AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

THÈSE

présentée

A L'U.E.R. « SCIENCES EXACTES ET NATURELLES »
DE L'UNIVERSITÉ DE METZ

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE SPÉCIALITÉ (IIIe cycle)

Mention Chimie Organique

par

Claude BACKES
Maître ès-Sciences

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE - METZ
N° inv. 1979011 S
Cote S/Mz 79/6
Loc

UNIVERSITE DE METZ BIBLIOTHEQUE

RECHERCHES EN SERIE THIOPHENIQUE -3 ET 3,4 SUBSTITUEE APPLICATION A LA SYNTHESE D'ACIDES (METHYL-2 CYCLOALCOYL) ACETIQUES

Soutenue le 31 mai 1979 devant la commission d'examen

Président :	M. J. RIGAUDY	Professeur à l'Université de PARIS VI
Examinateurs :	Mme D. CAGNIANT	Professeur à l'Université de METZ
	M. C. WERMUTH	Professeur à la Faculté de Pharmacie de STRASBOURG
	M. P. DE COINTET	Ingénieur-Docteur (CREP)

U N I V E R S I T E D E M E T Z

Président : M. P. FERRARI

Vice-Présidente : Mme D. CAGNIANT

Secrétaire Général : M. J. DIEBOLT

PROFESSEURS, MAITRES DE CONFERENCES, DIRECTEURS DES U.E.R. SCIENTIFIQUES RESPONSABLES DES DOCTORATS ES SCIENCES

Directeurs d'U.E.R. : MM. R. BARO, J.C. PIHAN, G. RHIN

Professeurs :

R. BARO	P	Phys. Solid. Cris.
B. BAUDELET	PSC	Phys. Solid. Cris.
J.M. BLOCH	P	Chimie minérale
D. CAGNIANT	PTATP	Chimie organique
M. CERTIER	PSC	Optique Phys. Atom.
A. CHARLIER	PSC	Phys. Solid. Cris.
J.M. JOUANY	PSC	Toxicologie
R. KLEIM	PSC	Phys. Solid. Cris.
J. LERAY	PSC	Optique Phys. Atom.
J.P. LONCHAMP	PTATP	Physique nucl. Corps.
J.M. PELT	P	Biologie végétale
C. TAVARD	PSC	Optique Phys. Atom.
E. WENDLING	PSC	Chimie minérale

Maîtres de Conférences :

C. CARABATOS	MC	Optique Phys. Atom.
A. CHAUVIN	MC	Géométr. Topolog.
J.P. DAX	MC	Géométr. Topolog.
D. DURAND	MC	Phys. Solid. Cris.
P. FALLER	MC	Chimie organique
G. FISCHER	MC	Psycho-sociologie
S. HASHIMOTO	MC ass.	Physique
M. NOURISSON	MC	Biologie animale
J.C. PIHAN	MC	Biologie animale
G. PLUVINAGE	MC	Chim. Appli. Matériaux
G. RHIN	MC	Alg. Log. Géo. Alg.
A. ROUX	MC	Géométr. Topolog.
B. SCHMITT	MC	Analyse Numer.
A. SEC	MC	Géométr. Topolog.
J.D. WEBER	MC	Mécanique

A mes parents

A ma femme

A ma soeur

A tous les miens.
Qu'ils le soient par la
naissance ou devenus par
l'affection.

Ce travail a été effectué au laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de METZ, sous la direction de Madame le Professeur D. CAGNIANT.

Il m'est agréable de lui témoigner ici ma profonde reconnaissance pour l'aide et les conseils qu'elle m'a toujours prodigués.

J'exprime ma gratitude à Monsieur le Professeur J. RIGAUDY de l'Université de PARIS VI, pour l'honneur qu'il me fait de bien vouloir accepter la présidence de ce jury.

Je tiens également à remercier Monsieur le Professeur C. WERMUTH, de l'Université de STRASBOURG, qui a accepté de juger ce travail.

J'exprime toute ma gratitude à Monsieur P. DE COINTET, chef du service de Recherches chimiques du CREP pour ses conseils et l'intérêt qu'il a manifesté pour ce travail.

Je voudrais remercier, en la personne de Monsieur C. PIGEROL, Directeur de Recherches au CREP, la Société LABAZ pour m'avoir donné la possibilité de réaliser une partie de ce travail dans le cadre de stages dans l'industrie.

Je sais gré au Professeur J.J. DELPUECH, de l'Université de NANCY I pour avoir mis à notre disposition son appareil de résonance magnétique nucléaire (CAMECA 250).

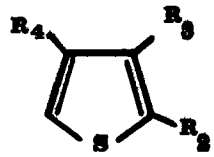
Je remercie Monsieur le Professeur J.M. BLOCH pour avoir mis à notre disposition ses installations de spectrographie infrarouge.

Je remercie enfin tous ceux qui ont facilité la réalisation de ce travail.

- mes collègues de laboratoire et en particulier, Messieurs P.J. GROSSI et G. KIRSCH pour leurs nombreux conseils.
- les membres du service de chimie analytique du CREP
- Madame F. WUNSCH pour le soin et la patience apportés à la dactylographie de cette thèse.

AVANT - PROPOS

Notre étude est consacrée à la synthèse de composés thiophéniques polysubstitués de structure générale I.

I 

R_2=-H,-COOH,-CO_2CH_3,-$CO_2C_2H_5$

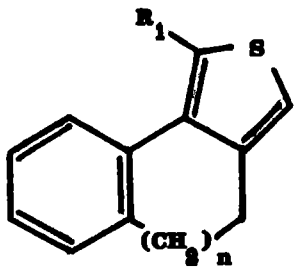
R_3=-CH_3, -CH(CH_3)(CH_3)

R_3=R_4=C_6H_5

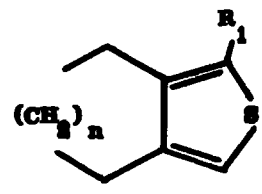
On notera que si les substituants en position -3 (ou -3 et -4) sont essentiellement des radicaux alcoyles ou aryles, ceux introduits en position -2 représentent une assez grande variété de fonctions à caractère électro-attracteur.

De plus, la décarboxylation des acides -2 carboxyliques conduit à des *thiophènes -3 monosubstitués et -3,4 disubstitués.*

La méthode développée au cours de ce travail permet l'élaboration d'hétérocycles thiophéniques polycycliques plus ou moins complexes de structure générale II et III.

II 

n=1,2

III 

R_1=-CO_2CH_3,-COOH,-H

n=2,3,4,6,7,8

n=2, R_1=-$COCH_3$,-C_2H_5

L'hydrodésulfuration au moyen du Nickel de Raney a été réalisée sur certains de ces composés. A ce propos, nous avons pu mettre en évidence le comportement particulier de cette réaction dans les séries étudiées.

Dans le cas des thiéno/c/cyclènes III, l'hydrodésulfuration constitue une voie d'accès aux *acides/méthyl-2 cycloalcoyl/acétiques susceptibles de présenter une activité pharmacologique au niveau du système nerveux central.*

INTRODUCTION

A quelques exceptions près, les composés à noyau thiophénique ne se rencontrent pas dans les substances naturelles et relèvent essentiellement de la chimie de synthèse. Les monographies de STEINKOPF[1] et HARTOUGH[2] relatent les premières étapes de son développement qui n'a cessé de se poursuivre jusqu'à nos jours.

Un certain nombre de facteurs sont à l'origine de l'essor de la chimie du thiophène et de ses dérivés et expliquent l'intérêt encore très actuel des recherches dans ce domaine.

On notera tout d'abord que *le thiophène* lui-même, *est aisément accessible industriellement* par différents procédés catalytiques à partir du *butane* ou du *butadiène*[1,3].

Le caractère "aromatique" prononcé du thiophène lui confère, par ailleurs, une place privilégiée parmi les hétérocycles pentagonaux et est à l'origine de nombreuses recherches dans le domaine de la chimie théorique[4,5].

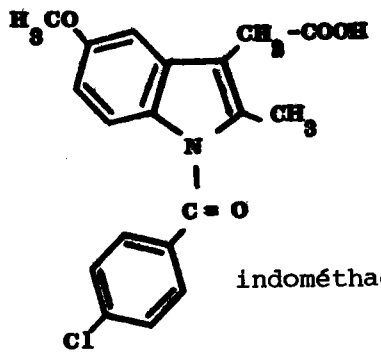
Un autre facteur de développement a été *la mise au point*, ces dernières années, *de nouvelles méthodes de synthèse*. L'utilisation du lithium et des dérivés organolithiés, par exemple, a ouvert la voie à toutes les réactions de métalation directe ou d'interconversion halogène-métal, utilisées tout particulièrement pour les dérivés -3 substitués du thiophène par les écoles de GRONOWITZ[6], JACOBSEN et LAWESSON[7].

Enfin, le dernier facteur que nous citerons concerne *la recherche de composés à activité pharmacologique* incitant à introduire le noyau thiophénique dans des molécules plus ou moins complexes.

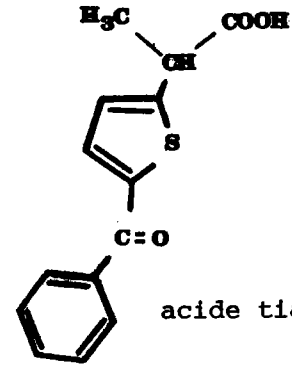
Dans ce dernier domaine, l'examen des travaux effectués permet de dégager *deux voies d'approche.*

La première, basée sur les notions d'isostérie[8,9,10] *et de bioisostérie*[11] *tend à substituer un noyau isostère au benzène* dans des substances déjà reconnues actives du point de vue pharmaceutique. Le but recherché est d'augmenter l'activité ou même de faire apparaître d'autres propriétés physiologiques intéressantes tout en diminuant la toxicité. Dans cet ordre d'idée la bibliographie est particulièrement riche en exemples et d'une façon générale, on constate *un certain intérêt dans le domaine des dérivés -3 substitués.*

De même, *dans le domaine de la pharmacomodulation*, des modifications progressives de structure ont permis récemment de passer de l'indométhacine à l'acide tiaprofénique[12] (commercialisé sous le nom de "surgam").



indométhacine



acide tiaprofénique

La seconde voie, consiste à synthétiser des modèles totalement nouveaux. Ainsi, de nombreux dérivés thiophéniques ont révélé des *propriétés analgésiques, antiinflammatoires, antihistaminiques, antifongiques et bactéricides*[13, 14, 15].

Aspect structural et théorique, aspect synthétique, aspect pharmacologique, tels sont donc les différents volets qui caractérisent actuellement toute recherche en série thiophénique. Notre travail n'échappe pas à ce cadre, puisqu'il s'intègre dans le *développement de nouvelles méthodes de synthèse* tout en ayant pour finalité *l'obtention de substances d'intérêt pharmaceutique.*

Sur le plan de la synthèse, notre étude s'inscrit dans le prolongement de travaux réalisés ces dernières années dans notre laboratoire [16, 17] relatifs à l'obtention de systèmes hétérocycliques pentagonaux fonctionnalisés en position -2.

La méthode mise au point à ce propos est basée sur la *réactivité d'aldéhydes vinyliques β chlorés* vis à vis d'halocomposés de type $Y-CH_2-R_2$ en présence de Na_2X ;

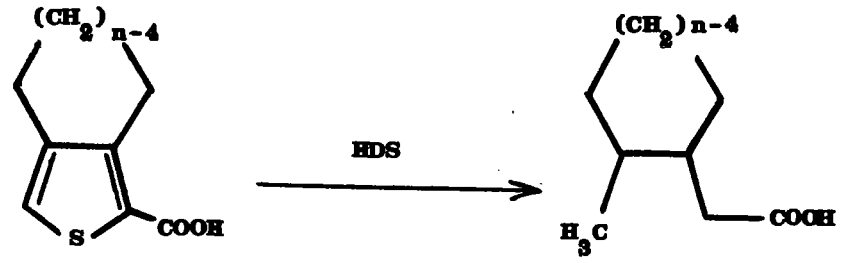
avec Y=Br, -Cl

R_2=$-CO_2Et$, $-COCH_3$, -CHO, $-NO_2$

X=S,Se,Te

Notre objectif a été d'étendre cette méthode à la préparation de dérivés thiophéniques substitués en -3 et disubstitués en -3,4 via les *cétones vinyliques β chlorées*. Les difficultés rencontrées nous ont contraint à modifier ce processus et à condenser *une β hydroxyméthylène cétone avec un ester thioglycolique* pour obtenir les dérivés souhaités.

Ainsi, entre autre, avons nous pu accéder à des carboxy-2 thiéno/c/ cyclènes. Ces derniers composés sont particulièrement intéressants comme point de départ pour la synthèse d'acides /méthyl-2 cycloalcoyl/acétiques via leur hydrodésulfuration (HDS).



n=6,7,8,10,11,12

Schéma 1

Sur le plan de l'activité pharmacologique, ce travail a pu être complété par l'étude de l'activité de certains des composés synthétisés.

Nous avons adopté pour notre exposé le plan suivant :

CHAPITRE I : *Mise au point sur les principales voies d'accès aux thiophènes substitués en -3 et -3,4.*

CHAPITRE II : *Accès aux thiophènes substitués en -3 et -3,4 via les alcoyles vinyles cétones β chlorées.*

CHAPITRE III : *Accès aux thiophènes substitués en -3 et 3,4 via les hydroxyméthylène-cétones.*

CHAPITRE IV : *Identification spectroscopique des dérivés thiophéniques synthétisés.*

CHAPITRE V : *Etude de l'hydrodésulfuration des composés thiophéniques-3,4 disubstitués.*

CHAPITRE VI : *Etude pharmacologique.*

CHAPITRE VII : *Partie expérimentale.*

CONCLUSION

CHAPITRE I

MISE AU POINT SUR LES

PRINCIPALES VOIES D'ACCES AUX

THIOPHENES SUBSTITUES EN -3 ET -3,4

I_1 - INTRODUCTION

De façon à situer la méthode proposée dans le cadre général des voies d'accès aux *thiophènes substitués en -3 et -3,4*, nous ferons une brève mise au point des principales méthodes susceptibles actuellement de remplir cet objectif.

En raison de la réactivité préférentielle bien connue des positions -2 et -5, les synthèses des dérivés monosubstitués en -3 et disubstitués en -3,4 en série thiophénique nécessitent une stratégie particulière.

Pour accéder à de telles molécules, deux voies peuvent être envisagées à priori :

L'une consiste en l'élaboration du groupement fonctionnel désiré à *partir d'un thiophène -3 substitué*, qui sera généralement, soit le méthyl -3 thiophène, soit le bromo -3 thiophène. *Son développement a conduit aux méthodes A.*

Dans l'autre voie, le substituant est introduit au cours de l'élaboration même du noyau thiophénique *d'où le groupe des méthodes B.*

MÉTHODES DU GROUPE A

I_2 - SUBSTITUTION DIRECTE SUR LE NOYAU THIOPHÉNIQUE

I_{2-1} - AU DÉPART DU METHYL-3 THIOPHÈNE

CAMPAIGNE [18] a développé le premier, la chimie des dérivés-3 substitués en série thiophénique par utilisation des dérivés bromométhylés en -3. Un aperçu des possibilités offertes par cette voie est donné dans le schéma 2.

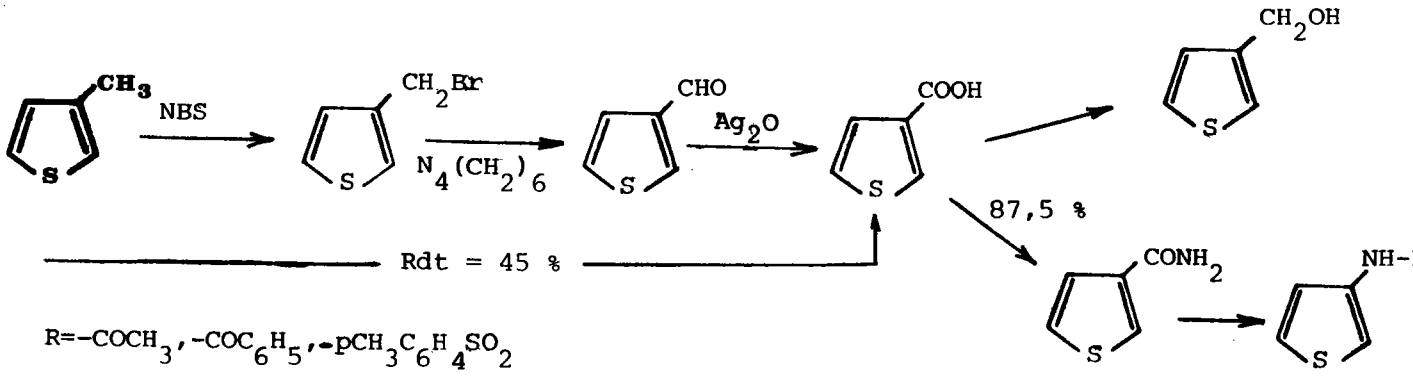


Schéma 2

NBS : N-bromosuccinimide

45 % ≤ Rdt ≤ 82 %
suivant la nature de R

On notera que ces différents composés ont le méthyl-3 thiophène assez difficile d'accès et onéreux, comme précurseur. De plus comme le montre le schéma 3, il se produit souvent des réactions anormales[19].

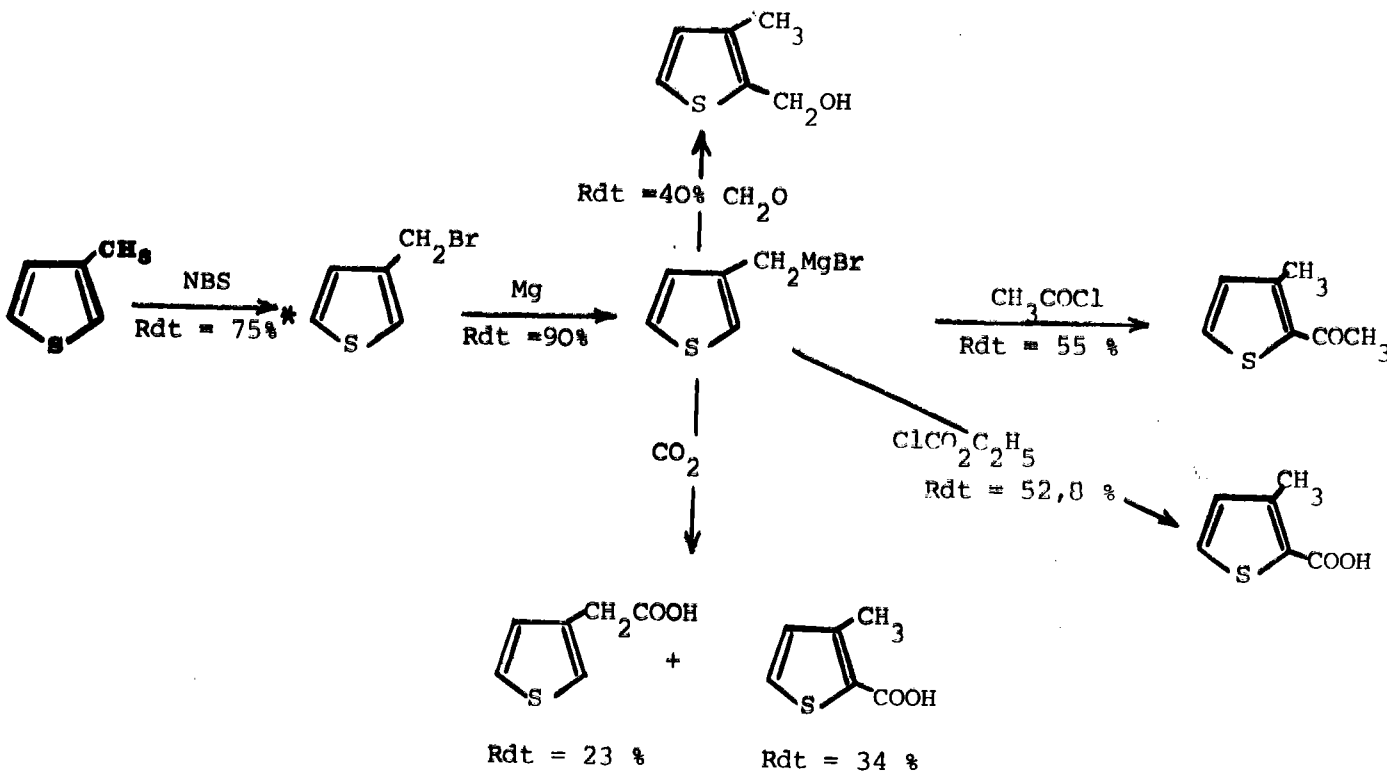


schéma 3

Rdts variables selon la qualité du NBS

En outre, il faut remarquer que l'obtention du magnésien nécessite un appareillage spécial. Cette méthode se trouve concurrencée par la suivante dont le développement plus récent est lié à celui des organolithiens.

I 2-2 AU DÉPART DES BROMO-3 ET DIBROMO-3,4 THIOPHÈNES.

L'obtention aisée des bromo-3 et dibromo-3,4 thiophènes et la mise en oeuvre des réactions d'interconversion halogène métal [20,21] permettent l'accès aux dérivés lithiés correspondants (schéma 4).

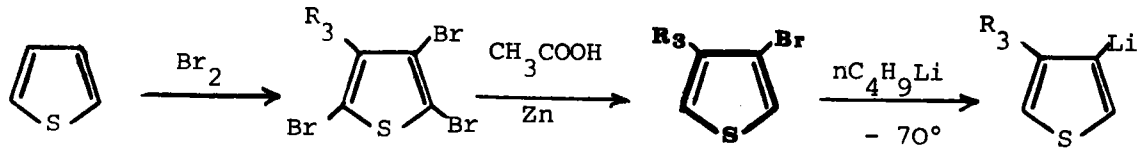


Schéma 4

Ces derniers constituent les substances clés à partir desquelles on peut élaborer la plupart des groupements fonctionnels. Les schémas 5 et 6 illustrent quelques possibilités de développement parmi les plus étudiées à partir du *thiényl-3 lithium et de son dérivé bromé en -4.*

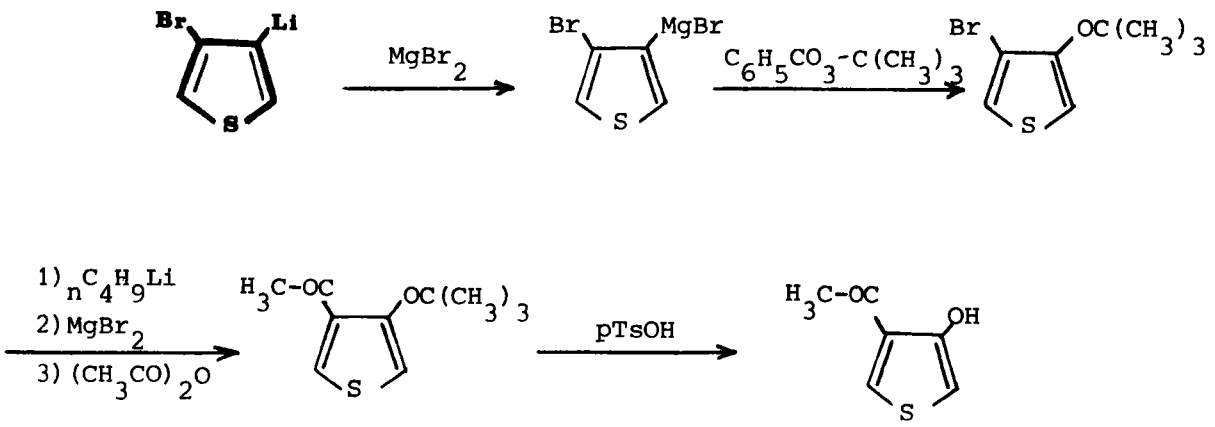


Schéma 5

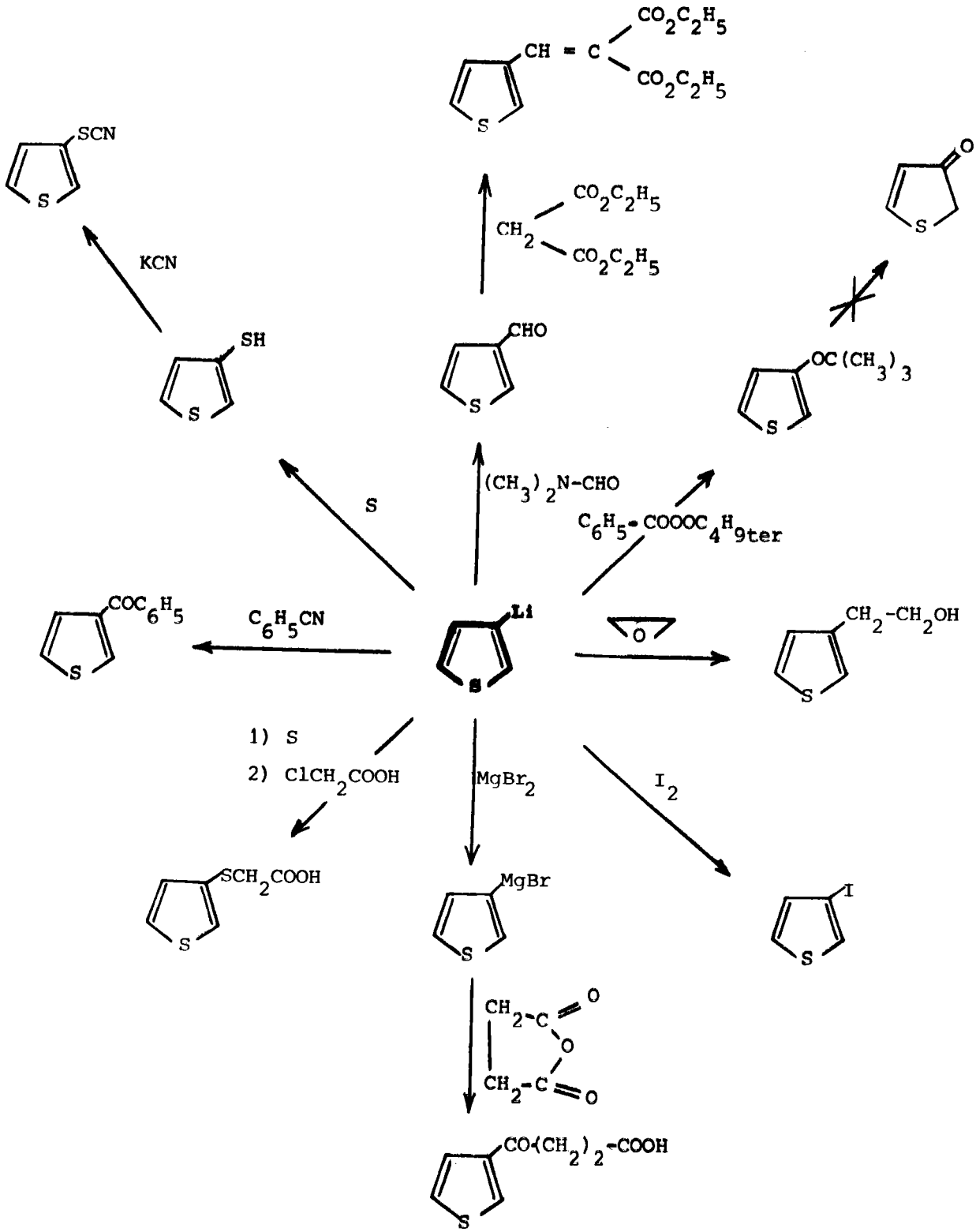
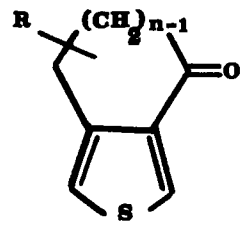

CH = C
CO2C2H5
CO2C2H5
S
SCN
KCN
SH
CH2
CO2C2H5
CO2C2H5
CHO
(CH3)2N-CHO
C6H5-COOOC4H9ter
OC(CH3)3
O
S
COC6H5
C6H5CN
Li
O
CH2-CH2OH
1) S
2) ClCH2COOH
MgBr2
I2
SCH2COOH
MgBr
I
CH2-C
O
CH2-C
O
CO-(CH2)2-COOH

Schéma 6

I_{2-3} CAS PARTICULIER DES THIÉNO/c/CYCLÉNONES

Les thiéno/c/cyclénones non substituées en -1,3 de formule générale ci-après :



$2 \leqslant n \leqslant 5$

R=-H,-CH_3

peuvent être considérées comme des cas particuliers de thiophènes -3,4 disubstitués. Leur synthèse a été envisagée[22] par une méthode apparentée en fait à celle de CAMPAIGNE[18] et basée sur l'utilisation de dérivés bromométhylés (ou chlorométhylés) en -3.

Partant d'un composé thiophénique dont les positions α sont préalablement bloquées par des groupements R "labiles", la méthode proposée consiste à créer l'homocycle par cyclisation d'une chaîne greffée en position -3 via les dérivés halométhylés correspondants. Selon leur nature, le clivage des radicaux R était espéré, soit au cours de la cyclisation (R'=-$C_4H_{9\,ter}$), soit dans une étape ultérieure (R'=-Cl).

Les résultats sont rassemblés schéma 7.

En série halogénée, (R'=Cl) si les cétones chlorées attendues ont été effectivement obtenues, quelle que soit la valeur de n, la réaction ultérieure de clivage n'a été complète que dans le cas de la *thiéno/c/cyclopenténone* (n=2)[22b, 23]. Pour les homologues supérieurs, la réaction s'arrête au stade du composé monochloré en -3.

En série tertiobutylée, en aucun cas la cyclisation des acides ω-(ditertiobutyl-2,5 thiényl-3) alcanoïques, ne s'est accompagnée du clivage total des radicaux C_4H_{9t} et les cétones espérées n'ont pu être obtenues.

Seul l'acide β-(ditertiobutyl-2,5 thiényl-3) propionique α méthylé, s'est cyclisé sans clivage en thiéno/c/cyclénone[22c]. Dans des conditions identiques la cyclisation des acides homologues supérieurs a conduit de *façon inattendue* aux thiéno/b/cyclénones monotertiobutylées en -2.

Il n'a pas été possible de cliver le radical tertiobutyle restant dans un stade ultérieur.

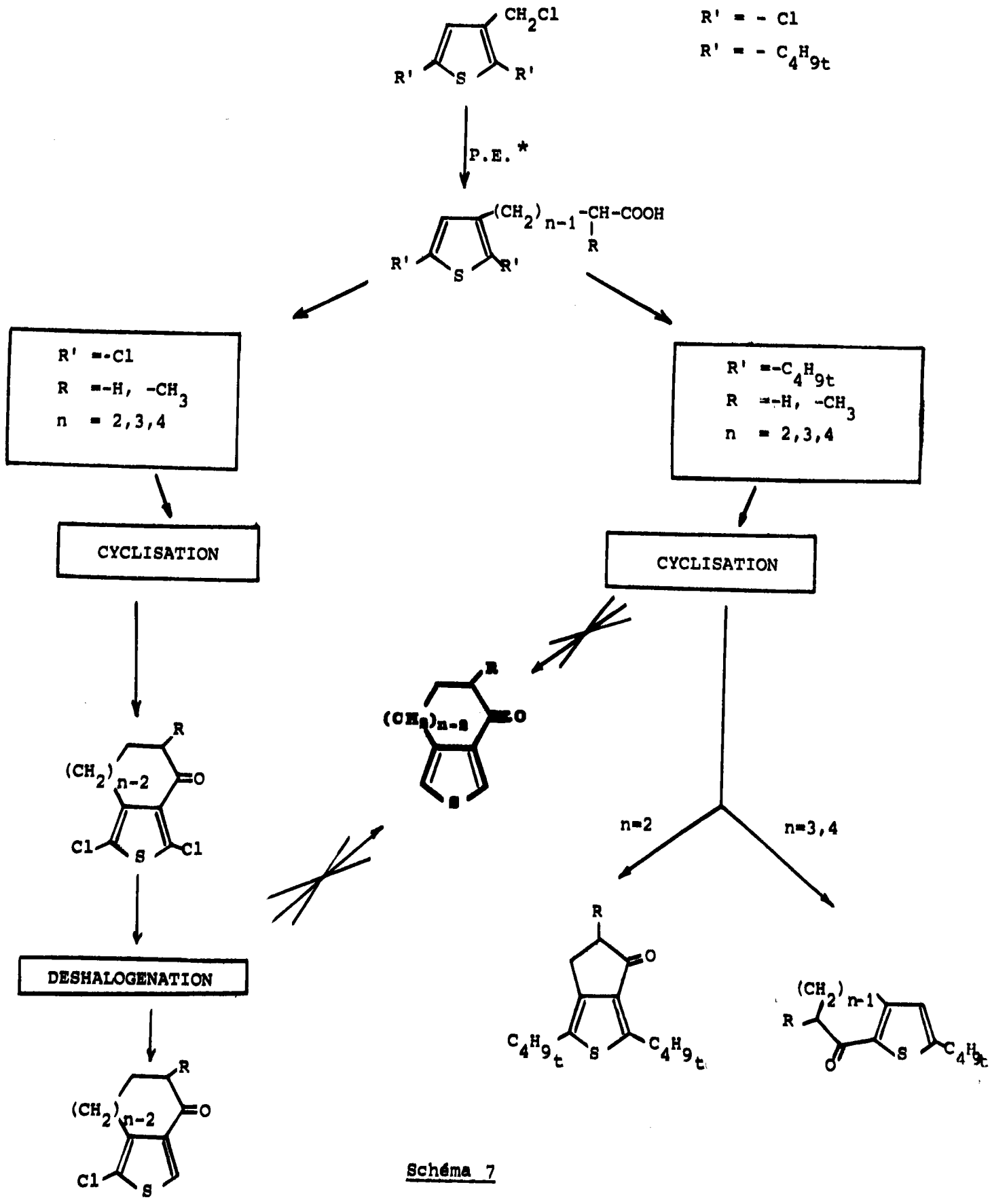


Schéma 7

*P.E. : plusieurs étapes

MÉTHODES DU GROUPE B

I_3 - INTRODUCTION DU SUBSTITUANT AU COURS DE L'ÉLABORATION DU NOYAU THIOPHÉNIQUE

La plupart des méthodes de ce groupe ont en commun l'action d'un *ester thioglycolique sur un composé carbonylé α , β insaturé.*

Nous en ferons l'analyse en fonction de la nature du substrat carbonylé.

I_{3-1} - CONDENSATION D'ESTERSTHIOGLYCOLIQUES SUR DES CÉTONES α,β INSATURÉES α-HALOGÉNÉES OU SUR DES HYDROXY MÉTHYLÈNES CÉTONES.

Il y a une quinzaine d'années, FIESSELMANN[24] décrivit le premier une méthode de synthèse de dérivés thiophéniques-3 monosubstitués et -3,4 disubstitués par condensation *d'esters thioglycoliques sur des hydroxyméthylènes cétones* (schéma 8) *ou sur des cétones α , β insaturées α-halogénées*[25] (schéma 9).

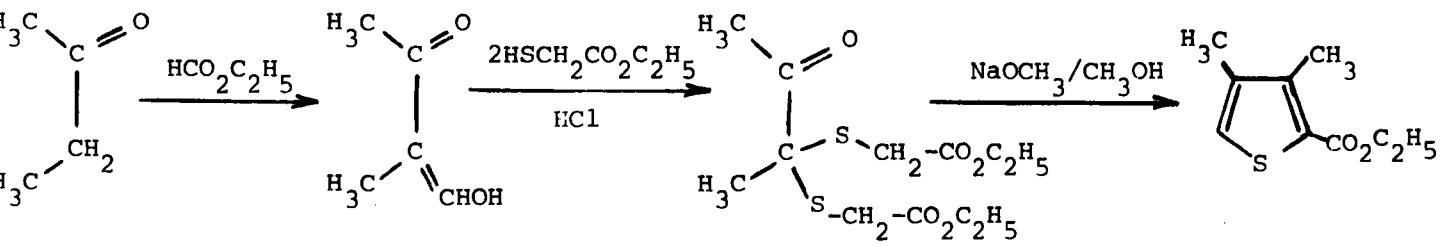


Schéma 8

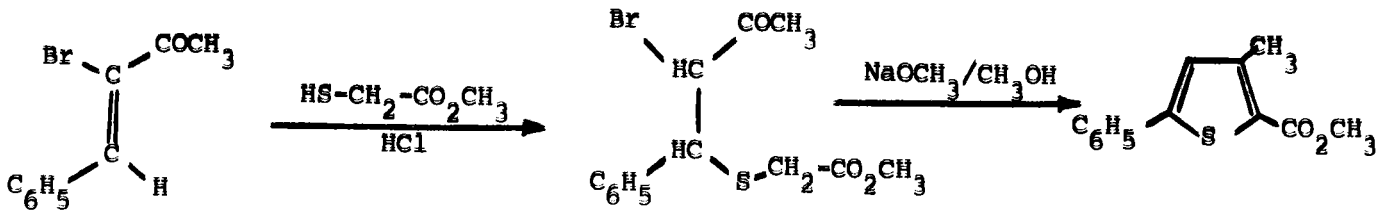


Schéma 9

Ces travaux peuvent être considérés comme précurseurs de tous les suivants.

I_{3-2} - CONDENSATION D'ESTERS THIOGLYCOLIQUES SUR DES CÉTONES VINYLIQUES β CHLORÉES

S'inspirant des travaux de FIESSELMANN, HAUPTMANN et coll.[26] proposèrent une synthèse d'hétérocycles à noyau thiophénique par condensation d'une *cétone vinylique β chlorée* avec un *ester thioglycolique* suivie de carbocyclisation base catalysée (schéma 10).

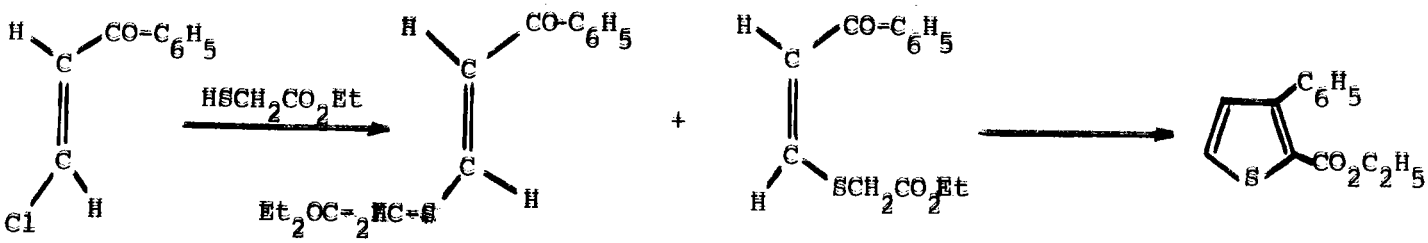


Schéma 10

I_{3-3} - CONDENSATION D'ESTERS THIOGLYCOLIQUES SUR UNE CÉTONE α,β INSATURÉE

La synthèse de thiophènes, benzo/c/thiophènes et naphto/1,2-c/ thiophènes a été réalisée par TILAK et coll.[27,28] par condensation d'une *cétone α,β insaturée* (ou de son précurseur : base de MANNICH) *avec le thioglycolate d'éthyle.*

Le schéma 11 illustre la méthode en série thiophénique.

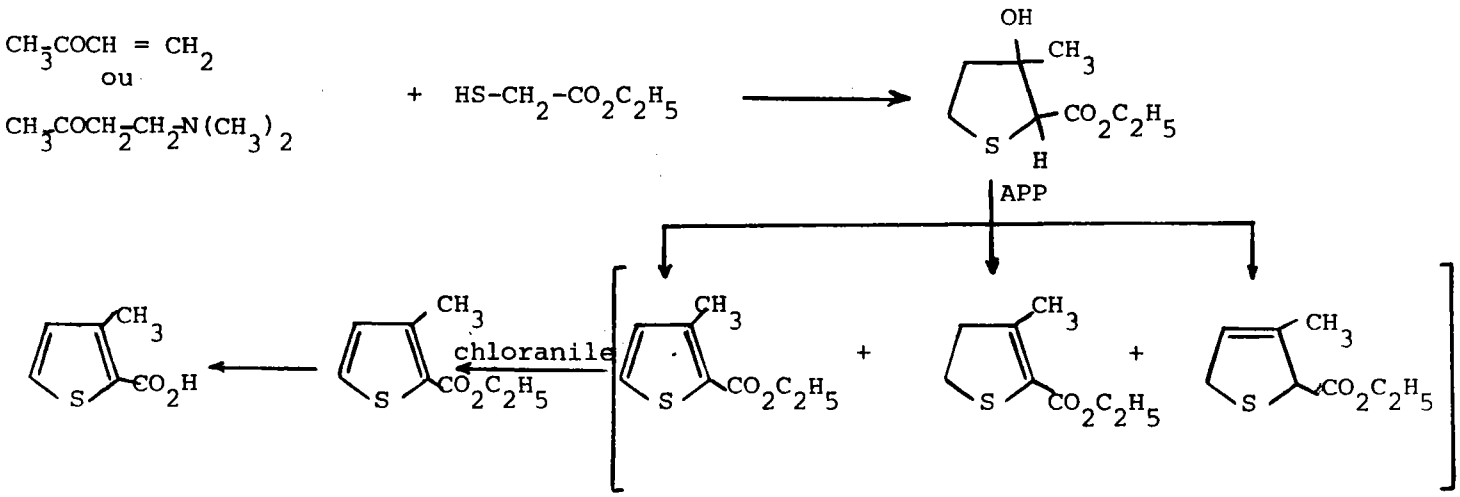


Schéma 11

I_{3-4} - ACTION DU THIODIGLYCOLATE D'ÉTHYLE SUR UNE α,β DICÉTONE

HINSBERG[29] fait réagir le *thiodiglycolate d'éthyle sur une α, β dicétone.* Après décarboxylation, l'auteur accède à des thiophènes disubstitués en -3,4 (schéma 12).

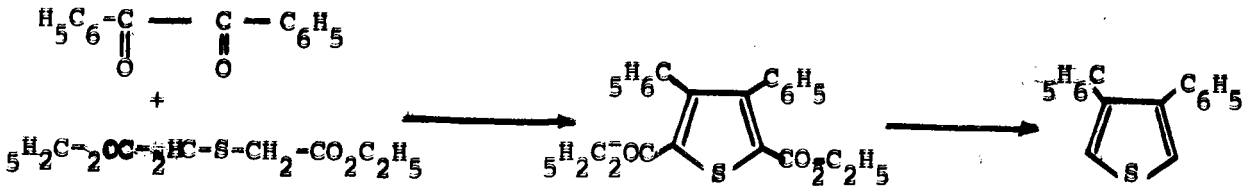


Schéma 12

I 3-5 - AUTRES MÉTHODES

A cet ensemble très homogène, il convient d'ajouter des méthodes plus anciennes, généralement calquées sur la synthèse classique du thiophène à partir du *butadiène*. (Schéma 13).

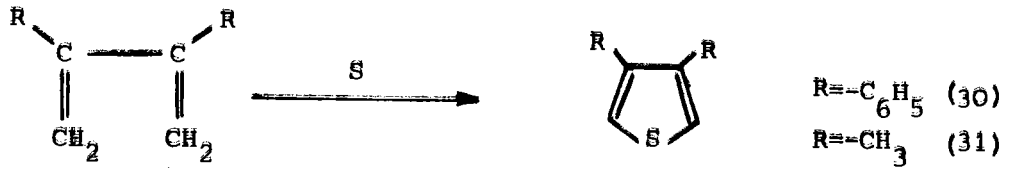


Schéma 13

I_4 CONCLUSION

Si les méthodes du groupe A permettent l'accès *à une grande variété de thiophènes fonctionnalisés en β*, leur mise en oeuvre est souvent délicate et *le nombre d'intermédiaires élevés*.

En revanche, dans l'état actuel du développement de la voie B, *seuls sont accessibles les thiophènes substitués par des groupements aryles, alcoyles et acétyles*. L'introduction du substituant au cours de l'élaboration du noyau thiophénique nécessite *peu d'étapes* et des *matières premières courantes*.

C'est vers l'exploitation de ce dernier type de méthodes que nous avons orienté notre travail en continuité avec un thème général de recherches développé dans notre laboratoire.

CHAPITRE II

ACCES AUX THIOPHENES SUBSTITUES

EN-3 ET-3,4 VIA LES ALCOYLES

VINYLES CETONES β CHLOREES

INTRODUCTION

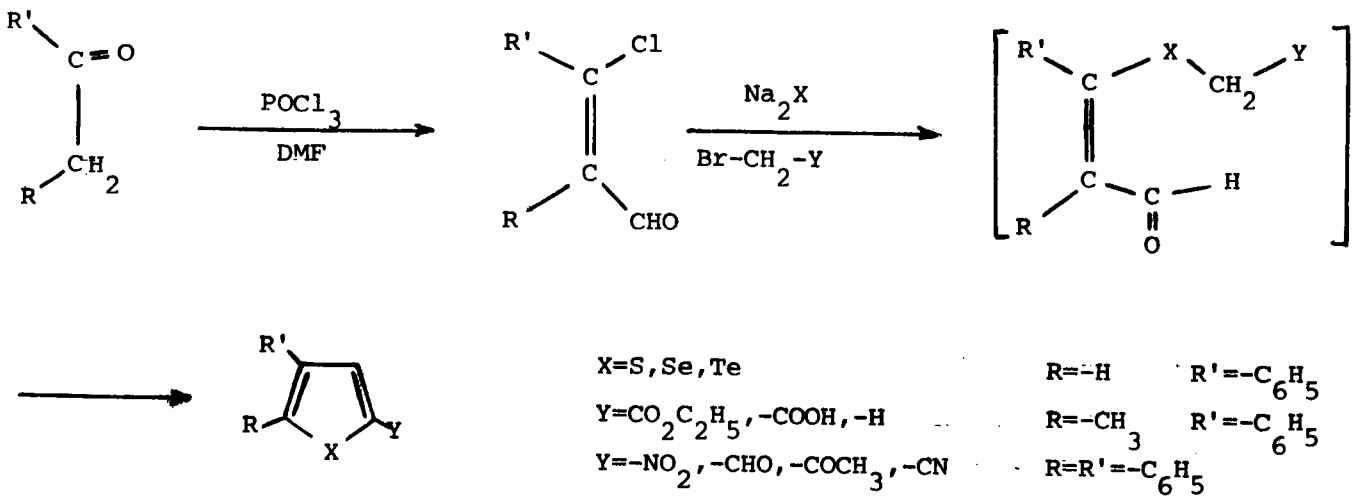
Une méthode générale d'accès aux hétérocycles pentagonaux sulfurés, séléniés et tellurés diversement fonctionnalisés en position -2 a été particulièrement développée dans notre laboratoire, à partir *d'aldéhydes vinyliques β chlorés.*

Dans ce chapitre, nous en envisageons l'extension à la synthèse de thiophènes-3 substitués et-3,4 disubstitués à *partir de cétones vinyliques β chlorées.*

Nous discuterons en particulier de l'essai de mise au point d'une méthode de synthèse rentable sur le plan industriel, du méthyl-3 thiophène.

II$_1$ ACCÈS AUX HÉTÉROCYCLES CHALCOGÈNES FONCTIONNALISÉS EN -2 A PARTIR D'ALDÉHYDES VINYLIQUES β CHLORÉS

Les modes opératoires mis au point au laboratoire[16,17] comportent la condensation avec un aldéhyde vinylique β halogéné d'un mélange Na_2X, $Br-CH_2-Y$ (Y étant un groupement attracteur). *Cette méthode qui est une extension des travaux d'HAUPTMANN*[32] *permet ainsi l'accès à la série des hétérocycles chalcogènes (X=S,Se,Te) diversement fonctionnalisés en -2* (schéma 14) de structure plus ou moins complexe selon l'aldéhyde de départ.



X=S,Se,Te
Y=$CO_2C_2H_5$,-COOH,-H
Y=$-NO_2$,-CHO,$-COCH_3$,-CN

R=-H R'=$-C_6H_5$
R=$-CH_3$ R'=$-C_6H_5$
R=R'=$-C_6H_5$

Schéma 14

Moyennant certaines modifications opératoires inhérentes à la nature de l'hétéroatome, cette méthode s'est révélée particulièrement fructueuse (peu d'étapes, matières premières courantes) pour la *synthèse de nombreux systèmes hétérocycliques pentagonaux fonctionnalisés en position -2*.

A la suite de ces travaux, nous avons envisagé d'étendre *cette méthode* à la préparation des dérivés substitués en -3 et disubstitués en-3,4 du thiophène.

Ceci nous a conduit à étudier les possibilités d'exploitation de la méthode d'HAUPTMANN à partir des cétones vinyliques β halogénées (cf schéma 10).

II_2 ACCÈS AUX DÉRIVÉS -3 SUBSTITUÉS DU THIOPHÈNE

Dans un premier temps, nous avons recherché *une méthode de synthèse du méthyl-3 thiophène* permettant son obtention sur le plan industriel dans des conditions moins onéreuses que celles actuellement utilisées. Nous avons déjà relevé l'importance de ce composé comme matière première de base. En particulier, il est le point de départ de la synthèse de l'acide thiényl-3 acétique utilisé dans la chimie des céphalosporines[33].

II_{2-1} VOIES D'ACCÈS AU MÉTHYL-3 THIOPHÈNE OU À SES PRÉCURSEURS

Sur le plan industriel le méthyl-3 thiophène, initialement préparé par le procédé de la SOCONY OIL-Cie (au départ de *l'isobutane* et du *soufre*) fut ensuite synthétisé à partir de *l'acide citrique via l'acide itaconique*[34, 35] (schéma 15).

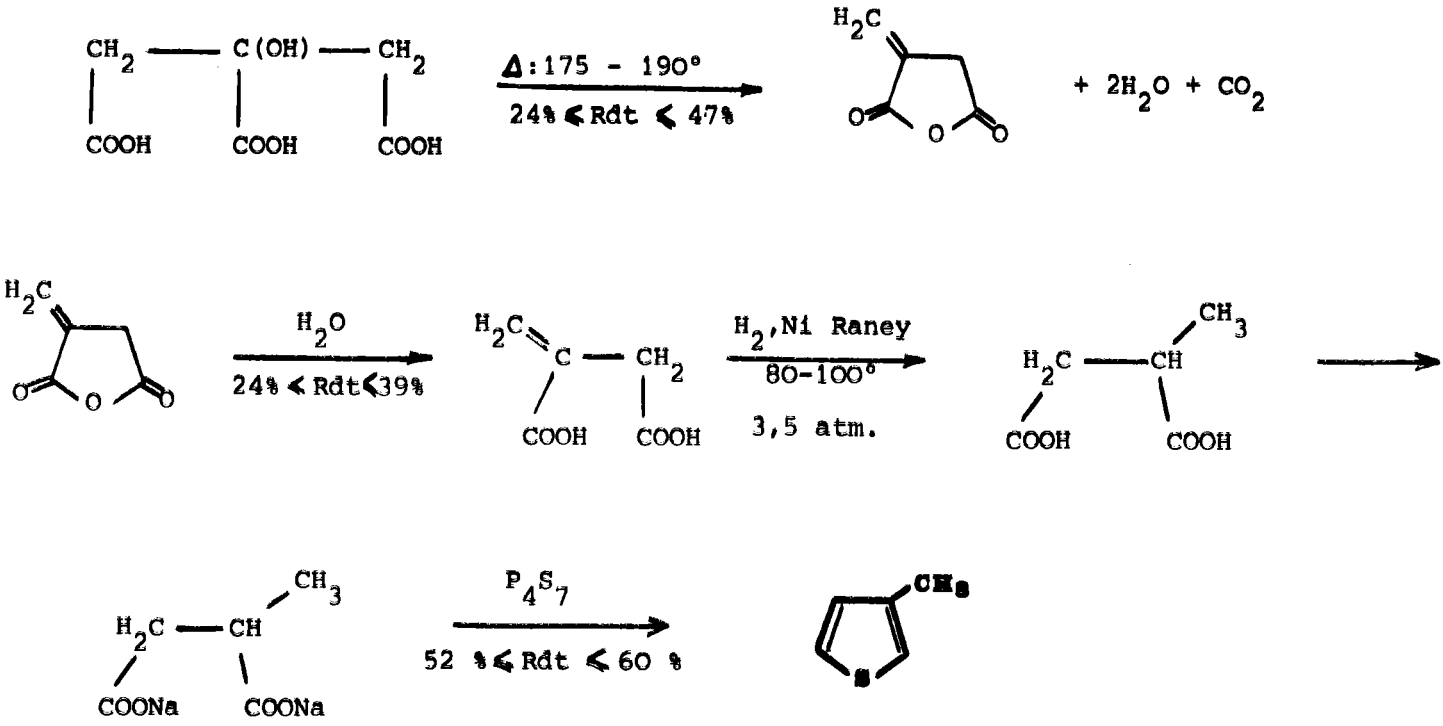


Schéma 15

Actuellement, il est préparé commercialement à partir d'*isoprène* et de *soufre*[35] (schéma 16)

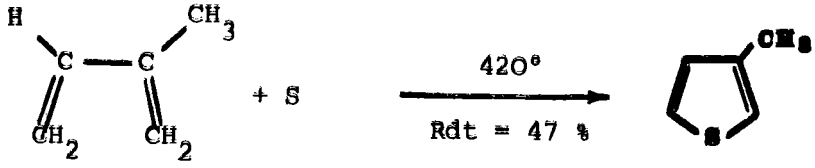
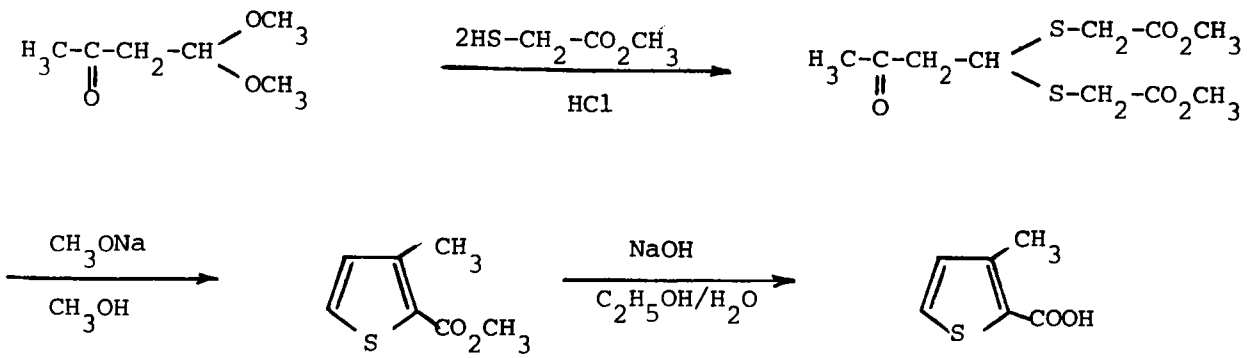


Schéma 16

Au stade du laboratoire, d'autres méthodes non commercialisées peuvent être citées :

Rappelons que TILAK[27] a préparé l'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 thiophène avec un rendement global de 48 % à partir de l'ester thioglycolique de départ mais sans aller jusqu'au méthyl-3 thiophène.

De même FIESSELMANN[24] accède au carboxy-2 méthyl-3 thiophène à partir du β cétobutyraldéhyde diméthylacétal selon le schéma 17.



Rdt = 45 % à partir du diacétal

Schéma 17

II_{2-2} SYNTHÈSE DU MÉTHYL-3 THIOPHÈNE VIA LA MÉTHYL VINYL CÉTONE β CHLORÉE

Nous proposons le schéma réactionnel suivant : (schéma 18)

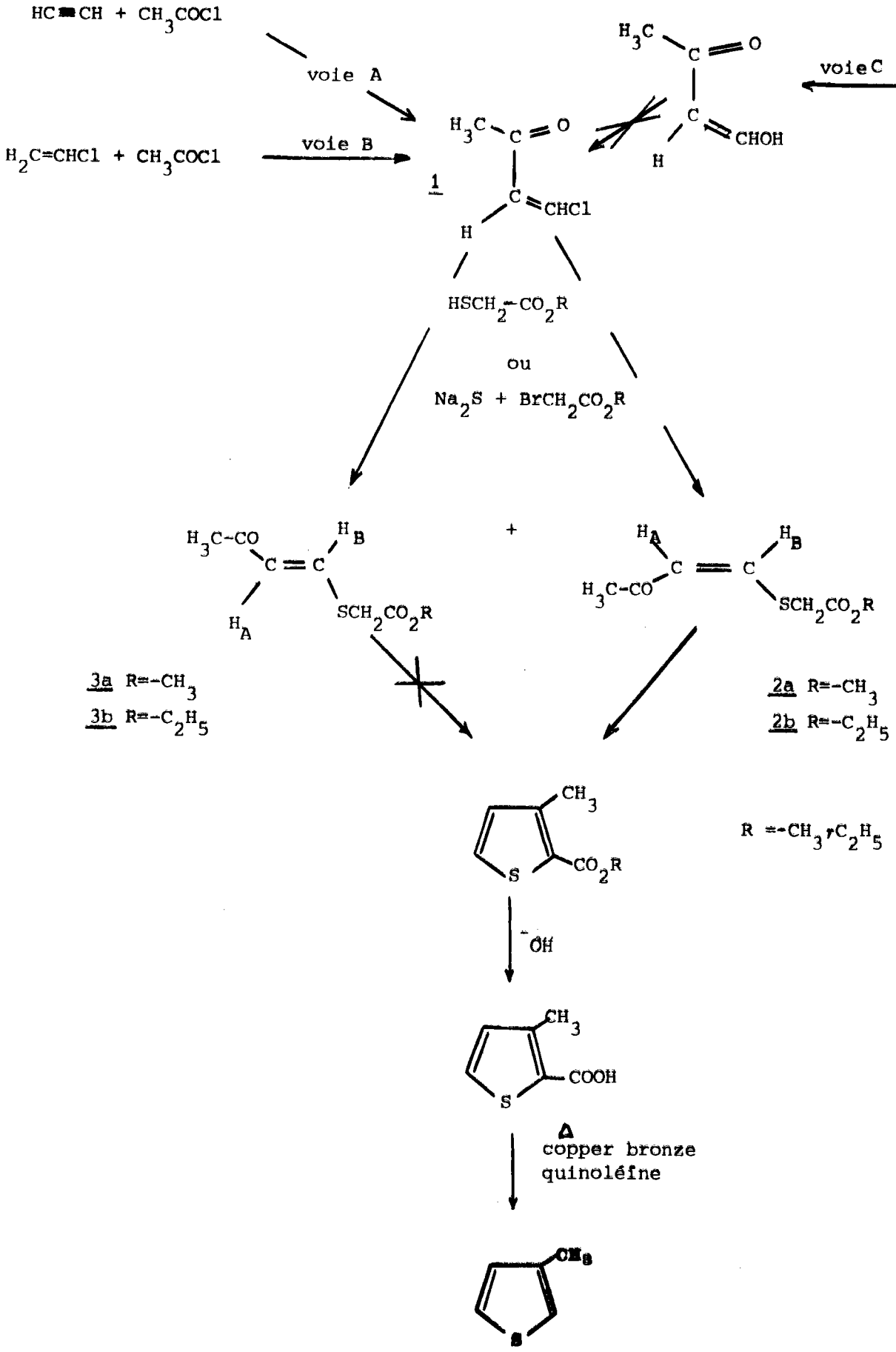

HC≡CH + CH3COCl
voie A
H2C=CHCl + CH3COCl
voie B
1
CH3COCH3
+
HCO2C2H5
voie C
HSCH2-CO2R
ou
Na2S + BrCH2CO2R
3a R=-CH3
3b R=-C2H5
2a R=-CH3
2b R=-C2H5
R =-CH3 ,C2H5
OH
COOH
copper bronze
quinoléine

Schéma 18

Trois étapes dans ce schéma doivent retenir notre attention:

- l'accès *à la méthyl vinyl cétone β chlorée* qui doit se faire à partir de matières premières industrielles courantes.

- la condensation avec l'ester thioglycolique ou le mélange sulfure de sodium, bromacétate d'éthyle.

- la cyclisation de l'ester intermédiaire.

a - SYNTHÈSE DE LA MÉTHYL VINYL CÉTONE β CHLORÉE

L'étude bibliographique[36] permet de dégager trois voies d'accès à la méthyl vinyl cétone β chlorée, pivot de la synthèse envisagée.

VOIE A : *à partir de l'acétylène*

L'une des voies les plus suivies fait appel à l'addition du chlorure d'acétyle sur l'acétylène en présence d'un catalyseur ($AlCl_3$, $SnCl_4$). Selon les auteurs, le rendement varie de 62[37] à 72 %[38].

$$CH_3COCl + HC \equiv CH \xrightarrow[CCl_4]{AlCl_3} CH_3COCH = CHCl$$

Schéma 19

En ce qui nous concerne, nous n'avons pu obtenir des rendements supérieurs à 30-35 %.

D'une façon générale, cette méthode peut être étendue à d'autres chlorures d'acides. Les pourcentages de cétones vinyliques β chlorées obtenus (30 à 72 %) dépendent des conditions expérimentales utilisées[39, 40, 41] température, solvant ($CHCl_3$, CS_2, CH_2Cl_2), catalyseur ($SnCl_4$, $ZnBr_2$, $AlCl_3$, $SbCl_5$).

VOIE B : *à partir du chlorure de vinyle*

La méthyl vinyl cétone β chlorée a également été synthétisée en deux étapes avec un rendement de 62 %[41c,42] par addition du chlorure d'acétyle sur le chlorure de vinyle en présence d'un acide de LEWIS ($AlCl_3$), suivie d'élimination d'acide chlorhydrique en milieu alcalin [$NaHCO_3$].

$$CH_3COCl + H_2C = CHCl \xrightarrow{AlCl_3} [CH_3COCH_2 - CHCl_2] \xrightarrow[H_2O]{NaHCO_3} CH_3COCH = CHCl$$

Schéma 20

Pour notre part, l'application de cette méthode nous a conduit à la cétone désirée avec un rendement n'excédant pas 70 %.

VOIE C : *à partir d'une hydroxyméthylène-cétone*

Signalons qu'une troisième méthode pouvait être envisagée par action du chlorure de thionyle sur une hydroxyméthylène cétone. Si cette voie a pu être appliquée avec succès à certaines hydroxyméthylènes cétones cycliques,[36] elle s'est révélée inapplicable au cas présent (schéma 21) par suite de la polymérisation du dérivé hydroxyméthylénique obtenu à partir de l'acétone.

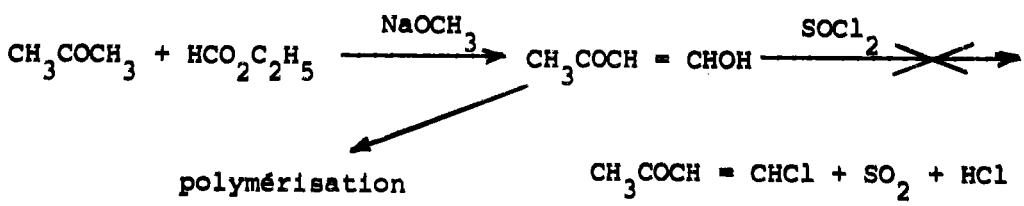
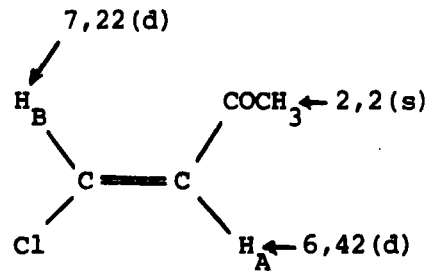


Schéma 21

Nous avons essentiellement retenu la méthode aux chlorures d'acétyle et de vinyle.

La résonance magnétique nucléaire (RMN) permet d'affirmer que la méthyl vinyl cétone β chlorée 1 se présente uniquement sous *la forme de l'isomère trans*[36,38]. L'attribution des protons A et B a été faite en utilisant les paramètres de PASCUAL, MEIER et SIMON[43].



J_{AB} = 13,5 Hz

δ H_A cal. : 6,53

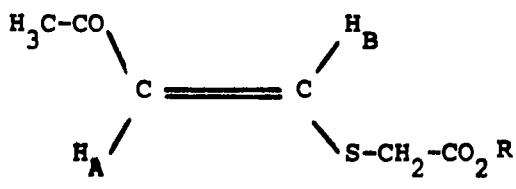
δ H_B cal. : 7,29

1

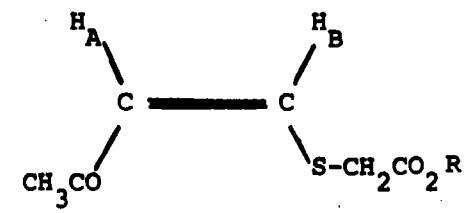
b - CONDENSATION DE LA MÉTHYL VINYL CÉTONE β CHLORÉE AVEC UN ESTER THIOGLYCOLIQUE

Nous avons effectué cette réaction en solution dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), en présence de quelques gouttes de base faible : pyridine, pipéridine ou triéthylamine. Nous avons obtenu dans tous les essais un *mélange d'isomères cis et trans 2 et 3 dans les proportions 30 : 70*, déterminées à partir du spectre de RMN établi sur le mélange brut.

Ainsi avec R=-CH_3, nous avons pu identifier l'isomère cis 2a (30 %) et l'isomère trans 3a (70 %) (Tableau I).



3a (70 %)



2a (30 %)

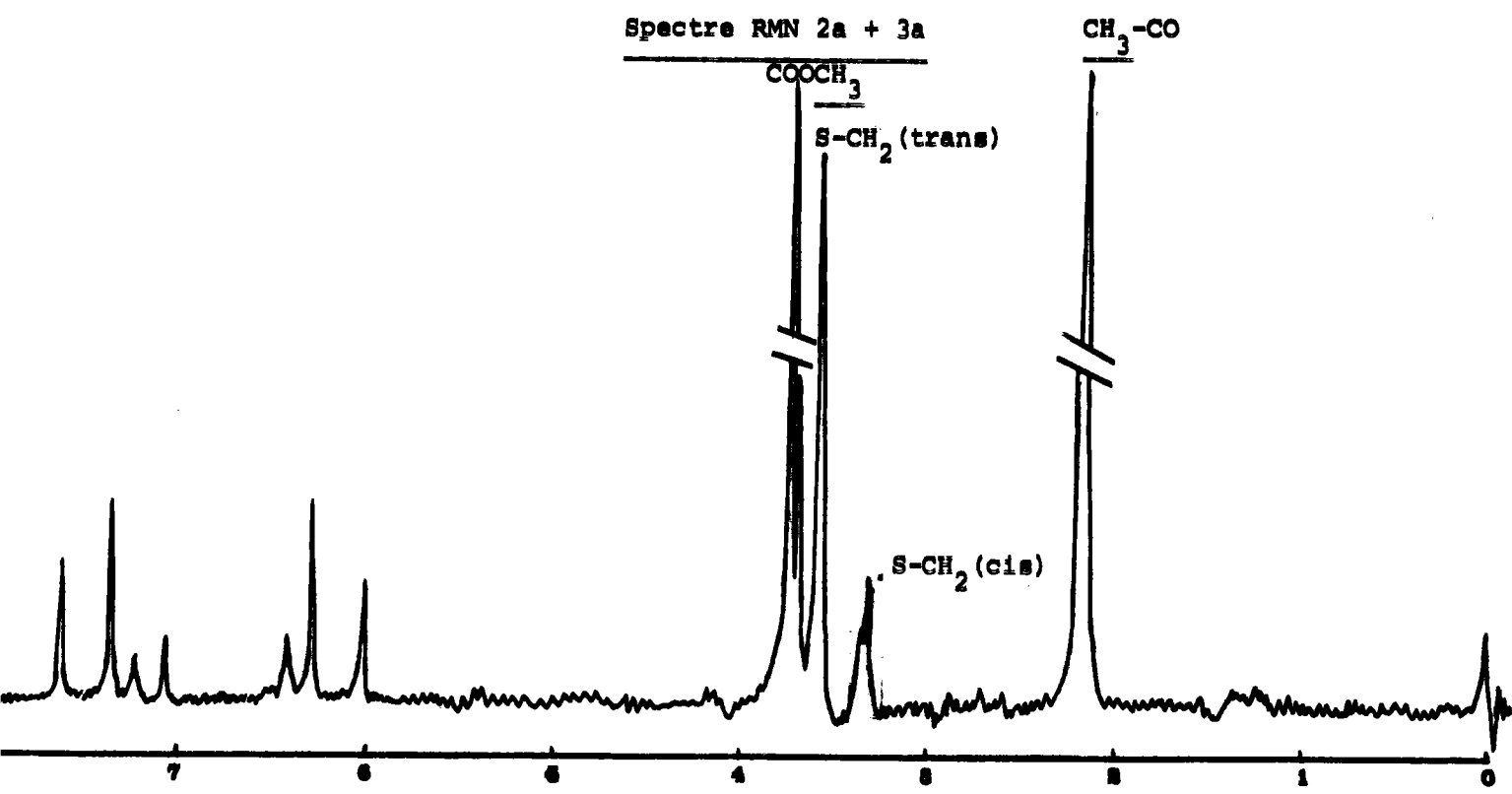
Tableau I *

Identification par RMN des méthyl (méthoxycarbonyl méthyl mercapto)-2 vinyl cétones isomères cis et trans 2a et 3a

isomère cis (composé 2a)	isomère trans (composé 3a)
système AB	système AB
δH_B = 7,15 (d) (calc : 7,23) (43)	δH_B = 7,50 (d) (calc : 7,29)
δH_A = 6,35 (d) (calc : 6,3)	δH_A = 6,10 (d) (calc : 6,10)
J_{AB} = 9,3 Hz	J_{AB} = 14,6 Hz
singulet à 3,40 (2H)	singulet à 3,62 (2H)
singulet à 2,18 (3H)	singulet à 2,18 (3H)
singulet à 3,70 (3H)	singulet à 3,70 (3H)

* les déplacements chimiques sont indiqués en ppm avec le TMS comme référence interne (solvant : CCl_4).

Planche 1



c - Accès au méthoxycarbonyl-2 (ou éthoxycarbonyl) méthyl-3 thiophène

Le méthoxycarbonyl-2 (ou éthoxycarbonyl-2) méthyl-3 thiophène est obtenu à partir du mélange des isomères 2 et 3 par carbocyclisation base catalysée.

Dans tous les cas, la distillation du produit brut donne 30 % d'ester thiophénique attendu. Le résidu noir, non distillable est fortement polymérisé.

La suite de la synthèse comprend la saponification suivie de décarboxylation en méthyl-3 thiophène, étapes qui ne posent pas de problèmes particuliers.

II 2-3 Essais de synthèse du tertiobutyl-3 thiophène

Les faibles rendements obtenus lors de la synthèse du méthyl-3 thiophène nous ont incité à vérifier si ce résultat était propre ou non à la méthyl vinyl cétone β chlorée. Aussi au départ de la tertiobutyl vinyl cétone β chlorée *préparée par la voie des composés hydroxyméthylèniques*, nous avons suivi le mode opératoire du schéma 22 (page 30).

Le dérivé hydroxyméthylénique est obtenu par l'action *du formiate d'éthyle* sur *la pinacolone* en présence de méthylate de sodium dans le benzène anhydre (Rdt = 68 %). Puis par action du *chlorure de thionyle*, (cf voie C) on accède à la tertiobutyl vinyl cétone β chlorée.

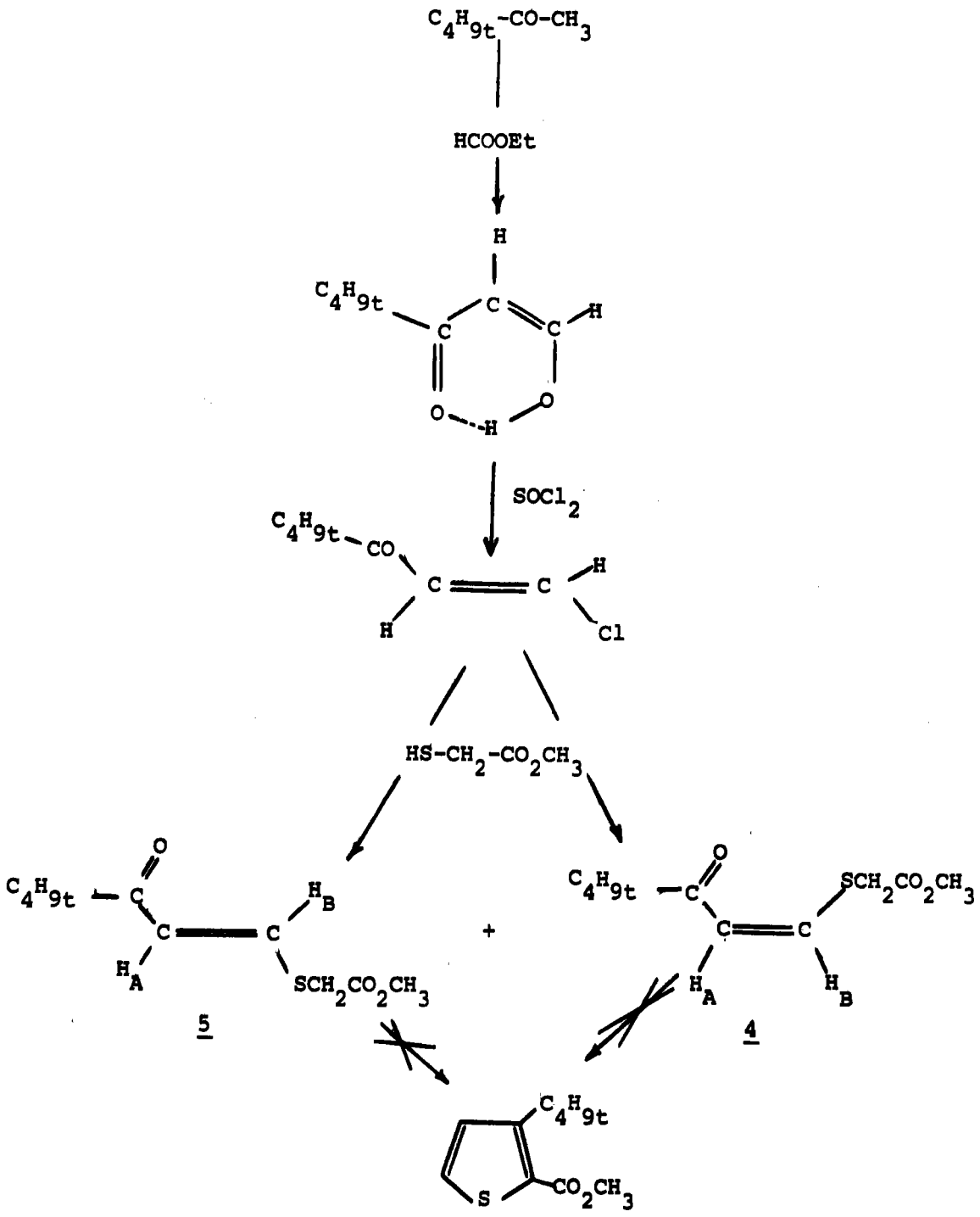


Schéma 22

Si, par suite des possibilités de chélation, *l'hydroxyméthylène cétone* existe exclusivement *sous la forme cis* (J_{ab} = 4 Hz), *la tertiobutyl vinyl cétone β chlorée* n'a été obtenue que *sous forme trans* (J_{ab} = 13 Hz) (cf[38]). La condensation ultérieure de l'ester thioglycolique conduit au mélange des cétones α , β insaturées 4 (cis) et 5 (trans) dans la proportion 30 : 70 (d'après les résultats de RMN sur le mélange brut) (tableau II).

Tableau II

Identification par RMN des tertiobutyl (méthoxycarbonyl méthyl mercapto)-2 vinyl cétones isomères cis et trans 4 et 5.

isomère cis (composé 4) (30%)	isomère trans (composé 5) (70 %)
système AB	système AB
δH_B : 6,90 (d) (calc : 7,23)	δH_B : 7,25 (d) (calc : 7,29)
δH_A : 6,20 (d) (calc : 6,3)	δH_A : 6,20 (d) (calc : 6,10)
J_{AB} = 9,3 Hz	J_{AB} = 13,3 Hz
singulet à 1,1 (9H)	singulet à 1,1 (9H)
singulet à 3,15 (2H)	singulet à 3,4 (2H)
singulet à 3,55 (3H)	singulet à 3,55 (3H)

Nous ne sommes jamais parvenus à séparer les deux isomères, ni par distillation, ni par chromatographie, soit sur colonne d'alumine, soit sur couche mince.

Contrairement au cas précédent, toutes les tentatives de cyclisation du mélange des composés 4 et 5 en méthoxycarbonyl-2 tertiobutyl-3 thiophène ont échoué. Nous attribuons cet échec à l'encombrement du site réactionnel par le radical tertiobutyle.

Rappelons que de même, la réaction de cyclisation ci-après (schéma 23) n'avait pu être réalisée sur la position attendue -4 et avait affecté la position -2 avec clivage du radical tertiobutyle (cf schéma 7).

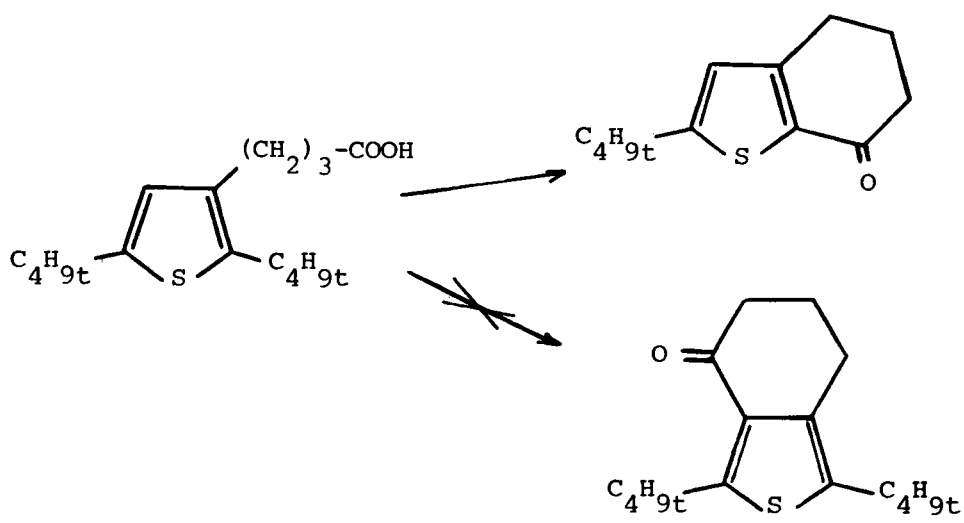


Schéma 23

II 3 ESSAIS DE SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS-3,4 DISUBSTITUÉS DU THIOPHÈNE (en série cyclanique exclusivement)

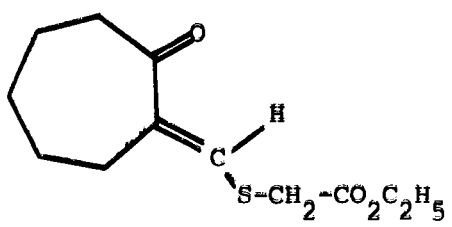
D'après ce qui précède, la condensation du thioglycolate avec les cétones α , β éthyléniques β chlorées conduit à une *prédominance de l'isomère trans*.

Nous avons vérifié si ce fait se reproduisait en série cyclanique et avons transposé la même méthode de synthèse aux cétones suivantes : cycloheptanone, cyclooctanone, cyclododécanone et benzosubérone (schéma 24).

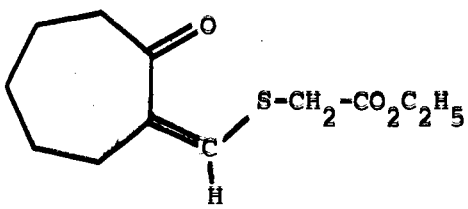
Les cétones β chlorées, obtenues par action du chlorure de thionyle sur les hydroxyméthylène-cétones, *sont de structure univoque* (un seul singulet pour le proton vinylique; 6,70 à 6,8 ppm selon le cas).

La différence de déplacements chimiques calculée[43] (~ 0,1 ppm) pour les formes E et Z est trop faible pour permettre l'attribution de l'une ou l'autre de ces structures aux composés obtenus.

Les thioesters intermédiaires ont été isolés en série cycloheptanique et ici encore, nous avons constaté *le mélange des dérivés* E (6) *et* Z (7) dans la proportion 75 : 25 (déterminée par RMN).



E 6



Z 7

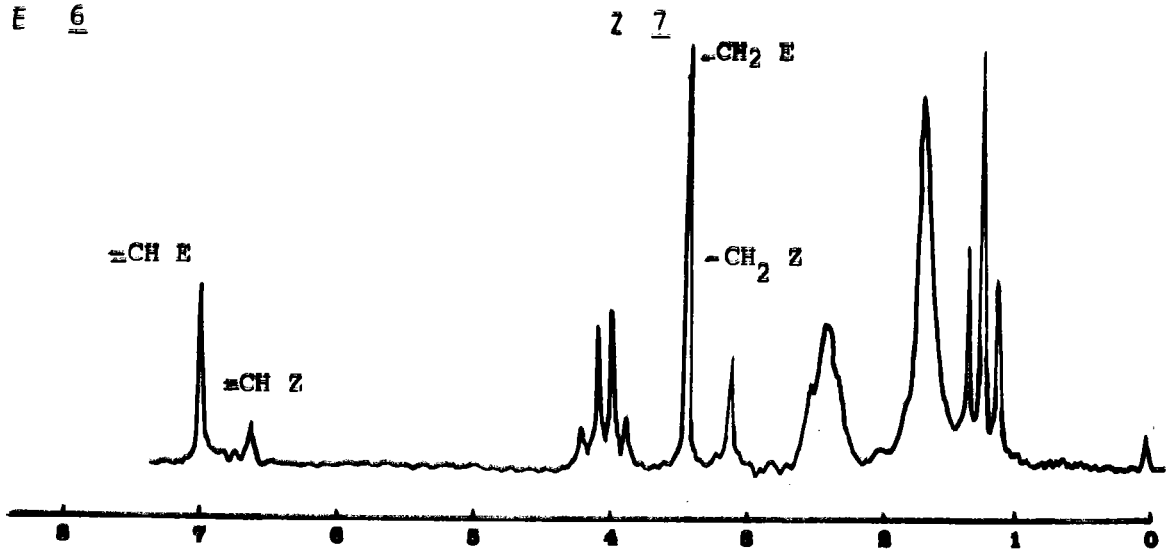


Planche 2

Spectre RMN 6E + 7Z

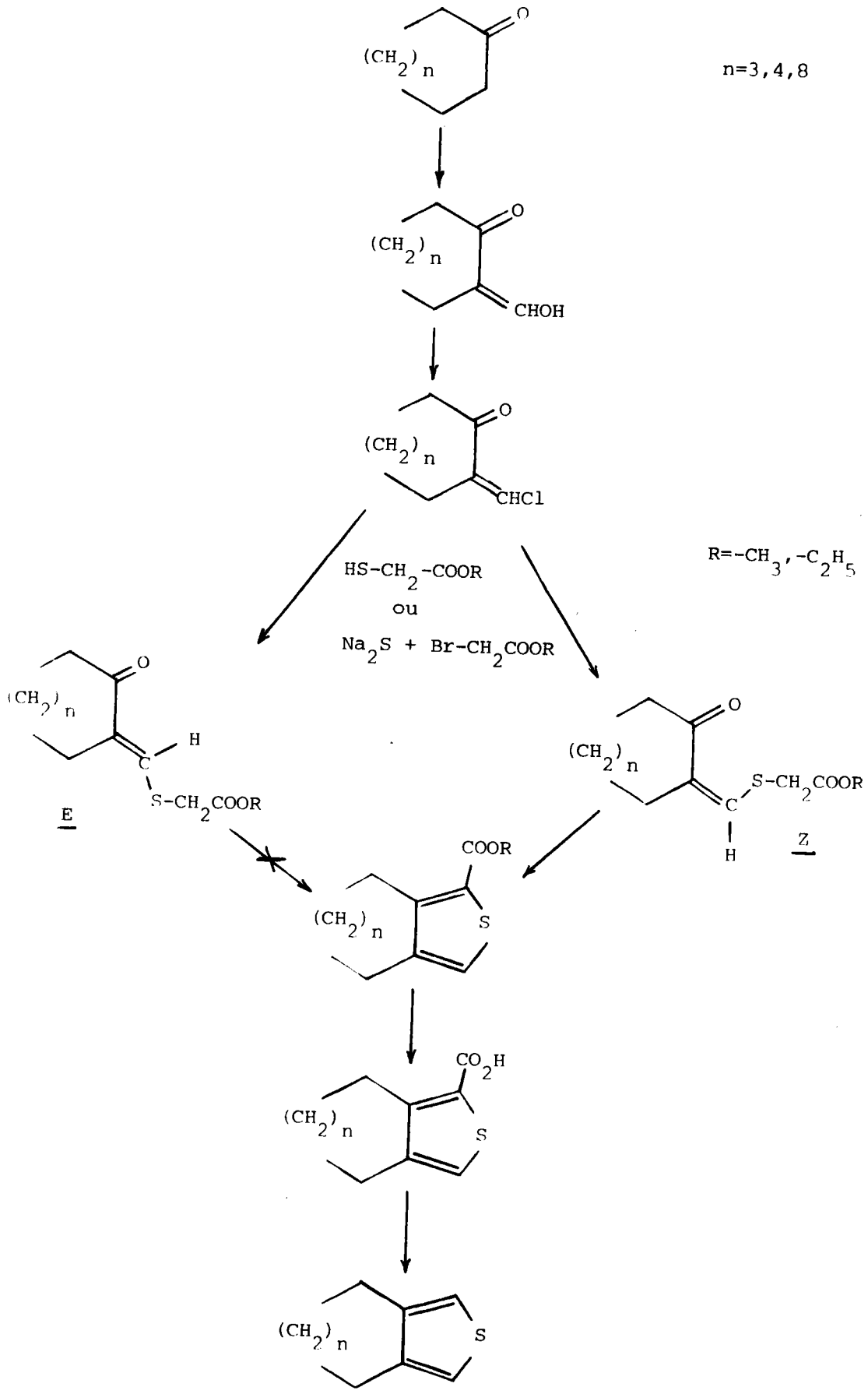


Schéma 24

La cyclisation des composés 6 et 7 conduit à l'éthoxycarbonyl-1 4H tétrahydro-5,6,7,8 cyclohepta[c]thiophène avec un rendement de 20 %. Par saponification, puis décarboxylation, nous accèdons aisément au carbure thiophénique attendu.

Il en est de même au départ des autres cétones.

II 4 CRITIQUES DE LA MÉTHODE PROPOSÉE

Malgré la simplicité de sa mise en oeuvre, deux facteurs interviennent pour en limiter son exploitation, notamment sur le plan industriel.

PREMIER FACTEUR : *difficultés dues à l'isomérie cis/trans des alcoyles [méthoxy (ou éthoxy) carbonyl méthyl mercapto]vinyles cétones.*

Dans tous nos essais, la cyclisation a été réalisée aux dépens du mélange de cétones isomères dans lequel l'isomère trans (ou E) prédomine.

D'autre part, les rendements en alcoyl-3 méthoxy (ou éthoxy) carbonyl-2 thiophènes sont faibles et n'excèdent jamais le pourcentage en isomère cis du mélange d'esters de départ.

Ceci nous conduit à penser que *seul cet isomère cis donne lieu à cyclisation.*

Ces résultats et cette dernière hypothèse étant en désaccord avec ceux publiés par HAUPTMANN[26], nous avons procédé à un certain nombre d'essais complémentaires.

Dans un premier temps, nous rappelerons brièvement les principaux résultats de l'étude de HAUPTMANN.

A deux exceptions près [$R_1, R_2 = (CH_2)_5$; $= C\text{-}(CH_2)_2\text{-}C$ (C)] les [éthoxy carbonyl mercapto]-2 vinyl cétones $R_1\text{-}CO\text{-}C(R_2)=CH\text{-}SCH_2COOC_2H_5$ envisagées[26] présentent en R_1 un radical phényl ou phényl p-substitué (Cl, Br), avec (R_2=H).

La condensation est effectuée *dans la pyridine*, avec un *excès de* 25 % d'ester thioglycolique. / Notons que pour notre part nous avons opéré dans le DMF en présence *de quelques gouttes* de pyridine et avec un léger excès d'ester thioglycolique /.

En prenant pour exemple le cas de $R_1=C_6H_5$ $R_2=H$ et $R_1=p\text{-}BrC_6H_4$, $R_2=H$, HAUPTMANN obtient ainsi un mélange d'isomères dans lequel l'isomère *cis* prédomine. Les rendements, donnés en les isomères isolés après recristallisations fractionnées et distillation des filtrats, sont respectivement de 69 % cis ; 30 % trans si $R_1=C_6H_5$ et 48 % cis ; 15 % trans si $R_1=p\text{-}BrC_6H_4$. Dans tous les autres cas, HAUPTMANN ne signale que l'isomère de structure cis, obtenu avec des rendements de l'ordre de 50 %.

C'est en particulier le cas de la série cycloheptanique R_1, $R_2=(CH_2)_5$ pour laquelle nous avons, dans nos conditions, obtenu le mélange des isomères 6 (E) et 7 (Z) dans la proportion 75/25.

De plus, l'auteur admet que l'isomère trans donne lieu à cyclisation aussi bien que l'isomère cis par suite de sa transformation sous l'action de la chaleur en le dérivé cis "plus stable". Il affirme avoir réussi d'ailleurs cette transformation, soit par chauffage 1 heure à reflux dans l'éthanol, soit par exposition de la solution alcoolique 1 jour à la lumière solaire.

Le pourcentage relatif de l'isomère cis et la possibilité de la transformation de l'isomère trans en cis présentant une importance évidente pour la rentabilité de la méthode proposée, nous avons procédé aux essais et vérifications suivantes.

a - ETUDE DE L'INFLUENCE DES CONDITIONS EXPÉRIMENTALES SUR LA RÉPARTITION DES ISOMÈRES CIS ET TRANS

Nous avons comparé les résultats de la condensation de la *méthyl vinyl cétone β chlorée* avec l'ester thioglycolique réalisée selon nos conditions expérimentales ou celles d'HAUPTMANN.

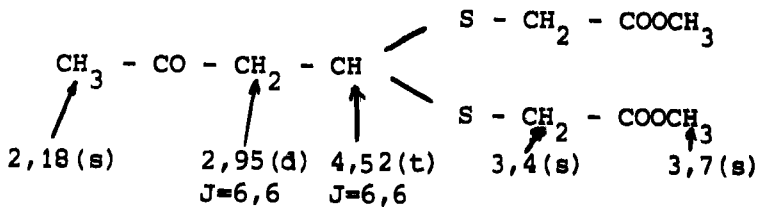
Le résultat est très net :

1) En adoptant les conditions citées [26] nous obtenons à nouveau le mélange des isomères cis et trans sensiblement dans les mêmes proportions que précédemment (respectivement 34 et 66 %).

2) Cette proportion n'est nullement modifiée par distillation : il n'y a donc pas transformation trans ⟶ cis par chauffage au cours de cette opération.

3) De plus, le fait d'avoir utilisé un fort excès de thioglycolate a entraîné une réaction secondaire :

à côté des isomères précédents nous obtenons et en quantité quasi équimoléculaire un composé pour lequel le spectre de RMN conduit à proposer la structure suivante :



8

Spectre de RMN

Produit brut de la condensation de la cétone 1 avec le thioglycolate dans les conditions d'HAUPTMANN : mélange des isomères 2a et 3a et du composé 8.

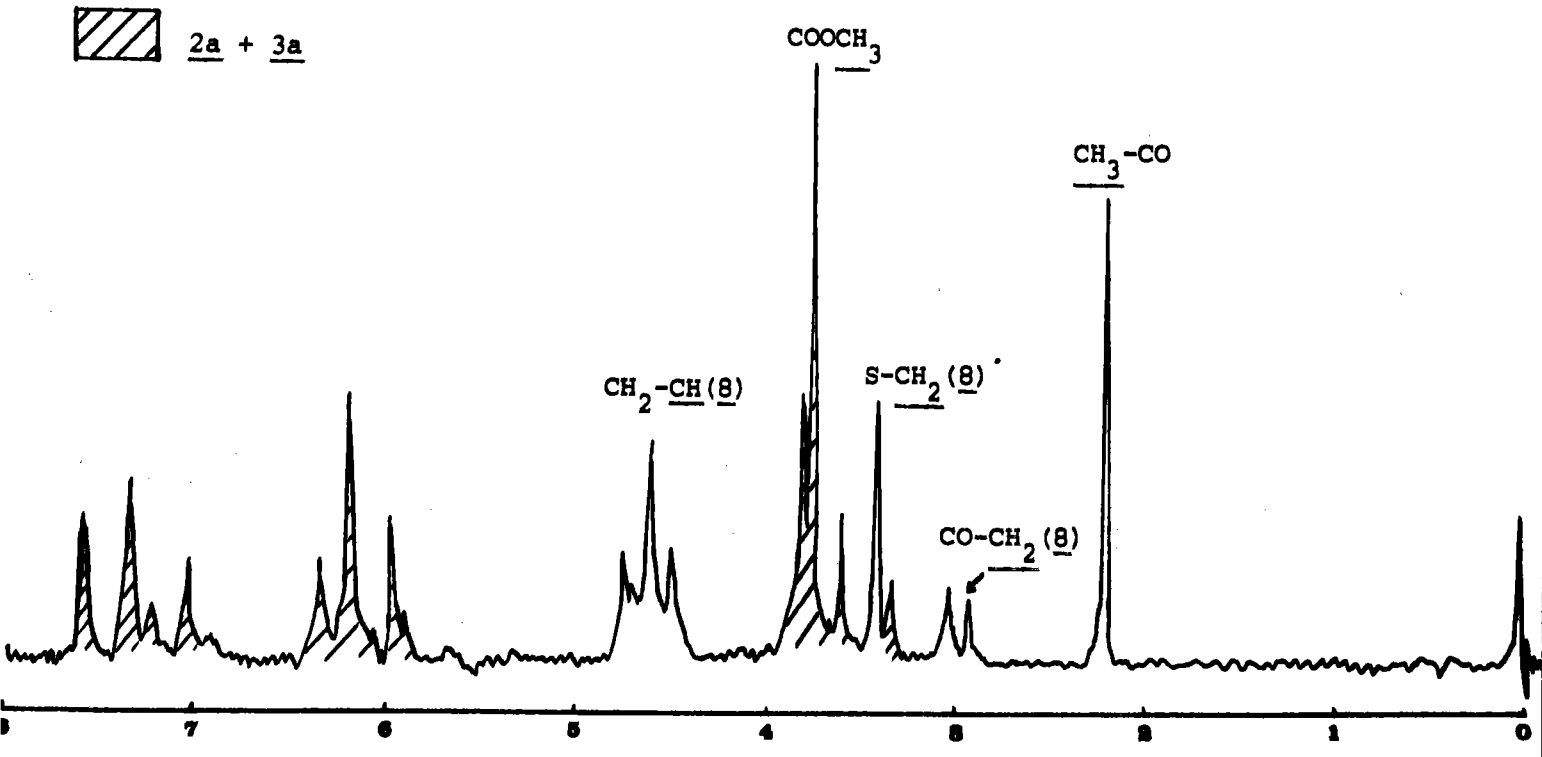


Planche 3

L'obtention de ce composé pourrait résulter de la condensation de l'ester thioglycolique sur la dichloro-1,1 butanone-3, intermédiaire dans la synthèse de la cétone vinylique β chlorée de départ. En fait, ce dérivé dihalogéné est effectivement décelé par RMN mais à une teneur n'excèdant pas 1 % ce qui ne peut rendre compte de la forte proportion du diester 8 obtenu.

b -ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA NATURE DU SUBSTITUANT R_1

De façon à déterminer l'influence de la nature du substituant R_1 (alcoyl dans notre cas, aryl pour HAUPTMANN) sur l'isomérie du produit de condensation, nous avons répété l'expérience à partir de la phényl vinyl cétone β chlorée.

La préparation de cette cétone a été réalisée au mieux *par la voie des hydroxyméthylènes cétones*[44] /- traitement du dérivé hydroxyméthylénique de l'acétophénone par $SOCl_2$, cf page 26 -/. Il est à noter que les protons éthyléniques de la cétone chlorée sont *isochrones* et donnent lieu à un singulet à ~7,3 ppm, sortant dans le système des protons aromatiques /- cf BENSON[38] -/ (spectre réalisé aussi bien dans CCl_4 que C_6D_6). Cette particularité nous avait fait abandonner les premiers essais de synthèse via *la condensation du chlorure de benzoyle et du chlorure de vinyle*. La dichloro-1,1 propiophénone est ainsi aisément obtenue /- (δ ppm : 6,28 (1H) (t) ; 3,85 2H (d) (J=6 Hz) ; 7,9 (2H) (m) et 7,4 (3H) (m) -/. Par traitement au reflux 12 h par une solution de $NaHCO_3$, le produit brut isolé est constitué de 53 % du produit de départ et de 47 % de la cétone vinylique β chlorée attendue. Toutefois l'absence de système AB caractéristique d'une structure éthylénique nous avait fait, dans un premier temps, conclure à l'échec total de la réaction de deshydrochloration. Il en fut de même pour les essais réalisés au moyen de la triéthylamine qui ont conduit quant à eux à des mélanges complexes.

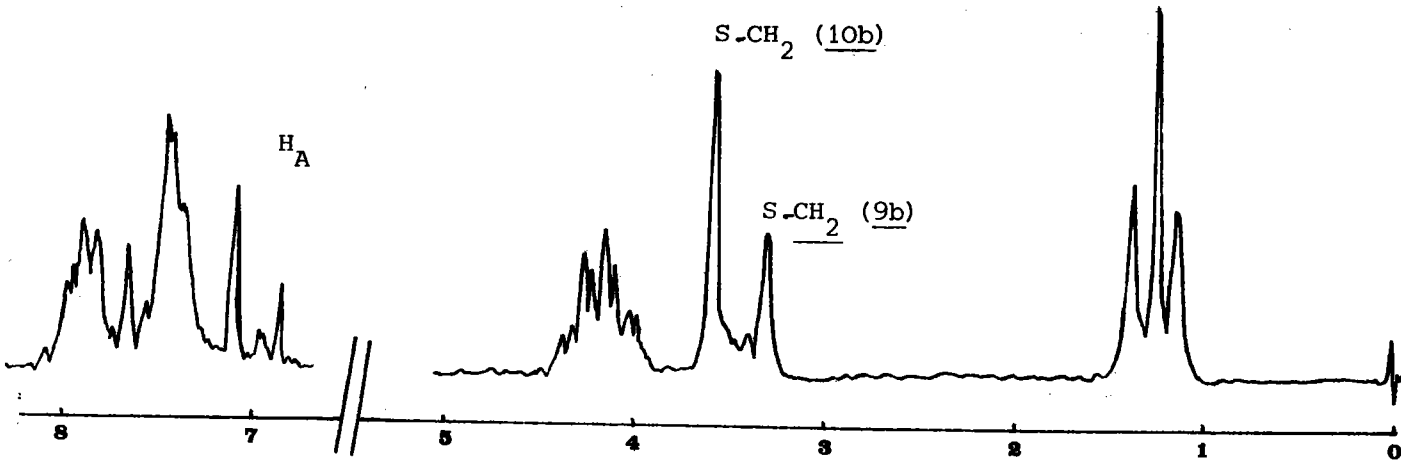
La meilleure méthode est donc sans conteste celle passant par la voie de l'hydroxyméthylène cétone.

La condensation du thioglycolate d'éthyle, réalisée dans les conditions d'HAUPTMANN, nous a conduit ici encore à un mélange des thioéthers cis et trans 9b et 10b avec *prédominance du composé trans*.

Dans ce cas, l'évaluation du % d'isomères cis et trans est délicate à partir du spectre de RMN, par suite d'une part de la superposition des doublets caractéristiques des protons éthyléniques H_A (cis et trans), et d'autre part de celle des protons H_B avec les protons aromatiques. L'estimation de ce pourcentage à partir des protons méthyléniques en α de l'hétéroatome conduit à 65-70 % de l'isomère trans contre 35-30 % d'isomère cis; C'est-à-dire l'inverse des résultats rapportés par HAUPTMANN[26].

La distillation ne conduit qu'à une légère augmentation du % du dérivé cis 9b. Ce dernier a pu être isolé sous forme cristallisée (cf[26]).

Composés 9b + 10b (isomère cis + trans)



Composé 9b (isomère cis)

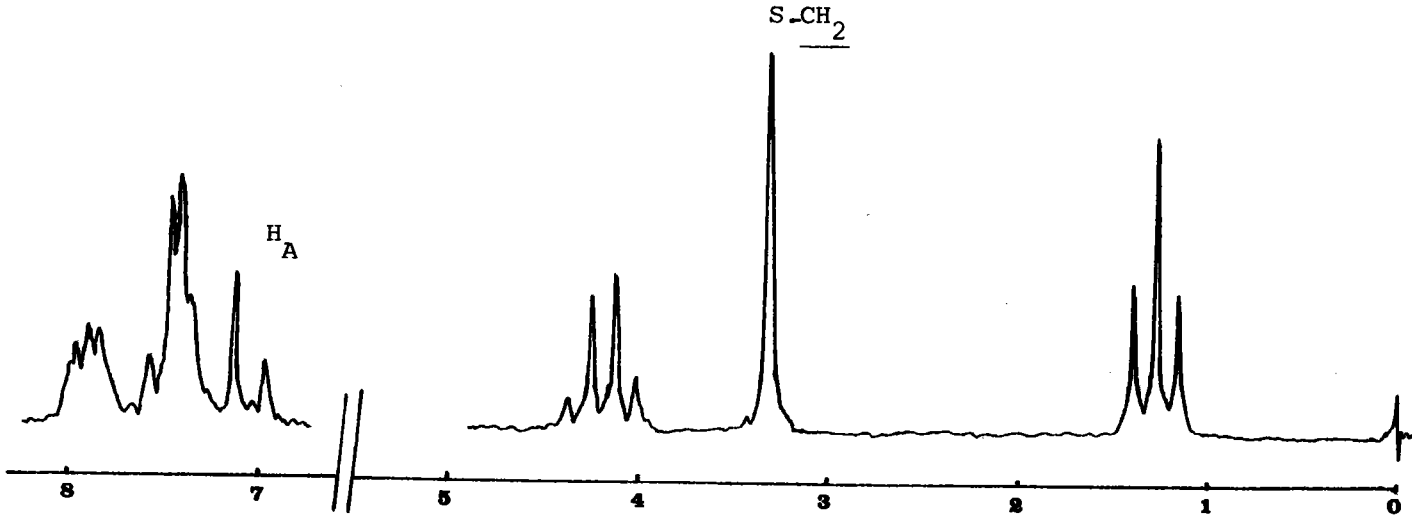


Planche 4

Spectres RMN de C_6H_5-CO-CH$_A$=CH$_B$-S-$CH_2CO_2C_2H_5$ (composés 9b et 10b)

En conclusion, la nature alcoyle ou aryle du substituant R_1 n'entraîne pas de modification importante dans la répartition des isomères cis et trans.

c - ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA NATURE DE L'HÉTÉROATOME - EXTENSION AUX SÉRIES SÉLÉNIÉE ET TELLURÉE

Nous avons étendu notre étude aux cas des cétones CH_3-CO-CH=CH-X-CH_2-$COOC_2H_5$; X=Se,Te. Le tableau III rassemble les % des isomères cis et trans déterminés par RMN dans les trois séries S, Se, Te.

1) *Cas de la série sélénièe*

La condensation de la chlorovinylcétone 1 avec Na_2Se et le bromacétate d'éthyle, réalisée dans le N,N diméthylformamide dans les conditions usuelles[16,17] a conduit, dans tous les essais, à un produit brut caractérisé par une forte prédominance de l'isomère trans 12b. Par distillation, $\bar{/}\ E_3$=140-145° $\bar{\ }/$ on provoque, dans ce cas, la transformation trans ⟶ cis, le résidu de distillation $E_3 > 145°$ étant quasi uniquement constitué de l'isomère 11b (Tableau III).

Cette dernière observation nous a conduit à étudier l'influence de la température sur la fraction E_3=140-145° : l'échantillon a été maintenu au bain d'huile 15 minutes successivement à 140, 180, 200 et 210°. Aucune modification sensible du pourcentage relatif des isomères cis/trans n'est constatée.

La cyclisation en éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 sélénophène a été réalisée au moyen de l'éthylate de sodium dans l'alcool absolu. Elle s'effectue avec un mauvais rendement et s'accompagne de saponification car nous avons obtenu un mélange de 60 % d'ester attendu et de 40 % d'acide correspondant non isolé (schéma 25).

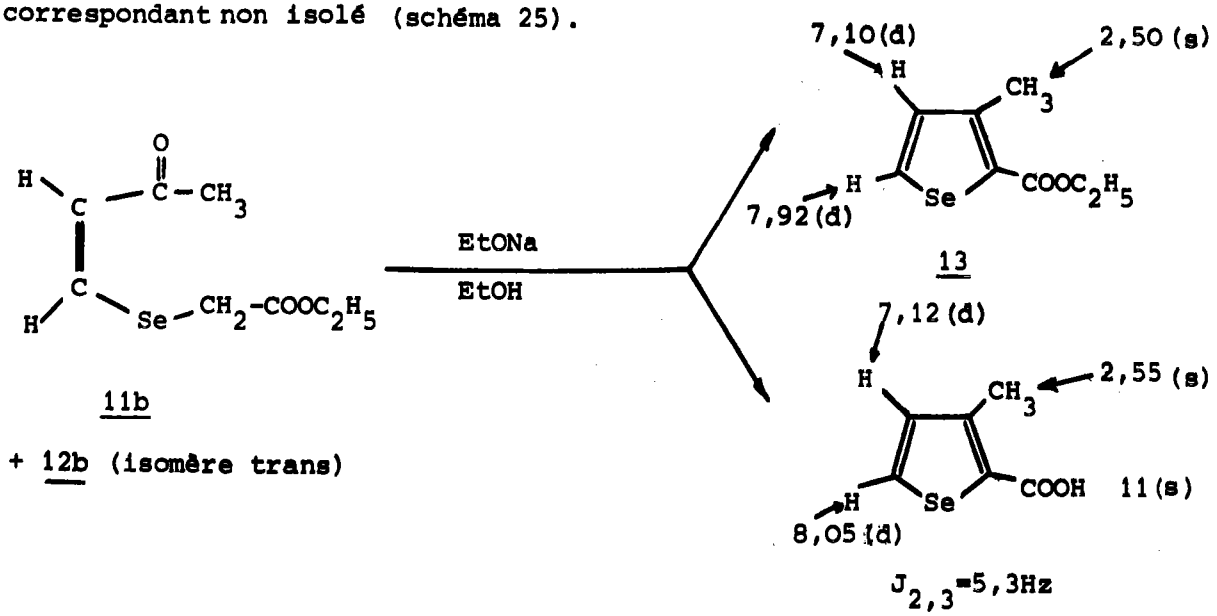


Schéma 25

Cette réaction secondaire de saponification partielle peut d'ailleurs être évitée en travaillant dans des conditions plus douces (chauffage à reflux de 1/4 d'heure au lieu de 2 heures)

Tableau III

Attribution des spectres de RMN des composés :

$CH_3-CO-CH_A=CH_B-X-CH_2-COOCH_2-CH_3$

Evaluation de la composition du mélange cis/trans.

X		H_A	H_B	J_{AB}	$X-CH_2$	$COCH_3$	cis/trans (%)		
S	cis 2b	6,35	7,15	9,3	3,40	2,18	pour tous les essais (sur brut ou distillat) 30-35 / 70-65		
	trans 3b	6,10	7,50	14,6	3,62	2,18			
Se	cis 11b	6,80	7,93	8	3,11	2,30		Essai N°1	Essai N°2
	trans 12b	6,42	7,82	16	3,42	2,20	brut	18/82	15/85
							distillat	86/14	69/31
							résidu	-	100
Te	cis 14b	7,63	9,25	9	3,10	2,30		Essai N°1	Essai N°2
	trans 15b	6,75	8,50	16	3,50	2,20	brut	0/100	
							1er dist. 140-142/1	33/67	40/60
							2e dist.	34/66	

2) *Cas de la série tellurée*

La condensation de la chlorovinylcétone 1 avec Na_2Te et le bromacétate d'éthyle a été réalisée dans les conditions mises au point en série tellurée par R. CLOSE[16,45]. Dans un premier essai,[45] le produit brut apparaît comme constitué du seul isomère trans 15b à côté d'une impureté comportant l'enchaînement $Te-CH_2COOC_2H_5$ et intervenant pour 43 % du mélange. Ce composé apparaît de façon courante dans ce type de condensation[45]. Il pourrait correspondre au tellurure $Te(CH_2COOC_2H_5)_2$.

La distillation s'accompagne de l'isomérisation partielle trans ⟶ cis avec augmentation du % de l'impureté (48 % à la première distillation, 62 % à la seconde).

Nous avons répété cette condensation et, tout en confirmant la présence des isomères cis et trans dans le distillat, avons isolé un produit cristallisé dont la structure correspond à celle du produit de condensation du tellurure de sodium avec deux molécules de cétone 1.

$CH_3-CO-CH = CH-Te-CH=CH-CO-CH_3$

7,55 8,75

2,3(S)

J = 9,3 Hz

16

Une telle réaction secondaire avait déjà été signalée[46] lors de l'application de la méthode au dérivé chloroformylé de la cyclohexanone.

En conclusion, quelle que soit la nature de l'hétéroatome, on constate la forte prédominance de l'isomère trans dans le produit brut de la réaction. En série sulfurée et tellurée, la distillation ne permet pas de dépasser 35 à 40 % d'isomère cis. Par contre, en série séléniée la transformation apparaît particulièrement privilégiée, étant même totale dans l'un de nos essais. Cette observation nous a conduit à examiner le problème de la conformation cisoïde ou transoïde des cétones vinyliques étudiées.

d - ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA CONFORMATION CISOÏDE-TRANSOÏDE DES CÉTONES VINYLIQUES

La conformation cisoïde/transoïde des composés vinyliques de structure générale

$$R - CO - \underset{\underset{R\alpha}{|}}{C} = CH_B - Y$$

a été étudiée par BENSON et coll.[38] dans le cas R=alcoyle, aryle, Y=Cl, $R\alpha$ = H, et par TAILLANDIER et coll.[47] pour R=OH, Y=$R\alpha$ = alcoyles.

Ainsi, la conformation de la méthyl β chlorovinyl cétone 1 ($R=CH_3$, $R\alpha=H_A$ Y=Cl), de structure trans (cf page 27), a été admise comme transoïde sur la base de données spectrographiques UV et IR. La démonstration apportée[38] à l'appui de cette affirmation apparaît en quelque sorte sous la forme du syllogisme suivant :

1) la conformation transoïde est la plus stable (analogie avec les cis et trans butadiènes)

2) la spectrographie UV conduit à admettre que toutes les trans chlorovinyl cétones ont la même conformation

3) toutes ces cétones sont donc transoïdes.

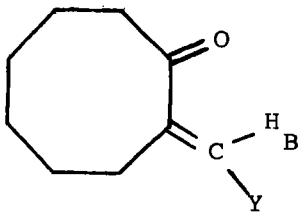
Les résultats de la spectroscopie IR sont basés sur l'exploitation de la différence $\Delta\nu = \nu CO - \nu C=C$, voisine de 99 cm^{-1} pour l'ensemble des cétones étudiées[38]. Bien qu'une valeur de $\Delta\nu > 75\ cm^{-1}$ soit caractéristique d'une structure cisoïde[48], ce critère serait perturbé ici par le déplacement de $\nu_{C=C}$ vers les grandes longueurs d'onde dans toutes les β chlorovinyl cétones et les auteurs[38] concluent à la forme transoïde.

Pour notre part, nous avons utilisé le critère empirique du déplacement chimique induit par les solvants aromatiques en RMN (ASIS) selon la méthode originale de TIMMONS[49], utilisée avec succès dans le cas de cétones[50] et de l'acide α propyl pentène-2 oïque[47] (R=OH $R\alpha=C_3H_7$ $Y=C_2H_5$).

Nous avons considéré le cas de la méthyl vinyl cétone β chlorée ($R=CH_3$ $R\alpha=H_A$ Y=Cl) et de ses produits de condensation ($R=CH_3$, $R\alpha=H_A$, $Y=X-CH_2-COOR'$). Nous avons donc déterminé les déplacements chimiques des protons éthyléniques dans deux solvants : $CDCl_3$ et C_6D_6 et évalué la différence $\Delta\delta$.

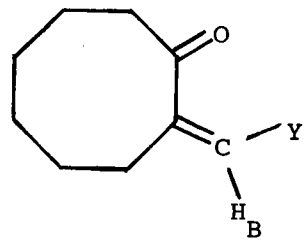
$$\Delta\delta = \delta_{CDCl_3} - \delta_{C_6D_6}$$

Nous avons de même étudié le cas de la cétone à configuration cisoïde imposée obtenue sous forme de deux isomères E et Z (voir page 44).



17E Y=Cl

18E Y=SCH_2COOCH_3



19Z Y=SCH_2COOCH_3

Les résultats figurent au tableau IV.

Conclusions

La planche 5 permet de prévoir la répercussion de l'application de la méthode sur les valeurs $\Delta\delta$ relatives aux protons H_A et H_B. La confrontation de ces prévisions avec les résultats expérimentaux du tableau IV nous conduit aux conclusions suivantes :

a) *cas de la cétone chlorée 1 (trans)*

Le fort déplacement du proton H_B ($\Delta\delta_{H_B} = +0,55$) n'est compatible qu'avec la conformation transoïde pour cette cétone de structure trans, seul isomère obtenu.

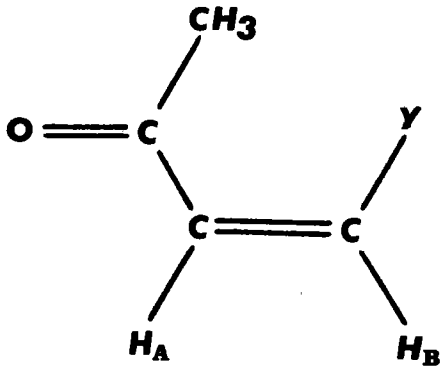
Tableau IV

Etude de la conformation cisoïde/transoïde

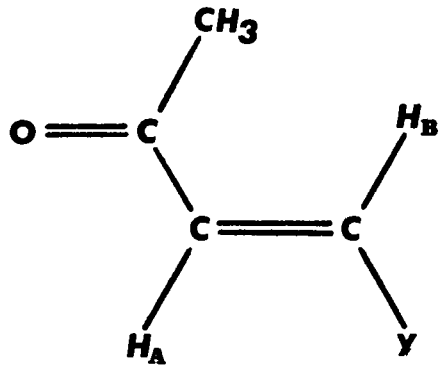
$$\Delta\delta = \delta_{CDCl_3} - \delta_{C_6H_6}$$

Cas des cétones $CH_3COCH_A=CH_B-Y$					
Y	Solvant	cis δ_{H_A}	cis δ_{H_B}	trans δ_{H_A}	trans δ_{H_B}
Cl	$CDCl_3$	-	-	6,47	7,25
	C_6D_6	-	-	6,10	6,70
	$\Delta\delta$	-	-	+ 0,37	+ 0,55
SCH_2COOR R=$-C_2H_5$	$CDCl_3$	6,33	7,17	6,12	7,50
	C_6D_6	5,95	6,92	6,02	7,32
	$\Delta\delta$	+ 0,38	+ 0,25	+ 0,10	+ 0,18
$SeCH_2COOR$ R=$-C_2H_5$	$CDCl_3$	6,90	8,00	6,45	8,00
	C_6D_6	6,37	7,75	6,18	7,60
	$\Delta\delta$	+ 0,53	+ 0,25	+ 0,27	+ 0,40
$TeCH_2COOR$ R=$-C_2H_5$	$CDCl_3$	7,63	9,25	6,75	8,50
	C_6D_6	7,09	9,17	6,52	8,37
	$\Delta\delta$	+ 0,54	+ 0,08	+ 0,23	+ 0,13

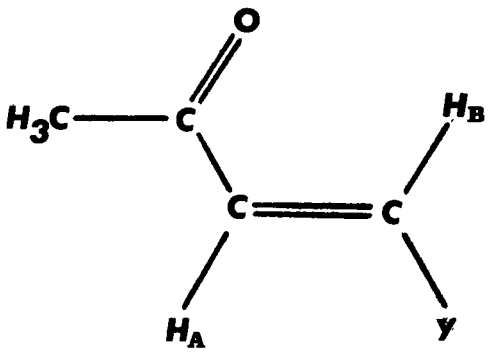
Cas d'une conformation cisoïde imposée				
Y		E	Z	
Cl	CCl_4	7,00	-	-
	C_6D_6	7,10	-	-
	17E $\Delta\delta$ =	- 0,10	-	-
$S-CH_2COOR'$ R=$-CH_3$	$CDCl_3$	7,45	-	6,90
	C_6D_6	7,65	-	6,80
	18E $\Delta\delta$ =	- 0,20	19Z $\Delta\delta$ =	+ 0,10



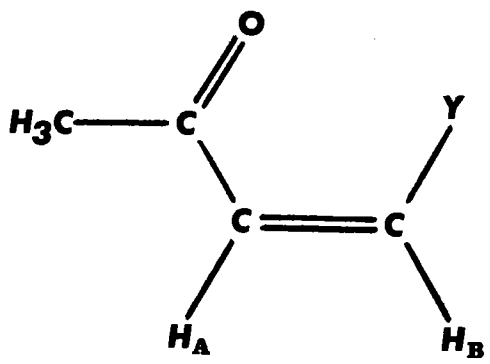
cis-transoïde



trans-transoïde



trans-cisoïde



cis-cisoïde

Planche 5

Utilisation du critère ASIS*
(aromatic solvent Induced Shift)

* Si les résultats de TIMMONS, établis pour des cétones α, β éthyléniques substituées par des groupements alcoyles, *sont transposables* au cas étudié ici, *une structure transoïde* est caractérisée par une forte valeur positive de ΔH_B, que la cétone soit cis ou trans, le proton H_A devant subir de plus faibles déplacements. *Une structure cisoïde* est caractérisée par une valeur positive de ΔH_A accompagnée de valeurs plus faibles de ΔH_B pour l'isomère cis et négatives pour l'isomère trans.

Ces prévisions ne tiennent pas compte des perburbations éventuellement apportées par l'hétéroatome en Y (Cl,S,Se ou Te) et de la géométrie de la molécule dans le cas des cyclanones.

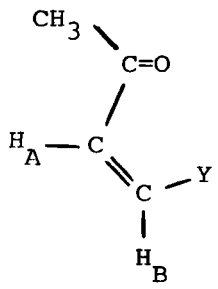
b) *cas des cétones vinyliques avec* $Y = X\text{-}CH_2COOR$

Pour les isomères cis, le fort déplacement de H_A par rapport à H_B permet de conclure à une conformation cisoïde.

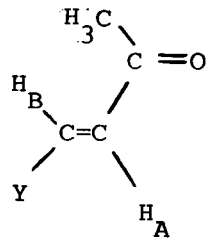
Cette attribution est confirmée par l'examen de la cétone cyclooctanique à conformation cisoïde imposée et pour laquelle une *structure trans* (E) conduit à un fort déplacement de H_B ($\Delta\delta\ H_B = -0{,}20$), et de signe < 0.

Pour les isomères trans, les valeurs de Δ sont positives pour les deux protons A et B, ce qui permet d'exclure la configuration cisoïde pour laquelle on aurait une valeur négative de ΔH_B.

En résumé nous retiendrons donc les configurations suivantes :



cis-cisoïde

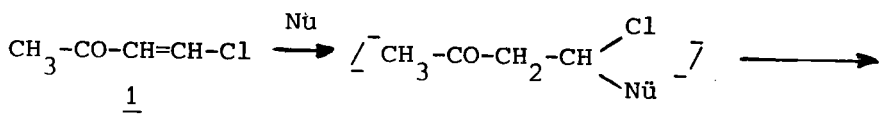


trans-transoïde

c) *Interprétation des résultats*

L'ensemble des résultats expérimentaux que nous venons de rapporter peuvent s'interpréter de la façon suivante :

1) l'action d'un nucléophile Nu sur la cétone 1 se fait par un mécanisme d'addition élimination :

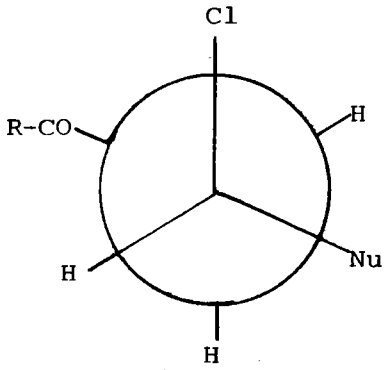


$CH_3\text{-}CO\text{-}CH_A{=}CH_B\text{-}Nü + HCl$

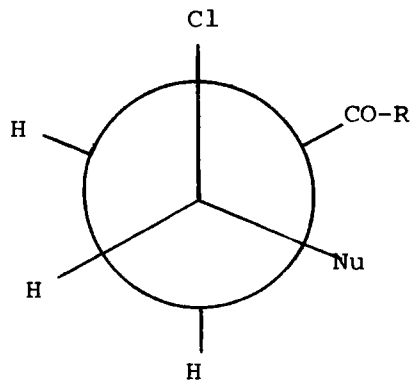
Divers nucléophiles ont été étudiés, par BENSON et coll.[38] d'une part ($\ddot{N}(CH_3)_3$, $\bar{I}$, $\bar{C}N$, $\bar{S}$-CN) par nous mêmes ($HSCH_2COOR'$ ou Na_2X, $BrCH_2COOEt$) d'autre part.

Dans tous les cas étudiés par BENSON,[38] la réaction se fait avec rétention de la configuration trans-transoïde de la cétone 1 : tous les composés obtenus ont une constante de couplage J_{AB} = 14 Hz à l'exception du cas Nü = $\bar{S}CN$ où J_{AB}=8Hz. Néanmoins les auteurs cités ont admis ici encore une configuration "probablement" trans sans autre argument.

Dans les cas qui nous concernent la prédominance de l'isomère trans dans les mélanges réactionnels avant distillation, trouve sa justification dans le mécanisme de trans élimination effectuée aux dépens de la conformation la plus favorable I. Le produit trans serait le produit cinétiquement contrôlé.



I plus favorable



II moins favorable

$R=CH_3$

$R=C_4H_{9t}$

$R=C_6H_5$

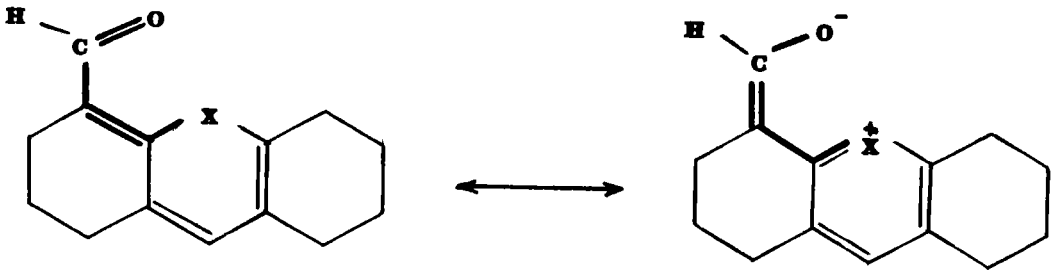
⟶ isomère trans

⟶ isomère cis

Schéma 26

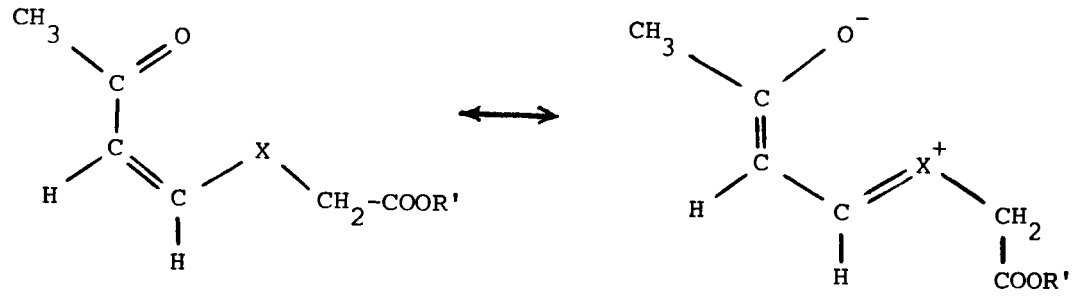
2) La transformation partielle trans (transoïde) ⟶ cis (cisoïde) constatée au cours de la distillation, notamment dans le cas X=Se, ferait intervenir un facteur structural favorisant cette dernière conformation.

Ce facteur pourrait être de même nature que l'interaction mise en évidence par CLOSE[46] et coll. dansle tellura-9 hexahydro-3,4,5,6,7,8 2H anthracène carbaldéhyde-1 (X=Te) et ses analogues sulfurés et séléniés (X=S,Se).



Rappelons que cette interaction était croissante dans l'ordre S < Se < Te.

De même nous avons ici cette possibilité grâce à la conformation cis-cisoïde :

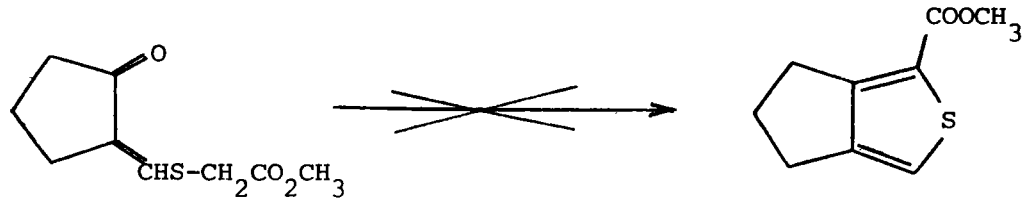


Les possibilités d'isomérisation trans ⟶ cis suivent bien la progression S < Se. Quant au cas du tellure, la rigidité du squelette imposée dans le système tricyclique ne se retrouve plus ici dans le modèle "ouvert" et l'encombrement dû à cet hétéroatome peut entraîner une certaine diminution de coplanéité et par suite celle de l'interaction favorable à la structure cis.

Enfin le cas de Nu = SCN avec J=8Hz relevé par BENSON[38] serait bien plus en faveur d'une structure cis et rentrerait dans le cadre de la présente hypothèse.

DEUXIÈME FACTEUR : *Limitation dûe aux effets géométrique et stérique.*

L'intervention des facteurs géométriques (ex. : tension de cycle) nous semble responsable de l'échec de la cyclisation du thioester cyclanique à 5 chaînons en éthoxycarbonyl-1 4H dihydro-5,6 cyclopenta/c/ thiophène.



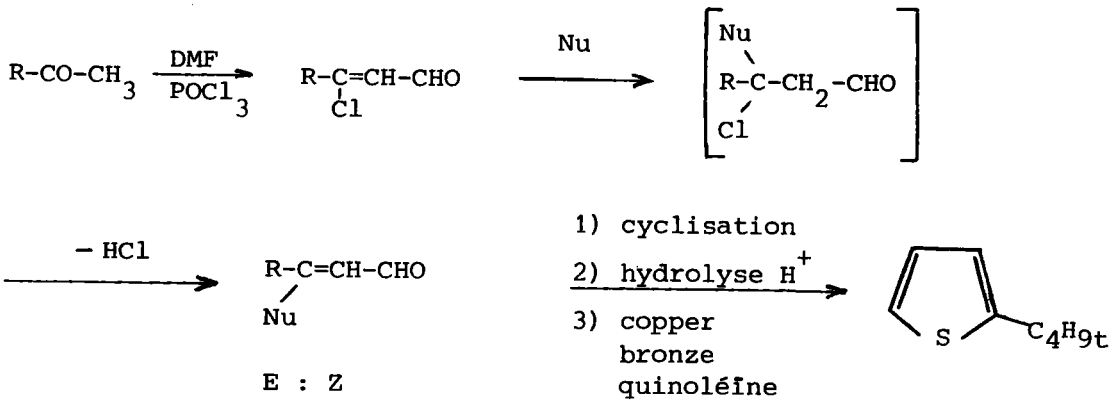
D'autre part, nous avons déjà signalé (page 31) que *l'encombrement stérique* introduit par un groupement volumineux tel C_4H_{9t} était cause de l'échec de la synthèse du méthoxycarbonyl-2 tertiobutyl-3 thiophène. Par contre, nous avons pu accéder à l'isopropyl-3 thiophène et l'isobutyl-3 thiophène a été préparé de façon analogue par FIESSELMANN[24].

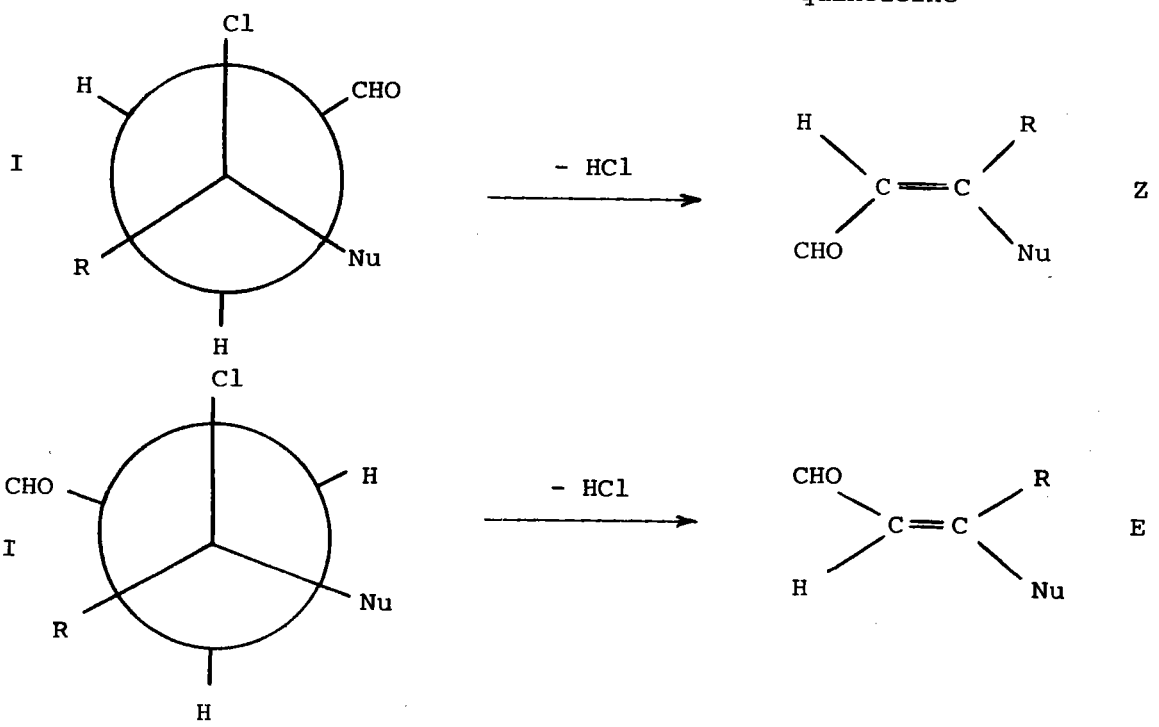
Les schémas 26 (p. 47) et 27 illustrent de façon comparative l'intervention de ce facteur d'encombrement lors de l'accès aux tertiobutyl-2 et tertiobutyl-3 thiophènes selon que l'on part d'un aldéhyde ou d'une cétone vinylique β chlorés.

Si dans le cas du schéma 26 le conformère I, conduisant à l'oléfine trans, apparaît comme privilégié, fait confirmé par nos résultats expérimentaux, la situation est inversée lors de l'accès au tertiobutyl-2 thiophène via les dérivés chloroformylés.

Plus le radical R sera encombrant, plus le conformère I sera privilégié d'où la formation préférentielle de l'oléfine Z favorable à la cyclisation ultérieure : le tertiobutyl-2 thiophène est obtenu avec un rendement de 55 % (à partir de l'oléfine). Le phényl-2 méthyl-2 thiophène a été synthétisé par une voie analogue avec 65 % de rendement[17].

Préparation du tertiobutyl-2 thiophène (cf (17))





R=C_4H_{9t} Nu=S-CH_2-$COOCH_3$ (ou C_2H_5)

Schéma 27

CONCLUSION

L'accès aux dérivés -3 substitués et -3,4 disubstitués du thiophène par la voie des alcoyles vinyles cétones β chlorées se heurte donc à une difficulté d'ordre structural que nous n'avons pu surmonter.

Compte tenu de la chute de rendement inévitable constatée au cours de la réaction de cyclisation, le bilan du coût de la synthèse du méthyl-3 thiophène à partir du chlorure d'acétyle et du chlorure de vinyle est nettement déficitaire par rapport à la méthode actuelle à partir de l'isoprène.

Si ce dernier procédé conduit à commercialiser le méthyl-3 thiophène à 150 F le kg, la voie envisagée conduirait à 250 F/kg.

Toutefois la méthode pourrait éventuellement être reconsidérée du point de vue intérêt économique pour la synthèse de thiophènes substitués en -3 par des radicaux alcoyles supérieurs à partir de chlorures d'acides R-CO-Cl.

CHAPITRE III

ACCES AUX THIOPHENES SUBSTITUES

EN -3 ET -3,4 VIA LES

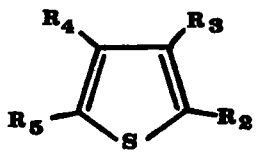
HYDROXYMETHYLENE-CETONES

III_1 - INTRODUCTION

Pour pallier les inconvénients que nous venons d'exposer, nous avons envisagé une voie de synthèse qui évite les intermédiaires éthyléniques.

A cet effet, nous nous sommes inspirés des travaux de FIESSELMANN[24].

Les carboxy-2 thiophènes (et leurs esters) de formule générale ci-après :



R_2=-$CO_2C_2H_5$, -CO_2CH_3, -COOH

R_3=-CH_3, -C_2H_5, -CH_2- $CH(CH_3)_2$, -$COCH_3$

R_3=-C_6H_5, pCH_3-C_6H_4, pCH_3O-C_6H_4

R_4=-H, -CH_3, -$COCH_3$

R_5=-H, -CH_3

peuvent être facilement synthétisés en condensant, en milieu acide, un ester thioglycolique ($HSCH_2CO_2R$) avec un composé β dicétonique R_5-CO-CHR_4-COR_3.

/ Dans le cas des β cétoaldéhydes, souvent instables, on utilise leurs diacétals ou leurs dérivés hydroxyméthyléniques /.

La cyclisation, base catalysée, du thioacétal ainsi obtenu conduit aux hétérocycles thiophéniques attendus.

III_2 - SYNTHÈSE DES THIOPHÈNES-3 ET-3,4 DISUBSTITUÉS PAR APPLICATION DE LA MÉTHODE DE FIESSELMANN

La voie que nous avons suivie consiste donc à condenser, en milieu acide, une hydroxyméthylène-cétone avec deux équivalents d'ester thioglycolique puis à cycliser, en milieu basique, l'intermédiaire thioacétalique non isolé, on passe ensuite du carbométhoxy (ou carbethoxy-2) thiophène obtenu au thiophène -3 ou-3,4 disubstitué par le processus classique de saponification suivi de décarboxylation (schéma 28).

Synthèse des thiophènes -3 et -3,4
disubstitués via les dérivés thioacétaliques (cf[24]).

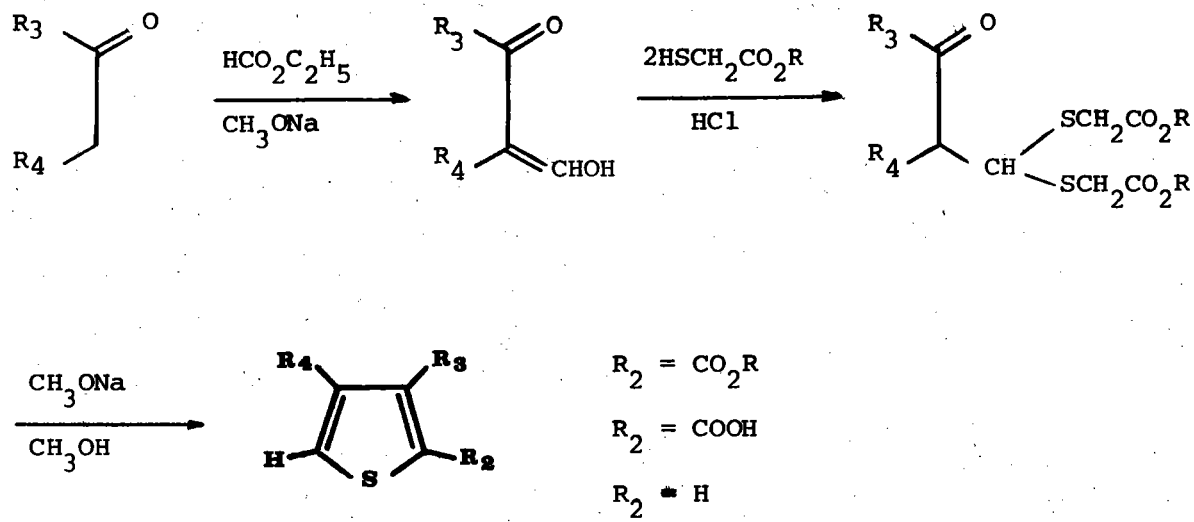


Schéma 28

3 étapes sont à distinguer dans ce processus.

III 2-1 - SYNTHÈSE DES HYDROXYMÉTHYLÈNES CÉTONES

Les différents dérivés hydroxyméthyléniques considérés (Tableau V) ont été obtenus par formylation d'alcoylcétones et de cyclanones.

La plupart de ces cétones sont des produits commerciaux.

En ce qui concerne *la cycloundécanone*, nous l'avons préparé à partir de la cyclododécanone du commerce par régression de cycle[51] (schéma 29) selon FAWORSKII.

La benzosubérone a été préparée par les méthodes classiques (synthèse malonique à partir du bromopropylbenzène, puis cyclisation de l'acide phénylpentanoïque ainsi obtenu).

L'action du formiate d'éthyle sur les différentes cétones en présence de méthylate de sodium et de benzène conduit aux hydroxyméthylènes cétones correspondantes avec un rendement de 70 à 85 %.

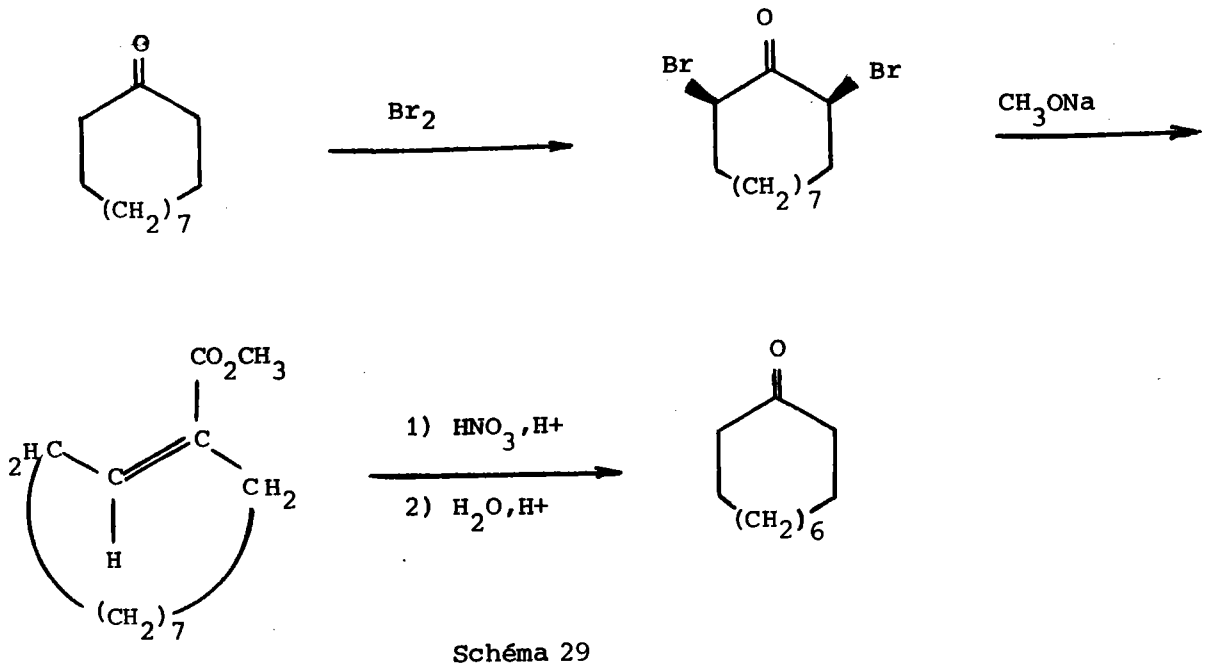


Schéma 29

Préparation de la cycloundécanone

Les hydroxyméthylènes cétones peuvent exister sous plusieurs formes tautomères dont deux énoliques (II, III) et une aldéhydique (I) (schéma 30).

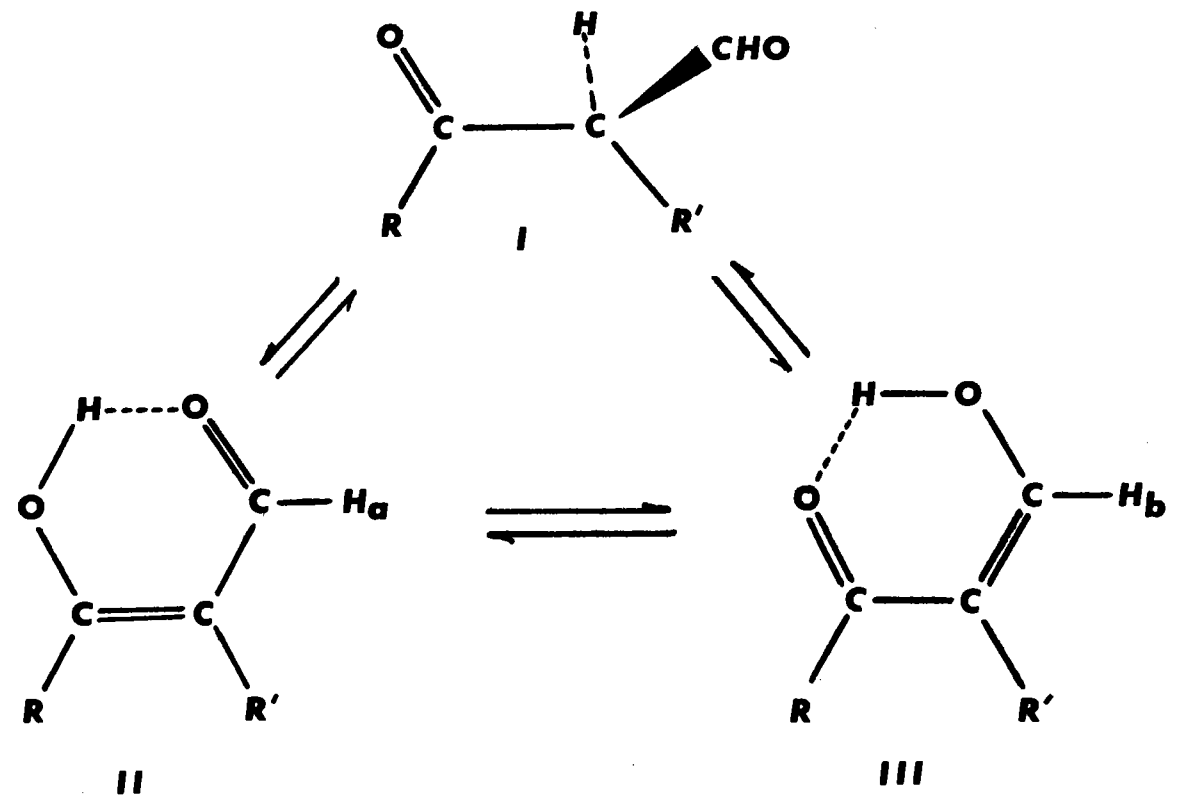


Schéma 30

La résonance magnétique nucléaire a permis l'étude de cet équilibre sur des bases beaucoup plus fiables que les premières démonstrations reposant sur la *réactivité* des aldéhydes β cétoniques laquelle ne reflète pas nécessairement la composition de leur équilibre tautomère.

Le problème a été particulièrement étudié dans le domaine des cyclanones par GARBISCH[52, 53, 54] et DEUTSCH[55].

L'interprétation des résultats de RMN a entraîné ces auteurs dans des discussions contradictoires dont nous résumons ici l'essentiel, GARBISCH concluant à l'équilibre II ⇌ III et DEUTSCH a la seule existence de l'énol III.

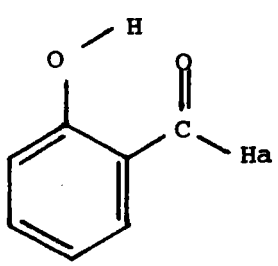
Le tableau V reporte les valeurs des déplacements chimiques des protons concernés, tels que nous les avons relevés avec référence à ceux de la bibliographie.

Le spectre de RMN doit mettre en évidence la structure non énolisée I *et la moyenne pondérée des structures énoliques II et III.* Si on appelle δ_o le déplacement chimique moyen observé pour H_a et H_b, GARBISCH[52] a montré que la fraction molaire de III pouvait être évaluée à partir de la relation (1)

$$N_{III} = \frac{\delta_o - \delta_a}{\delta_b - \delta_a} \qquad (1)$$

L'utilisation de cette relation nécessite la connaïssance de δ_a et δ_b respectivement pour les structures II et III. Ces valeurs ont été estimées à partir des modèles ci-après :

II



III

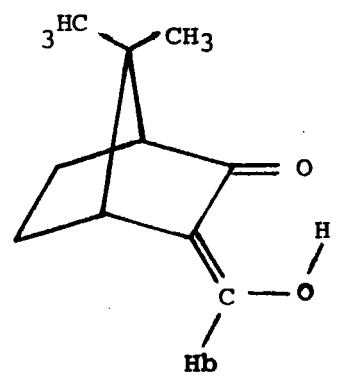
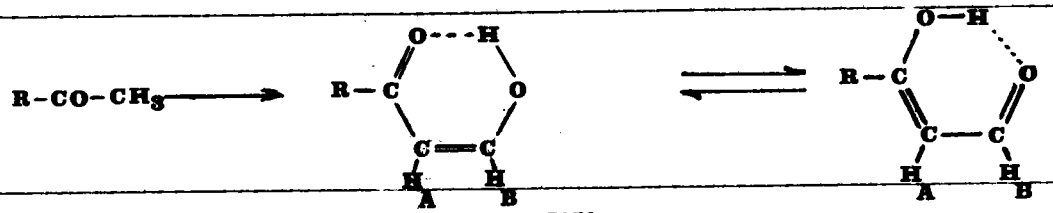


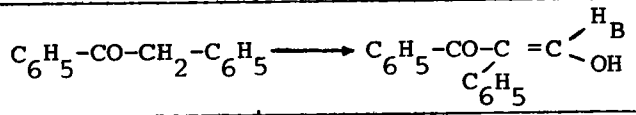
Tableau V

Spectres de RMN des hydroxyméthylènes cétones

Série aliphatique

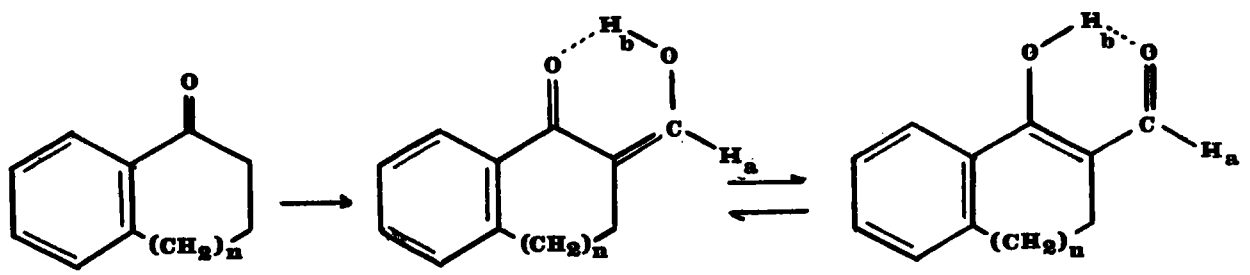


R	N°	RMN			
		OH	H_B	H_A	J_{cis}
CH_3	polymérisation				
iso C_3H_7	20	13,30	7,9	5,5	5,3
C_4H_9t	21	13,50	7,5	5,32	4



22	8,6	

Série bicyclique



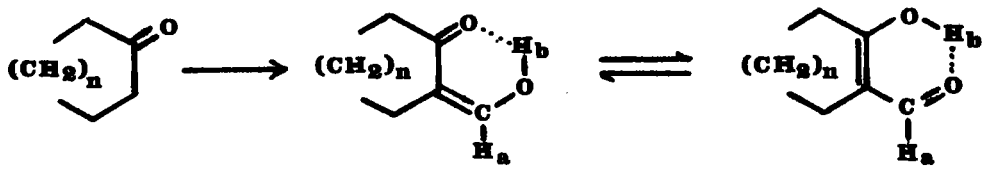
n	N°	RMN		
		OH_b	H_a	H_a (55)
1	30	14(m)	8,16(s)	8,16
2	31	14,8(m)	7,95(se)	7,95
	D_2O	-	7,95(s)	

se : singulet élargi correspondant à un couplage non résolu . Le signal s'affine par addition de D_2O.

Schéma V (suite)

Spectres de RMN des hydroxyméthylènes cétones

Série cyclanique



n	N°	RMN					% III[52]
		OH_b	H_a	H_a[52]	CHO	J_{OH,H_a}	
1	23	10,50	7,24	7,27	9,75		78
2	24	14,20	8,6	8,6			24
3	25 D_2O	14,60(d) -	7,55(d) 7,40(s)	7,57		8,6	66
4	26	14,90	8,15	8,11			44
5	-	-	-	8,43			31
6	27	15	8,75	8,76			18
7	28	14,7(d)	7,95(d)	-		4,0	
8	29	14,8	8,10	8,51	9,10		28

Compte tenu de la relation (1), GARBISCH a pu montrer que la direction de l'énolisation des β cétoaldéhydes cycliques était étroitement dépendante de leur structure.

Par contre DEUTSCH et coll.[55], se basant sur la *valeur non nulle* de la constante de couplage $J_{O-H,\ H_b}$ ont conclu à *l'existence de la seule* structure énolique III (schéma 30).

Leur argumentation est construite par analogie avec un phénomène *d'échange de protons intermoléculaire* pour lequel J_{obs} devrait $\longrightarrow$ 0.

GARBISCH[54] a relevé l'erreur de ce raisonnement due à une confusion *entre échange intermoléculaire et échange intramoléculaire.* Dans le dernier cas, seul concerné ici, l'état de spin est conservé et J ne s'annule pas. Donc on ne peut utiliser la non evanescence de J comme argument en faveur de la seule existence de III.

Dans la majorité des cas, nos résultats sont en parfait accord avec ceux de GARBISCH (Tableau V).

III$_{2-2}$ - SYNTHÈSE DES THIOACÉTALS INTERMÉDIAIRES

Ils sont obtenus par condensation de l'hydroxyméthylène-cétone considérée avec deux équivalents d'ester thioglycolique en milieu acide.

La présence simultanée des fonctions cétonique et hydroxyméthylénique pose à priori l'ambiguité de l'action de l'ester thioglycolique.

Ainsi, la condensation sur la fonction cétone aurait pu conduire à des thiophènes trisubstitués en -2,4,5 (cf schéma 31).

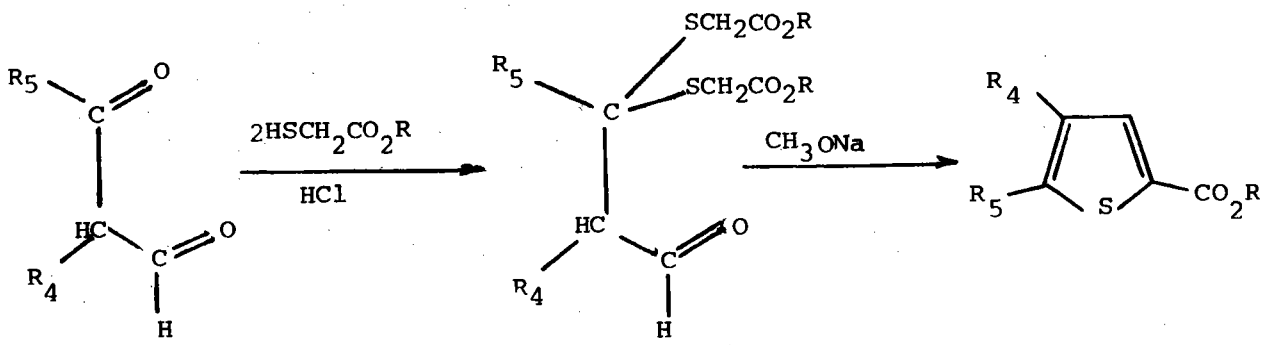


schéma 31

En fait, nous n'avons jamais isolé de tels composés, ce qui est en accord avec la plus grande réactivité des aldéhydes et des dérivés hydroxyméthyléniques vis-à-vis d'agents nucléophiles. La condensation se ferait donc selon le schéma 32.

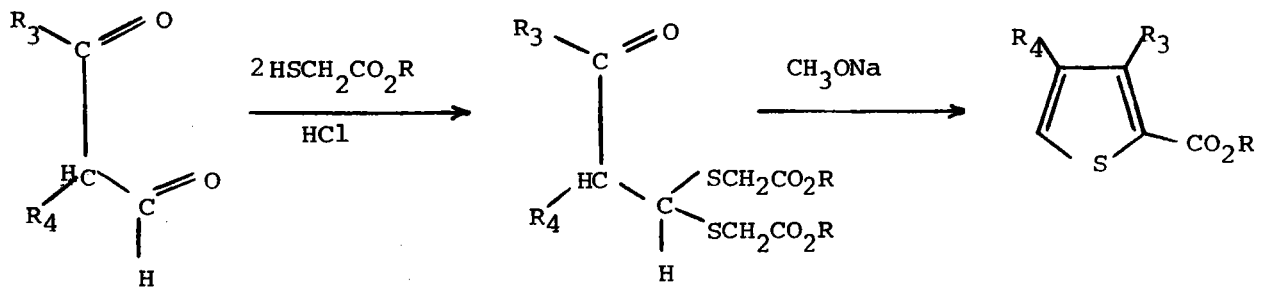


schéma 32

Les thioacétals se présentent sous la forme de liquides jaunes très visqueux, que nous n'avons pas cherché à purifier par distillation.

En effet, l'avantage présumé de la réaction de FIESSELMANN sur la méthode développée au chapitre II est d'éviter le passage par le thioester éthylénique intermédiaire; la double liaison -4,5 étant créée après le stade de la cyclisation (schéma 33)

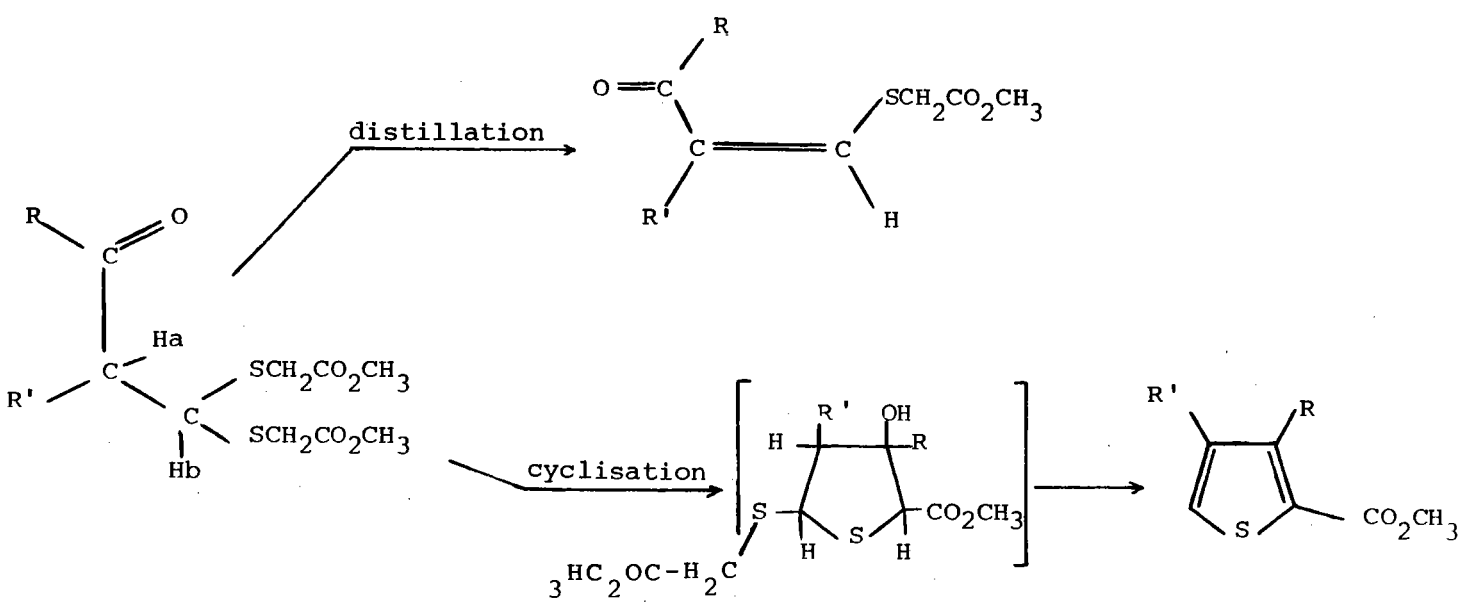


schéma 33

III 2-3 CYCLISATION DES THIOACÉTALS : THIOPHÈNES-3 SUBSTITUÉS ET -3,4 DISUBSTITUÉS.

La cyclisation des dérivés thioacétaliques selon le protocole décrit en partie expérimentale nous a conduit aux thiophènes attendus.

Les produits ont été purifiés soit par distillation, soit par cristallisation fractionnée, soit par chromatographie sur colonne selon le cas. Les attributions de structure reposent sur les données analytiques et spectroscopiques (UV, IR, RMN).

Les esters (R_2=CO_2CH_3 ou $CO_2C_2H_5$) sont hydrolysés dans les conditions usuelles par la soude hydroalcoolique avec des rendements de l'ordre de 90 %. Les acides correspondants (R_2=COOH) sont décarboxylés par chauffage dans la quinoléïne en présence de bronze de cuivre avec des rendements très variables selon les cas.

Les diverses synthèses réalisées, ainsi que les principaux paramètres spectroscopiques sont reportés au Chapitre IV page 65.

III 3 - ANALYSE DES RÉSULTATS

L'élaboration du noyau thiophénique via les hydroxyméthylène-cétones apparaît plus rentable que par la méthode décrite au chapitre précédent à partir des cétones vinyliques β chlorées.

On évite ainsi l'handicap des intermédiaires éthyléniques et les problèmes de leur isomérisation. Par voie de conséquence, l'étape de la cyclisation qui ne se faisait qu'avec un rendement maximal de 30 % permet l'accès aux thiophènes via les thioacétals avec un rendement de 60 à 75 %. A noter toutefois et ce, pour des raisons inconnues, que dans le cas de la cycloundécanone le rendement du produit cyclisé n'a jamais excédé 30 %.

Il existe cependant des limites à la méthode.

Dans le cas des alcoyles cétones, certains dérivés hydroxyméthylé-niques sont instables. Ainsi, si le sel de sodium de la β hydroxy-méthyl-vinyl cétone est stable, le dérivé hydroxyméthylénique, libéré par hydrolyse, se polymérise ce qui interdit l'accès au méthyl-3 thiophène par cette voie.

D'autre part, nous rencontrons au niveau des dérivés thioacétaliques les mêmes facteurs stériques et géométriques cités précédemment (page 49).

Ainsi au départ de la *tertiobutyl méthyl cétone*, il nous a été impossible de cycliser la di(cárbométhoxyméthyl mercapto) éthyl tertiobutyl cétone en méthoxycarbonyl-2 tertiobutyl-3 thiophène.

De même, toutes les tentatives pour accéder, à partir de la *dicarbométhoxyméthylmercapto) méthyl- 2 cyclopentanone*, au méthoxycarbonyl-1 4H dihydro-5,6 cyclopenta/ c /thiophène ont échoué. (schéma 34).

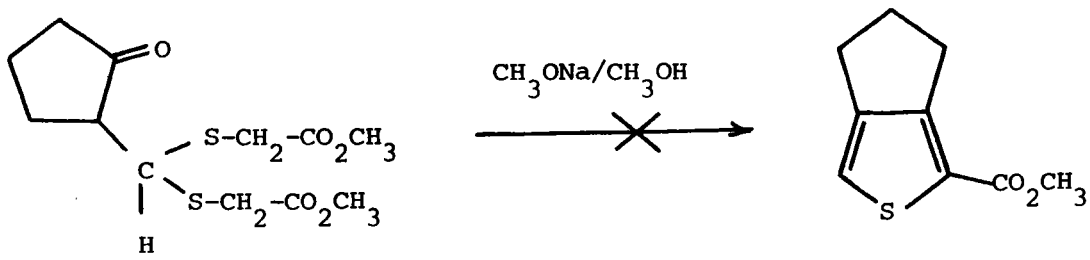


Schéma 34

REMARQUE

L'obtention de la β di(méthoxycarbonyl méthylmercapto) éthyl méthyl cétone a été envisagée par condensation de la méthyl β , β dichloroéthyl cétone avec deux équivalents d'ester thioglycolique.

$$CH_3\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CH\ Cl_2 \longrightarrow CH_3CO\text{-}CH_2\text{-}CH(SCH_2\text{-}COOCH_3)_2$$

Rappelons que la cétone dichlorée était l'intermédiaire obtenu lors de l'action du chlorure de vinyle sur le chlorure d'acétyle (cf page 26).

Malheureusement, la méthyl β , β dichloroéthyl cétone se déchlorhydrate spontanément et la condensation conduit en fait à un mélange de 3 composés.

- les isomères cis et trans 2a et 3a : 75 % du mélange,
- le thioacétal attendu : 25 %.

La cyclisation, base catalysée de ce mélange conduit alors au méthoxycarbonyl-2 méthyl-3 thiophène avec un rendement de 20 %.

Contrôle de la structure des dérivés intermédiaires, thioacétals et sulfures éthyléniques.

L'identification des dérivés thioacétaliques, réalisée sur le produit brut, repose essentiellement sur la détection des protons H_a et H_b par RMN.

Nous prenons pour exemple le cas suivant.

En série aliphatique, condensation de la cétone 20 ($R=C_3H_{7iso}$, $R'=H_a$) (1 mole) avec le thioglycolate de méthyle (2 moles) : le spectre du dérivé thioacétalique comporte un triplet ($1H_b$) à 4,55 ppm et un doublet (2Ha) à 3 ppm (J=6,6).

A titre d'illustration nous reportons ci après le spectre de l'acide 92 obtenu par saponification du thioacétal correspondant à la cétone 21 ($R=C_4H_{9t}$).

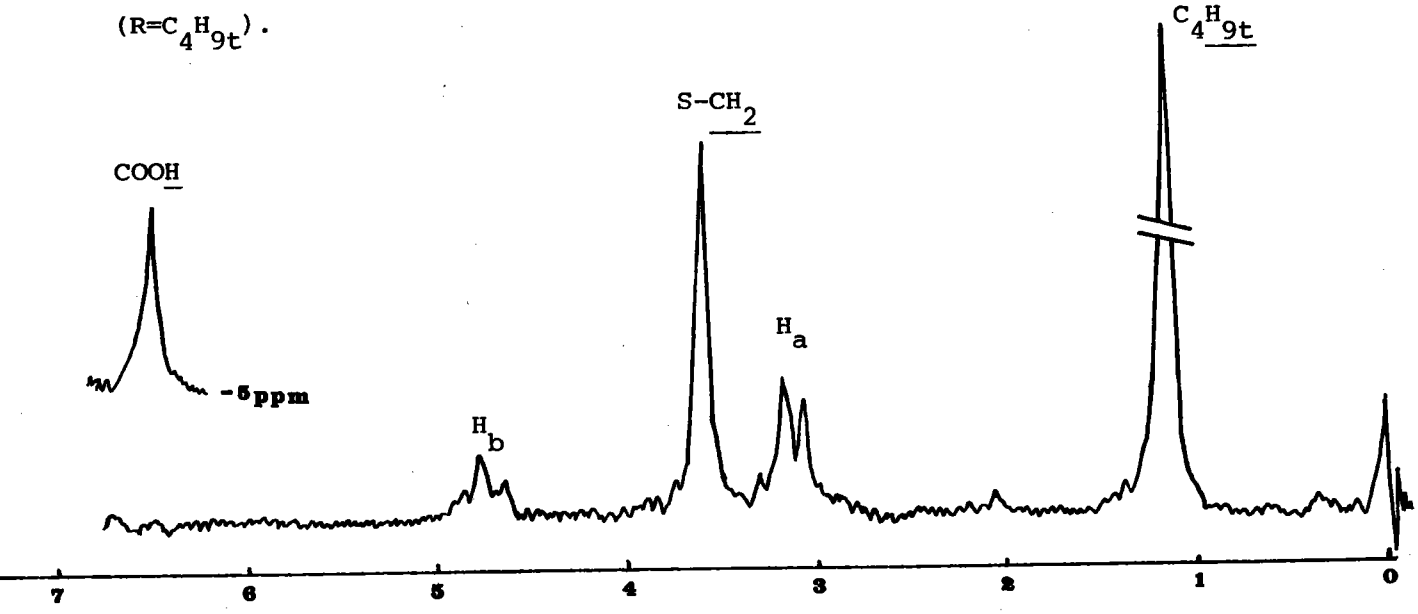


Planche 8

Spectre RMN du composé $C_4H_{9t}-CO-CH_{2a}-CH_b-(SCH_2COOH)_2$ 92

En série cyclanique, condensation des cétones 24 et 26 (1 mole) avec le thioglycolate de méthyle (2 moles): le proton H_b se présente sous forme de doublet à 4,2 ppm, les signaux dus à H_a interférant avec les protons $S-CH_2$ (3,3 ppm), son identification n'a pu être précisée plus avant.

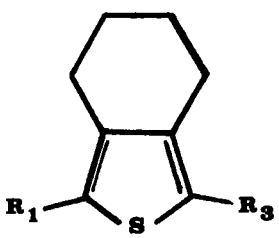
Remarque : Un essai de purification par distillation a été tenté aux dépens du dérivé thioacétalique obtenu à partir de la cétone 26 (cf p. 58).

Nous avons ainsi obtenu le mélange des dérivés éthyléniques 18E et 19Z (voir tableau IV page 44, dans la proportion 67 : 33 avec élimination de thioglycolate dont la présence dans le distillat est nettement caractérisée (triplet à 1,9 ppm HS, doublet à 3,1 ppm $HS-CH_2$).

L'obtention des sulfures éthyléniques, par distillation des thioacétals, ramène donc au problème d'isomère cis/trans précédemment évoqué avec son incidence sur la cyclisation ultérieure. Sur ce point, nos résultats sont à nouveau en désaccord avec ceux de la bibliographie (cf. p. 34), FIESSELMANN [24] estimant que les sulfures donnent lieu à cyclisation *aussi bien* que les thioacétals dont ils sont issus, les rendements en produits cyclisés, après distillation, étant de l'ordre de 55-60 %. On notera qu'aucune indication sur la structure des sulfures éthyléniques et celle des produits cyclisés n'est apportée par l'auteur [24] en dehors des constantes physiques usuelles et nous avons relevé à ce propos dans certains cas (cf composé 41 p. 71). de grandes divergences.

III$_4$ - ACYLATION ET NITRATION DU TÉTRAHYDRO-4,5,6,7 BENZO/c/7THIOPHÈNE 43

Les dérivés acétylé 44 (réduit en composé 45) et nitré 46 ont été préparés par substitution électrophile du tétrahydro-4,5,6,7 benzo/c/7 thiophène 43.



43	$R_1=R_3=H$	
44	$R_1=COCH_3$	$R_3=H$
45	$R_1=C_2H_5$	$R_3=H$
46	$R_1=R_3=NO_2$	

A noter que si l'acétylation s'effectue sans problème ($CH_3COCl, SnCl_4$) nous ne sommes jamais parvenus *à mononitrer* le composé 43 quelles que soient les conditions utilisées (ex. : anhydride acétique, acide acétique, acide nitrique).

CHAPITRE IV

IDENTIFICATION SPECTROSCOPIQUE

DES DERIVES

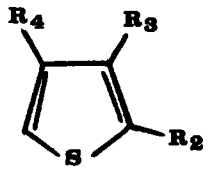
THIOPHENIQUES SYNTHETISES

Les composés thiophéniques décrits dans ce chapitre ont été obtenus par application de l'une ou (et) l'autre des méthodes exposées aux chapitres II et III.

L'ensemble des composés obtenus est répertorié au Tableau VI. Les conditions des déterminations spectroscopiques figurent en partie expérimentale (page 131).

Tableau VI

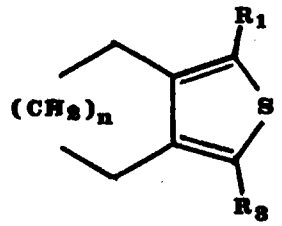
Alcoyls thiophènes



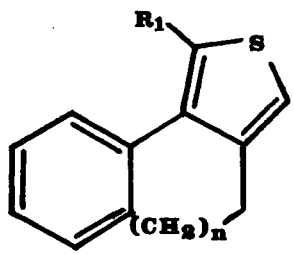
R_2 \ R_3	CH_3	$C_3H_{7\,iso}$	R_2 \ $R_3 = R_4$	C_6H_5
$COOCH_3$	32	35	$COOCH_3$	38
COOH	33	36	COOH	39
H	34	37	H	40

Tableau VI (suite)

Cyclénо (C) thiophènes



n \ R_1	$COOCH_3$	$COOH$	H	$COCH_3$	CH_2CH_3	$R_1=R_3$	NO_2
2	41	42	43	44	45	2	46
3	47	48	49				
4	50	51	52				
6	53	54	55				
7	56	57	58				
8	59	60	61				



n \ R_1	$COOCH_3$	$COOH$	H
1	62	63	64
2	65	66	67

IV_1 - SPECTROGRAPHIE RMN

IV_{1-1} - DÉRIVÉS DU THIOPHÈNE

A partir de la *méthyl vinyl cétone*

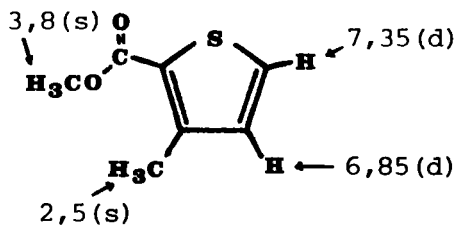
méthoxycarbonyl-2 méthyl-3 thiophène 32

carboxy-2 méthyl-3 thiophène 33

méthyl-3 thiophène 34

RMN : $CC\ell_4$

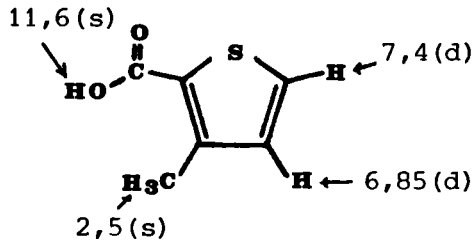
υ C=O 1700



$J_{4,5}$ = 5,3 Hz

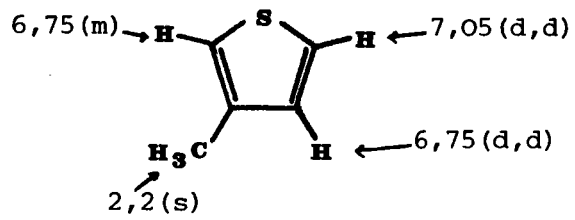
RMN : $CDC\ell_3$

υ C=O 1650



$J_{4,5}$ = 5,3 Hz

RMN : $CC\ell_4$



$J_{2,5}$ = 3,00 Hz

$J_{4,5}$ = 4,70 Hz

(56) (cyclohexane) H_2=H_4 : 6,68 ppm $J_{2,5}$ = 2,4Hz

H_5 : 6,93 ppm $J_{4,5}$ = 4,7Hz

A partir de *l'isopropyl méthyl cétone*

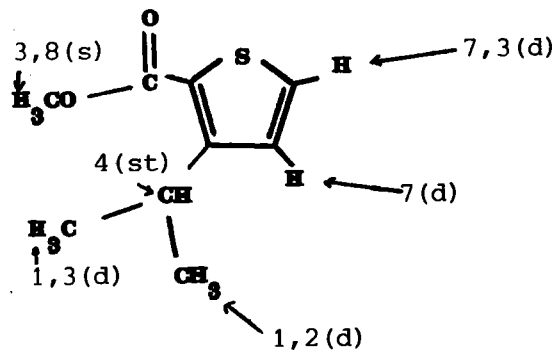
méthoxycarbonyl-2 isopropyl-3 thiophène 35

carboxy-2 isopropyl-3 thiophène 36

isopropyl-3 thiophène 37

RMN : CCl_4

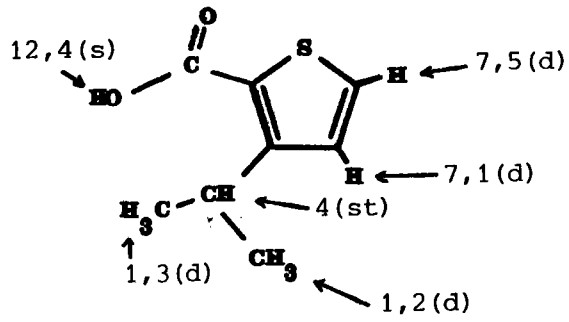
υ C=O 1700



$J_{4,5}$: 5,3 Hz

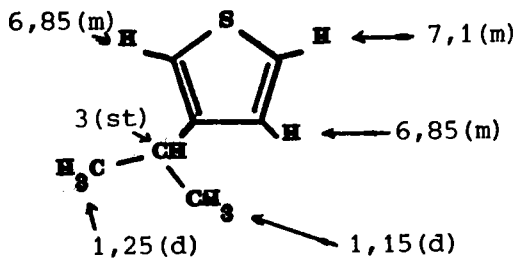
RMN : $CDCl_3$

υ C=O 1675



$J_{4,5}$: 5,3 Hz

RMN : CCl_4



J_{H,CH_3} = 6,7 Hz

A partir de la *désoxybenzoïne*

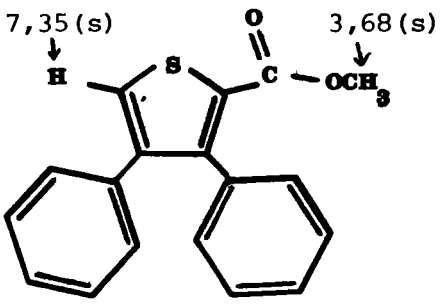
méthoxycarbonyl-2 diphényl-3,4 thiophène 38

carboxy-2 diphényl-3,4 thiophène 39

diphényl-3,4 thiophène 40

RMN : CCl_4

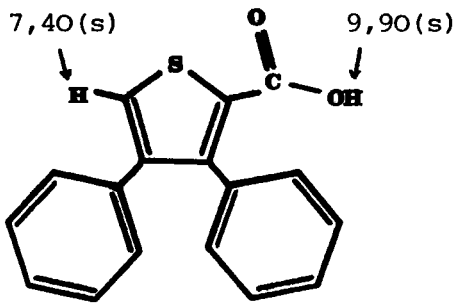
υ C=O 1730



H_{Ar} : 7 à 7,25(m)

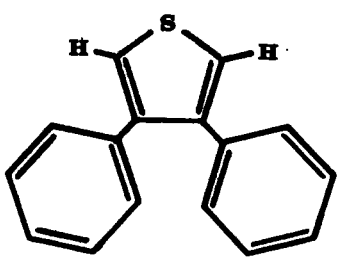
RMN : $CDCl_3$

υ C=O 1700



H_{Ar} : 7 à 7,3 (m)

RMN : CCl_4



$H_{2,5}$: 7,25(s)

H_{Ar} : 7,2(s)

IV_{1-2}- DÉRIVÉS THIOPHÉNIQUES BICYCLIQUES

A partir de la *cyclohexanone*

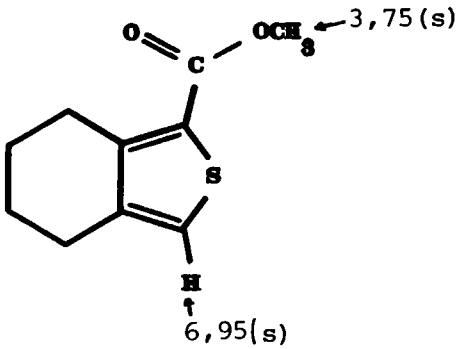
méthoxycarbonyl-1 tétrahydro-4,5,6,7 benzo/b/thiophène 41

carboxy-1 tétrahydro-4,5,6,7 benzo/c/thiophène 42

tétrahydro-4,5,6,7 benzo/c/7 thiophène 43

RMN : CCl_4

υ C=O 1700



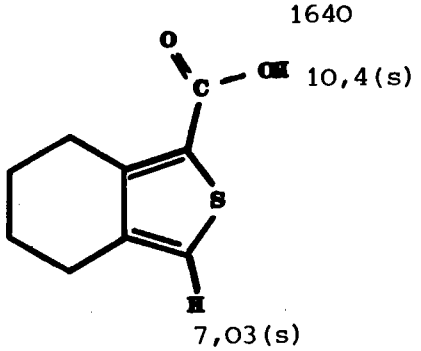
H_7 : 3(m)

H_4 : 2,7(m)

$H_{5,6}$: 1,8(m)

RMN : $CDCl_3$

υ C=O 1670
1640

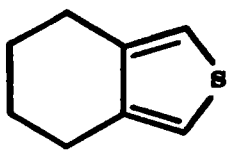


H_7 : 3(m)

H_4 : 2,65(m)

$H_{5,6}$: 1,70(m)

RMN : CCl_4



$H_{1,3}$: 6,70(s)

$H_{4,7}$: 2,65(m)

$H_{5,6}$: 1,7(m)

A partir de la *cyclohexanone*

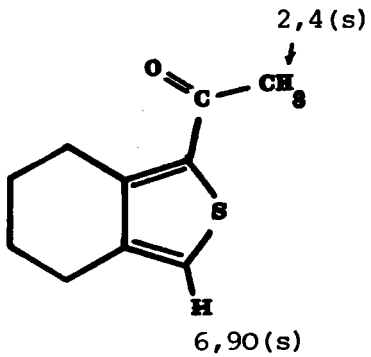
acétyl-1 tétrahydro-4,5,6,7 benzo/c/thiophène 44

éthyl-1 tétrahydro-4,5,6,7 benzo/c/thiophène 45

dinitro-1,3 tétrahydro-4,5,6,7 benzo/c/thiophène 46

RMN : CCl_4

υ C=O 1650

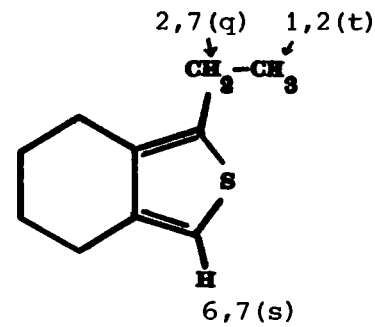


H_7 : 3(m)

H_4 : 2,7(m)

$H_{5,6}$: 1,7(m)

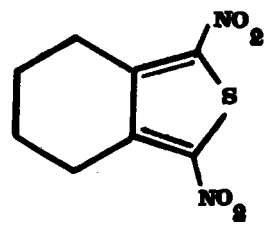
RMN : CCl_4



$H_{4,7}$: 2,6(m)

$H_{5,6}$: 1,75(m)

RMN : $CDCl_3$



$H_{4,7}$: 3,2(m)

$H_{5,6}$: 1,8(m)

A partir de la *cycloheptanone*

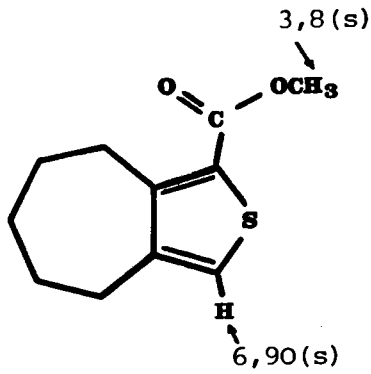
méthoxycarbonyl-1 tétrahydro-5,6,7,8 4H cyclohepta/c_/thiophène 47

carboxy-1 tétrahydro-5,6,7,8 4H cyclohepta/c_/thiophène 48

tétrahydro-5,6,7,8 4H cyclohepta/c_/thiophène 49

RMN : CCl_4

υ C=O 1700



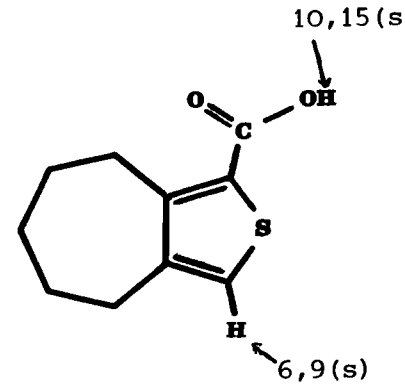
H_8 : 3,25(m)

H_4 : 2,7(m)

$H_{5,6,7}$: 1,75(m)

RMN : $CDCl_3$

υ C=O 1710

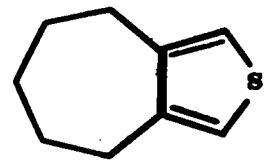


H_8 : 3,25(m)

H_4 : 2,75(m)

$H_{5,6,7}$: 1,7(m)

RMN : CCl_4



$H_{1,3}$: 6,65(s)

$H_{4,8}$: 2,7(m)

$H_{5,6,7}$: 1,7(m)

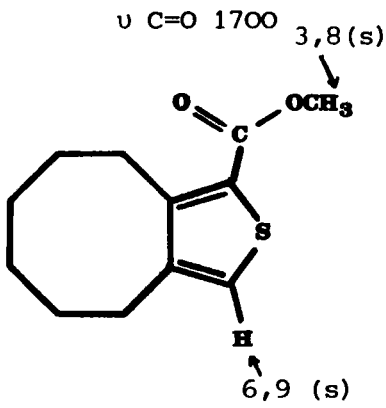
A partir de la *cyclooctanone*

méthoxycarbonyl-1 hexahydro-4,5,6,7,8,9 cycloocta/c/thiophène 50

carboxy-1 hexahydro-4,5,6,7,8,9 cycloocta/c/thiophène 51

hexahydro-4,5,6,7,8,9 cycloocta/c/thiophène 52

RMN : CCl_4

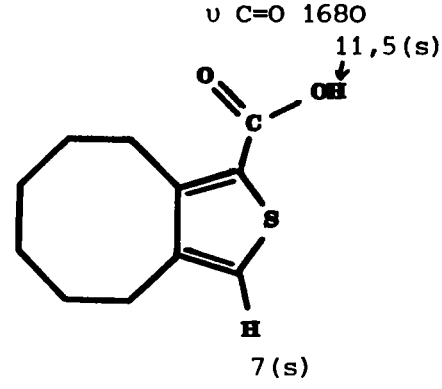


H_9 : 3,1(m)

H_4 : 2,7(m)

$H_{5,6,7,8}$: 1,3 à 1,9(m)

RMN : $CDCl_3$ + DMSO

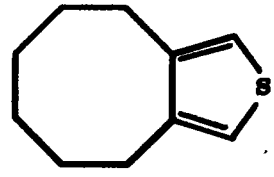


H_9 : 3,0(m)

H_4 : 2,6 (m)

$H_{5,6,7,8}$: 1,3 à 1,9(m)

RMN : CCl_4



$H_{1,3}$: 6,7 (s)

$H_{4,9}$: 2,65(m)

$H_{5,6,7,8}$: 1,7(m)

A partir de la *cyclodécanone*

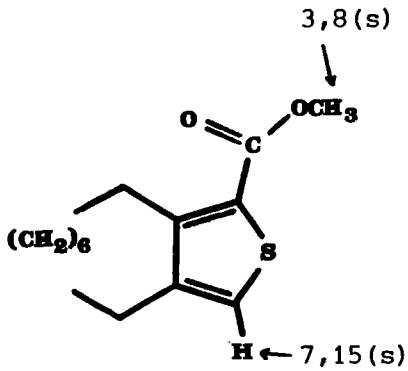
méthoxycarbonyl-1 octahydro-4,5,6,7,8,9,10,11 cyclodéca/c/thiophène 53

carboxy-1 octahydro-4,5,6,7,8,9,10,11 cyclodéca/c/thiophène 54

octahydro-4,5,6,7,8,9,10,11 cyclodéca/c/thiophène 55

RMN : CCl_4

υ C=O 1710



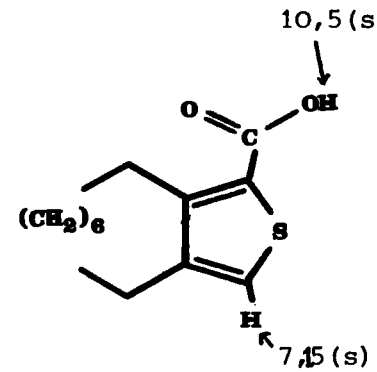
H_4 : 2,78(m)

H_{11} : 3,10(m)

$H_{i(12H)}$: de 1,4 à 1,85(m)

RMN : $CDCl_3$

υ C=O 1645
1670

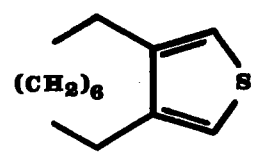


H_4 : 2,75(m)

H_{11} : 3,05(m)

H_i(12H) : de 1,4 à 1,8(m)

RMN : CCl_4



$H_{1,3}$: 6,85(s)

$H_{4,11}$: 2,7(m)

H_i(12H) : de 1,38 à 1,6(m)

A partir de la *cycloundécanone*

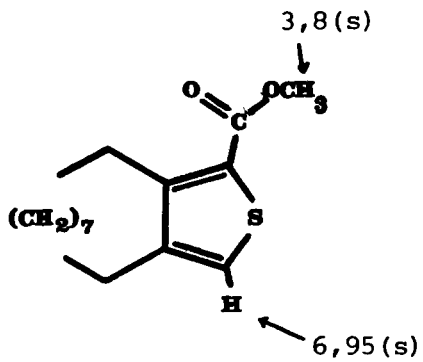
méthoxycarbonyl-1 octahydro-5,6,7,8,9,10,11,12 4H cycloundéca[c]thiophène 56

carboxy-1 octahydro-5,6,7,8,9,10,11,12 4H cycloundéca[c]thiophène 57

octahydro-5,6,7,8,9,10,11,12 4H cycloundéca[c]thiophène 58

RMN : CCl_4

υ C=O 1700



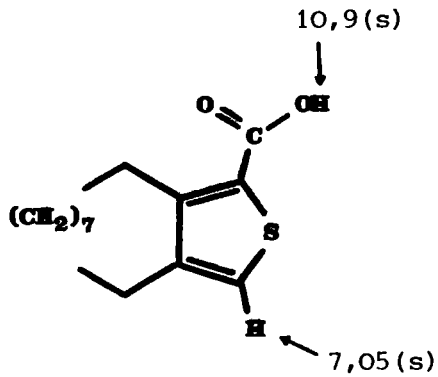
H_4 : 2,65(m)

H_{12} : 2,95(m)

$H_{i(14H)}$: de 1,35 à 1,70(m)

RMN : $CDCl_3$ + DMSO

υ C=O 1680

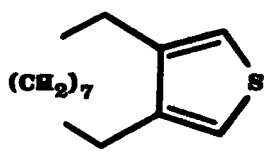


H_4 : 2,65(m)

H_{12} : 3(m)

$H_{i(14H)}$: de 1,35 à 1,75(m)

RMN : CCl_4



$H_{1,3}$: 6,75(s)

$H_{4,12}$: 2,65(m)

$H_{i(14H)}$: de 1,2 à 1,65(m)

A partir de la *cyclododécanone*

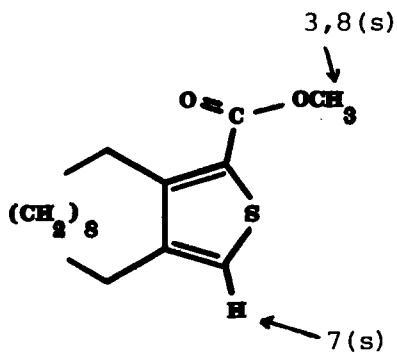
méthoxycarbonyl-1 décahydro-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13 cyclododéca/c/thiophène 59

carboxy-1 décahydro-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13 cyclododéca/c/thiophène 60

décahydro-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13 cyclododéca/c/thiophène 61

RMN : CCl_4

υ C=O 1700



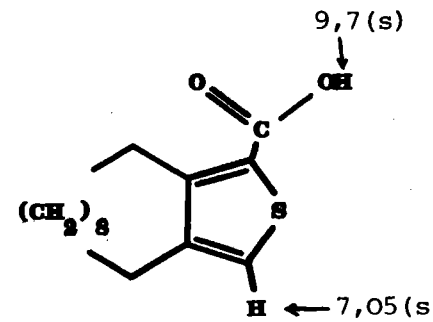
H_4 : 2,55(m)

H_{13} : 2,9(m)

$H_{i(16H)}$: entre 1 et 2(m)

RMN : $CDCl_3$ + DMSO

υ C=O 1680

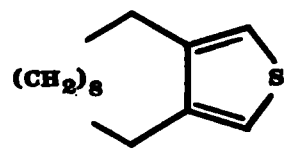


H_4 : 2,55(m)

H_{13} : 2,95(m)

$H_{i(16H)}$: entre 1 et 2(m)

RMN : CCl_4



$H_{1,3}$: 6,80(s)

$H_{4,13}$: 2,55(t)

$H_{i(16H)}$: entre 1 et 2(m)

IV_{1-3} - DÉRIVÉS THIOPHÉNIQUES TRICYCLIQUES

A partir de l'α *tétralone* :

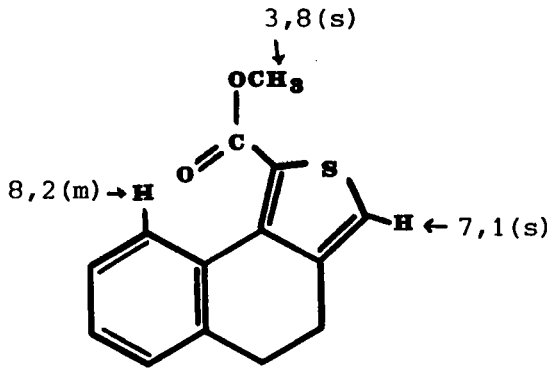
méthoxycarbonyl-1 dihydro-4,5 naphto/1,2-c/thiophène 62

carboxy-1 dihydro-4,5 naphto/1,2-c/thiophène 63

dihydro-4,5 naphto/1,2-c/thiophène 64

RMN : CCl_4

υ C=O 1720

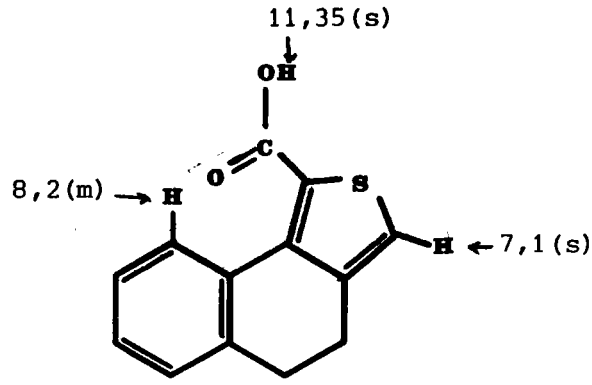


$H_{4,5}$: 2,7(s)

$H_{6,7,8}$: 7,2(m)

RMN : $CDCl_3$ + DMSO

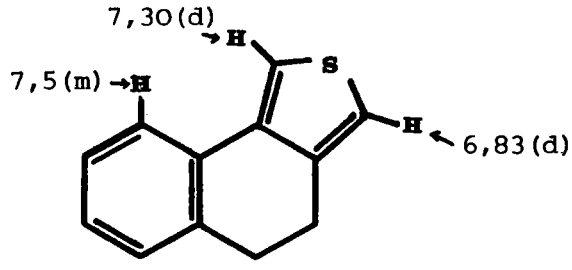
υ C=O 1670



$H_{4,5}$: 2,75(s)

$H_{6,7,8}$: 7,05-7,25(m)

RMN : $CDCl_3$



$H_{4,5}$: 2,75(s)

$H_{6,7,8}$: 7,2-7,3(m)

$J_{1,3}$ = 4Hz

A partir de *l'α benzosubérone*

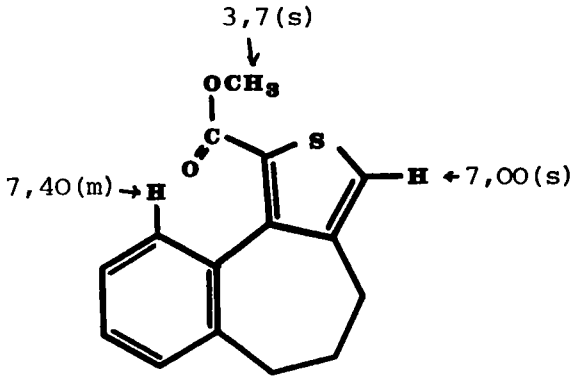
méthoxycarbonyl-1 4H dihydro-5,6 benzo[4,5]cyclohepta[2,3-c] thiophène 65

carboxy-1 4H dihydro-5,6 benzo[4,5]cyclohepta[2,3-c] thiophène 66

dihydro-5,6 4H benzo[4,5]cyclohepta[2,3-c]thiophène 67

RMN : CCl_4

υ C=O 1705

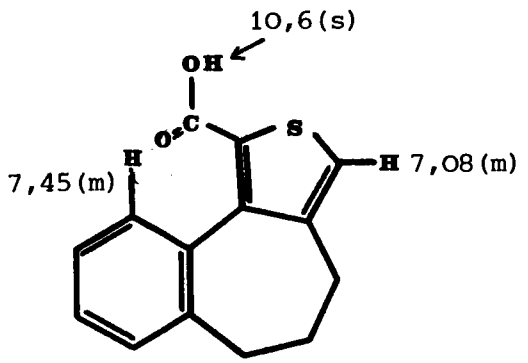


$H_{4,5,6}$: de 1,5 à 2,7(m)

$H_{7,8,9}$: 7,20(m)

RMN : $CDCl_3$

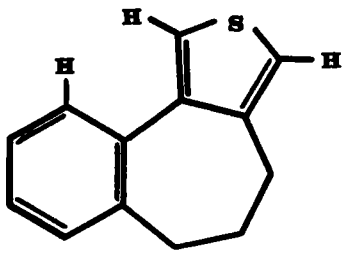
υ C=O 1645
1675



$H_{4,5,6}$: de 1,8 à 2,7 (m)

$H_{7,8,9}$: 7,15(m)

RMN : CCl_4



6,9(d)

$H_{4,5,6}$: 1,5 à 2,7(m)

$H_{1,7,8,9,10}$: 7 à 7,4(m)

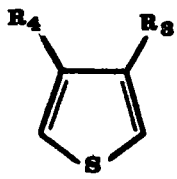
$J_{1,3}$ = 4Hz

IV_2 SPECTROGRAPHIE UV

Les spectres UV ont été déterminés dans l'éthanol (95 %) ; les valeurs des log ε sont indiquées entre parenthèses dans les différents tableaux. (Les valeurs entre crochets $\overline{[}\lambda$ max (log ε) $\overline{]}$ sont relatives aux points d'inflexion des courbes correspondantes).

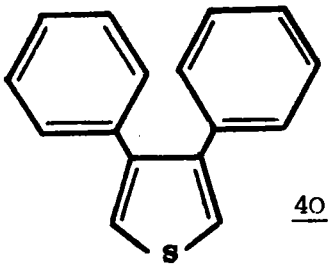
Tableau VII

Alcoylsthiophènes et assimilés

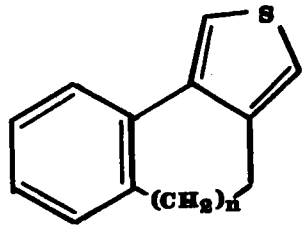


N°	R_3	R_4	λ^{alc}_{max} (log ε)
34	$-CH_3$	-H	229 (3,72) (57) 234 (3,72)
37	$-CH(CH_3)_2$	-H	235 (3,68)
43	$-(CH_2)_4-$		248 (3,77)
49	$-(CH_2)_5-$		244 (3,81)
52	$-(CH_2)_6-$		244 (3,91)
55	$-(CH_2)_8-$		247(3,93)
58	$-(CH_2)_9-$		243(3,83)
61	$-(CH_2)_{10}-$		242 (3,91)

Tableau VIII *Aryls thiophènes*



40



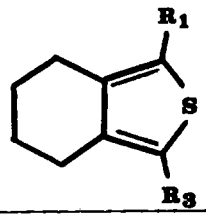
n = 1 64

n = 2 67

N°	λ_{max}^{alc} (log ε)
40	233 - 235 (4,19) 252 (3,94)
64	273 (4,23)
67	255 (3,99)

Tableau IX

Dérivés du tétrahydro-4,5,6,7 benzo[c]thiophène



R_1	R_3	N°	λ_{max}^{alc} (log ε)
$COCH_3$	H	44	277 (4,11)
C_2H_5	H	45	245 (3,88)
NO_2	NO_2	46	350 (3,96)

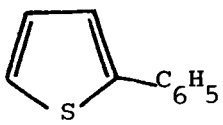
Tableau X

Acides - Esters thiophéniques

N°	R_2	R_3	R_4	λ_{max}^{alc} (log ε)
32	$-CO_2CH_3$	$-CH_3$	-H	257(4,06)
33	-COOH			256(4,02)
35	$-CO_2CH_3$	$-CH(CH_3)_2$	-H	252(4,00)
36	-COOH			257(4,04)
41	$-CO_2CH_3$	$-(CH_2)_4-$		265(4,05)
42	-COOH			263(4,03)
47	$-CO_2CH_3$	$-(CH_2)_5-$		258(4,06)
48	-COOH			254(3,72)
50	$-CO_2CH_3$	$-(CH_2)_6-$		260(3,92)
51	-COOH			259(4,05)
53	$-CO_2CH_3$	$-(CH_2)_8-$		263(4,04)
54	-COOH			260(4,17)
56	$-CO_2CH_3$	$-(CH_2)_9-$		263(4,03)
57	-COOH			260(3,98)
59	$-CO_2CH_3$	$-(CH_2)_{10}-$		260(3,63)
60	-COOH			260(3,98)
38	$-CO_2CH_3$	C_6H_5	C_6H_5	237(4,32)
39	-COOH			238(4,33)
62	$-CO_2CH_3$	$C_6H_4-(CH_2)_2$		297(4,05)
63	-COOH			295(4,1)
65	$-CO_2CH_3$	$C_6H_4-(CH_2)_3$		287 (4,08)
66	-COOH			282 (4,14)

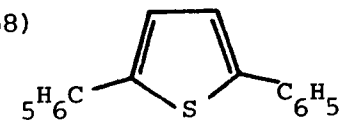
Les spectres UV (tableaux VII à X) présentent les caractéristiques attendues pour le chromophore thiophénique, compte tenu de la substitution par les radicaux alcoyles et les groupements carbonyles et carboxyles.

Dans la série des substituants aromatiques, condensés (64 et 67) ou non (40), les spectres ultraviolets caractérisent nettement l'influence de la géométrie de la molécule sur les possibilités de conjugaison des chromophores.



λ max (log ε)

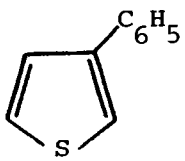
238(4,15) (58)



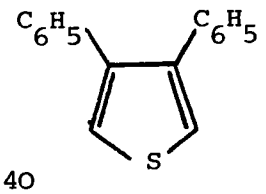
λ max (log ε)

231(4,02) (59,60)

323 (4,43)



258(4,13) (58)



226(4,39) 252(4,15) (59,60)

40

solvant : n hexane

solvant : n hexane

La différence de conjugaison des thiophènes -2 et -3 substitués a fait l'objet de nombreux travaux (61).

Dans le domaine des aryls thiophènes, nous reportons ci-dessus à titre d'exemple les valeurs de la littérature (58, 59,60).

On notera la *forte interaction stérique dans le cas du composé 40* entre les H α du thiophène et les H en ortho du benzène qui entraîne la non coplanéité des chromophores et le retour à un spectre caractéristique essentiellement d'un thiophène non substitué ou tout au plus du thiophène diméthylé en -3,4 (λ max 238 (3,76) (57)).

Cette interaction diminue progressivement avec l'augmentation concommittante de la coplanéité des noyaux thiophénique et benzénique quand on passe du dérivé tricyclique 67 à son homologue inférieur 64.

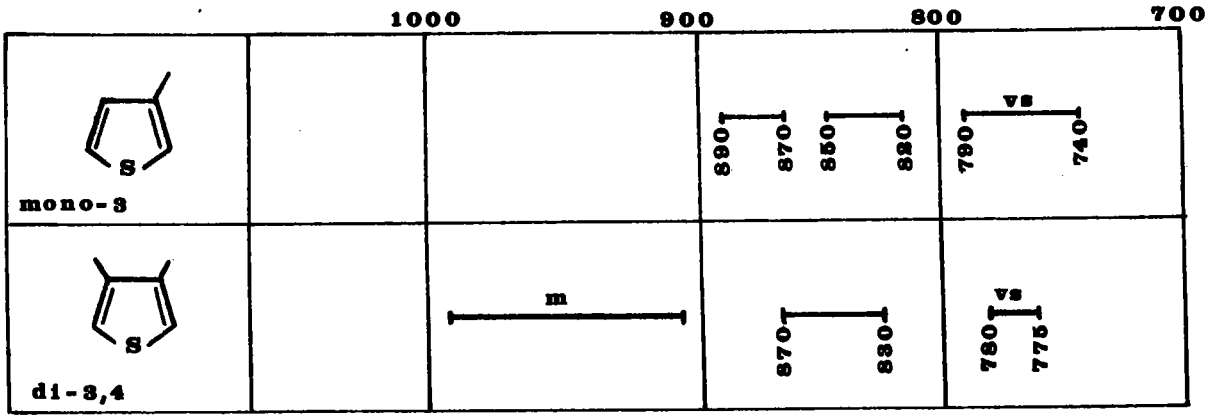
IV - SPECTROGRAPHIE IR
3

Les spectres sont déterminés, selon le cas, en solution dans le CS_2 ou en pastilles de KBr. Les fortes bandes sont soulignées, les bandes moyennes sont indiquées en pointillées, les autres bandes sont faibles (Tableaux XII et XIII).

La structure des dérivés substitués du thiophène est beaucoup plus simplement déterminée par spectroscopie de RMN que par spectroscopie infrarouge. En particulier, il est beaucoup plus difficile d'exploiter la région 900-650 cm^{-1} (domaine des γ CH "out of plane") en série thiophénique qu'en série benzénique. Toutefois à partir d'un nombre considérable de déterminations effectuées au laboratoire ou relevées dans la bibliographie, d'alcoyls thiophènes différemment substitués, une tentative de caractérisation de substitution du noyau thiophénique est reportée dans le tableau ci-après (résultats inédits) en ce qui concerne les seuls cas concernés ici de la monosubstitution en -3 et de la disubstitution en-3,4.

Tableau XI

Bandes de vibration IR- γCH hors du plan en série thiophénique (900 - 650 cm^{-1})

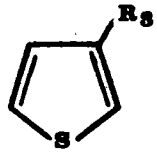


Les résultats du Tableau XII sont en parfait accord avec ces données.

Les spectres des autres dérivés comportant des fonctions acides ou esters sont trop complexes dans ce domaine pour être exploitables.

Tableau XII

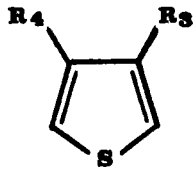
Dérivés-3 substitués du thiophène



N°	R_3	Bandes relevées dans la région 650-900 cm^{-1} (γ C-H)
34	$-CH_3$	CS_2 860 830 770 680
37	$-CH(CH_3)_2$	CS_2 850 775

Tableau XIII

Dérivés-3,4 disubstitués du thiophène



N°	R_3	R_4	Bandes relevées dans la région 650-900 cm^{-1} (γ C-H)
40	$-C_6H_5$	$-C_6H_5$	KBr 870 810 780 760 740 730 700
43	$-(CH_2)_4-$		CS_2 870 845 780 755
49	$-(CH_2)_5-$		CS_2 860 780
52	$-(CH_2)_6-$		CS_2 855 780 715
55	$-(CH_2)_8-$		CS_2 865 785 760
58	$-(CH_2)_9-$		CS_2 865 780 755
61	$-(CH_2)_{10}-$		CS_2 860 780
64	$C_6H_4-(CH_2)_2-$		CS_2 860 795 765 720
67	$C_6H_4-(CH_2)_3-$		CS_2 795 770

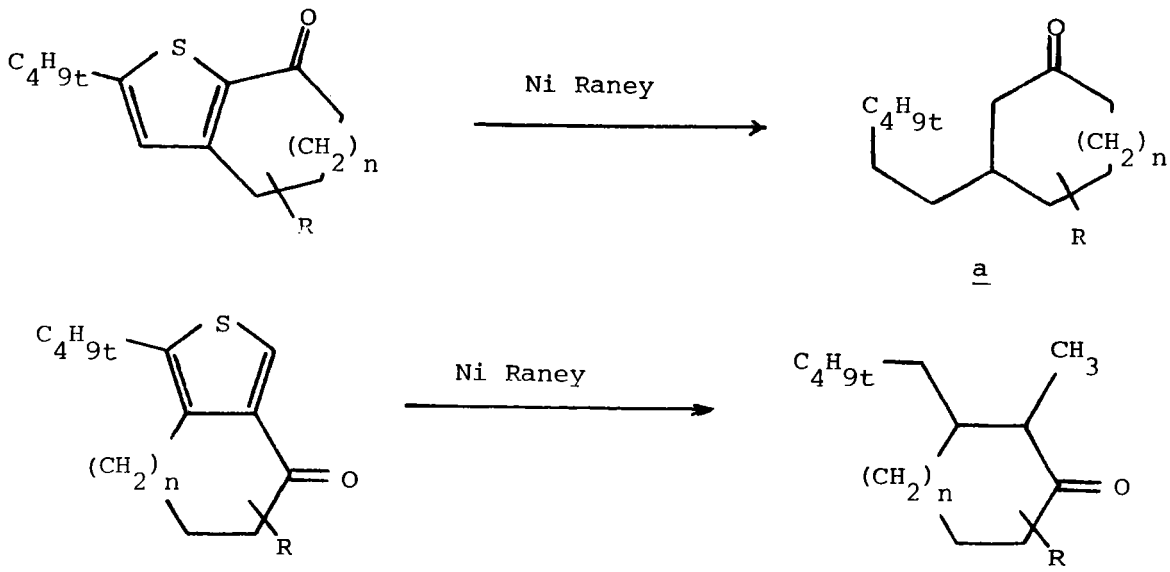
CHAPITRE V

ETUDE DE L'HYDRODESULFURATION

DES COMPOSES

THIOPHENIQUES -3,4 DISUBSTITUES

De même, la cyclisation des acides ω-(ditertiobutyl-2,5 thiényl-3) alcanoïques(cf page 13) conduit selon la valeur de n à deux types de structures thiophéniques difficiles à différencier par RMN.[22] (schéma 36).



a

b

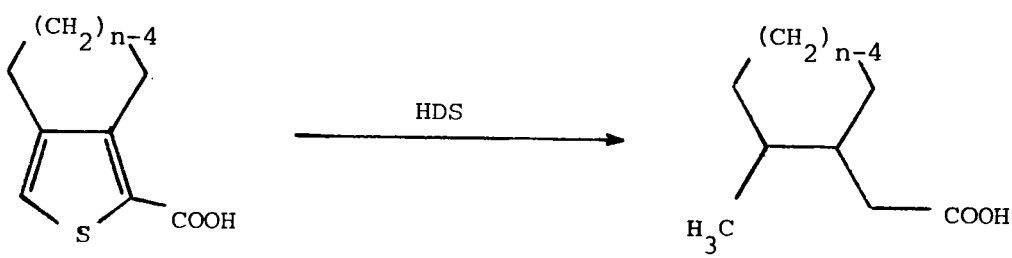
Schéma 36

Par contre les composés a et b (résultant de l'hydrodésulfuration) sont eux, identifiables par RMN d'après la nature de leurs ramifications, permettant ainsi d'apporter une preuve de la structure de thiéno (b) ou thiéno (c) cyclénones de départ.[22]

B) Applications dans le domaine de la synthèse

L'intégration dans un processus synthétique d'un thiophène convenablement substitué permet, après désulfuration, d'intercaler en une seule étape une chaîne à quatre carbones, porteuse de groupements fonctionnels présélectionnés. La méthode a été appliquée en particulier à la synthèse d'amino-acides,[64,65] d'acides gras ramifiés à longue chaîne,[66] et à des cétones macrocycliques [67].

En ce qui nous concerne, nous avons appliqué l'hydrodésulfuration, aux carboxy-1 thiéno (c) cyclénones pour accéder aux *acides méthyl-2 cycloalcoyl acétiques.*



V_1 - INTRODUCTION

BOUGAULT, CATTELAIN et CHABRIER [62] ont observé en 1939 que l'action du nickel de RANEY, dans des conditions données, sur des composés aliphatiques sulfurés avait pour effet de provoquer l'hydrogénolyse de la liaison C - S, le soufre se combinant au nickel pour donner des sulfures de nickel.

En 1943, MAZINGO, WOLF, HARRIS et FOLKERS [63] ont appliqué cette réaction à une grande variété de composés aliphatiques et aromatiques sulfurés, le soufre pouvant être sous sa forme oxydée.

Depuis, ainsi que l'atteste l'importance de la bibliographie dans ce domaine, cette réaction de désulfuration a trouvé de nombreuses applications, en particulier en série thiophénique, allant de l'identification de structures, à la résolution de problèmes de synthèse dans les domaines les plus variés. Voici à titre d'exemples quelques illustrations de cette réaction, choisies à dessein avec des finalités très différentes mais toutes envisagées à l'échelle du laboratoire. Il ne faut pas oublier en effet que le problème général de l'hydrosulfuration présente une importance capitale dans l'industrie pétrolière.

A) Applications à l'identification de structure.

Si la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire des méthyl-5 one-2 dihydro-2,3 thiophène et méthyl-3 one-2 dihydro-2,5 thiophène n'autorise pas leur identification, le spectre des composés résultant de la désulfuration de leur dérivé benzylidénique permet de les distinguer aisément (schéma 35).

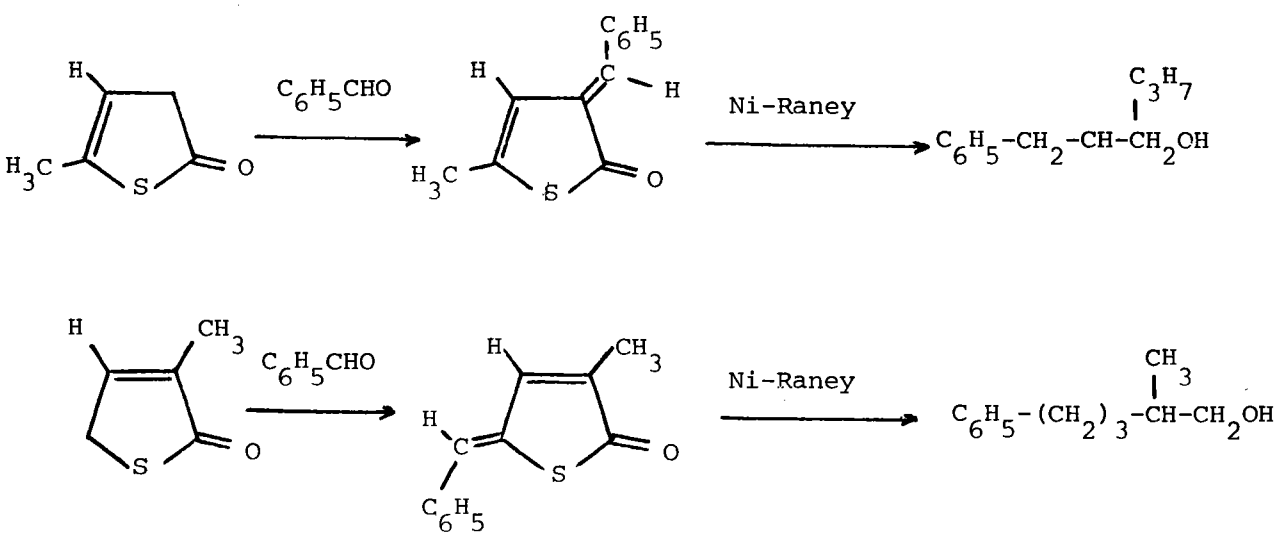


Schéma 35

De même, la cyclisation des acides ω-(ditertiobutyl-2,5 thiényl-3) alcanoïques(cf page 13) conduit selon la valeur de n à deux types de structures thiophéniques difficiles à différencier par RMN.[22] (schéma 36).

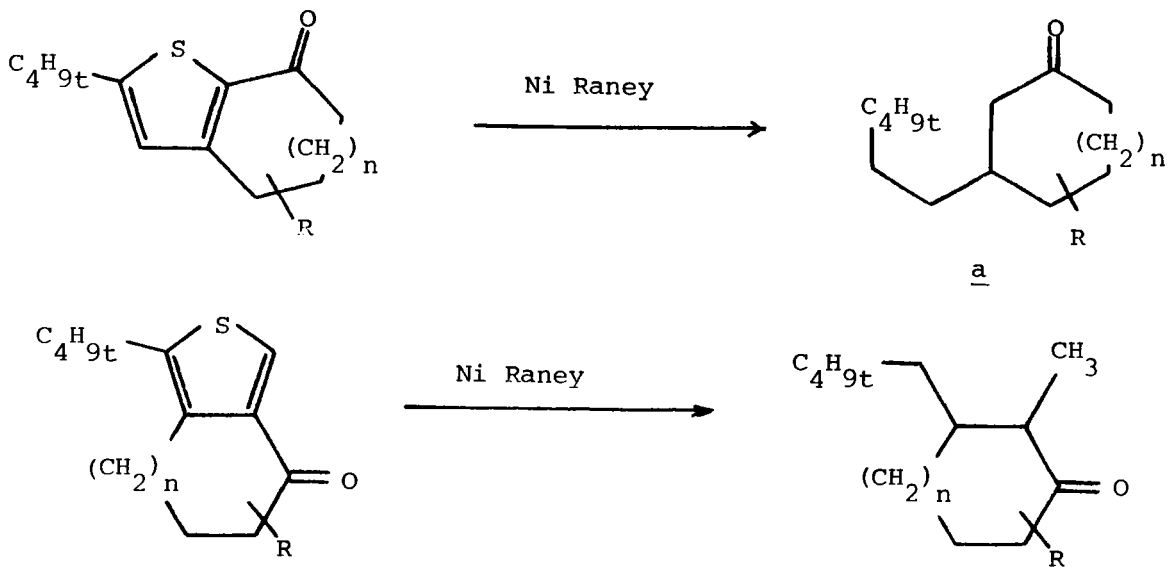


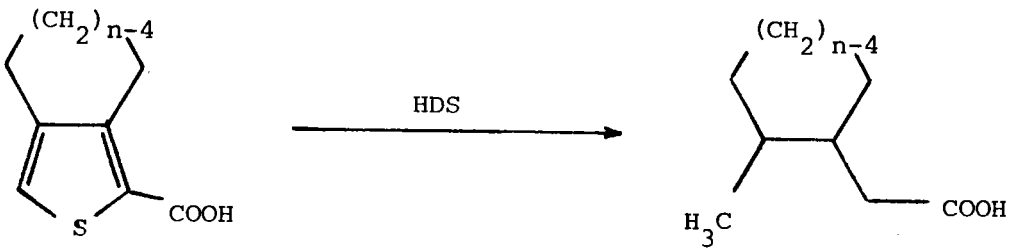
Schéma 36

Par contre les composés a et b (résultant de l'hydrodésulfuration) sont eux; identifiables par RMN d'après la nature de leurs ramifications, permettant ainsi d'apporter une preuve de la structure de thiéno (b) ou thiéno (c) cyclénones de départ.[22]

B) Applications dans le domaine de la synthèse

L'intégration dans un processus synthétique d'un thiophène convenablement substitué permet, après désulfuration, d'intercaler en une seule étape une chaîne à quatre carbones, porteuse de groupements fonctionnels présélectionnés. La méthode a été appliquée en particulier à la synthèse d'amino-acides,[64,65] d'acides gras ramifiés à longue chaîne,[66] et à des cétones macrocycliques [67].

En ce qui nous concerne, nous avons appliqué l'hydrodésulfuration, aux carboxy-1 thiéno (c) cyclénones pour accéder aux *acides méthyl-2 cycloalcoyl acétiques.*



V_2 - SYNTHÈSE DES ACIDES MÉTHYL-2 CYCLOALCOYL ACÉTIQUES

V_{2-1} - RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Seuls les acides méthyl-2 cyclopentyl et méthyl-2 cyclohexyl acétiques (ainsi que leurs esters et amides) sont décrits dans la bibliographie.

En effet, au départ de matières premières courantes, telles que la méthyl-2 cyclopentanone ou la méthyl-2 cyclohexanone, diverses méthodes donnent accès aux acides acétiques attendus.

A) MOUSSERON et COLL [68] accèdent à l'acide méthyl-2 cyclohexyl acétique par action du malonate d'éthyle sodé sur le méthyl-1 dibromo-2,3 cyclohexane suivie de décarboxylation et hydrogénation (schéma 37).

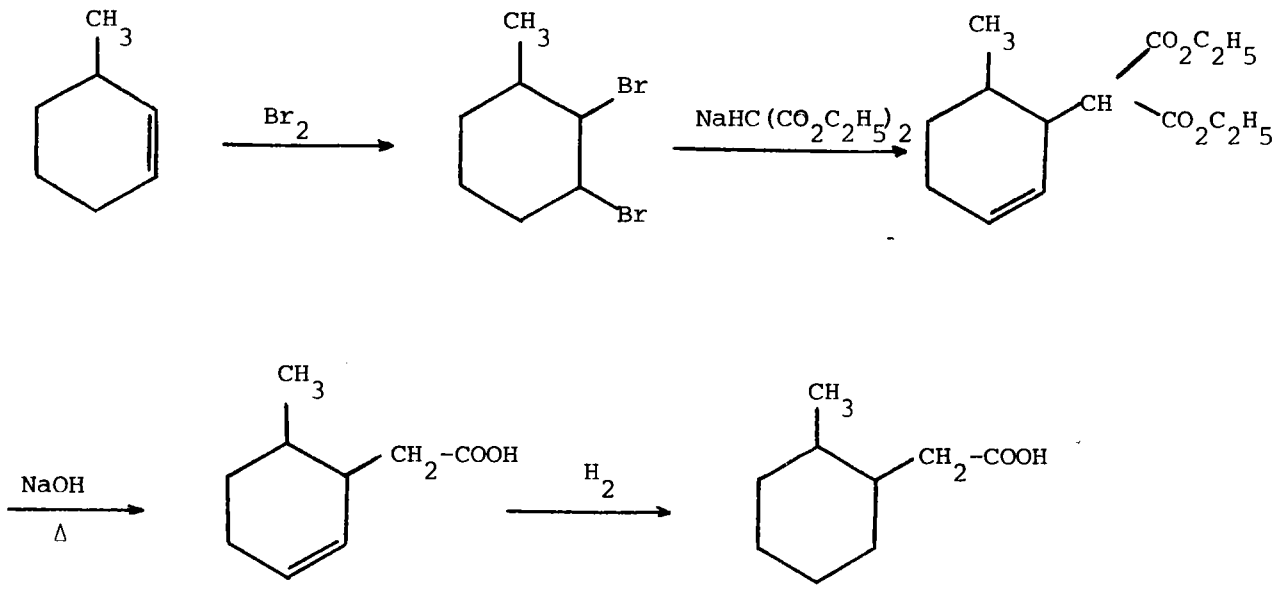


Schéma 37 *

* aucun rendement n'est mentionné.

B) JULIA et COLL [69] ont étudié la stéréochimie de l'addition du cyanoacétate d'éthyle sur le méthyl-1 cyclohexène.

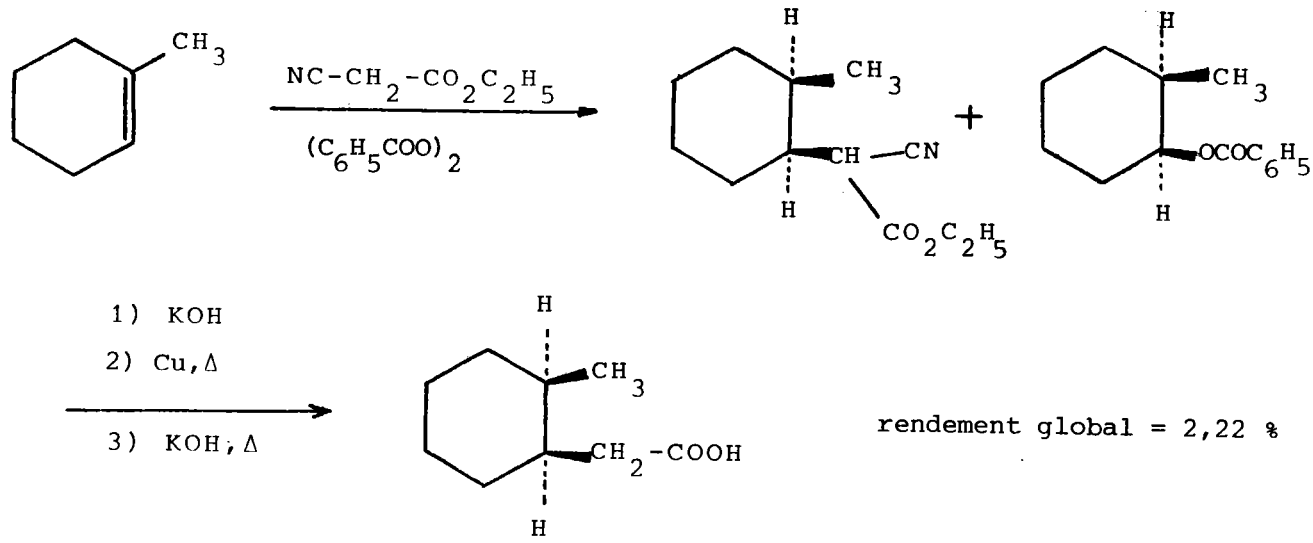


Schéma 38

C) TRAVAUX DE HOUSE [70]

Au départ de l'acide méthyl-2 cyclohexane carboxylique trans obtenu par action du butadiène sur l'acide crotonique trans, l'auteur accède à l'ester méthylique de l'acide méthyl-2 cyclohexane acétique de configuration trans par allongement de chaîne selon ARNDT EISTERT.

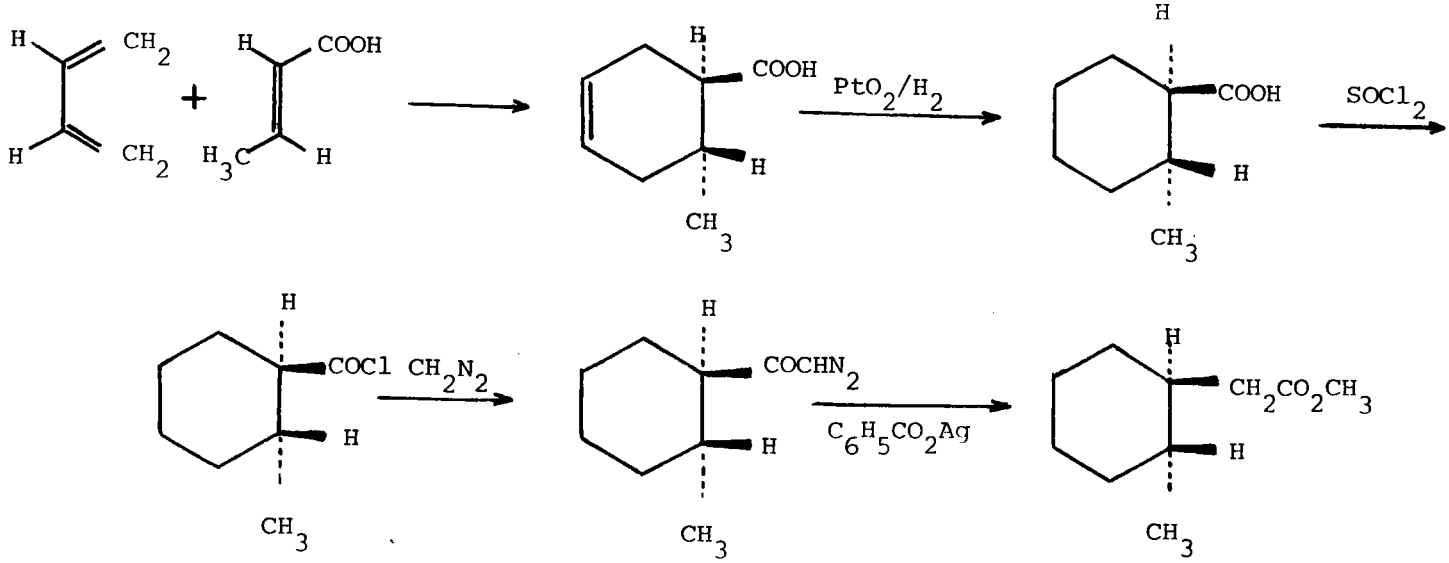
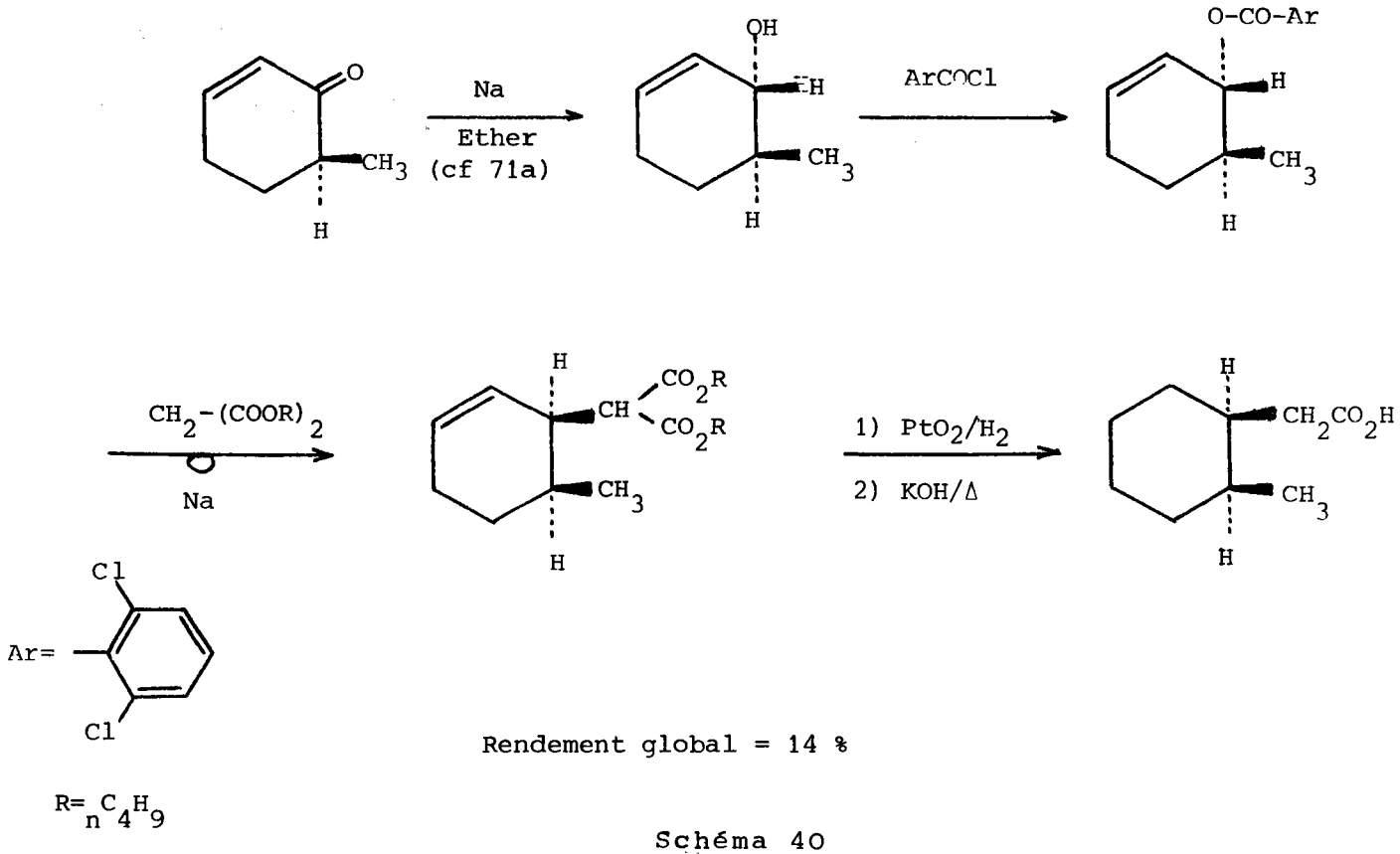


Schéma 39

D) TRAVAUX DE STORK[71a,b]

Par réaction avec le malonate de di n-butyle, le dichloro-2,6 benzoate de trans méthyl-6 cyclohexène-2 ol-1 conduit, par une réaction SN_2 classique, (après hydrogénation, hydrolyse et distillation) *à l'acide cis méthyl-2 cyclohexylacétique.*



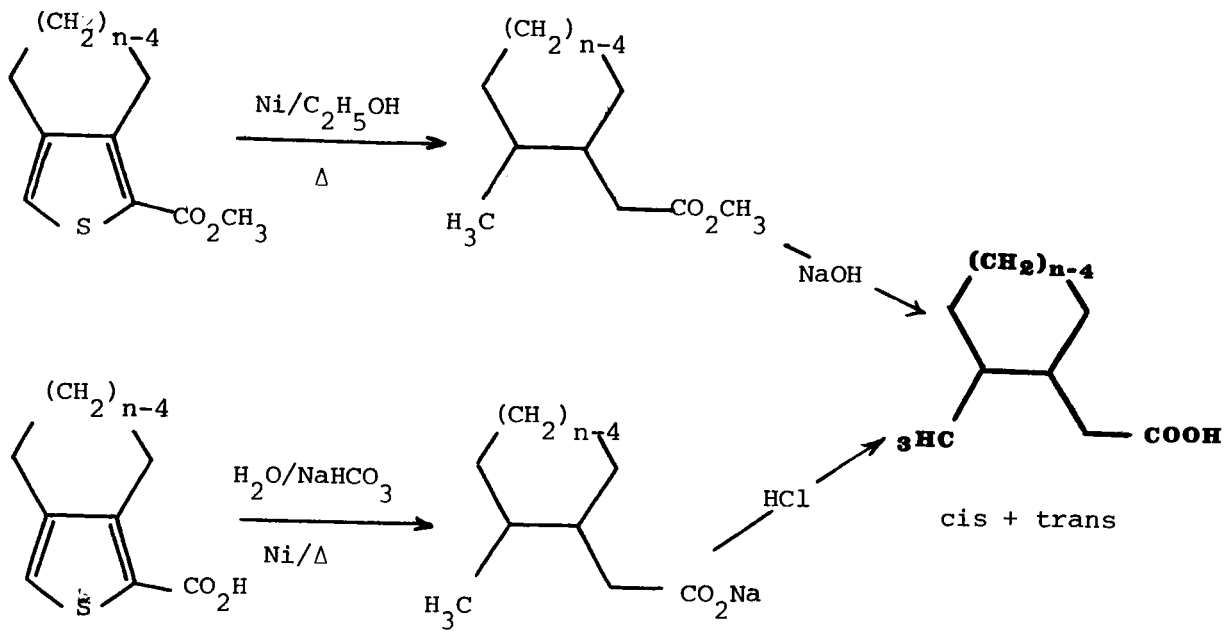
Rendement global = 14 %

Schéma 40

V_{2-2} - RÉSULTATS OBTENUS

Nous avons préparé les acides méthyl-2 cycloalcoyl acétiques par deux voies différentes :

- hydrodésulfuration à reflux dans l'alcool absolu des méthoxy carbonyl-2 cycloalcoyl (c) thiophènes
- hydrodésulfuration à reflux des acides correspondants dans une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium.



n=6,7,8,10,11,12

Schéma 41

N'étant pas stéréospécifique, la désulfuration conduit au mélange des deux diastéréoisomères.

Cependant, les analyses effectuées par chromatographie en phase gazeuse (CPV) révèlent *un mélange plus complexe*, que l'on parte des esters ou des acides. La structure des composés obtenus a pu être définie dans le cas du cycle à 6 chaînons (n =6). Ces résultats ont été transposés par analogie aux acides supérieurs.

La suite de notre exposé concerne donc plus particulièrement la série de *l'acide méthyl-2 cyclohexyl acétique et de son ester méthylique.*

L'identification des produits obtenus résulte de l'utilisation conjointe des spectroscopies de RMN, IR, de Masse et de l'analyse par CPV. Cette étude a nécessitéen outre une vérification par synthèse chimique : *réactions de WITTIG et de REFORMATSKY* (schéma 42).

Quatre produits ont finalement pu être mis en évidence :

- acides méthyl-2 cyclohexyl acétiques cis et trans 68
- acide méthyl-2 cyclohexylidène acétique 69 E
- acide cyclohexényl acétique 70.

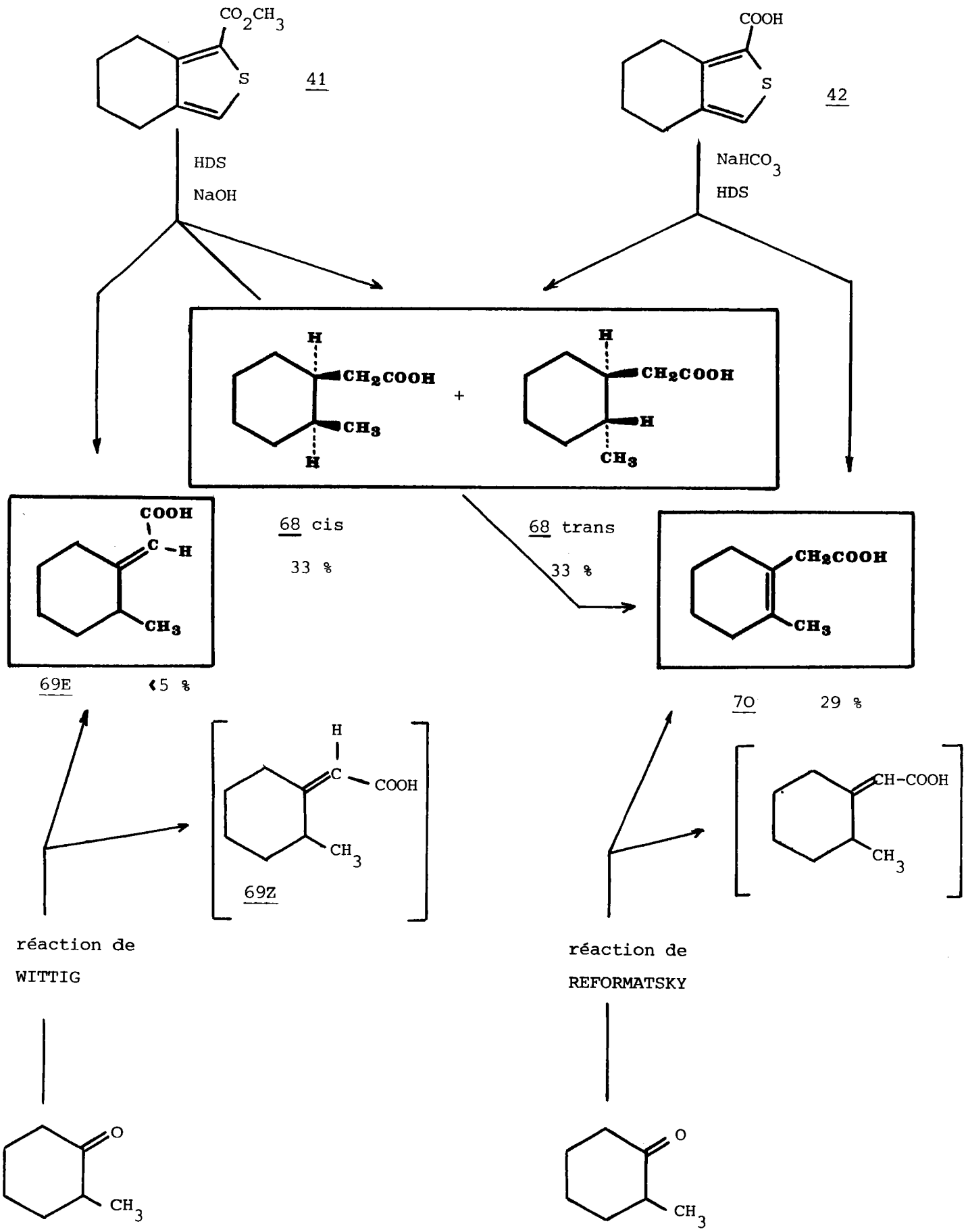

CO2CH3
S
41
COOH
S
42
HDS
NaOH
NaHCO3
HDS
H
CH2COOH
CH3
H
+
H
CH2COOH
H
CH3
COOH
C
H
CH3
68 cis
33 %
68 trans
33 %
CH2COOH
CH3
69E
<5 %
70
29 %
H
C
COOH
CH3
69Z
CH-COOH
CH3
réaction de
WITTIG
réaction de
REFORMATSKY
O
CH3
O
CH3

Schéma 42

A) *Cas de la désulfuration de l'ester 41*

L'analyse par CPV du mélange résultant de l'hydrosulfuration révèle trois pics que nous appelerons (dans l'ordre d'élution) A (5%), B (62%), C (33%).

Le composé minoritaire Pic. A) a pu être isolé, sous forme de l'acide correspondant, par chromatographie sur colonne de l'hydrolysat du produit d'hydrodésulfuration. L'ensemble des résultats spectroscopiques (RMN fig. a) (IR fig. a) nous ont conduit à lui attribuer la structure du *composé éthylénique 69 E*.

Cette structure a été confirmée par réaction de WITTIG effectuée aux dépens de la méthyl-2 cyclohéxanone et du diéthyl phosphono acétate d'éthyle.

Après hydrolyse, cette réaction conduit au mélange des acides 69 E et 69 Z d'où l'acide 69 E seul a pu être isolé pur à l'état cristallisé (RMN fig. b, IR fig. b).

L'identité des spectres des fig. a et b confirment la structure proposée. Notons que l'acide 69 E a déjà été préparé par HAUTH et COLL. (72)

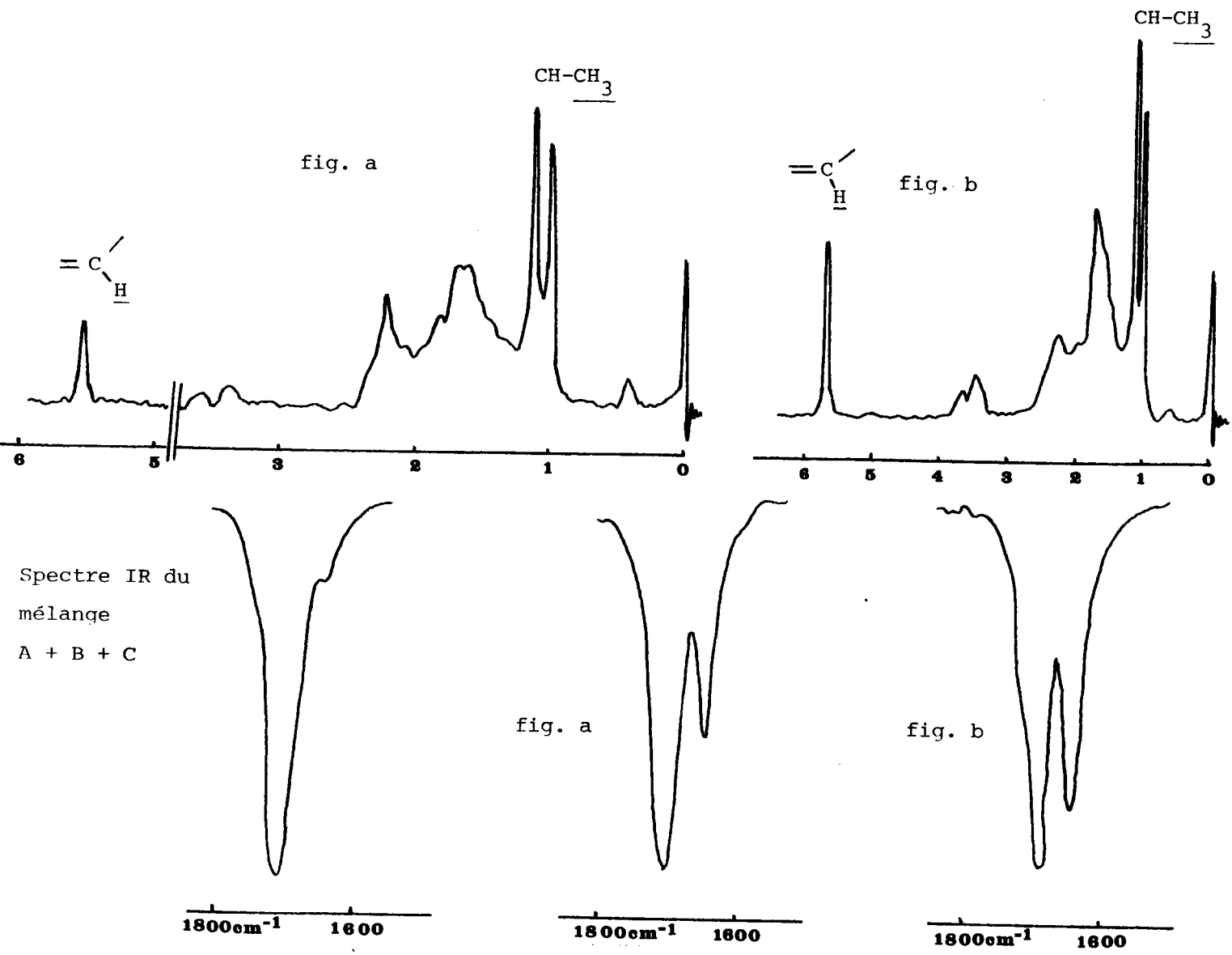


Planche 7

Spectres de RMN et IR de l'acide méthyl-2 cyclohexylidène acétique 69E

Quant aux composés correspondant aux pics B et C, ils n'ont pas été séparés au niveau des esters et leur identification résulte de l'étude de l'hydrodésulfuration de l'acide 42

B) *Cas de l'hydrodésulfuration de l'acide 42*

Cette opération *échoue totalement* si elle est effectuée aux dépens de l'acide en solution alcoolique. Par contre, elle a pu être réalisée en *solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium.*

L'analyse par CPV a été faite sur le mélange réactionnel avant et après action du diazométhane. Dans ce dernier cas, (donc à partir du mélange des esters) on relève la présence des deux pics B et C dans les mêmes proportions relatives que précédemment. On note toutefois *l'absence du pic A et par conséquent celle de l'éthylénique 69 E* (fait confirmé par IR).

Quant à la CPV sur le mélange réactionnel initial, (donc sur le mélange des acides) alors que nous attendions la présence normale de deux pics (D et E) correspondant aux pics B et C des esters, nous avons relevé en outre *la présence d'un pic supplémentaire F.* (Planche 8).

Les mêmes pics D et E, à l'exclusion de F, ont été mis en évidence par CPV du mélange réactionnel issu de l'hydrogénation des acides éthyléniques 69 E + Z obtenus par réaction de WITTIG. (Planche 8).

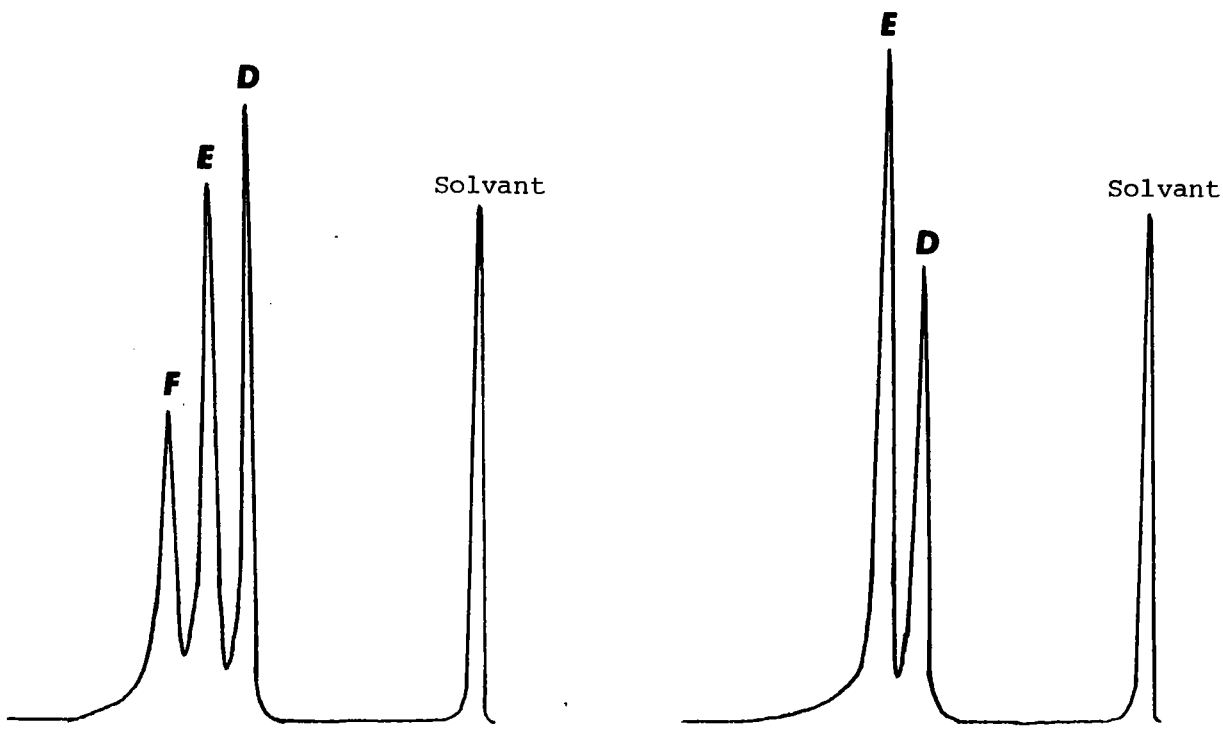


Planche 8

Ceci confirme bien la nature d'acide éthylénique du composé F. Par ailleurs, nous avons pu obtenir après piègeage, les fractions D, E, F en quantité suffisante pour en permettre l'étude par RMN et spectrographie de masse.

D	M^+/e	156
E	M^+/e	156
F	M^+/e	154

Identification des composés D, E : acides méthyl-2 cyclohexyl acétiques trans et cis 68 (M = 156)

L'examen des spectres de RMN des produits isolés après piègeage (pics E et D de CPV) a permis leur attribution respective aux acides méthyl-2 cyclohexyl acétiques 68 cis et trans.

Nous reportons ci-après les spectres de RMN relevés à 250 MHz sur appareil Cameca (solvant $CDCl_3$), les attributions proposées étant basées sur les expériences de découplage de spin.

Pic E : *Acide méthyl-2 cyclohexyl acétique cis* (planche 9)

Pic D : *Acide méthyl-2 cyclohexyl acétique trans* (planche 10)

L'attribution des structures cis et trans respectivement aux spectres E et D résultent des données bibliographiques relatives aux dérivés-1, 2 di-substitués du cyclohexane.

Les diméthyl cyclohexanes ont été particulièrement étudiés par RMN[73-77] et nous avons relevé les critères utilisés pour la différenciation, par cette technique, des isomères cis et trans disubstitués-1, 2.

Nous rappelerons tout d'abord que *le dérivé trans* peut exister sous deux conformations aa et ee, cette dernière étant de loin *la conformation privilégiée* :

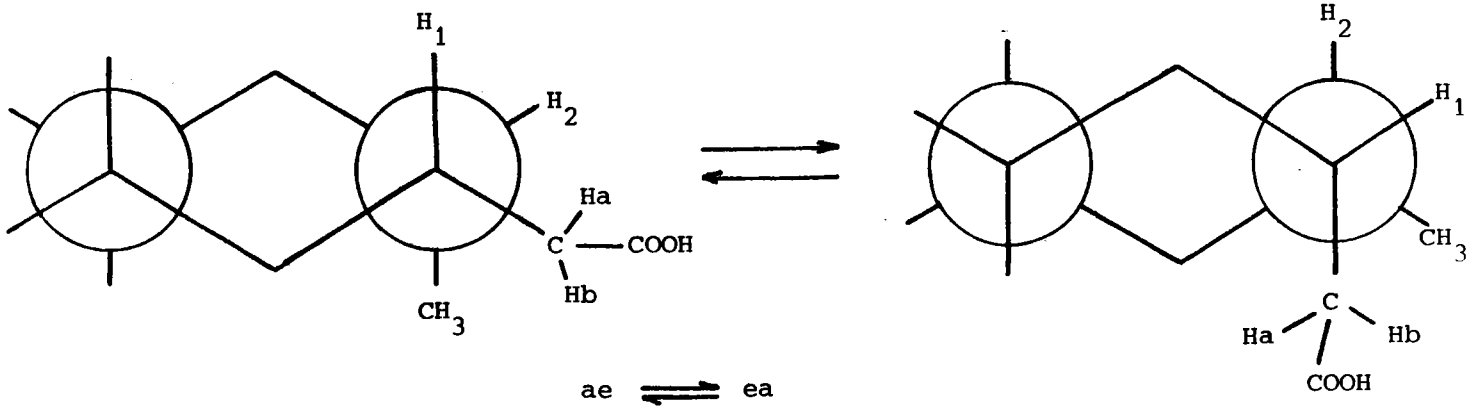
$$ee \rightleftharpoons aa$$

Pour le dérivé cis, les deux conformations ae et ea, qui sont *équivalentes* dans le cas du dérivé diméthylé, donnent ici encore vraisemblablement lieu à équilibre

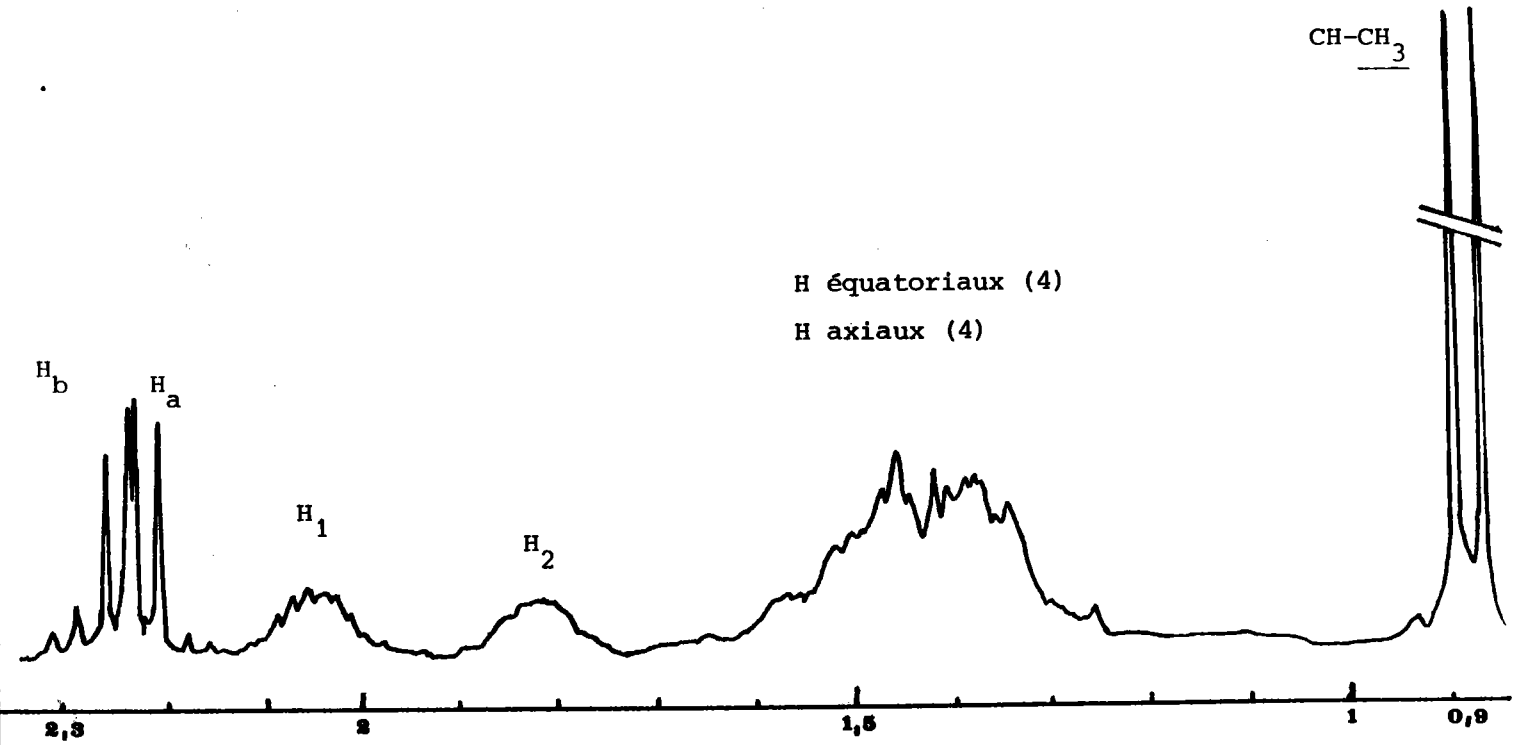
$$ea \rightleftharpoons ae$$

Planche 9

acide méthyl-2 cyclohexyl acétique 68 cis (pic E)



ae ⇌ ea



H_a	2,26(d,d)	JH_a,H_b=15Hz	JHa,H_1=7Hz
H_b	2,22(d,d)	JH_a,H_b=15Hz	JH_b,H_1=7Hz
H_1	2,07(m)	la proximité de H_1, H_a et H_b n'a pas permis le découplage	
H_2	1,84(m)	le découplage de H_2 entraîne la transformation du doublet du CH_3 en singulet.	

massif groupé de
8H ($4H_a$ + $4H_e$) 1,40(m)

CH_3 0,86* (d) J_{CH_3,H_2} = 7 Hz

*δ = 0,86 dans le diméthyl-1,2 cyclohexane cis (77)

On peut toutefois admettre que le groupement CH_2COOH sera de préférence en position équatoriale.

Enfin il est bien connu que *les protons équatoriaux résonnent à champ plus faible que les protons axiaux* [73].

Nous éliminerons le critère avancé par MUSHER [74] selon lequel le couplage J CH_3(e), H(a) devrait être nul ou < 2,7 Hz.

Ceci devrait donc être le cas de notre acide trans; or nos deux isomères donnent la même valeur de 7 Hz pour ce couplage.

ANET [75] puis MULLER et COLL. [76] ont démontré l'inexactitude du raisonnement de MUSHER : l'absence apparente de couplage du méthyle dans le trans diméthyl-1,2 cyclohexane est due à la *quasi coïncidence des déplacements chimiques du proton méthynique axial et des protons du méthyle.* La constante de couplage méthyl-méthyne a une valeur normale. [76]

Le meilleur critère permettant la distinction des deux isomères cis et trans ressort de l'étude de DALLING et COLL. [77]. D'après ces auteurs les dérivés substitués du cyclohexane peuvent être classés en deux groupes :

1er groupe : composés pour lesquels on a deux formes également favorisées et rapidement interconvertibles. C'est le cas du cis diméthyl-1, 2 cyclohexane et dans une certaine mesure de l'acide 68 cis.

2ème groupe : composés pour lesquels les deux méthyles (ou les deux substituants dans notre cas) sont, soit axiaux, soit équatoriaux; *cette dernière conformation étant la plus favorable.*

Dans le premier cas, (ex : diméthyl-1, 4 cyclohexane) *une bande étroite due aux protons du cycle est caractéristique de l'interversion rapide des deux formes.* C'est ce que nous observons pour le spectre E où un massif groupé rassemble 8 H, dont 4 Ha et 4 He; les deux autres H axiaux (H_1 et H_2) subissant un déblindage très prononcé. (Planche 9).

D'où l'attribution de ce spectre à l'acide 68 cis.

Dans le deuxième cas, (ex : méthyl cyclohexane) *deux bandes larges et nettement séparées différencient les protons équatoriaux (les plus déblindés) des protons axiaux. Elles sont caractéristiques des cas où une forme est fortement favorisée .*

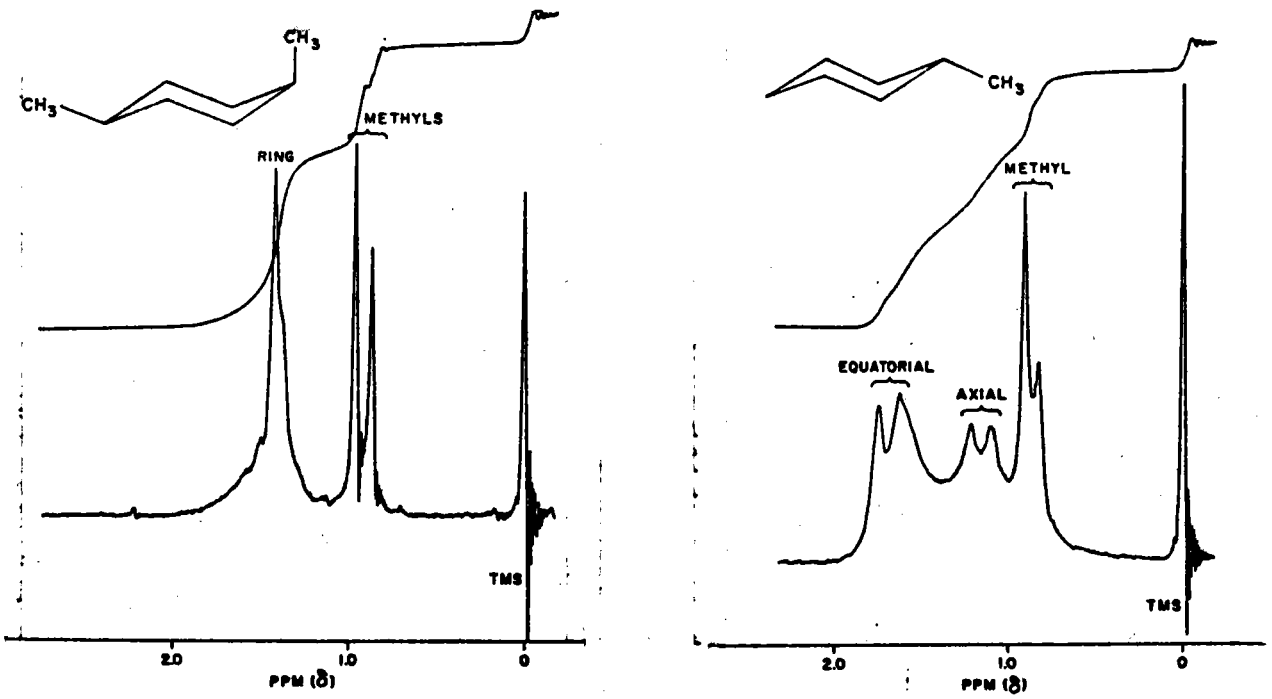


Planche 11

Spectres RMN du diméthyl-1,4 cyclohexane cis et du méthyl cyclohexane.

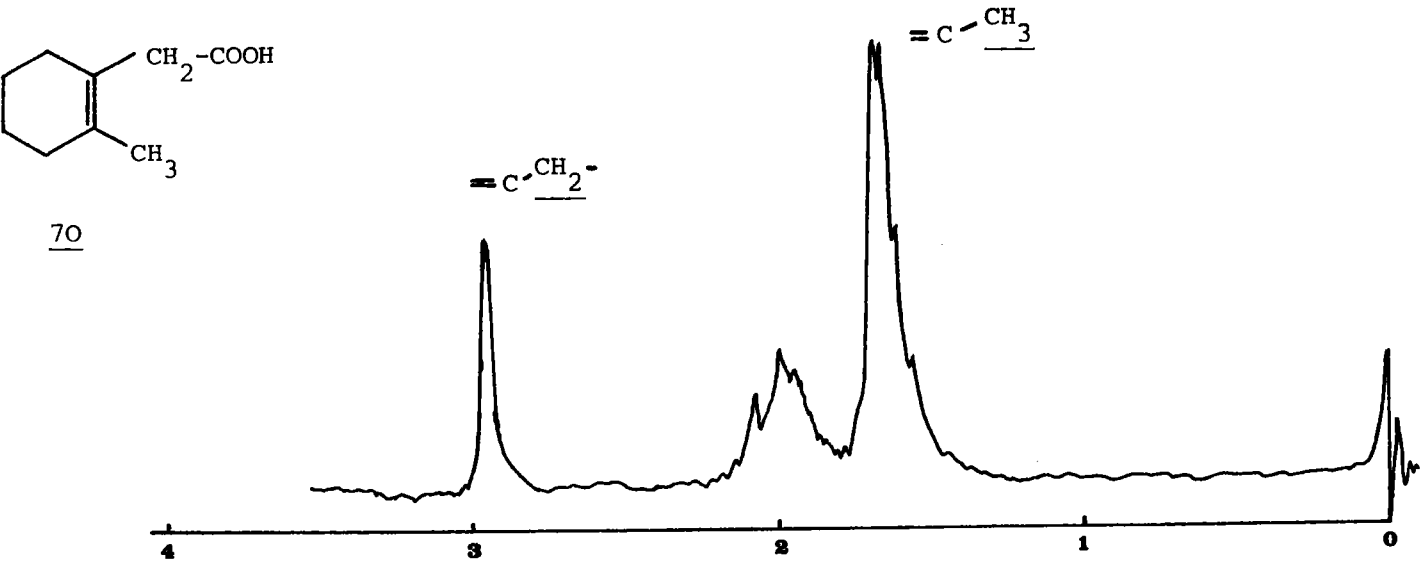
C'est ce que nous observons de façon tout à fait caractéristique dans le spectre D *attribué à l'acide 68 trans*. En outre, on notera l'excellente correspondance des δCH_3 relevés dans les acides cis et trans et dans les isomères correspondants du diméthyl-1,2 cyclohexane.

Enfin DALLING a démontré l'existence d'interactions stériques entre les deux groupements méthyles dans le cyclohexane diméthyl-1,2 trans qui entraînent une distorsion d'environ 5° pour l'angle dièdre des méthyles. Une telle distorsion doit exister à fortiori entre les groupements CH_3 et CH_2COOH. Ce facteur stérique doit être à l'origine du déblindage caractéristique du proton H_a (2,58 ppm) dans le composé trans par rapport à son isomère cis (H_a à 2,26 ppm) et de la différence de conformation de la chaîne CH_2COOH dans les deux isomères qui entraîne les variations des constantes de couplage J_{H_a,H_1} et J_{H_b,H_2} relevés.

Identification du composé F : acide méthyl-2 cyclohexényl-1 acétique 70.

Quant au composé F, absent dans la réaction de WITTIG, sa structure éthylénique ($M^+/e = 154$) totalement substituée (absence de proton éthylénique en RMN) correspond à celle de l'acide méthyl-2 cyclohexényl-1 acétique 70.

Cette structure est confirmée par la synthèse selon REFORMATSKY réalisée sur la méthyl-2 cyclohexanone. Dans le mélange des acides éthyléniques issus de cette réaction et non séparés, nous avons effectivement identifié (RMN) l'acide 70, identique au précédent (pic F).



70

Planche 12

Spectre RMN du composé 70

En résumé, l'hydrodésulfuration des esters conduit aux esters des acides 68 (cis et trans) (pics B et C) accompagné d'un troisième produit en faible pourcentage, (pic A) correspondant à l'acide éthylénique 69 E. Ce mélange est en fait plus complexe puisqu'il ressort de notre étude que l'ester correspondant au composé 70 sort en CPV avec le même temps de rétention que le pic B.

L'hydrodésulfuration des acides conduit aux mêmes acides 68 (cis et trans) et dans les mêmes proportions relatives, accompagnés de l'acide 70 ($\sim$ 29%). L'acide 69 E n'apparaît pas s'être formé dans ces conditions.

L'hydrogénation poussée (60 bars/50°/3-4h) des mélanges bruts entraîne la disparition des acides 69 E et 70.

Le bilan global de cette réaction d'hydrodésulfuration figure schéma 42.

Remarque : l'hydrodésulfuration du dérivé acétylé 44 conduit à des résultats analogues.

C) *Cas des autres acides méthyl-2 cycloalcoyl acétiques.*

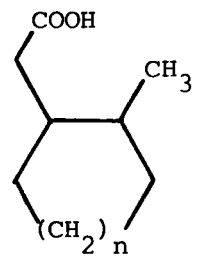
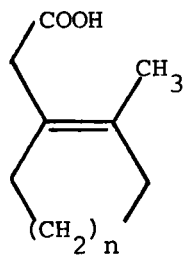
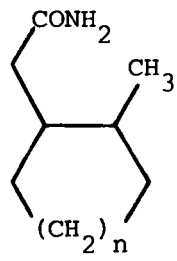
Les différents composés obtenus par hydrodésulfuration ayant été identifiés dans le cas du cycle à 6 chaînons , nous avons raisonné par analogie pour les autres cycles.

UNIVERSITE DE METZ — BIBLIOTHEQUE

Il est à noter que, dans les mêmes conditions que précédemment, la CPV n'a pas permis la séparation des acides méthyl-2 cycloalcoyl acétiques et de leurs dérivés éthyléniques avec n > 2.

Le tableau XIV rassemble les différents composés obtenus, produits bruts de l'hydrodésulfuration et correspondant aux mélanges des diastéréoisomères homologues des acides 68 et des acides éthyléniques homologues de l'acide 70. Les pourcentages relevés dans le tableau XIV ont été déterminés par RMN sur les spectres des mélanges bruts.

Tableau XIV

					
n		%		%	
2	68	71	70	29	71
3	72	73	73	27	74
4	75	34	76	66	77
6	78	50	79	50	80
7	81	65	82	35	83
8	84	70	85	30	86

Par hydrogénation, on élimine le composé insaturé. On remarquera sa prédominance dans le cas des cycles moyens (C_8-C_{10}).

A partir du mélange des acides saturés, nous avons effectué la préparation de leurs amides.

Nous donnons à titre d'exemple le spectre RMN du mélange obtenu (composés 75 et 76) après hydrodésulfuration du carboxy-1 hexahydro-4,5,6,7,8,9 cycloocta [c] thiophène.

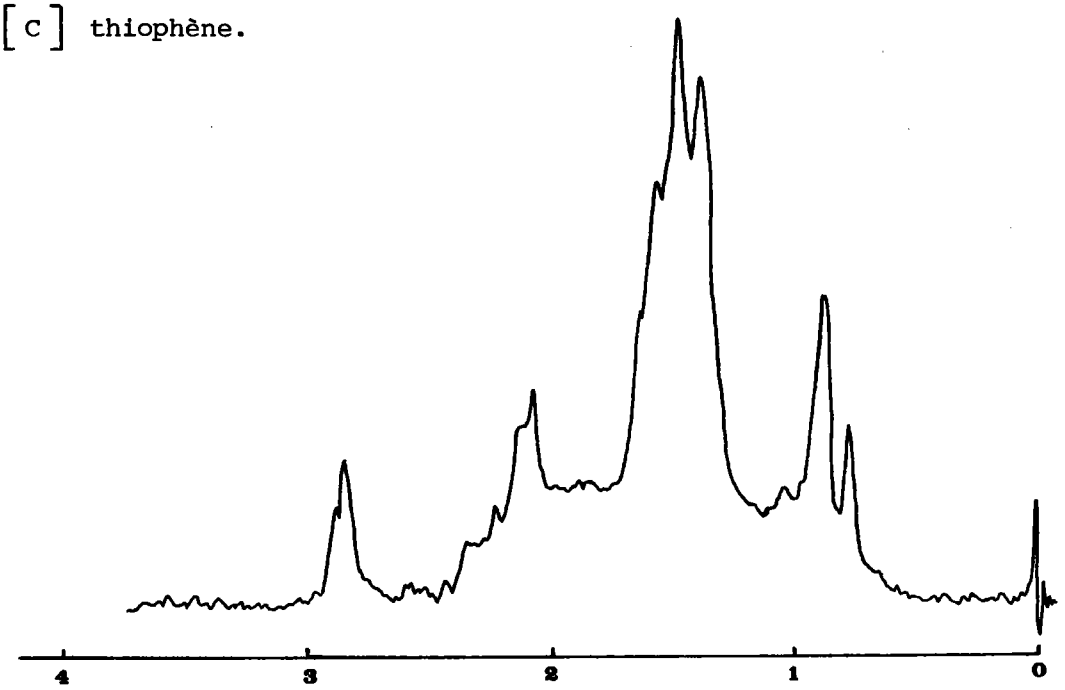


Planche 13 : Spectre RMN du mélange 75 + 76

Après hydrogénation catalytique, il ne subsiste que le composé saturé 75.

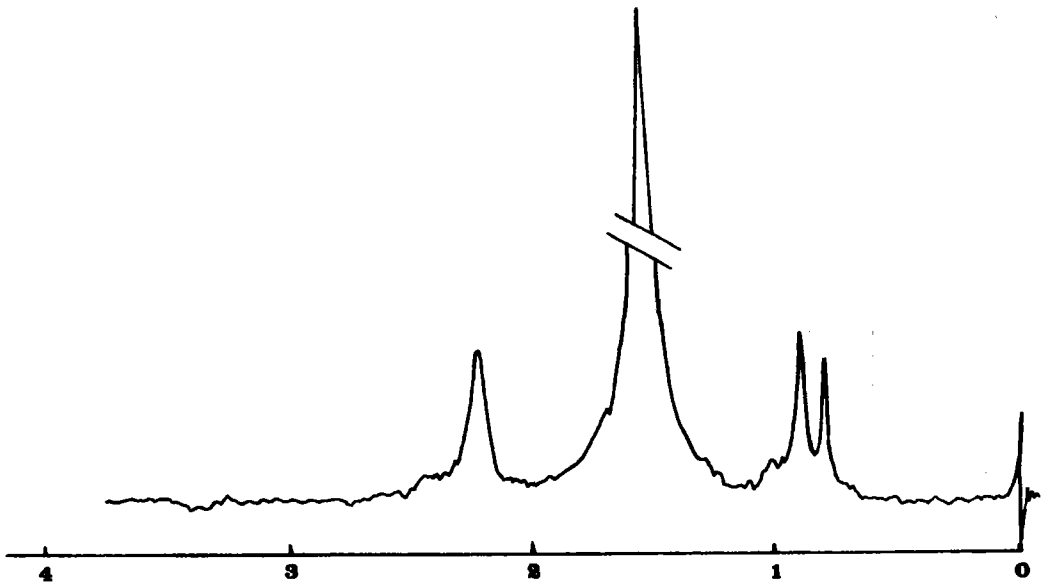


Planche 14 : Spectre RMN du composé 75.

A noter que pour tous ces cycles, la simplicité des spectres de RMN (un pic étroit pour l'ensemble des H axiaux et H équatoriaux) traduit l'interconversion rapide des différents conformères.

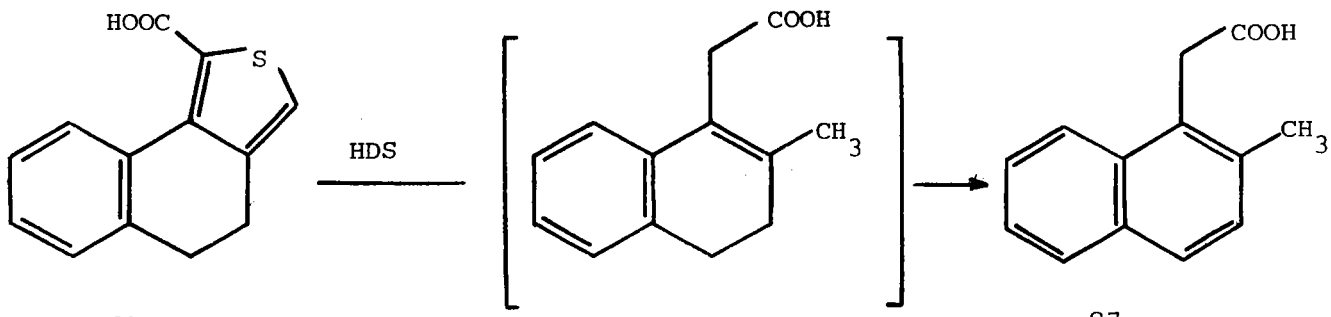
V_3 - AUTRES SÉRIES ÉTUDIÉES

L'hydrodésulfuration incomplète rencontrée systématiquement dans les séries cyclaniques nous a conduit à étendre cette étude à d'autres séries.

V_{3-1} - CAS DES DÉRIVÉS THIOPHÉNIQUES TRICYCLIQUES

Nous avons successivement désulfuré le carboxy-1 dihydro-4,5 naphto/1,2-c/thiophène 63 et le carboxy-1 4H dihydro-5,6 benzo/4,5/ cyclohepta/2,3-c/thiophène 66 en solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium.

Dans le cas du composé 63, nous avons uniquement obtenu l'acide méthyl-2 naphtyl-1 acétique ; il y a donc eu aromatisation totale au cours de la désulfuration. On peut penser que cette réaction s'est faite à partir de l'éthylénique intermédiaire stabilisé par conjugaison.



63 87

Schéma 43

Dans le cas du composé 66, l'hydrodésulfuration a conduit au mélange des 2 acides 88 et 89 identifiés par RMN dans les proportions 45/55.

Par hydrogénation catalytique (C/Pd/50 bars/60°/5h), le composé 89 se transforme en 88.

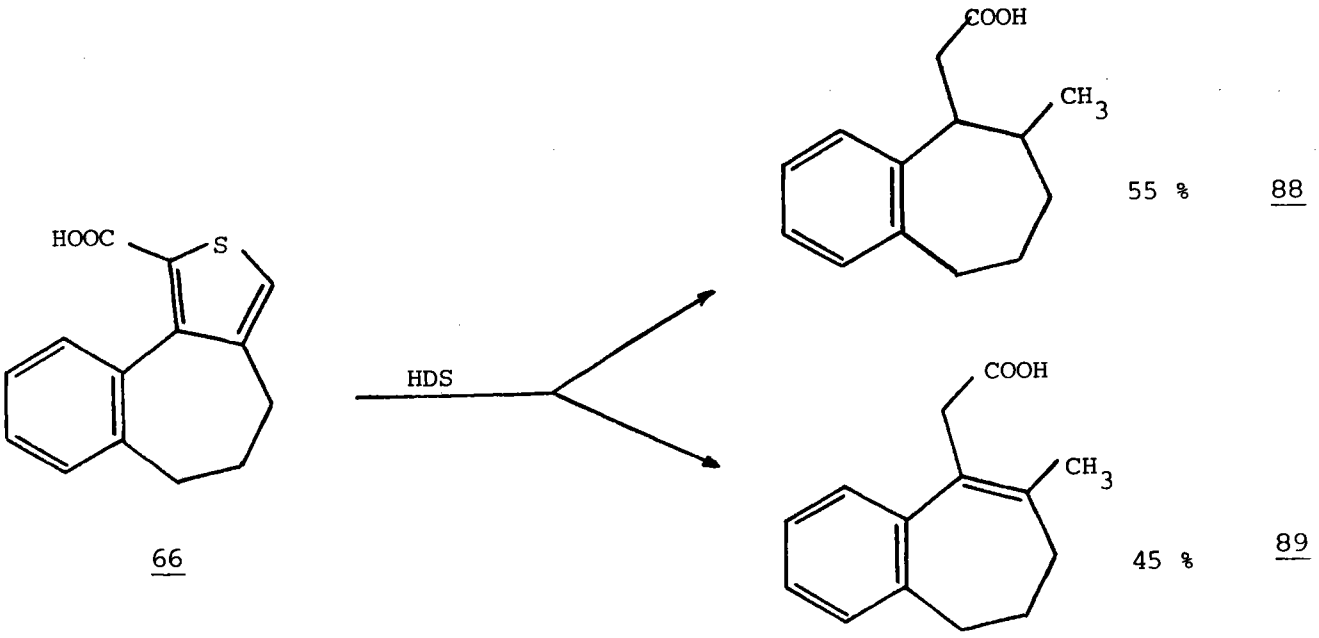


Schéma 44

V_{3-2} - DÉSULFURATION DU CARBOXY-2 DIPHÉNYL-3,4 THIOPHÈNE

Toutes les précédentes désulfurations ayant été réalisées *sur des dérivés-3,4 cyclaniques*, il nous a semblé intéressant d'étudier le cas du carboxy-2 diphényl-3,4 thiophène 39.

Ici encore, l'hydrodésulfuration réalisée dans les conditions usuelles a conduit à un mélange de deux composés identifiés par RMN (les pourcentages ont été déterminés à partir des spectres de RMN), 90 et 91.

Par hydrogénation catalytique (C/Pd/30 bars/2h), le composé 91 se transforme en 90 comme attendu.

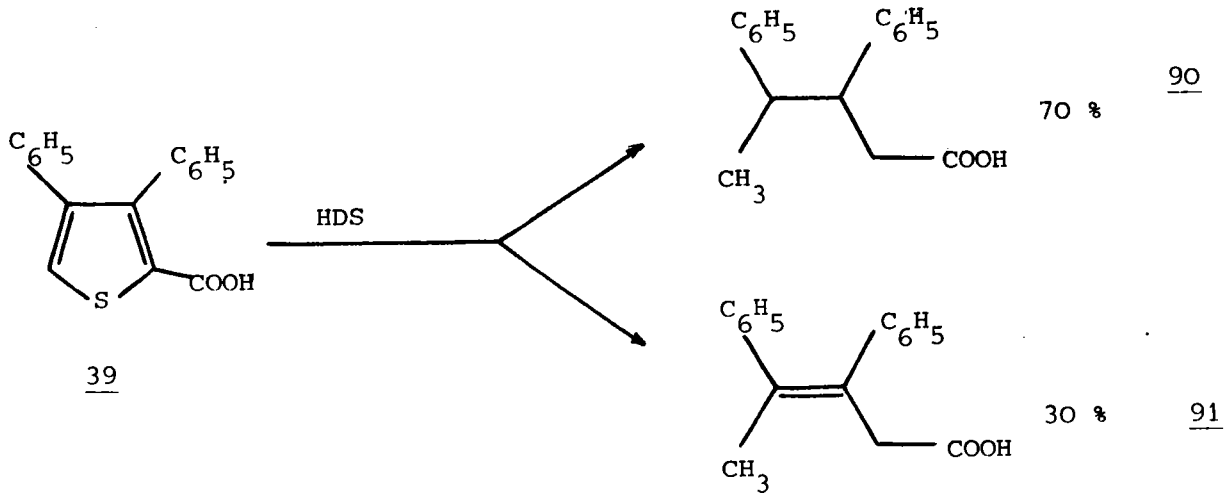
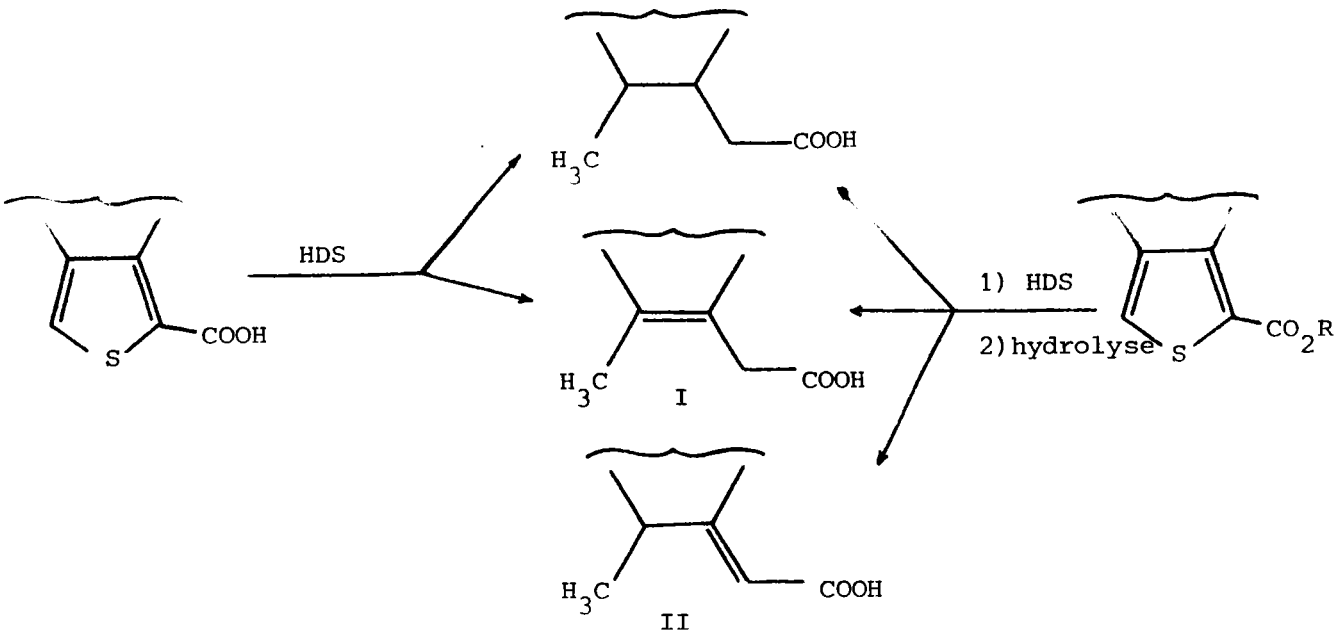


Schéma 45

CONCLUSION

L'hydrodésulfuration au moyen du Nickel de Raney des carboxy-2 ou carbométhoxy-2 thiophènes différemment substitués en -3,4 /⁻qu'il s'agisse de la série des thiéno/⁻c⁻/cyclènes, de celle du diphényl-3,4 thiophène et du 4H dihydro-5,6 benzo/⁻4,5⁻/cyclohepta/⁻2,3-c⁻/thiophène 66⁻/ permet l'accès de façon non stéréospécifique aux acides saturés attendus.

Ceux-ci sont toutefois obtenus en mélange avec les acides éthyléniques correspondants I, II, dans des proportions qui sont loin d'être négligeables puisque, selon la structure du composé thiophénique initial, elles peuvent dépasser 50 % (Tableau XIV) et atteindre même 100 % dans le cas où la structure de l'acide éthylénique peut donner lieu à aromatisation (cas du carboxy-1 dihydro-4, 5 naphto/⁻1,2-c⁻/thiophène 63).



Nous n'avons trouvé aucun exemple dans la bibliographie d'un tel comportement de composés thiophéniques vis à vis de la désulfuration au moyen de Nickel de Raney, ce dernier étant réputé conduire à une réaction totale ; à telle enseigne que, WYNBERG[78], cherchant à préparer l'acide oléïque par HDS de l'ω-(n heptyl-5 thiényl-2) heptanoate de méthyle a été conduit à substituer à ce catalyseur le mélange $NiCl_2$, $6H_2O$-$NaBH_4$, de façon à sauvegarder la présence de la double liaison.

Il est certain que l'obtention de l'acide éthylénique I est lié à deux facteurs :

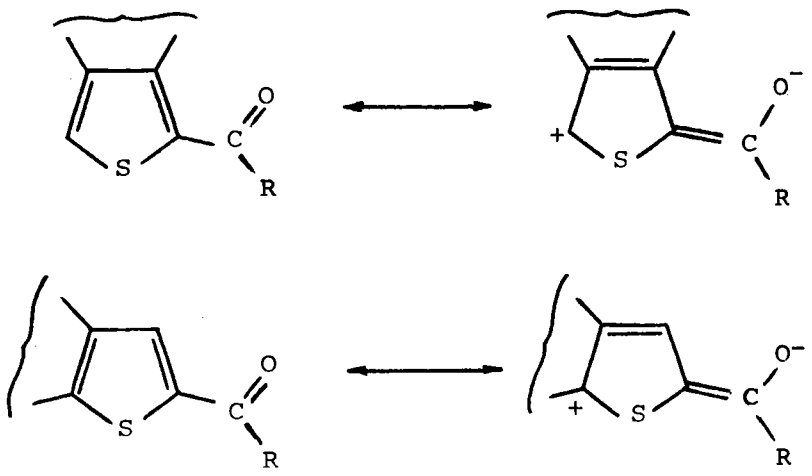
a) disubstitution en -3,4 du noyau thiophénique

b) présence en position -2 d'un groupement électroattracteur tel COOH, $COOCH_3$, $COCH_3$.

Nous basons cette affirmation sur les faits expérimentaux suivants : d'une part, par HDS du tétrahydro-4,5,6,7 benzo/c/thiophène, nous n'avons pu mettre en évidence la présence de composés éthyléniques.

Dans son travail de Doctorat d'autre part, J.M. MAGAR[79] a étudié la désulfuration de carbométhoxy-2 thiéno/b/cyclènes. Réalisée dans des conditions opératoires identiques aux nôtres et avec *le même catalyseur*, cette réaction n'a de même conduit à aucun dérivé éthylénique.

Nous sommes ainsi amenés à émettre l'hypothèse que par suite de la conjugaison avec le groupement attracteur, (COR avec R=OH, OCH_3...)



la réaction d'HDS se ferait via les structures délocalisées favorisant la stabilisation d'une double liaison tétrasubstituée dans le cas des thiéno/c/cyclènes.

CHAPITRE VI

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

VI_1 - INTRODUCTION

Voici une quinzaine d'années ont été mises en évidence les propriétés anticonvulsivantes, hépatoprotectrices et immunostimulantes de l'acide di-n propyl acétique (DPA), utilisé en clinique sous forme de sel de sodium (Depakine) comme antiépileptique[80,81,82]. Les travaux n'ont dès lors cessé de se développer aussi bien *dans le domaine de la synthèse*, dans la série du DPA ou d'autres acides ramifiés et de leurs amides *que dans celui de la neurochimie*, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles recherches sur les anticonvulsivants.

Ayant développé une méthode permettant l'accès, via l'hydrodésulfuration de carboxy-1 thiéno/c/cyclènes, à des acides méthyl-2 cycloalcoyl acétiques et à leurs amides, il était intéressant de tester leur action anticonvulsivante comparativement à celle du DPA.

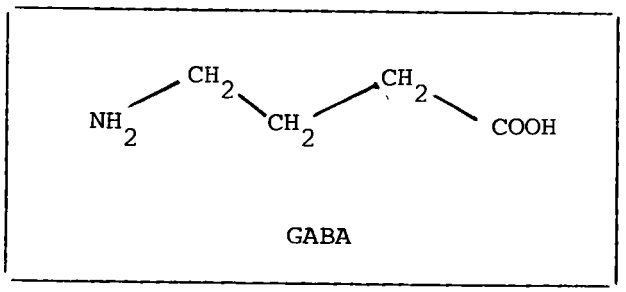
Cette partie de notre étude a pu être réalisée grâce à la collaboration du Centre de Recherche et d'Etudes Pharmacologiques, Chimiques et Médicales du Groupe Labaz.

Après avoir rappelé l'état actuel des connaissances sur le mécanisme de l'action anticonvulsivante du DPA, nous indiquerons les principales orientations actuelles dans le domaine de la synthèse en relation avec ces connaissances pharmacologiques et exposerons finalement les résultats partiels dont nous disposons actuellement en ce qui concerne l'activité des composés testés.

On trouvera en Annexe la description succincte des tests utilisés.

VI_2 - MÉCANISME DE L'ACTION ANTICONVULSIVANTE DU DPA. SON RÔLE D'INHIBITEUR DE LA GABAT.

Le rôle fondamental de l'acide γ aminobutyrique ou GABA



GABA

comme médiateur inhibiteur dans le système nerveux central (SNC), aussi bien chez les animaux que chez l'homme, a été maintes fois mis en évidence et a fait l'objet de nombreuses publications spécialisées. Nous signalons à ce propos quelques articles d'ensemble récents[83-86].

Nous ne relèverons ici que les faits essentiels* permettant de mettre en évidence *le rôle du GABA dans les phénomènes convulsifs* d'une part, *le mécanisme d'action anticonvulsivante du DPA* d'autre part.

VI_{2-1} - RÔLE DU GABA DANS LES PHÉNOMÈNES CONVULSIFS (ÉPILEPSIE)

"Les altérations qui conduisent à une baisse du GABA dans le SNC peuvent s'accompagner de crises convulsives qui, par contre, peuvent disparaître quand le taux du GABA est ramené à la normale"[83-87]. *L'élévation du niveau du GABA cérébral est ainsi devenu l'un des objectif de la thérapeutique.*

---

*Nous tenons à souligner en effet que n'étant pas pharmacologue de formation nous ne pouvons rentrer dans le détail de la psychopharmacologie du GABA qui est de surcroît particulièrement complexe et dont certains aspects conduisent parfois, selon les auteurs, à des interprétations apparemment contradictoires.

Il est donc nécessaire d'examiner par quels moyens on peut agir par l'intermédiaire de médicaments sur le taux de GABA cérébral ce qui nécessite au préalable la connaissance de sa formation (anabolisme), de sa transformation en autres métabolites (catabolisme) ou de son utilisation dans la fente synaptique.

Les schémas 46 et 47 résument le métabolisme du GABA au sein du neurone présynaptique. Le schéma 48 visualise l'ensemble du processus de régulation de la transmission du GABA dans le cerveau.

La biosynthèse du GABA a pour précurseur fondamental le glucose, via le cycle de KREBS, et finalement l'acide glutamique (schéma 47). Par action de la *glutamate décarboxylase (GAD)*, la décarboxylation de ce dernier conduit au GABA.

Cet enzyme est inhibée in vitro et in vivo par de nombreux agents, antagonistes du pyridoxal phosphate. On notera que ces agents sont convulsivants : hydrazides, thiosemicarbazide, hydrazines et surtout *l'acide mercapto-3 propionique.*

Ainsi l'administration de ce dernier à doses modérées augmente l'agitation motrice des rats et provoque, à hautes doses, des convulsions.

Bien que la conclusion suivante nécessite peut être une certaine modulation*, nous retiendrons *qu'une inhibition de la glutamate décarboxylase entraîne une diminution du GABA et par là même provoque l'apparition de convulsions.*

Mais on notera que le processus inverse n'est pas accessible puisqu'on ne dispose à l'heure actuelle[87] d'aucune possibilité d'activer "in vivo" la glutamate décarboxylase par des agents chimiques.

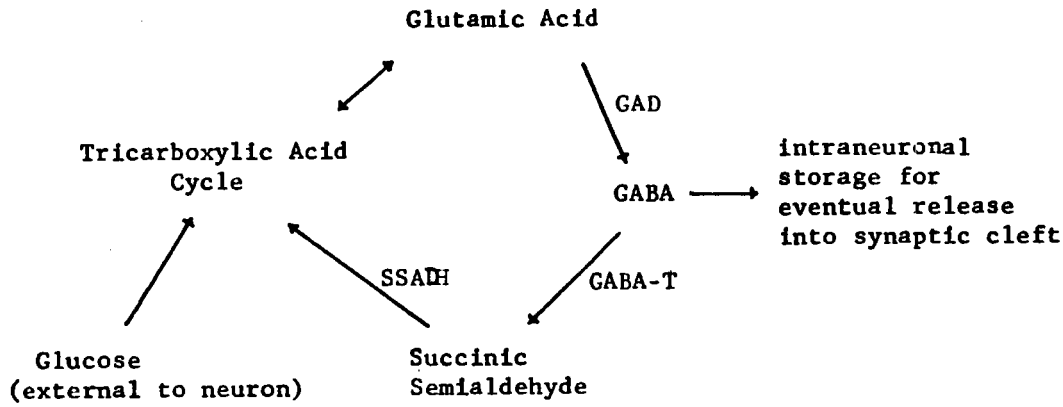
La voie principale *du catabolisme du GABA* passe par la transamination sur l' α céto glutarate sous l'action de la *GABA transaminase ou GABAT*. On obtient ainsi le semialdéhyde succinique SSA et l'acide glutamique. L'oxydation de SSA en acide succinique, qui rejoint alors le cycle de KREBS , est assurée par la *semialdéhyde succinique deshydrogénase SSADH* (schéma 46 et 47). On conçoit que, compte tenu de l'intervention de ces deux enzymes, on puisse agir à deux niveaux pour diminuer le catabolisme du GABA :

- par *inhibition de la GABA-T* : ainsi le taux de GABA cérébral peut augmenter de 500 %, 3 à 4 heures après traitement à l'acide amino oxyacétique NH_2-O-CH_2-COOH [85] et de 1000 % après traitement à l'éthanolamine o-sulfate.

---

* En effet il a été possible de produire des convulsions chez l'animal avec des inhibiteurs de GAD même en présence de concentration en GABA cérébral anormalement élevées (voir réf. (85) de la mise au point d'IVERSEN[85].

Synthèse et métabolisme du GABA au sein du neurone presynaptique



GAD ≡ glutamic acid decarboxylase
GABA-T ≡ α-aminobutyric acid-α-ketoglutarate transaminase
SSADH= succinic semialdehyde dehydrogenase

Schéma 46 (83)

Le cycle de KREBS avec le shunt glutamate - GABA

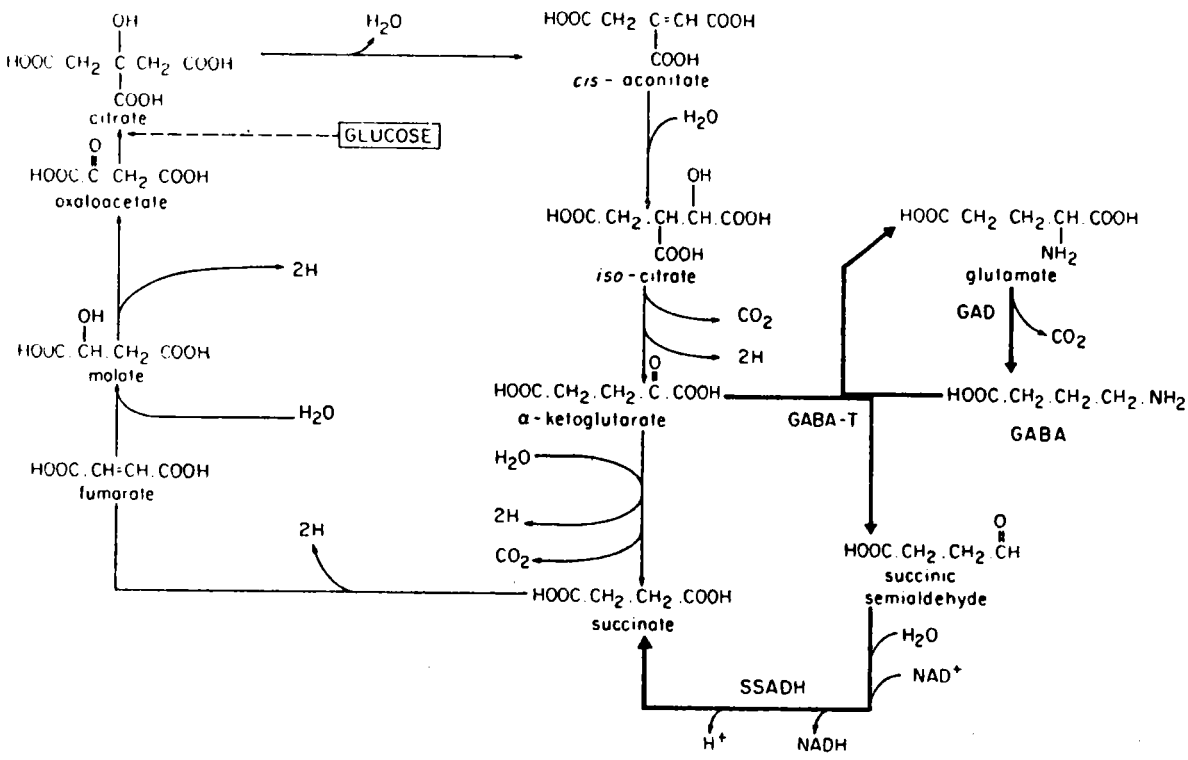
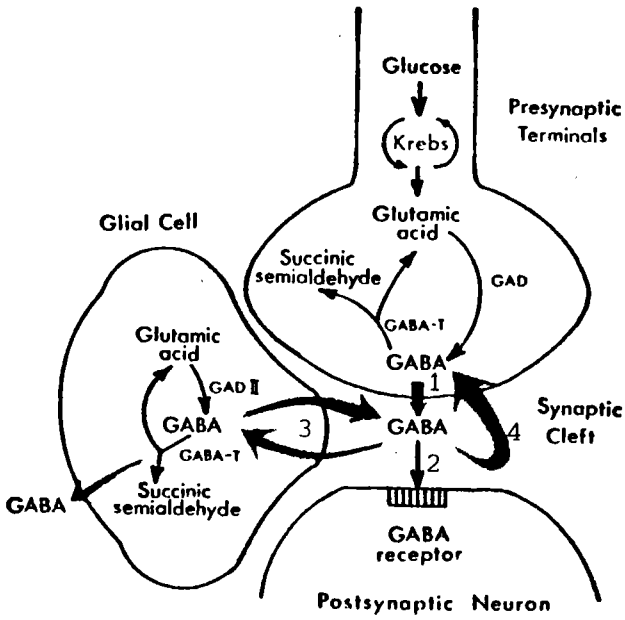


Schéma 47 (84)

- par *inhibition de SSADH* : l'inhibition de cet enzyme, nécessaire à la métabolisation du semialdéhyde succinique SSA, résultat de l'action de la GABA-T, entraînera également l'inhibition de cette dernière par suite de l'accumulation du métabolite SSA.

Nous reviendrons sur ce point lors de la discussion du mécanisme d'action de l'acide dipropylacétique (ou de son sel) dénommé aussi valproate de sodium.

La régulation du taux de GABA n'est pas uniquement dépendante des considérations précédentes basées sur son métabolisme. Le schéma 48 met en évidence l'intervention d'autres facteurs :



1. libération du GABA dans la fente synaptique
2. interaction avec le récepteur
3. capture ou libération du GABA par les cellules gliales
4. capture par les neurones presynaptiques

Schéma 48 : processus biochimiques régulant la transmission du GABA dans le cerveau.

- les cellules gliales ont également la possibilité de libérer du GABA* et leur apport rend compte d'environ 50 % du GABA cérébral (voie 3).

---

* On notera que ce schéma fait intervenir une glutamate décarboxylase GAD II qui selon les uns[86] serait voisine mais différente de GAD, alors que pour d'autres[85] cette différence ne serait que le résultat d'un artéfact.

- Dans le domaine de la régulation, intervient le phénomène de *"capture de GABA"* qui se manifeste à la fois au niveau des cellules gliales (voie 3) et au niveau de certains neurones inhibiteurs qui possèdent un mécanisme efficace de recapture du médiateur (voie 4) qu'ils libèrent eux-mêmes par la voie 1.

De façon très sélective, on dispose d'une gamme d'agents jouant le rôle *d'inhibiteur de capture du GABA dans les cellules gliales et d'agents effectuant la même action au niveau des neurones.* Cette sélectivité prouve la différence de mécanisme dans l'un et l'autre cas.

En résumé, les principaux niveaux auxquels les agents chimiques peuvent agir sur le processus de régulation du GABA cérébral sont donc les suivants :

- anabolisme (action sur GAD)
- catabolisme (action sur le GABA-T et sur la SSADH)
- cellules gliales (action sur le GABA-T et sur la SSADH)
- phénomène de recapture du GABA (action des inhibiteurs de recapture)

En ce qui concerne plus précisément l'acide dipropylacétique, son action se situe au niveau du catabolisme.

VI_{2-2} - MÉCANISME DE L'ACTION ANTICONVULSIVANTE DE L'ACIDE DIPROPYLACÉTIQUE (DPA)

Le mécanisme de l'action anticonvulsivante du DPA a été particulièrement étudié par le Professeur P. MANDEL et son équipe [87-90].

En utilisant comme modèle expérimental de crises épileptiques les crises audiogènes provoquées par un stimulus acoustique chez des souris génétiquement sensibles, MANDEL, et ses collaborateurs ont montré que le DPA était un inhibiteur compétitif de la GABA-T.

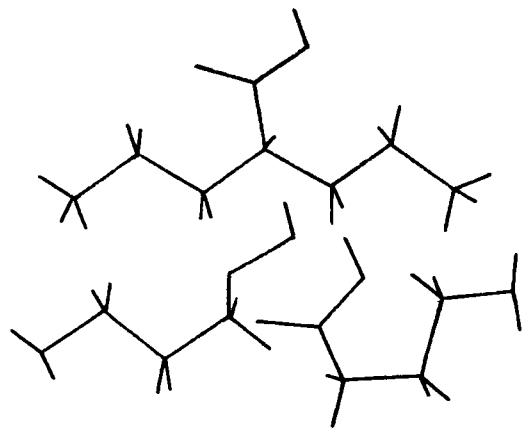
A cet effet les réactions de la souris à un stimulus acoustisque ont été testées à des temps variables après injection IM de DPA à des doses de 200, 300 et 400 mg/kg.

La figure a illustre la protection assurée par l'injection de DPA contre la crise audiogène, protection variable selon la concentration en DPA. La figure b démontre le comportement d'inhibiteur compétitif du DPA vis-à-vis de la GABA-T. La figure c illustre le parallélisme entre la protection assurée par le DPA (à la dose de 400 mg/kg) et l'élévation du taux de GABA cérébral.

D'après les auteurs cités, il a été démontré[87] que l'augmentation de GABA résulte bien de l'inhibition de la GABA-T et non de celle de la SSADH.

Notons que de façon contradictoire, des études plus récentes[83,85,91] envisagent une action du DPA (valproate de sodium) préférentiellement comme inhibiteur de la SSADH.

L'analogie structurale entre le DPA (1 mole) et le GABA (2 moles) serait, d'après P. MANDEL[89] à l'origine de l'action inhibitrice du DPA pour le site actif de la GABA-T.



On notera toutefois le caractère assez artificiel de cette analogie structurale impliquant deux moles de GABA pour une mole de DPA. Cette analogie est basée *uniquement sur une représentation selon DREIDING*, mais les chaînes aliphatiques peuvent adopter en fait les configurations les plus variées et on n'a aucune indication sur le mode de vérouillage du substrat au niveau du site actif de l'enzyme.

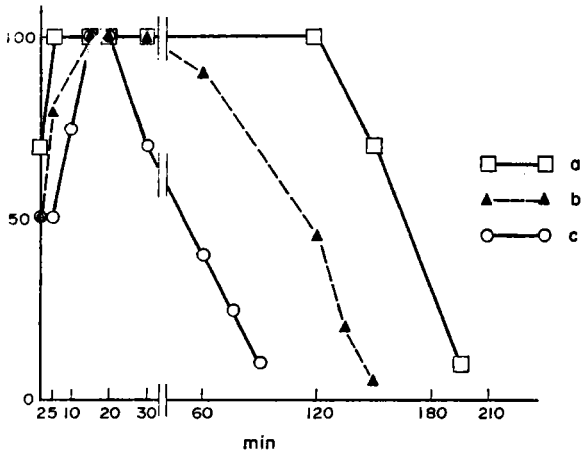


fig. a (89)

Cinétique de la protection contre les crises audiogènes après injection de n DPA

a) 400 mg/kg ; b) 300 mg/kg

c) 200 mg/kg

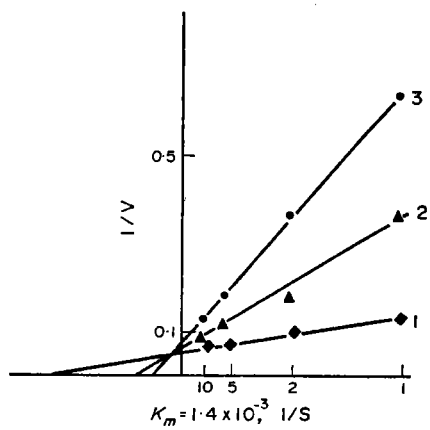


fig. b (89)

Compétition GABA-n DPA vis-à-vis de la GABA-T 1/v = f(1/s)

1) sans DPA

2) 5×10^{-3} Mol. DPA

3) 10^{-5} Mol. DPA

s = concentration GABA en mM

v = unités fluorométriques arbitraires

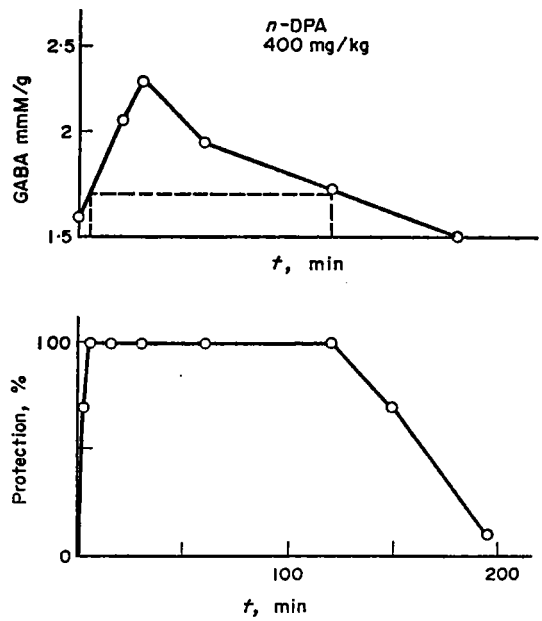


fig. c (89)

Relation entre le taux de GABA cérébral et la protection contre la crise audiogène après traitement au n DPA.

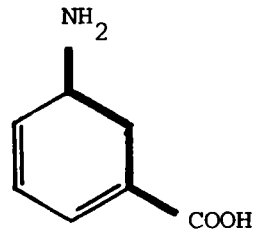
VI_3 - DÉVELOPPEMENT DES RECHERCHES VERS LA SYNTHÈSE DE SUBSTANCES MIMÉTIQUES DU GABA

A la suite de la découverte du DPA et de son action anticonvulsivante, on s'est lancé à la recherche d'autres substances mimétiques du GABA pouvant jouer un rôle à l'un ou l'autre des niveaux intervenant dans son processus de régulation (schéma 48).

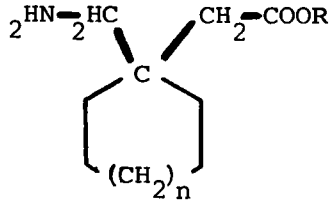
L'examen de la bibliographie nous a conduit à retenir principalement deux catégories de substances, en nous basant sur des analogies structurales.

1°) *Amino-acides "analogues structuraux" du GABA*

Il s'agit essentiellement d'amino-acides cycliques (ou de leurs esters ou de leurs amides).



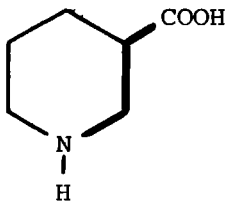
"gabaculine"[92] dont l'injection intraventriculaire élève le taux de GABA cérébral chez la souris pendant une longue période et protège des convulsions induites par la thiosemicarbazide.
Elle agit comme inhibiteur de la GABA-T.



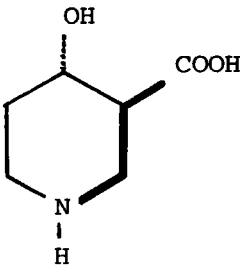
les aminoacides cycliques de ce type (R=H), ou leurs esters (R=alcoyles), ont fait l'objet de brevets[93,94] et ont été testés comme agents potentiels antipyrétiques[93] narcotiques[93] et anticonvulsivants.

La fonction amine peut elle-même être partie inhérente du cycle : c'est le cas de l'acide pipéridine-3 carboxylique (acide nipécotique) et de son dérivé (±) trans hydroxylé en -4, de l'acide tétrahydro-1,2,5,6 pyridine-3 carboxylique (guvacine).

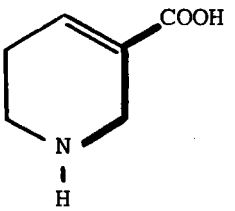
Tous se sont montrés des inhibiteurs de l'utilisation du GABA in vitro[95]. Ce sont des inhibiteurs de recaptage au niveau des neurones[83,85].



acide nipécotique

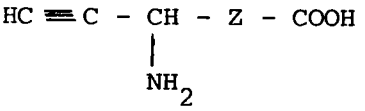


acide hydroxy-4 nipécotique

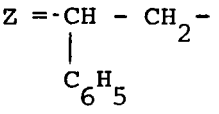


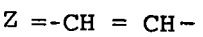
guvacine

Il convient d'ajouter à ces amino acides cycliques la série des amino acides acétyléniques (leurs amides et leurs esters) [96,a,b] de structure générale,



avec $Z = -(CH_2)_n -$ $n = 1,2,3$





Ils sont inhibiteurs de la GABA-T.

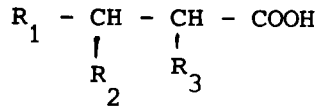
Ces amino-acides donnent une protection complète contre la crise audiogène chez la souris pendant 16 heures à des doses de 50 à 200 mg/kg [96b].

Il faut toutefois remarquer que la présence de la fonction aminée n'est pas indispensable à l'action anticonvulsivante. Nous n'en voulons pour preuve que l'action du DPA et ceci nous conduit à la deuxième catégorie des acides étudiés.

2°) *Acides gras ramifiés analogues structuraux du GABA*

Indépendamment des études complémentaires menées sur le DPA[97] et ses amides substitués[98], il s'agit essentiellement des acides diméthyl-2,2 valérique, méthyl-2 éthyl-2 caproïque étudiés par MANDEL et coll.[99]. Ces auteurs ont montré l'action inhibitrice compétitive de ces acides vis-à-vis de la GABA-T et que leur injection I P protège des crises audiogènes de la souris avec une augmentation de 15 % du taux du GABA cérébral.

La gamme de ces acides ramifiés a été largement étendue aux acides de structure générale.



Cette étude[100], portant sur plus de 50 molécules, a montré que l'activité anticonvulsivante est en général améliorée, tant en intensité qu'en durée, par *l'allongement de la chaîne*. (Tableau XV).

De plus la durée d'action des acides dialcoylalcanoïques est augmentée lorsque le nombre de C entre la ramification et le carboxyle permet une β oxydation en DPA, ou en acide dipropyl propionique.

Afin de tenter de relier conformation et activité pharmacologique une étude systématique de la conformation des acides dialcoyl alcanoïques *à l'état solide* a été entreprise par diffraction aux rayons X.

Les premiers résultats concernent les diéthyl et dipropyl propionamides. Ils montrent que contrairement aux dérivés du DPA, les deux groupements alcoyles ne sont pas orientés symétriquement par rapport au plan du groupement amide. Toutefois, la conformation d'une partie de la molécule peut être comparée à celles des dérivés du DPA[101].

On remarquera que ces études sont menées sur la conformation des molécules à *l'état solide* et leurs conclusions ne sont pas nécessairement exploitables dans les conditions biologiques in vivo.

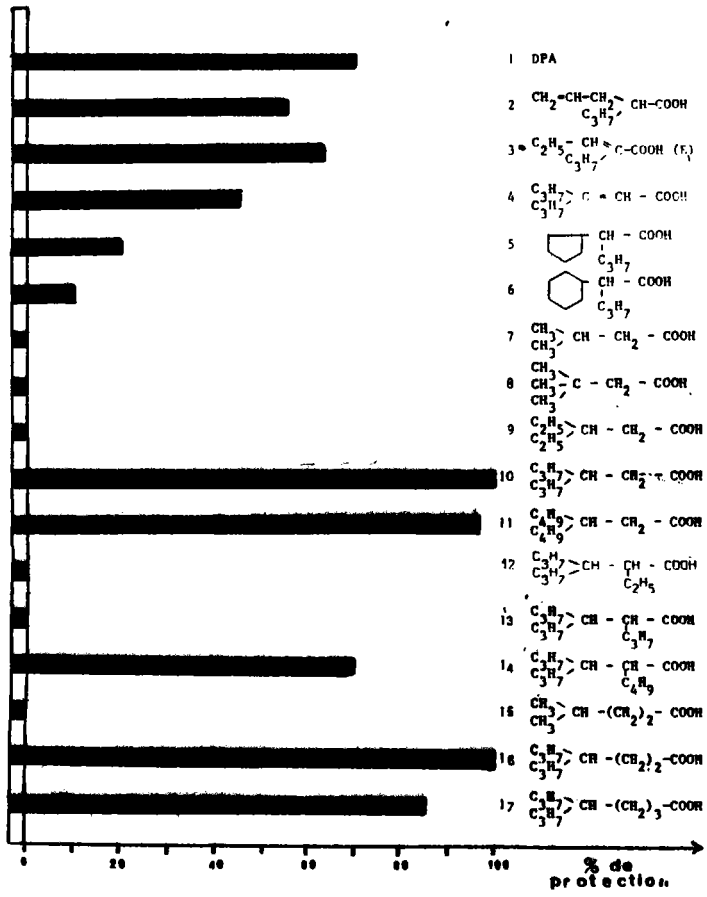
Enfin les propriétés d'acides encore plus ramifiés ont été étudiées. C'est le cas de l'acide tétraméthyl-2,2,4,4 pentanoïque[102] et de l'acide tripropylacétique et de ses dérivés[103]. L'amide aussi bien que l'acide ont montré, dans ce dernier cas, des propriétés anticonvulsivantes.

TABLEAU XV[100]

A C I D E S

Activité anticardiazolique à 0,9 mM/Kg

(cardiazole 15 mn après l'injection I.P. d'acide)



On constate d'après cette étude bibliographique que si les aminoacides cycliques ont été étudiés (page 117), il n'existe que deux exemples d'acides cycloalcoyl acétiques (Tableau XV) d'ailleurs particulièrement peu actifs. Il était donc intéressant d'envisager le cas des acides méthyl-2 cycloalcoyl acétiques décrits dans le chapitre V de cette étude.

On pouvait espérer conjuguer à la fois les effets de la structure cyclique (présente dans les aminoacides cycliques reconnus actifs[93,94]) et l'augmentation bénéfique de la ramification et de l'allongement de la chaîne (ex. 10, 11 du Tableau XV). (Schéma 49).

Nous avons testé essentiellement les amides, leur activité étant généralement reconnue supérieure à celle des acides correspondants[82].

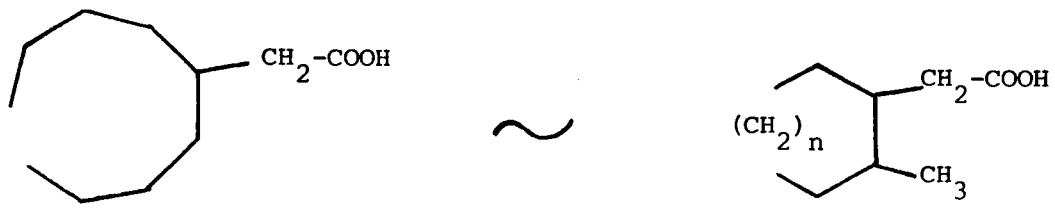


Schéma 49

VI_4 - RÉSULTATS PHARMACOLOGIQUES

Les essais ont porté sur les carboxy-1 thiéno/c/cyclènes et sur les acides 39 et 63 d'une part, sur les acides issus de la HDS des carboxy-1 thiéno/c/cyclènes d'autres part.

Les résultats sont rassemblés dans les Tableaux respectifs XVI et XVII ci-dessous.

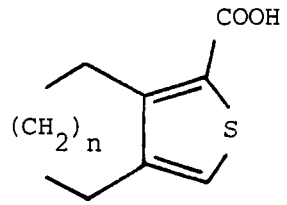
1°) *Résultats de l'étude pharmacologique portant sur les composés thiophéniques -3,4 disubstitués.*

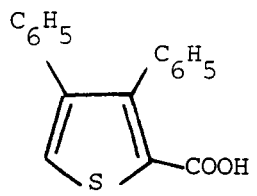
Tableau XVI page 122

CONCLUSION

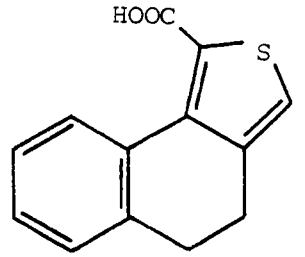
Si l'acide 51 présente une légère action sur la crise électrique et l'acide 60 une légère action analgésique, d'une façon générale ces acides carboxy-1 thiophéniques disubstitués en -3,4 ne possèdent aucun effet anticonvulsivant, anti-anoxique, anti-inflammatoire et antalgique notable.

tableau : XVI *





39



63

N°	n	Toxicité % de mortalité (500)	% d'échecs		Action anticonvulsivante		Action antalgique bataille électrique (100)	Action analgésique test de COLLIER (100)	Action antiinflammatoire		Anoxie en bocaux (200)
			Rota-Rod (500)	Traction (500)	crise cardiazolique (250)	crise électrique (600)			test de SOFIA (50)	test de JANSSEN (50)	
42	2	10	10(a)	10(a)	0 (d)	0 (e)	25(a)(f)	13(a)(g)	0	-	-
48	3	10	40(b)	40(b)	0 (d)	0 (e)	30(c)(f)	16(a)(g)	0	-	-
51	4	0	0	0	0	50(b)	21(a)(g)	0	-	17(a)	11(a)
54	6	0	0	0	10(a)	20(a)	-	-	-	-	31(b)
57	7	0	0	0	0	10(a)	27(a)	0	-	17(a)	0
60	8	0	0	0	0	0	0	52(b)	-	0	0
63		0	0	0	10(a)	0	-	-	-	-	29(b)
39		0	0	0	20(a)	0	-	-	-	-	44(b)

(a) résultats non significatifs

(b) résultats significatifs

(c) résultats peu significatifs

(d) produits étudiés à 200 mg/kg

(e) produits étudiés à 400 mg/kg

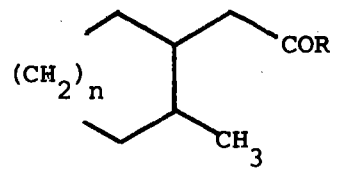
(f) produits étudiés à 150 mg/kg

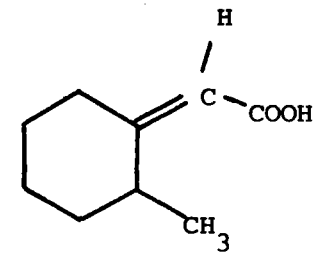
(g) produits étudiés à 50 mg/kg

* les chiffres indiqués ( ) correspondent aux doses utilisées en mg/kg.

2°) *Résultats de l'étude pharmacologique portant sur les acides méthyl-2 cycloalcoyl acétiques.*

Tableau XVII





69

N°	Nature des produits	Crise maximale au pentétrazole DE 50 % ; mg/kg (Intervalle de confiance)	Crise maximale à l'acide mercaptopropionique DE 50 % ; mg/kg (Intervalle de confiance)
69		résultats en cours	résultats en cours
68	n=2 R=OH	"	"
71	n=2 R=NH_2	"	"
74	n=3 R=-NH_2	161 (120-204)	90
77	n=4 R=-NH_2	106 (90-128)	73 (50-95)
80	n=6 R=-NH_2	123 (86-178)	80
83	n=7 R=-NH_2	inactif à 400	57 (40-101)
86	n=8 R=-NH_2	315	180
	DPA	198 (185-211)	145 (116-183)
	DPA-NH_2	62	37

DPA : acide dipropylacétique

DE 50 % : dose efficace

DPA-NH_2 : dipropylacétamide

CONCLUSION

Les résultats démontrent que les produits étudiés possèdent une activité anticonvulsivante. Notons que le composé 83, qui n'est pas actif sur le test au pentétrazole, manifeste une bonne activité sur celui de l'acide mercaptopropionique. Cependant, si l'action anticonvulsivante de ces amides cycloalcanoïques est supérieure à celle du DPA elle demeure nettement inférieure à celle du dipropylacétamide. Comme par ailleurs la méthode d'obtention des termes les plus élevés de cette série ($3 \leqslant n \leqslant 8$) est plus complexe que celle de la molécule de référence, il ne semble pas opportun de développer la synthèse et l'étude pharmacologique des alcoyl-2 cycloalcoylacétamides. Enfin l'interférence avec les études en cours ne nous permet pas de préjuger de l'activité des dérivés cyclohexaniques.

ANNEXE

Description des tests pharmacologiques utilisés

Protocole général :

Tous les produits ont été administrés par voie orale* en suspension huileuse. Nous avons utilisé des animaux E.O.P.S. (exempt de germes pathogènes spécifiques à l'espèce), souris SWISS de souche OF1 et rats SPRAGUE DAWLEY de souche OFA du Centre d'Elevage des Oncins. Dans tous les tests, les animaux sont préalablement mis à jeun.

1. *Toxicité aiglie, tests de la traction et du Rota-Rod*

Les molécules sont administrées à la dose de 500 mg/kg à des lots de 10 souris que l'on garde en observation pendant 7 jours avant de déterminer la toxicité. Sur les mêmes animaux et 45 minutes après l'administration du produit, on pratique les tests de la traction et du Rota-Rod afin de déceler une éventuelle atteinte neuro-musculaire.

a) *Test de la traction* (104)

Il indique la présence d'une incoordination motrice dûe à une tranquillisation un effet myorelaxant ou hypnotique.

Exposé de la technique

Cette méthode consiste à suspendre des souris par les pattes antérieures à un fil métallique tendu horizontalement. Tout animal qui ne parvient pas à effectuer un rétablissement amenant au moins une des pattes postérieures à toucher le fil est considéré comme soumis à une action sédative ou myorelaxante.

L'essai est jugé positif s'il y a rétablissement et négatif s'il n'y a pas de rétablissement en 5 secondes.

On calcule le pourcentage d'inhibition dans chaque lot traité par rapport au lot témoin.

b) *Rota-Rod*

Ce test (105) est utilisé en vue d'apprécier l'aptitude des animaux à coordonner leurs mouvements. Il met en oeuvre un cylindre de bois, d'un diamètre de 4,8 cm qui tourne à une vitesse de 4 tours/mn. Le test est pratiqué sur des souris mâles pesant 20 à 22g. Les animaux sont placés sur l'appareil à différents temps après l'administration des produits. On note le pourcentage de souris qui perdent leur réflexe d'équilibration, c'est-à-dire qui deviennent incapables de se maintenir sur le cyclindre pendant deux minutes.

* sauf pour l'anoxie en bocaux.

2. *Action anticonvulsivante*

La technique adoptée permet de tester un produit supposé anticonvulsivant, vis-à-vis d'une crise épileptique "artificielle" créée chez l'animal, soit par l'injection intra-péritonéale d'une dose adéquate de pentétrazole (cardiazole) ou d'acide mercaptopropionique, soit par le contact avec un courant électrique.

a) *Crise cardiazolique*

Des lots de 10 souris ont reçu les produits à la dose de 200 mg/kg (ou 250 mg/kg) entre 15 et 30 minutes avant l'injection par voie intrapéritonéale d'une dose de 125 mg/kg de pentétrazole. Après 3 heures, on note le pourcentage d'animaux survivants.

b) *Crise électrique* (ou électrochoc maximal)

Le test est réalisé sur les lots de 10 souris mâles, à jeun depuis 17 heures. Les crises maximales tonico-cloniques sont provoquées, chez la souris, par un courant alternatif de 60 volts appliqué, pendant 0,4 seconde, par des électrodes auriculaires.

Le critère choisi est la suppression de l'hyperextension tonique des pattes postérieures survenant immédiatement après le passage du courant. Les produits ont été administrés à la dose de 400 ou 600 mg/kg.

c) *Crise à l'acide mercaptopropionique*

Ce test d'activité anti-convulsivante est effectué sur des lots de 10 souris femelles pesant 20 à 22g et recevant les traitements par voie orale 30 minutes avant l'injection intra-péritonéale d'acide mercaptopropionique à la dose de 70 mg/kg, en solution dans le labrafil. Les animaux sont observés pendant 30 minutes et on note le pourcentage de crises toniques.

3. *Action anxiolytique*

Test de la bataille électrique : le test est pratiqué selon la méthode de TEDESHI [106] 30 minutes après l'administration du produit aux doses de 100, 150 ou 200 mg/kg.

Deux souris sont placées dans une enceinte et soumises à un stimulus électrique qui provoque une position de combat. Les couples sont sélectionnés la veille de l'expérience. Le lendemain on effectue le test après l'administration du produit dans les mêmes conditions de stimulation (5 stimulations par seconde d'une durée de 0,1 seconde). On note le nombre de fois où les animaux se mettent en position de combat pendant trois minutes. Les résultats sont donnés sous forme de pourcentage de diminution du nombre de combats chez les animaux traités par rapport aux animaux témoins.

4. *Action antalgique*

Test de COLLIER[107] : Ce test est pratiqué sur des lots de 12 souris femelles 15 minutes après l'administration du produit à la dose de 50 ou de 100mg/kg. Chaque souris reçoit une injection intrapéritonéale d'acétylcholine (5 mg/kg en solution dans le sérum physiologique). Puis on compte le nombre d'étirements provoqués par l'acétylcholine entre la 25ème et la 120ème seconde suivant l'injection. Les résultats sont exprimés en pourcentage de diminution du nombre des étirements chez les animaux traités par rapport aux animaux témoins.

N.B.: Dans le cas du test de KOSTER[108], l'acide acétique remplace l'acétylcholine.

5. *Action anti-inflammatoire*

Test de SOFIA[109] : Il est réalisé sur des lots de 7 à 10 rats une heure après l'administration de la drogue. Chaque rat reçoit une injection de Mycobactérium (0,05 ml d'une solution à 0,5 % dans l'huile protol) dans le coussinet plantaire des pattes postérieures. Un lot de 7 à 10 animaux témoins reçoit le même volume de la solution de Mycobactérium. Les mesures pléthysmométriques sont effectuées avant et 18 heures après l'administration de Mycobactérium. L'activité anti-inflammatoire est exprimée par le pourcentage de réduction de l'oedème chez les rats traités par rapport aux témoins.

N.B. : Dans les cas du test de JANSSEN[110], l'oedème est provoqué par de la carragénine.
Ces deux tests ont été réalisés avec des doses de 50 mg/kg.

6. *Anoxie en bocaux*[111]

Des lots de 20 souris mâles reçoivent les composés en solution dans le Labrafil par voie intrapéritonéale immédiatement avant d'être enfermées dans des bocaux. Le critère de mort est l'arrêt respiratoire. Ce test a été réalisé à la dose de 200mg/kg.

CHAPITRE VII

PARTIE EXPERIMENTALE

VII_1 - TECHNIQUES GÉNÉRALES UTILISÉES

VII_{1-1} - OBSERVATIONS PRÉLIMINAIRES

Les techniques classiques de synthèse ne sont développées que dans la mesure où nous y apportons une modification significative. Seules les méthodes présentant un caractère particulier feront l'objet de descriptions plus détaillées.

Par le terme "traitements usuels", nous désignerons l'ensemble des opérations suivantes : extraction par un solvant donné, lavage à l'eau, à la soude ou à l'acide chlorhydrique suivant le cas, séchage sur sulfate de sodium, évaporation du solvant.

VII_{1-2} - TEMPÉRATURES D'ÉBULLITION ET DE FUSION

Les températures d'ébullition ne sont pas corrigées. Les points de fusion instantanée (F inst.) sont déterminés par projection sur banc chauffant KOFFLER ; celui-ci étant préalablement étalonné.

Dans les autres cas, on utilise la platine chauffante de KOFFLER sous binoculaire.

VII_{1-3} - ANALYSES CENTÉSIMALES

Elles ont été effectuées, soit au laboratoire sur l'appareil CHN d'Hewlett-Packard, soit au Centre de Recherche LABAZ à BRUXELLES.

Dans le cas de produits très volatils , elles ont été faites par les soins du Service central de microanalyse du CNRS. Les résultats analytiques, constantes physiques et description des différents composés sont présentés sous forme de tableaux. (Tableaux 1 à 16).

VII 1-4 - ABRÉVIATIONS UTILISÉES

Solvants

b : benzène

e : éther de pétrole

b-e : benzène-éther de pétrole

et-aq : éthanol aqueux

me-aq : méthanol aqueux

et-ac : éthanol-acétone

Dérivé caractéristique

PhU : Phényluréthanne

VII 1-5 - TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES

La chromatographie en phase vapeur (CPV) a été utilisée de manière analytique et préparative.

- *au plan analytique*, pour déterminer le degré de pureté des composés testés en pharmacologie. Les acides /¯ méthyl-2 cycloalcoyl ¯/acétiques sont analysés sous forme d'esters méthyliques.

Nous avons utilisé un appareil INTERSMAT type 15 MD FL/1 à double colonne et double détecteur par ionisation de flamme.

- gaz vecteur : hélium
- longueur de colonne : 2 mètres
- support : chromosorb W 60-80 mesh lavé acide traité DMCS
- phase stationnaire : silicone SE 30 au taux d'imprégnation de 10 % sur le support

- *au plan préparatif*

Cette technique s'est révélée la seule efficace en ce qui concerne la séparation des diastéréoisomères de l'acide méthyl-2 cyclohexyl acétique. Nous avons utilisé un appareil du type AEROGRAPH AUTO PREP A 700 à catharomètre.

- gaz vecteur : hélium
- longueur de colonne : 2 mètres
- support : chromosorb Q 60-80 mesh
- phase stationnaire : Free Fatty Acid Phase (FFAP) au taux d'imprégnation de 15 % sur le support.

Les chromatographies sur colonne ont été conduites sur gel de silice 60 à raison de 50 g pour 1 g de produit engagé, dissous dans le minimum d'éther de pétrole. L'élution est effectuée par des mélanges de polarité croissante allant de l'éther de pétrole au benzène, à l'éther anhydre puis au méthanol.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur chromatoplaques de 0,25 mm d'épaisseur réalisées avec du "KIESELGEL 60 F - 254".

solvant d'élution : mélange de benzène-éther de pétrole ou chloroforme-éther de pétrole en proportions variables.

VII_{1-6} - DÉTERMINATIONS SPECTROSCOPIQUES

Spectres infrarouges

Ils ont été déterminés

- sur appareil BECKMAN IR 5A, en solution dans le disulfure de carbone (CS_2) ou le tétrachlorure de carbone (CCl_4) avec la concentration usuelle de 100 mg/ml (épaisseur de la cuve : 0,1 mm)
- sur appareil PERKIN-ELMER 1576 en utilisant la technique de l'enregistrement en film entre deux faces de bromure de potassium (KBr) ou en solution dans le chloroforme dans une cellule à épaisseur fixe (100 µ)
- sur appareil PERKIN-ELMER IR 457 en utilisant la technique du pastillage (KBr).

Spectres UV

Ils ont été établis sur appareil BECKMAN DBGT en solution dans l'éthanol à 95 %.

Les λ max sont données en nanomètres (nm) (les log ε correspondants sont indiqués entre parenthèses).

Spectres RMN

Ils ont été relevés

- à 60 MHZ sur appareil PERKIN-ELMER R 12 ou R 24 dans le solvant approprié (CCl_4 ou $CDCl_3$) à des concentrations voisines de 60mg/ml ; le tétraméthyl silane (TMS) étant utilisé comme référence interne.
- à 250 MHz sur appareil CAMECA du service de Monsieur le Professeur DELPUECH de l'Université de NANCY I.

Dans le cas de produits peu solubles, on ajoutera au solvant quelques gouttes de diméthylsulfoxide (DMSO).

Les déplacements chimiques ne sont pas extrapolés à dilution infinie et sont donnés en ppm.

Les abréviations suivantes ont été utilisées : (s) : singulet ; (d) : doublet ; (t) : triplet ; (q) : quartet ; (st) : sextuplet ; (m) : multiplet ; (Ar) : "aromatiques".

Spectres de masse

Ils ont été réalisés avec un spectromètre de masse LKB 2091 de l'Université de NANCY I.

VII_2 - SYNTHÈSE DES HYDROXYMÉTHYLÈNE-CÉTONES

Tous les composés utilisés sont connus et préparés aisément selon [112].

VII_3 - SYNTHÈSE DE LA MÉTHYL VINYL CÉTONE β CHLORÉE

- à partir d'acétylène (37)

Additionner goutte à goutte et à froid (-5°C) le chlorure d'acétyle (1 mole) au chlorure d'aluminium (1,1 mole) en suspension dans 300 à 400 ml de CCl_4; ceci pour former le complexe $AlCl_3$-CH_3COCl. Ensuite, faire passer pendant 6 à 7 heures (entre 0 et 5°C) un courant d'acétylène. Décomposer la solution sur glace, extraire la phase aqueuse au dichlorométhane, laver la phase organique à l'eau. Chasser le solvant. Après distillation, on obtient 30 % de méthyl vinyl cétone β chlorée (E_{24} : 40-41°)

- à partir du chlorure de vinyle (41c,42)

Additionner goutte à goutte et à froid (-5°C) le chlorure d'acétyle (1 mole) au chlorure d'aluminium (1,1 mole) en suspension dans 300 ml de CCl_4. Laisser revenir le mélange à la température ambiante puis faire passer pendant 6 à 7 h un courant de chlorure de vinyle.

Traiter ensuite la méthyl β,β dichloroéthyl cétone intermédiaire, à reflux pendant 4 à 5 heures par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. Après les "traitements usuels", nous accédons au composé attendu.

Les essais effectués dans différents solvants (CH_2Cl_2,CCl_4,$CHCl_3$) ont conduit dans tous les cas à des rendements de l'ordre de 70 %.

VII_4 - SYNTHÈSE D'ALCOYL VINYL CÉTONES β CHLORÉES À PARTIR D'HYDROXYMÉTHYLÈNE-CÉTONES

Le mode opératoire étant général, nous décrivons à titre d'exemple la préparation de la tertiobutyl vinyl cétone β chlorée.

A une solution d'hydroxyméthylène-cétone (0,11 mole) et de diméthylaniline (0,14 mole) dans 100 ml de chloroforme, ajouter goutte à goutte (à -10°C) le chlorure de thionyle (0,17 mole) en solution dans 50 ml de chloroforme.

Laisser revenir à la température ambiante, puis porter 15 mn à reflux. Refroidir, puis verser sur un mélange eau + glace + HCl. Extraire au chloroforme, laver au carbonate puis à l'eau. Chasser le solvant. Le liquide résiduel, distillé (E_{30} : 78°) fournit 7,75 g de tertiobutyl vinyl cétone β chlorée (Rdt = 53 %).

VII_5 - CONDENSATION DES ALCOYL VINYL CÉTONES β CHLORÉES AVEC LE SULFURE DISODIQUE (Na_2S) ET LE BROMACÉTATE D'ÉTHYLE ($BrCH_2CO_2C_2H_5$)

En présence de quelques gouttes d'une base faible (pyridine ou triéthylamine), mettre Na_2S, $9H_2O$ (0,15 mole) en solution dans 100 ml de diméthylformamide (DMF). Ajouter sous vive agitation la cétone β chlorée (0,1 mole) dissoute dans deux fois son volume de DMF. La réaction étant exothermique, agiter pendant une heure en laissant le milieu réactionnel revenir à température ambiante. Additionner alors goutte à goutte le bromacétate d'éthyle (0,11 mole) dissous dans deux fois son volume de DMF. Cycliser avec NaOMe (0,15 mole). Après "traitements usuels", on accède aux dérivés thiophéniques (Rdt = 25 %).

VII_6 - CONDENSATION DES ALCOYL VINYL CÉTONES β CHLORÉES AVEC L'ESTER THIOGLYCOLIQUE ($HSCH_2CO_2CH_3$)

Mettre la cétone chlorée (0,1 mole) en solution dans 100 ml de diméthylsulfoxyde (DMSO). Ajouter sous agitation quelques gouttes de pyridine puis, une heure après, 0,11 mole d'ester thioglycolique. Cycliser avec NaOMe (0,15 mole). Après "traitements usuels", nous obtenons les dérivés thiophéniques avec des rendements de l'ordre de 25 à 30 %.

VII_7 - SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS THIOPHÉNIQUES SELON FIESSELMANN[24]

Le mode opératoire étant général, nous décrivons à titre d'exemple la condensation de l'hydroxyméthylène-2 cyclohexanone avec le thioglycolate de méthyle.

A 12,6g d'hydroxyméthylène-2 cyclohexanone (0,1 mole) additionner 21,2 g de thioglycolate de méthyle (0,2 mole) et quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré. Porter le mélange pendant 5 minutes à 80°C. Eliminer l'eau formée par distillation azéotropique eau-benzène.

A 13,5 g de méthylate de sodium (0,25 mole) en suspension dans 30 ml de méthanol anhydre, ajouter goutte à goutte la /di(carbométhoxy-méthyl mercapto)/ méthyl-2 cyclohexanone brute.

Achever la cyclisation en portant le tout à reflux pendant 15 minutes.

Décomposer ensuite la solution sur glace. Extraire la phase aqueuse à l'éther. Chasser le solvant. Le liquide résiduel, distillé /E_2=116°/ fournit 11,7 g de méthoxycarbonyl-1, tétrahydro-4,5,6,7 cyclohexa/c/thiophène (Rdt = 60%).

VII$_8$ - SAPONIFICATION DES ESTERS

Cette réaction est faite suivant les conditions habituelles.

- préparer un mélange eau-alcool (50-50)
- additionner la soude (excès de 10 % par rapport à l'ester engagé) et reflux pendant 1 heure
- filtrer et acidifier par HCl dilué à 20 %. L'acide attendu précipite avec des rendements de l'ordre de 85 à 93 %.

VII$_9$ - MÉTHODE GÉNÉRALE DE DÉCARBOXYLATION DES ACIDES

Dissoudre 3 g d'acide dans le minimum de quinoléïne, en présence de bronze de cuivre (20 mg). Maintenir le reflux pendant 1 h 30 ; le bronze de cuivre disparaît rapidement.

Après refroidissement de la solution, reprendre par le chloroforme et épuiser la solution trois fois par HCl 50 % pour éliminer la quinoléïne. Après les "traitements usuels" on isole le composé hétérocyclique avec des rendements variables de 60 à 85 %.

VII$_{10}$ - PRÉPARATION DES DÉRIVÉS DU TÉTRAHYDRO-4,5,6,7 BENZO[c]THIOPHÈNE; COMPOSÉS 44, 45, 46.

VII$_{10-1}$ - ACÉTYL-1 TÉTRAHYDRO-4,5,6,7 BENZO[c]THIOPHÈNE 44

Verser le mélange de chlorure d'acétyle (0,11 mole) et de dérivé thiophénique 43 (0,1 mole) dans un ballon contenant 100 ml de CH_2Cl_2, puis ajouter goutte à goutte $SnCl_4$ (0,15 mole); le tout étant refroidi dans le mélange glace + sel. Laisser ensuite une heure sous agitation à froid, la solution prend une couleur rouge foncé. Après "traitements usuels", distiller le liquide résiduel.

VII$_{10-2}$ - ETHYL-1 TÉTRAHYDRO-4,5,6,7 BENZO[c]THIOPHÈNE 45

Dans un tricol de 250 ml, introduire le composé 44 (0,0125 mole), l'hydrate d'hydrazine à 98 % (0,06 mole), la potasse (0,05 mole) et 100 ml de diéthylène glycol. Porter le tout à reflux (130°) pendant 2 h, puis chasser l'eau formée; la température montant ainsi à 200°. Maintenir cette température pendant 3 heures. Laisser refroidir puis verser le tout dans un mélange eau + HCl. Après "traitements usuels", distiller le liquide résiduel.

VII$_{10-3}$ - DINITRO-1,3 TÉTRAHYDRO-4,5,6,7 BENZO[c]THIOPHÈNE 46

Verser l'acide sulfurique concentré (0,011 mole) et le composé thiophénique 43 (0,01 mole) dans un ballon de 100 ml refroidi à -15°C par un mélange glace + sel. Ajouter goutte à goutte l'acide nitrique fumant (0,011 mole). Laisser ensuite sous agitation à froid pendant une période de 1 heure. Après "traitements usuels", recristalliser le composé 46 obtenu.

VII$_{11}$ - PRÉPARATION DES COMPOSÉS DE FORMULE GÉNÉRALE $R\text{-}CO\text{-}CH{=}CH\text{-}X\text{-}CH_2\text{-}CO_2C_2H_5$

VII$_{11-1}$ - PHÉNYL /¯ÉTHOXY CARBONYL MÉTHYL MERCAPTO_7 VINYL CÉTONE 9B + 10B /¯R=C_6H_5, X=S_7 CIS ET TRANS.

Le mode opératoire est celui utilisé par HAUPTMANN[26] (cf page 36). L'isomère cis 9b a été isolé. Rdt = 30 %.

- cristaux jaune clair (b-e) F° 65°C (64,5°)[26a]

			C	H
- analyse :	$C_{13}H_{14}O_3S$	% cal	62,38	5,60
	250,06	tr	62,34	5,39

VII$_{11-2}$ - COMPOSÉS 11B + 12B /¯R=-CH_3, X=SE_7 MÉTHYL /¯ÉTHOXYCARBONYL MÉTHYL SÉLÉNO_7VINYL CÉTONE CIS ET TRANS.

Préparation de Na_2Se (cf 16)

Dissoudre 11,2g de soude en pastille (0,28 mole) dans 50 ml d'eau. Ajouter ensuite sous vive agitation 14,2g de rongalite (0,12 mole) (en une seule fois) puis 7,9g de sélénium (0,1 At-g). Après 1/2 heure d'agitation, le séléniure de sodium précipite sous la forme d'une poudre incolore. Après filtration sur buchner, il est prêt à l'emploi. Opérer rapidement car celui-ci est instable à l'air.

Condensation de la méthyl vinyl cétone β chlorée avec Na_2Se et $Br\text{-}CH_2\text{-}CO_2C_2H_5$.

Mettre Na_2Se (0,15 mole) en suspension dans 100 ml de DMF. Ajouter sous vive agitation la cétone β chlorée (0,1 mole) dissoute dans deux fois son volume de DMF. Agiter pendant une heure. Additionner ensuite goutte à goutte le bromacétate d'éthyle (0,11 mole) dissous dans deux fois son volume de DMF. Décomposer dans l'eau. Après "traitements usuels" et distillation, on obtient le mélange des composés 11b et 12b (Rdt = 60 %).

VII$_{11-3}$ - PRÉPARATION DE L'ÉTHOXYCARBONYL-2 MÉTHYL-3 SÉLÉNOPHÈNE 13

Ajouter goutte à goutte le mélange des composés 11b et 12b à 0,1 mole d'éthylate de sodium en suspension dans 50 ml d'éthanol anhydre. La réaction est très exothermique. Achever la cyclisation en portant le tout à reflux pendant 15 minutes. Décomposer la solution sur glace. Après "traitements usuels", le liquide résiduel distillé fournit l'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 sélénophène 13 [E_3 = 140°-142°] (Rdt = 30 %).

		C	H
- analyse : $C_8H_{10}O_2Se$	%cal	44,25	4,61
	tr	44,99	4,44

VII$_{11-4}$ - COMPOSÉS 14B + 15B [R=-CH_3, X=Te] MÉTHYL [ÉTHOXYCARBONYL MÉTHYL TELLURO] VINYL CÉTONE CIS ET TRANS.

Dans un erlenmeyer refroidi à -50°C (bain d'acétone additionné de carboglace), verser 100 ml d'ammoniac liquide anhydre. Opérer sous lent courant d'azote. Dissoudre dans l'ammoniac en ajoutant par petits fragments, 2,4g de sodium (0,1 At-g + excès de 10 %), puis additionner par petites quantités 6,3 g de tellure (0,05 At-g). Après évaporation de l'ammoniac (12 heures), on obtient un résidu sec et pulvérulent de tellurure de sodium.

Ajouter 100 ml de DMF pur et refroidir le tout à -15°C. Additionner sous vive agitation, la méthyl vinyl cétone β chlorée (0,05 mole) et laisser réagir une heure. Ajouter alors le bromacétate d'éthyle (0,1 mole) et poursuivre l'agitation 1 heure et demie. Décomposer sur glace et acétate de sodium, filtrer le tellure et les résidus que l'on lave à l'éther. Après "traitements usuels" et distillation, on obtient les composés 14b et 15b.

Rappelons (cf p. 41) qu'au sein du mélange, nous avons identifié le composé 16 :

$(CH_3CO-CH=CH)_2-Te$

		C	H	
$C_8H_{10}O_2Te$	%cal	36,14	3,76	cristaux vert clair (b-e)
265,61	tr	36,11	3,61	F° : 189°C

VII_{12} - HYDRODÉSULFURATION DES DÉRIVÉS THIOPHÉNIQUES.

VII_{12-1} - PRÉPARATION DU NICKEL DE RANEY

Il a été préparé selon la méthode de CALAS[113]. Additionner 100g d'alliage de RANEY par petites portions à une solution de soude (200g/litre), en maintenant une température constante de 75° environ.(Opérer sous hotte à cause du danger présenté par les vapeurs qui se dégagent).

Puis décanter la phase surnageante dans le ballon et laver une vingtaine de fois le solide jusqu'à neutralisation de la phase aqueuse. Le nickel de RANEY est alors prêt à l'emploi ; il peut être conservé quelques semaines (sous l'eau distillée).

Remarque

Les conditions expérimentales décrites ci-après ne sont pas reproductibles avec précision ; en effet, elles dépendent du degré d'activité du nickel et du poids de nickel utilisé (difficile à préciser puisqu'il est en solution).

VII_{12-2} -TRAITEMENT DES ESTERS THIOPHÉNIQUES PAR LE NICKEL DE RANEY

Dissoudre l'ester dans 25 fois son poids d'éthanol et le traiter à reflux par 10 fois son poids en nickel durant un temps variant de 4 à 12 heures. Le degré d'avancement de la réaction est suivi en prélevant des échantillons que l'on analyse par spectrographie UV.

Laisser refroidir et filtrer le nickel de RANEY. Après "traitements usuels" distiller le liquide résiduel.

VII_{12-3} -HYDRODÉSULFURATION DES COMPOSÉS 43, 44 ET 45

Appliquer le même mode opératoire que dans le cas des esters thiophéniques.

VII_{12-4} - TRAITEMENT DES ACIDES THIOPHÉNIQUES PAR LE NICKEL DE RANEY

Effectuer l'hydrodésulfuration dans une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium (PH = 11-12).

Appliquer ensuite le même mode opératoire que dans le cas des esters. Après "traitements usuels", nous accédons aux acides méthyl-2 cycloalcoyl acétiques.

VII_{13} - SYNTHÈSE DES ACIDES MÉTHYL-2 CYCLOHEXYL ACÉTIQUES 68 CIS ET TRANS

VII_{13-1} - A PARTIR DE LA RÉACTION DE WITTIG [114]

Ajouter goutte à goutte 22,4g (0,1 mole) de diéthylphosphono-acétate d'éthyle (à 20°C) à 4,8g (0,1 mole) de NaH (à 50%) en suspension dans 200 ml de diméthoxy-1,2 éthane anhydre. Agiter ensuite le mélange réactionnel pendant 1 heure à température ambiante jusqu'à ce que l'évolution gazeuse ait cessé. Puis ajouter sous agitation 11,2g (0,1 mole) de méthyl-2 cyclohexanone en maintenant la température à 30°C. Au bout de 15 minutes environ, un solide visqueux se forme. Après "traitements usuels", distillation, nous obtenons un mélange d'esters (Rdt ≃ 65 %) qui, après saponification conduit aux acides méthyl-2 cyclohexylidène acétiques 69E et 69Z (Rdt ≃ 88 %).

VII_{13-2} - A PARTIR DE LA RÉACTION DE REFORMATSKY

Amalgamer la laine de zinc avec quelques cristaux de chlorure mercurique dans une solution d'acide chlorhydrique à 5 %. Placer le zinc, lavé et séché dans un tricol contenant 400 ml de benzène anhydre et ajouter quelques grains d'iode. Additionner ensuite goutte à goutte et sous agitation le mélange de méthyl-2 cyclohexanone (0,5 mole) et de bromacétate d'éthyle (0,55 mole). La réaction démarre (apparition d'un trouble) au bout de quelques minutes (chauffer légèrement si nécessaire) et s'entretient d'elle-même.

Lorsque la réaction commence à se ralentir, chauffer jusqu'à disparition complète du zinc (entre 3 et 6 heures).

Après "traitements usuels", nous accédons ainsi à l'hydroxyester attendu. Celui-ci est deshydraté comme suit :(115)

A une solution de 20g d'hydroxyester et de 123g de pyridine refroidie par un bain de glace, additionner lentement 26,6g d'oxychlorure de phosphore. Laisser reposer le mélange pendant 8 heures à la température ambiante puis chauffer le tout pendant une heure et demie au bain marie. Après décomposition sur glace, "traitements usuels" et distillation, nous accédons au mélange des composés 69E, 69Z et 70.

La synthèse des acides méthyl-2 cyclohexyl acétiques 68 cis et trans a été réalisée au départ des acides 69E, 69Z, 70 par hydrogénation catalytique.

VII$_{13-3}$ - HYDROGÉNATION CATALYTIQUE

a) Hydrogénation des acides 69E et 69Z

Le mélange des acides 69E et 69Z, dilués dans 100 à 150 ml d'alcool à 95° est introduit dans un erlenmeyer. Après addition rapide de l'oxyde de platine (0,15g pour 0,05 mole d'acide), saturer le mélange par un courant d'hydrogène à p.atm et t° ambiante. Maintenir le dispositif sous agitation pendant 5 h. Après filtration et chasse du solvant, distiller l'acide hydrogéné.

b) Hydrogénation de l'acide 70

Nous avons été obligés d'opérer dans des conditions poussées pour hydrogéner les doubles liaisons endocycliques tétrasubstituées. Verser le mélange des acides saturés et éthyléniques, dilués dans 300 à 500 ml d'alcool à 95°, dans un autoclave d'un litre. Ajouter rapidement le charbon palladié à 15 % (1,5g pour 0,5 mole d'acide) émulsionné dans l'alcool.

Après fermeture et purge de l'autoclave, soumettre le mélange à une pression de 60 bars d'hydrogène à 60° sous agitation pendant 5 heures. Après refroidissement, remettre à pression atmosphérique et éliminer le charbon palladié par filtration sur double épaisseur de papier. Après chasse du solvant, distiller l'acide hydrogéné.

Remarque

Le mélange des acides méthyl-2 cycloalcoyl acétiques et des acides éthyléniques correspondants (composés 72, 74, 76, 78, 80, 83, 85) ont été hydrogénés dans les mêmes conditions que celles utilisées pour l'acide 70.

TABLEAU DESCRIPTIF N° 1 : *Les hydroxyméthylène - cétones*

COMPOSE	FORMULE (masse molaire)	Rdt%	Eb°/mm	F°C	Aspect $n_D^{20°}$		C%	H%	N%
23	$C_6H_8O_2$ 112,12	65		74-75	cristaux incolores (b-e)	cal.	64,27	7,19	
						tr.	63,85	6,79	
PhU	$C_{13}H_{13}O_3N$ 231,24			162	cristaux incolores (b-e)	cal.	67,52	5,67	6,06
						tr.	68,10	5,64	6,59
24	$C_7H_{10}O_2$ 126,15	80	80/16		liquide incolore 1,5105	cal.	66,64	7,99	
						tr.	66,32	7,81	
PhU	$C_{14}H_{15}O_3N$ 245,27			126	cristaux incolores (b-e)	cal.	68,55	6,16	5,71
						tr.	68,74	6,22	5,47
25	$C_8H_{12}O_2$ 140,18	71	100/16		liquide incolore 1,5097	cal.	68,54	8,63	
						tr.	68,56	8,76	
PhU	$C_{15}H_{17}O_3N$ 259,29			143	cristaux incolores (b-e)	cal.	69,48	6,61	5,40
						tr.	69,55	6,67	5,21
26	$C_9H_{14}O_2$ 154,20	70	118/16		liquide incolore 1,5157	cal.	70,10	9,15	
						tr.	69,50	9,18	
PhU	$C_{16}H_{19}O_3N$ 273,32			150	cristaux incolores (b-e)	cal.	70,31	7,01	5,13
						tr.	70,40	6,92	5,42

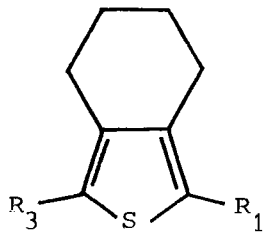
TABLEAU DESCRIPTIF N° 2 : *Les hydroxyméthylène-cétones*

COMPOSE	FORMULE (masse molaire)	Rdt%	Eb°/mm	F°C	Aspect $n_D^{20°}$		C%	H%	N%
27	$C_{11}H_{18}O_2$ 182,25	81	130/11		liquide incolore 1,5125	cal.	72,49	9,96	
						tr.	72,11	9,89	
PhV	$C_{18}H_{23}O_3N$ 301,37			247	cristaux incolores (b-e)	cal.	71,73	7,69	4,65
						tr.	72,24	7,94	4,90
28	$C_{12}H_{20}O_2$ 196,28	72	97/0,6		liquide incolore 1,5095	cal.	73,43	10,27	
						tr.	73,89	10,35	
PhV	$C_{19}H_{25}O_3N$ 315,40			124	cristaux incolores (b-e)	cal.	72,35	7,99	4,44
						tr.	72,61	7,98	4,35
29	$C_{13}H_{22}O_2$ 210,31	68	135/1		liquide incolore 1,5215	cal.	74,24	10,54	
						tr.	73,19	10,47	
PhV	$C_{20}H_{27}O_3N$ 329,42			130	cristaux incolores (b-e)	cal.	72,92	8,26	4,25
						tr.	73,51	8,36	4,16
22	$C_{15}H_{12}O_2$ 224,25	68		111	cristaux incolores (et-aq)	cal.	80,33	5,39	
						tr.	79,80	5,24	
PhV	$C_{22}H_{17}O_3N$ 343,26			248	cristaux jaune clair (b-e)	cal.	76,95	4,99	4,08
						tr.	77,26	5,14	4,31

TABLEAU DESCRIPTIF N° 3 : *Les hydroxyméthylène-cétones*

COMPOSE	FORMULE (masse molaire)	Rdt%	Eb°/mm	F°C	Aspect $n_D^{20°}$		C%	H%	N%
20	$C_6H_{10}O_2$ 114,14	80	40/16		liquide incolore 1,4790	cal.	63,13	8,83	
						tr.	62,86	8,72	
PhV	$C_{13}H_{15}O_3N$ 233,26			142	cristaux incolores (b-e)	cal.	66,93	6,48	6,01
						tr.	66,56	6,35	5,92
21	$C_7H_{12}O_2$ 128,17	45	50/36		liquide incolore 1,4609	cal.	65,59	9,44	
						tr.	65,50	9,27	
PhV	$C_{14}H_{17}O_3N$ 247,28			128,5	cristaux incolores (b-e)	cal.	67,99	6,93	5,66
						tr.	67,60	6,99	5,57
30	$C_{11}H_{10}O_2$ 174,19	74	125/2		liquide incolore 1,6355	cal.	75,84	5,79	
						tr.	76,80	5,66	
PhV	$C_{18}H_{15}O_3N$ 293,31		219,5		cristaux jaune clair (b-e)	cal.	73,70	5,15	4,78
						tr.	74,09	5,19	4,52
31	$C_{12}H_{12}O_2$ 188,22	74	170/16		liquide incolore 1,5897	cal.	76,57	6,43	
						tr.	75,90	6,34	
PhV	$C_{19}H_{17}O_3N$ 307,33			167	cristaux incolores (b-e)	cal.	74,25	5,58	4,56
						tr.	74,67	5,68	4,45

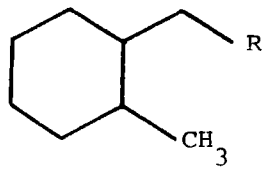
TABLEAU DESCRIPTIF N° 4 : *Synthèses réalisées aux dépens de la cyclohexanone*



R_1=-CO_2CH_3, R_3=-H	41
R_1=-COOH, R_3=-H	42
R_1=R_3=H	43
R_1=-$COCH_3$, R_3=-H	44
R_2=-C_2H_5, R_3=-H	45
R_1=R_3=-NO_2	46

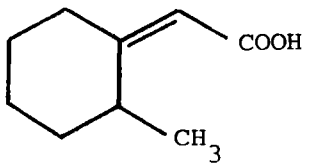
COMPOSE	FORMULE (masse molaire)	Rdt%	Eb°/mm	F°C	Aspect $n_D^{20°}$		C%	H%	N%	S%
41	$C_{10}H_{12}O_2S$ 196,27	60	116/2		huile jaune clair 1,5690	cal.	61,21	6,17		
						tr.	60,93	6,05		
42	$C_9H_{10}O_2S$ 182,24	92		204,5	cristaux incolores (b-e)	cal.	59,33	5,53		
						tr.	59,50	5,54		
43	$C_8H_{10}S$ 138,20	86	90/16		liquide incolore 1,5650	cal.	69,51	7,29		23,1
						tr.	69,22	7,24		23,0
44	$C_{10}H_{12}OS$ 180,27	70	125/4		liquide incolore 1,5863	cal.	66,65	6,71		
						tr.	66,30	6,80		
45	$C_{10}H_{14}S$ 166,28	63	95/0,8		liquide incolore 1,5452	cal.	72,26	8,49		
						tr.	72,60	8,35		
46	$C_8H_8N_2O_4S$ 228,23	56		113	cristaux rouges (et-aq)	cal.	42,10	3,53	12,27	14,0
						tr.	42,19	3,67	12,18	14,0

TABLEAU DESCRIPTIF N° 5 : *Synthèses réalisées aux dépens de la cyclohexanone*



R =-COOH 68

R =-$CONH_2$ 71

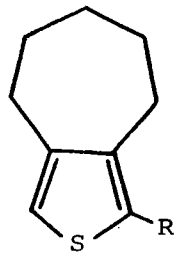


69E

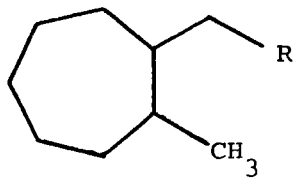
COMPOSE	FORMULE (masse molaire)	Rdt%	Eb°/mm	F°C	Aspect $n_n^{20°}$		C%	H%	N%
68	$C_9H_{16}O_2$ 156,22	67	98/0,1 135/7		liquide limpide incolore 1,4785	cal.	69,19	10,32	
						tr.	69,36	10,31	
71	$C_9H_{17}ON$ 155,23	80		166	cristaux incolores (b-e)	cal.	69,63	11,04	9,02
						tr.	69,63	10,75	9,07
69E	$C_9H_{14}O_2$ 154,20	88		71	cristaux incolores (e)	cal.	70,10	9,15	
						tr.	70,70	9,10	
68 *	$C_9H_{16}O_2$ 156,22	90	150/15		liquide incolore 1,4781	cal.	69,19	10,32	
						tr.	69,42	10,32	
70	$C_9H_{14}O_2$ 154,20	80	135/3		liquide incolore 1,4935	cal.	70,10	9,15	
						tr.	69,92	8,98	

* obtenu par hydrogénation du composé 69E.

TABLEAU DESCRIPTIF N° 6 : *Synthèses réalisées aux dépens de la cycloheptanone*



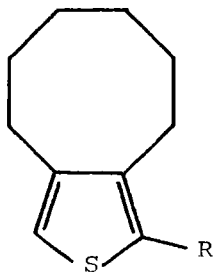
R=-CO_2CH_3 47
R=-COOH 48
R=-H 49



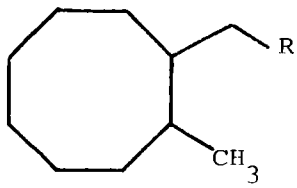
R=-COOH 72
R=-$CONH_2$ 74

COMPOSE	FORMULE (masse molaire)	Rdt%	Eb°/mm	F°C	Aspect $n_D^{20°}$		C%	H%	N%
47	$C_{11}H_{14}O_2S$ 210,29	62		37	cristaux incolores (me-aq)	cal.	62,84	6,71	
						tr.	62,83	6,74	
48	$C_{10}H_{12}O_2S$ 196,27	89		162	cristaux incolores (b-e)	cal.	61,21	6,17	
						tr.	61,50	5,93	
49	$C_9H_{12}S$ 152,26	62	106/16		liquide incolore 1,5600	cal.	71,02	7,95	
						tr.	71,86	7,95	
72	$C_{10}H_{18}O_2$ 170,24	60	122/0,3		liquide incolore 1,4770	cal.	70,54	10,66	
						tr.	70,44	10,52	
74	$C_{10}H_{19}ON$ 169,26	85		137	paillettes incolores (b-e)	cal.	70,96	11,32	8,28
						tr.	70,50	11,25	8,48

TABLEAU DESCRIPTIF N° 7 : *Synthèses réalisées aux dépens de la cyclooctanone*



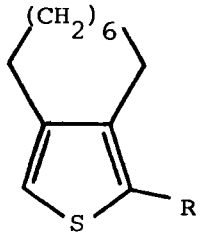
R=-CO_2CH_3 50
R=-$CO_2C_2H_5$ 50'
R=-COOH 51
R=-H 52



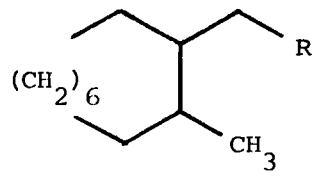
R=-COOH 75
R=-$CONH_2$ 77

COMPOSE	FORMULE (masse molaire)	Rdt%	Eb°/mm	F°C	Aspect $n_D^{20°}$		C%	H%	N%
50	$C_{12}H_{16}O_2S$ 224,32			39	cristaux incolores (me-aq)	cal.	64,27	7,19	
						tr.	64,92	7	
50'	$C_{13}H_{18}O_2S$ 238,34	64	138/2		liquide incolore 1,5657	cal.	65,53	7,61	
						tr.	64,89	7,77	
51	$C_{11}H_{14}O_2S$ 210,29	86		160	cristaux incolores (b-e)	cal.	62,84	6,71	
						tr.	62,50	6,90	
52	$C_{10}H_{14}S$ 166,28	63	129/16		liquide incolore 1,5579	cal.	76,26	8,49	
						tr.	72,42	8,54	
75	$C_{11}H_{20}O_2$ 184,27	72	108/0,1		liquide incolore 1,4843	cal.	71,69	10,94	
						tr.	71,35	11,06	
77	$C_{11}H_{21}ON$ 183,29	87		105	cristaux incolores (b-e)	cal.	72,08	11,55	7,64
						tr.	72,28	11,51	7,42

TABLEAU DESCRIPTIF N° 8 : *Synthèses réalisées aux dépens de la cyclodécanone.*



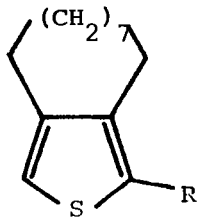
R=-CO_2CH_3 53
R=-COOH 54
R=-H 55



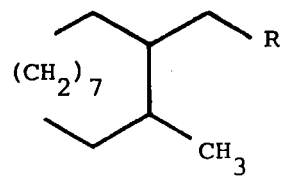
R=-COOH 78
R=-$CONH_2$ 80

COMPOSE	FORMULE (masse molaire)	Rdt%	Eb°/mm	F°C	Aspect $n_D^{20°}$		C%	H%	N%	S%
53	$C_{14}H_{20}O_2S$ 252,38	63		69	cristaux incolores (me-aq)	cal.	66,63	7,99		12,70
						tr.	66,24	7,97		12,68
54	$C_{13}H_{18}O_2S$ 238,35	88		182	cristaux incolores (b-e)	cal.	65,51	7,61		13,45
						tr.	65,25	7,32		13,37
55	$C_{12}H_{18}S$ 194,33	67	100/0,9		liquide incolore 1,5490	cal.	74,19	9,34		
						tr.	74,01	9,29		
78	$C_{13}H_{24}O_2$ 212,32	64	136/0,8		liquide incolore 1,4882	cal.	73,53	11,39		
						tr.	73,64	11,41		
80	$C_{13}H_{25}NO$ 211,34	76		114	cristaux incolores (b-e)	cal.	73,88	11,92	6,63	
						tr.	73,50	11,75	6,59	

TABLEAU DESCRIPTIF N° 9 : *Synthèses réalisées aux dépens de la cycloundécanone.*



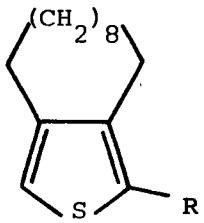
R=-CO_2CH_3 56
R=-COOH 57
R=-H 58



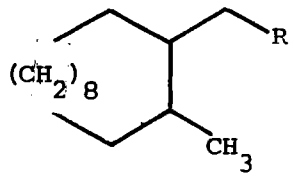
R=-COOH 81
R=-$CONH_2$ 83

COMPOSE	FORMULE (masse molaire)	Rdt%	Eb°/mm	F°C	Aspect $n_D^{20°}$		C%	H%	N%
56	$C_{15}H_{22}O_2S$ 266,40	30		67	cristaux incolores (b-e)	cal.	67,64	8,33	
						tr.	67,14	8,21	
57	$C_{14}H_{20}O_2S$ 252,37	90		178,5	cristaux incolores (b-e)	cal.	66,64	7,99	
						tr.	66,84	7,85	
58	$C_{13}H_{20}S$ 208,36	62	135/1,5		liquide incolore 1,5495	cal.	74,96	9,68	
						tr.	75,60	9,62	
81	$C_{14}H_{26}O_2$ 226,35	74	140/0,5		liquide incolore	cal.	74,28	11,58	
						tr.	73,62	11,37	
83	$C_{14}H_{27}ON$ 225,36	67		130	cristaux incolores (b-e)	cal.	74,61	12,08	6,22
						tr.	74,97	11,91	6,41

TABLEAU DESCRIPTIF N° 10 : *Synthèses réalisées aux dépens de la cyclododécanone.*



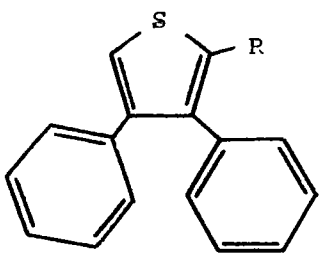
R=-CO_2CH_3 59
R=-COOH 60
R=-H 61



R=-COOH 79
R=-$CONH_2$ 86

COMPOSE	FORMULE (masse molaire)	Rdt%	Eb°/mm	F°C	Aspect $n_D^{20°}$		C%	H%	N%
59	$C_{16}H_{24}O_2S$ 280,42	65		69,5	cristaux incolores (me-aq)	cal.	68,54	8,63	
						tr.	68,40	8,51	
60	$C_{15}H_{22}O_2S$ 266,40	87		206,5	cristaux incolores (b-e)	cal.	67,64	8,33	
						tr.	67,50	8,50	
61	$C_{14}H_{22}S$ 222,39	78	150/3		liquide incolore 1,5291	cal.	75,63	9,97	
						tr.	75,47	9,82	
79	$C_{15}H_{28}O_2$ 240,37	70	145/0,1		liquide incolore 1,4785	cal.	74,95	11,74	
						tr.	75,67	11,88	
86	$C_{15}H_{29}ON$ 239,39	82		156,5	cristaux incolores (b-e)	cal.	75,25	12,21	5,85
						tr.	74,72	12,40	5,75

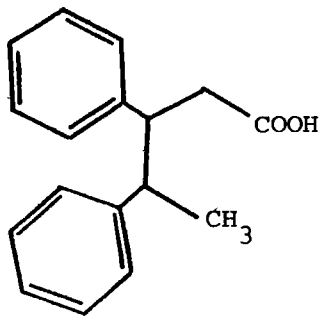
TABLEAU DESCRIPTIF N° 11 : *Synthèses réalisées aux dépens de la déoxybenzoïne.*



R=-CO_2CH_3 38

R=-COOH 39

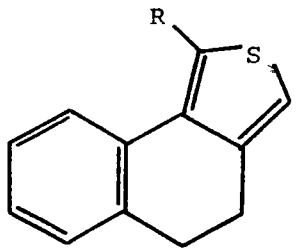
R=-H 40



90

COMPOSE	FORMULE (masse molaire)	Rdt%	Eb°/mm	F°C	Aspect $n_D^{20°}$		C%	H%	N%	S%
38	$C_{18}H_{14}O_2S$ 294,36	72		145	cristaux incolores (me-aq)	cal.	73,46	4,80		10,89
						tr.	73,30	4,79		10,85
39	$C_{17}H_{12}O_2S$ 280,34	91		217	cristaux incolores (et-ac)	cal.	72,85	4,32		11,44
						tr.	73,23	4,17		11,60
40	$C_{16}H_{12}S$ 236,34	72		113	cristaux incolores (b-e)	cal.	81,35	5,12		13,57
						tr.	81,72	5,24		13,56
90	$C_{17}H_{18}O_2$ 254,31	31		122	cristaux incolores (b-e)	cal.	80,28	7,13		
						tr.	79,47	6,74		

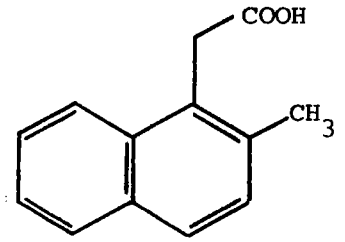
TABLEAU DESCRIPTIF N° 12 : *Synthèses réalisées aux dépens de l'α tétralone*



R=-CO_2CH_3 62

R=-COOH 63

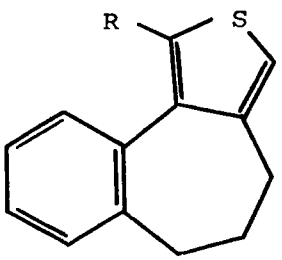
R=-H 64



87

COMPOSE	FORMULE (masse molaire)	Rdt%	Eb°/mm	F°C	Aspect $n_D^{20°}$		C%	H%	N%	S%
62	$C_{14}H_{12}O_2S$ 244,31	75		87-88	cristaux jaune-clair (me-aq)	cal.	68,84	4,95		13,12
						tr.	68,58	5,02		12,89
63	$C_{13}H_{10}O_2S$ 230,28	87		215	cristaux jaune-clair (b-e)	cal.	67,82	4,38		
						tr.	68,25	4,52		
64	$C_{12}H_{10}S$ 186,27	69	125/1		liquide incolore 1,6596	cal.	77,37	5,41		17,21
						tr.	77,54	5,29		17,28
87	$C_{13}H_{12}O_2$ 200,23	72		178	cristaux incolores (b-e)	cal.	77,98	6,04		
						tr.	77,95	6,02		

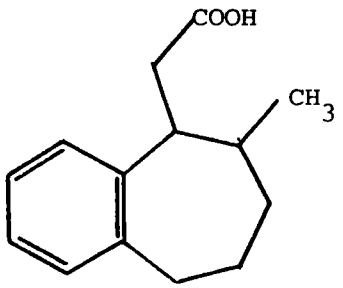
TABLEAU DESCRIPTIF N° 13 : *Synthèses réalisées aux dépens de la benzosubérone.*



R=-CO_2CH_2 65

R=-COOH 66

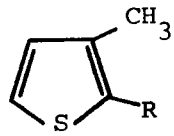
R=-H 67



88

COMPOSE	FORMULE (masse molaire)	Rdt%	Eb°/mm	F°C	Aspect $n_D^{20°}$		C%	H%	N%
65	$C_{15}H_{14}O_2S$ 258,33	69		94	cristaux jaune-clair (me-aq)	cal.	69,75	5,46	
						tr.	69,39	5,49	
66	$C_{14}H_{12}O_2S$ 244,31	86		202	cristaux jaune-clair (b-e)	cal.	68,84	4,95	
						tr.	68,87	5,03	
67	$C_{13}H_{12}S$ 200,30	71	130/1		huile jaune-clair 1,6256	cal.	77,98	6,04	
						tr.	77,30	6,00	
88	$C_{14}H_{18}O_2$ 218,28	67		139,5	cristaux incolores (b-e)	cal.	77,06	8,25	
						tr.	76,65	8,49	

TABLEAU DESCRIPTIF N° 14 : *Synthèses réalisées aux dépens de la méthyl vinyl cétone β chlorée.*



R=-CO_2CH_3 32

R=-COOH 33

R=-H 34

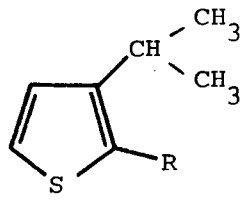
COMPOSE	FORMULE (masse molaire)	Rdt%	Eb°/mm	F°C	Aspect $n_D^{20°}$		C%	H%	N%
32	$C_7H_8O_2S$ 156,20	25	97/16		liquide incolore 1,5433	cal.	53,84	5,16	
						tr.	52,84	5,21	
33	$C_6H_6O_2S$ 142,11	87		143	cristaux incolores (b-e)	cal.	50,71	4,26	
						tr.	51,15	4,40	
34	C_5H_6S 98,16	58	115/760		liquide incolore 1,5210	cal.	61,21	6,17	
						tr.	61,45	6,12	

TABLEAU DESCRIPTIF N° 15 : *Synthèses réalisées aux dépens de la tertiobutyl méthyl cétone.*

C_4H_{9t}-CO-CH_2-CH-(S-CH_2-COOH)$_2$ 92

COMPOSE	FORMULE (masse molaire)	Rdt%	Eb°/mm	F°C	Aspect $n_D^{20°}$		C%	H%	N%
92	$C_{11}H_{18}O_5S_2$ 296,41	20		76,5	cristaux incolores (b-e)	cal.	44,90	6,17	
						tr.	45,14	6,25	

TABLEAU DESCRIPTIF N° 16 : *Synthèses réalisées aux dépens de l'isopropyl méthyl cétone.*



R=-CO_2CH_3 35
R=-COOH 36
R=-H 37

COMPOSE	FORMULE (masse molaire)	Rdt%	Eb°/mm	F°C	Aspect $n_D^{20°}$		C%	H%	N%	S%
35	$C_9H_{12}O_2S$ 184,26	70	110/16		liquide incolore 1,5265	cal.	58,69	6,57		
						tr.	58,54	6,65		
36	$C_8H_{10}O_2S$ 170,23	87		112,5	cristaux incolores (b-e)	cal.	56,46	5,92		
						tr.	56,70	5,87		
37	$C_7H_{10}S$ 126,22	75	45/16		liquide incolore 1,5062	cal.	66,64	7,99		25,40
						tr.	66,58	8,01		25,43

CONCLUSION

Le propos de cette étude était la mise au point de la synthèse de composés thiophéniques substitués en -3 et -3,4 à partir de matières premières aisément accessibles, telles *les cétones vinyliques β chlorées.*

La voie suivie constitue en fait une extension de la méthode générale, particulièrement étudiée dans notre laboratoire, d'accès aux hétérocycles pentagonaux fonctionnalisés en position -2 *à partir d'aldéhydes vinyliques β chlorés.*

Si les dérivés thiophéniques substitués en -2 ont été ainsi obtenus sans difficulté majeure, en revanche, et contrairement à certaines affirmations citées dans la bibliographie, la synthèse des dérivés thiophéniques -3 et -3,4 substitués par la voie des cétones vinyliques β chlorés a posé des problèmes. Nous avons, en particulier, été confronté à l'isomèriecis trans des alcoyles /¯méthoxy (ou éthoxy) carbonyl méthyl mercapto¯/ vinyles cétones, l'isomère cis seul cyclisable étant largement minoritaire.

Toutes nos tentatives de transformation de l'isomère trans en isomère cis ont échoué. Par ailleurs, l'intervention de facteurs géométrique et stérique a dans certains cas, contitué une autre limitation de la méthode.

Les faibles rendements en produits cyclisés obtenus nous ont donc incité à rechercher une autre voie.

Ainsi, au départ d'hydroxyméthylènes cétones, la méthode de FIESSELMANN a permis de contourner les difficultés d'isomérisation et nous avons pu accéder à des composés thiophéniques polysubstitués et ce avec de bons rendements.

Un essai de rentabilisation, sur le plan industriel, de cette partie de notre étude s'est toutefois soldé par un échec.

En effet, dans le cas particulier du méthyl-3 thiophène, notre objectif était de mettre au point une méthode de synthèse plus rentable sur le plan industriel que celle actuellement utilisée.

Ceci n'a pu être réalisé, le rendement obtenu via les cétones vinyliques β chlorés n'excédant pas 30 % pour les raisons citées ci-dessus et l'obtention du dérivé hydroxyméthylénique de l'acétone s'étant révélée impossible par suite de polymérisation.

Par contre, nous avons pu accéder avec des rendements tout à fait acceptables aux carboxy-2 cycloalcoyl-3,4 thiophènes avec une condensation de la partie cyclanique allant de C_6 à C_{12}. Ces composés ont ouvert la voie vers la synthèse d'acides cycloalcoylacétiques ; en effet par hydrodésulfuration au moyen du Nickel de Raney des carboxy-2 cycloalcoyl-3,4 thiophènes nous avons obtenu les acides méthyl-2 cycloalcoylacétiques correspondants de façon non stéréospécifique.

Dans le cas précis des acides méthyl-2 cyclohexyl acétiques, la résonance magnétique nucléaire haute résolution (CAMECA 250) a permis la distinction entre les isomères cis et trans.

Nous avons pu montrer que dans le cas de ces thiéno/c/cyclènes la réaction d'hydrodésulfuration conduisait en outre aux acides méthyl-2 cycloalcen-1 yl acétiques dans des proportions non négligeables ($\sim$ 30 %). Un tel comportement non signalé à notre connaissance en série thiophénique paraît caractéristique de la structure de thiéno/c/cyclènes des composés soumis à l'hydrodésulfuration.

Sur le plan synthétique, si la voie suivie n'est pas la plus judicieuse en série cyclohexanique, la méthode de REFORMATSKY appliquée à la méthyl-2 cyclohexanone étant plus rapide, elle conserve toutefois tout son intérêt dans le cas des termes supérieurs (C_7 à C_{12}).

L'activité reconnue au niveau du système nerveux central de certains acides ramifiés (tel l'acide dipropyl acétique), comme agents anticonvulsivants est à l'origine de l'étude pharmacologique réalisée grâce à la collaboration du CREP de Grenoble.

Tous les acides testés (sous forme d'amides) ont révélé une action anticonvulsivante mais inférieure à celle du composé de référence (dipropylacétamide). Il est à noter que les essais ont été réalisés sur les mélanges des isomères cis et trans. Compte tenu des observations relevées dans la bibliographie (ex. activité de l'acide nipécotique lévogyre six fois supérieure à celle de son isomère dextrogyre[83], activité de la forme dextrogyre de l'acide diamino-2,4 butyrique[83] et inactivité totale de sa forme lévogyre), il est évident que la configuration du substrat est un facteur primordial dans ce domaine de l'activité pharmacologique. Il aurait peut être été intéressant d'envisager ce facteur et d'étudier comparativement l'action anticonvulsivante des acides méthyl-2 cyclohexylacétique cis et trans.

BIBLIOGRAPHIE

(1) W. STEINKOPFF, Die Chemie des Thiophens, LEIPZIG, 1941.

(2) H.D. HARTOUGH "the chemistry of heterocyclic compounds" 1952 Interscience publishers, inc, NEW-YORK.

(3) D.E. WOLF et K. FOLKERS Organic Reactions, 1951, VI, 410.

(4) R. ZAHRADNIK, Adv. Heter. Chem., 1965, 5, 5.

(5) G. MARINO, Adv. Heter. Chem., 1971, 13, 235.

(6) a. S. GRONOWITZ, Adv. Heter. Chem., 1963, 1, 1.

b. S. GRONOWITZ, Arkiv för Kemi, 1963, p. 239.

c. A.B. HORNFELT, Acta Chem. Scandinavica, 1965, 19, 1271.

d. A.B. HORNFELT, Acta Chem. Scandinavica, 1965, 19, 1249.

(7) a. S.O. LAWESSON et C. FRISELL, Arkiv för Kemi, 1961, 17, 393.

b. S.O. LAWESSON et C. FRISELL, Arkiv för Kemi, 1957, 11, 373.

c. H.J. JACOBSEN, S.O. LAWESSON, Tetrahedron, 1965, 21, 3331.

d. H.J. JACOBSEN, S.O. LAWESSON, Tetrahedron, 1967, 23, 871.

(8) I. LANGMUIR, J. Amer. Chem. Soc., 1919, 41, 1543.

(9) H.G. GRIMM, Z. Electrochem., 1925, 31, 474.

(10) V.B. SCHATZ "Medicinal Chemistry" 2nd ed. A. BURGER Ed. Interscience N.Y. 1960, p. 72.

(11) H.L. FRIEDMAN, National Research Council Publication - n° 206, National Academy of Sciences Washington 1951, p. 295.

(12) G. NOMINE, Les voies d'approche en chimie thérapeutique XIèmes Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique - Montpellier 1975.

(13) M. WIERZBICKI, G. KIRSCH, D. CAGNIANT, M. LIEBERMANN and T.W. SCHAFER Eur. J. Med. Chem., 1977, 12, n° 6, 557.

(14) a. M. SMITH et S.T. REID, J. Med. Pharm. Chem., 1959, 1, 507.

b. L.S. FULLER, J.W. PRATT, F.S. YATES, Croda Synthetic Chemicals Information Chimie n° 187, mars 1979.

(15) F. CLEMENCE, O. LE MARTRET, R. FOURNEUX, G. PLASSARD et M. DAGNAUX, Eur. J. Med. Chem., 1974, 9, 390.

(16) a. P. CAGNIANT, P. PERIN, G. KIRSCH et D. CAGNIANT, C.R. Acad. Sci. Série C, 1973, 277, 37.

b. P. CAGNIANT, R. CLOSE, G. KIRSCH, et D. CAGNIANT, C.R. Acad. Sci. Série C, 1975, 281, 393.

(17) a. P. CAGNIANT et G. KIRSCH, C.R. Acad. Sci., Série C, 1975, 281, 35.

b. P. CAGNIANT et G. KIRSCH, C.R. Acad. Sci., Série C, 1975, 281, 111.

c. P. CAGNIANT et G. KIRSCH, C.R. Acad. Sci., Série C, 1976, 283, 683.

(18) a. E. CAMPAIGNE et W. LE SUER, J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 1555.

b. E. CAMPAIGNE et P.A. MONROE, J. Amer. Chem. Soc., 1954, 7, 2447.

(19) E. CAMPAIGNE et O.E. YOKLEY, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 28, 914.

(20) a. S. GRONOWITZ, Arkiv för Kemi, 1954, 7, 363.

b. S. GRONOWITZ, Arkiv för Kemi, 1955, 8, 444.

c. S. GRONOWITZ, Arkiv för Kemi, 1958, 12, 542.

d. S. GRONOWITZ et R. HAKANSSON, Arkiv för Kemi, 1960, 16, 311.

e. S. GRONOWITZ, U. RUDEN et B. GESTBLOM, Arkiv för Kemi, 1963, 20, 297.

(21) H.J. JACOBSEN et S.O. LAWESSON, Tetrahedron, 1965, 21, 3331.

(22) a. G. MURARO et P. CAGNIANT, Bull. Soc. Chim., 1973, p. 310.

b. G. MURARO, D. CAGNIANT et P. CAGNIANT, Bull. Soc. Chim., 1973, p. 335.

c. G. MURARO, D. CAGNIANT et P. CAGNIANT, Bull. Soc. Chim., 1973, p. 343.

(23) D.W.M. Mc DOWELL et T.B. PATRIC, J. Org. Chem., 1967, 32, 1226.

(24) H. FIESSELMANN, Ger Offen 3, 062, 834, 1962, CA 1962, 56, 457 b.

(25) H. FIESSELMANN, Angew. Chem., 1960, 16, 573.

(26) a. S. HAUPTMANN et E.M. WERNER, J. Prakt Chem., 1972, 314, 499.

b. S. HAUPTMANN, M. WEISSENFELS, E.M. WERNER et J. WEISFLOG, Z. Chem. 1969, 9(1), 22.

(27) B.D. TILAK, H.S. DESAI et S.S. GUPTE, Tetrahedron Letters, 1966, 18, 1953.

(28) B.D. TILAK, S.S. GUPTE, Indian J. Chem., 1969, 7, 9.

(29) O. HINSBERG, Chem. Ber., 1910, 43, 901.

(30) M. VORONKOV, V. UDRE, A. TAUBE, Khim. Geterosikl. Soedin, 1971, 7(6), 755.

(31) A.F. SHEPARD, A.L. HENNE, T. MIDGLEY, J. Amer. Chem. Soc., 1934, 56, 1355.

(32) S. HAUPTMANN, M. WEISSENFELS, M. SCHOLZ, E.M. WERNER, H.J. KOEHLER et J. WEISFLOG, Tetrahedron Letters, 1968, 11, 1317.

(33) J. BRADSHAW, M.T. COOK, G.I. GREGORY, J.D. COCK et D.R. SUTHERLAND, Laboratoires GLAXO, Ger Offen 2460.537 3.7.75, CA 1975, 83, 17982 S.

(34) R.L. SHRINER, S.G. FORD and L.J. ROLL, Org. Syn. Collective, 1934, II, 368.

(35) R.F. FELDKAMP et B.F. TULLAR, Org. Syn., 1954, 34, 73.

(36) A.E. POHLAND et W.R. BENSON, Chem. Rev., 1966, 66, 161.

(37) C. PRICE et J.A. PAPPALARDO, J. Chem. Soc., 1950 p. 2613.

(38) W.R. BENSON et A.E. POHLAND, J. Org. Chem., 1964, 29, 385.

(39) I.G. FARBEN Industrie A.G., CA 1937, 31, 4674 ; CA 1937, 31, 7887.

(40) J. MELSEN, CA 1940, 34, 5463.

(41) a. J. NELLES et O. BAYER, Ger. Pat. 642,147 ; CA 1937, 31, 3501.

b. J. NELLES et O. BAYER, U.S. Pat. 2,125,393 ; CA 1938, 32, 7740.

c. J. NELLES et O. BAYER, U.S. Pat. 2,137,644 ; CA 1939, 33, 1758.

(42) J. CATCH, J. Chem. Soc., 1978, p. 278.

(43) a. C. PASCUAL, J. MEIER et W. SIMON, Helv. Chim. Acta, 1966, 49, 164.

b. V.E. MATTER, C. PASCUAL, E. PRETSCH, A. PROSS, W. SIMON, S. STERNHELL, Tetrahedron, 1969, 25, 691 et 2023.

(44) F. ASINGER, L. SCHRODER et S. HOFFMANN, Ann., 1961, 648, 83.

(45) R. CLOSE "Contribution à l'étude des hétérocycles tellurés". Thèse de 3ème cycle 24 mars 1977 - METZ.

(46) R. CLOSE, D. CAGNIANT, G. LECOUSTUMER, C.G. ANDRIEU et Y. MOLLIER J. Chem. Res. (S) 1978, p. 4.

(47) G. TAILLANDIER, J.L. BENOIT-GUYOD, C. LARVELLE et A. BOUCHERLE, Arch. Pharm. 1977, 310, 394.

(48) K. NAKANISHI "Infrared Absorption Spectroscopy" Holden-Day, Inc., San Francisco, Calif., 1962.

(49) C.J. TIMMONS, Chem. Comm. 1965, 22, 576.

(50) J.E. BALDWIN, J. Org. Chem. 1965, 30, 2423.

(51) E.W. GARBISCH Jr., et J. WOHLLEBE, J. Org. Chem., 1968, 33, 2157.

(52) E.W. GARBISCH Jr., J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 1696.

(53) E.W. GARBISCH Jr., J. Amer. Chem. Chem. Soc., 1965, 87, 505.

(54) E.W. GARBISCH Jr., Tetrahedron Letters, 1967, 1, 29.

(55) I. DEUTSCH et K. DEUTSCH, Tetrahedron Letters, 1966, 17, 1849.

(56) H.D. HARTOUGH "The Chemistry of Heterocyclic compounds" 1952, Interscience publishers, inc., NEW-YORK p. 101.

(58) L. BRUZZI, J. DEGANI, A. TUNDO, Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna, 1961, 19, 40.

(59) A. TUNDO, Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna, 1960, 18, 102.

(60) J. DEGANI, A. TUNDO et C. ZAULI, Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna 1961, 19, 50.

(61) S. GRONOWITZ, Advances in Heterocyclic Chemistry, 1963 vol. 1, p. 1.

(62) J. BOUGAULT, E. CATTELAIN et P. CHABRIER, C.R. Acad. Sci., 1939, 208, 657.

(63) R. MOZINGO, D.E. WOLF, S.A. HARRIS et K. FOLKERS, J. Amer. Chem. Soc., 1943, 65, 1013.

(64) B. MICHE DE MALLERAY, Helv. Chim. Acta, 1971, 54, 343.

(65) a. B.L. FABRICHNII, H.F. CHALAVNIA, C.M. KOSTROVA, Ya.L. GOL'DFARB, Khim Geterosikl. Soedim., 1972, 3, 315.

b. B.L. FABRICHNII, H.F. CHALAVNIA, C.M. KOSTROVA, Ya.L. GOL'DFARB, Akad. Nauk. J. Org. Khim. CCCP 1970, 6, 1091.

(66) N.G. Ph. BUU-HOI et M. SY, J. Org. Chem., 1958, 23, 97.

(67) Ya.L. GOL'DFARB, S.Z. TAITS et L.I. BELEN'KII, Tetrahedron 1963, 19, 1851.

(68) M. MOUSSERON et F. WINTERNITZ, Bull. Soc. Chim., 1946, p. 604.

(69) M. JULIA, J.M. SURZUR, L. KATZ et F. LE GOFFIC, Bull. Soc. Chim., 1964, p. 1116.

(70) H.O. HOUSE et F.A. RICHEY, Jr., J. Org. Chem., 1967, 32, 2151.

(71) a. G. STORK et W.N. WHITE, J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 4604.

b. G. STORK et W.N. WHITE, J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 4609.

(72) H. HAUTH, D. STAUFFACHER, P. NIKLAUS et A. MELERA, Helv. Chim. Acta, 1965, 48, 1087.

(73) N.S. BHACCA et D.H. WILLIAMS, Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, HOLDEN-DAY, Inc. 1964.

(74) J.I. MUSHER, Spectrochimica Acta, 1960, 16, 835.

(75) I.A.L. ANET, Can. J. of Chem., 1961, 39, 2262.

(76) N. MULLER et W.C. TOSCH, J. of Chem. Phys., 1962, 37, 1167.

(77) D.K. DALLING et D.M. GRANT, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 25, 6612.

(78) J. SCHUT, J.B.F.N. ENGBERTS et H. WYNBERG, Synthetic Communications, 1972, 2 (6), 415-421.

(79) J.M. MAGAR, Thèse de 3ème cycle en cours - METZ 1979.

(80) G. CARRAZ, H. MEUNIER, Y. MEYNIER, P. EYMARD et M. EYMARD, Therapie, 1963, 18, 435.

(81) S. LEBRETON, G. CARRAZ, H. BERIEL et H. MEUNIER, Therapie 1964, 19, 451.

(82) G. CARRAZ, Pharmacodynamie de l'Acide Dipropylacétique (ou Propyl-2 pentanoïque) et de ses amides, Imprimerie Eymond Grenoble 1968.

(83) J.K. SAELENS et F.J. VINICK, Agents affecting GABA in the CNS Annual Reports in Med. Chem., 1978, 13, 31.

(84) N. DAVIDSON "Neurotransmitter Amino-Acids", 1976, pp.57-111. Acad. Press.

(85) L.L. IVERSEN Psychopharmacology : A Generation of Progress, 1978, pp. 25-38 Raven Press, New-York.

(86) C.C. MAO et E. COSTA, Psychopharmacology : A generation of Progress, 1978 pp. 307-318 Raven Press, New-York.

(87) P. MANDEL, L. CIESIELSKI et M. MAITRE
Nouvelles voies de recherche sur les anticonvulsivants.
XIème Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique Montpellier 10-12 Septembre 1975 p. 12.

(88) Y. GODIN, L. HEINER, J. MARK et P. MANDEL, J. Neurochem., 1969, 16, 869.

(89) S. SIMLER, L. CIESIELSKI, M. MAITRE, H. RANDRIANARISOA et P. MANDEL, Biochem. Pharmaco., 1973, 22, 1701.

(90) M. MAITRE, L. CIESIELKI et P. MANDEL, Biochem. Pharmacol. 1974, 23, 2363.

(91) G. ANLEZARK, R.W. HORTON, B.S. MELDRUM et M.C.B. SAWAYA, Biochem. Pharmacol. 1976, 25, pp. 413-417.

(92) MATSUI YOSHIKI, DEGUEKI TAKEHITO, Life Sci., 1977, 20, 1291 ;
CA 1977, 87, 62552 m.

(93) G. SATZINGER, J. HARTENSTEIN, M. HERRMANN et W. HELDT,
Ger. offen - 2,543,821 (Cl. C07C101(18) 14 avril 1977 - Appl.
1 Oct. 1975 ; Ger. Offen - 2,460,891. CA - 1977 - 87 67910m.

(94) J. HARTENSTEIN, G. SATZINGER ; Ger. Offen 2,611,690 (Cl.C07D221/20),
22 sept. 1977, Appl. 19 mars 1976. C.A. 1977, 87 200.899h.

(95) P. KROSGAARD-LARSEN, L. BREHM et K. THYSSEN. Vth International Symposium on Medicinal Chemistry - Paris 19-22 Juillet 1976 - Communication 056.

(96) a. M. JUNG, B. METCALF, Biochem. Bioph. Res. Comm. 1975, 67, 301 - CA 1976, 84, 14002 y.

b. U.S. 3,959,356 (Cl.260.482 R ; Cl 07 C101/00) 25 mai 1976 Appl. 559,547, 18 mars 1975.

(97) B. FERRANDES, J.Y. LACOLLE et P. EYMARD, J. Pharmacol. (Paris) - 1976, 7, 433.

(98) J.L. BENOIT-GUYOD, A. BOUCHERLE, G. CARRAZ, Bull. Soc. Chim., 1965, p. 1660.

(99) L. CIESIELSKI, M. MAITRE et P. MANDEL, Vth International Symposium on Medicinal Chemistry, Paris 19-22 juillet 1976. Communication 057.

(100) G. TAILLANDIER, J.L. BENOIT-GUYOD, A. BOUCHERLE, M. BROLL et P. EYMARD, Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica - 1975, 10, 453.

(101) C. COHEN ADDAD, G. D'ASSENZA, G. TAILLANDIER, J.L. BENOIT-GUYOT, Acta Cryst. 1975, B31, 835.

(102) A. LESPAGNOL, F. ERB-DEBRUYNE, C. LAUDE-DUMONT et D. DANNEL, Chimie Thérapeutique, 1971, 3, 208.

(103) C. PIGEROL et P. EYMARD, Ger. Offen - 2,361,488 (Cl. 07c, A 61k) 12 juin 1974, Fr. Appl. 7243,946, 11 Déc. 1972 ; CA 1974, 81, 104790w.

(104) S. COURVOISIER et L. JULOU, Thérapie 1960, 15, 1170.

(105) J.R. BOISSIER, Thérapie 1958, 13, 1074.

(106) R.E. TEDESHI, D.H. TEDESHI, A. MUCA, L. COOK et P. MATTIS, J. Pharm. Exp. Therap., 1959, 125, 28.

(107) H.O.J. COLLIER, L.C. DINNEEN, C.R. JOHNSON et G. SCHEIDER, Brit. J. Pharm. Chemother, 1968, 32, 295.

(108) R. KOSTER, M. ANDERSON, E.J. DE BEER, Feder. Proc., 1959, 18, 412.

(109) R.D. SOFIA, L.C. KNOBLOCH et H.B. VASSAR, J. Pharm. Exp. Therap. 1975, 193, 918.

(110) C. NIEMEGEERS, F. VERBRUGEN, P. JANSSEN, J. Pharm. Pharmacol. 1964, 16, 810.

(111) H. LAURESSERGUES, Thérapie, 1971, 26, 741.

(112) a. Organic Syntheses Vol. 39, p. 27.
b. Organic Syntheses Vol. 54, p. 38.

(113) R. CALAS, Bull. Soc. Chim., 1939, 1391.

(114) W.S. WADSWORTH, Jr., et W.D. EMMONS, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 1734.

(115) J. CASON et K.L. RINEHARDT Jr., J. Org. Chem., 1955, 20, 1591.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS 1

INTRODUCTION 3

I - MISE AU POINT SUR LES PRINCIPALES VOIES D'ACCES AUX THIOPHENES SUBSTITUES EN -3 et-3,4. 8

I-1 INTRODUCTION 9

I-2 SUBSTITUTION DIRECTE SUR LE NOYAU THIOPHENIQUE 9

I-2-1 Au départ du méthyl-3 thiophène 9

I-2-2 Au départ des bromo-3 et dibromo-3,4 thiophènes 11

I-2-3 Cas particulier des thiéno/c/cyclénones 13

I-3 INTRODUCTION DU SUBSTITUANT AU COURS DE L'ELABORATION DU NOYAU THIOPHENIQUE 15

I-3-1 Condensation d'esters thioglycoliques sur des cétones α,β insaturées α halogénées ou sur des hydroxyméthylènes cétones. 15

I-3-2 Condensation d'esters thioglycoliques sur des cétones vinyliques β chlorées 16

I-3-3 Condensation d'esters thioglycoliques sur une cétone α ,β insaturée 17

I-3-4 Action du thiodiglycolate d'éthyle sur une α ,β dicétone 17

I-3-5 Autres méthodes 18

I-4 CONCLUSION 18

II - ACCES AUX THIOPHENES SUBSTITUES EN -3 et -3,4 VIA LES ALCOYLES VINYLES CETONES β CHLOREES. 19

II-1 ACCES AUX HETEROCYCLES CHALCOGENES FONCTIONNALISES EN -2 A PARTIR D'ALDEHYDES VINYLIQUES β CHLORES 20

II-2 ACCES AUX DERIVES-3 SUBSTITUES DU THIOPHENE 21

II-2-1 Voies d'accès au méthyl-3 thiophène ou à ses précurseurs 21

II-2-2 Synthèse du méthyl-3 thiophène via la méthyl vinyl cétone β chlorée 23

II-2-3 Essais de synthèse du tertiobutyl-3 thiophène 29

II-3 ESSAIS DE SYNTHESE DE DERIVES-3,4 DISUBSTITUES DU THIOPHENE 32

II-4 CRITIQUES DE LA METHODE UTILISEE 34

III - ACCES AUX THIOPHENES SUBSTITUES EN -3 et -3,4 VIA LES HYDROXYMETHYLENE-CETONES. 52

III-1 INTRODUCTION 53

III-2 SYNTHESE DES THIOPHENES-3 et-3,4 DISUBSTITUES PAR APPLICATION DE LA METHODE DE FIESSELMANN 53

III-2-1 Synthèse des hydroxyméthylènes cétones 54

III-2-2 Synthèse des thioacétals intermédiaires 59

III-2-3 Cyclisation des thioacétals : thiophènes-3 substitués et -3,4 disubstitués 61

III-3 ANALYSE DES RESULTATS 61

III-4 ACYLATION ET NITRATION DU TETRAHYDRO-4,5,6,7 BENZO/c/THIOPHENE 43 64

IV - IDENTIFICATION SPECTROSCOPIQUE DES DERIVES THIOPHENIQUES SYNTHETISES. 65

IV-1 SPECTROGRAPHIE RMN 68

IV-1-1 Dérivés du thiophène 68

IV-1-2 Dérivés thiophéniques bicycliques 71

IV-1-3 Dérivés thiophéniques tricycliques 78

IV-2 SPECTROGRAPHIE UV 80
IV-3 SPECTROGRAPHIE IR 84

V - ETUDE DE L'HYDRODESULFURATION DES COMPOSES THIOPHENIQUES -3,4 DISUBSTITUES 86
V-1 INTRODUCTION 87
V-2 SYNTHESE DES ACIDES METHYL-2 CYCLOALCOYL ACETIQUES 89
V-2-1 Rappels bibliographiques 89
V-2-2 Résultats obtenus 91

V-3 AUTRES SERIES ETUDIEES 104
V-3-1 Cas des dérivés thiophéniques tricycliques 104
V-3-2 Désulfuration du carboxy-2 diphényl-3,4 thiophène 105
CONCLUSION 106

VI - ETUDE PHARMACOLOGIQUE 108
VI-1 INTRODUCTION 109
VI-2 MECANISME DE L'ACTION ANTICONVULSIVANTE DU DPA SON ROLE D'INHIBITEUR DE LA GABAT 110
VI-3 DEVELOPPEMENT DES RECHERCHES VERS LA SYNTHESE DE SUBSTANCES MIMETIQUES DU GABAT 117
VI-4 RESULTATS PHARMACOLOGIQUES 121
CONCLUSION 124
ANNEXE 125

VII - PARTIE EXPERIMENTALE 128

VII-1 TECHNIQUES GENERALES UTILISEES 129
VII-2 SYNTHESE DES HYDROXYMETHYLENE-CETONES 132
VII-3 SYNTHESE DE LA METHYL VINYL CETONE β CHLOREE 133
VII-4 SYNTHESE D'ALCOYL VINYL CETONES β CHLOREES A PARTIR D'HYDROXYMETHYLENE-CETONES 133

VII-5 CONDENSATION DES ALCOYL VINYL CETONES β CHLOREES AVEC LE SULFURE DISODIQUE (Na_2S) ET LE BROMACETATE D'ETHYLE ($BrCH_2CO_2C_2H_5$) 134

VII-6 CONDENSATION DES ALCOYL VINYL CETONES β CHLOREES AVEC L'ESTER THIOGLYCOLIQUE ($HSCH_2CO_2CH_3$) 134

VII-7 SYNTHESE DES DERIVES THIOPHENIQUES SELON FIESSELMANN 134

VII-8 SAPONIFICATION DES ESTERS 135

VII-9 METHODE GENERALE DE DECARBOXYLATION DES ACIDES 135

VII-10 PREPARATION DES DERIVES DU TETRAHYDRO-4,5,6,7 BENZO/c/ THIOPHENE 136

VII-11 PREPARATION DES COMPOSES DE FORMULE GENERALE $R-CO-CH=CH-X-CH_2-CO_2C_2H_5$ 137

VII-12 HYDRODESULFURATION DES DERIVES THIOPHENIQUES 139

VII-13 SYNTHESE DES ACIDES METHYL-2 CYCLOHEXYL ACETIQUES CIS ET TRANS 140

CONCLUSION 158

BIBLIOGRAPHIE 161