

50376  
1972  
172

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES  
DE LILLE

50376  
1972  
172

**RECHERCHES DANS LA SERIE**  
**DES ACIDES**  
**ARYL TETRAHYDROPHALTIQUES**



**THESE** pour obtenir  
le titre de **DOCTEUR TROISIEME CYCLE**

par **Alain DESWARTVAEGHER**

Soutenue le 8 juillet 1972

**Jury**

Président M. Ch. GLACET  
Examineurs M. Ch. LESPAGNOL, Rapporteur  
M. J. LANDAIS

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 FERIET, 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 indus- trielle
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 Pierre	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 Josiane	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. SEQUIER 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 la mémoire de Madame DRAN,  
qui fut à l'origine de ce travail.*

**A Monsieur le Professeur Albert LESPAGNOL**

Officier de la Légion d'Honneur

Membre de l'Académie de Médecine

Membre 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 témoignons l'expression de notre  
respectueuse et profonde gratitude pour  
nous avoir accueilli dans son laboratoire.*

A Monsieur le Professeur Charles GLACET

Officier des Palmes Académiques

*Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait  
de présider notre Jury de thèse.*

A Monsieur le Professeur Charles LESPAGNOL

Officier des Palmes Académiques

*Nous lui sommes reconnaissant pour les nombreux  
conseils qu'il nous a prodigués au cours de notre  
travail.*

A Monsieur le Professeur Jean LANDAIS

*Nous lui exprimons nos remerciements pour avoir  
bien voulu accepter de siéger parmi nos juges.*



*Nous remercions Mademoiselle O. LABIAU et Monsieur  
C. DENIS, qui ont effectué les analyses élémentaires.*

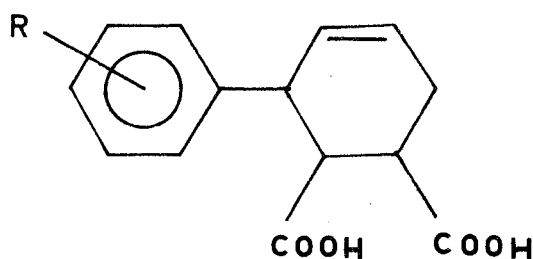
*Nous remercions également Mademoiselle D. SAUVAGE,  
qui a contribué à la réalisation technique de cette  
thèse.*

*A mes Parents,*

*A mes amis et camarades de laboratoire*

## Introduction

Le travail que nous présentons est relatif à l'étude de diacides répondant à la structure suivante :



dans lesquels le noyau benzénique porte deux ou trois substituants méthoxy en position 3, 4 ou 3, 4, 5. Nous les avons préparés sous la direction de Madame le Professeur DRAN (\*), et avons, lors de notre D.E.A., dans le cadre du programme de recherches de ce laboratoire, étudié essentiellement les conditions de leur chlorométhylation.

Après la disparition prématurée de notre Maître, nous avons continué nos recherches dans le laboratoire de Monsieur le Professeur LESPAGNOL (\*\*), et y avons apporté une certaine réorientation.

---

(\*) *Laboratoire de Chimie Organique II - Université des Sciences et Techniques de Lille.*

(\*\*) *Institut de Chimie Pharmaceutique - Université du Droit et de la Santé de Lille.*

Du fait de leur structure bicyclique, ces deux diacides pouvaient servir de matière première en recherche médicamenteuse. En conséquence, nous avons étudié leur comportement au cours de diverses réactions en nous inspirant des méthodes d'obtention de composés médicamenteux variés dont nous pouvions essayer de préparer des analogues structuraux.

C'est ainsi que, dans le cadre très précis du programme de travail que nous avait proposé Madame DRAN, nous avons à explorer les possibilités de la synthèse suivante :

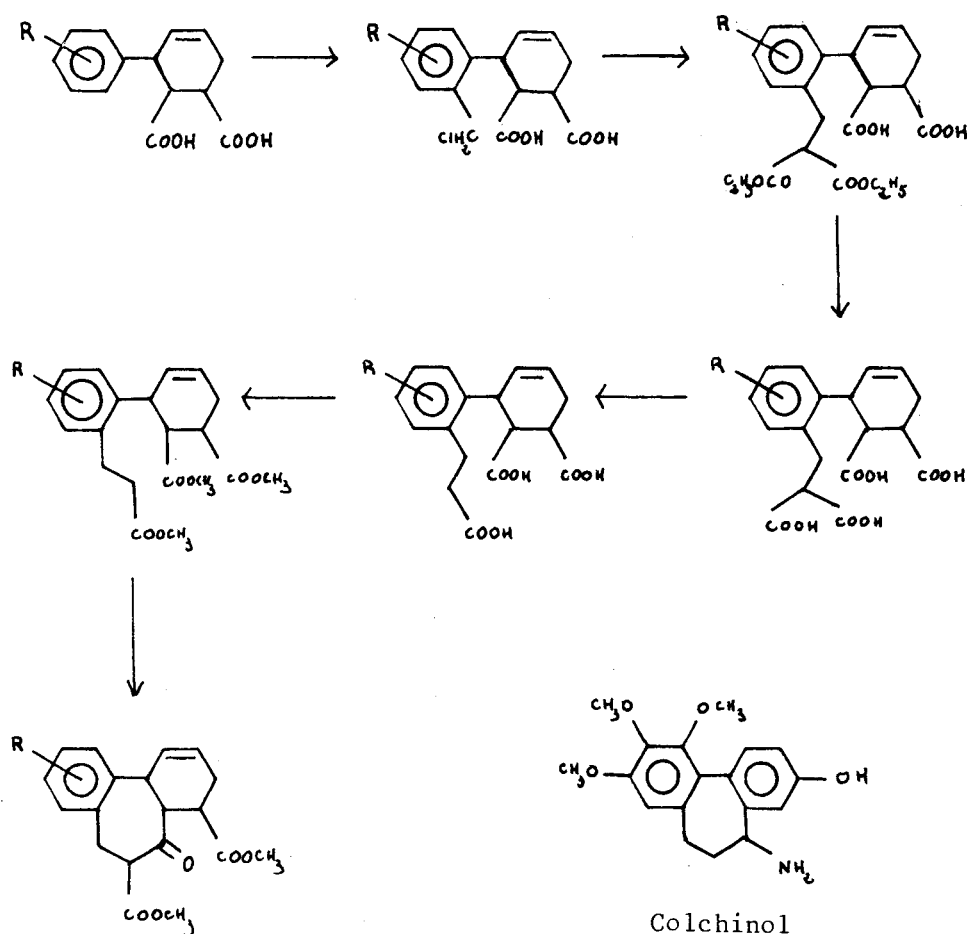


Fig. 1

Cette voie a pu être réalisée jusqu'au tétracide.

La décarboxylation, l'estérification, suivies d'une cyclisation de Dieckmann, auraient dû nous conduire à un composé tricyclique, comprenant un cycle heptagonal rappelant la structure de dérivés colchiciniques et entre autre du colchicinol (fig. 1). Le chemin n'a pu

être parcouru. En effet, le rendement total de l'obtention du tétracide s'est révélé être extrêmement faible, ce qui excluait, dans la pratique, l'utilisation de cette voie. C'est pourquoi, dans le même but, nous avons essayé de greffer en un seul stade, le groupement carboxy éthyle en cyano éthyle, sur chacun de nos composés de départ : (a) (b) (c) (fig. 2).

De nombreux essais ont été tentés dans ce cadre (réaction de Friedel et Crafts avec l'acide  $\beta$  chloro propionique, le  $\beta$  chloro propionitrile, cyanoéthylation par l'acrylonitrile). Quelles que soient les conditions expérimentales mises en oeuvre (voir p. 28) nous avons récupéré très systématiquement le produit de départ.

Pensant alors que ces échecs pouvaient provenir des caractères de solubilité inhérents au groupement acide, nous avons répété ces mêmes expérimentations sur les esters (b), puis sur les anhydrides (c). Dans ce dernier cas, l'influence stérique défavorable du groupement carboxylique pouvait de plus, être diminuée. Cependant, la grande réactivité du groupement anhydride s'est alors traduite par une cyclisation interne, qui conduisit à une fluorénone partiellement hydrée { (d) fig. 2 }.

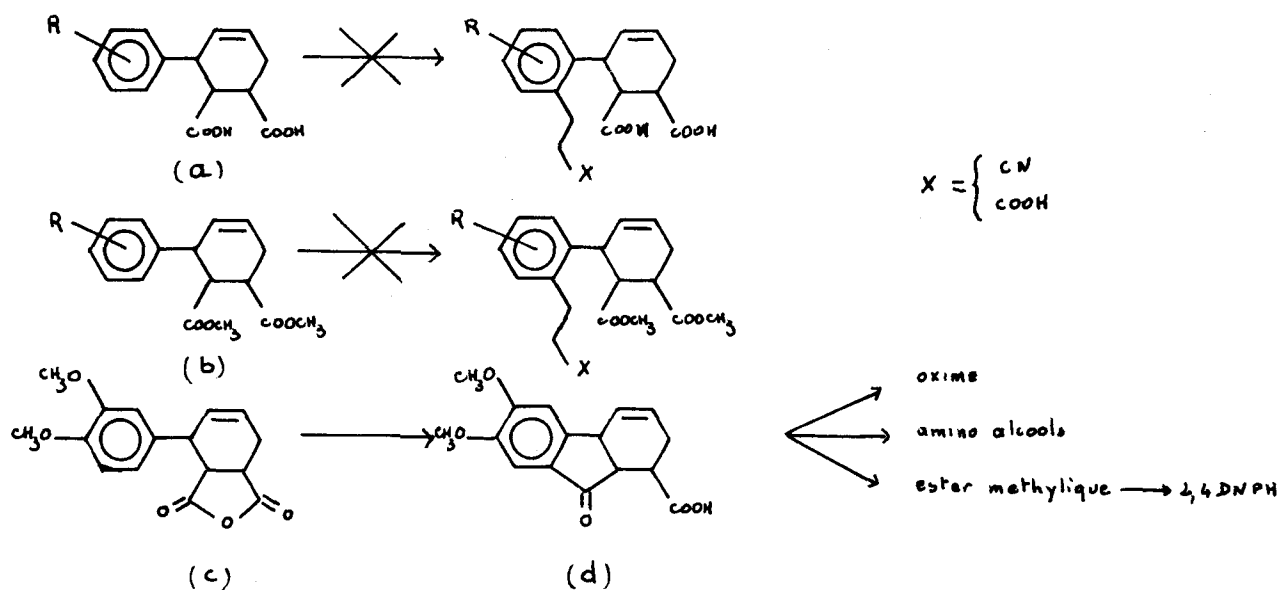


Fig. 2

Après avoir démontré la structure de ce composé (d), nous avons, étant donné sa facilité d'obtention, pensé pouvoir nous en servir comme matière première, en abandonnant notre première orientation. Cette fluorénone est, en effet, un acide  $\gamma$  carbonylé et l'on sait toute l'importance de ce type de dérivés dans les synthèses d'hétérocycles, en particulier dans des condensations mettant en oeuvre l'hydrazine et ses dérivés. Malheureusement, il s'est avéré que cet acide tétrahydrofluorénone carboxylique (d) et son ester méthylique sont remarquablement inertes vis à vis des hydrazines simples et que seule la dinitro-2,4 phényl hydrazine fournissait un dérivé de condensation, qui, cependant, n'a pu être cyclisé en pyridazinone.

Nous avons préparé de cet acide tétrahydrofluorénone carboxylique (d) des esters avec divers amino alcools, procédé classique de valorisation d'un acide en synthèse médicamenteuse. Ces produits seront étudiés sur le plan pharmacodynamique : on peut en attendre des propriétés antispasmodiques, mais il n'est pas impossible, d'autre part, que leur structure très particulière puisse leur conférer également des propriétés analgésiques.

Reprenant, d'autre part, à son point de départ, le problème de l'utilisation de nos produits, nous avons pensé pouvoir utiliser la structure hydroptalique des anhydrides que nous avons, pour réaliser diverses réactions inspirées de celles que présente l'acide phtalique en synthèse médicamenteuse.

L'intérêt de tels essais se situait sur deux plans :

- d'une part, chimique : les dérivés hydroptaliques pouvaient-ils se comporter comme les dérivés phtaliques ?
- d'autre part, sur le plan de la recherche médicamenteuse :

Nous pouvions obtenir une "indane dione" {(f) *fig. 3*} dont la substitution sur le carbone méthylénique par réaction de Mannich aurait conduit à des amines de structure nouvelle. Il s'est avéré que cette voie, à priori simple, soulevait plus de problèmes qu'on ne pouvait le penser.

En effet, la condensation, dans les conditions de la réaction de Perkin, de l'anhydride (c) avec l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium, nous a conduit à un produit différent du composé de départ et dont nous avons pensé un moment qu'il pouvait s'agir d'un acide  $\beta$  cétonique ((e) *fig. 3*), mais qui s'est refusé néanmoins ensuite à toute cyclisation en "indane dione" ((f) *fig. 3*) aussi bien qu'à la décarboxylation.

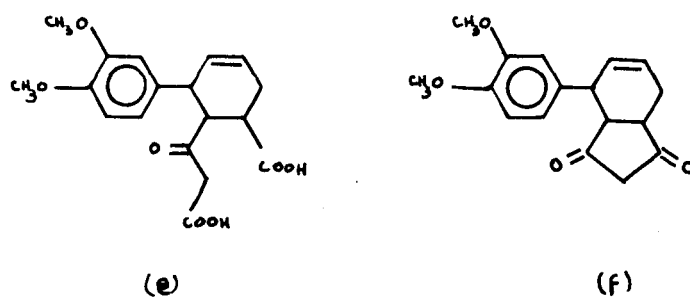


Fig. 3

Nous avons constaté, d'autre part, que l'acide phényl acétique réagissait, par fusion avec le même anhydride (c), pour conduire au même composé que précédemment.

Nous avons été amené à reprendre l'interprétation de nos premiers résultats.

Cet ensemble de faits excluait la possibilité d'une condensation. Deux hypothèses de transformation de la molécule sont envisagées :

- isomérisation au niveau de la double liaison éthylénique (*fig. 4*)
- différence de conformation.

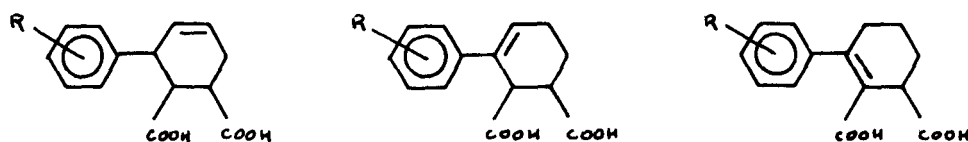


Fig. 4

Tous les produits que nous avons préparés ont été soumis à la spectrophotométrie I.R. et le cas échéant de R.M.N et U.V.

Les microanalyses ont été faites, selon le cas, par le Service de mycroanalyse de l'Université de Paris, celui du C.N.R.S, ou celui du laboratoire.

Nous présentons notre travail selon le plan suivant :

1er Chapitre :

Synthèse des acides aryl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtaliques.

2ème Chapitre :

Essais de branchement d'une chaîne acide  $\beta$  propionique sur le noyau aromatique des acides et esters aryl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtaliques.

3ème Chapitre :

Préparation d'acide diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,4a,9a. fluorénone carboxylique-1 et de quelques dérivés.

4ème Chapitre :

Comportement de l'anhydride aryl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtalique dans les conditions de la réaction de Perkin.



# Chapitre I

SYNTHÈSE D'ANHYDRIDES, D'ACIDES ET D'ESTERS

D'ACIDES ARYL-3 TETRAHYDRO-1,2,3,6 PHTALIQUES

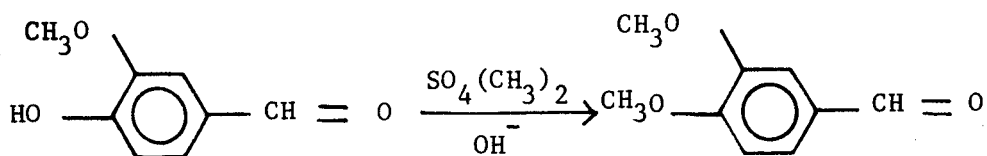
## SOMMAIRE

- *Phényl allyl carbinols*
- *Anhydrides aryl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtaliques*
- *Acides aryl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtaliques*
- *Aryl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtalates de méthyle*

La préparation des anhydrides, acides et esters méthyliques d'acides aryl tétrahydrophthaliques a été réalisée selon une méthode détaillée ci-dessous.

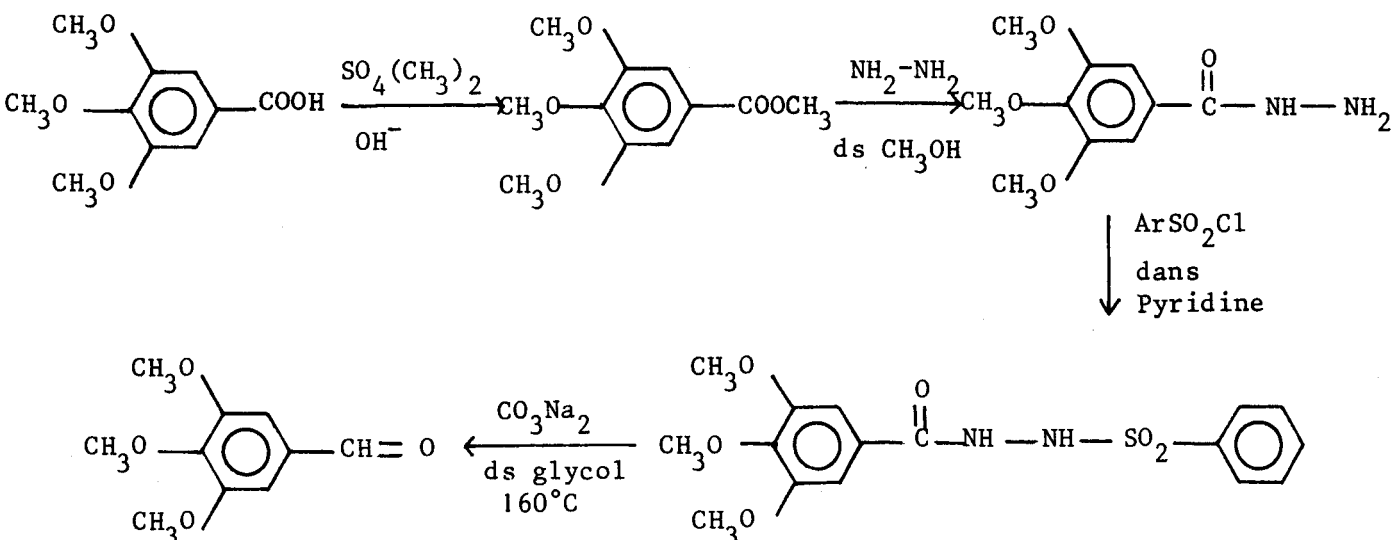
Les deux matières premières sont la vératraldéhyde et le triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde.

Le premier est facilement obtenu par méthylation de la vanilline par le sulfate de méthyle en milieu basique (1).



Pour le second, la méthode de Mac FAYDEN et STEVENS (2) nous a semblé être la plus intéressante.

Les étapes de cette préparation sont résumées ci-après :



Nous avons utilisé le schéma réactionnel proposé par ARNOLD & COYNER (3) et repris par QUELET & DRAN (4) pour préparer ces acides aryl tétrahydrophtaliques (*Tableau I*).

Le magnésien du chlorure d'allyle est condensé sur l'aldéhyde pour obtenir un alcool benzylique. Cet alcool est deshydraté par l'anhydride maléique en phényl butadiène. Celui-ci s'additionne ensuite sur l'anhydride maléique selon une réaction de DIELS-ALDER. L'utilisation de cet anhydride a un intérêt tout particulier, puisqu'il remplit deux fonctions successivement (deshydratant et phylodiène), et permet ainsi de passer en une seule étape à l'anhydride aryl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtalique.

L'ouverture du pont anhydride par la potasse concentrée conduit au diacide correspondant.

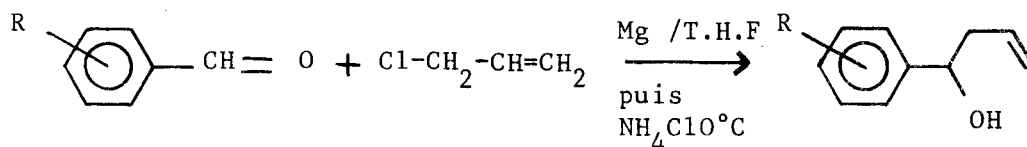
Le diester méthylique peut être obtenu directement à partir de l'anhydride par action du méthanol en milieu acide.

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

-o-o-

Phényl allyl carbinol

L'aldéhyde et le chlorure d'allyle sont additionnés simultanément sur du magnésium en copeaux. L'aldéhyde réagit ainsi immédiatement sur le magnésien formé et les pertes de rendement dues à l'hydrolyse de celui-ci sont réduites.

Mode opératoire.-

Quelques gouttes de chlorure d'allyle sont versées sur une suspension de 56 g de magnésium (2,33 moles) dans 150 cc de tétrahydrofuranne (T.H.F.). Dès que l'attaque du métal a commencé, on additionne goutte à goutte une solution de 2 moles de chlorure d'allyle (163 cc) et 1 mole d'aldéhyde (I : 166 g - II : 196 g) dans 250 cc de tétrahydrofuranne. La réaction est terminée par un chauffage à reflux pendant une heure.

Après hydrolyse par une solution de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  à  $0^\circ\text{C}$ , la phase organique est recueillie. Le résidu solide est traité par l'éther. Les solutions étherée et tétrahydrofurannique sont rassemblées, séchées sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  et évaporées.

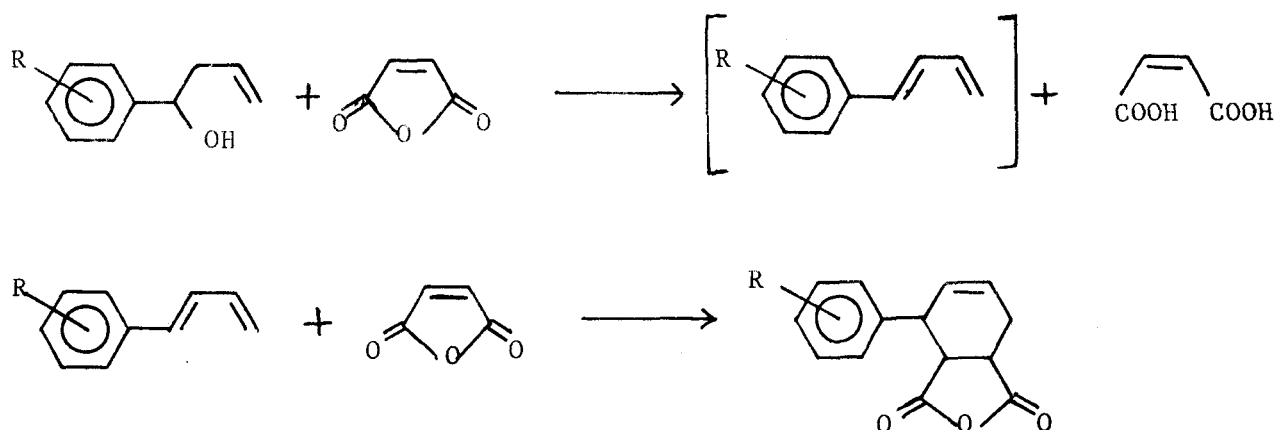
I : R = Diméthoxy-3,4  
 $P_F = 79^\circ\text{C}$  (Ether-Ether de pétrole) Rdt : 86 %

II : R = Triméthoxy-3,4,5  
 $E_b^{0,01 \text{ mm Hg}} = 148-150^\circ\text{C}$  Rdt : 70 %

Analyse :  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$  Calc. % : C 65,53 H 7,61  
 Tr. : 65,63 7,92

Anhydride aryl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtalique

La mobilité du groupement hydroxyle du phényl allyl carbinol est mise à profit pour réaliser une déshydratation par l'anhydride maléique. Celui-ci est successivement hydrolysé, puis "régénéré" par chauffage vers 100°C. L'eau est alors éliminée par entraînement azéotropique eau-xylène. Le phényl butadiène formé n'est pas isolé. Il s'additionne sur l'anhydride maléique.



Mode opératoire.-

1 mole d'alcool allylique (I : 208 g - II : 238 g) et 1,3 mole d'anhydride maléique (127 g) sont dissous dans 400 cc de xylène. La solution est portée à ébullition et 17 cc d'eau sont éliminés pendant la première heure. Le chauffage est prolongé 4 heures. La solution est concentrée par évaporation sous vide et l'anhydride aryl-3 tétrahydrophthalique est précipité, après refroidissement, par addition d'éther.

I : R = Diméthoxy-3,4

$P_F = 129^\circ\text{C}$  ( $\text{Ac}_2\text{O}$ )

Rdt : 65 %

II : R = Triméthoxy-3,4,5

$P_F = 136^\circ\text{C}$  ( $\text{Ac}_2\text{O}$ )

Rdt : 53 %

Analyse :  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6$

Calc. % : C 64,15 H 5,70

Tr. : 63,88 6,03



En infra-rouge, les spectres présentent :

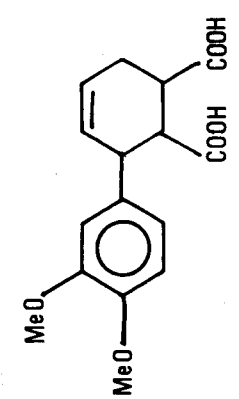
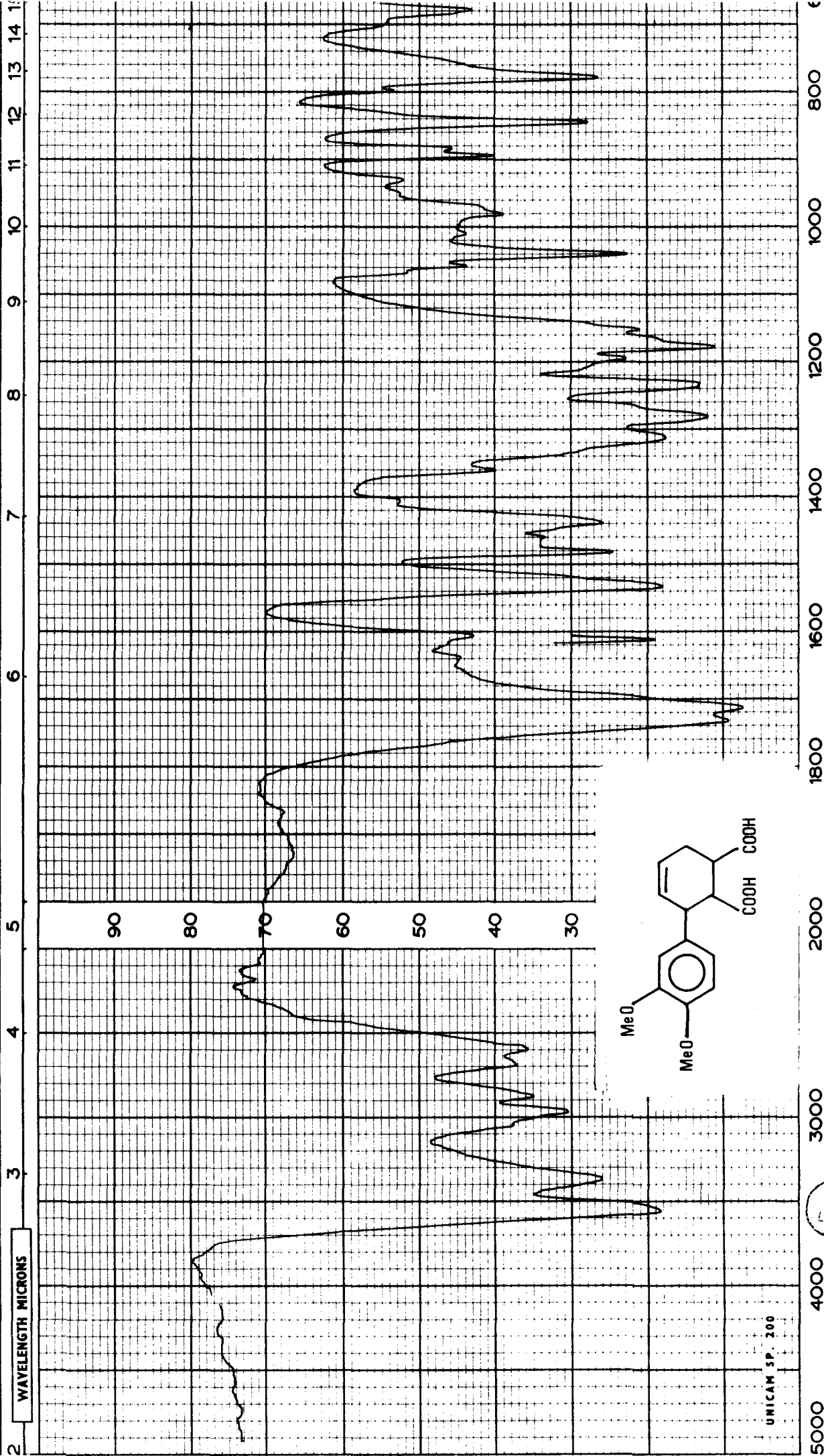
2 bandes d'absorption C=O acide à	1700 $\text{cm}^{-1}$
	1720 $\text{cm}^{-1}$
4 bandes d'absorption O-H	2600 $\text{cm}^{-1}$
	2700 $\text{cm}^{-1}$
	3350 $\text{cm}^{-1}$
	3550 $\text{cm}^{-1}$

Les spectres ultra-violet présentent les caractéristiques suivantes :

3 bandes d'absorption	$\lambda = 206 \text{ m } \mu$	$\epsilon = 30651$
	$\lambda = 230 \text{ m } \mu$	$\epsilon = 8046$
	$\lambda = 280 \text{ m } \mu$	$\epsilon = 3065$

Nous pouvons attribuer les principales raies du spectre de résonance magnétique nucléaire aux protons suivants :

$\delta = 6,6 \text{ PPM}$	3 protons aromatiques
$\delta = 5,45-585 \text{ PPM}$	2 protons éthyléniques
$\delta = 3,60 \text{ PPM}$	6 protons méthoxy



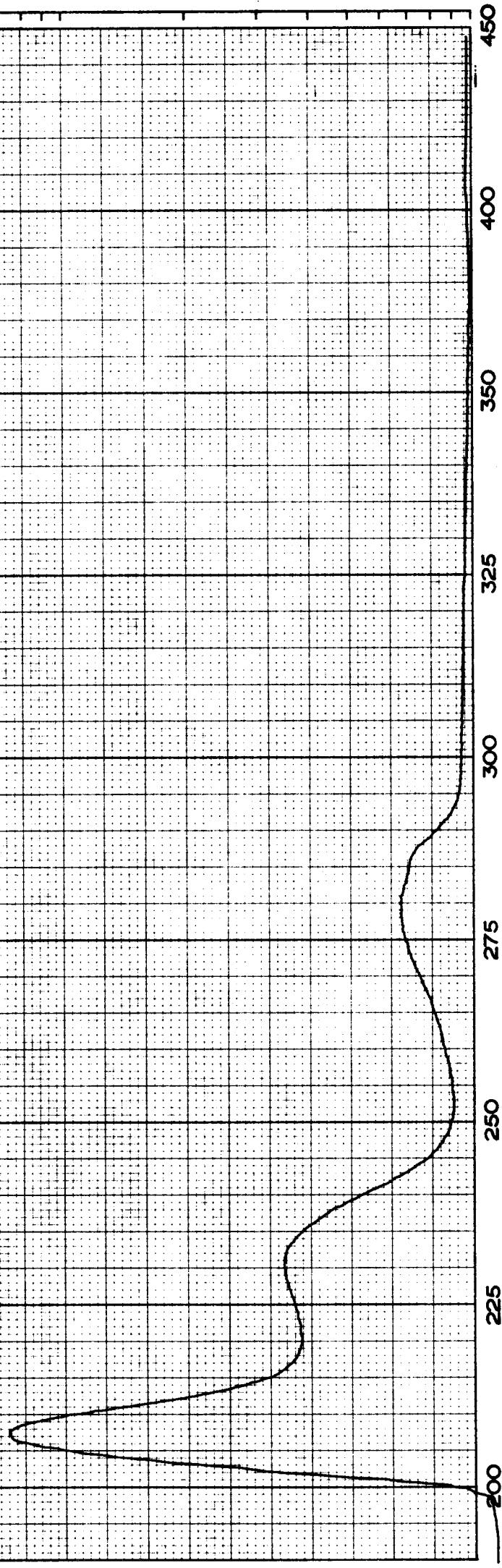
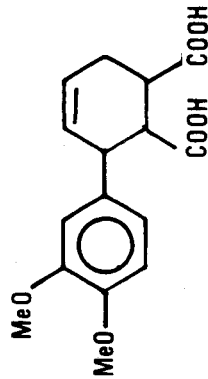
UNICAM SP. 200

BUS LILLE

5000 4000 3000 2000 1000 800 600 500  
wavenumber

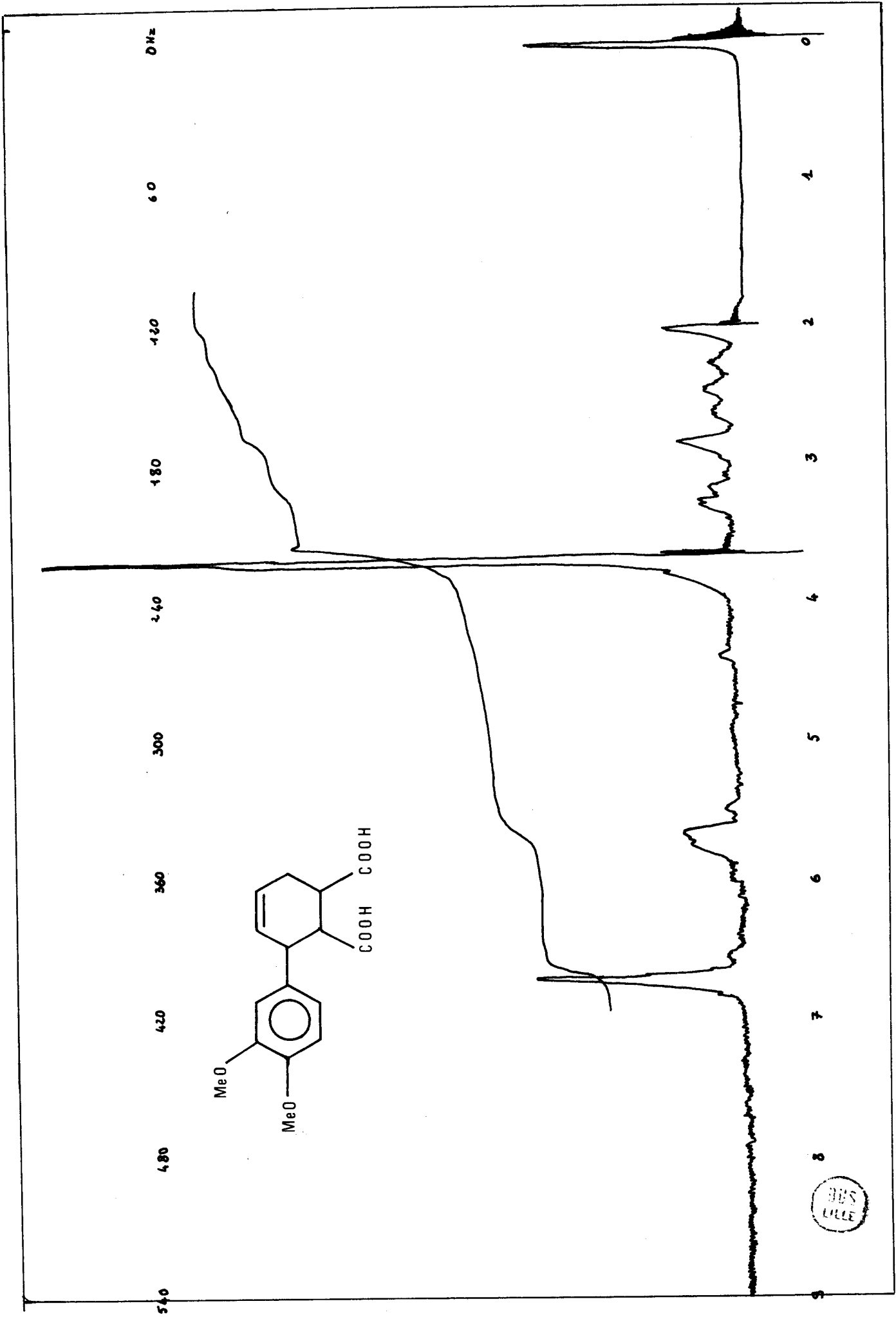
2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15  
WAVELENGTH MICRONS





wavelength millimicrons

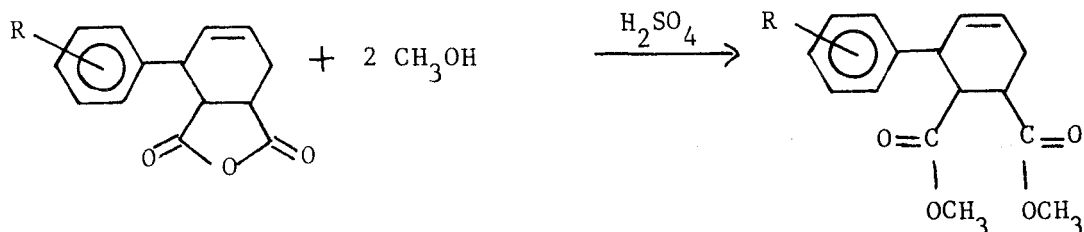




DBS  
LILLE

Aryl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtalates de méthyle

Le diester peut être obtenu directement à partir de l'anhydride d'acide par action du méthanol en milieu acide.



Mode opératoire.-

5 cc d'acide sulfurique concentré et une solution de 100 g d'anhydride d'acide dans 300 cc de méthanol sont chauffés à reflux pendant 18 heures. 150 cc de méthanol sont évaporés sous vide, et la solution, ainsi concentrée, est versée sur de la glace pilée. Le diester est extrait à l'éther. Les solutions étherées sont lavées au  $\text{CO}_3\text{Na}_2$  (en solution aqueuse à 10 %), séchées et évaporées sous vide.

I : R = Diméthoxy-3,4

$P_F = 70^\circ\text{--}71^\circ\text{C}$  (Cyclohexane)

Rdt : 56 %

Analyse :  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6$  Calc. % : C 64,66 H 6,23 O 28,71

Tr. : 64,79 6,66 28,74

II : R = Triméthoxy-3,4,5

$P_F = 107^\circ\text{C}$  (Cyclohexane)

Rdt : 58 %

Analyse :  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_7$  Calc. % : C 62,63 H 6,64 O 30,73

Tr. : 62,40 6,49 30,70

Les deux diesters présentent en infra-rouge une bande d'absorption  $\text{C}=\text{O}$  à  $1730\text{ cm}^{-1}$ .

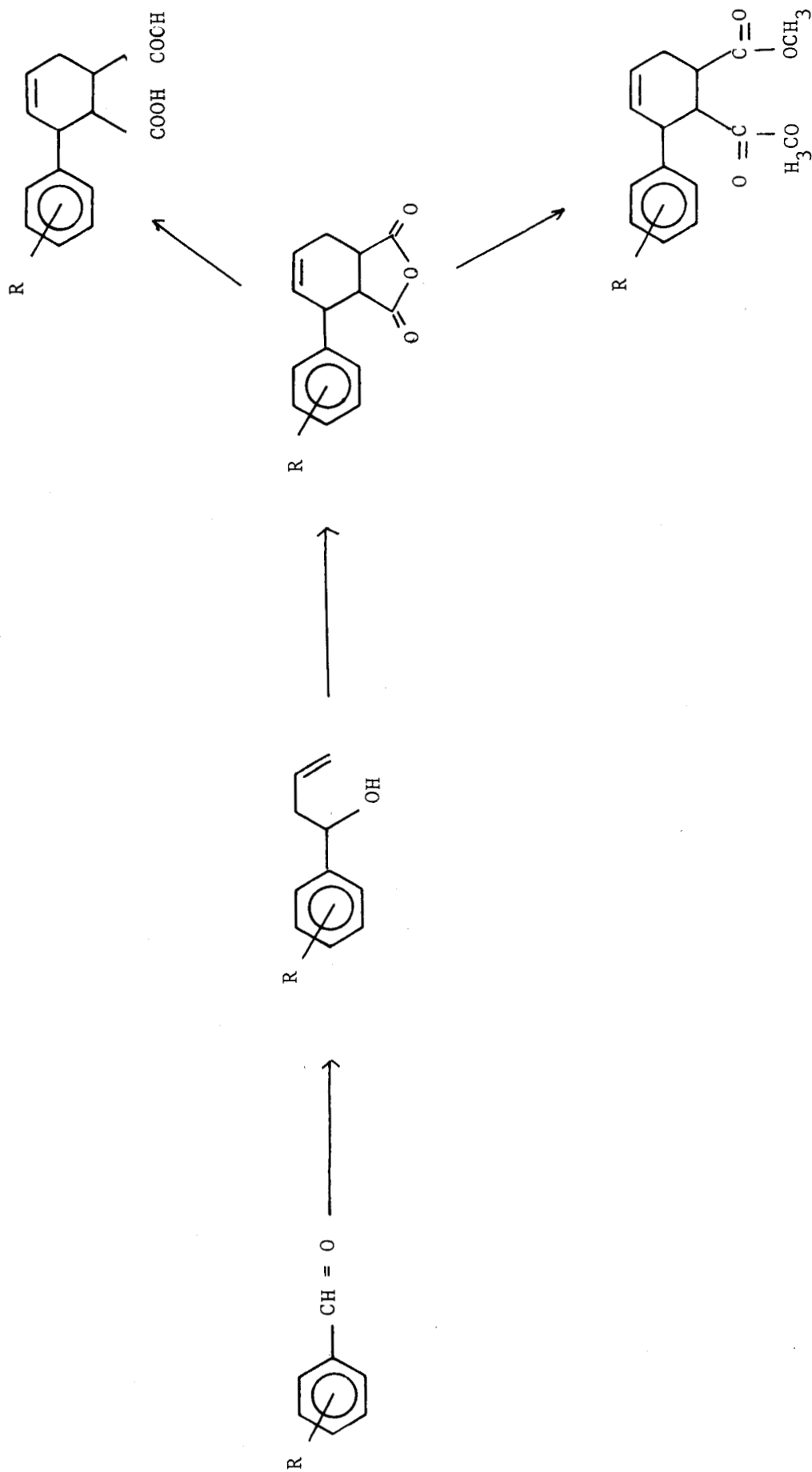


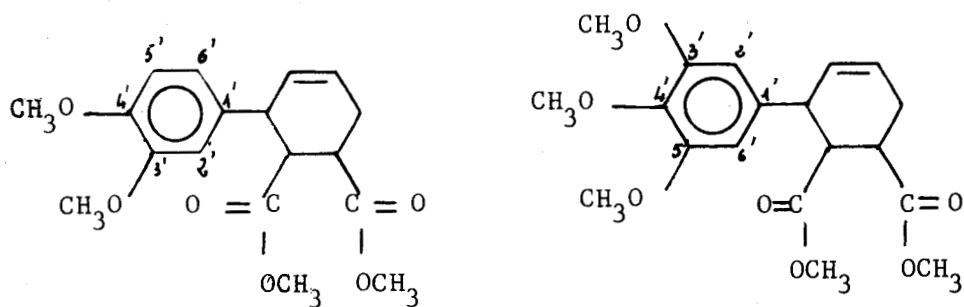
TABLEAU I

## Chapitre 2

### SOMMAIRE

- A) Préparation d'acide  $\beta$  phényl propanoïque
  - Chlorométhylation des acides aryl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtaliques
  - Condensation des dérivés chlorométhylés avec le malonate d'éthyle sodé
- B) Essais de carboxyéthylation et de cyanoéthylation des acides et esters aryl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtaliques

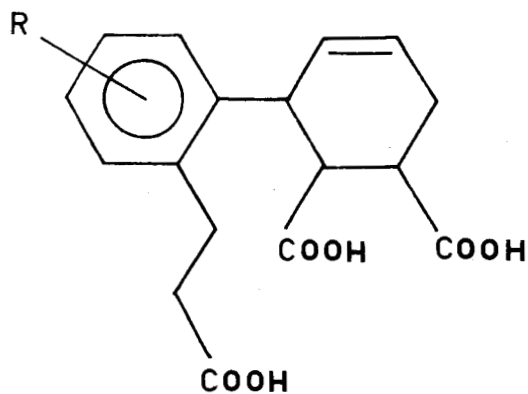
La position des groupements méthoxy sur le noyau aromatique des acides et esters aryl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtaliques augmente la densité électronique au niveau des carbones 2' et 6'.



La position 6' plus dégagée, dans le cas du dérivé diméthoxylé, serait favorisée pour une réaction de substitution électrophile.

Cette hypothèse a été vérifiée en R.M.N. sur un composé analogue (5) : lors de la chlorométhylation du (diméthoxy-3',4') phényl-3 phtalate de méthyle, le groupement  $\text{CH}_2\text{Cl}$  se fixe sur la position 6'.

Nous avons donc mis à profit la réactivité du noyau, pour préparer des acides  $\beta$  phényl propanoïques de formule :



Deux méthodes ont successivement été essayées :

1.- Le diacide est chlorométhylé. Le dérivé obtenu est condensé avec le malonate d'éthyle sodé. L'hydrolyse conduit à un tétra-cide qui peut être décarboxylé en triacide.

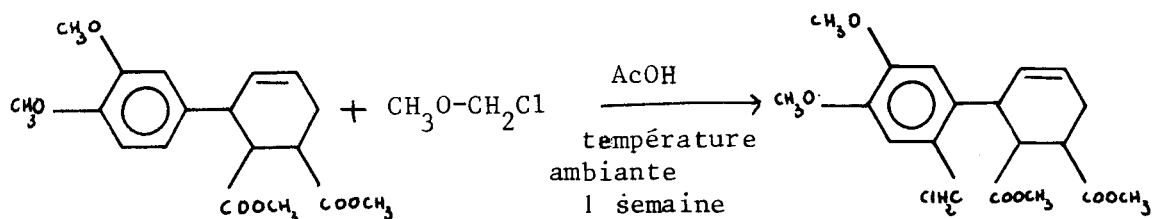
2.- Par une réaction de Friedel et Crafts, nous avons tenté de brancher en une seule étape la chaîne  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$  sur le noyau du diester ou du diacide.

#### A) Préparation d'acide $\beta$ phényl propanoïque

Depuis longtemps, la chlorométhylation est utilisée pour introduire une chaîne carbonée en série aromatique.

Parmi les nombreuses méthodes et variantes citées dans la bibliographie (6), deux d'entre elles semblent avoir été plus particulièrement étudiées.

- La méthode de Vavon (7) : elle a été employée pour chlorométhyliser le (diméthoxy-3',4') phényl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtalate de méthyle (8) :



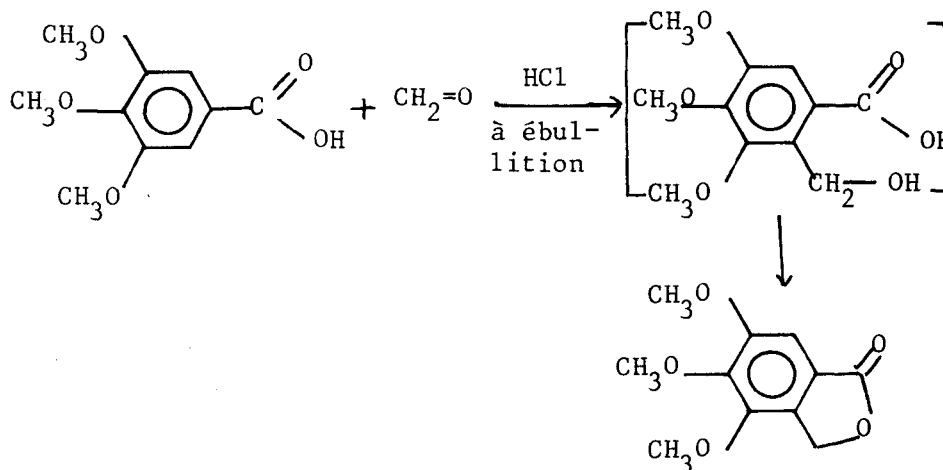
Le diester en solution dans l'acide acétique est laissé en contact avec de l'éther chlorométhylé pendant une semaine. Le diester chlorométhylé cristallise dans le milieu (Rdt : 50 % environ).

- La méthode de Braun-Nelles (9) : Nous l'avons préférée parce qu'elle donne des résultats équivalents en un temps plus court.

La substitution électrophile est effectuée par l'action du formol et de l'acide chlorhydrique sur le diacide en solution dans l'alcool ou le dioxanne.

Le mécanisme de cette réaction n'est pas connu avec certitude. Néanmoins, certains faits expérimentaux tendent à prouver que  $^+\text{CH}_2\text{OH}$  est le réactif électrophile.

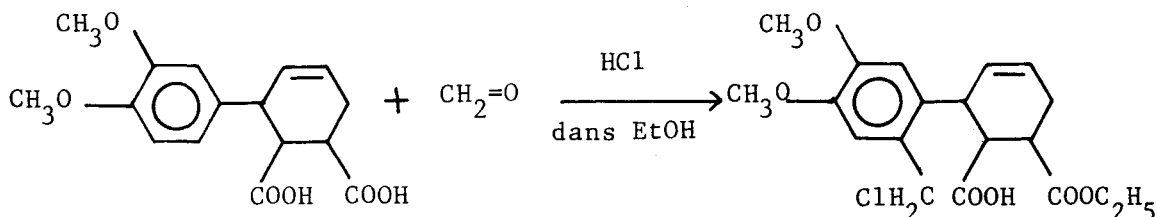
En effet, dans la bibliographie (10), il est décrit que les essais de chlorométhylation de l'acide triméthyl gallique conduisent à une lactone.



L'alcool benzylique est d'abord formé. Il n'est pas estérifié par HCl mais réagit préférentiellement avec le groupement acide en ortho pour donner une lactone.

#### Chlorométhylation du diacide dans l'éthanol

Nous avons essayé de chlorométhyle et d'estérifier simultanément le diacide.



#### Mode opératoire.

Dans un mélange de 5 cc de formol en solution aqueuse à 30 % et 5 g de diacide en solution dans 40 cc d'alcool éthylique, on fait barboter un courant d'HCl gazeux pendant 6 heures. Le contact est maintenu 36 heures de plus, le précipité formé est filtré



et lavé à l'éther.

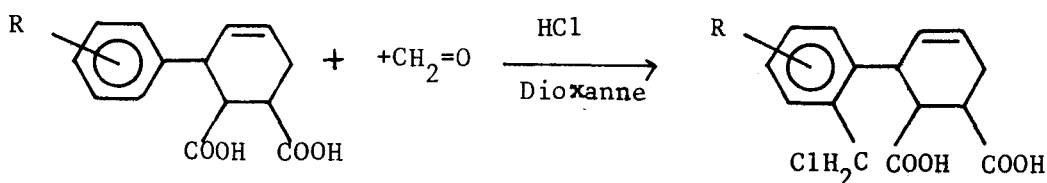
$$P_F = 165^\circ\text{C} (\text{CCl}_4, \text{CHCl}_3)$$

Dosage du chlore :

100 mg de substance sont hydrolysés par de la soude N. On verse 10 cc d'AgNO<sub>3</sub> N/10 puis 7,4 cc de SCN(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> - % Cl<sub>Tr.</sub> : 9,23

Analyse : C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>Cl Calc. % : C 59,61 H 6,06 Cl 9,26  
Tr. : 58,65 6,02 9,46

Chlorométhylation dans le dioxanne



La manipulation est opérée dans les mêmes conditions pour les dérivés I ou II. Cependant, les rendements sont meilleurs et la vitesse de réaction est supérieure pour II. Ces faits sont sans doute liés à la présence en position 5' d'un groupement méthoxy (donneur d'électrons) qui augmente la réactivité du noyau vis à vis d'une substitution électrophile.

Mode opératoire.-

5 cc de formol en solution aqueuse à 30 % (soit 3 fois la quantité théorique) sont additionnés à 5 g de diacide dissous dans 10 cc de dioxanne. La solution est saturée par barbotage d'un courant d'HCl gazeux. Le dérivé chlorométhylé précipite dans le milieu après une nuit. Le diacide chlorométhylé II est recueilli après 3 heures seulement.

I : R = Diméthoxy-3,4

P<sub>F</sub> = 175°C (AcOH)

Rdt : 53 %

Analyse : C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> Calc. % : C 57,55 H 5,40 Cl 10,00

Tr. : 57,35 5,13 9,75

II : R = Triméthoxy-3,4,5

P<sub>F</sub> = 210°C (AcOH)

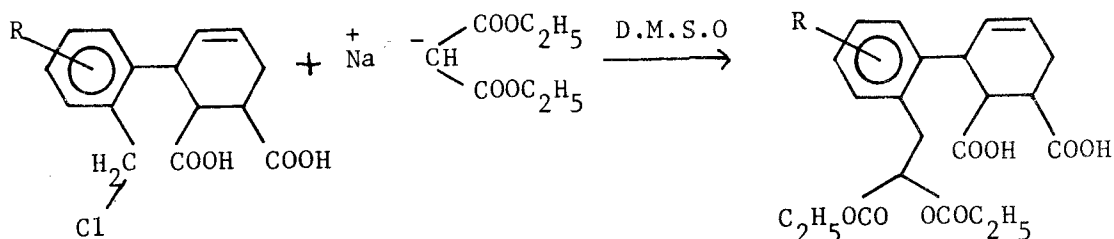
Rdt : 75 %

Analyse : C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub> Calc. % : C 56,19 H 5,50 Cl 9,21

Tr. : 56,37 5,41 9,45

Synthèse malonique

L'atome de chlore du dérivé chlorométhylé est rattaché à un carbone benzylique. Sa mobilité devrait lui permettre de réagir facilement avec le malonate d'éthyle sodé.



Nous avons appliqué une méthode analogue à celle utilisée pour préparer des nitriles par action de KCN sur des dérivés halogénés (11).

Les réactants sont dissous dans un solvant très nucléophile (D.M.S.O). Une température maximale de 90°C est conseillée. Les résultats obtenus dans notre cas sont médiocres. Les modifications apportées aux conditions opératoires n'ont pas donné les améliorations souhaitées.

. A température plus élevée, il se forme des produits de dégradation volatils.

. L'augmentation du temps de réaction n'amène pas de changements notables du rendement.

Mode opératoire. -

3 équivalents de malonate d'éthyle sodé sont préparés à partir d'éthylate de sodium (0,5 g de Na et 4 cc d'alcool absolu) et de 3,5 g de malonate d'éthyle (0,022 mole). L'éthanol en excès est distillé et le sel de sodium formé est mis en suspension dans 20 cc de D.M.S.O. Une solution de 2,5 g (0,007 mole) de dérivé chlorométhylé dans 20 cc de D.M.S.O est additionnée. Le mélange réactionnel est agité 1 heure 30 à 90°C puis refroidi et dilué par 80 cc d'eau. Le malonate d'éthyle qui n'a pas réagi, est extrait à l'éther. Après passage en milieu acide, 1 g de diester diacide précipite.

I : R = Diméthoxy-3,4

$P_F = 245^\circ\text{C}$  (eau)

Rdt : 33 %

La totalité de cet ester a été hydrolysée en tétracide qui a été identifié (voir ci-après).

II : R = Triméthoxy-3,4,5

$P_F = 271^\circ\text{C}$  ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )

Rdt : 45 %

Analyse :  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_{11}$  Calc. % : C 59,05 H 6,34

Tr. : 59,00 5,90

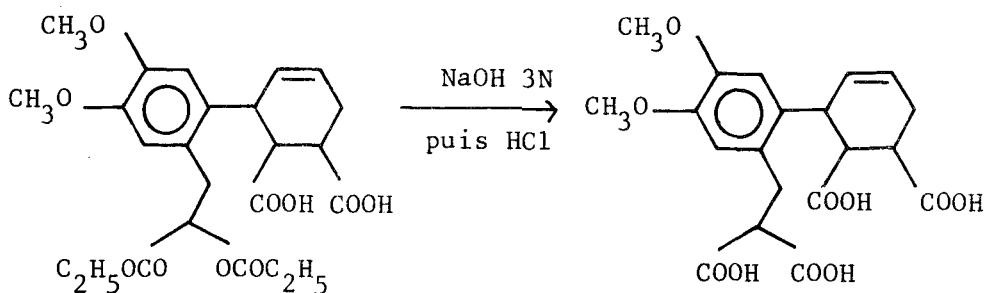
En Infra-rouge, on remarque :

1 bande d'absorption C=O acide à  $1695\text{ cm}^{-1}$

1 bande d'absorption C=O ester à  $1725\text{ cm}^{-1}$

### Hydrolyse des fonctions esters du diacide diester

Le diester diacide est hydrolysé par chauffage à reflux dans de la soude 3N.



### Mode opératoire.-

1 g de diacide diester est saponifié par chauffage à reflux dans 50 cc NaOH 3N. Après refroidissement, et retour en milieu acide, le tétracide précipite.

$P_F = 176^\circ\text{C}$  ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )

Rdt : 75 %

Analyse :  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$  Calc. % : C 56,89 H 5,25

Tr. : 56,86 5,40

B) Essais de synthèse directe de l'acide  $\beta$  phényl propanoïque

Pour palier aux inconvénients de la méthode précédente (nombre d'étapes important, rendement global faible), nous avons envisagé la possibilité de brancher en une seule étape, par une réaction de FRIEDEL et CRAFTS, le groupement  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$  sur le noyau du diacide ou du diester.

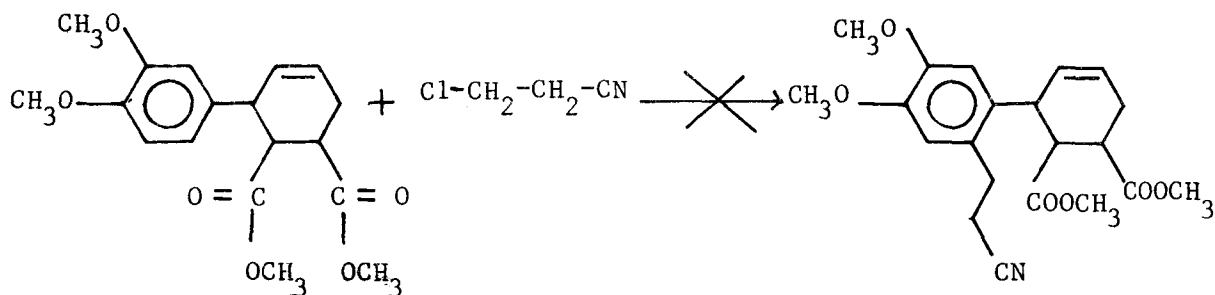
Parmi les exemples cités dans la bibliographie (12), nous avons trouvé que le benzène utilisé en gros excès est alcoylé par l'acrylonitrile avec un rendement faible (13).

L'action du  $\beta$  chloropropionitrile sur le résorcinol (réaction anormale de HOUBEN HOESCH) est plus aisée (14).

Enfin, plus récemment, certains auteurs (15) ont publié la cyanoéthylation de dérivés de l'anisole avec des rendements de 60 à 70 %.

Les essais que nous avons effectués se trouvent rassemblés dans le tableau de la page 28 .

Dans aucun des cas, le produit attendu n'a pu être mis en évidence. Nous détaillons ci-dessous un exemple de mode opératoire.



Mode opératoire. -

Un excès de  $\text{AlCl}_3$  (3 g - 0,022 mole) est additionné par parties à une solution de 1,4 g de  $\beta$  chloropropionitrile (0,015 mole) et 5 g de diester (0,015 mole) dans 50 cc de nitrobenzène. Après 20 heures de contact à température ambiante, le complexe est hydrolysé par de l'acide chlorhydrique et de la glace. Le solvant est éliminé (le nitrobenzène est entraîné à la vapeur). Les solutions extraites à l'éther sont lavées par  $\text{CO}_3\text{Na}_2$  à 10 %, puis à l'eau, enfin séchées sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  et évaporées.

Le produit obtenu recristallise dans le cyclohexane et présente les mêmes caractères physiques ( $P_F$  et solubilité) et un spectre infra-rouge identique au diester de départ.

Lors de l'entraînement à la vapeur du nitrobenzène, une fonction ester est hydrolysée. L'acide ester formé est extrait de la phase étherée par une solution de  $\text{CO}_3\text{Na}_2$  à 10 %, sous forme de sel de sodium. Il est précipité après retour en milieu acide par  $\text{HCl}$ . La fraction de diester hydrolysé varie en fonction de la quantité de nitrobenzène utilisé et du temps de l'entraînement à la vapeur.

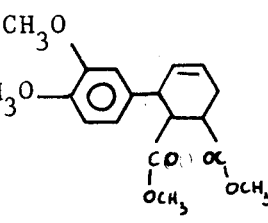
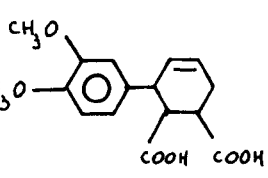
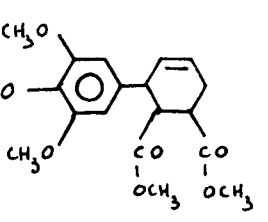
$$P_F = 129^\circ\text{C (eau)}$$

Dosage d'acidité :

75 mg de substance dissous dans une solution hydro-alcoolique (1/3 eau, 2/3 alcool) sont neutralisés par 4,6 cc  $\text{NaOH N/20}$ .

$$M_{\text{Tr.}} : 326 \quad M_{\text{Calc.}} : 320$$

Analyse :  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6$  Calc. % : C 63,74 H 6,29 O 29,96  
 Tr. : 63,89 6,17 30,14

		Catalyseur	Solvant	temps de réaction	température	Remarques
	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	AlCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20 h	ambiante	résinification hydrolyse partielle du diester  + barbotage HCl (15)
	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	AlCl <sub>3</sub>	nitrobenzène	20 h	ambiante	
	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	AlCl <sub>3</sub>	nitrobenzène	10 h	120°C	
	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	AlCl <sub>3</sub>	nitrobenzène	20 h	ambiante	
	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	AlCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20 h	ambiante	
	CH <sub>2</sub> =CH-CN	AlCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2-3h 1/2h	ambiante 33°C	
	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	AlCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20 h	ambiante	+ barbotage HCl + barbotage HCl
	CH <sub>2</sub> =CH-CN	AlCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	36 h	ambiante	
	CH <sub>2</sub> =CH-CN	AlCl <sub>3</sub>	nitrobenzène	18 h 2 h	ambiante 60°C	
	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	AlCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20 h	ambiante	
	Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	AlCl <sub>3</sub>	Nitrobenzène	20 h	ambiante	

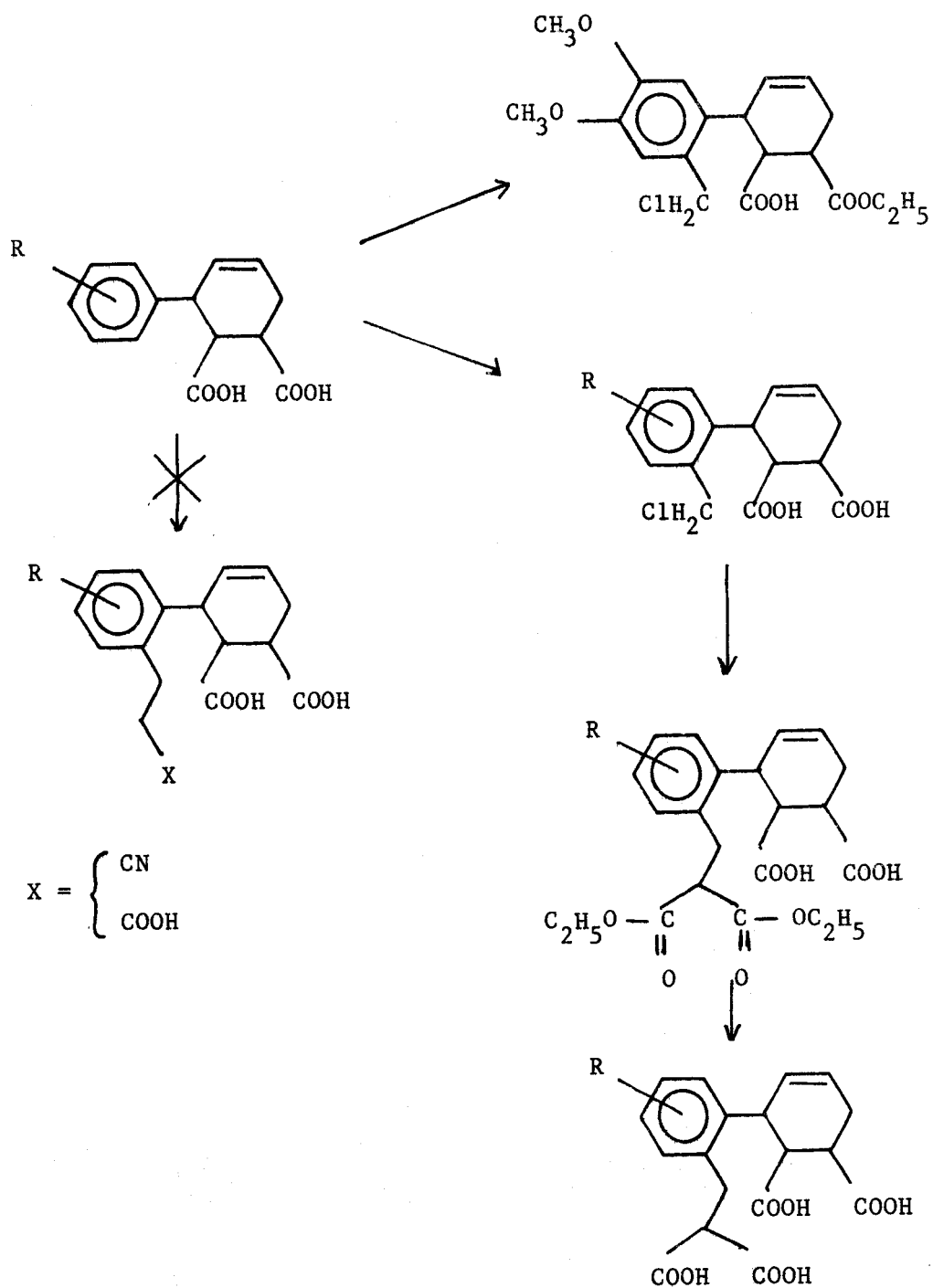


TABLEAU II



## Chapitre 3

PREPARATION DE L'ACIDE DIMETHOXY-6,7 TETRAHYDRO-1,2,4a,9a

FLUORENONE CARBOXYLIQUE-1 ET DE QUELQUES DERIVES

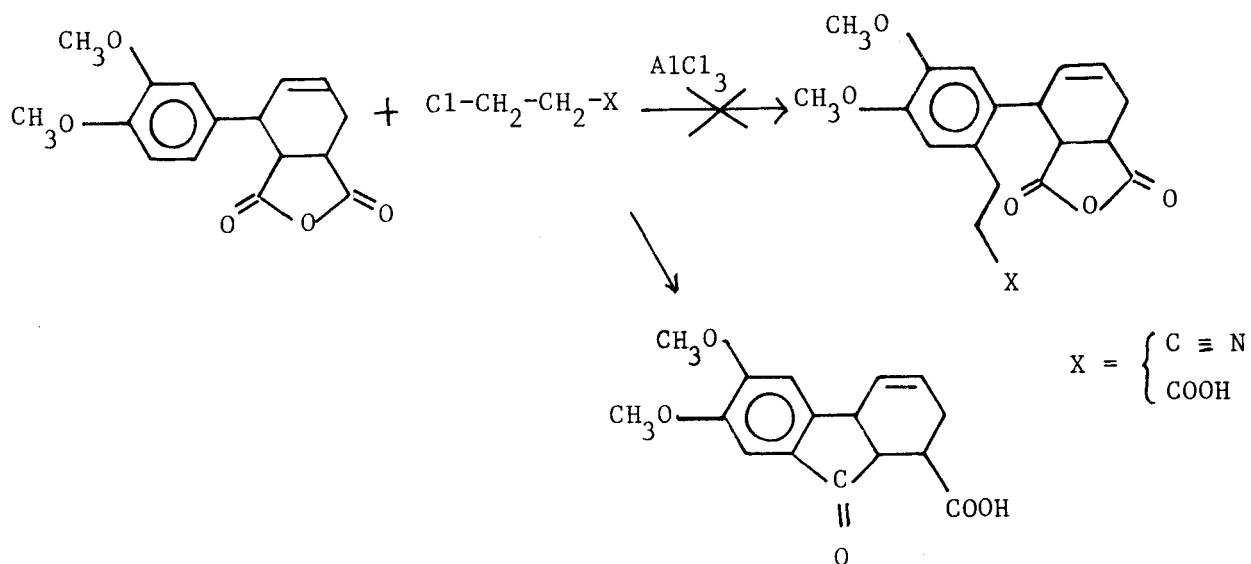
### SOMMAIRE

- Préparation de l'acide tétrahydro-1,2,4a,9a fluorénone carboxylique-1 et de son oxime.
- Préparation de l'ester méthylique de l'acide tétrahydro-1,2, 4a,9a, fluorénone carboxylique-1 et de sa dinitro-2,4 phényl hydrazone.
- Essais de préparation d'hydrazone et de phényl hydrazone de l'ester précipité.
- Esters de l'acide tétrahydro-1,2,4a,9a, fluorénone carboxylique-1 avec divers amino-alcools.
- Condensation de Claisen entre l'acétate de méthyle et l'ester méthylique de l'acide tétrahydro-1,2,4a,9a fluorénone carboxylique-1.



Les échecs rencontrés lors des essais d'alcoylation des acides, ou des esters d'acide aryl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtaliques pouvaient être imputés à un encombrement stérique du site réactionnel. Pour éliminer ce facteur d'empêchement à la réaction d'alcoylation, nous avons essayé de faire réagir l'anhydride d'acide.

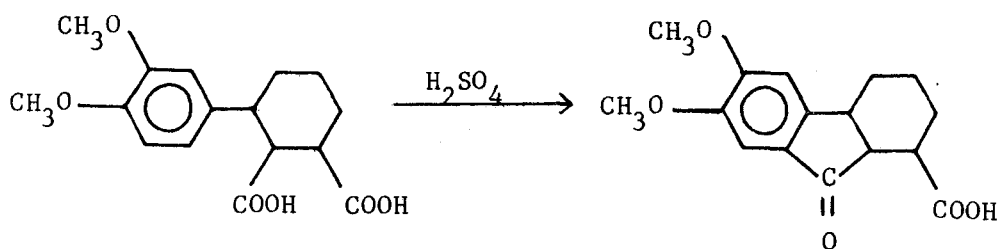
Malheureusement, la réaction n'a pas lieu, et il se forme un acide tétrahydro-1,2,4a,9a fluorénone carboxylique-1 par acylation interne.



La fonction cétone de cet acide n'est pas très réactive. Seules l'oxime et la 2,4 DNPH ont été préparées. Par contre, la fonction acide donne classiquement des esters et en particulier des esters d'amino-alcools.

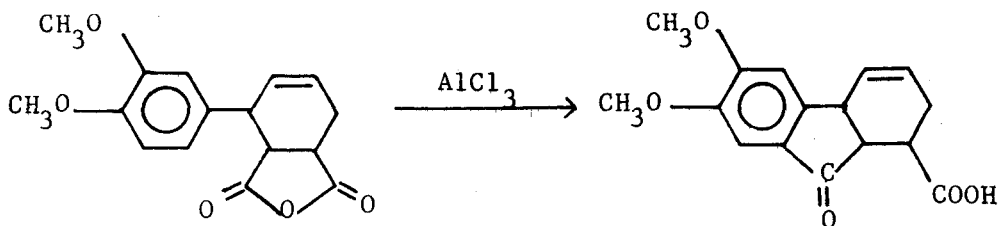
Acide tétrahydro-1,2,4a,9a fluorénone carboxylique-1

ARNOLD et COYNER (5) avaient signalé dès 1944 la préparation de l'acide Diméthoxy-6,7 hexahydrofluorénone carboxylique-1 par action de l'acide sulfurique concentré sur l'acide diméthoxy-6,7 phényl-3 hexahydrophthalique.



Cette réaction a été améliorée, grâce à l'emploi d'acide polyphosphorique, et étendue en série tétrahydrophthalique (4). Les auteurs signalent un rendement de 60 %.

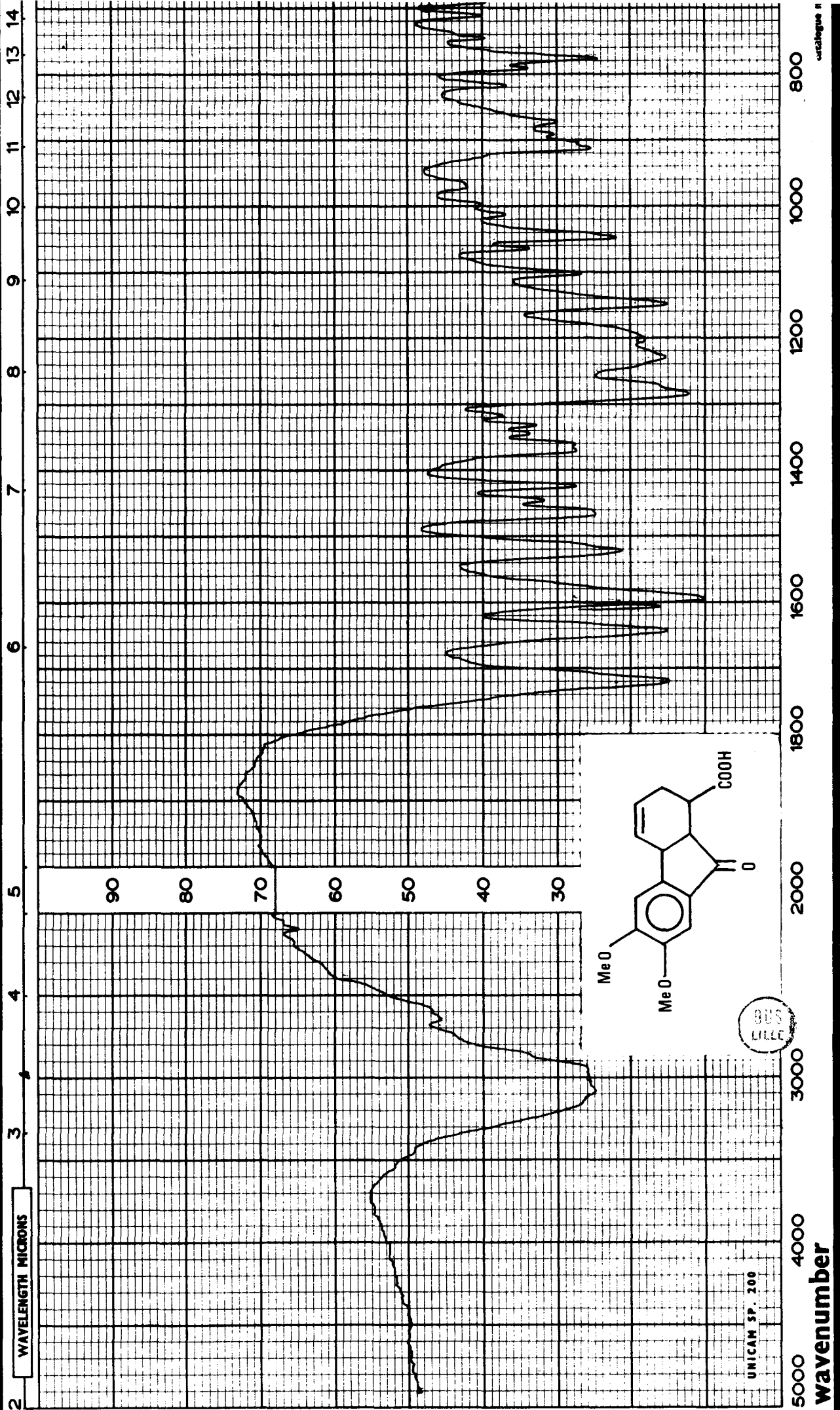
L'action du chlorure d'aluminium sur l'anhydride d'acide aryl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phthalique conduit au même acide avec un rendement de 90 %.



Mode opératoire.-

A 40 g (0,14 mole) d'anhydride dissous dans 150 cc de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, on ajoute 19 g (0,14 mole) de AlCl<sub>3</sub>. Au début, la réaction est exothermique et il est nécessaire de refroidir le ballon dans la glace. Après 1 heure, on laisse revenir le mélange réactionnel à température ambiante et l'agitation est maintenue 18 heures. Le complexe est hydrolysé dans 300 g de glace et 20 cc d'HCl.

La solution de chlorure de méthylène est recueillie par décantation. La phase aqueuse est lavée au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> et évaporées. 36 g de produit solide sont ainsi recueillis.



UNICAM SP. 200

wavenumber

WAVELENGTH MICRONS

5000 4000 3000 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800

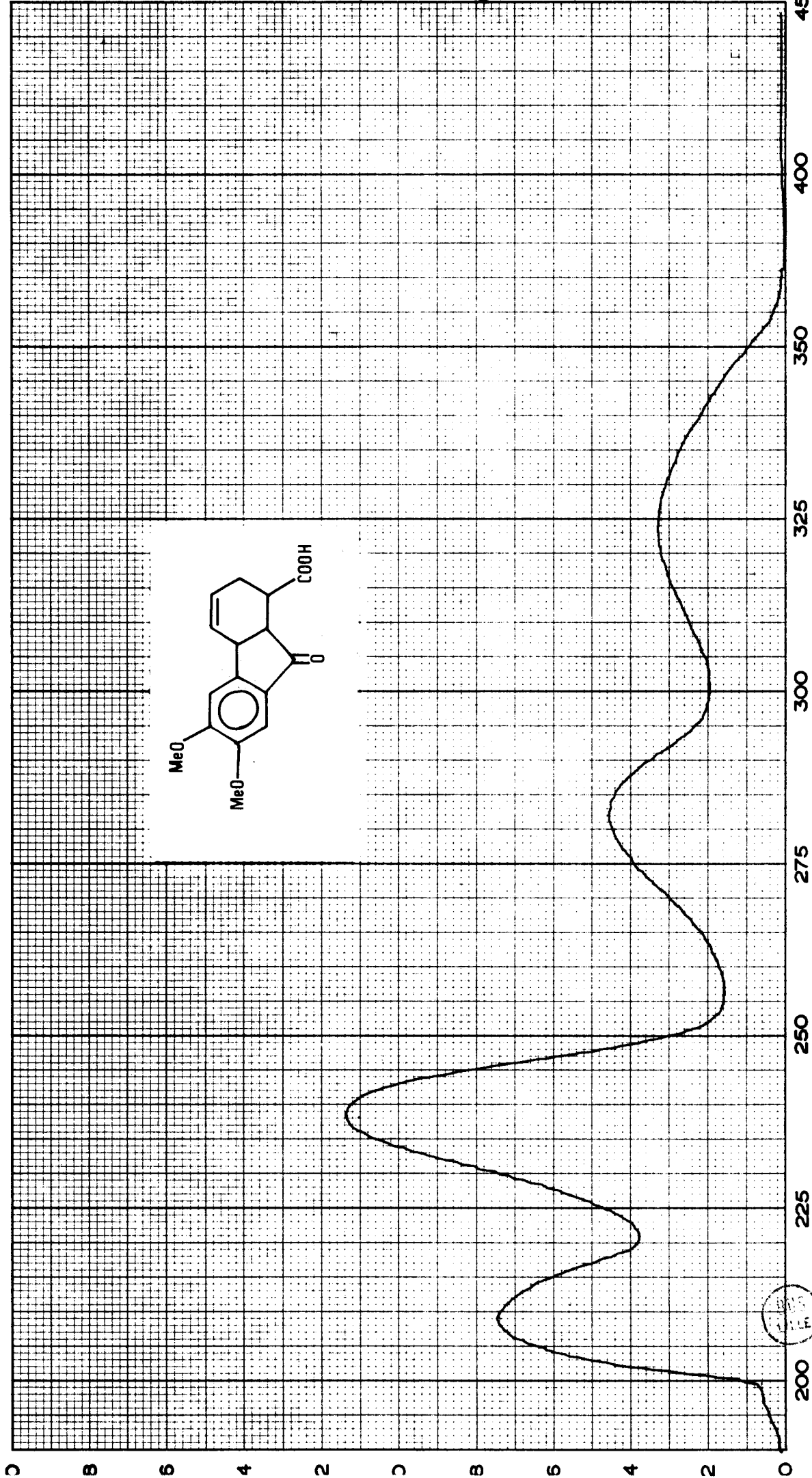
90 80 70 60 50 40 30

2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

MeO MeO COOH

BUS LILGE

UNICAM INSTRUMENTS LIMITED, CAMBRIDGE, ENGL



UNICAM  
FILE

wavelength millimicrons

$P_F = 212^\circ\text{C}$  (eau)

Rdt : 90 %

Dosage d'acidité

98 mg dissous dans eau-D.M.S.O (1/3-2/3) sont neutralisés par 3,35 cc NaOH N/10.

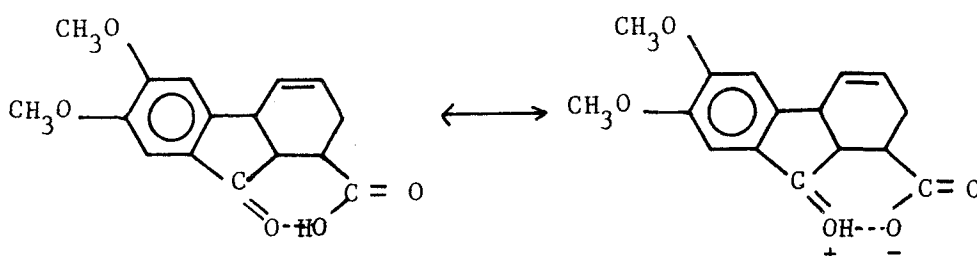
$M_{\text{Tr.}} : 292$

$M_{\text{Calc.}} : 288$

Analyse :  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5$  Calc. % : C 66,66 H 5,59 O 27,75

Tr. : 65,99 5,63 27,56

I.R. Le spectre infra-rouge révèle la présence de deux bandes d'absorption due aux groupements  $\text{C}=\text{O}$  acide ( $1720\text{ cm}^{-1}$ ) et  $\text{C}=\text{O}$  cétone ( $1640\text{ cm}^{-1}$ ). La diminution de la fréquence d'absorption du groupement cétonique est due vraisemblablement à une liaison hydrogène intramoléculaire (avec l'hydrogène du groupement carboxylique).



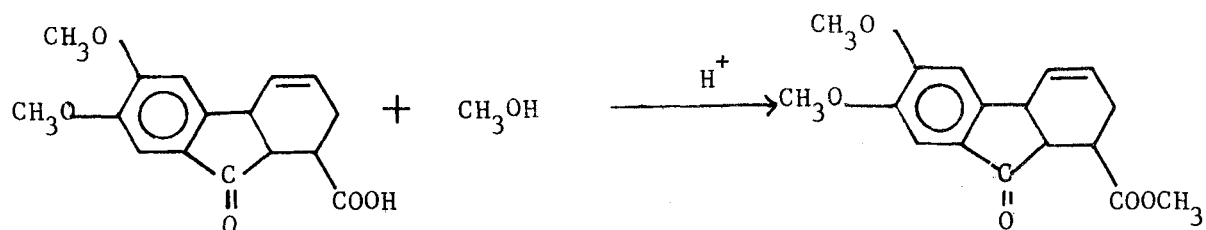
U.V. L'échantillon est dissous dans l'alcool à  $95^\circ$ .

Le spectre ultra-violet présente 4 bandes d'absorption ayant les caractéristiques suivantes :

$\lambda = 208\text{ m}\mu$	$\epsilon = 14\ 029$
$\lambda = 239\text{ m}\mu$	$\epsilon = 20\ 503$
$\lambda = 280\text{ m}\mu$	$\epsilon = 13\ 309$
$\lambda = 323\text{ m}\mu$	$\epsilon = 5\ 036$

La bande d'absorption située à  $\lambda = 239\text{ m}\mu$  (Bande K) est caractéristique des molécules aromatiques possédant une substitution chromophorique (groupement  $\text{C}=\text{O}$  conjugué au noyau aromatique).

Ester méthylique de l'acide tétrahydro-1,2,4a,9a fluorénone carboxylique-1



Mode opératoire. -

100 g d'acide tétrahydrofluorénone carboxylique sont dissous dans 400 cc d'alcool méthylique saturé par 230 g d'acide chlorhydrique gazeux. La solution est portée à reflux pendant 1 dizaine d'heures. Après refroidissement, 72 g d'ester cristallisent dans le milieu.

$P_F = 119^\circ\text{C}$  (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)

Rdt : 69 %

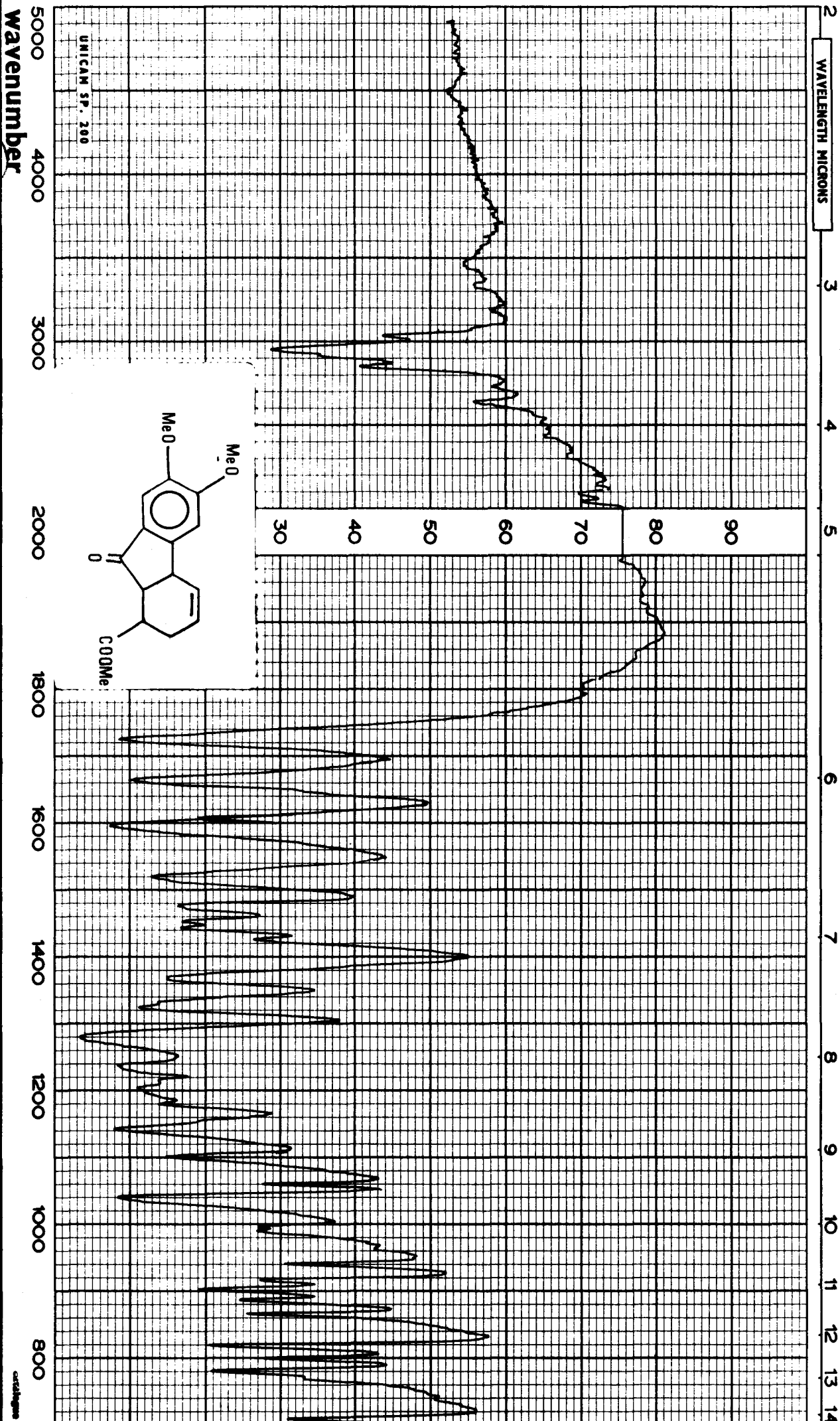
Analyse : C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> Calc. % : C 67,54 H 6,00 O 26,46

Tr. : 67,35 6,02 26,47

En infra-rouge, on distingue deux bandes d'absorption :

C = O ester à 1725 cm<sup>-1</sup>

C = O cétone à 1660 cm<sup>-1</sup>

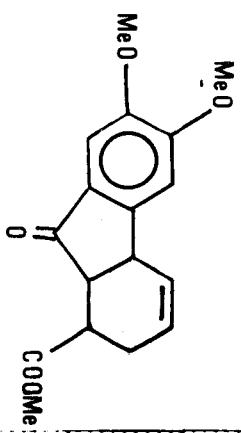


UNICAM SP. 200

Wavenumber

WAVELENGTH MICRONS

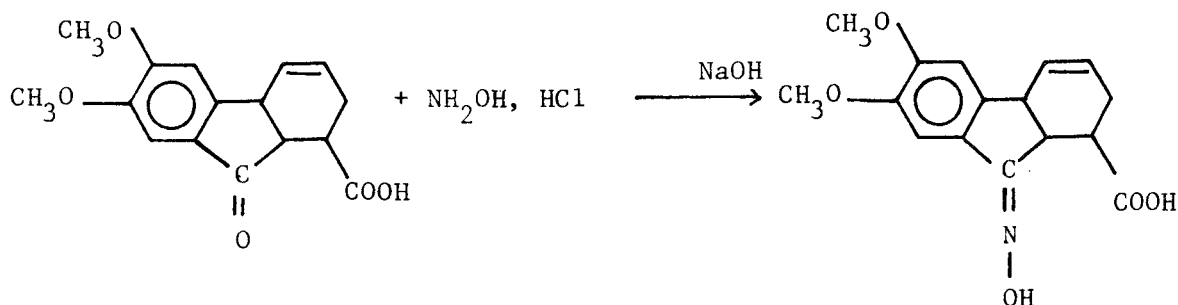
90  
80  
70  
60  
50  
40  
30



cm⁻¹

1958

Oxime de l'acide tétrahydro-1,2,4a,9a fluorénone carboxylique-1



Mode opératoire.-

2 g d'acide tétrahydrofluorénone carboxylique et un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine (0,7 g) sont dissous dans 15 cc d'une solution hydroalcoolique (80 % d'éthanol, 20 % d'eau). On additionne 1,4 g de soude en pastilles et le mélange est chauffé à reflux pendant 3 heures. L'oxime précipite après retour en milieu acide.

$P_F = 166^\circ\text{C}$  (eau)

Dosage d'acidité :

200 mg d'oxime dissous dans une solution hydroalcoolique sont neutralisés par 6,55 cc de soude NaOH N/10

$M_{Tr.} : 306$                        $M_{Calc.} : 303$

Analyse :  $C_{16}H_{17}O_5N$  Calc.% : C 63,36 H 5,65 N 4,62

Tr. : 62,81 5,60 4,58

Dinitro-2,4 phényl hydrazone du carbométhoxy-1 tétrahydro-1,2,4a,9a, fluorénone

Ni l'hydrazine, ni la phénylhydrazine ne réagissent sur la fonction cétone de cet ester. Seule, une dinitro-2,4 phénylhydrazone a pu être préparée.

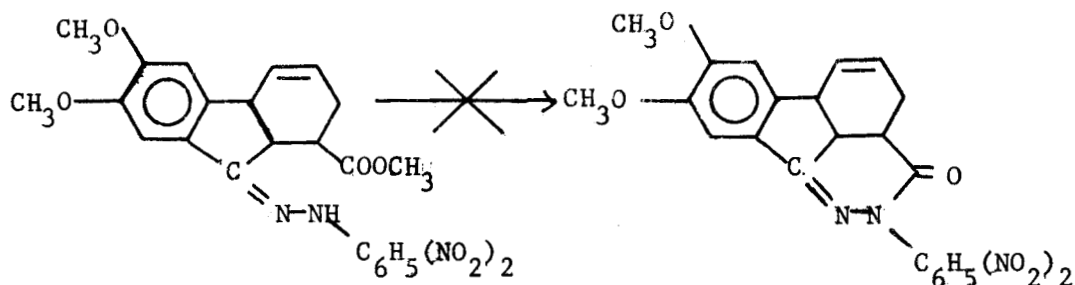
$P_F = 235^\circ\text{C}$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )

Analyse :  $C_{23}H_{22}O_8N_4$  Calc. % : C 57,26 H 4,60 N 11,61

Tr. : 57,01 4,74 10,98



Des tentatives de cyclisation avec la fonction ester n'ont pas abouti.



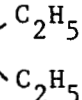


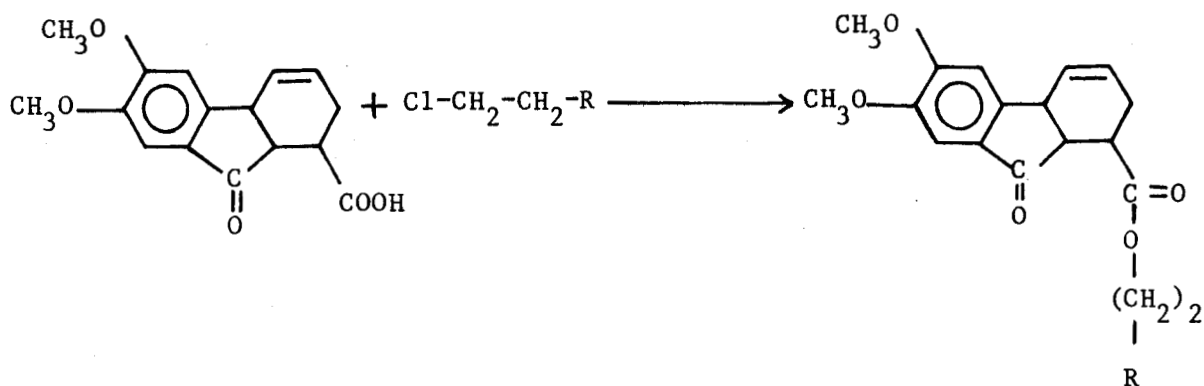
Les conditions employées étaient le chauffage à reflux soit dans une solution d'anhydride acétique/acide acétique (16), soit dans du xylène en présence d'une trace de soude alcoolique.

*Esters d'amino-alcools de l'acide tétrahydro-1,2,4a,9a fluorénone carboxylique-1*

Ils sont préparés par condensation soit de l'acide, soit de son sel de sodium sur divers amino-1 chloro-2 éthanes.

Ces amines chlorées, diversement substituées sont libérées de leur chlorhydrate par action d'une solution aqueuse de soude. Elles sont ensuite extraites à l'éther et purifiées par distillation sous vide.

	Rdt	E <sub>b</sub> 13 mm Hg
$\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ 	67 %	194-195°C
$\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ 	68 %	74°C
$\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ 	65 %	50°C


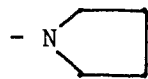
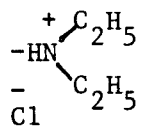


Mode opératoire. - 1

5 g d'acide (0,017 mole) sont dissous dans 60 cc d'isopropanol anhydre à chaud. Une quantité équimoléculaire d'amine est additionnée et le mélange est porté à reflux 14 - 15 heures. HCl libéré pendant la réaction est fixé par l'atome d'azote et il se forme le chlorhydrate de l'ester d'amino-alcool. Après évaporation du solvant, le résidu est dissous dans l'alcool absolu et reprécipité par addition d'éther anhydre.

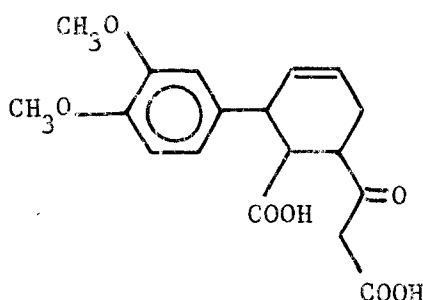
Mode opératoire. - 2

4 g d'acide (0,013 mole) sont dissous dans 60 cc d'isopropanol anhydre à chaud. Le sel de sodium est formé par addition d'une quantité stoechiométrique de carbonate de sodium. 0,013 mole d'amine est additionnée et le mélange est porté à reflux 1 quinzaine d'heures. Le chlorure de sodium formé est filtré. Le filtrat est évaporé. Le résidu obtenu est lavé à l'eau puis recristallisé.

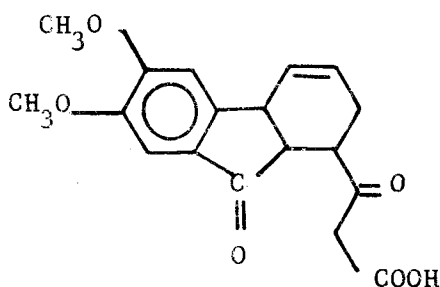
R	Rdt	P <sub>F</sub>	Analyse	Mode opératoire
	70 %	149°C (eau)	Calc.% : C 65,82 H 6,78 N 3,49 Tr. : 65,94 6,67 3,54	2
	65 %	110°C (cyclohexane)	Calc.% : C 68,55 H 7,06 N 3,63 Tr. : 68,81 7,10 3,50	2
	50 %	184°C (éther-alcool)	Calc.% : C 62,63 H 6,69 N 3,32 Cl 8,40 Tr. : 62,04 7,24 3,26 8,26	1

Condensation de Claisen

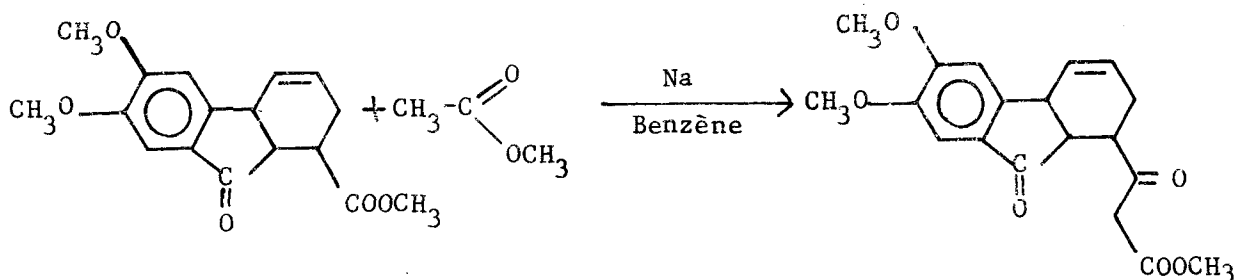
Lors de réactions décrites plus loin (chapitre IV), nous espérons synthétiser un diacide de formule :



L'action de l'acide polyphosphorique sur celui-ci nous aurait alors conduit à une tétrahydrofluorénone de formule :



Afin d'identifier ce produit, nous avons réalisé sa synthèse par une voie différente : la condensation de l'acétate de méthyle sur la carbométhoxy-1 tétrahydro-1,2,4a,9a fluorénone.



Mode opératoire.-

Un excès d'acétate de méthyle (2,2 cc - 0,027 mole) est versé sur une solution de 5 g d'ester (0,016 mole) dissous dans 50 cc de benzène. 0,6 g de sodium (0,027 mole) sont additionnés par petites portions au mélange porté à reflux. Le chauffage est maintenu une nuit. Le sodium qui n'a pas réagi est détruit par 3 cc d'alcool absolu. La solution obtenue est acidifiée dans 100 cc d'acide chlorhydrique à 50 %. Après décantation et extraction à l'éther, les phases

organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  et évaporées.

$P_F = 127-128^\circ\text{C}$  (Cyclohexane)

Analyse :  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6$     Calc. % : C 67,41 H 5,66  
Tr.        :    67,31    6,08

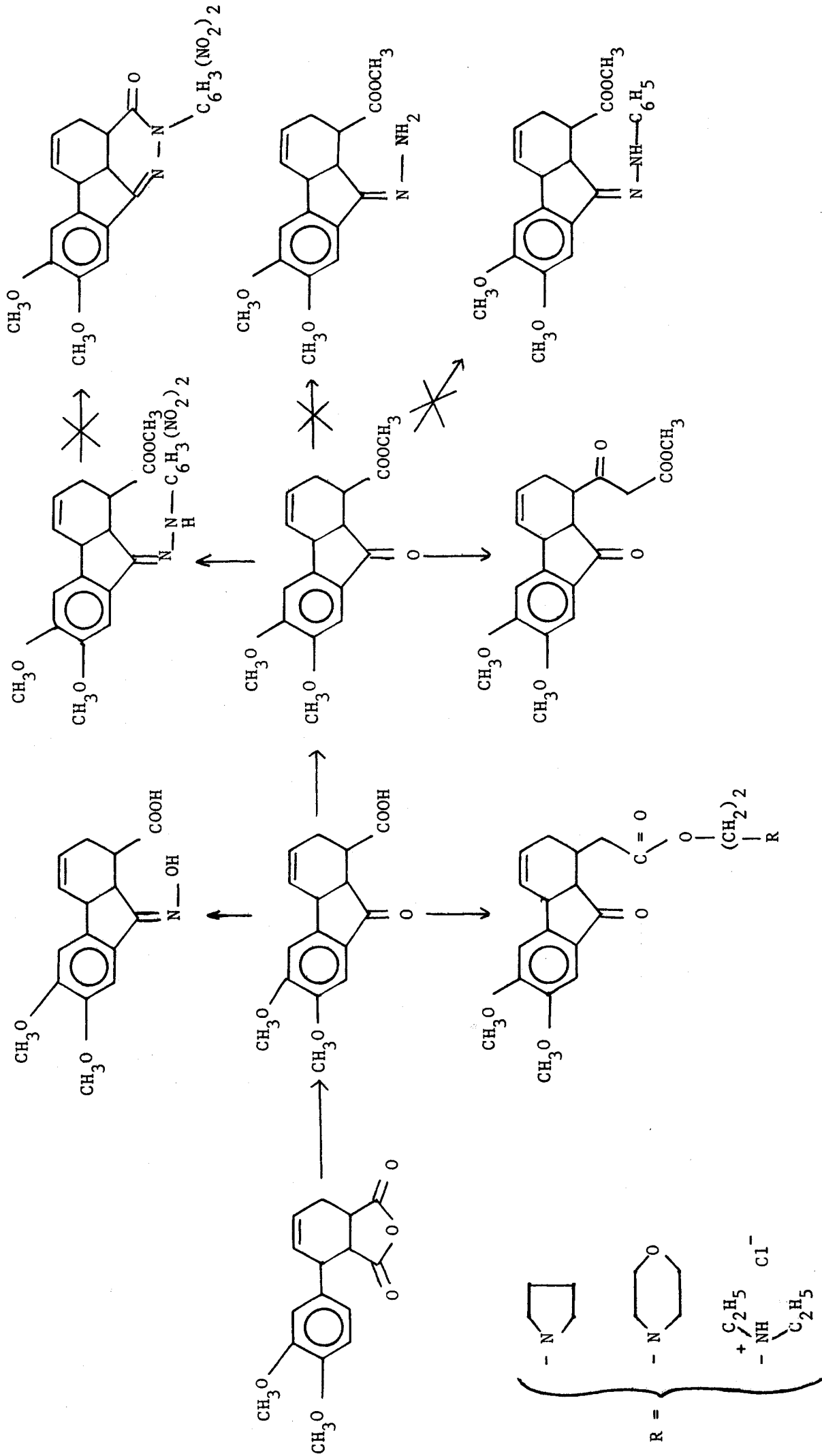


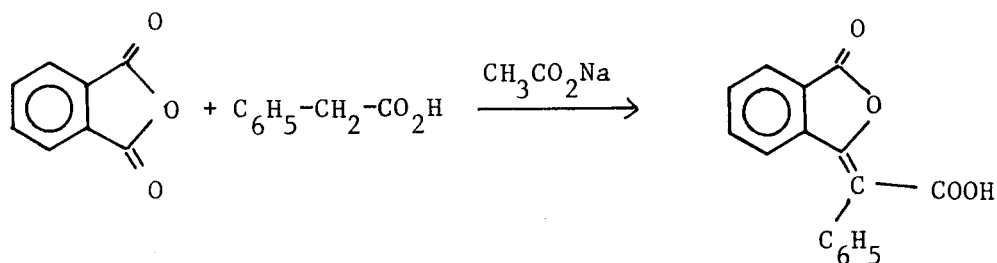
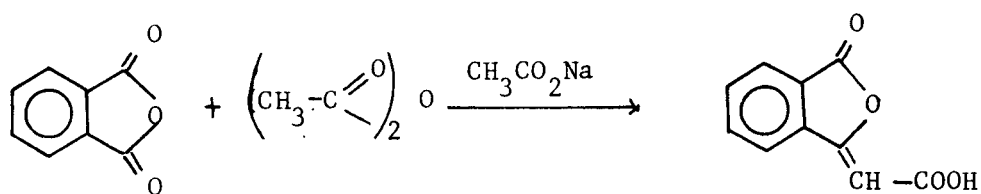
TABLEAU III

6085  
LIT.

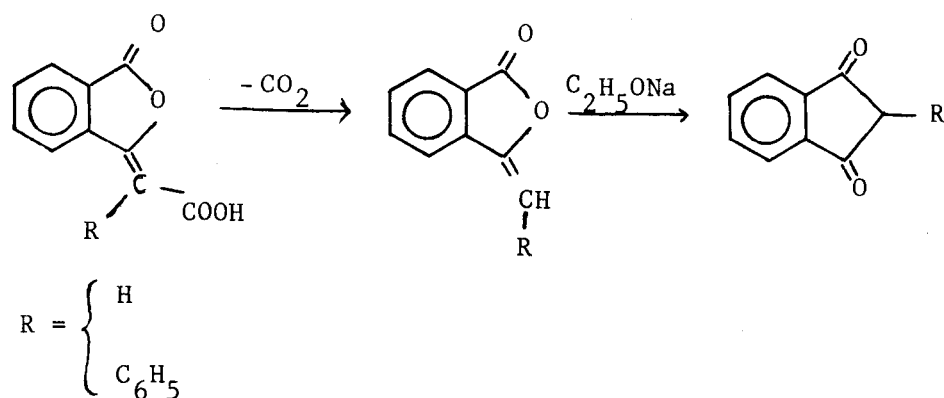
## Chapitre 4

COMPORTEMENT DE L'ANHYDRIDE ARYL-3 TETRAHYDRO-1,2,3,6  
PHTALIQUE DANS LES CONDITIONS DE LA REACTION DE PERKIN

La réaction de PERKIN a été étendue par GABRIEL et MICHAEL (17) à l'action du groupement C = O de l'anhydride phtalique sur l'anhydride acétique ou l'acide phénylacétique, en présence d'acétate de sodium.



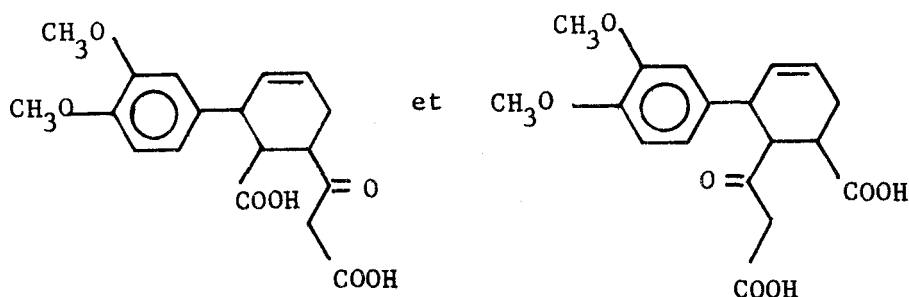
Ces lactones sont ouvertes par les alcalis à froid. Elles se décarboxylent facilement et s'isomérisent en phényl indane dione 1-3, sous l'action de l'éthylate de sodium en milieu alcoolique.



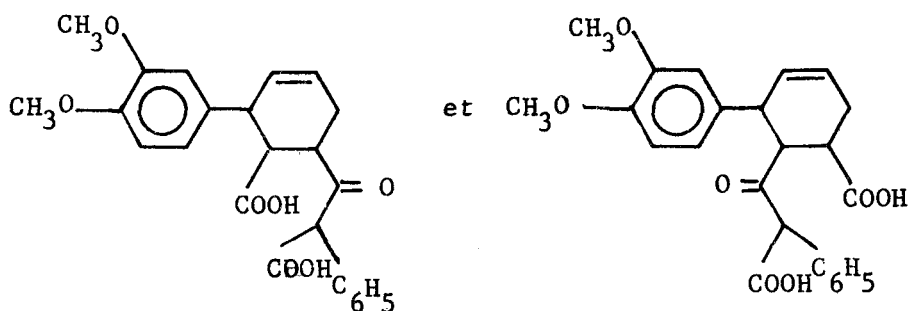
Nous avons essayé d'appliquer ces réactions à l'anhydride (diméthoxy-3',4') phényl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtalique. Dans les deux cas, (avec l'anhydride acétique et avec l'acide phényl acétique) on isole un diacide.

Il était normal de s'attendre à obtenir respectivement les diacides suivants :

- avec l'anhydride acétique :



- avec l'acide phényl acétique :



Pourtant, les spectres infra-rouge des produits obtenus par action de l'anhydride acétique ( $AD_{30}$ ) et de l'acide phényl acétique ( $AD_{34}$ ) sont identiques.

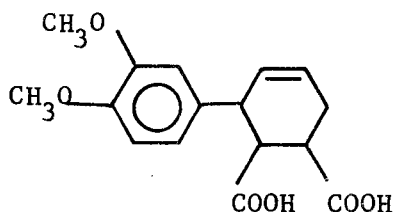
De plus, la microanalyse confirme que les deux diacides ont la même formule brute.

L'étude du spectre de résonance magnétique nucléaire ne permet pas de différencier les deux composés.

Il semblait alors évident que les deux composés  $AD_{30}$  et  $AD_{34}$  étaient identiques : la condensation ne s'était pas réalisée. Cet ensemble de faits nous a conduit à rapprocher ce seul et même produit



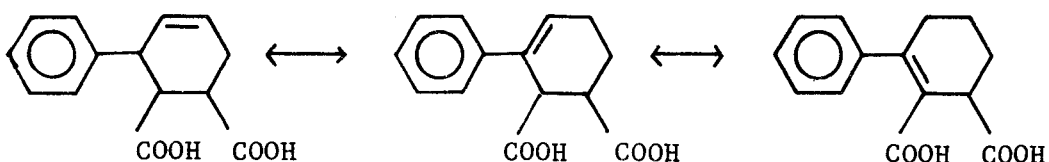
obtenu de l'acide (diméthoxy-3',4') phényl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtalique préparé par hydrolyse de l'anhydride correspondant dans de la soude 3N (Chapitre I page 12).



Les résultats de microanalyse et les spectres R.M.N sont semblables, mais les points de fusion et les spectres infra-rouge sont différents.

Deux hypothèses étaient alors à envisager pour expliquer les différences spectrale et physique :

- isomérisation due à une migration de la double liaison en position conjuguée par rapport au noyau aromatique seulement, ou par rapport au noyau aromatique et au groupement carbonyle de la fonction acide.

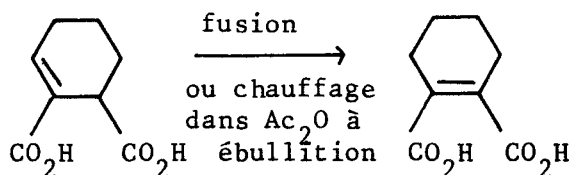


- différence de conformation du groupement cyclohexényle.

#### 1.- Migration de la double liaison

Elle a été mise en évidence sur des composés analogues (dicarboxy-1,2 cyclohexène-1 et dicarboxy-1,2 cyclohexène-2) dans les conditions suivantes (18) et (19) :

. Synthèse du dicarboxy-1,2 cyclohexène-1 par fusion ou par chauffage à ébullition dans l'anhydride acétique du dicarboxy-1,2 cyclohexène-2 :

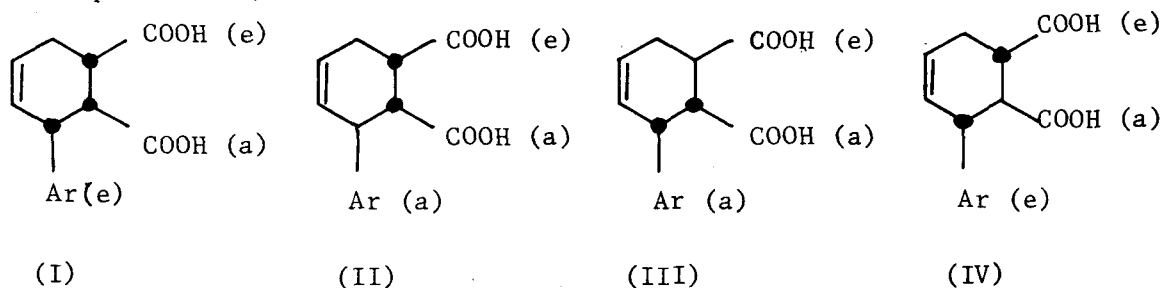


. Obtention du dicarboxy-1,2 cyclohexène-2 à partir du dicarboxy-1,2 cyclohexène-1 par catalyse basique.

Cette hypothèse a été écartée, les spectres U.V. ne rendant pas compte d'une conjugaison entre le noyau et la double liaison.

## 2.- Différence de conformation du groupement cyclohexényle

Nous pouvons envisager quatre conformères pour notre molécule : (les carbones portant des substituants situés d'un même côté par rapport au plan moyen de la molécule sont marqués d'un point noir).

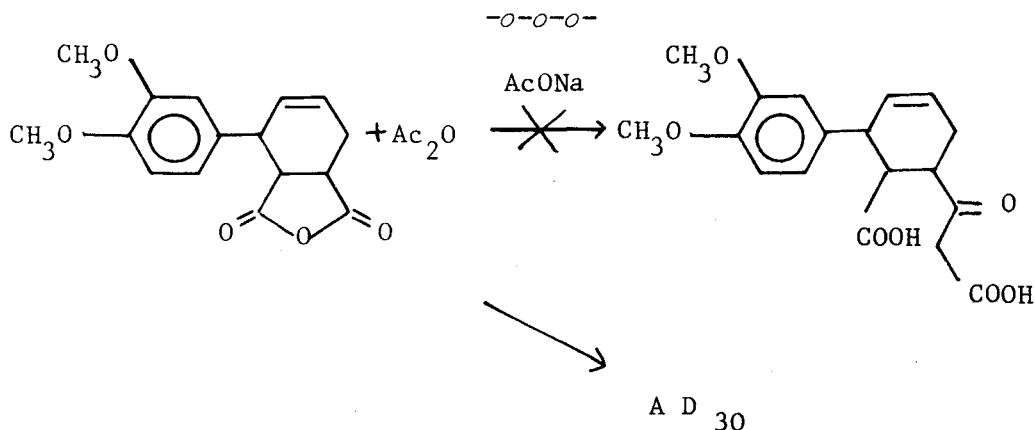


En s'inspirant de travaux récents (20), sur les différentes conformations du dicarboxy-1,2 diméthyl-3,4 cyclohexène-4, il serait raisonnable de penser que la synthèse diénique entre le diméthoxy-3,4 phényl butadiène et l'anhydride maléique conduit à l'anhydride cis-cis (groupements aryle et anhydride du même côté par rapport au plan moyen de la molécule). Ce serait le diacide (I) qui serait alors isolé après hydrolyse alcaline à froid de l'anhydride.

Enfin, il serait probable que par chauffage à 200°C, l'anhydride cis-cis se transpose en trans-cis qui, par hydrolyse, donne le diacide (II). A l'appui de cette dernière hypothèse, et après examen des formules spatiales de (I) et (II), il faut remarquer que dans la formule (II) les deux groupements Ar et COOH sont en position axiale, et donc plus éloignés l'un de l'autre que dans la formule (I).



## PARTIE EXPERIMENTALE

Mode opératoire.-

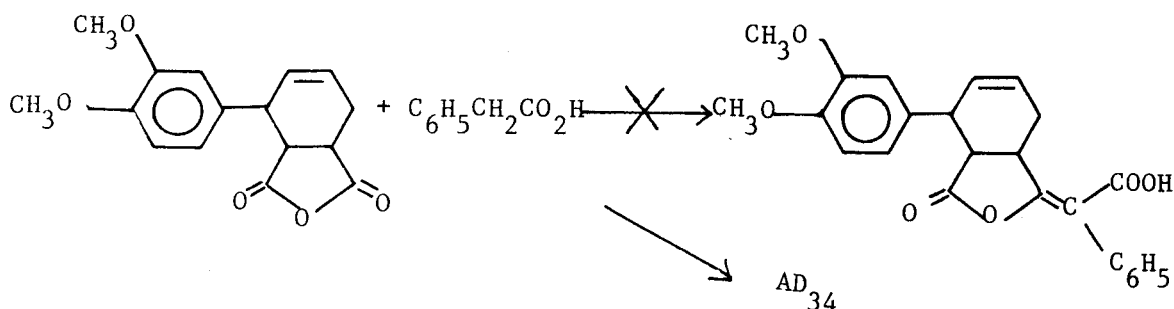
30 g (0,104 mole) d'anhydride aryl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtalique sont dissous à chaud dans 40 cc d'anhydride acétique.

10 g d'acétate de sodium sont additionnés. On porte à reflux pendant 1 heure 30. Le mélange réactionnel est alors versé dans 100 g d'eau bouillante. L'acide acétique formé et le produit de condensation espéré sont extraits au chloroforme, puis de la phase chloroformique par une solution de carbonate de sodium à 10 %. Le diacide est libéré de son sel de sodium par addition d'acide chlorhydrique.

$P_F = 189^\circ\text{C}$  (eau)

Analyse :  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6$  Calc. % : C 62,74 H 5,93

Tr. : 62,12 5,93

Mode opératoire.-

5 g (0,017 mole) d'anhydride aryl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtalique sont portés à  $140^\circ\text{C}$ . On ajoute une quantité stoechiométrique (2,4 g) d'acide phénylacétique. On élève alors la température jusqu'à  $200^\circ\text{C}$ . Celle-ci est maintenue 3 heures. Après refroidissement, on verse le mélange dans 150 cc d'eau bouillante. Un solide

brun pâteux précipite et ne se dissout pas après 1/4 d'heure d'agitation. Il est isolé de la phase aqueuse par décantation, lavé à l'éther et recristallisé dans l'eau. Dans la phase aqueuse, 0,9 g de solide blanc recristallise.

$$P_F = 189^\circ\text{C (eau)}$$

Analyse :  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6$  Calc. % : C 62,74 H 5,93  
Tr. : 62,23 5,96

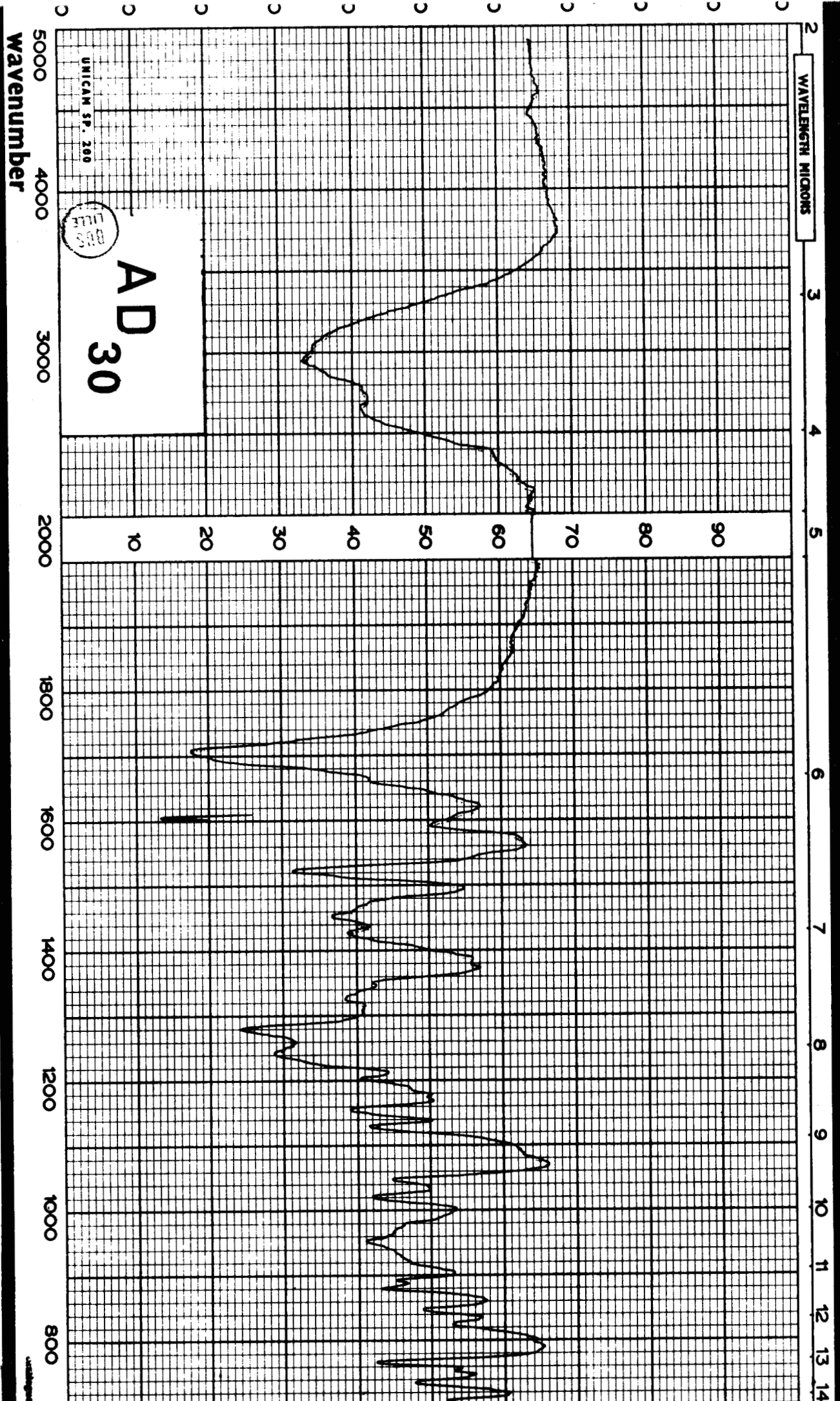
I.R. Les spectres infra-rouge sont identiques et présentent :  
- 1 bande d'absorption C=O acide à  $1705\text{ cm}^{-1}$   
- 1 bande d'absorption OH lié à  $2650\text{ cm}^{-1}$

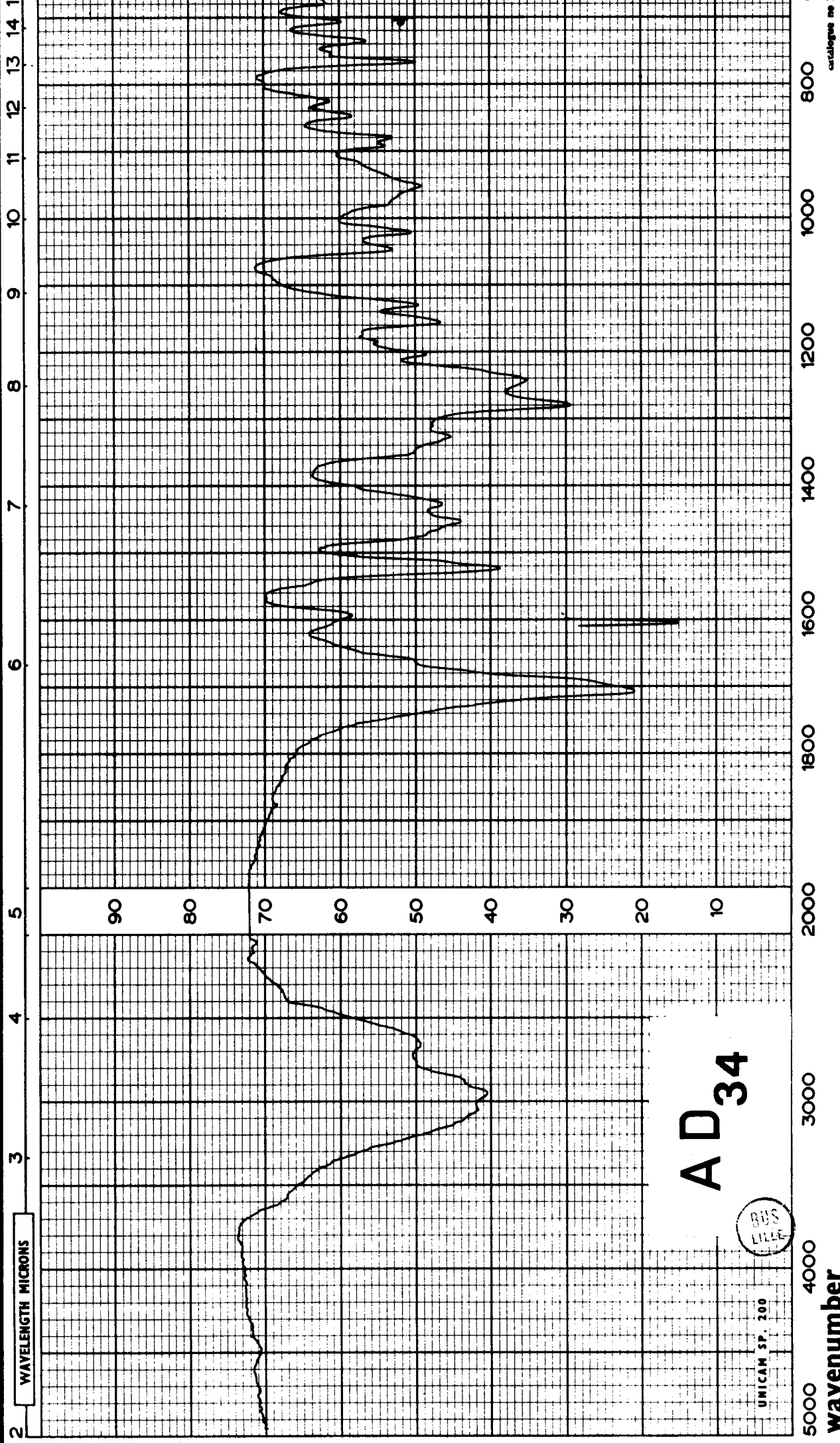
U.V. Les produits sont dissous dans l'alcool à  $95^\circ$ .  
Les spectres ultra-violet présentent les bandes d'absorption caractéristiques du noyau aromatique :

$\lambda$ m $\mu$	206	230	280
$\epsilon$ A.D. <sub>30</sub>	33716	8812	3448
$\epsilon$ AD. <sub>34</sub>	31801	8046	3065

R.M.N. Les échantillons sont dissous dans le D.M.S.O deutérié.  
Les principales raies du spectre de résonance magnétique nucléaire peuvent être attribuées aux protons suivants

$\delta = 6,83$  PPM                    3 protons aromatiques  
 $\delta = 5,5-6$  PPM                    2 protons éthyléniques  
 $\delta = 3,76-3,73$  PPM                6 protons méthoxy





AD34

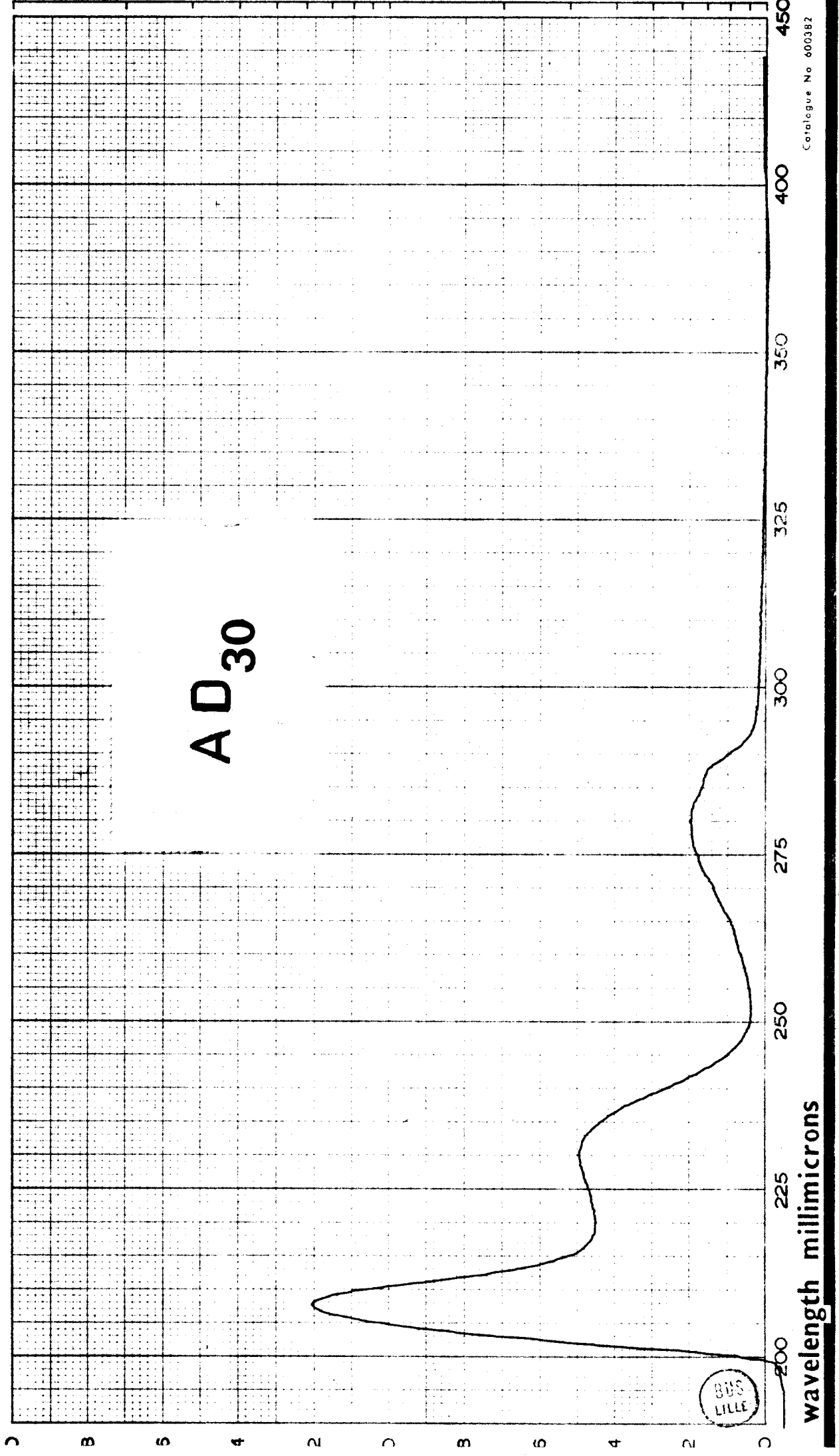


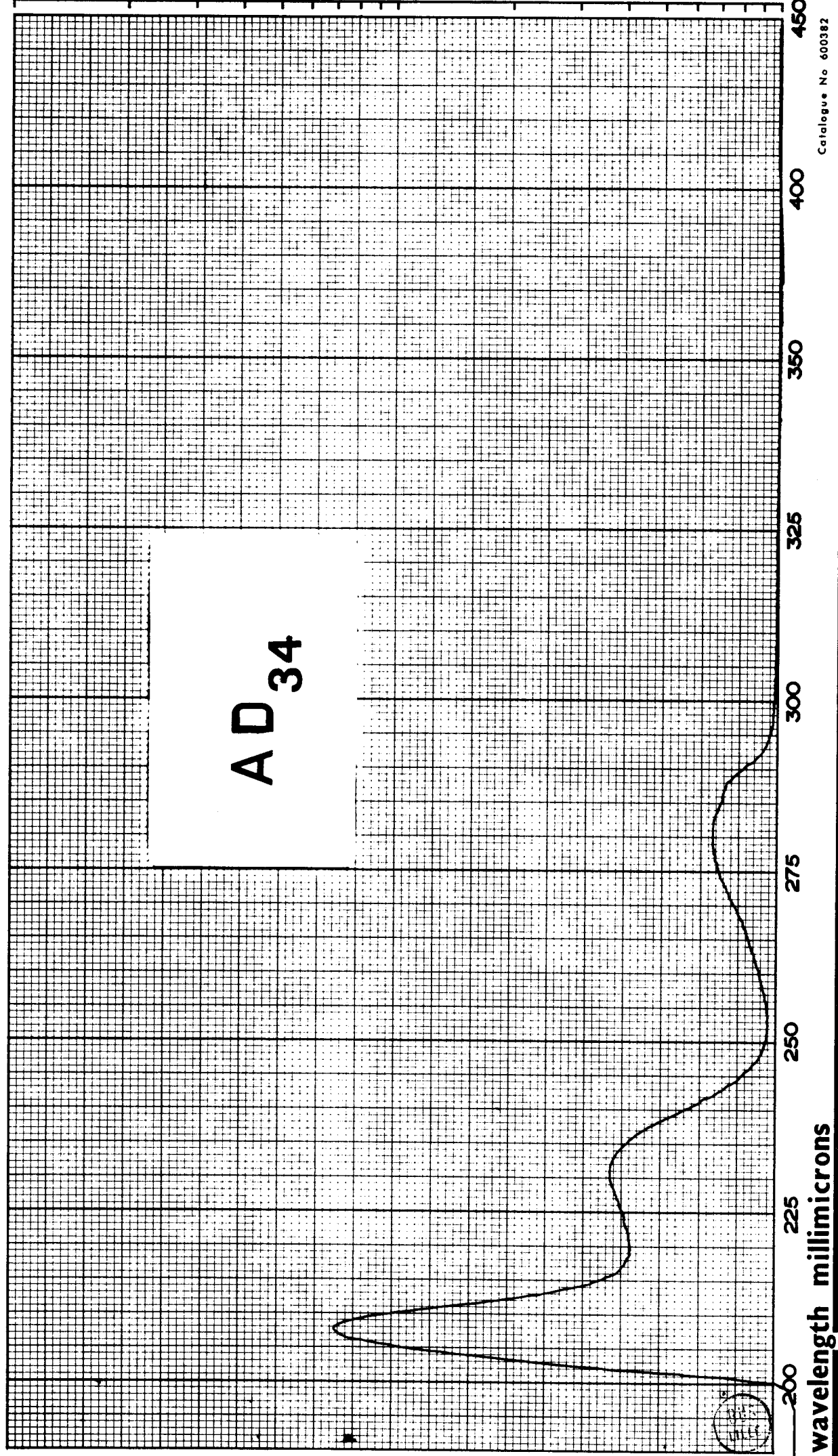
UNICAM SP. 200

5000 4000 3000 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800

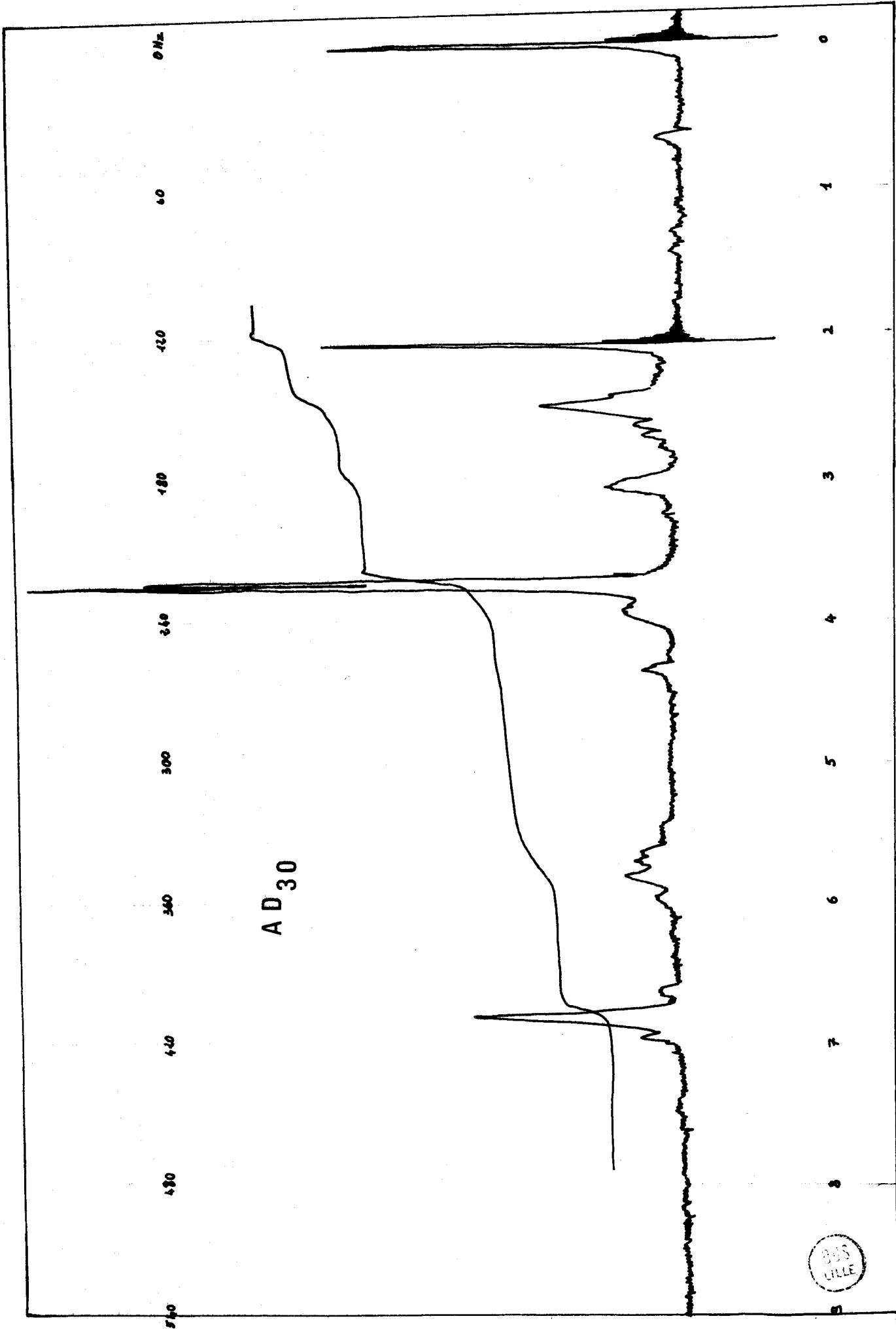
wavenumber

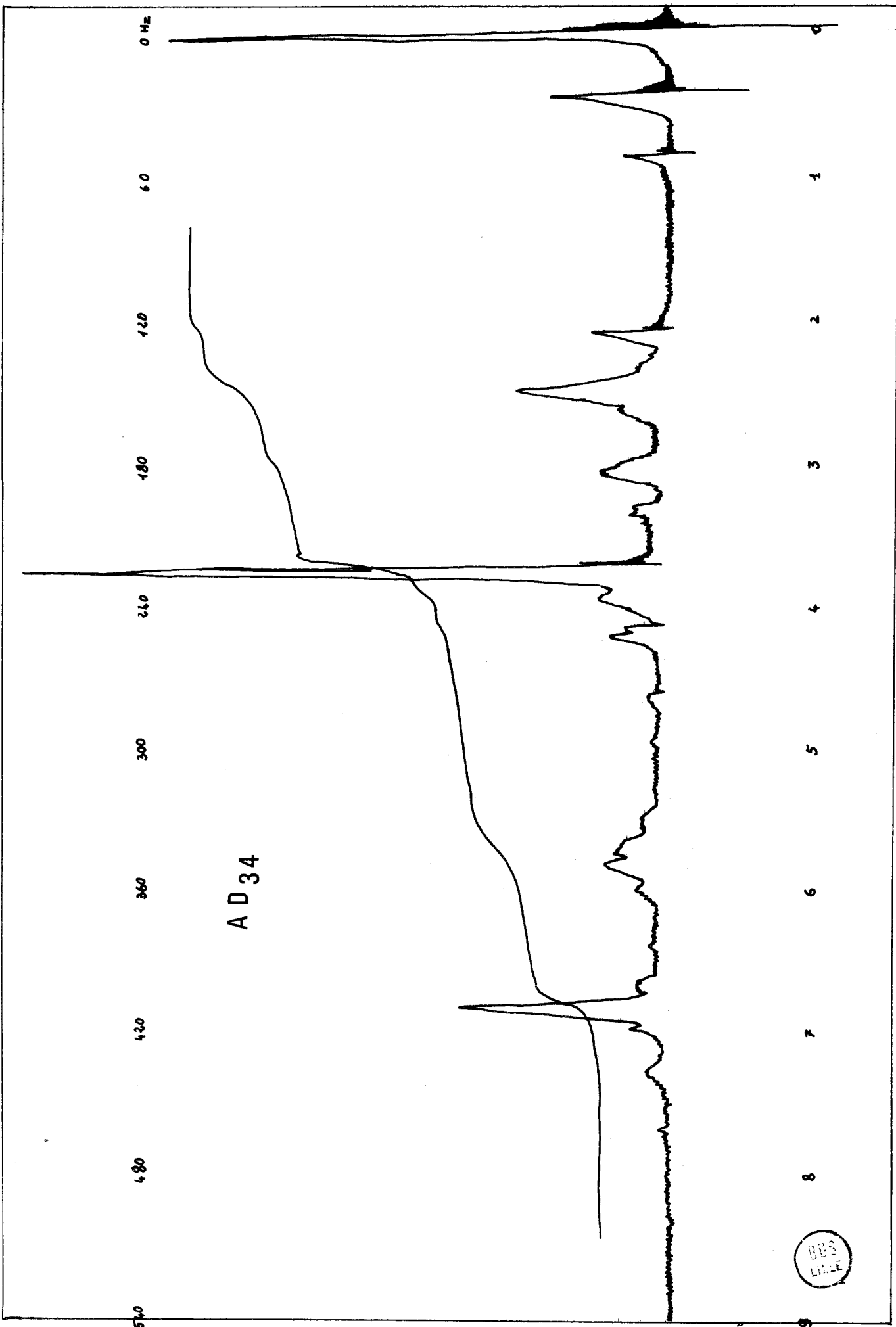
catalogue no











## Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons étudié la réactivité du noyau aromatique des acides aryl-3 tétrahydro-1,2,3,6 phtalique au cours de deux réactions :

- la chlorométhylation par barbotage d'un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution de formol ;

- la fixation du groupement acide  $\beta$  propionique par réaction de FRIEDEL et CRAFTS.

Nous avons préparé un acide tétrahydro-1,2,4a,9a fluorénone carboxylique-1 pour lequel les esters obtenus avec divers amino-alcools seront étudiés sur le plan pharmacodynamique.

Enfin, nous avons mis en évidence deux conformères différents pour un acide aryl tétrahydrophtalique.

Il resterait cependant à en vérifier expérimentalement la structure.

## Bibliographie

- (1) Organic Syntheses, Coll. Vol. (II), p. 618
- (2) BUCHANAN, COOK et LONDON  
J. Chem. Soc., 1944, p. 327
- (3) ARNOLD et COYNER  
J, amer. chem. Soc. 66, 1944, p. 1542
- (4) R. QUELET, R. DRAN, et G. LUCKAS  
Comptes-Rendus, 258, 1964, p. 1826
- (5) Th. PRANGE, Thèse, Lille, 1969
- (6) Organic Reactions, Vol. I, p. 63
- (7) G. VAVON, BOLLE, GALIN  
Bull. Soc. Chim., 6, 1939, p. 1025
- (8) Th. PRANGE, Thèse, Lille, 1969
- (9) V. BRAUN et NELLES  
Ber., 67, 1934, p. 1094
- (10) KING  
J. chem. Soc., 1942, p. 726

- (11) FRIEDMAN et T.S. SHECHTER,  
J. org. Chem., 1960, p. 877
- (12) OLAH, FRIEDEL et CRAFTS and Related Reactions, Vol.III, p. 985
- (13) GREBENYUK A.D. et I.P. TISUKERVANIK,  
J. Gen. chem. U.S.S.R., 25, 1955, p. 269
- (14) W.D. LANGLEY et R. ADAMS,  
J. amer. chem. Soc., 44, 1922, p. 2320
- (15) A. CHATTERJEE et BRAJA GOPAL MAZRA,  
Tetrahedron Letters, 2, 1969, p. 73
- (16) R. QUELET, R. DRAN, et G. LUCKAS,  
Comptes-Rendus, 259, 1964, p. 590
- (17) GABRIEL et MICHAEL,  
Ber., 10, 1877, p. 1554  
GABRIEL,  
Ber., 18, 1885, p. 3470
- (18) A. VON BAEYER,  
Ann., 258, 1890, p. 145
- (19) K. ALDER et M. SCHUMACKER,  
ibid., 564, 1949, p. 96
- (20) V.F. KOUTCHEROV, V.M. ANDREEV et N.Y. GRIGORIEVA,  
Bull. Soc. chim., 1960, p. 1406

