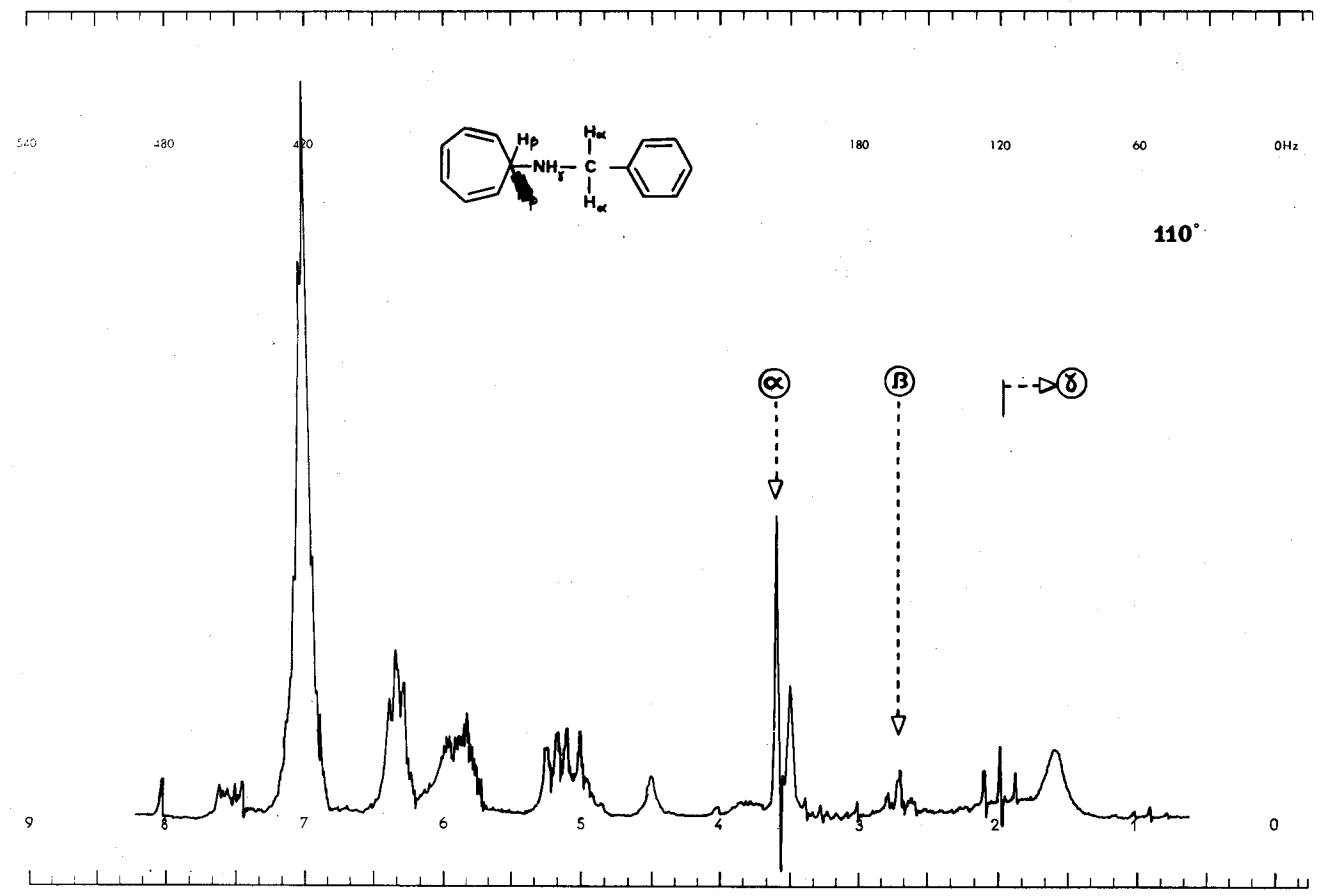
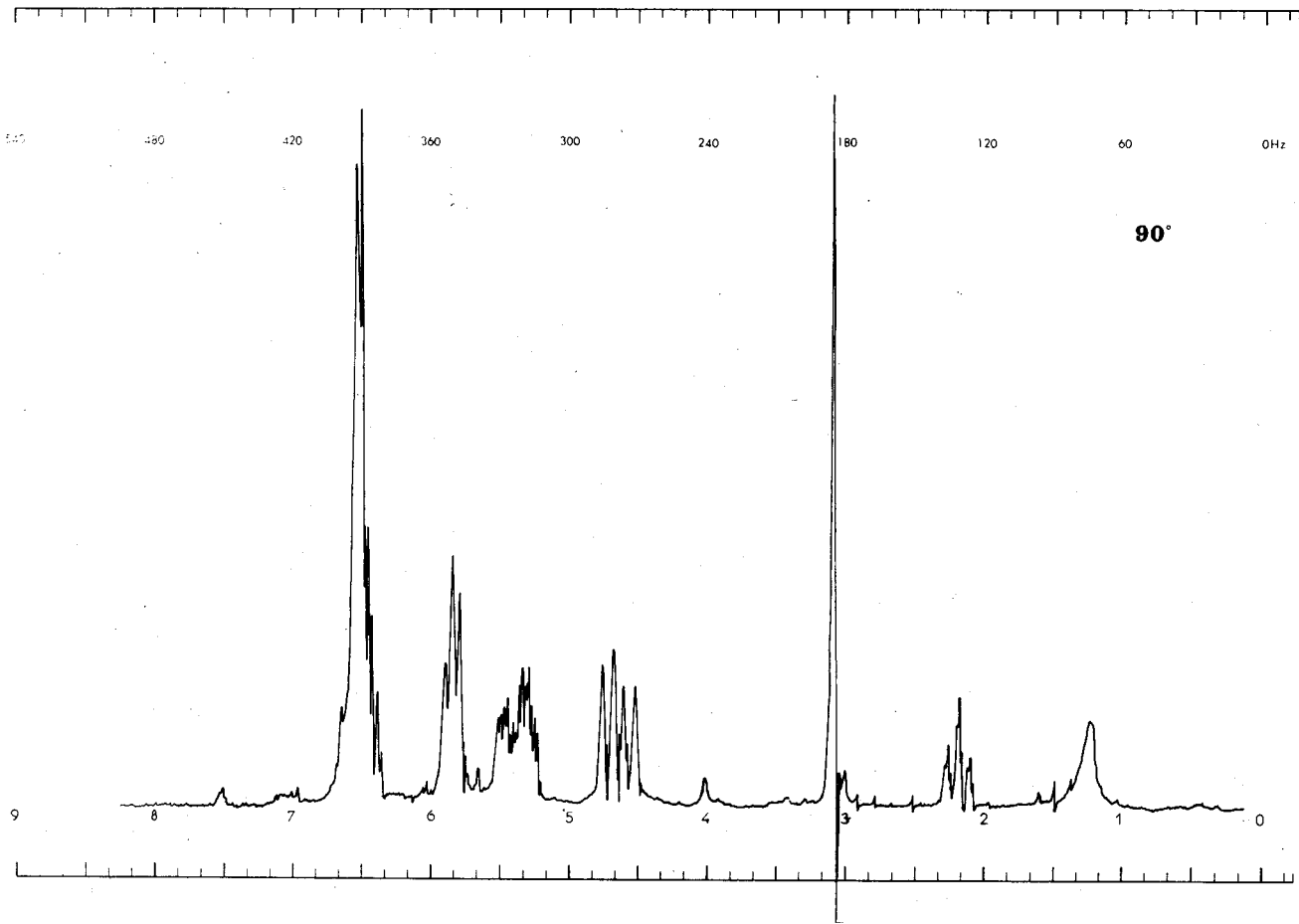
légende: les pics dont l'intensité diminue avec l'augmentation de température ont été signalés par une flêche en pointillés.

----->

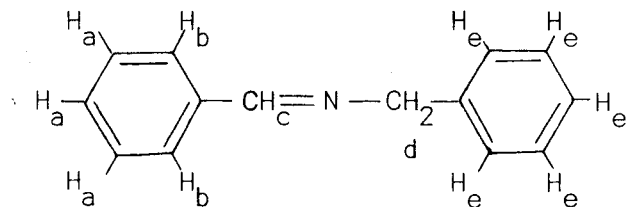
les pics qui apparaissent progressivement ont été signalés par une flêche en trait plein.

—————>





2. N-benzylidène benzylamine :



- $\delta = 8,05$ ppm : singulet correspondant à 1 proton H_c
- $\delta = 7,65$ ppm : multiplet correspondant à 2 protons H_b
- $\delta = 7,05$ ppm : protons aromatiques H_a et H_e
- $\delta = 4,55$ ppm : singulet correspondant à 2 protons H_d .

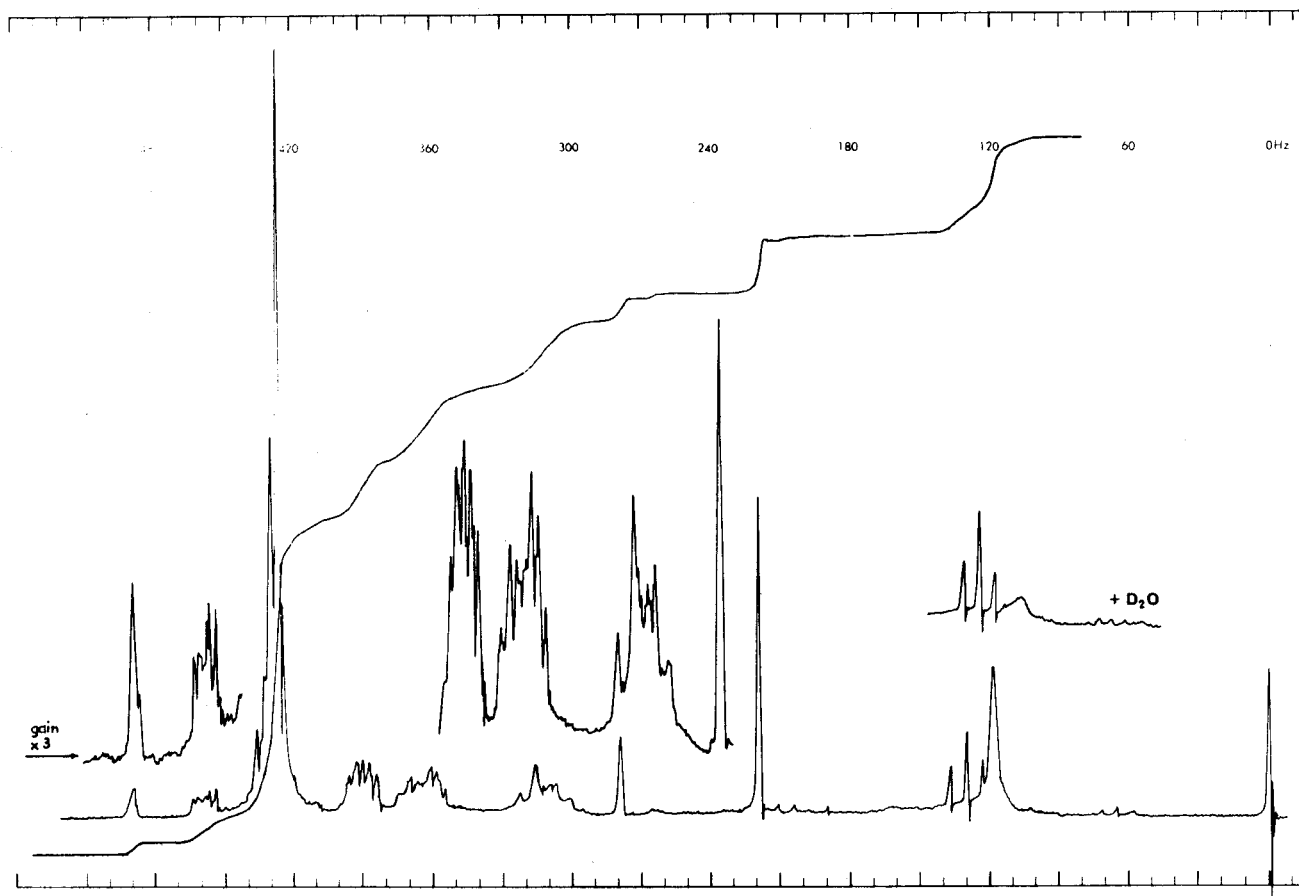
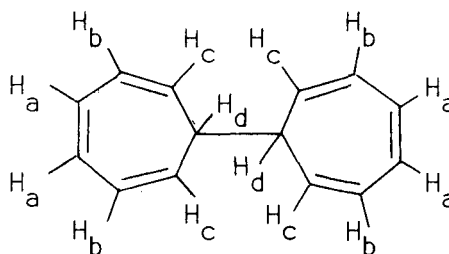


figure 5.4 spectre de RMN des produits de dégradation .

3. bitropyle :



- $\delta = 6,45$ ppm : multiplet correspondant à 4 protons H_a
- $\delta = 5,95$ ppm : multiplet correspondant à 4 protons H_b
- $\delta = 5,10$ ppm : multiplet correspondant à 4 protons H_c
- $\delta = 2,00$ ppm : triplet correspondant à 2 protons H_d ($J_{c,d} = 6,5$ Hz).

Ce dernier spectre a un aspect fort proche de celui du cycloheptatriène (55). L'unique différence est compréhensible du fait que le bitropyle correspond à une double molécule de tropilidène dans lequel il manquerait l'hydrogène H_d ; l'intégration du triplet à 2 ppm est donc la moitié de celle du triplet correspondant aux hydrogènes H_d du tropilidène.

DETERMINATION DES PROPORTIONS DE CHAQUE COMPOSE :

Nous avons procédé de la façon suivante:

Nous avons calculé le pourcentage de chaque produit en comparant l'intégration de certains pics avec l'intégration totale.

- la proportion de benzylamine est calculée par intégration du singulet à $\delta = 3,65$ ppm correspondant à 2 protons.
- la proportion de N-benzylidène benzylamine s'obtient par intégration du singulet à 4,55 ppm (2 protons) ou des deux massifs à 8,05 et 7,65 ppm correspondant à un total de 3 protons.
- la proportion de bitropyle est calculée quant à elle par intégration des trois massifs entre 6,7 et 5 ppm correspondant à un total de 12 protons, ou encore par intégration du triplet à 2,0 ppm correspondant à 2 protons.

De cette étude en R.M.N. , nous arrivons à conclure au même résultat que précédemment en ce qui concerne les proportions des produits de dégradation.

La séparation des constituants du mélange a enfin été réalisée par chromatographie sur couches minces (gel de silice ; éluant : chloroforme).

CONCLUSION

Cette étude de la N-tropyl benzylamine nous a permis de mettre au point la préparation et la purification d'une nouvelle amine secondaire. Celle-ci dont nous connaissons maintenant les conditions de stabilité , pourra être utilisée ultérieurement pour la synthèse d'anti-histaminiques.

Sa stabilité en milieu acide est remarquablement faible, car la régression de cycle est alors totale.

Sa stabilité thermique est également faible mais elle donne lieu à une réaction complexe avec formation d'un dérivé réduit: la benzylamine, et d'un dérivé oxydé : la N-benzylidène benzylamine. L'étude en résonance magnétique nucléaire nous permet de suivre la dégradation d'un échantillon d'amine; elle permet d'établir la constitution du mélange final des produits dégradés.

Conclusion

La préparation de dérivés du tropilidène et du bicyclo[5,1,0]octadiène-2,4, nous a permis d'aborder en synthèse médicamenteuse, une série de produits originaux tout en nous laissant la possibilité d'étudier leur stabilité et leur comportement purement chimiques.

Si les résultats de l'étude pharmacodynamique sont encore restreints, et limités aux seuls esters d'amino-alcools, ils n'en demeurent pas moins intéressants en raison de la facilité avec laquelle nous pouvons maintenant préparer ces premiers dérivés.

L'étude chimique du comportement de dérivés bicyclo[5,1,0]octadiéniques-2,4 nous a montré leur notable stabilité quoique leur résinification soit un obstacle à certaines synthèses. Les dérivés de la trotylamine sont, quant à eux, beaucoup moins stables, et leur purification ne peut s'effectuer que par chromatographie.

L'étude en résonance magnétique nucléaire enfin, revêt ici une importance inhabituelle; elle constitue un outil précieux que nous ne pouvons négliger. Elle nous a permis d'identifier nombre de nos produits et surtout d'en établir la structure d'une façon rapide étant donnée la simplicité relative des spectres des dérivés du tropilidène.

En alliant étude chimique et synthèse médicamenteuse, nous avons offert à des dérivés jusqu'alors peu étudiés, un intérêt en chimie pharmaceutique.

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

- 1 - A. LADENBURG, Ann. 1883, 217, 115
- 2 - G. MERLING, Ber. 1891, 24, 3108
- 3 - R. WILLSTATTER, Ber. 1898, 31, 1534
- 4 - N. VON E. DOERING, J. amer. chem. Soc. 1954, 76, 3203
- 5 - A. LESPAGNOL, Pharmacie chimique avec la préparation industrielle des médicaments, 1950, p. 705
- 6 - A. WINDAUS, Ann. 1924, 439, 59
- 7 - M.J.S. DEWAR, Nature, 1945, 155, 50
- 8 - J. ROBERTS et M. CASERIO, Chimie Organique Moderne, 1968, p. 652
- 9 - R. B. KING et L. DE VRIES, Acta. cryst. 1952, 5, 437
- 10 - A. COHEN et J.W. COOK, J. chem. Soc. 1940, 194
- 11 - D. BAR, Conférence à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Liège, 2 et 3 mars 1970
- 12 - R. F. SCHNITZER et F. HAWKING, "Experimental Chemiotherapy" vol. V
- 13 - W. KIRMSE et K. H. POOK, Chem. Ber. 1965, 98, 4022
- 14 - F. KORTE, K. H. BUCHEL et F. F. WIESER, Ann. 1963, 664, 114
- 15 - K. ALDER et G. JACOBS, Chem. Ber. 1953, 86, 1528
- 16 - W. G. WOODS, J. org. Chem. 1958, 23, 110
H. MEERWEIN et al. Ann. 1957, 604, 151
- 17 - A. LESPAGNOL, F. ERB, M. POLVECHE, J.C. et M. CAZIN, Chim. Thér.
I sous presse
- 18 - A. LESPAGNOL, F. ERB, M. POLVECHE, J.C. et M. CAZIN, Chim. Thér.
II sous presse
- 19 - K. CONROW, J. amer. Chem. Soc. 1959, 81, 5461

- 20 - W. VON E. DOERING, J. amer. Chem. Soc. 1954, 76, 3203
- 21 - B. LE REVEREND, D.E.A. Chimie Organique, Lille, 1968
- 22 - J.M. DERFER, E.E. PICKETT et C.E. BOORD, J. amer. Chem. Soc.
1948, 71, 2482
- 23 - F. ARNDT, B. EISTERT et W. PARTALE, Ber. 1927, 60, 1364
- 24 - Synthèse organique, volume II, 1949, p. 276
- 25 - W. VON E. DOERING, B.M. FERRIER, et E.T. FOSSEL, Tetrahedron,
1967, 23, 3943
- 26 - R.B. DRAN, B. LE REVEREND, et M. POLVECHE, Bull. Soc. chim.
1971, 6, 2114
- 27 - P.J. LE DERF, D.E.A. Chimie Organique 1970
- 28 - R.F. NYSTROM et W.G. BROWN, J. amer. chem. Soc. 1947, 69, 1197
- 29 - D.A. CLIBBENS et M. NIERENSTEIN, J. chem. Soc. 1915, 107, 1491
- 30 - N. KORNBLUM et J.W. POWERS, J. amer. chem. Soc. 1957, 79, 6562
- 31 - E. SCHIPPER, M. CINNAMON et L. RASCHER, Tetrahedron letters,
1968, 6201
- 32 - K. TORSELL, Chem. Scand. 1967, 21, 1
- 33 - E. FAHR et F. SCHECKENBACH, Ann. 1962, 86, 655
- 34 - J.D. ROBERTS et R.H. MAZUR, J. amer. chem. Soc. 1951, 73, 2509
- 35 - M.C. CASERIO, W.H. GRAHAM et J.D. ROBERTS, Tetrahedron,
1960, 10, 171
- 36 - R.B. DRAN et B. LE REVEREND, C. R. Acad. Sci. 1970, 270, 1036
- 37 - J. NOVAK, J. RATUZKY, V. SNEBERK et F. SORM, Coll. Czech. Chem. Com.
1957, 22, 1836
- 38 - G. STORK et J. FICINI, J. amer. chem. Soc. 1961, 83, 4678
- 39 - C. GRUNDMANN, Ann. 1938, 536, 29

- 40 - Organic Reactions, 9e édition, John Wiley and Sons Inc. N.Y.
1963, T.1, p. 38
- 41 - A.J. UTTEE, et J.B. SOONS, Rec. Trav. chim. Pays-Bas. 1952, 71, 565
- 42 - KOJI NAKANISHI, Infrared Absorption Spectroscopy, Tokyo, 1962, p.42
- 43 - M.P. CAVA , R.L. LITTLE et D.R. NAPIER, J. amer. chem. Soc.
1958, 80, 2257
- 44 - HOUBEN-WEYL, 1952, T.8, p. 534
- 45 - W. VON E. DOERING et L.H. KNOX, J. amer. chem. Soc. 1957, 79, 352
- 46 - E. BUCHNER et F. LINGG, Ber. 1898, 31, 2248
- 47 - C. GRUNDMANN et G. OTTMANN, Ann. 1953, 582, 163
- 48 - A.P. TER BORG, H. KLOSTERZIEL, et N. VAN MEURS, Rec. Trav. chim.
Pays-Bas, 1963, 82, 717
- 49 - A.P. TER BORG, E. RAZENBERG et H. KLOSTERZIEL, Rec. Trav. chim.
Pays-Bas, 1965, 84, 1230
- 50 - H. FERNHOLZ, Ann. 1950, 568, 63
- 51 - E. CIGANEK, J. amer. chem. Soc. 1967, 89, 1454
- 52 - E. CIGANEK, J. amer. chem. Soc. 1967, 89, 1458
- 53 - A.P. TER BORG, E. RAZENBERG et H. KLOSTERZIEL, Rec. Trav. chim.
Pays-Bas, 1966, 85, 774
- 54 - C.F.H. TIPPER et D.A. WALKER, Chem. and Ind. 1957, 730
- 55 - Catalogue Varian, n° 158
-

S O M M A I R E

INTRODUCTION.....	page 1
CHAPITRE I : LES CYCLES HEPTA-ATOMIQUES EN CHIMIE PHARMACEUTIQUE	
A) LE TROPILIDENE OU CYCLOHEPTATRIENE 1,3,5.....	page 2
B) COLCHICINE ET TROPOLONES.....	page 4
C) MEDICAMENTS DE STRUCTURE CYCLOHEPTATRIENIQUE.....	page 7
CHAPITRE II : INTRODUCTION A LA SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DU TROPILIDENE	
INTERET DES DÉRIVÉS PRÉPARÉS.....	page 12
ANALOGIES ENTRE LES STRUCTURES NORCARADIENE ET HOMOTROPILIDENE.....	page 15
CHAPITRE III : PRÉPARATION D'ESTERS D'AMINO-ALCOOLS	
A) PRÉPARATION DES MATIÈRES DE DÉPART.....	page 19
1. Acide cycloheptatriène-1,3,5 yl-7 acétique.....	page 19
<i>Modes opératoires</i>	page 20
2. Acide bicyclo [5,1,0] octadiène-2,4 yl-8 oïque	page 21
<i>Modes opératoires</i>	page 24
B) PRÉPARATION DES ESTERS D'AMINO-ALCOOLS.....	page 25
C) ÉTUDE SPECTROSCOPIQUE DES ESTERS D'AMINO-ALCOOLS.....	page 28
Spectroscopie infra-rouge.....	page 28
Résonance magnétique nucléaire.....	page 29

CHAPITRE IV : DERIVES DE DEUX DIAZOMETHYLCETONES ET STABILITE
DU SQUELETTE BICYCLO [5,1,0] OCTADIENE-2,4

A) PREPARATION DES DIAZOMETHYLCETONES.....	page 36
B) PREPARATION DE DERIVES GLYOXALIQUES.....	page 38
1. Préparation des chlorométhylcétone.....	page 38
<i>Modes opératoires.....</i>	page 39
2. Préparation des glyoxals et leurs dérivés.....	page 43
<i>Modes opératoires.....</i>	page 44
C) ETUDE DE LA STABILITE DU SQUELETTE BICYCLIQUE.....	page 46
1. Ouverture du cycle propanique en milieu acide.....	page 47
2. Réaction catalytique.....	page 51
<i>Mode opératoire.....</i>	page 52
3. Transposition de Wolff.....	page 53
<i>a. spectrophotométrie ultra-violette de la diazométhylcétone.....</i>	page 54
<i>b. préparation de l'acide (bicyclo [5,1,0] octadiène-2,4) yl-8 acétique.....</i>	page 56
<i>c. passage à l'ester méthylique.....</i>	page 61

CHAPITRE V : PREPARATION ET DEGRADATION DE LA N-TROPYL BENZYLAMINE

A) INTRODUCTION.....	page 63
1. Instabilité de dérivés du tropilidène.....	page 64
2. Instabilité de la N-tropyl benzylamine.....	page 67

B) PREPARATION DE LA N-TROPYL BENZYLAMINE.....	page 68
1. Hydrogénation de la N-cycloheptatriényl-7 benzamide.	page 68
<i>Mode opératoire</i>	page 69
2. Condensation du bromure de tropylium avec la benzylamine.....	page 70
<i>Mode opératoire</i>	page 71
C) DEGRADATION DE LA N-CYCLOHEPTATRIENYL-7 BENZYLAMINE.....	page 73
1. Mise en évidence des produits de dégradation.....	page 73
2. Etude en spectroscopie ultra-violette.....	page 74
3. Etude en spectroscopie infra-rouge.....	page 76
4. Etude en résonance magnétique nucléaire.....	page 76
<i>Mode opératoire</i>	page 76
CONCLUSION	page 83
BIBLIOGRAPHIE.....	page 84

