



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>

T H E S E

présentée à

L'UNIVERSITE DE NANCY I

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE SPECIALITE

Option Chimie et Physico-Chimie Moléculaires

par

Abderrahim MOUADDIB

Sujet



**CONDENSATIONS ARYNIQUES DE CETONES CYCLIQUES DIVERSEMENT
FONCTIONNALISEES. NOUVELLES VOIES D'ACCES A DES COMPOSES
POLYCYCLIQUES**

Soutenue publiquement le 14 décembre 1990 devant la Commission d'Examen

JURY

Président :	B. GROSS	Professeur à l'Université de Nancy I
Examineurs :	P. CAUBERE	Professeur à l'Université de Nancy I
	P. DEMERSEMAN	Directeur de recherche au CNRS
	D. PAQUER	Professeur à l'Université de Metz

à mes **Parents**

à mes **Frères et Soeurs**

à tous les **amis**

En témoignage de profonde affection

Le présent travail a été effectué au laboratoire de Chimie Organique I de l'Université de Nancy I, sous la direction de monsieur le Professeur **Paul CAUBERE**.

Je tiens à le remercier pour le sujet de cette thèse et pour l'intérêt sans cesse qu'il a bien voulu porter à ce travail.

Je lui exprime ici ma plus profonde reconnaissance pour ses encouragements et ses conseils précieux.

Je tiens à remercier également

Messieurs **Daniel PAQUER**, Professeur à l'Université de Metz
et **Pierre DEMERSEMAN**, Directeur de recherche au CNRS pour l'honneur
qu'ils me font en acceptant de juger ce travail.

Monsieur le Professeur **Bernard GROSS**, Professeur à l'Université
de Nancy I qui a bien voulu accepter de faire partie de mon jury de thèse.

Je ne saurais oublier tous mes camarades du laboratoire pour leur soutien amical.

J'adresse mes plus sincères remerciements à

- **Yves FORT** et **Regis VANDERESSE** pour leur contribution en temps et pour les fructueuses discussions que nous avons eues,

- **Abdellah ZOUAOUI** , **Mouhsine LOURAK**, **Abdeljalil AATIF** et Monsieur et Madame **FEGOULI** pour l'appui amical qu'ils m'ont apporté tout au long,

- **Catherine HUBERT** pour sa gentillesse et pour sa disponibilité,

- **Bernard REIBEL**, **Claude MATHIEU** et **Sandrine BECKER** pour leur aide technique et pour leur disponibilité.

Je tiens également à adresser mes plus sincères remerciements à Monsieur **Philippe GEOFRROY**, Madame **Christiane CARRE** et Madame **Brigitte JAMART-GREGOIRE** qui m'ont fait profiter de leur savoir et de leur expérience.

- TABLE DES MATIERES -

	Page
INTRODUCTION GENERALE	1
I - CONDENSATIONS ARYNIQUES D'ENOLATES D'AMINOCETONES SUR DIFFERENTS DERIVES HALOGENES AROMATIQUES	
I.1 - Introduction	3
I.2 - Condensations aryniques d'énolates de morpholino-2 cyclanones sur le bromobenzène en présence de NaNH ₂ -tBuONa	
I.2.1 - Introduction	7
I.2.2 - Cas de la morpholino-2 cycloheptanone 2	
a - Préparation de l'énolate de l'aminocétone 2 avec le diisopropylamidure de lithium (LDA)	9
b - Préparation de l'énolate de l'aminocétone 2 avec la base complexe NaNH ₂ -tBuONa	11
c - Conclusion	14
I.2.3 - Cas de la morpholino-2 cyclohexanone 6	
a - Préparation de l'énolate de l'aminocétone 6 avec le LDA	15
b - Préparation de l'énolate de l'aminocétone 6 avec la base complexe NaNH ₂ -tBuONa	17
c - Conclusion	18
I.2.4 - Cas de la morpholino-2 cyclopentanone 10	19
I.2.5 - Identification des structures	21

I. 3 - Condensations aryniques d'énolates de l'aminocétone **2**
sur des halogénobenzènes substitués

I.3.1 - Préparation de l'énolate de 2 avec le LDA	27
I.3.2 - Préparation de l'énolate de 2 avec la base complexe	30
I.3.3 - Identification des structures	32
I.3.4 - Conclusion	34

I. 4 - Transformations des amino-alcools

I.4.1 - Transformations des amino-alcools issus de la condensation des énolates cinétiques	35
I.4.2 - Transformations des amino-alcools issus de la condensation des énolates thermodynamiques	40
I.4.3 - Identification des structures	42
I.4.4 - Conclusion	44

I. 5 - Résultats pharmacologiques 45

I. 6 - Conclusion 47

**II - CONDENSATIONS ARYNIQUES D'ENOLATES DE MONOACETALS
DE LA CYCLOHEXANEDIONE-1,4 SUR DIFFERENTS DERIVES
HALOGENES AROMATIQUES**

II.1 - Introduction 48

II.2 - Condensations aryniques d'énolates de monoacétals de la
cyclohexanedione-1,4 sur le bromobenzène

II.2.1 - Choix des conditions opératoires	50
II.2.2 - Conclusion	54

II.3 - Condensations d'énolates du monobutylène acétal de la cyclohexanedione-1,4 sur des halogénobenzènes substitués	
II.3.1 - Cas des halogénobenzènes para-substitués	55
II.3.2 - Cas des halogénobenzènes ortho-substitués	57
II.C.3 - Conclusion	59
II.4 - Identification des structures	59
II.5 - Transformations des benzocyclobuténols	
II.5.1 - Préparation des benzocyclénones	63
II.5.2 - Synthèse des amino-alcools benzocyclobuténiques	64
II.5.3 - Identification des structures	67
II.5.4 - Conclusion	68
II.6 - Condensations d'énolates d'une cétone tricyclique sur des dérivés halogénés aromatiques	
II.6.1 - Introduction	69
II.6.2 - Condensations d'énolates de la cétone 58 sur le bromobenzène	71
II.6.3 - Condensations d'énolates de la cétone 58 sur des halogénobenzènes ortho-substitués	75
II.6.4 - Chimie des dérivés polycycliques	78
II.6.5 - Résultats pharmacologiques	86
II.6.6 - Conclusion	87
II.7 - Conclusion	88

III - CONDENSATIONS ARYNIQUES D'ENOLATES DE MONOACETALS DE CYCLOALCENEDIONES-1,4 SUR DIFFERENTS DERIVES HALOGENES AROMATIQUES

III.1 - Introduction	89
III.2 - Condensations aryniques d'énolates de monoacétals de cycloalcènediones-1,4 sur le bromobenzène	
III.2.1 - Cas du monoéthylène acétal de la cyclohexènedione-1,4	92
III.2.2- Cas du monoéthylène acétal de la cycloheptènedione-1,4	94
III.2.3 - Identification des structures	98
III.2.4 - Conclusion	99
III.3 - Condensations aryniques d'énolates du monoéthylène acétal de la cycloheptènedione-1,4 sur des halogénobenzènes substitués	
III.3.1 - Cas des dérivés halogénés aromatiques ortho-substitués	100
III.3.2 - Cas des dérivés halogénés aromatiques para-substitués	102
III.3.3 - Identification des structures	104
III.3.4 - Conclusion	108
III.4 - Conclusion	109

CONCLUSION GENERALE

PARTIE EXPERIMENTALE

BIBLIOGRAPHIE

Tout au long de ce texte, nous utiliserons, pour plus de simplicité, les abréviations suivantes :

EP	: éther de pétrole
THF	: tétrahydrofuranne
DME	: diméthoxy-1,2 éthane
DHP	: dihydropyranne
THP	: tétrahydropyranne
DMAP	: N,N-diméthylamino-4 pyridine
HMPT	: hexaméthylphosphotriamide
AcOEt	: acétate d'éthyle
MeOH	: méthanol
Et ₂ O	: éther éthylique
DMF	: diméthylformamide
NBS	: N-bromosuccinimide
APTS	: acide paratoluène sulfonique
DCP	: dichromate de pyridinium
mCPBA	: acide métachloroperbenzoïque
TMPL	: tetraméthylpipéridure de lithium
cpl	: chromatographie en phase liquide
cpv	: chromatographie en phase vapeur
ccm	: chromatographie sur couche mince
CLHP	: chromatographie liquide de haute performance
IR	: spectroscopie infrarouge
UV	: spectroscopie ultraviolette
RMN ¹ H	: spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton
RMN ¹³ C	: spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13

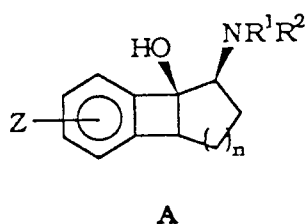
-Signaux en RMN¹H

s	: singulet
d	: doublet
t	: triplet
ps	: pseudo-singulet
pt	: pseudo-triplet

Introduction générale

Grâce au développement des bases complexes (1), les condensations aryniques d'énolates de cétones réalisées depuis de nombreuses années au laboratoire, ont permis d'accéder à des composés benzocyclobuténiques.

Ces derniers ont servi de base à la synthèse de nouveaux produits, notamment à des phényléthanolamines **A**.



Ces composés ont montré des propriétés anti-spasmodiques à défaut de l'activité adrénergique initialement recherchée (2).

Cependant, les premières méthodes de préparation de ces molécules présentent deux inconvénients:

- d'une part, elles comportent plusieurs étapes.
- et d'autre part, elles sont limitées à certaines amines et à certaines tailles de cycle.

Il était alors intéressant de voir si l'on pouvait préparer ces amino-alcools en une seule étape.

Nous avons pensé que ceci pouvait être réalisable par condensations aryniques d'énolates d'aminocétones.

Nous verrons que cette voie de synthèse a donné accès à deux séries de phényléthanolamines benzocyclobuténiques différentes. Ces derniers, par transformations chimiques, ont conduit à des amino-alcools benzocycléniques.

Par ailleurs, une étude réalisée antérieurement (3) sur les condensations aryniques d'énolates de monoacétals de cyclanédiones-1,2 a montré que la présence de la fonction acétal orientait la réaction vers la formation exclusive de benzocyclobuténols correspondants (3).

Nous nous sommes proposé d'étudier le cas du monoacétal de la cyclohexanedione-1,4, afin de voir, si la fonction acétal déplacée en position 4, favoriserait encore la formation des alcools benzocyclobuténiques.

Ensuite nous avons cherché à tirer profit de la fonction carbonyle présente dans ces composés soit, en essayant de fonctionnaliser le cycle saturé, soit en réalisant une deuxième condensation arynique de l'énolate correspondant pour accéder à de nouveaux dérivés polycycliques. Ces derniers, intéressant chimiquement de par leur structure, peuvent conduire à d'autres composés susceptibles de présenter une activité biologique.

Enfin, nous avons réalisé des condensations de monoacétals de cycloalcènediones-1,4. Cette étude a permis de mettre évidence une transposition très intéressante conduisant à la formation d'une nouvelle famille de tétralones tricycliques.

Notre travail se présentera donc en trois parties:

- condensations aryniques d'énolates d'aminocétones sur des dérivés halogénés aromatiques.
- condensations aryniques d'énolates de monoacétals de la cyclohexanedione-1,4 sur différents halogénobenzènes.
- condensations aryniques d'énolates de monoacétals de cycloalcènediones-1,4 sur des dérivés halogénés aromatiques.

I - CONDENSATIONS ARYNIQUES D'ENOLATES D'AMINOCETONES SUR DES DERIVES HALOGENES AROMATIQUES.

I.1 - Introduction

Les condensations d'énolates de cétones sur des dérivés halogénés aromatiques mettant en jeu des intermédiaires aryniques, ont été largement développées grâce à la découverte des bases complexes (1). Ces dernières résultent de l'activation d'un amidure alcalin par des énolates ou des alcoolates dont le cation associé est identique au cation de l'amidure (4).

Différents types de condensations ont été réalisés (1,3), certaines effectuées avec des énolates de cétones ont été notamment le point de départ de la synthèse d'amino-alcools de type **A** et **B** (fig1).



Fig 1

En plus de leur intérêt synthétique, ces molécules présentant un enchaînement phényléthanolamine pourraient donner accès, d'après la littérature (5) à des substances actives sur le système adrénergique.

La première synthèse d' amino-alcools de type **A** mise au point au laboratoire est décrite dans le schéma 1.

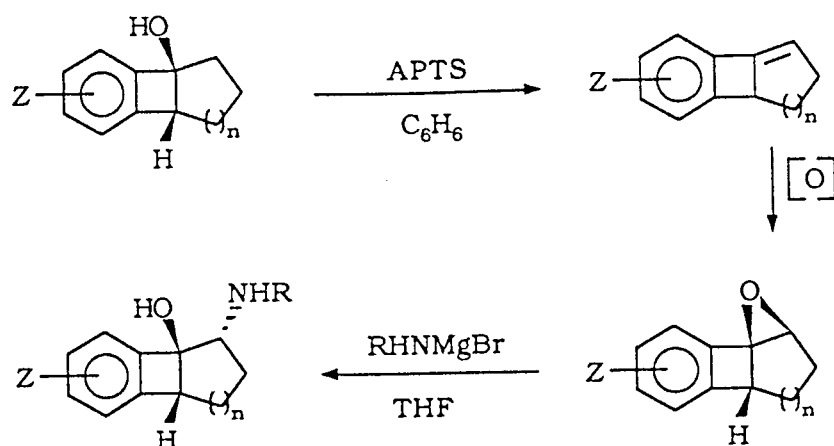


Schéma 1

Cette méthode quoique très intéressante, puisqu'elle a permis de former sélectivement des amino-alcools de configuration "trans", possède des limitations dès la première étape. En effet, il n'est pas possible de préparer des alcools possédant un cycle saturé supérieur à sept atomes de carbones. Au niveau de la deuxième étape, la déshydratation du benzocyclobuténol à cinq atomes ($n=1$) de carbones ne conduit pas à l'éthylénique correspondant.

Récemment une nouvelle synthèse d'α-amino-alcools a été développée au laboratoire (6). Les différentes étapes sont représentées dans le schéma 2.

L'avantage de cette méthode est l'accès aux alcools avec de bons rendements quelle que soit la taille de cycle. En plus du nombre d'étapes important, elle ne permet pas l'introduction d'autres groupements amines.

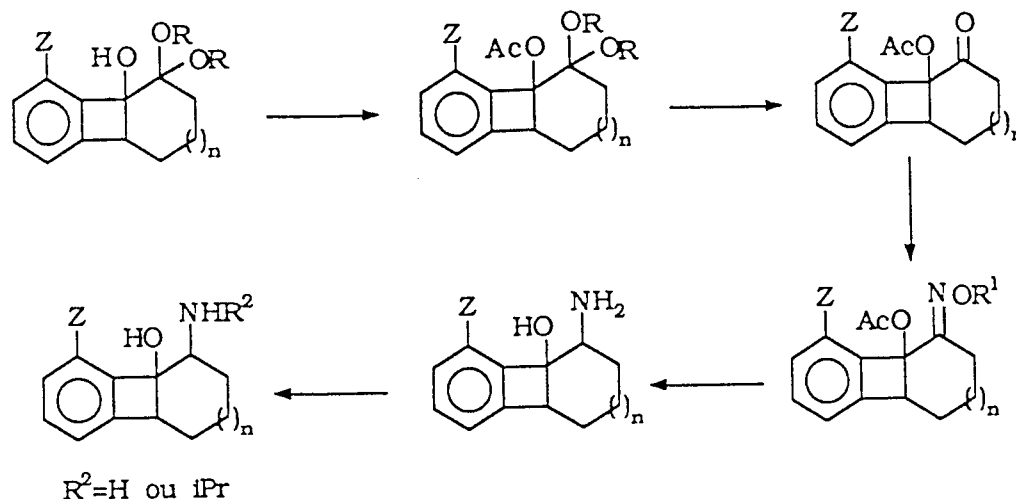


Schéma 2

Une nouvelle voie d'accès à ces amino-alcools pouvait être envisagée par condensations directes d'énolates d'aminocétones sur des dérivés halogénés aromatiques.

En effet, on pouvait espérer que la présence de l'azote de la fonction amine contribuerait à la formation d'un complexe (fig 2) stabilisant les alcoolates intermédiaires, conduisant ainsi aux benzocyclobuténols recherchés.

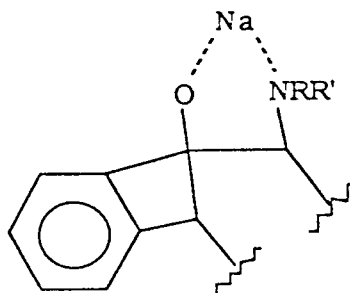


Fig 2

Cette réaction aurait comme premier atout l'accès direct, en une seule étape, aux amino-alcools de configuration "cis" et "trans" selon le schéma 3.

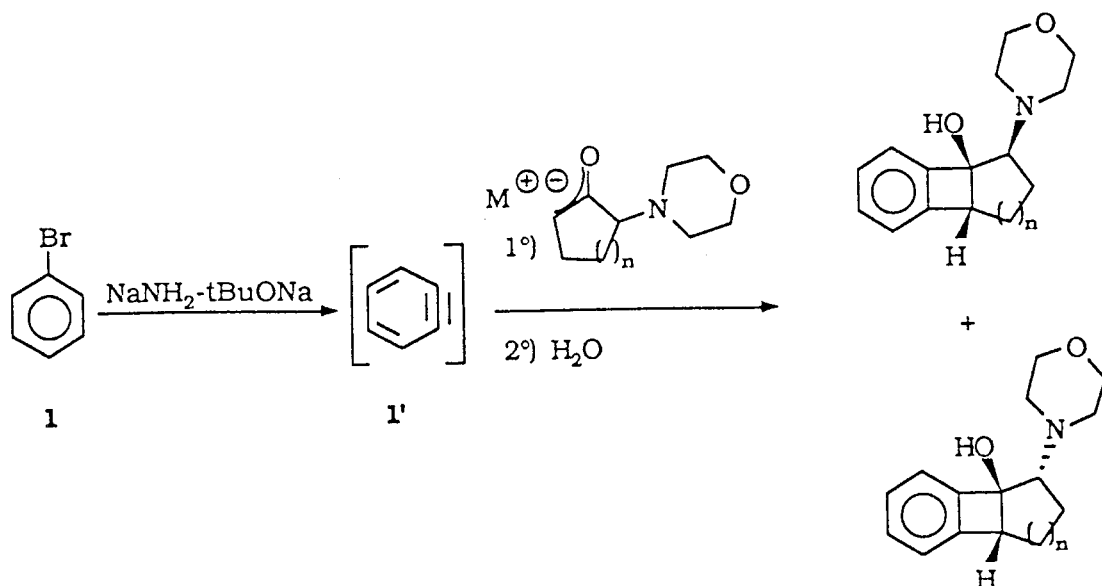


Schéma 3

Si l'on examine le schéma réactionnel ci-dessus, il est clair que celui-ci n'est pas complet. En effet, l'énolate indiqué n'est pas le seul envisageable dans un milieu basique. L'arrachement du proton au pied de la fonction amine conduirait à un autre type d'énolate dont la condensation aboutirait à de nouveaux amino-alcools (fig 3).

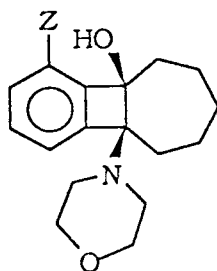


Fig 3

L'obtention de ces derniers constituerait un avantage supplémentaire de cette synthèse comparée à celle décrites auparavant.

I. 2 - Condensations aryniques d'énolates de morpholino-2 cyclanones sur le bromobenzène en présence de NaNH_2 - tBuONa .

I.2.1 - Introduction

Nous étudierons dans cette partie l'influence d'un groupement morpholino situé en α de la fonction carbonyle d'une cyclanone sur les réactions de condensations aryniques des énolates correspondants.

Nous montrerons que la présence d'une amine favorise la formation des dérivés benzocyclobuténiques donnant ainsi accès directement aux phényléthanolamines recherchés.

Ces réactions ont été effectuées essentiellement à partir d'énolates de morpholino-2 cyclanones dont la taille de cycle varie de 5 à 7 atomes de carbones.

Les aminocétones étudiées ont été préparées selon des modes opératoires décrits dans la littérature (7) (schéma 4).

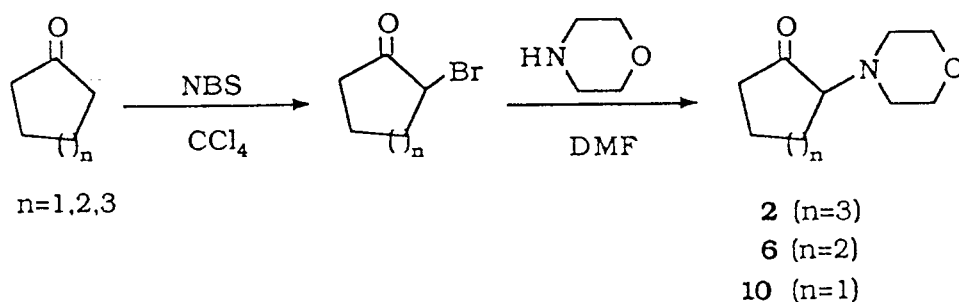


Schéma 4

Contrairement à toutes les cétones antérieurement étudiées au laboratoire, les morpholino-2 cyclanones présentent deux types de protons acides susceptibles de donner des énolates.

En effet par arrachement, soit du proton au pied du groupement morpholino (carbone α) soit d'un des deux protons méthylènes (carbone α') on obtient deux énolates différents.

De ce fait notre premier travail a consisté à rechercher les conditions favorisant la formation de chacun des deux types d'énolates (fig 4).

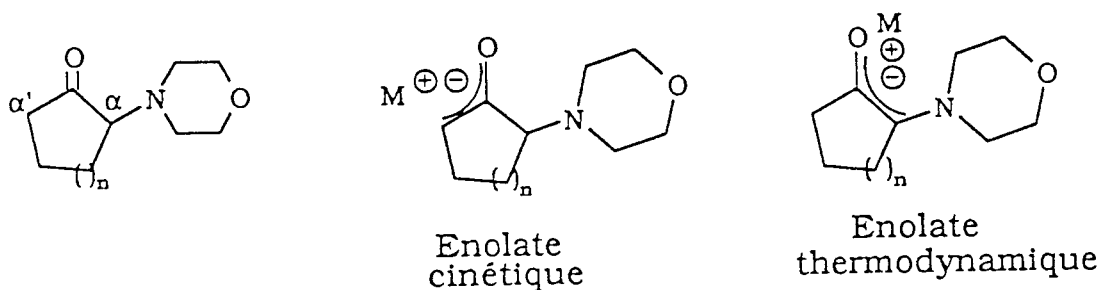


Fig 4

Nous avons choisi d'utiliser :

- le diisopropylamidure de lithium (LDA), base très encombrée pour préparer les énolates cinétiques.

- et la base complexe $\text{NaNH}_2\text{-tBuONa}$, nettement moins encombrée, pour former préférentiellement les énolates thermodynamiques (8).

En tenant compte des résultats obtenus jusqu'à présent avec les diverses cétones cycliques en condensations aryniques, la mise au point de ces réactions a été effectuée avec la morpholino-2 cycloheptanone. Les meilleures conditions mises en évidence seront reprises dans le cas des autres aminocétones.

I. 2. 2 - Cas de la morpholino-2 cycloheptanone **2**

*a - Préparation de l'énolate de l'aminocétone **2** avec le diisopropylamidure de lithium (LDA)*

Nous avons commencé par le cycle en C7 car c'est celui qui donnait les meilleurs résultats en série cyclanone et cyclanedione α acétal et conduisait uniquement à la formation des alcools benzocyclobuténiques.

Les réactions de condensations ont été effectuées de la manière suivante ; l'énolate est préparé avec le LDA à 0°C dans le THF puis additionné à la base complexe $\text{NaNH}_2\text{-tBuONa}$ servant à la formation de l'aryne. L'évolution de la réaction est suivie en CPV (disparition du bromobenzène).

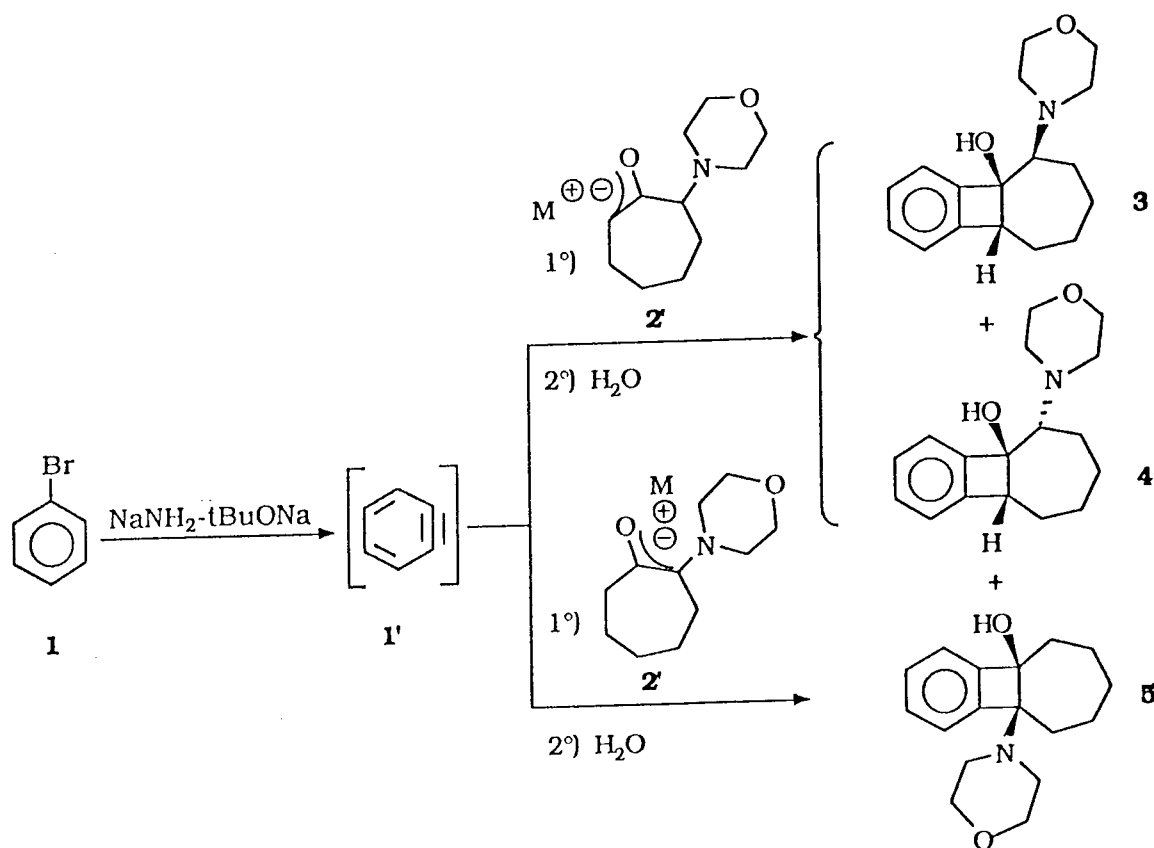


Schéma 5

En effectuant une première réaction à 25°C, nous avons isolé pour la première fois les amino-alcools **3** et **4** avec un rendement global de 41% (essai 1) (tableau I). La stéréochimie de ces composés sera exposé plus loin.

Dans cet essai le bromobenzène disparaît en trois quart d'heure (CPV) et une partie de l'aminocétone **2** est récupérée en fin de réaction (25%).

Dans le but d'améliorer le rendement de cette réaction nous avons fait varier les facteurs suivants : température, solvant et quantité de bromobenzène.

Les différents essais réalisés et l'ensemble des résultats obtenus sont regroupés dans le tableau I.

Etant donné la disparition trop rapide du bromobenzène et la quantité importante de produit de départ récupérée en fin de réaction (essai 1), nous avons abaissé la température de condensation à 0°C. Nous avons aussi remplacé le THF par le DME, solvant plus basique, plus polaire permettant généralement d'effectuer ces réactions à plus basse température et dans des temps raisonnables (9) (essai3). Dans ces conditions une faible amélioration a pu être apportée. Les alcools **3** et **4** sont isolés avec un rendement global de 45%.

Pour compenser la faible réactivité de l'énolate et la dégradation du bromobenzène, la quantité de ce dernier a été doublée (essai 4). Avec un excès de bromobenzène le rendement global de la réaction a pu être augmenté de 45% à 51%.

En abaissant la température de la réaction à -25°C (essai 5), nous observons la formation de l'amino-alcool **5** . Ce dernier, provenant de la condensation de l'énolate thermodynamique, est isolé avec un rendement de 15% (essai 5).

En réalisant la condensation dans le DME à 25°C, la réaction se fait très rapidement et aucune trace du benzocyclobuténol **5** n'est observée. Le rendement global est de 50% (essai 6).

Dans l'essai 7, la préparation de l'énolate et la condensation sont effectuées à 25°C. Les composés **3** et **4** sont isolés avec un rendement global de 54%.

Une quantité plus importante de bromobenzène (3 eq) ainsi que de base complexe, dans le DME à 0°C (essai 8), conduit à la formation des trois amino-alcools **3**, **4** et **5** avec des rendements respectifs de 35, 12 et 7%.

Il semblerait donc qu'un temps de réaction trop long ou un excès de base complexe favorise la formation du composé **5**.

A la suite de cette étude, les résultats obtenus appellent les commentaires suivants :

- le DME est préférable au THF.
- une quantité double de bromobenzène, par rapport à l'aminocétone, est nécessaire pour obtenir des rendements acceptables.
- la préparation de l'aryne à basse température (-25°C) conduit à la formation du benzocyclobuténol issu de la condensation de l'énolate thermodynamique.

*b - Utilisation de la base complexe pour préparer l'énolate de **2***

La base complexe $\text{NaNH}_2\text{-tBuONa}$ étant une base favorisant souvent la formation des énolates thermodynamiques est utilisée dans notre cas pour arracher le proton au pied de l'azote de la cétone **2**.

Une étude systématique identique à la précédente a été réalisée.

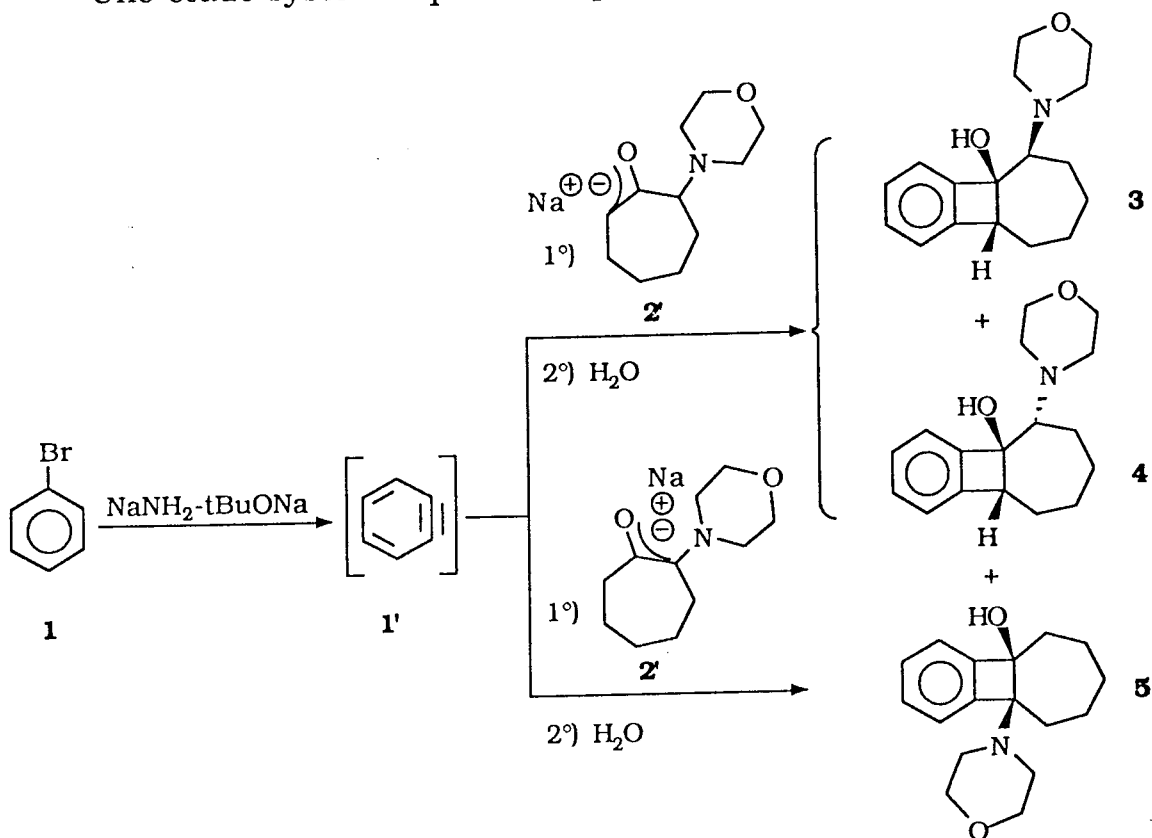


Schéma 6

Les différents essais réalisés sont regroupés dans le tableau II.

Si la condensation aryrique se fait dans le THF à 25°C , la formation des dérivés **3** et **4** est favorisée (essai9).

Par contre dans le THF à 0°C (essai10) ou à -25°C (essai12) l'amino-alcool **5** issu de la condensation d'énolate thermodynamique est majoritaire.

Dans le cas où la préparation de l'énolate et la condensation sont effectuées à la même température, soit à 0°C (essai11) soit à -25°C (essai13), nous observons la formation prédominante des alcools **3** et **4**.

En réalisant la réaction dans le DME à 25°C, on constate une nette diminution du rendement en alcool **5** (essai 14). Il en est de même lorsque l'énolate est préparé à 0°C (essai 15 et 17).

En préparant l'énolate à 25°C et en effectuant la condensation à 0°C dans le DME (essai 16), le rendement global en amino-alcools atteint 63% (rapport **3 + 4/5** : 49/51).

La préparation de l'énolate à une température plus élevée (45°C) (essai 18), ou l'accroissement de la quantité de bromobenzène (3 eq) (essai 19) n'influent plus, ni sur les proportions, ni sur les rendements des trois benzocyclobuténols formés.

En travaillant avec des quantités stoechiométriques de cétone et de bromobenzène le rendement de la réaction se trouve affecté.

L'ensemble des résultats obtenus, nous montre que lorsque l'énolate est préparé à basse température (0 ou -25°C) la formation des alcools **3** et **4** prédomine par rapport à celle du composé **5**, alors que l'on cherchait à favoriser ce dernier. Par contre si l'énolate est préparé à 25°C, il se forme pratiquement autant d'alcools **3** et **4** que d'amino-alcool issu de la condensation d'énolate thermodynamique.

De cette étude nous retenons les conditions de l'essai 16 pour préparer l'énolate thermodynamique et donc favoriser la formation de l'amino-alcool **5**.

Il faut noter que la préparation des énolates avec la base complexe conduit, après condensation de ces derniers, à de meilleurs rendements en amino-alcools.

La base complexe, comme le montre les résultats exposés ci-dessus, ne permet pas la formation spécifique d'un seul type d'énolate, d'une fonction cétone énolisable, lorsque deux protons différents entrent en compétition.

Cependant elle est la seule qui permet, jusqu'à présent, d'obtenir l'amino-alcool issu de la condensation de l'énolate thermodynamique.

En effet, la base de C. M. HAUSER (10) connue pour favoriser la formation des énolates thermodynamiques a été utilisée à titre de comparaison.

La préparation de l'énolate de l'aminocétone **2** avec le bromomagnésien de la diisoprylamine n'a conduit qu'à la formation des amino-alcools provenant de la condensation de l'énolate cinétique (schéma 7).

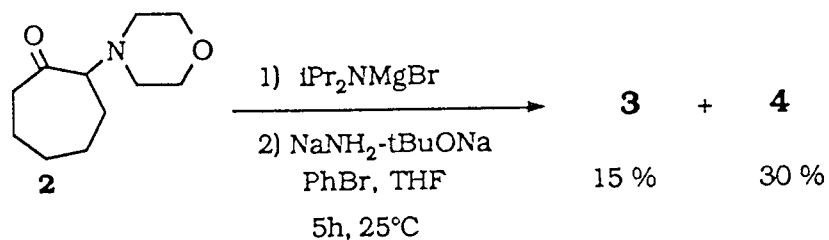


Schéma 7

c - Conclusion

Au cours de cette étude nous avons montré que lorsque l'énolate de la morpholino-2 cycloheptanone est préparé avec le LDA, il était possible de former et d'isoler sélectivement les amino-alcools provenant de la condensation aryne de l'énolate cinétique.

L'utilisation de la base complexe favorise la synthèse de l'alcool **5**, mais conduit toujours au mélange de produits issus des deux types d'énolates.

De plus, le mode de préparation de l'énolate influe sur les rendements en produits de condensation. Ainsi, l'emploi de la base complexe permet d'obtenir les meilleurs résultats.

Enfin, il faut souligner que ces synthèses conduisent sélectivement aux benzocyclobuténols, ce qui n'était pas évident à priori. Nous n'avons jamais observé la formation de benzocyclénones ou de phénylcétones correspondantes.

I. 2. 3 - Cas de la morpholino-2 cyclohexanone 6

L'étude de la morpholino-2 cyclohexanone doit nous renseigner sur l'influence de la présence d'une fonction amine sur la nature des produits de condensation obtenus. Si la condensation des cycles en C7 n'a jamais posé de problème quant à l'obtention des benzocyclobuténols, il n'en est pas de même lors de la condensation des cycles en C6. Ainsi, en série cyclanique simple, les alcools sont bien obtenus mais en mélange avec les phénylcétones et les benzocyclénones correspondantes. La formation sélective des benzocyclobuténols n'a pu être réalisée que lors de la condensation des cétones α acétals. Dans ce cas l'hypothèse d'une stabilisation de l'alcoolate intermédiaire par les oxygènes de l'acétal a permis d'expliquer ce résultat.

Une étude comparable à celle effectuée avec la morpholino-2 cycloheptanone a été réalisée.

*α - Préparation de l'énolate de l'aminocétone **6** avec le LDA*

La réaction est illustrée sur le schéma 8 et les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau III.

Dans tous les cas, la réaction n'est pas complète et une partie de l'aminocétone de départ est récupérée en fin de réaction.

Dans l'essai 23, nous avons utilisé les conditions qui donnaient les meilleurs résultats avec l'aminocétone **2**.

La préparation de l'énolate et la condensation sont réalisées à 0°C dans le DME. Nous avons isolé un seul produit avec un rendement de 53%, il s'agit de l'amino-alcool **8** (essai 23).

La stéréochimie de ce composé a été déterminée par la synthèse de son authentique dont les différentes étapes sont détaillées au chapitre identification.

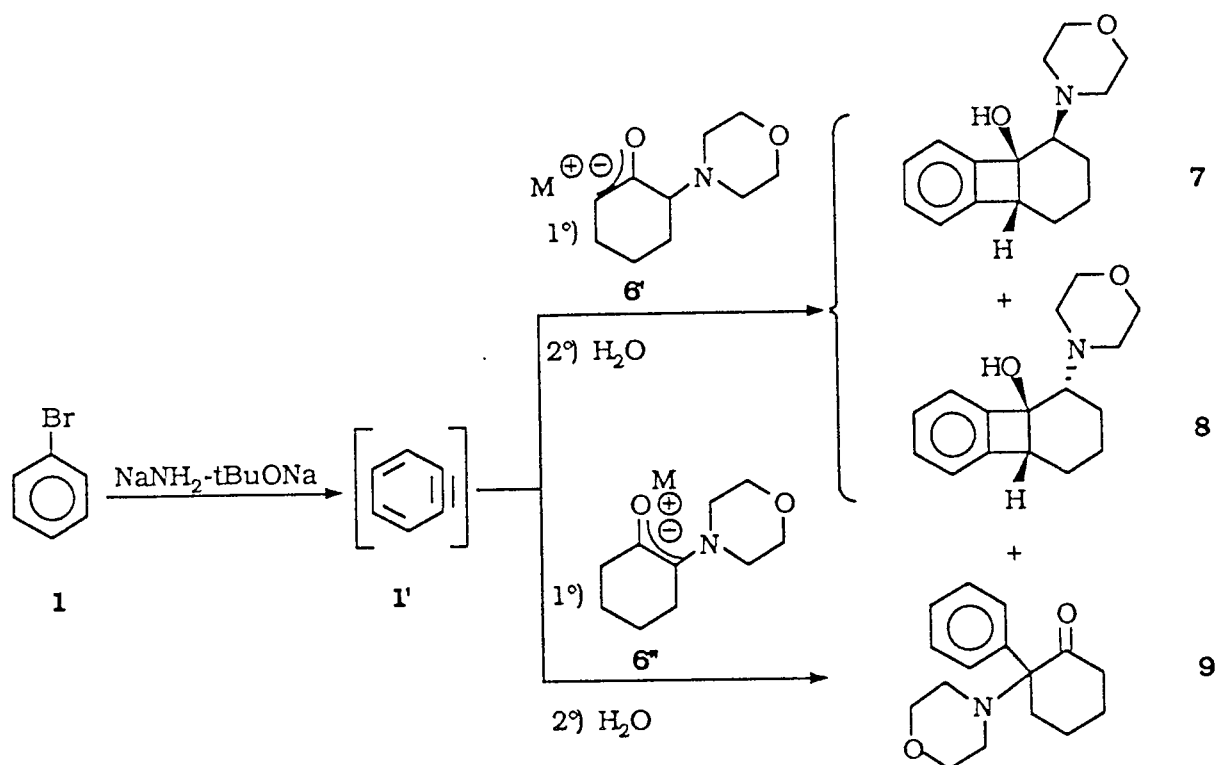


Schéma 8

Tableau III : Condensations des énolates de l'aminocétone **6** sur le bromobenzène

Essai	Solvant	t(h) (a)	Proportions 6 / 1 (éq)	7 % (b)	8 % (b)	9 % (b)	Rdt% global	6 % (b)
23	DME	2,5	1/2	-	53	-	53	28
24	DME	2	1/3	-	46	8	54	20
25	THF	4,5	1/2	5	45	-	50	21
26	THF	16	1/1	14	35	-	49	35
27	THF	5	2/1	17	23	-	40	65 (c)

- (a) La disparition du bromobenzène est suivie en CPV
 (b) Rendements en produits isolés calculés par rapport à l'aminocétone **6**
 (c) Les rendements en alcools sont calculés par rapport au bromobenzène

En augmentant la quantité de bromobenzène (essai 24), nous observons la formation de la phénylcétone **9** et de l'alcool **8** avec un rendement de 54%.

L'étude des données spectroscopiques du dérivé **9** montre qu'il s'agit de la phénylcétone provenant de la condensation de l'énolate thermodynamique.

En travaillant dans le THF, avec un équivalent de cétone pour deux équivalents de bromobenzène, les amino-alcools **7** et **8** sont isolés avec des rendements respectifs de 5 et 45%.

En diminuant la quantité de bromobenzène (essai 26 et 27) le rendement en alcool **7** augmente au détriment du composé **8**.

Pour le moment nous n'avons pas d'explication quand au comportement de l'énolate de la morpholino-2 cyclohexanone dans chacun des cas.

Il ressort de l'ensemble des résultats que, comme pour la morpholino-2 cycloheptanone, la préparation de l'énolate avec le LDA conduit spécifiquement aux amino-alcools issus de la condensation d'énolate cinétique. Le rendement en alcools est du même ordre de grandeur pour les deux aminocétones.

*b - Préparation de l'énolate de l'aminocétone **6** avec
la base complexe $\text{NaNH}_2\text{-tBuONa}$*

L'ensemble des résultats obtenus est résumé dans le tableau IV.

L'énolate est préparé en faisant réagir la morpholino-2 cyclohexanone avec la base complexe pendant trois heures à 25°C et les condensations sont effectuées soit à 0°C soit à 25°C. Ainsi en utilisant une quantité stoechiométrique de cétone et de bromobenzène (essai 28) dans le THF à 0°C, les produits isolés sont la phénylcétone **9** (39%) et l'amino-alcool "trans" **8** (12%).

Tableau IV : Condensations des énolates de l'aminocétone 6 sur le bromobenzène

Essai	Solvant	T°C	t(h) (a)	Proportions <u>6</u> / <u>1</u> (éq)	<u>8</u> % (b)	<u>9</u> % (b)	Rdt% global	<u>9</u> % (b)
28	THF	0	4	1/1	12	39	51	16
29	THF	0	2	1/2	7	44	51	18
30	DME	0	1	1/2	7	45	52	19
31	DME	25	0,5	1/2	15	35	50	20
32	THF	25	1	1/2	20	29	49	19

(a) La disparition du bromobenzène est suivie en CPV
 (b) Rendements en produits isolés calculés par rapport à l'aminocétone 6

Si la quantité de bromobenzène est doublée (essai 9), toutes choses étant égales par ailleurs, la formation du dérivé 9 devient majoritaire (44%). Le même comportement est observé dans le DME à 0°C (essai 30).

Le rendement en alcool 8 peut être augmenté à condition de réaliser les condensations à 25°C (essai 31 et 32). Le THF semble légèrement plus favorable.

c - conclusion

L'utilisation du LDA comme base pour préparer l'énolate nous a permis d'avoir accès aux amino-alcools recherchés.

Avec la base complexe il se forme les deux types d'énolates. Cependant, la condensation de l'énolate thermodynamique ne conduit pas à l'alcool benzocyclobuténique mais à la phénylcétone correspondante de façon prédominante.

En comparaison avec les autres cyclanones de même taille de cycle, il faut noter que la présence d'un groupe amino en α de la fonction carbonyle favorise la formation des benzocyclobuténols correspondants.

I. 2. 4 - Cas de la morpholino-2 cyclopentanone **10**

Les conditions mises au point avec les aminocétones **2** et **6** ont été appliquées à la morpholino-2 cyclopentanone **10**.

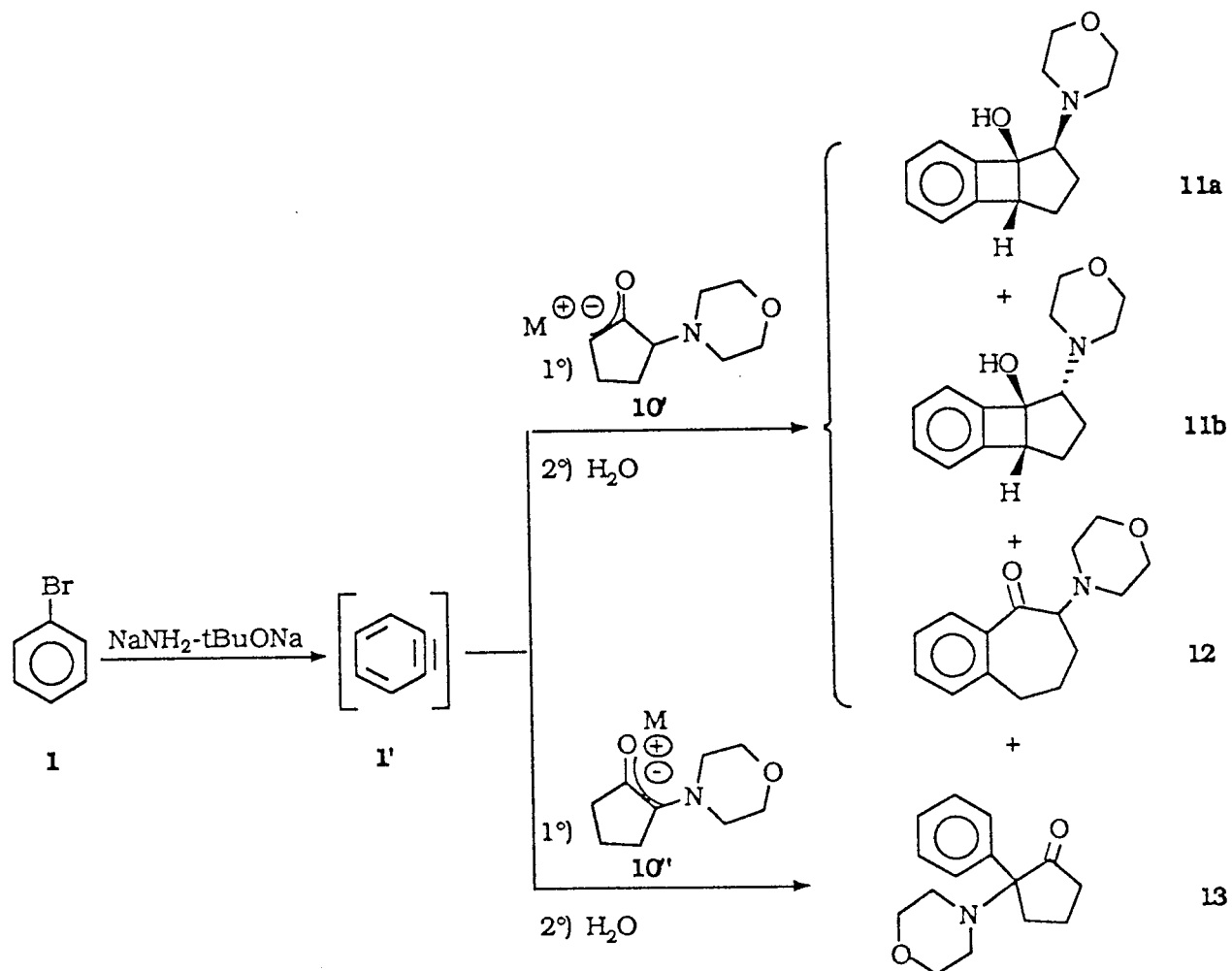


Schéma 9

L'ensemble des essais réalisés avec l'aminocétone **10** est rassemblé dans le tableau V.

Tableau V : Condensations des énolates de l'aminocétone **10** sur le bromobenzène

Essai	Solvant	T°C	t(h) (a)	<u>11a</u> % (b)	<u>11b</u> % (b)	<u>12</u> % (b)	<u>13</u> % (b)	<u>10</u> % (b)
33	THF	0	9	-	-	34	-	27 (c)
34	DME	0	3	24	9	-	-	32 (c)
35	DME	-30	20	30	7	-	7	18 (c)
36	DME	0	1	25	-	-	15	30 (d)
37	THF	0	2	24	-	-	14	28 (d)

(a) La disparition du bromobenzène est suivie en CPV

(b) Rendements en produits isolés calculés par rapport à l'aminocétone **6**

(c) L'énolate est préparé avec le LDA pendant 0,5h à 0°C

(d) l'énolate est préparé avec la base complexe NaNH₂-tBuONa

En préparant l'énolate avec le LDA à 0°C et en le faisant réagir sur l'aryne dans le THF à 0°C nous isolons un seul dérivé présentant en IR une bande carbonyle. L'étude spectroscopique montre qu'il s'agit de la benzocyclénone **12**. Par contre l'utilisation du DME (essai 34) favorise la formation des amino-alcools.

Un abaissement de température de condensation à -30°C, comme on pouvait le prévoir, augmente la durée de la réaction et provoque la formation de la phénylcétone **13** (composé provenant de la condensation de l'énolate thermodynamique) et ne permet d'accroître que très faiblement le rendement en alcool (essai 35). Ce phénomène a déjà été observé avec les autres cétones précédemment étudiées.

Lorsque l'énolate de **10** est préparé avec la base complexe dans le DME (essai 36) ou dans le THF (essai 37), et condensé à 0°C, nous isolons un seul amino-alcool et la phénylcétone **13** avec un rendement global de 40%.

D'après les résultats obtenus, on constate qu'avec la morpholino-2 cyclopentanone les rendements en produits de condensations sont plus faibles que ceux obtenus avec les deux autres aminocétones étudiées. Ce phénomène a été observé avec toutes les cétones, à cinq atomes de carbones, étudiées jusqu'à présent (11,1).

I.2.5 - Identification des structures

Tous les produits obtenus au cours de ces condensations ont été préparés pour la première fois. Pour l'établissement de leurs structures, nous avons fait appel aux spectroscopies IR, UV, RMN¹H, RMN¹³C ; à l'analyse centésimale, la synthèse de certains authentiques et à la diffraction des rayons X

- identification des amino-alcools issus de la condensation des énoles cinétiques

La stéréochimie que nous avons attribué aux composés obtenus a été déterminée, soit par la synthèse indépendante des isomères "trans", soit par la diffraction des rayons X.

Récemment il a été montré, au laboratoire, que l'ouverture d'un époxyde par un organoaminomagnésien conduisait à un β amino-alcool de configuration "trans" (12,13).

Par cette méthode, il a été possible d'obtenir pour la première fois un amino-alcool à motif benzocyclobuténique.

Nous avons donc utilisé le schéma réactionnel suivant pour préparer les amino-alcools de configuration "trans".

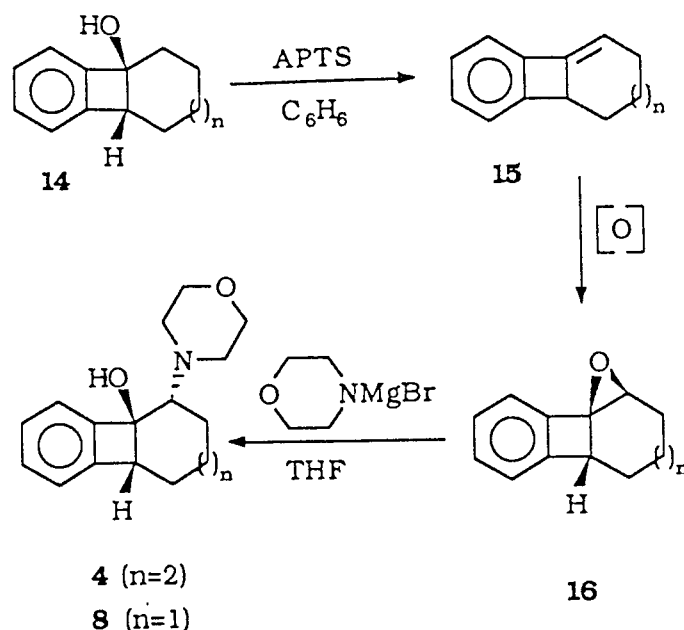


Schéma 10

Le benzocyclobuténol **14**, préparé par condensation de l'énolate de la cyclohexanone (n=1) ou de la cycloheptanone (n=2) sur le bromobenzène, est déshydraté en milieu acide, puis traité par l'acide métachloroperbenzoïque pour donner l'époxyde **16**.

Ce dernier sous l'action du bromomagnésien de la morpholine s'ouvre pour conduire respectivement aux amino-alcools **8** (n=1) et **4** (n=2) de configuration "trans".

Les données spectroscopiques de ces derniers sont en tous points identiques à ceux des mêmes composés isolés par condensations aryniques.

L'étude des données spectroscopiques des dérivés **7** (n=1) et **3** (n=2) indique qu'il s'agit bien des autres isomères auxquels nous attribuons une configuration "cis".

Par cette méthode il n'est pas possible de préparer l'amino-alcool "trans" **11b**. En effet, il a été montré que la déshydratation du benzocyclobuténol en C5 ne conduit pas à l'éthylénique correspondant (14).

La stéréochimie de l'alcool "cis" **11a** a été déterminée par la diffraction des rayons X (fig 5).

- étude UV

L'étude des spectres ultraviolets est aussi révélatrice de la structure benzocyclobuténique. En effet, les nombreux travaux réalisés au laboratoire ont montré que le motif benzocyclobuténique des alcools non substitués sur le noyau aromatique était caractérisé en UV par trois bandes dont les λ_{max} sont situés entre 280 et 260 nm (15).

Les données spectroscopiques UV des amino-alcools isolés au cours de cette étude sont regroupées dans le tableau VI.

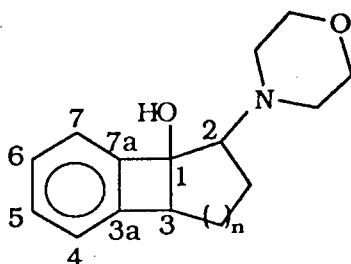
Tableau VI : λ_{max} et $\log \epsilon$ observés dans le méthanol pour les amino-alcools

Alcool	λ_{max} ($\log \epsilon$)
3	262 (3,13) ; 268 (3,29) ; 274,5 (3,30)
4	260 (3,12) ; 266 (3,24) ; 272,5 (3,23)
7	260 (3,06) ; 267,5 (3,15) ; 273 (3,10)
8	258,5 (3,02) ; 266 (3,05) ; 272,5 (3,00)
11a	260 (3,01) ; 267 (3,07) ; 273 (3,04)
11b	259 (3,08) ; 266 (3,15) ; 272 (3,05)

- étude RMN ^{13}C

La spectroscopie RMN ^{13}C nous a permis de confirmer la structure du motif benzocyclobuténique des amino-alcools formés. Nous avons réalisé sur chacun des alcools un spectre RMN ^{13}C et déterminé les déplacements chimiques des carbones caractéristiques.

Les δ ppm sont reportés dans le tableau VII.

Tableau VII : δ ppm des carbones caractéristiques des amino-alcools

Amino-alcool	C1	C2	C3	C3a, C7a	C4, C5, C6, C7
3 (n=3)	86,19	68,38	59,46	146,01 ; 148,97	122,43 ; 122,62 ; 127,24 ; 129,07
4 (n=3)	83,15	70,32	55,41	146,19 ; 148,47	122,82 ; 123,13 ; 127,21 ; 128,69
7 (n=2)	81,20	65,82	54,19	145,02 ; 147,66	122,78 ; 126,85 ; 128,40
8b (n=2)	79,54	66,66	52,52	145,95 ; 127,72	122,95 ; 127,42 ; 128,85
11a (n=1)	83,17	73,85	67,18	110,19 ; 111,06	99,74 ; 99,81 ; 102,31 ; 103,21
11b (n=1)	82,55	72,06	65,32	110,30 ; 111,75	99,55 ; 99,90 ; 101,85 ; 103,10

- identification de l' amino-alcool **5**

Pour confirmer la structure de ce composé nous l'avons transformé en un dérivé décrit dans la littérature (16). En effet, par une cyclo-addition 2+2 (benzynes-énamine), M. E. KUHENE a préparé le morpholino-benzocyclobutène **18** (schéma 11).

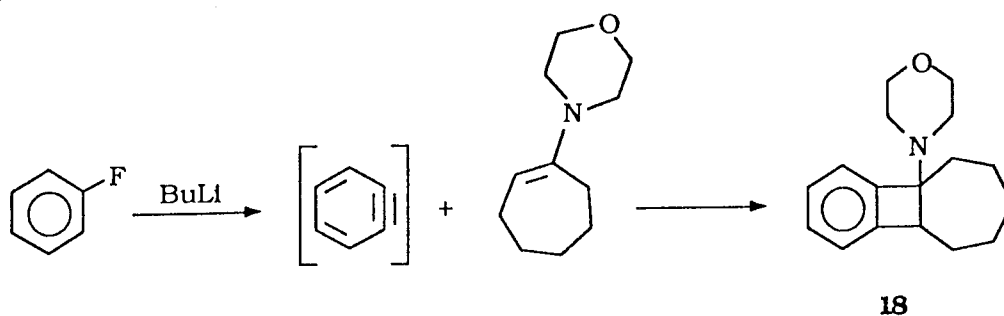


Schéma 11

Pour aboutir à ce même composé nous avons envisagé des transformations chimiques n'affectant pas le squelette carboné. Elles sont décrites dans le schéma 12.

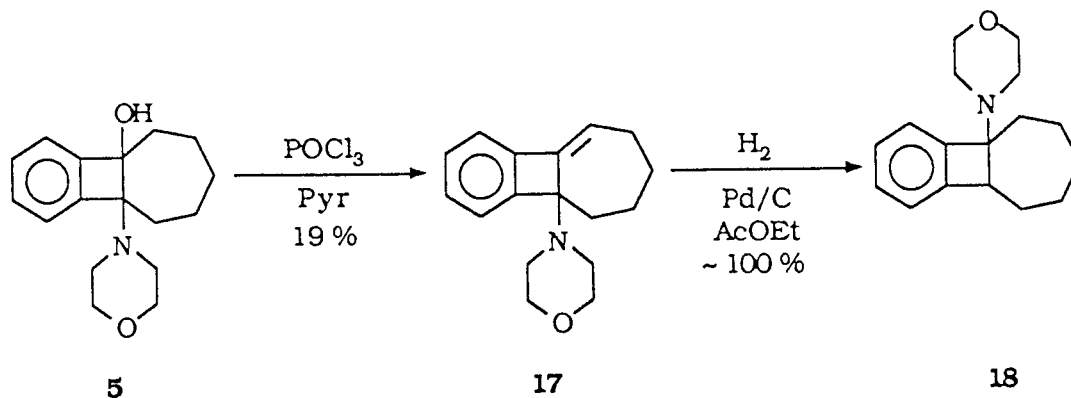


Schéma 12

Sous l'action de POCl_3 dans la pyridine à 0°C , l'alcool **5** est déshydraté puis hydrogéné (Pd/C , H_2) pour donner le morpholino-benzocyclobutène **18**.

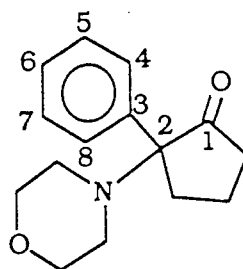
Les données spectroscopiques de ce composé sont identiques à celles décrites dans la littérature.

La stéréochimie de l'amino-alcool **5** a été déterminée par la diffraction des Rayons X (fig 6).

- identification des phénylcétones **9** et **13**

Ces composés sont identifiés par leurs données spectroscopiques (IR, RMN^1H , RMN^{13}C) et leurs analyses centésimales.

Les spectres RMN^{13}C lèvent toute ambiguïté quant à la structure de ces composés. Les déplacements chimiques des carbones caractéristiques sont donnés dans le tableau VIII.

Tableau VIII : δ ppm des carbones caractéristiques des phénylcétones

Phénylcétone	C1	C2	C3	C4, C5, C6, C7, C8
9 (n=2)	211,10	74,52	135,90	127,62 ; 128,20 ; 128,64 ; 128,92
13 (n=1)	215,90	74,20	136,75	127,70 ; 127,80 ; 128,28 ; 128,45

I.2.6 - Conclusion

L'étude entreprise dans cette partie nous a montré que la présence d'un groupement morpholino en α d'une fonction carbonyle d'une cyclanone énoalisable conduisait à la formation de benzocyclobuténol correspondant par réaction de condensation arynique.

Nous avons montré, qu'avec le LDA, seuls les produits issus de la condensation de l'énolate cinétique sont formés et ceci dans le cas des trois aminocétones étudiées. Par contre l'utilisation de la base complexe NaNH_2 - $t\text{BuONa}$ conduit toujours au mélange des composés provenant de la condensation des deux types d'énolates. Toutefois dans ce dernier cas les rendements en produits de condensations sont nettement meilleurs.

Ce type de réaction présente le grand avantage de permettre l'accès aux amino-alcools benzocyclobuténiques en une seule étape, ce qui n'a pas encore été réalisé jusqu'à présent.

Nous avons montré que la présence de l'azote de la fonction amine stabilise les alcoolates intermédiaires conduisant ainsi aux benzocyclobuténols recherchés.

Cette méthode présente cependant deux limitations au niveau de la nature de l'amine en α de la fonction carbonyle et au niveau de la taille des cyclanones. En effet, les essais réalisés avec d'autres amines (pyrrolidine, pipéridine, N-méthyl pipérazine) sont restés sans succès.

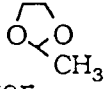
I.3 - Condensations aryniques d'énolates de l'aminocétone 2 sur des halogénobenzènes substitués

Après l'étude faite avec le bromobenzène nous avons envisagé une extension aux halogénobenzènes substitués et ceci dans le but préparer des amino-alcools substitués sur le noyau aromatique.

Ces essais ont été réalisés sur une seule cétone, la morpholino-2 cycloheptanone. La préparation de l'énolate est faite avec le LDA et la base complexe.

I.3.1 - Préparation de l'énolate de 2 avec le LDA

- Cas des halogénobenzènes ortho-substitués

Le choix des dérivés aromatiques ortho-substitués avec $Z = \text{OCH}_3$, $\text{N}(\text{Et})_2$, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, , à été guidé par le fait que ces produits étaient faciles à préparer.

La condensation de l'énolate de **2** sur les différents arynes ne conduit pas aux amino-alcools recherchés et ceci quelle que soit le substituant sur le noyau aromatique.

En plus de l'aminocétone récupérée quantitativement, nous observons la formation d'un produit résultant de la condensation de la diisopropylamine sur le dérivé bromé (schéma 13).

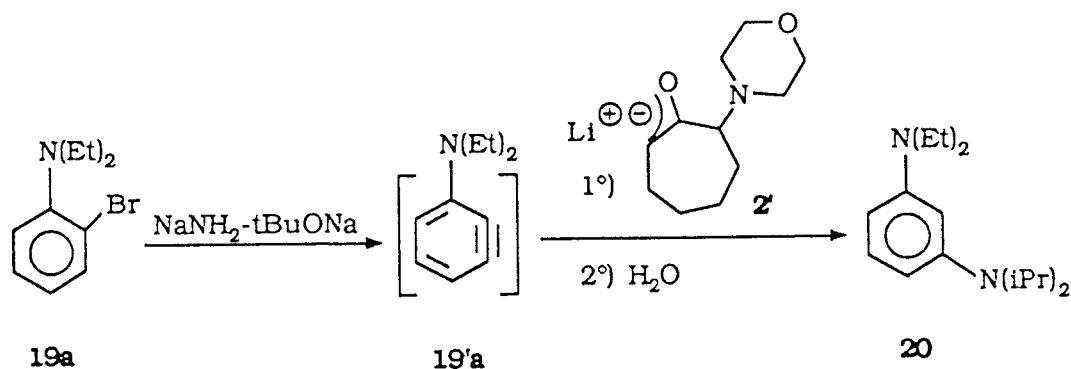


Schéma 13

Ce type d'addition est connu (17) et a déjà été observé au laboratoire.

Pour éviter cette réaction secondaire, une autre base plus encombrée et moins nucléophile a été choisie, il s'agit du tétraméthylpipéridure de lithium (TMPL).

Dans un premier temps pour connaître l'efficacité de cette base, au niveau de la préparation des énolates, une réaction test a été réalisée avec la cétone **2** sur le bromobenzène. Les amino-alcools correspondants sont isolés avec des rendements respectifs de 35% et 14%. Ces résultats sont proches de ceux précédemment décrits avec le LDA.

En condensant maintenant l'énolate de **2**, préparé avec le TMPL, sur l'aryne **19'a**, préparé avec la base complexe, nous avons isolé les amino-alcools correspondants avec un rendement global de 20%. L'aminocétone de départ est récupérée avec un rendement de 40% (schéma 14).

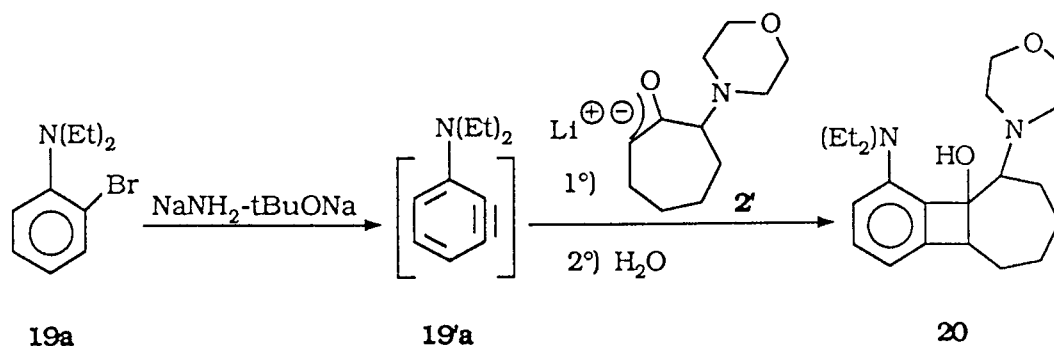


Schéma 14

L'attaque de l'aryne se faisant exclusivement en position méta (18), par rapport au substituant, on obtient donc le mélange des deux amino-alcools "cis" et "trans". Cependant, aucune méthode chromatographique utilisée ne nous a permis de séparer ces deux isomères.

Lorsque nous avons fait varier la nature du substituant ($Z=\text{OCH}_3$, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$) sur le noyau aromatique nous n'avons décelé que des traces de produits de condensation. L'aminocétone de départ est récupérée pratiquement dans sa totalité.

• *Cas du bromoanisole.*

Compte tenu des mauvais résultats obtenus avec les dérivés ortho-substitués, nous avons essayé de voir si le changement de la position du substituant sur le noyau aromatique favoriserait la réaction de condensation. Nous avons, pour ce faire, étudié les halogénobenzènes para-substitués.

La condensation de l'énolate de la cétone **2**, préparé avec le LDA, sur l'aryne **22'a**, a conduit aux amino-alcools **23** (schéma 15).

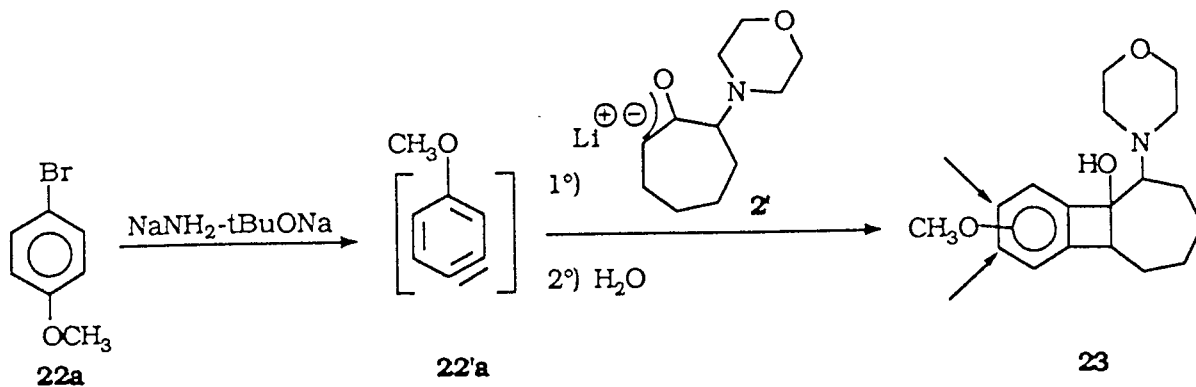


Schéma 15

Après disparition du dérivé bromé (CPV), nous avons isolé deux fractions d'amino-alcools avec des rendements de 18 et 16%. Chaque fraction est en fait un mélange de deux isomères. En effet, en plus des alcools de configuration "cis" et "trans" nous attendons deux autres isomères dûs à la position du groupement méthoxy en 3 et 4.

I.3.2 - Préparation de l'énolate de 2 avec la base complexe $\text{NaNH}_2\text{-tBuONa}$

Pour réaliser ces condensations nous avons utilisé les meilleures conditions mises au point au préalable(cf essai 16, tableau II). Les condensations sont réalisées à 0°C avec deux équivalents de dérivé bromé pour un équivalent de cétone.

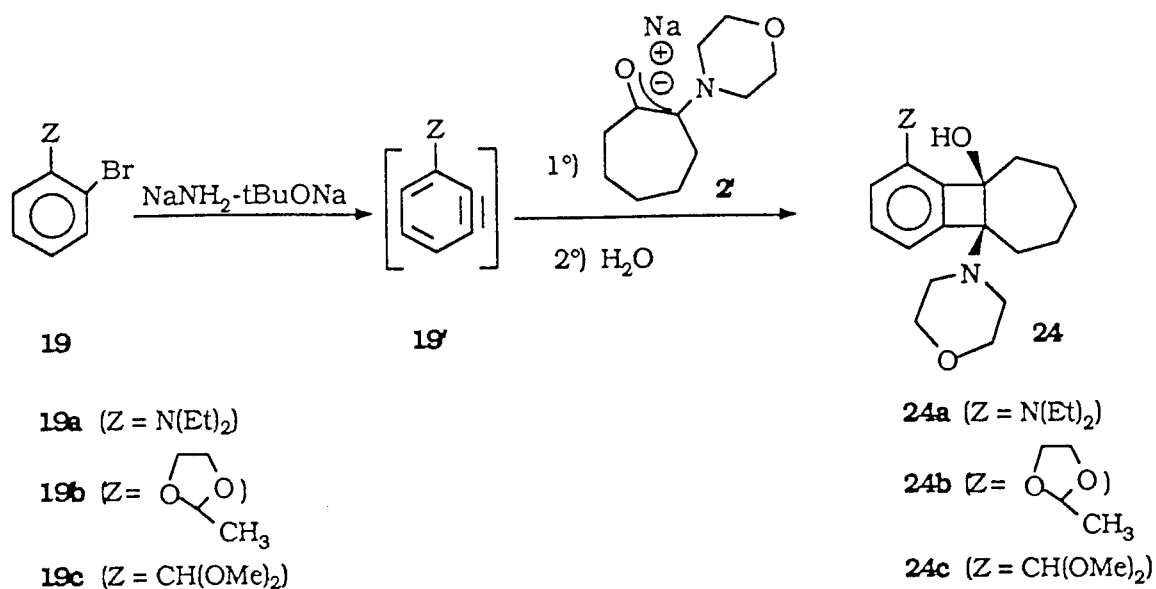


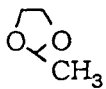
Schéma 16

Comme l'indique le schéma 16, nous n'avons isolé que les amino-alcools provenant de la condensation de l'énolate thermodynamique sur les différents arynes. Aucune trace d'autres alcools n'a été décelée.

Les résultats obtenus avec les différents substituants sont résumés dans le tableau IX.

Les rendements de ces amino-alcools varient de 22 à 29%.

Tableau IX : Condensations de l'énolate de **2** (1 eq) sur des halogénobenzènes ortho-substitués (2 eq) en présence de NaNH₂-tBuONa

Essai	Z	Solvant	T°C (a)	t (h)	Alcool formé	Rdt% (b)	<u>2</u> % (b)
38	N(Et) ₂	DME	0	3	24a	26	42
39		THF	0	3,5		29	38
40		DME	0	2	24b	22	41
41		THF	0	3,5		25	38
42	CH(OMe) ₂	DME	0	2,5	24c	25	39
43		THF	0	3		27	35

(a) La disparition des dérivés bromés est suivie en CPV

(b) Rendements en produits isolés calculés par rapport à l'aminocétone **2**

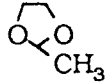
I.3.3 - Identification des structures

Les produits formés, isolés pour la première fois, ont été identifiés par les spectroscopies IR, UV, RMN¹H, RMN¹³C et par leur analyse centésimale.

- étude UV

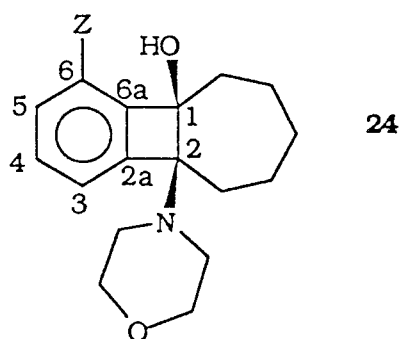
Contrairement aux benzocyclobuténols non substitués, les amino-alcools **24** ne sont plus représentés que par deux bandes. L'introduction d'un substituant sur le noyau aromatique induit un effet bathochrome sur les deux bandes caractéristiques de ces alcools. Cet effet a déjà été observé avec d'autres benzocyclobuténols substitués (19).

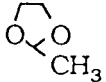
Tableau X : $\lambda_{\max}$ et $\log \epsilon$ observés dans le méthanol

Alcool	Z	$\lambda_{\max}$ ($\log \epsilon$)
24a	N(Et) ₂	267,7 (3,25) ; 272 (3,20)
24b		269 (3,30) ; 272 (3,26)
24c	CH(OMe) ₂	268 (3,22) ; 272,5 (3,18)
5	H	259,5 (3,04) ; 265,5 (3,19) ; 272,5 (3,16)

- étude RMN¹³C

La spectroscopie RMN¹³C confirme les structures proposées pour les amino-alcools **24**. Dans le tableau XI nous avons regroupé les déplacements chimiques des carbones caractéristiques .

Tableau XI : δ ppm des carbones caractéristiques des alcools 24

Alcool	Z	C1	C2	C6	C2a, C6a	C3, C4, C5
24a	N(Et) ₂	83,99	76,45	132,84	145,87 ; 146,46	111,00 ; 111,23 ; 129,60
24b		84,66	78,40	140,54	144,84 ; 147,00	123,92 ; 125,95 ; 128,15
24c	CH(OMe) ₂	83,13	78,88	134,96	144,61 ; 148,10	124,86 ; 126,56 ; 128,23

I.3.4 - Conclusion

Dans le cas des dérivés aromatiques ortho-substitués la condensation de l'énolate cinétique ne conduit pas aux amino-alcools correspondants, et ceci quelle que soit la base utilisée, LDA, LTMP ou $\text{NaNH}_2\text{-tBuONa}$.

Un cas fait cependant exception, celui de l'ortho-N-N-diéthylbromoaniline. En effet, en utilisant le LTMP comme base les alcools **21** ont pu être isolés avec un rendement de 20%.

Par contre, grâce à la base complexe, les amino-alcools issus de la condensation de l'énolate thermodynamique ont été préparés, pour la première fois.

I. 4 - Transformations des amino-alcools

I.4.1 - Transformations des amino-alcools issus de la condensation des énolates cinétiques

Tous les amino-alcools préparés dans le paragraphe précédent sont des produits nouveaux et l'étude de leurs propriétés chimiques sont intéressantes à connaître. En effet, des transformations chimiques de ces derniers peuvent conduire à de nouvelles séries de produits.

Ainsi, nous avons envisagé la synthèse de nouveaux amino-alcools bicycliques, de benzocyclobuténones et des phénéthylamines en effectuant les réactions suivantes :

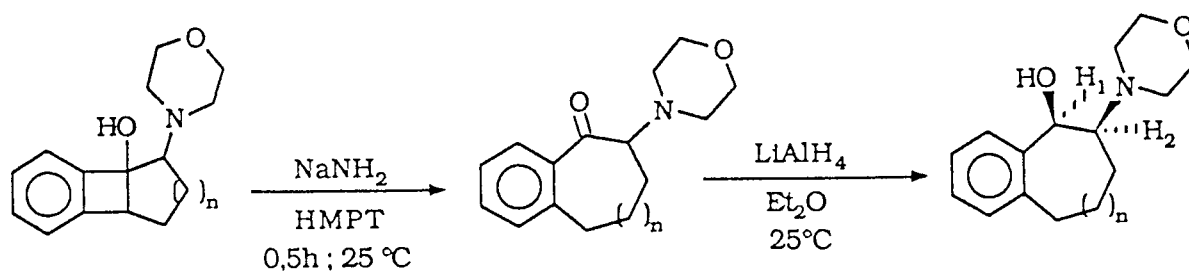
- ouverture en milieu basique
- déshydratation des alcools
- substitution de la fonction hydroxyle, par un chlore, suivie d'une réduction.

a - Synthèse d' amino-alcools benzocycléniques

Les benzocyclobuténols en présence d'une base forte réagissent par ouverture du cycle à 4 carbones pour donner les benzocyclénones correspondantes (20). Ainsi, les dérivés **3** et **16** traités par l'amidure de sodium dans le HMPT conduisent aux benzocyclénones **25** et **26** avec de bons rendements.

Après réduction de la fonction carbonyle, par LiAlH_4 dans l'éther, nous obtenons les amino-alcools bicycliques recherchés.

Dans ces conditions les alcools **27** et **28** sont isolés avec de très bons rendements (schéma 17).



Essai	Alcool	Benzocyclénone	Rdt %	Amino-alcool	Rdt %
44	16 (n=1)	25	80	27	94
45	4 (n=3)	26	85	28	88

Schéma 17

Pour déterminer la stéréochimie de ces alcools nous nous sommes basé sur des données de la littérature (21-25). Dans le cas de composés analogues aux nôtres, il a été montré, qu'en RMN¹H, la constante de couplage des deux protons H₁ et H₂ est faible (J=4Hz) pour un dérivé "cis" et de l'ordre de 9Hz pour un dérivé "trans".

Nous avons rassemblé dans le tableau XII les valeurs des constantes de couplage J_{1, 2} et les déplacements chimiques des dérivés **27** et **28** et de deux composés récemment préparés au laboratoire (6).

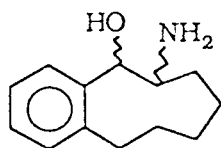
C₁ "Cis"C₂ "Trans"

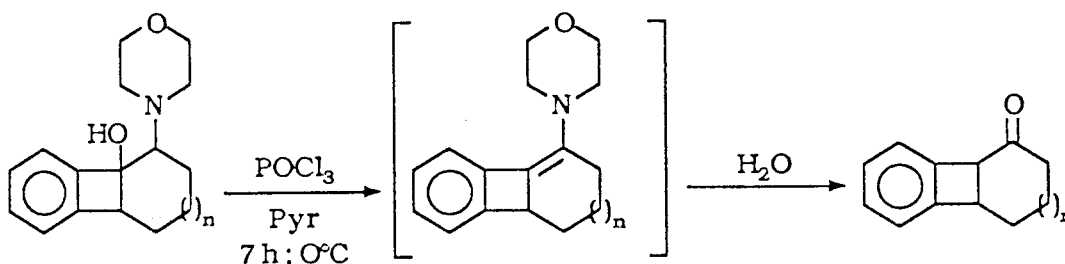
Tableau XII : Constantes de couplage $J_{1,2}$ et $\delta(H_1)$ ppm

Amino-alcool	$\delta(H_1)$ ppm	$J_{1,2}$ (HZ)
27	4,90	5
28	5,10	5
C1	5,10	4,4
C2	4,80	9,3

Par comparaison des constantes de couplage des protons H_1 et H_2 nous avons pu attribuer une stéréochimie "cis" aux amino-alcools **27** et **28**.

b-Déshydratation des amino-alcools

Par le biais de réaction de déshydratation nous avons cherché à réaliser des transformations de ces alcools sans toucher le squelette benzocyclobuténique. Ainsi, de nouvelles voies d'accès aux cétones benzocyclobuténiques et aux phénéthylamines ont été mises à jour.



Essai	Alcool	Cétone	Rdt%
46	13(n = 1)	29(n = 1)	70
47	4 (n = 2)	30(n = 2)	33

Schéma 18

En traitant les alcools **4** et **13** par POCl_3 dans la pyridine (26), nous obtenons, après hydrolyse, les cétones **29** et **30** avec un rendement respectif de 70 % et 33 % (schéma 18).

Les cétones **29** et **30** ont été caractérisées par comparaison de leurs données spectroscopiques avec celles des dérivés préparés par réduction au lithium dans l'ammoniaque liquide, des cétoacétates benzocyclobuténiques (27) (schéma 19).

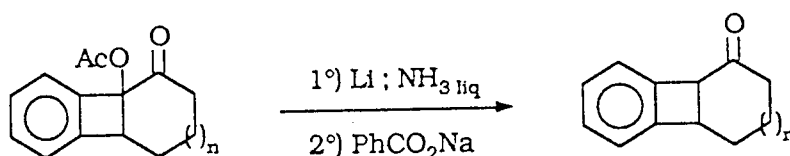


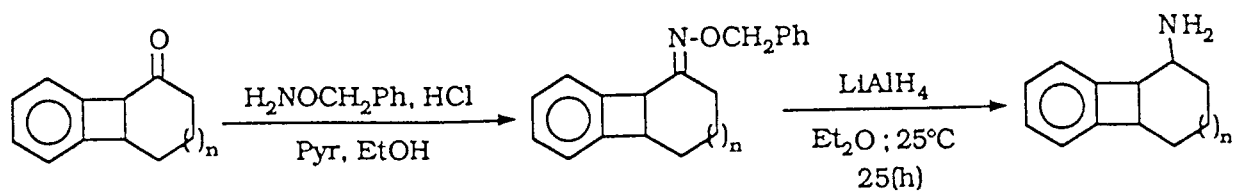
Schéma 19

c- Synthèse de phénéthylamines :

L'obtention des cétones benzocyclobuténiques nous a permis d'envisager une nouvelle voie d'accès à des phénéthylamines.

Les cétones **29** et **30** sont transformées en benzyloximes selon la méthode décrite par M. AVRAMOFF (28). Le composé carbonylé en solution dans l'éthanol à reflux traité par le chlorhydrate de la benzyloxime en présence de pyridine conduit à l'oxime correspondante. Les oximes **31** et **32** sont ainsi isolées avec de très bons rendements .

La réduction des benzyloximes, par LiAlH_4 dans l'éther, conduit aux aminobenzocyclobutènes recherchés, avec de bons rendements (schéma 20).



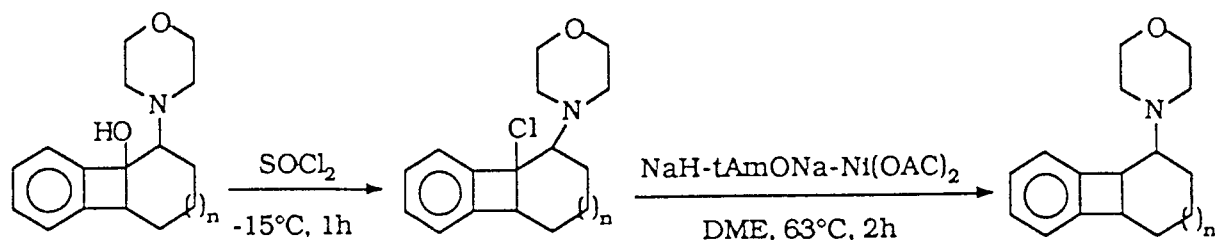
Essai	Cétone	Oxime	Rdt %	Phénéthylamine	Rdt %
48	29 (n=1)	31	94	33	62
49	30 (n=2)	32	96	34	60

Schéma 20

d-Synthèse d'aminobenzocyclobutène :

Une autre voie d'accès aux phénéthylamines, à partir d'amino-alcools benzocyclobuténiques, a été envisagée. Elle consiste à substituer la fonction alcool par un chlore par action du chlorure de thionyle et à réduire ce dernier par un réducteur complexe mis au point au laboratoire.

Il s'agit du réducteur complexe $\text{NaH-tAmONa-Ni(OAC)}_2$ (NiCR) (29) qui est très efficace dans la réduction des dérivés halogénés tertiaires. Nous avons donc utilisé ce système pour transformer les dérivés chlorés obtenus (schéma 21).



Essai	Alcool	Chloré	Rdt%	Phénéthylamine	Rdt%
50	13 (n=1)	35	72	37	58
51	4 (n=2)	36	70	38	60

Schéma 21

Les dérivés chlorés sont obtenus avec des rendements respectables.

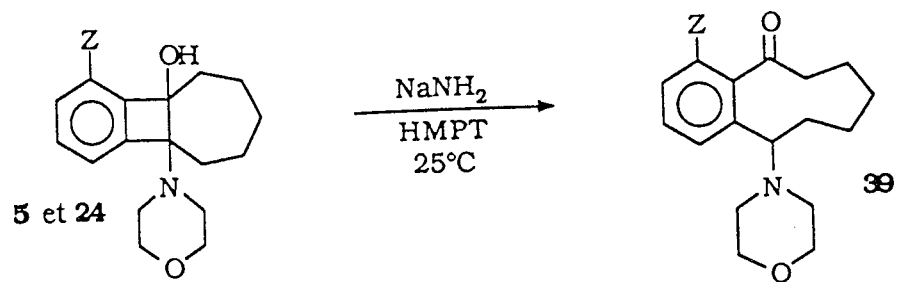
Après traitement des composés **35** et **36** par le réducteur complexe NiCR dans le DME à 63°C , nous avons isolé les phénéthylamines **37** et **38** avec des rendements respectifs de 58 % et 60 % par rapport aux chlorés.

I.4.2 - Transformations des amino-alcools issus de la condensation des énolates thermodynamiques

Suite aux résultats obtenus avec la série précédente nous avons envisagé le même traitement pour les amino-alcools **5** et **24**.

a - Synthèse d'amino-alcools bicycliques

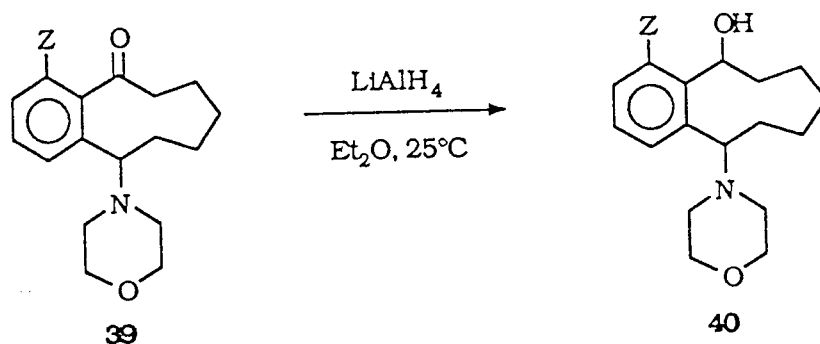
Les alcools **5** et **24** soumis à l'action de l'amidure de sodium dans le HMPT conduisent aux benzocyclénones correspondantes. L'ouverture se fait avec de bons rendements mais nécessite un temps beaucoup plus long pour les dérivés substitués sur le noyau aromatique (schéma 22).



Essai	Alcool	t (h)	Benzocyclénone	Rdt %
52	24a [Z = N(Et) ₂]	50	39a	83
53	24c [Z = CH(OCH ₃) ₂]	60	39c	71
54	5 [Z = H]	0,5	39d	89

Schéma 22

La réduction de la fonction carbonyle conduit aux amino-alcools bicycliques avec de très bons rendements (schéma 23).



Essai	Benzocyclénone	t (h)	Amino-alcool	Rdt %
55	39a [Z = N(Et) ₂]	1	40a	90
56	39c [Z = CH(OCH ₃) ₂]	1,5	40c	92
57	39d [Z = H]	1	40d	96

Schéma 23

b - Préparation de l'aminobenzocyclobutène

Lors de la caractérisation de l'alcool **5** (cf p) nous avons montré que ce dernier pouvait conduire à l'aminobenzocyclobutène **18**.

Après traitement de l'alcool **5** par SOCl_2 , puis réduction du dérivé chloré par le réducteur complexe (NiCR), il est également possible d'accéder au composé **18** (schéma 24).

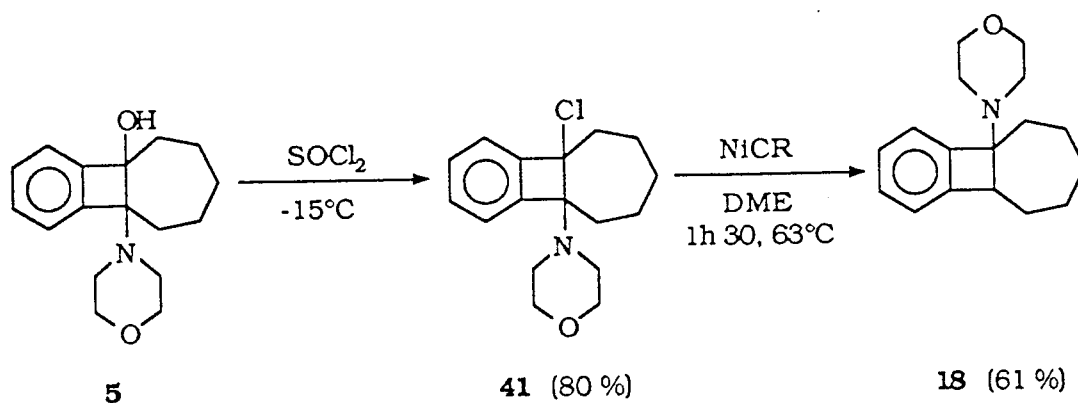


Schéma 24

I.4.3 - Identification des structures

Tous les composés sont identifiés par leurs données spectroscopiques (IR, UV, RMN^1H , RMN^{13}C) et leurs analyses centésimales.

*- identification des phénéthylamines **37** et **38***

Les spectres UV de ces composés présentent les trois bandes caractéristiques du motif benzocyclobutéinique.

Phénéthylamine

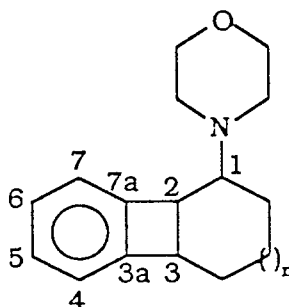
 $\lambda_{\max}$ (log ϵ)

37 261 (3,15) ; 265 (3,30) ; 273,5 (3,25)

38 262 (3,20) ; 265,5 (3,34) ; 273 (3,30)

La spectroscopie RMN¹³C confirme la structure de ces composés.
Les δ ppm des carbones caractéristiques sont reportés dans le tableau XIII.

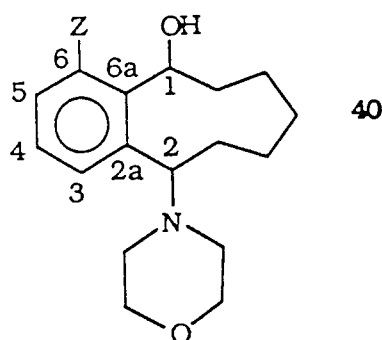
Tableau XIII : δ ppm des carbones caractéristiques des dérivés 37 et 38



Phénéthylamine	C1	C2, C3	C3a, C7a	C4, C5, C6, C7
37 (n=1)	65,90	46,15 ; 48,93	147,25 ; 147,80	121,15 ; 122,82 ; 126,20 ; 126,93
38 (n=2)	66,10	46,32 ; 49,50	147,42 ; 147,90	121,30 ; 123,65 ; 126,80 ; 127,10

- *identification des amino-alcools 40*

Les déplacements chimiques des carbones caractéristiques sont donnés dans le tableau XIV.

Tableau XIV : δ ppm des carbones caractéristiques des alcools 40

Alcool	Z	C1	C2	C6	C2a, C6a	C3, C4, C5
40a	N(Et) ₂	73,05	71,09	140,37	147,48 ; 147,60	113,53 ; 117,03 ; 128,05
40c	CH(OMe) ₂	72,88	70,57	137,99	137,80 ; 139,48	125,60 ; 127,76 ; 129,56
40d	H	71,23	63,58	127,29	139,94 ; 144,47	123,97 ; 125,26 ; 126,94

I.4.4 - Conclusion

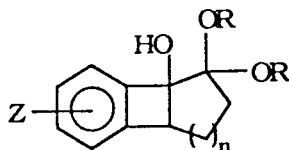
Les diverses transformations effectuées sur les amino-alcools benzocyclobuténiques issus de la condensation des deux types d'énolates ont permis d'accéder à de nouvelles séries de substrats:

- par ouverture du cycle à quatre carbone en milieu basique, et réduction de la fonction carbonyle formée, nous avons obtenu deux familles d'amino-alcools benzocycléniques.

- par déshydratation, ou chloration suivie d'une réduction, de la fonction hydroxyle nous avons montré qu'il était possible de préparer des composés benzocyclobuténiques α substitués sur le cycle saturé, précurseurs de phénéthylamines à squelette benzocyclobuténique.

I. 5 - Résultats pharmacologiques

Au cours d'études antérieures réalisées au laboratoire, il a été montré, qu'en plus de leur intérêt chimique, les benzocyclobuténols de type **D** et certains de leurs dérivés présentaient des activités biologiques.



D

Ainsi, des tests effectués par l'équipe du Professeur CH. ADVENIER démontrent l'activité anticonvulsivante de ces alcools (30).

Transformés en phénétylamines, les benzocyclobuténols ont conduit à des composés présentant une activité anti-spasmodique (13).

Les résultats antérieurs obtenus au laboratoire, ainsi que l'examen de la littérature, nous ont encouragé à rechercher l'activité adrénergique de quelques molécules préparées lors de ce travail.

Les amino-alcools décrits dans le tableau XV ont été testés par l'équipe du Professeur CH. ADVENIER (31).

L'activité bronchospasmolytique de ces derniers a été mise en évidence par des tests réalisés in vitro sur la trachée isolée de cobaye contractée par l'histamine d'une part et par l'acétylcholine d'autre part, la théophiline servant de référence.

Afin d'établir des comparaisons nous avons regroupé dans le tableau XV les résultats obtenus avec nos composés et les produits **91** et **92** préparés par ailleurs au laboratoire (6,12).

Parmi les composés étudiés :

- les dérivés **11a** et **27** sont complètement inactifs sur les contractions provoquées à la fois par l'histamine et l'acétylcholine.
- le composé **5** antagonise les contractions dues à l'histamine . Par contre il a un effet léger sur celles induites par l'acétylcholine.
- les amino-alcools **3**, **4**, **8** et **28** sont les plus actifs. Toutefois leur activité reste inférieure à celle du dérivé **91**.

La variation de l'activité de ces composés en fonction de leurs structures appelle quelques commentaires.

Dans la série benzocyclobuténique, quand la taille de cycle augmente, nous constatons une augmentation de l'activité antagoniste vis à vis des deux contractants utilisés. Le même effet est observé dans la série benzocyclénique (cas des composés **27** et **28**).

En comparant les deux amino-alcools **3** et **4** de même taille de cycle mais de stéréochimie différente nous remarquons que :

- le dérivé "trans" **4** est plus actif vis à vis de l'histamine.
- l'amino-alcool "cis" **3** a un effet légèrement supérieur contre les contractions dues à l'acétylcholine.

Parmi les composés étudiés :

- les dérivés **11a** et **27** sont complètement inactifs sur les contractions provoquées à la fois par l'histamine et l'acétylcholine.
- le composé **5** antagonise les contractions dues à l'histamine . Par contre il a un effet léger sur celles induites par l'acétylcholine.
- les amino-alcools **3**, **4**, **8** et **28** sont les plus actifs. Toutefois leur activité reste inférieure à celle du dérivé **91**.

La variation de l'activité de ces composés en fonction de leurs structures appelle quelques commentaires.

Dans la série benzocyclobuténique, quand la taille de cycle augmente, nous constatons une augmentation de l'activité antagoniste vis à vis des deux contractants utilisés. Le même effet est observé dans la série benzocyclénique (cas des composés **27** et **28**).

En comparant les deux amino-alcools **3** et **4** de même taille de cycle mais de stéréochimie différente nous remarquons que :

- le dérivé "trans" **4** est plus actif vis à vis de l'histamine.
- l'amino-alcool "cis" **3** a un effet légèrement supérieur contre les contractions dues à l'acétylcholine.

I. 6 - Conclusion

Dans cette étude nous avons montré que la présence d'un groupe morpholino en α de la fonction carbonyle d'une cyclanone énolisable orientait la réaction de condensation vers la formation des benzocyclobuténols correspondants. Ce type de condensation présente le grand avantage d'accéder à différents amino-alcools en une seule étape.

Ces aminocétones, pouvant donner deux types d'énolates, il nous a été possible de préparer deux séries différentes de phényléthanolamines benzocyclobuténiqes.

L'utilisation du LDA comme base permet la préparation d'un seul type d'énolate (cinétique), et par conséquent de produits de condensation correspondants et ceci quelle que soit la taille de la cétone de départ.

La base complexe ne permet pas la formation sélective de l'énolate thermodynamique, ainsi les deux types de produits de condensation ont été obtenus. Cependant, il est à noter que dans ces conditions les rendements en condensations ont été augmentés.

Avec la morpholino-2 cycloheptanone l'amino-alcool issu de la condensation de l'énolate thermodynamique a été isolé, par contre dans le cas des aminocétones de taille de cycle à 5 et 6 atomes de carbone seules les phénylcétones correspondantes ont été obtenues.

Enfin la condensation d'énolate cinétique de la cétone **2** sur des halogénobenzènes ortho-substitués n'a pas eu lieu et ceci quelle que soit la base utilisée. Par contre, nous avons isolé les amino-alcools issus de la condensation d'énolate thermodynamique.

Les différents amino-alcools benzocyclobuténiqes formés conduisent aisément, après transformations, à de nouvelles séries de phénéthylamines et à des amino-alcools bicycliques.

Les tests pharmacologiques réalisés sur quelques molécules préparées lors de ce travail montrent que les phényléthanolamines présentent une activité bronchospasmolytique intéressante.

II - CONDENSATIONS ARYNIQUES D'ENOLATES DE MONOACETALS DE LA CYCLOHEXANEDIONE-1,4 SUR DIFFERENTS DERIVES HALOGENES AROMATIQUES

II.1- Introduction

B. GREGOIRE a antérieurement montré (15) que la présence d'une fonction acétal en α de la fonction cétone conduisait à la formation sélective de benzocyclobuténols de type **D** lors de la condensation arynique des énolates correspondants (schéma 25).

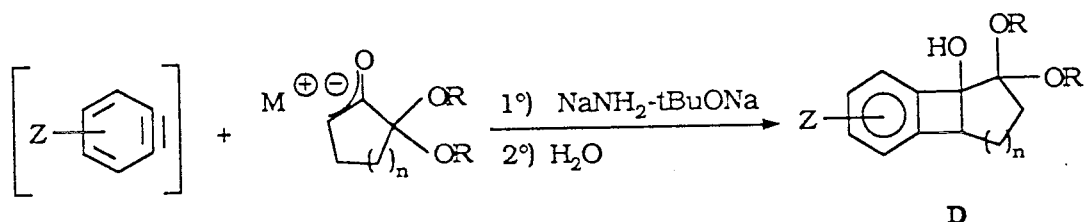


Schéma 25

Il avait été proposé qu'une complexation du cation de l'alcoolate intermédiaire par la fonction acétal, soit responsable des résultats observés. Un effet de cycle dû à la gem disubstitution par des oxygènes pouvait également et, au moins partiellement, être responsable de cette sélectivité (fig 7).

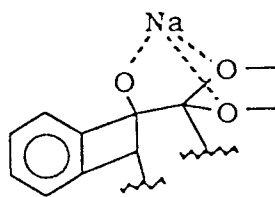


Fig 7

Nous nous sommes alors proposés de voir si la fonction acétal, déplacée en position 4, favoriserait encore la formation des benzocyclobuténols.

De plus, les produits de condensation obtenus à partir de ces cétones présentaient un intérêt synthétique. En effet, les benzocyclobuténols **52** issus de ces réactions pouvaient être des précurseurs de nouvelles séries de molécules, notamment les benzocyclénones **54** et les amino-alcools **57** (fig 8).

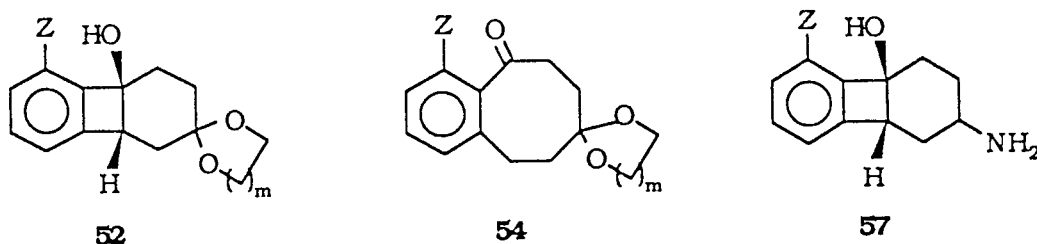


Fig 8

Nous montrerons également dans ce chapitre que la fonction cétone éno-lisable du composé **58** (fig9) peut être utilisée en condensations aryniques conduisant ainsi à des nouveaux composés polycycliques, qui en plus de leurs originalité d'un point de vue chimique, sont des précurseurs d'autres dérivés présentant un intérêt pharmacologique.

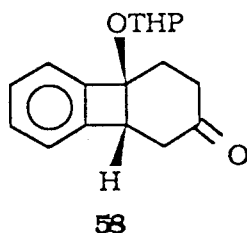


Fig 9

II.2 - Condensations aryniques d'énolates de monoacétals de la cyclohexanedione-1,4 sur le bromobenzène

Nous avons envisagé d'étudier deux types d'acétals (éthylène, butane) afin de voir si leur taille pouvait influencer sur les résultats de la réaction de condensation.

La préparation des monoacétals de la cyclohexanedione-1,4 a été réalisée selon des modes opératoires décrits dans la littérature (32,35).

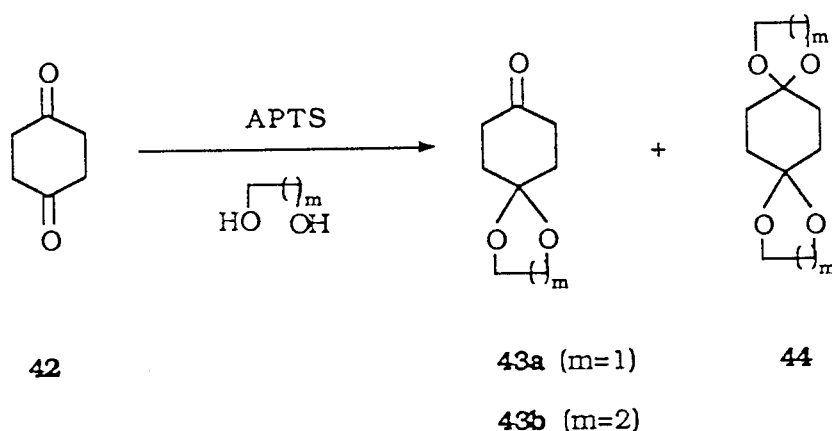


Schéma 26

II.2.1 - Choix des conditions opératoires

Si l'on se réfère aux résultats déjà obtenus au laboratoire, lors des condensations aryniques des énolates de la cyclohexanone ou de monoacétals de la cyclohexanedione-1,2, le schéma réactionnel que nous pouvons attendre est le suivant :

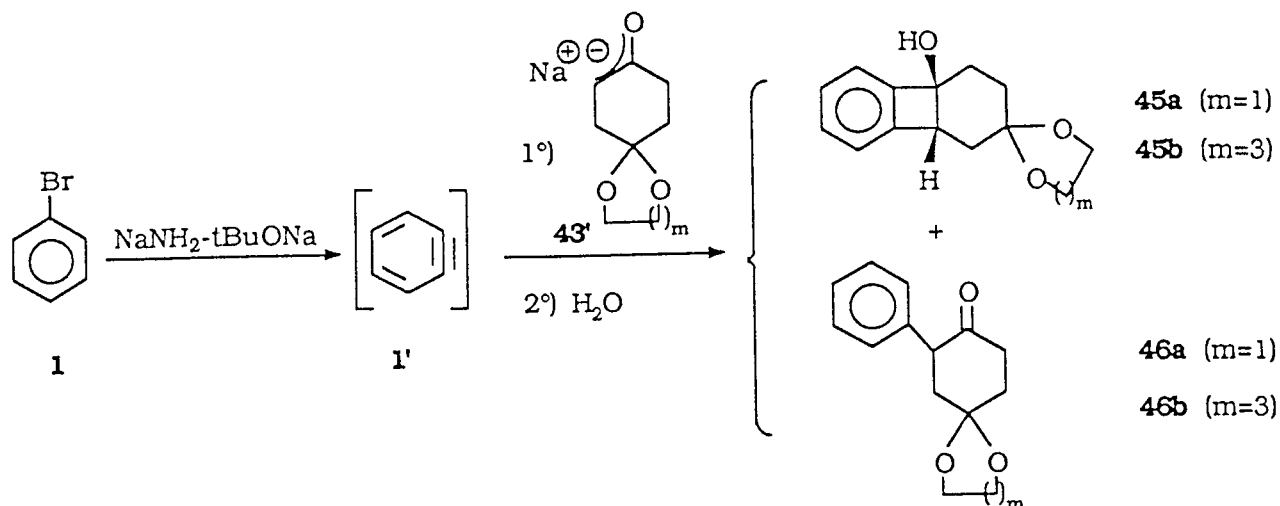


Schéma 27

Compte tenu des résultats antérieurs nous avons choisi d'effectuer l'ensemble des condensations en utilisant la base complexe NaNH₂-tBuONa dans le THF ou le DME.

Le tableau XVI résume les résultats obtenus pour chacune des deux cétones lorsque nous avons fait varier la température de condensation ainsi que les proportions de bromobenzène/cétone.

Tableau XVI : Condensations de l'énolate de 43 sur le bromobenzène

Essai	m	Solvant	T°C	t(h) (a)	Proportions 43/1 (éq)	45% (b)	46% (b)	43% (b)
58	1	THF	25	2,5	2/1	49	20	- (c)
59	1	THF	25	3	1/1	50	15	24
60	3	THF	25	2	2/1	46	14	- (c)
61	3	THF	25	1	1/1	49	16	27
62	3	THF	0	4	1/1	47	16	20
63	3	DME	0	5	1/1	35	16	30
64	3	THF	0	4	1/2	54	16	20
65	3	THF	25	3	1/2	49	15	21

(a) La disparition du bromobenzène est suivie en CPV

(b) Rendements en produits isolés calculés par rapport à la cétone **43**

(c) Les rendements sont calculés par rapport au bromobenzène

Nous pouvons remarquer que, quelle que soient la taille de la fonction acétal et les conditions utilisées, la condensation conduit toujours à la formation de benzocyclobuténols **45** et de phénylcétones **46**, et que les alcools benzocyclobuténiques sont obtenus de façon majoritaire.

Les essais 58 à 61 montrent que les condensations à température ambiante dans le THF, conduisent aux alcools **45** ($m=1,3$) et aux phénylcétones **46** ($m=1,3$) dans des proportions identiques lorsque $m=1$ ou 3. Ainsi la taille de l'acétal n'intervient pas sur le déroulement de cette réaction.

L'utilisation du DME, solvant plus polaire, permettant généralement d'effectuer ces réactions à plus basses températures, n'a pas amélioré les rendements des produits formés (essai 63).

La taille de l'acétal ne modifiant, ni le déroulement de la réaction, ni les rendements en produits de condensation, nous avons poursuivi l'étude systématique avec la cétone **43b** ($m=3$) pour des raisons pratiques.

En effet, la purification du produit de départ et la séparation des produits de condensation correspondants sont dans ce cas plus faciles.

En travaillant avec un excès de bromobenzène (essai 64) dans le THF à 0° C, le rendement global de la réaction atteint 70 %.

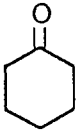
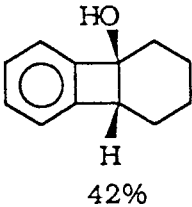
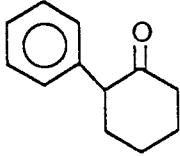
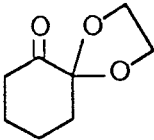
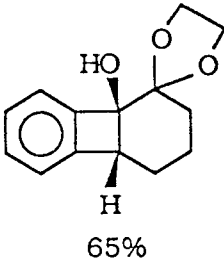
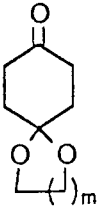
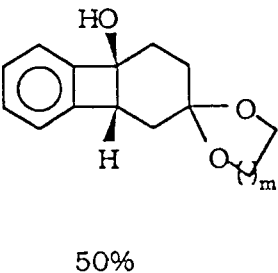
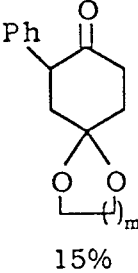
Nous avons rassemblé dans le tableau XVII nos résultats et ceux obtenus à partir de la cyclohexanone (18) et du monoacétal de la cyclohexanedione-1,2 (3) à des fins de comparaison.

Nous pouvons constater qu'en éloignant l'acétal de la fonction carbonyle, on ne retrouve plus la sélectivité observée avec la cétone α acétal conduisant uniquement au benzocyclobuténol.

On se rapproche plutôt du cas de la cyclohexanone. On obtient ainsi la même distribution de produits de condensation pour un rendement global du même ordre de grandeur.

Ce résultat semble bien confirmer l'hypothèse d'une stabilisation par complexation de l'alcoolate intermédiaire formé lors des condensations des cétones α acétals.

TableauXVII:

Cétone	Alcool Rdt%	Phénylcétone Rdt%	Rdt% global
	 42%	 24%	66
	 65%	-	65
	 50%	 15%	65

II.2.2 - Conclusion

La condensation d'énolates de monoacétals de la cyclohexanedione-1,4 sur le bromobenzène conduit toujours à la formation de benzocyclobuténols et de phénylcétones.

Il faut noter que les alcools sont obtenus de façon majoritaire par rapport aux phénylcétones.

Nous avons vu que la taille de la fonction acétal n'influe pas sur les résultats de la condensation.

Nous verrons qu'il est possible de tirer profit de l'éloignement de la fonction carbonyle potentielle pour substituer le cycle saturé tout en conservant le motif benzocyclobuténique. Il faut rappeler que ceci était difficilement réalisable avec les benzocyclobuténols α acétals(15).

II.3 - Condensations aryriques d'énolate du monobutylène acétal de la cyclohexanedione-1,4 sur des halogénobenzènes substitués

Compte tenu des résultats obtenus avec le bromobenzène nous avons cherché à étendre cette étude à des dérivés aromatiques substitués.

Nous nous sommes alors proposé d'étudier la condensation de l'énolate de la cétone **43b** sur des arynes issus de dérivés halogénés aromatiques ortho et para-substitués.

II.3.1 - Cas des dérivés para-substitués

Les condensations réalisées avec le parabromoanisole et le parabromofluorobenzène conduisent aux alcools benzocyclobuténiques et phénylcétones correspondants (schéma 28).

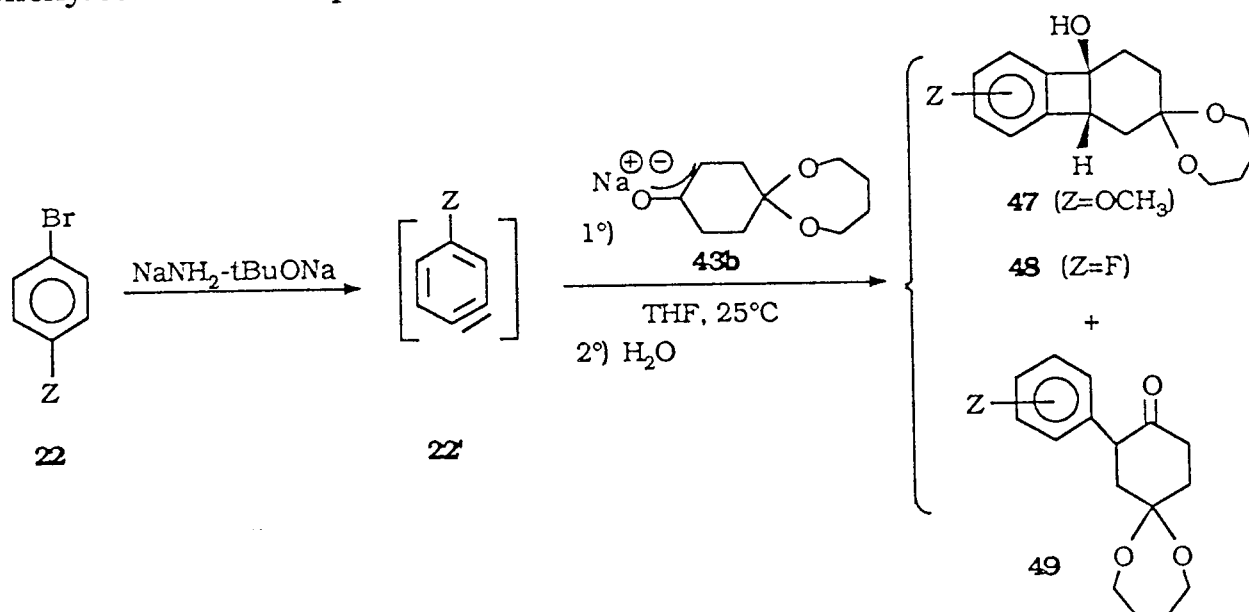


Schéma 28

L'aryne engendré à partir des dérivés **22** est dissymétrique, l'énolate a deux possibilités d'attaque conduisant à la formation des deux isomères méta et para par rapport au carbone porteur de la fonction hydroxyle.

Pour les alcools, les deux isomères n'ont pu être séparé et identifiés qu'après hydrolyse de la fonction acétal et en utilisant la CLHP semi-préparative.

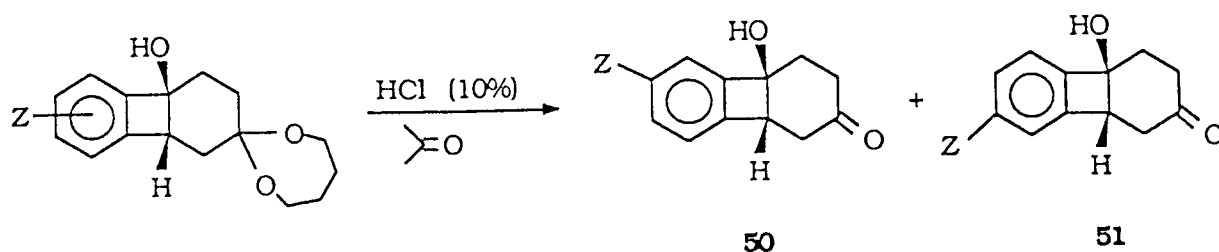


Schéma 29

Les résultats sont donnés dans le tableau XVIII.

Tableau XVIII : Cas des para-substitués

Essai	Z	t(h) (a)	<u>50%</u> (b)	<u>51%</u> (b)	<u>49%</u> (b)	<u>43b%</u> (b)
66	OCH ₃	2	19	21	16	30
67	F	0,75	22	18	-	39

(a) Réaction suivie en ccm

(b) Rendements en produits isolés calculés par rapport à la cétone **43b**

Si l'on compare ces résultats à ceux obtenus en série non substituée on peut conclure que la présence d'un substituant sur le noyau aromatique affecte les rendements en produits de condensation. Cela a déjà été observé dans d'autres condensations.

II.3.2 - Cas des ortho-substitués.

Le mode opératoire mis au point sur le bromobenzène a été retenu. Ces réactions sont effectuées en présence de la base complexe NaNH_2 - $t\text{BuONa}$ en utilisant le THF comme solvant.

Le schéma réactionnel attendu est le suivant :

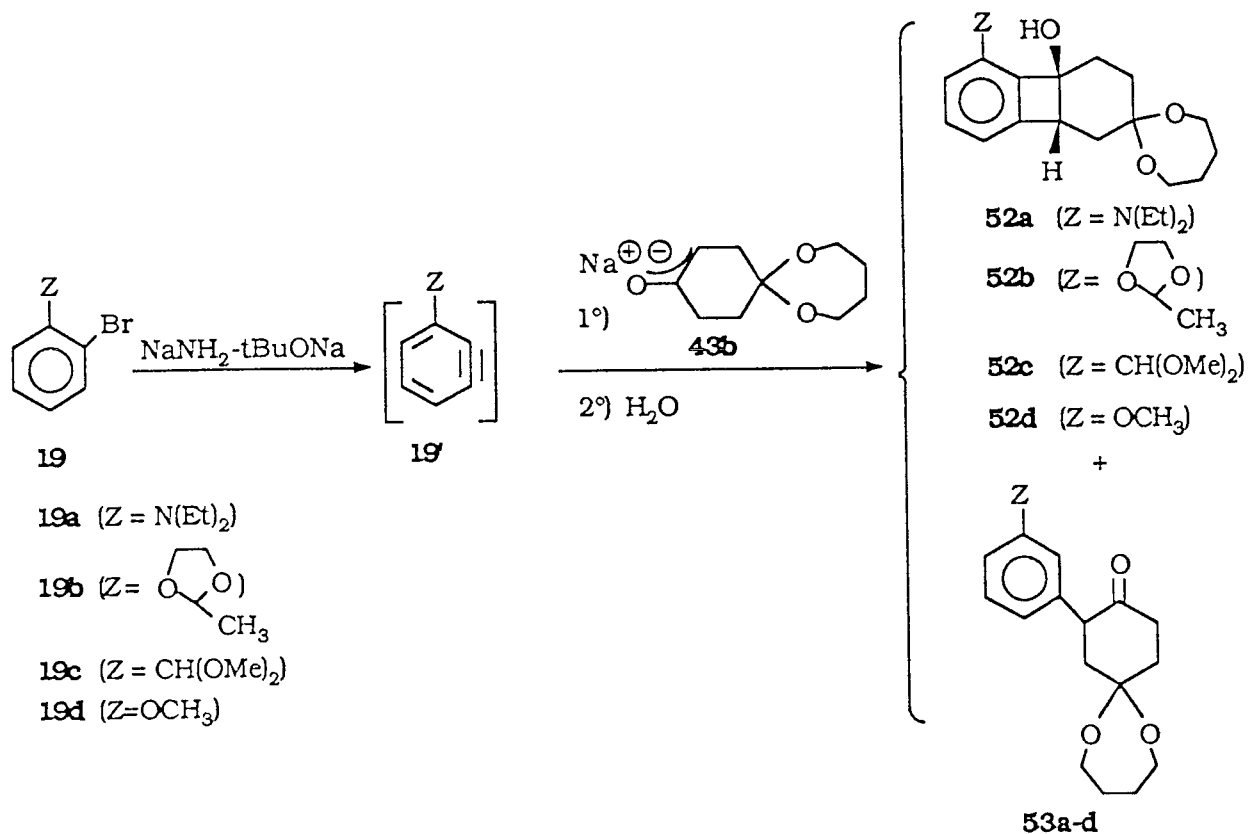
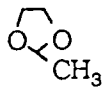


Schéma 30

Dans le tableau XIX nous avons regroupé les résultats obtenus avec les différents substituants.

Tableau XIX : Condensations d'énolate de la cétone 43b sur des halogénobenzènes ortho-substitués

Essai	Z	T°C	t(h) (a)	Proportions <u>43b</u> / <u>19</u> (éq)	<u>52</u> % (b)	<u>53</u> % (b)	Rdt% global	<u>43b</u> % (b)
68	N(Et) ₂	0	5	1/1	30	14	44	37
69		0	6	1/2	35	16	51	31
70		0	6	1/1	25	20	45	38
71		0	7	1/2	31	21	52	29
72	CH(OMe) ₂	0	4	1/1	32	15	47	36
73		0	6	1/2	38	16	54	30
74	OCH ₃	0	6	1/1	22	21	43	32
75		0	6	1/2	29	20	49	35

(a) La disparition des dérivés bromés est suivie en CPV

(b) Rendements en produits isolés calculés par rapport à la cétone 43b

Dans tous les essais réalisés, nous n'avons observé que la formation des produits résultant de l'attaque méta de l'énolate sur l'aryne 19'.

Ce phénomène a déjà été rencontré au laboratoire (18) lors des condensations sur un dérivé halogéné aromatique ortho-substitué par un groupement méthoxy. Il ne paraît pas surprenant puisqu'il est connu que les substituants de type CH₃, THP stabilisent la charge négative formée en position ortho (schéma 31) (34).

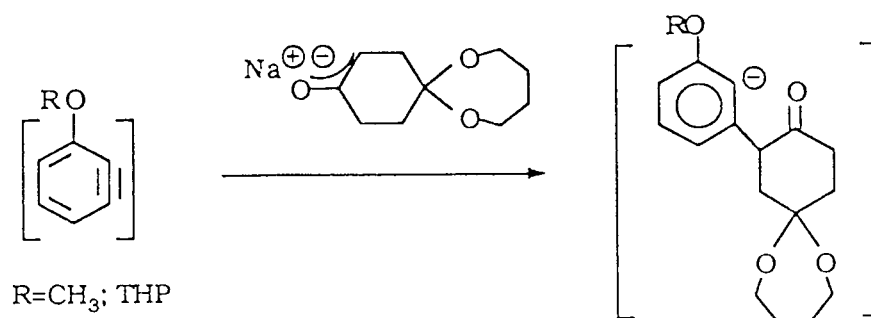


Schéma 31

II.3.3 - Conclusion

La condensation d'énolate du monoacétal de la cyclohexanedione-1,4 sur des dérivés halogénés aromatiques substitués conduit à la formation des benzocyclobuténols et des phénylcétones correspondants.

Cependant, l'introduction d'un substituant sur le noyau aromatique affecte le rendement en alcools.

II.4 - Identification des structures

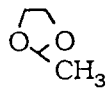
- *identification des benzocyclobuténols 45b et 52.*

Les alcools ont été identifiés par leurs analyses centésimales et les spectroscopies IR,UV,RMN¹H et RMN¹³C.

Encore une fois les benzocyclobuténols substitués sur les noyaux aromatiques ne sont plus représentés que par deux bandes en UV.

Les données spectroscopiques UV de ces composés sont regroupés dans le tableau XX.

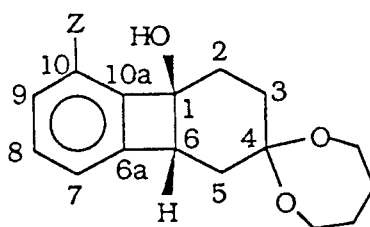
Tableau XX : λ_{max} et $\log \epsilon$ observés dans le méthanol

Alcool	Z	λ_{max} et $\log \epsilon$
52a	N(Et) ₂	69,8 (3,45) ; 276,2 (3,38)
52b		267 (3,45) ; 275,5 (3,40)
52c	CH(OMe) ₂	266 (3,48) ; 275,5 (3,40)
52d	OCH ₃	268 (3,42) ; 276 (3,35)
45b	H	260,5 (3,00) ; 265,5 (3,19) ; 273 (3,17)

- étude RMN¹³C :

La spectroscopie RMN¹³C nous a permis de confirmer la structure du motif benzocyclobutéinique des alcools formés. Les déplacements chimiques des carbones caractéristiques sont reportés dans le tableau XXI.

Tableau XXI : δ ppm des carbones caractéristiques des alcools



Alcool	C1	C4	C6	C10, C6a, C10a	C7, C8, C9
52a	79,30	102,73	49,99	130,04 ; 144,16 ; 146,94	109,10 ; 110,31 ; 130,78
52b	78,05	108,05	49,08	137,50 ; 138,50 ; 143,15	121,08 ; 127,71 ; 128,24
52c	75,25	102,33	48,57	132,27 ; 145,40 ; 146,21	122,78 ; 125,14 ; 128,79
52d	77,93	102,25	50,44	131,65 ; 146,82 ; 154,01	113,89 ; 114,77 ; 130,74
45b	78,40	102,30	50,82	145,25 ; 148,40 ; 129,20	120,92 ; 122,80 ; 127,55

Par comparaison des déplacements chimiques des carbones C1 et C6 de nos alcools avec ceux d'autres benzocyclobutéinols déjà étudiés nous attribuons une configuration "cis" à la jonction C1-6.

- identification des céto-alcools 50 et 51.

Ces composés sont caractérisés en IR par la présence d'une bande comprise entre 3600 et 3200 cm⁻¹ (fonction hydroxyle) et une autre à 1720 cm⁻¹ (fonction carbonyle).

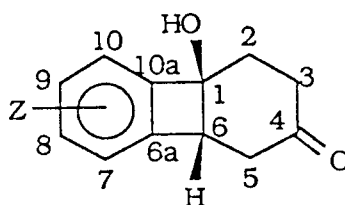
Les spectres UV présentent deux bandes (tableau XXII).

Tableau XXII : λ_{max} et $\log \epsilon$ observés dans le méthanol

Alcool	Z	λ_{max} ($\log \epsilon$)
50a	OCH ₃	267 (3,30) ; 275 (3,28)
50b	F	269 (3,35) ; 276 (3,30)
51a	OCH ₃	268 (3,35) ; 276,5 (3,30)
51b	F	270 (3,39) ; 277 (3,32)

Les déplacements chimiques des carbones caractéristiques regroupés dans le tableau XXIII confirment la structure proposée.

Tableau XXIII : δ ppm des carbones caractéristiques des céto-alcools



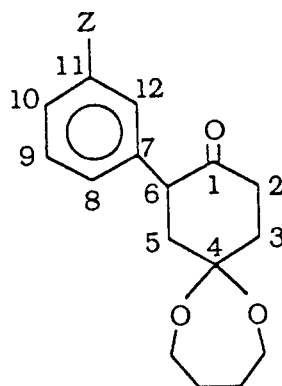
Alcool	C1	C4	C6	C6a, C10a	C7, C8, C9, C10
50a	77,78	211,22	49,96	134,65 ; 144,22	106,61 ; 116,02 ; 123,04 ; 160,61
50b	77,88	210,41	50,05	138,28 ; 144,78	109,33 ; 117,90 ; 125,16 ; 163,50
51a	77,95	211,35	50,44	138,08 ; 147,48	107,89 ; 117,17 ; 124,42 ; 161,51
51b	77,97	210,03	50,62	141,72 ; 144,71	110,83 ; 115,59 ; 123,80 ; 164,10

En comparant les déplacements chimiques des carbones C1 et C6 de ces céto-alcools avec ceux des benzocyclobuténols **52** nous attribuons une configuration "cis" à la jonction C1-6.

-identification des phénylcétones.

Les spectres RMN¹³C confirment la structure de ces dérivés. Le tableau XXIV regroupe les déplacements chimiques des carbones caractéristiques.

Tableau XXIV : δ ppm des carbones caractéristiques des phénylcétones



Phénylcétone	C1	C4	C6	C7, C11	C8, C9, C10, C12
53a	209,71	100,17	53,09	138,96 ; 147,97	110,82 ; 112,51 ; 115,80 ; 129,33
53b	209,33	99,81	52,43	137,83 ; 143,19	123,93 ; 125,54 ; 128,08 ; 128,12
53c	209,33	99,83	52,41	137,89 ; 138,00	127,00 ; 128,04 ; 128,11 ; 128,78
53d	209,35	99,85	52,49	139,42 ; 159,48	112,40 ; 114,45 ; 121,01 ; 129,25
46b	209,50	99,92	52,53	137,90	127,11 ; 127,92 ; 128,20 ; 128,50 129,15

II.5 - Chimie des benzocyclobuténols

Afin de connaître la réactivité des benzocyclobuténols obtenus nous nous sommes intéressés à deux types de transformations :

- ouverture en milieu basique
- préparation des amino-alcools.

II.5.1-Ouverture en milieu basique : synthèse de benzocyclénones.

L'étude de la réactivité des benzocyclobuténols en milieu basique a été bien étudiée dans notre laboratoire (20).

Il a été montré notamment que ces alcools soumis à l'action de l'amidure de sodum au sein du HMPT conduisaient aux benzocyclénones avec de bons rendements.

Des travaux plus récents ont montré que le traitement des benzocyclobuténols par un système biphasique constitué d'une solution de soude à 50 % et de benzène contenant une quantité catalytique d'hydrogénosulfate de tétra n-butylammonium permet d'obtenir la même transformation (37). Pour des raisons évidentes de manipulation nous avons retenu ce dernier système pour effectuer nos ouvertures.

Le schéma 32 et le tableau XXV rendent compte des résultats obtenus.

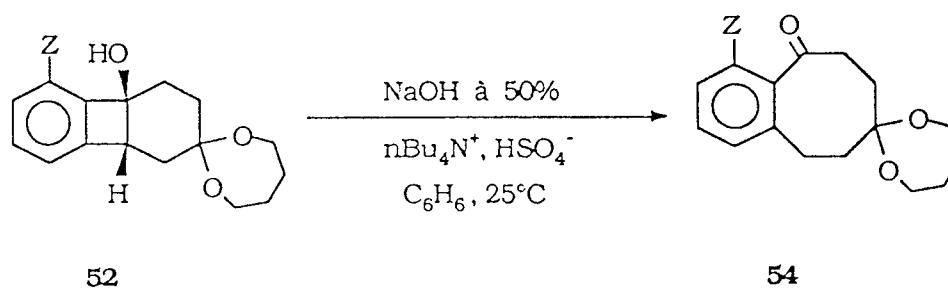
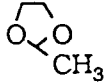


Schéma 32

Tableau XXV : Ouverture des alcools en benzocyclénones

Essai	Alcool	Z	t(h)	Benzocyclénone	Rdt% (a)
76	52a	N(Et) ₂	3	54a	75
77	52b		0,5	54b	80
78	52c	CH(OMe) ₂	0,5	54c	90
79	52d	OCH ₃	1	54d	81
80	45b	H	0,5	54e	92

(a) Rendements en produits isolés calculés par rapport à l'alcool de départ.

Quelle que soit la nature du substituant sur le noyau aromatique, l'ouverture des benzocyclobuténols conduit uniquement à la formation des benzocyclénones correspondantes avec de très bons rendements.

II.5.2 - Synthèse des amino-alcools benzocyclobuténiques.

Des aminoalcools tricycliques à squelette benzocyclobuténique ont déjà été préparés au laboratoire et se sont révélés très intéressants par leur propriétés pharmacologique variées (5,35,36).

Dans le but de préparer de nouveaux amino-alcools nous avons envisagé le schéma réactionnel suivant :

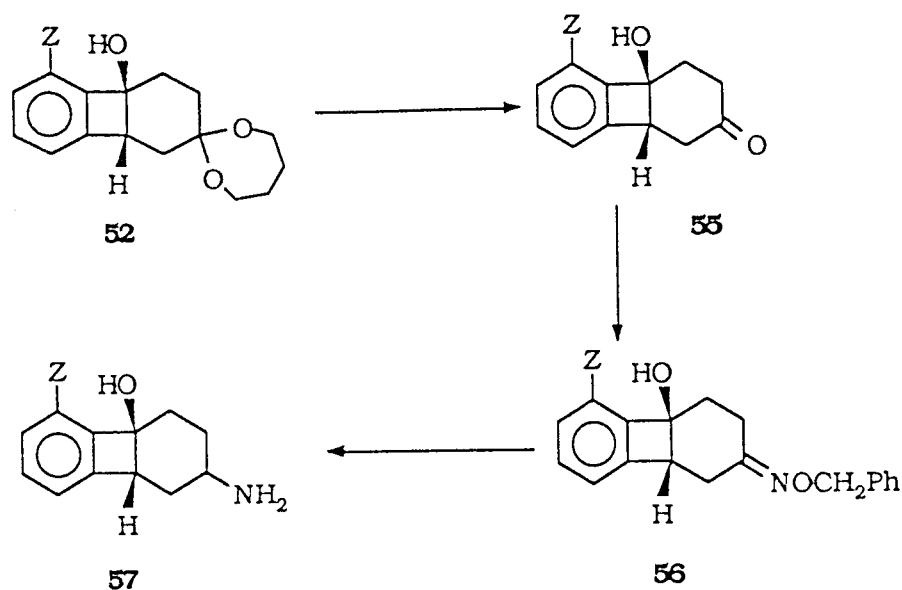
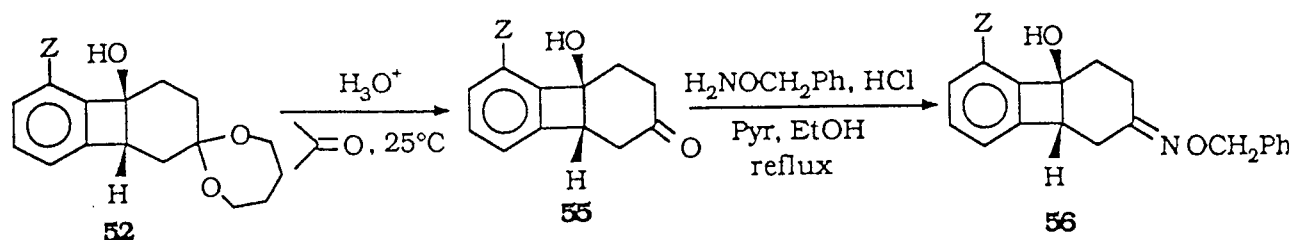


Schéma 33

L'hydrolyse acide de la fonction acétal des alcools **52** se fait dans des conditions très douces et conduit aux céto-alcools **55** avec de très bons rendements (schéma 34).

La préparation des alcools oximes a été effectuée selon la méthode décrite par M. AVRAMOFF (28). Elle consiste à traiter le dérivé carbonylé en solution dans l'éthanol à reflux avec le chlorhydrate de Obenzylhydroxylamine en présence de pyridine. Après chromatographie éclair sur silice, les différents éthers d'oximes sont isolés avec de très bons rendements (schéma 34).



Essai	Acétal	55% (a)	56% (b)
81	52a (Z = N(Et) ₂)	92	90
82	52d (Z = OCH ₃)	96	94
83	52e (Z = H)	98	98

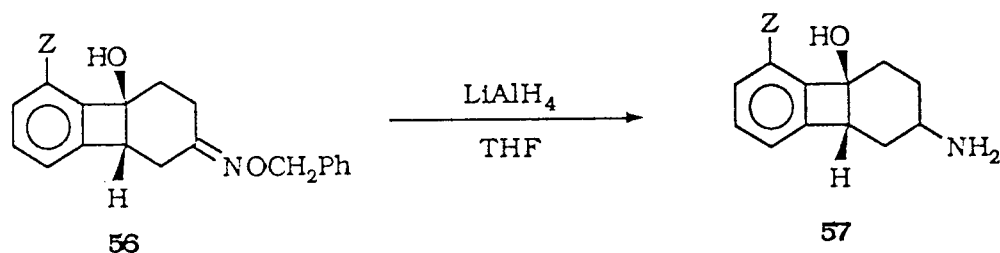
(a) Rendements en produits isolés calculés par rapport à l'acétal **52**

(b) Rendements en produits isolés calculés par rapport au céto-alcool **55**

Schéma 34

La réduction des éthers d'oximes a été réalisée selon le mode opératoire décrit par J. BLUM et ses col (38).

Après purification sur colonne lobar, les aminoalcools **57** sont obtenus avec de bons rendements (schéma 35).



Essai	Oxime	T°C	t(h)	Amino-alcool	Rdt%
84	56a (Z = N(Et) ₂)	45	78	57a	66
85	56d (Z = OCH ₃)	45	80	57d	64
86	56e (Z = H)	40	48	57e	70

Schéma 35

II.5.3 - Identification des structures.

-identification des benzocyclénones

Ces composés sont caractérisés en IR par la présence d'une bande à 1680 cm^{-1} correspondant à $\nu\text{ C=O}$ de la fonction cétone.

En RMN¹H, ils sont identifiés sans ambiguïté par les signaux de tous les protons caractéristiques.

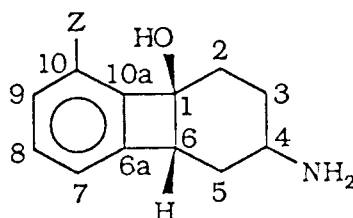
-identification des amino-alcools.

Les spectres UV présentent les bandes suivantes :

Aminoalcool	$\lambda\text{ max (log } \epsilon)$
57a	265,7 (3,80)
57d	266 (3,75)
57e	259,5 (3,01) ; 265,7 (3,17) 273,5 (3,14)

La spectroscopie RMN¹³C confirme la structure benzocyclobuténique de ces amino-alcools (tableau XXVI).

Tableau XXVI : δ ppm des carbones caractéristiques des composés 57



Alcool	C2, C3, C5	C4	C6	C1	Carbones aromatiques
57a	28,20 ; 30,09 ; 32,76	44,54	49,93	77,90	107,88 ; 109,76 ; 129,79 129,93 ; 143,85 ; 146,65
57d	27,78 ; 31,45 ; 33,28	46,16	49,46	77,60	112,81 ; 119,23 ; 128,11 144,32 ; 146,13 ; 158,85
57e	28,34 ; 30,53 ; 33,48	45,06	50,61	77,04	120,00 ; 121,44 ; 126,70 128,31 ; 145,63 ; 148,26

II.5.4 - Conclusion

Nous avons vu que la réactivité, en milieu basique, des benzocyclobuténols préparés, est identique à celle des alcools obtenus antérieurement au laboratoire. Les benzocyclénones sont ainsi obtenues avec de très bons rendements.

La transformation de la fonction cétone, en position 4 par rapport au groupement hydroxyle, a permis l'accès aux amino-alcools substitués sur le noyau aromatique ou non, en trois étapes.

II.6 - Condensations aryniques de l'énolate d'une cétone tricyclique sur des dérivés halogénés aromatiques

II.6.1 - Introduction

De nombreux travaux récents de la littérature développent la synthèse de dérivés polycycliques, du type polyphénylène où des cycles benzéniques (aromatiques) alternent avec des cyclobutadiènes (antiaromatiques).

P. C. VOLLHARDT et coll (39,40) ont élaboré divers voies d'accès à ce genre de composés, notamment les molécules du types **A** et **B** qui ont fait l'objet de plusieurs études théoriques (schéma 36, 37).

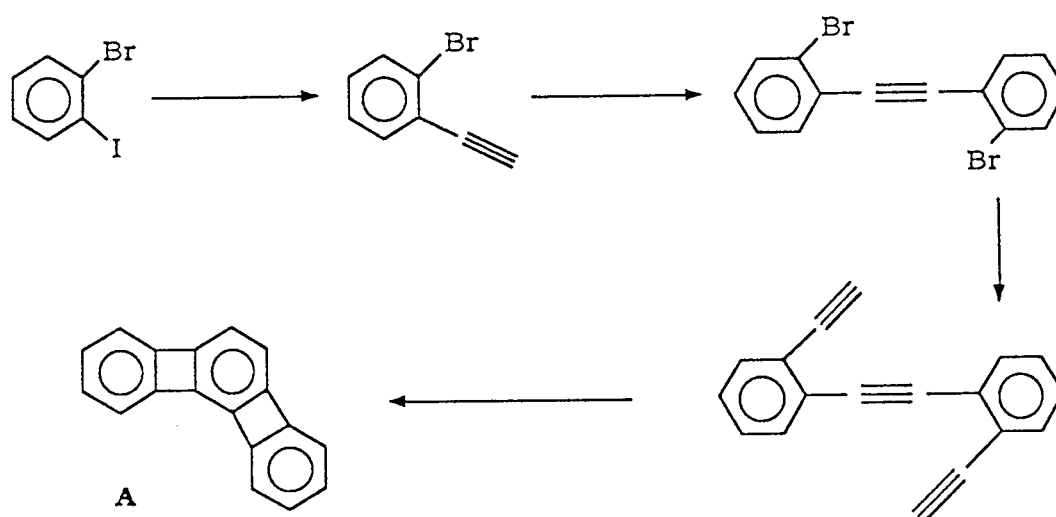


Schéma 36

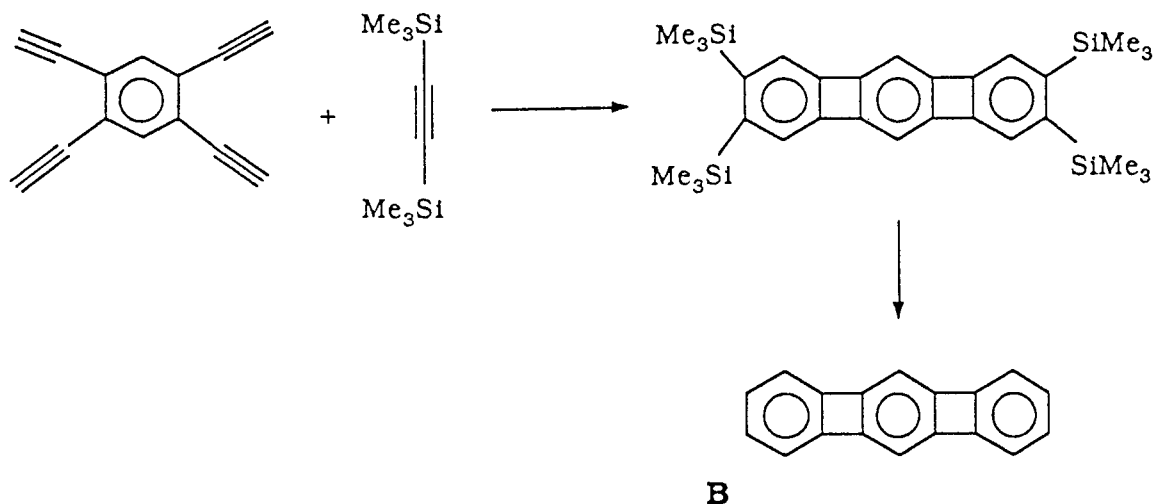


Schéma 37

Afin de préparer des dérivés présentant un enchainement de cycles benzéniques et de cyclobutadiènes, nous nous sommes proposés d'utiliser les réactions de condensations aryniques.

Par condensations d'énolates de la cétone tricyclique **58** sur des halogénobenzènes il semblait en effet possible d'accéder à des dérivés polycycliques (schéma 38).

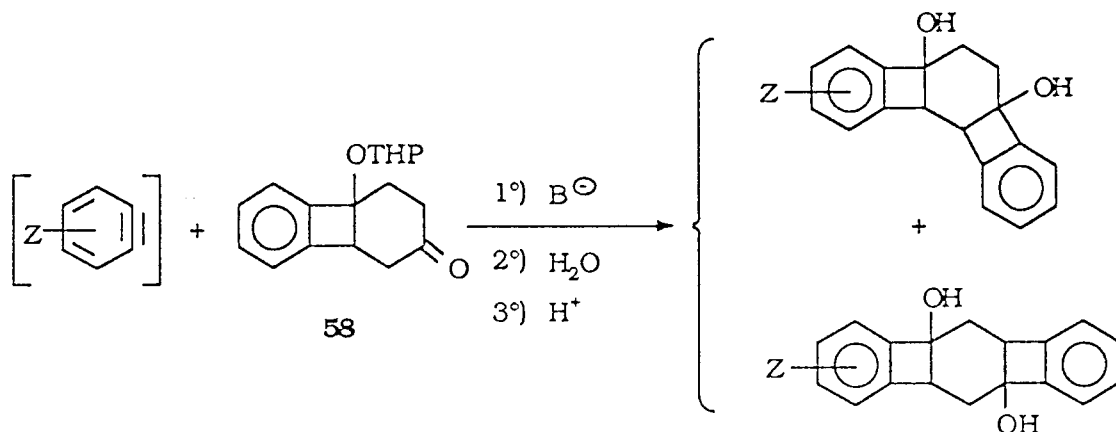


Schéma 38

Cette méthode présente l'intérêt d'être facile à réaliser et permet d'introduire des substituants sur le noyau aromatique.

Nous verrons qu'en plus de leur intérêt synthétique, certains composés peuvent avoir des propriétés biologiques.

II.6.2 - Condensations aryniques d'énolate de la cétone **58** sur le bromobenzène

a- Introduction.

L'utilisation de la cétone tricyclique **55e** en condensations aryniques n'est possible que si la fonction alcool est protégée. Le groupement tétrahydropyrannyle a été choisi parce qu'il résiste au milieu basique et qu'il est ensuite facile de libérer la fonction hydroxyle par un traitement acide.

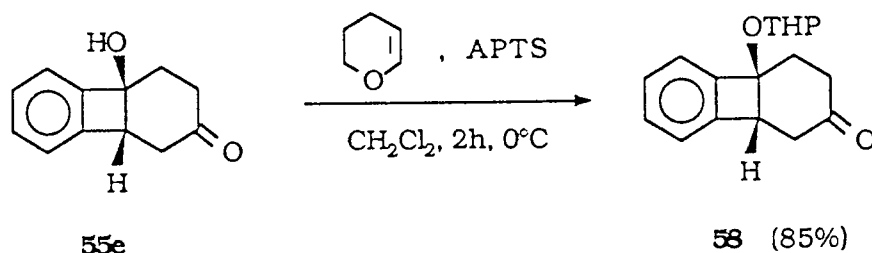


Schéma 39

La cétone **58** peut conduire à deux énolates et donner, à priori, après condensation et déprotection du groupement hydroxyle, les dérivés **59** et **60** (Fig 10).

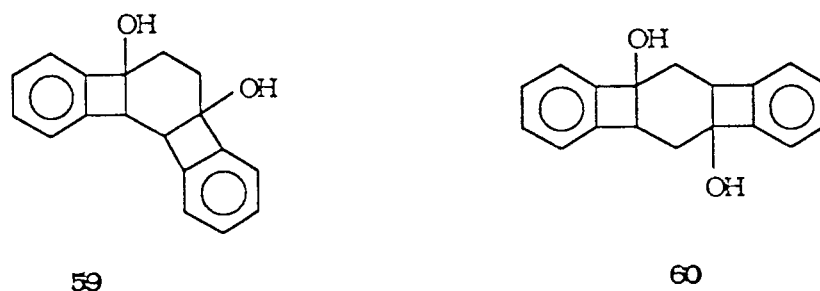


Fig 10

Une première condensation a été réalisée en préparant l'énolate avec la base complexe $\text{NaNH}_2\text{-tBuONa}$, après déprotection de la fonction alcool nous avons isolé un seul composé avec un rendement de 45 %, dont les données spectroscopiques montrent qu'il s'agit du glycol **59** (schéma 40).

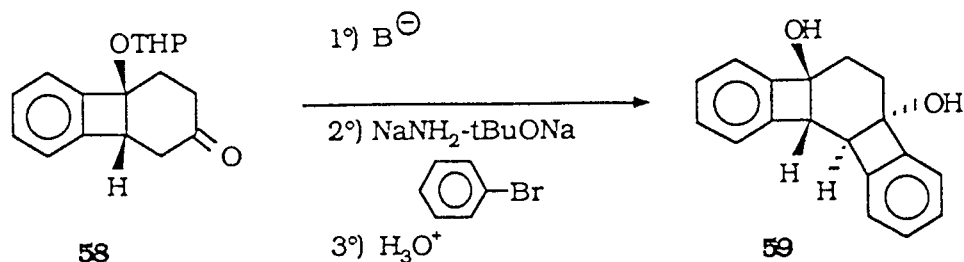


Schéma 40

La stéréochimie de ce composé sera exposée plus loin.

b- Recherches de conditions opératoires optimales.

Suite à ce premier résultat, nous avons cherché à optimiser cette réaction. Nous avons fait varier le solvant, la température de condensation et la quantité de bromobenzène.

Les différents essais sont rassemblés dans le tableau XXVII.

Lorsque l'énolate de la cétone **58** est préparé avec le LDA soit à $0^{\circ}C$ soit à $-78^{\circ}C$ (essais 88 et 89), sa condensation conduit également au seul glycol **59**.

Ainsi, quelle que soit la base utilisée, il se forme le même type de produit de condensation.

Un changement de solvant de réaction, THF au lieu du DME, permet d'améliorer sensiblement le rendement en produit de condensation (essais 91 et 92).

Tableau XXVII : Condensations d'énolate de la cétone 58 sur le bromobenzène

Essai	Solvant	T°C	t(h) (a)	Proportions <u>58</u> / <u>1</u> (eq)	<u>59</u> % (b)	<u>58</u> % (b)
87	DME	0	2	1/1	45	22 (c)
88	DME	0	5,5	1/1	40	25 (d)
89	THF	0	4	1/1	43	20 (e)
90	DME	25	1	1/1	45	25 (c)
91	THF	25	2	1/1	50	20 (c)
92	THF	0	4	1/1	53	15 (c)
93	THF	0	2	1/2	65	16 (c)
94	THF	0	2,5	1/3	66	15 (c)

(a) La disparition du bromobenzène est suivie en CPV

(b) Rendements en produits isolés calculés par rapport à la cétone **58**

(c) L'énolate est préparé avec la base complexe NaNH₂-tBuONa (2h, 25°C)

(d) L'énolate est préparé avec le LDA à 0°C

(e) L'énolate est préparé avec le LDA à -78°C

Les meilleurs résultats sont obtenus lorsqu'un excès de bromobenzène, par rapport à la cétone, est utilisé.

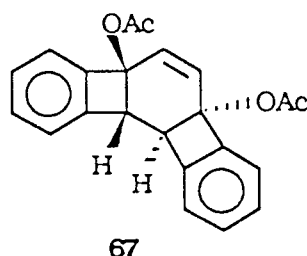
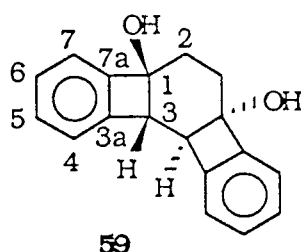
Ainsi, en travaillant avec deux équivalents de bromobenzène le dérivé polycyclique **59** est isolé avec un rendement de 65 % (essai 93).

Un ajout supplémentaire de bromobenzène (3 eq) ne modifie pas le rendement de la condensation (essai 94).

Dans tous les essais réalisés, la réaction n'est pas totale et une partie de la cétone **58** est récupérée (15 à 25 %).

c-Identification du glycol 59.

Pour l'établissement de la structure et de la stéréochimie de ce composé, nous avons fait appel à la diffraction des rayons X, aux spectroscopies IR, UV, RMN¹H, RMN¹³C et à l'analyse centésimale.



La stéréochimie du produit **67**, dérivé du glycol **59**, a été déterminée par diffraction des rayons X.

- étude RMN¹ H.

Dans le spectre RMN¹ H (400 MHz) du dérivé **59**, le signal correspondant aux deux protons benzyliques apparaît sous forme d'un singulet. Or d'après la règle de Karplus l'absence de couplage entre ces deux protons est due au fait qu'ils font un angle droit.

- étude RMN¹³C.

La molécule étant symétrique les signaux observés sont :

30,48 (C₂) ; 54,99 (C₃) ; 79,70 (C₁) ; 121,01 ; 122,42 ; 128,33 ; 129,85 (C₄ à C₇) ; 144,01 ; 147,16 (C_{3a}, C_{7a}).

- étude UV.

Le spectre UV de ce composé comporte les trois bandes caractéristiques de la structure benzocyclobuténique.

$\lambda(\log \epsilon)$: 260,3 (3,12) ; 266,3 (3,30) ; 272,8 (3,30).

Les essais réalisés avec les différents substituants sont regroupés dans le tableau XXVIII.

Tableau XXVIII : Condensations d'énolates de la cétone 58 sur des halogénobenzènes ortho-substitués

Essai	solvant	T°C	t(h)	Proportions	Glycol	Z'	<u>61</u> %	<u>58</u> %
(b)			(a)	<u>58/19</u> (éq)	formé		(b)	
95	THF	0	6	1/1	61a	N(Et) ₂	40	26
96	THF	0	8	1/2			48	22
97	THF	0	4	1/1	61b	COCH ₃	40	31
98	THF	0	5	1/2			46	25
99	THF	0	4,5	1/1	61c	CHO	42	27
100	THF	0	6	1/2			50	20
101	THF	0	5	1/1	61d	OCH ₃	22	45
102	THF	0	6	1/2			36	32

(a) La disparition des dérivés bromés est suivie en CPV

(b) Rendements en produits isolés calculés par rapport à la cétone **58**

En préparant l'énolate de **58** avec la base complexe et en reprenant les meilleures conditions définies avec le bromobenzène, les glycols correspondants sont isolés avec des rendements compris entre 22 et 50 %.

Encore une fois on constate que l'introduction d'un substituant sur le noyau aromatique a pour effet de diminuer les rendements en produits de condensations.

Les résultats obtenus avec ces différents dérivés ortho-substitués confirment d'une part, que l'on obtient que les produits provenant de la condensation d'un seul type d'énolate, et d'autre part, que l'attaque de tels arynes se fait en position méta par rapport au substituant.

- *identification des glycols 61.*

Ces composés ont été identifiés par leurs analyses centésimales et les spectroscopies IR, UV, RMN¹H et RMN¹³C.

La spectroscopie RMN¹³C confirme la structure proposée.

Les déplacements chimiques des carbones sont donnés dans le tableau XXIX.

En comparant les δ ppm des carbones C5 et C6 avec celui du carbone benzylique du glycol **59**, dont la stéréochimie a déjà été établie, nous avons pu déduire la configuration "cis" des jonctions C1-6 et C4-5 .

II.6.4 - Chimie des dérivés polycycliques.

Les glycols, isolés pour la première fois, peuvent être des précurseurs dans la synthèse de nouvelles séries de molécules.

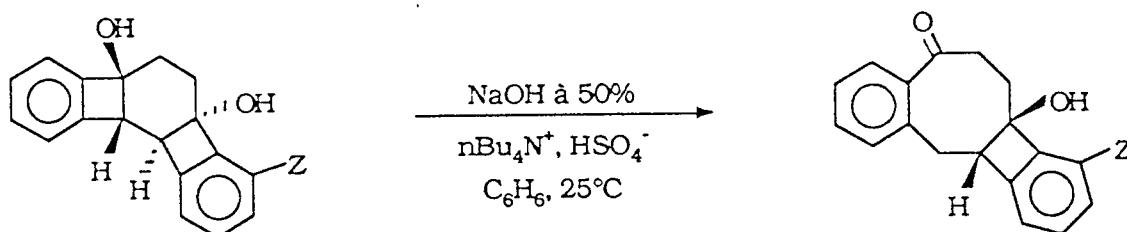
Nous avons tout d'abord cherché à étudier leur propriétés chimiques en milieu basique.

Nous décrirons par la suite les réactions mises en oeuvre en vue d'aboutir aux terphénylènes.

a- Ouverture en milieu basique.

Nous avons déjà vu que les benzocyclobuténols, soumis à l'action d'une base, conduisent aux benzocyclénones.

Nous avons alors étudié la réactivité des glycols **59** et **61** en milieu basique.



Essai	Glycol	t(h)	Céto-alcool	Rdt%
103	61a ($Z = \text{N}(\text{Et})_2$)	5	62a	70
104	61d ($Z = \text{OCH}_3$)	1	62d	78
105	59 ($Z = \text{H}$)	0,5	62e	80

Schéma 42

Le traitement des dérivés **59**, **61a** et **61d** dans des conditions de transfert de phase, décrit précédemment, a permis d'accéder aux composés **62** (schéma 42). Après purification par chromatographie éclair sur silice, les composés **62** sont isolés avec de bons rendements.

Ces dérivés présentent en IR des bandes hydroxyle et carbonyle, ce qui montre que l'ouverture ne s'est faite que d'un seul côté.

Pour déterminer le côté d'ouverture de ces glycols nous avons envisagé de préparer les benzocyclénones **65**, afin d'établir des comparaisons avec les dérivés **62**, selon le schéma réactionnel suivant :

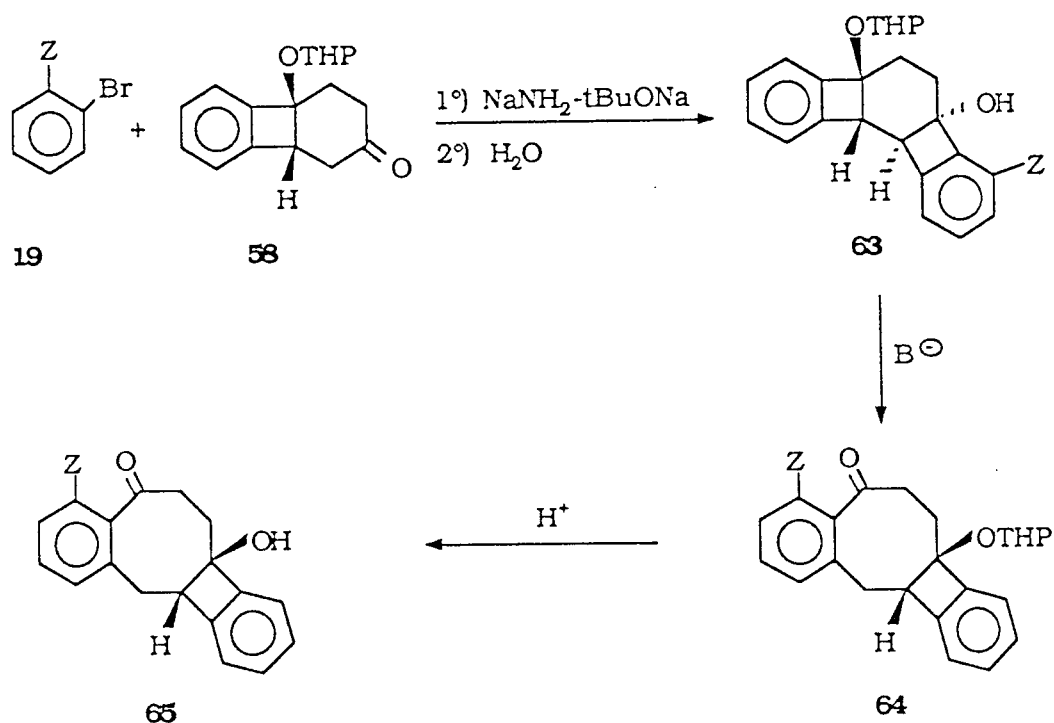
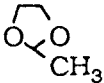


Schéma 43

Dans un premier temps, après condensation, le traitement acide est supprimé ce qui nous permet de conserver le groupement protecteur de la fonction hydroxyle des composés **63**.

Les rendement des produits **63** sont donnés dans le tableau XXX.

Tableau XXX : Préparation des dérivés **63** par condensations aryniques d'énolate de la cétone **58**

Essai	Z	Alcool 63	Rdt% (a)
106	N(Et) ₂	63a	52
107		63b	51
108	CH(OMe) ₂	63c	56
109	OCH ₃	63d	39
110	H	63e	70

(a) Rendements en produits isolés calculés par rapport à la cétone **58**

L'étape suivante consistait à traiter ces alcools polycycliques par une base.

Le transfert de phase n'ayant pas donné les résultats escomptés, nous avons alors utilisé l'amidure de sodium dans le HMPT (schéma 44).

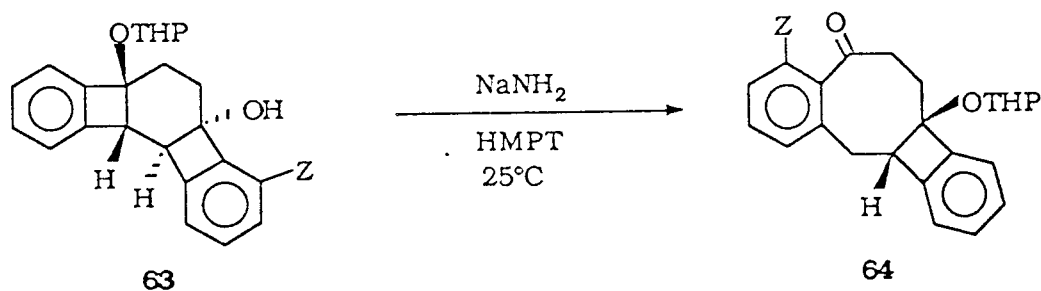


Schéma 44

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau XXXI.

Tableau XXXI : Ouverture des glycols 63

Essai	Z	Alcool	t(h)	Benzocyclénone	Rdt%
111	N(Et) ₂	63a	2,5	64a	85
112	OCH ₃	63d	1	64d	88
113	H	63e	0,5	64e	90

Les benzocyclénones benzocyclobuténiques **64a, d, e** sont isolées avec de très bons rendements cependant le traitement basique des composés **63b** et **63c** ne conduit pas aux benzocyclénones correspondantes. Il se forme d'autres produits non identifiés.

Enfin le traitement acide conduit aux céto-alcools **65**.

Le schéma 45 et le tableau XXXII rendent compte des résultats obtenus.

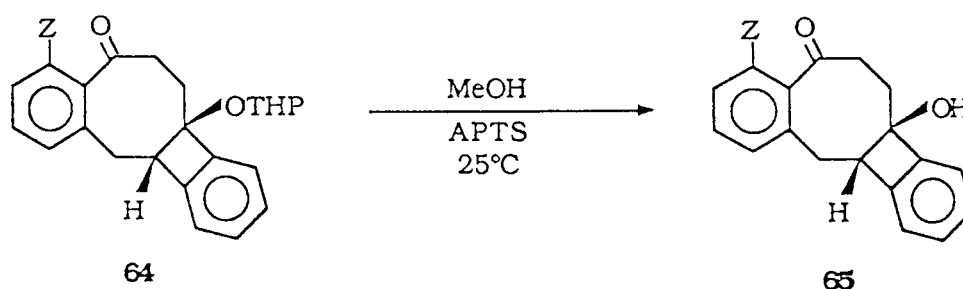


Schéma 45

Tableau XXXII : Déprotection de la fonction hydroxyle des dérivés 64

Essai	Z	Produit de départ	t(h)	Céto-alcool formé	Rdt%
114	N(Et) ₂	64a	1,5	65a	90
115	OCH ₃	64d	0,5	65d	93
116	H	64e	0,5	65e	95

La comparaison des données spectroscopiques et des points de fusion des différentes benzocyclénones **62** et **65**, préparées par les deux voies décrites précédemment, nous a permis de trancher quant au côté d'ouverture du cycle à quatre carbones. Dans le cas des glycols **61** l'ouverture du petit cycle se fait du côté du noyau aromatique non substitué.

b-Essais de déshydratation des glycols

Par une double réaction de condensation arynique nous avons obtenu l'enchainement carboné pentacyclique devant nous permettre d'accéder aux dérivés polyaromatiques.

Les étapes envisagées pour former ces terphénylènes consistent en une double déshydratation des glycols **61** suivi d'une réaction d'aromatisation.

Le traitement du glycol **59** par POCl_3 dans la pyridine à 0°C conduit au diène correspondant avec un rendement de 60 % (schéma 46).

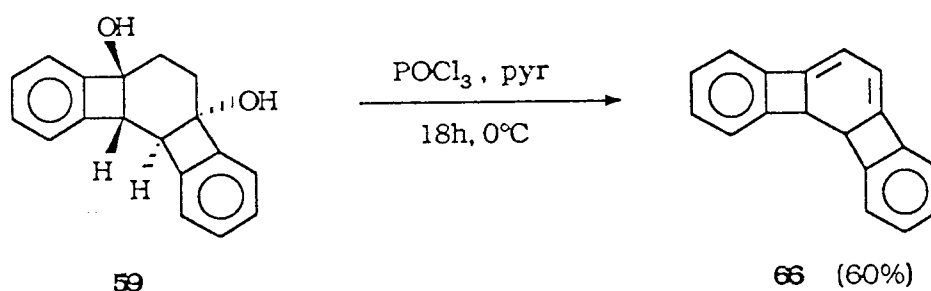


Schéma 46

La diène **66** a tendance à se dégrader s'il n'est pas conservé sous forme cristallisée et sous atmosphère inerte.

Pour ce qui concerne l'étape d'aromatisation, aucune des méthodes utilisées n'a permis d'obtenir le dérivé polyaromatique attendu, que ce soit:

- DDQ , C₆ H₆ , Δ (41).
- Pd/C , PhNO₂ , Δ (42).
- NiBr₂ ; Zn , DMF (43).

Ce manque de réactivité semble être lié au fait que l'aromaticité du noyau central est très faible, phénomène démontré par les calculs et connu dans la littérature (44).

Une autre méthode de déshydrogénation a également été infructueuse. Néanmoins, elle nous a permis de mettre en évidence un comportement particulier du diène **66**.

Ainsi, en présence d'acétate de Mn(III) dans l'acide acétique à 70° C, ce dernier conduit au diacétale allylique **67** (schéma 47) (45).

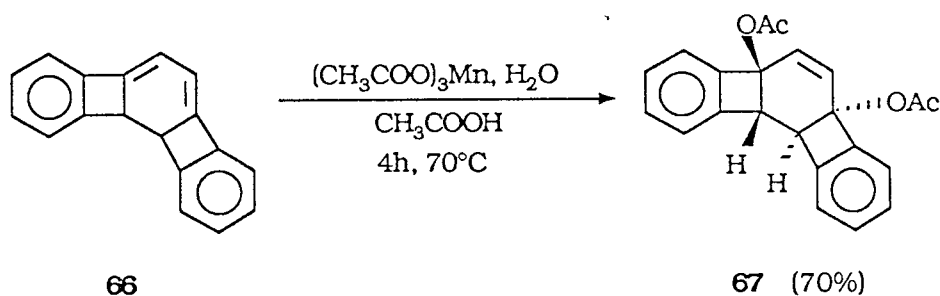


Schéma 47

Après purification par chromatographie éclair sur silice le dérivé **67** est obtenu avec un rendement de 70 %.

L'obtention du diacétate allylique s'expliquerait par un mécanisme radicalaire. En effet, ceci proviendrait d'une addition-1,4 de radicaux acétoxy sur le diène **66**. Ce phénomène est connu dans la littérature (46).

Plusieurs essais de déshydratation des glycols substitués sur le noyau aromatique **61** sont restés sans succès. Il semblerait que ceci soit lié à l'extrême instabilité des diènes correspondants qui se dégradent dans le milieu réactionnel.

c- Identification des structures.

- identification des céto-alcools **62** et **65**.

En IR, ces composés sont caractérisés par la présence de la bande hydroxyle entre 3600 et 3200 cm^{-1} et celle de la fonction cétone au environ de 1660 cm^{-1} .

Les déplacements chimiques des carbones caractéristiques des différentes benzocyclénones sont reportés dans le tableau XXXIII.

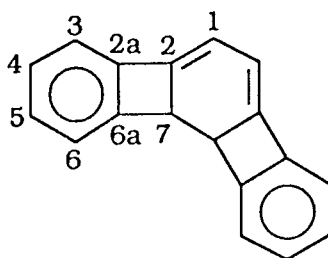
-identification du dérivé **66**.

Ce composé a été identifié par l'analyse centésimale et les spectroscopies IR, UV, RMN¹H et RMN¹³C.

En spectroscopie UV, il est caractérisé par la présence de quatre bandes.

λ_{max} (log ϵ) : 214,20 (3,86) ; 247,20 (3,84) ; 298,80 (3,19) ; 355,00 (3,79).

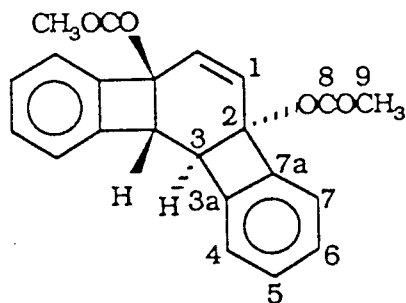
La molécule étant symétrique, les δ ppm des différents carbones sont:



50,19 (C₇) ; 113,71 (C₁) ; 119,56 ; 122,94 ; 128,14 ; 128,54 (C₃ à C₆) ; 140,82 ; 144,36 ; 148,16 (C₂, C_{2a}, C_{6a}).

- identification du composé **67**

La structure de ce composé est confirmée par la RMN¹³C.



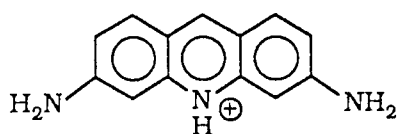
21,43 (C₉) ; 50,75 (C₃) ; 79,57 (C₂) ; 122,62 ; 123,68 ; 126,61 ; 128,28 ;
130,12 (C₁, C₄ à C₇) ; 144,52 ; 146,30 (C_{3a}, C_{7a}) ; 170,23 (C₈).

La stéréochimie proposée pour ce composé a été établie par la diffraction des rayons X (fig 11).

II.6.5 - Résultats pharmacologiques

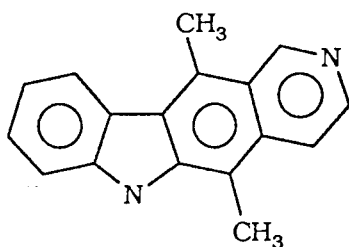
Parmi les nombreuses substances biologiquement actives existantes, les intercalants présentent des propriétés antivirales et/ou antitumorales.

Ces composés, riches en électrons, comme la proflavine, forment avec l'ADN un complexe stable, réversible, non covalent, en s'intercalant (47) entre des paires de bases adjacentes.

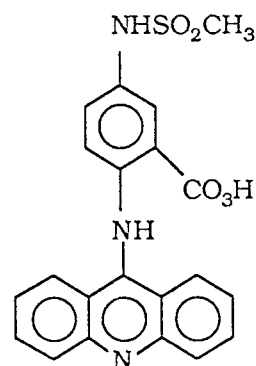


Proflavine

C'est ainsi qu'agissent des molécules naturelles comme l'ellipticine ou synthétiques comme le m. AMSA (48). Ces molécules sont planes et comportent des atomes d'azote.



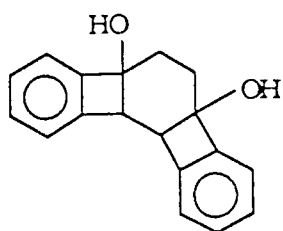
Ellipticine



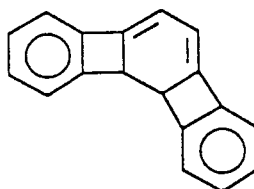
m. AMSA

Certains composés préparés lors de ce travail ont fait l'objet de tests réalisés par l'équipe du Professeur BRANLANT (49).

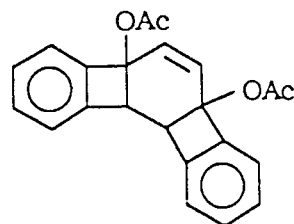
Ainsi, l'effet des produits **59**, **66** et **67** sur l'ADN simple et double brin a été testé.



59



66



67

Les résultats préliminaires obtenus ont montré que le diène **66** et le diacétate **67** sont actifs vis à vis de l'ADN double brin.

Avec l'ADN simple brin aucun effet de ces produits n'a pu être enregistré.

L'originalité de ces molécules réside dans le fait qu'elles ne comportent pas d'atomes d'azote et qu'elles contiennent des cyclobutadiènes.

II.6.6 - Conclusion

Nous avons montré, que par condensation d'énolate d'une cétone tricyclique sur des halogénobenzène, il est possible de préparer de nouveaux dérivés polycycliques.

L'ouverture en milieu basique de ces derniers nous a permis d'accéder à deux types de benzocyclénones.

Une double déshydratation du glycol **59** conduit au diène **66**, toutefois les diverses tentatives d'aromatisation du noyau central sont restées sans succès.

Des tests pharmacologiques ont montré que certaines composés peuvent avoir une action sur la replication de l'ADN, l'activité intercalante reste cependant à prouver.

II.7 - Conclusion

Dans cette étude nous avons montré que les condensations aryniques d'énolates de monoacétals de la cyclohexanedione-1,4 sur des dérivés halogénés aromatiques substitués ou non conduisent à la formation des benzocyclobuténols. La présence des phénylcétones est toujours observée.

Le traitement basique des alcools conduit aux benzocyclénones correspondantes avec de très bons rendements.

Nous avons aussi vu que par transformations des benzocyclobuténols il est possible d'accéder à de nouveaux amino-alcools benzocyclobuténiques.

Il faut noter que par des doubles condensations aryniques nous avons ouvert de nouvelles voies d'accès à de nouveaux dérivés polycycliques.

En plus de l'intérêt synthétique, ces produits sont des précurseurs de composés pouvant avoir des propriétés pharmacologiques.

III- CONDENSATIONS ARYNIQUES D'ENOLATES DE MONOACETALS DE CYCLOALCENEDIONES-1,4 SUR DES DERIVES HALOGENES AROMATIQUES

III.1 Introduction

Dans cette partie nous avons choisi d'étudier les cétones insaturées énolisables.

Les condensations d'énolates de cétones α,β -éthyléniques sur des dérivés halogénés aromatiques ont déjà fait l'objet d'études au laboratoire (50). Selon la nature des substrats, ces réactions peuvent conduire à différents types de composés.

Ainsi, avec les cétones α,β -éthyléniques cycliques il est possible d'obtenir des dérivés de type **A** et **B** (schéma 48) (51).

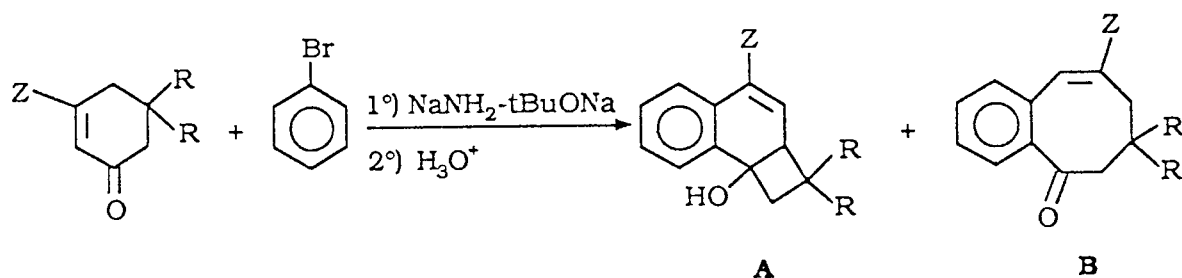


Schéma 48

Les cétones ouvertes donnent accès à d'autres types de produits, notamment les tétralones **C** et les indanones **D** (schéma 49) (52).

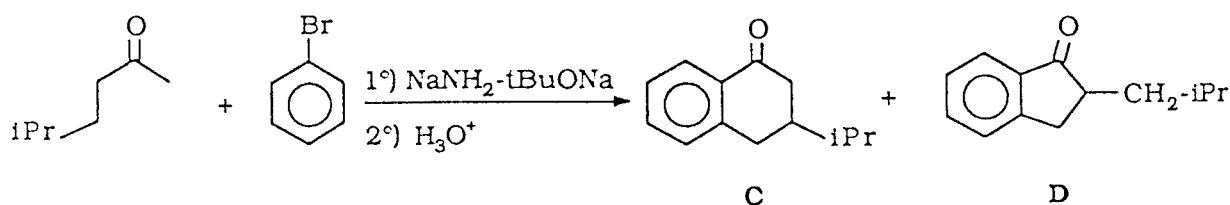
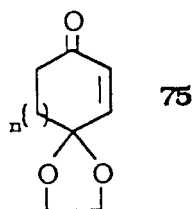
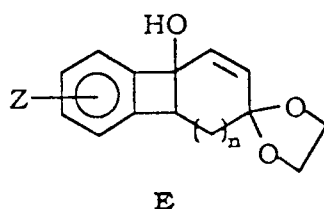


Schéma 49

Nous nous sommes alors proposés d'étudier les condensations aryniques d'énolates de monoacétals de cycloalcènediones-1,4 **75**.



En effet, après condensations de ces cétones on pouvait espérer obtenir les benzocyclobuténols **E**.



La fonction carbonyle potentielle de ces derniers pouvait donner lieu à une deuxième condensation et conduire à des composés de type **F**.

Ce sujet a été traité en parallèle avec les travaux décrits dans le chapitre II. Ainsi, on ne savait pas encore que l'aromatisation de ces produits n'était pas possible, et nous pensions qu'ils pourraient être des intermédiaires dans la synthèse de polyphénylènes de type **G** (fig 12).

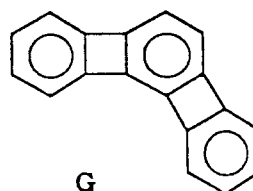
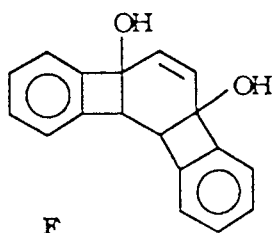


Fig 12

La présence de l'insaturation des cétones de départ confèrent à ces dernières un comportement tout à fait particulier. En effet, il a été possible de mettre en évidence une transposition intéressante donnant ainsi accès à de nouveaux produits.

Par la suite il était intéressant de voir si l'on pouvait généraliser ce type de réaction avec des cétones de taille de cycle supérieur à 6 atomes de carbone.

Nous montrerons que, selon la taille de l'énone de départ et suivant la position du substituant sur le noyau aromatique il est possible d'obtenir soit des benzocyclobuténols insaturés **E** soit des tétralones **H** ou des alcools polycycliques **I** (fig 13).

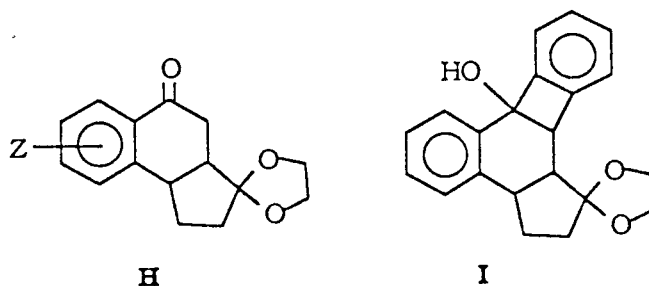


Fig 13

III.2-Condensations aryniques d'énolates de monoacétals de cycloalcènedione-1,4 sur le bromobenzène

III.2.1- Cas du monoacétal de la cyclohexènedione-1,4

Pour préparer la cétone **75a** nous avons suivi la voie de synthèse rapportée dans le schéma 50.

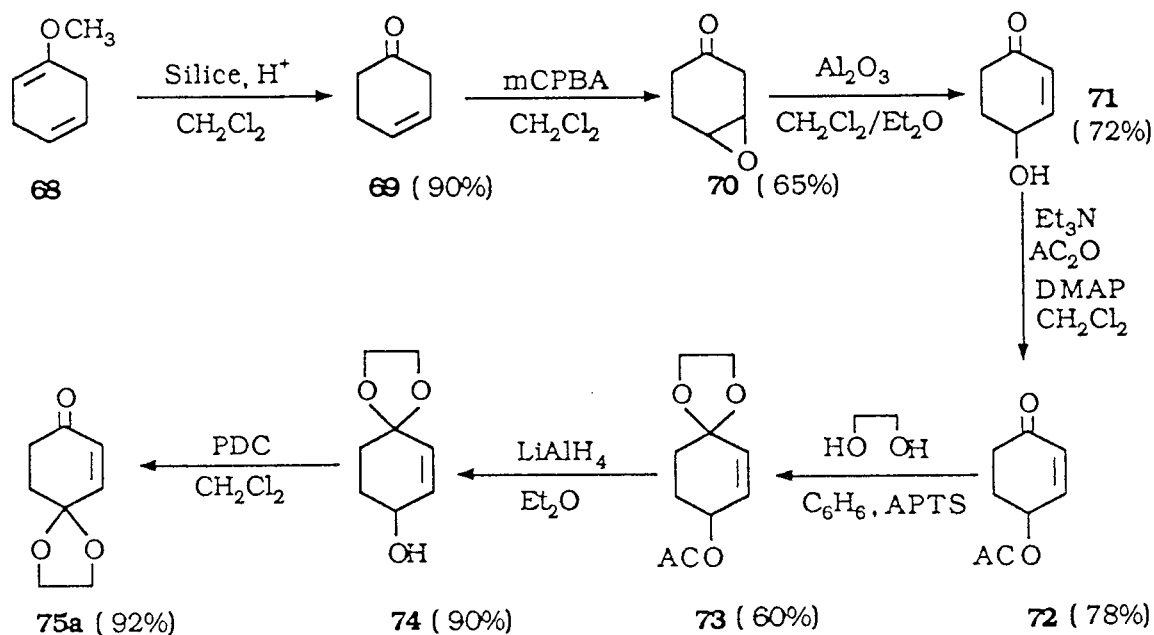
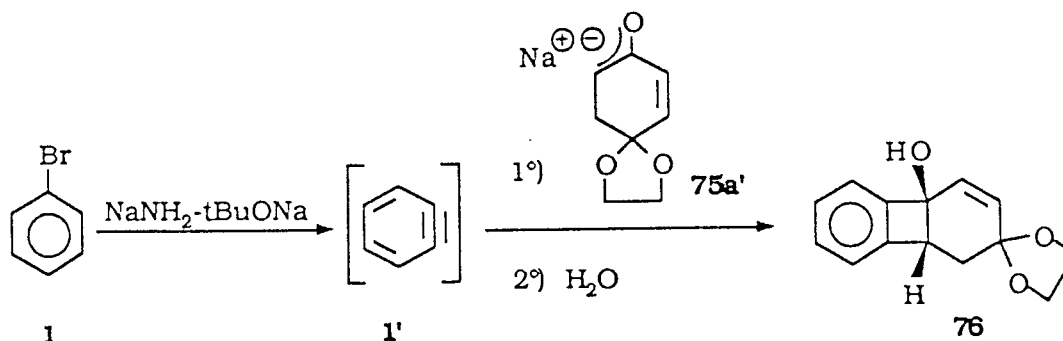


Schéma 50

Ces transformations ont été effectuées selon des modes opératoires décrits dans la littérature (53-55).

Il est à noter cependant que plusieurs méthodes ont été tentées pour transformer la fonction cétone, du cétoalcool **71**, directement en acétal, mais sans succès. Nous avons alors été amené à protéger d'abord la fonction hydroxyle pour arriver au but.

Les essais de condensation sont résumés dans le schéma 51.



Essai	Solvant	T°C	t(h)	Proportions <u>75a/1 (eq)</u>	<u>76%</u>	<u>75a%</u>
117	DME	0	3	1/1	15	54
118	DME	0	5	1/2	41	26

Schéma 51

La condensation de l'énolate du monoéthylène acétal de la cyclohexènedione-1,4 sur le bromobenzène conduit à la formation exclusive du benzocyclobuténol **76**.

En travaillant dans le DME à 0° C, avec deux équivalents de bromobenzène nous avons isolé le benzocyclobuténol insaturé **76** avec un rendement de 41 %.

Nous n'avons pas observé la formation de cétone phénylée, composé habituellement obtenu avec les cyclanones à six atomes de carbone.

III.2.2- Cas du monoacétal de la cycloheptènedione-1,4

Les résultats obtenus avec la cétone **75a** étant encourageant nous avons cherché à préparer le même type de cétone avec une taille de cycle de 7 atomes de carbone.

Le monoacétal de la cycloheptènedione-1,4 a été synthétisé selon le schéma 52.

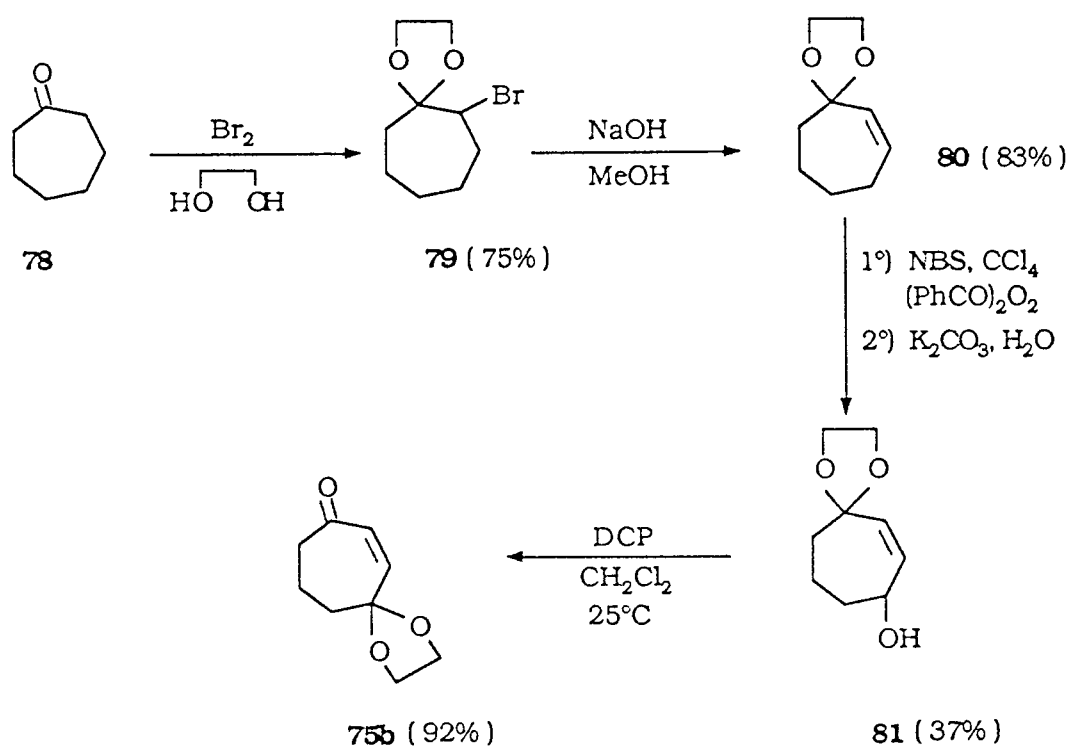


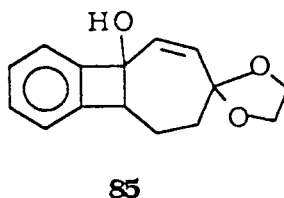
Schéma 52

Après préparation du dérivé **80** (56) nous avons utilisé différentes méthodes d'oxydation allylique (57-59) mais sans succès. Nous avons alors procédé à une bromation allylique suivie d'une substitution du brome par un groupement hydroxyle (60). L'oxydation de l'alcool est faite par le dichromate de pyridinium (DCP) (55).

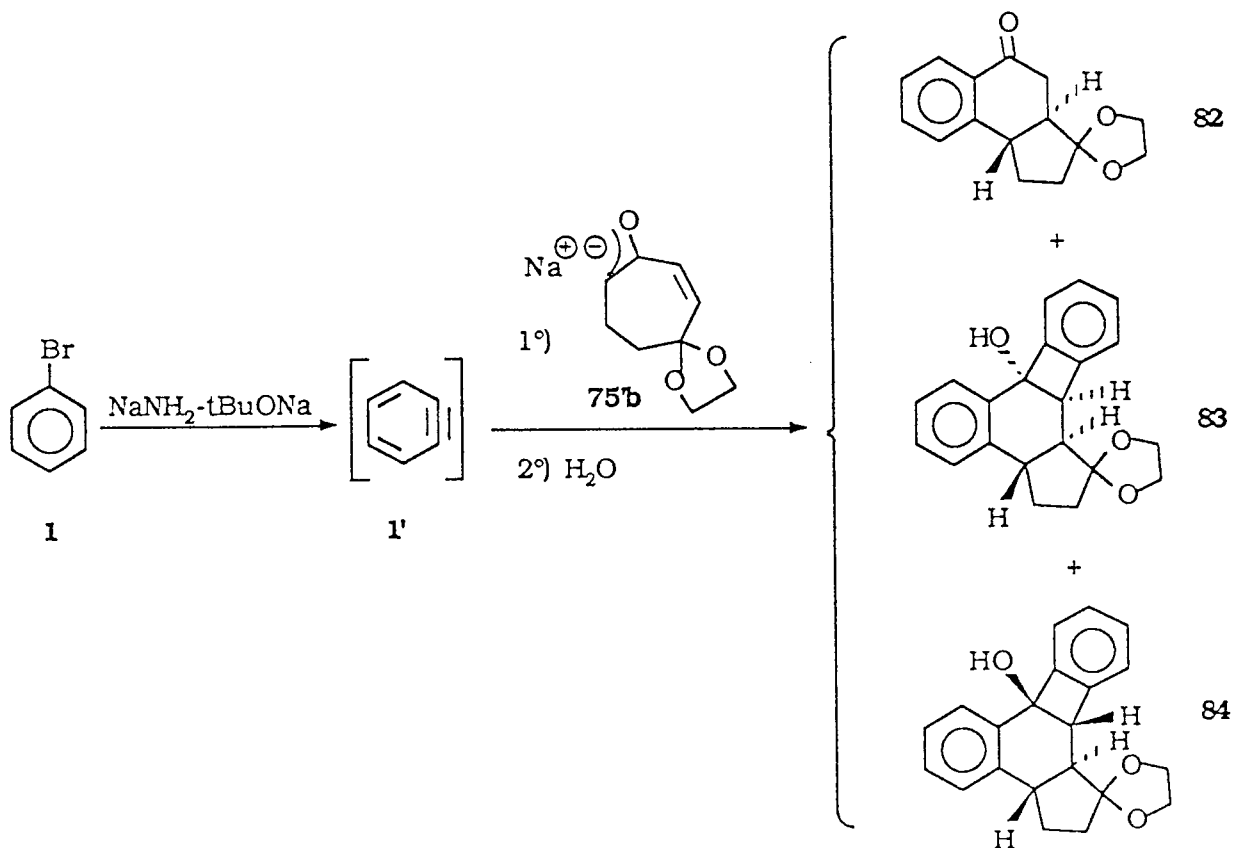
Il faut noter que nous avons essayé le même schéma réactionnel pour préparer le monoacétal de la cyclohexènedione-1,4 **75a**, mais la synthèse a été bloquée. En effet, le traitement de l'énone acétal par la NBS ne conduit pas au dérivé bromé allylique correspondant.

En condensant l'énolate de la cétone **75b** sur le bromobenzène, dans des conditions classiques, nous avons isolé trois produits.

L'étude des données spectroscopiques des produits formés montre qu'aucun ne correspond au benzocyclobuténol **85** attendu.



En fait les produits isolés sont les deux alcools et la cétone rapportés dans le schéma 53.



La formation du composé **82** peut s'expliquer par un mécanisme faisant intervenir un réarrangement de l'intermédiaire **85'** (schéma 54).

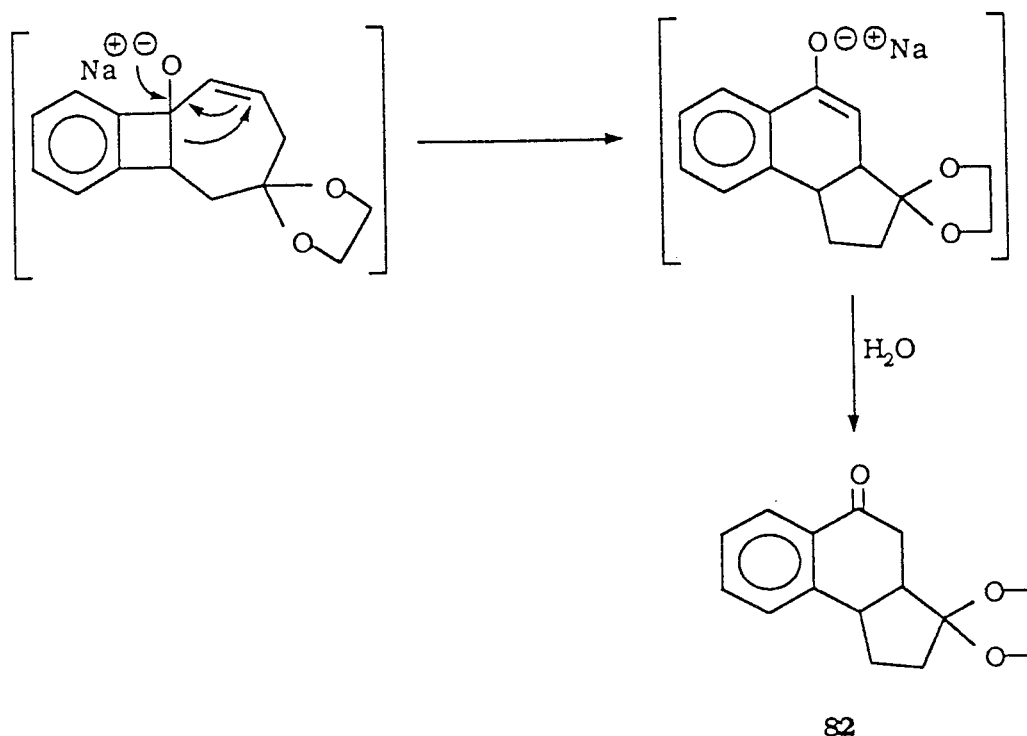


Schéma 54

Les deux autres produits proviennent de condensations aryniques de l'énolate de la cétone **82**.

Cette transposition inattendue est cependant très intéressante puisqu'elle permet la synthèse de composés polycycliques nouveaux.

Compte tenu ce résultat nous avons cherché à rendre cette condensation selective.

Nous avons regroupé l'ensemble des essais réalisés dans le tableau XXXIV.

**Tableau XXXIV : Condensations de l'énolate de la cétone 75b
sur le bromobenzène**

Essai	Solvant	T°C	t(h) (a)	Proportions <u>75b/1</u> (éq)	<u>82%</u> (b)	<u>83%</u> (b)	<u>84%</u> (b)	<u>75b%</u> (b)
119	THF	0	5,5	1/1	21	12	18	25
120	DME	0	3	1/1	43	10	-	21
121	THF	25	4	1/2	9	14	30	20
122	DME	25	3	1/2	9	13	31	22
123	THF	0	5	1/2	8	16	31	19
124	DME	0	4	1/2	7	17	36	16

(a) La disparition du bromobenzène est suivie en CPV
(b) Rendements en produits isolés calculés par rapport à la cétone **72b**

Lorsque la condensation est effectuée dans le THF à 0° C avec des quantités stoechiométriques de bromobenzène et de cétone (essai 119) il se forme plus de produits de biscondensation (30 %) que de tétralone **82** (21 %).

En réalisant la condensation dans le DME à 0° C (essai 120) la tétralone **82** est obtenue de façon majoritaire (43 %). Cependant, il n'a pas été possible d'éviter la formation des alcools polycycliques.

Dans les essais 121 à 124, le bromobenzène a été pris en excès. Dans tous les cas les alcools **85** et **84** sont isolés de manière prépondérante.

D'un point de vue général nous pouvons faire les remarques suivantes :

- selon les conditions utilisées, il est possible d'orienter la réaction vers la formation majoritaire, soit de la tétralone **82**, soit vers celle des alcools polycycliques.

- à aucun moment nous n'avons décelé la présence du benzocyclobuténol insaturé **85**.

III.2.3- Identification des structures

Tous les produits ont été identifiés par leurs analyses centésimales et par les spectroscopies IR, UV, RMN¹H, RMN¹³C

La stéréochimie du composé **82** a été déterminée par la diffraction des rayons X (fig 14).

Afin de confirmer la structure des alcools **83** et **84**, nous avons réalisé, dans un premier temps, la condensation de l'énolate de la cétone **82** sur le bromobenzène (schéma 55), qui a bien conduit aux produits attendus avec des rendements respectifs de 20% et 45%.

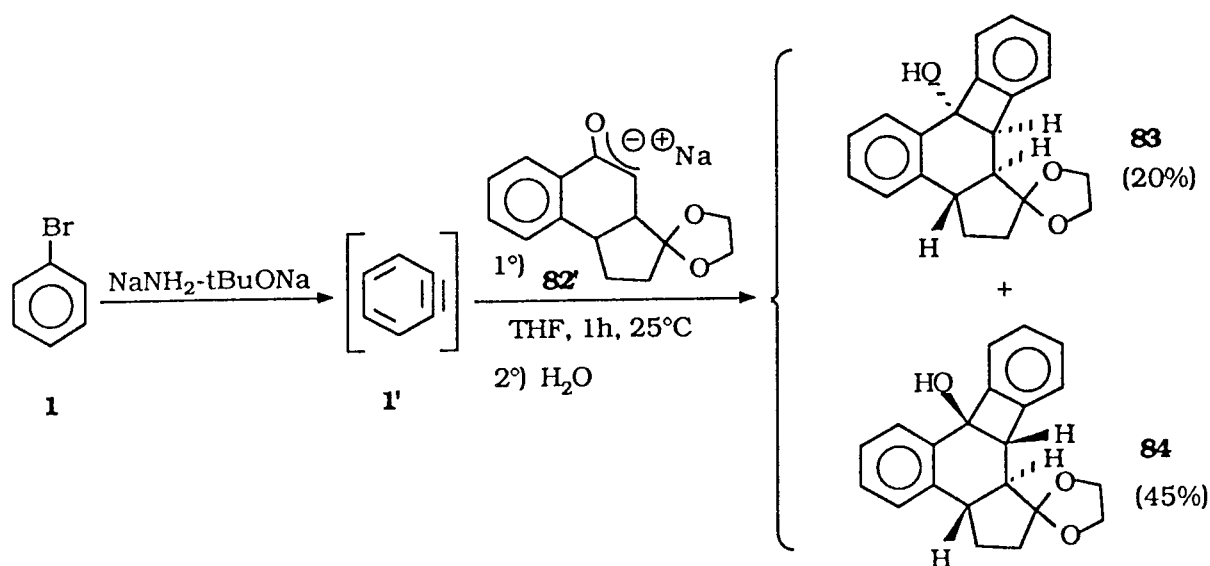
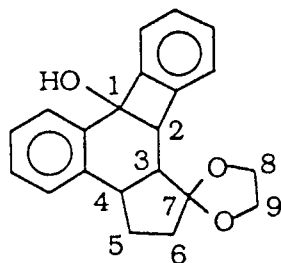


Schéma 55

Par la suite la stéréochimie du composé **84** a été déterminée par la diffraction des rayons X (fig 15).

Les déplacements chimiques des carbones des deux alcools sont donnés dans le tableau XXXV.

Tableau XXXV : δ ppm des carbones des alcools **83** et **84**



Alcool	C5, C6	C3	C2, C4	C8, C9	C1	C7	Carbones aromatiques
83	26,46 38,17	39,38	51,90 55,20	64,42 64,72	79,36	116,87	120,40 ; 124,86 ; 127,37 126,59 ; 126,64 ; 126,98 128,31 ; 129,21 ; 139,91 139,91 ; 140,10 ; 142,31 148,00
84	26,45 37,86	41,72	53,50 57,15	65,55 65,80	81,10	117,17	122,24 ; 123,70 ; 125,16 127,23 ; 128,15 ; 128,90 129,82 ; 141,35 ; 142,60 147,85 ; 150,60

III.2.4- Conclusion

La condensation de l'énolate de la cétone **75a** donne exclusivement le benzocyclobuténol insaturé correspondant.

Par contre, la condensation de l'énolate de **75b** sur le bromobenzène donne lieu à une transposition, observée pour la première fois, conduisant ainsi à la formation du composé **82**.

Nous avons vu également que la tétralone **82** s'énolise dans le milieu et permet l'obtention d'alcools polycycliques après condensation.

Selon les conditions utilisées, cette réaction peut être orientée pour favoriser la formation de la cétone **82** ou celle des produits de biscondensation.

III.3- Condensations aryniques d'énolate du monoéthylène acétal de la cycloheptènedione-1,4 sur des halogénobenzènes substitués

Compte tenu des résultats obtenus avec le bromobenzène, nous avons cherché à étudier ces condensations avec des dérivés halogénés aromatiques substitués.

III.3.1- Cas des halogénobenzènes ortho-substitués

Ces réactions ont été effectuées dans le DME à 0° C et, dans un premier temps, avec des quantités stoechiométriques de cétone **75b** et de dérivé bromé.

Le schéma 56 et le tableau XXXVI rendent compte des résultats obtenus avec les différents substituants.

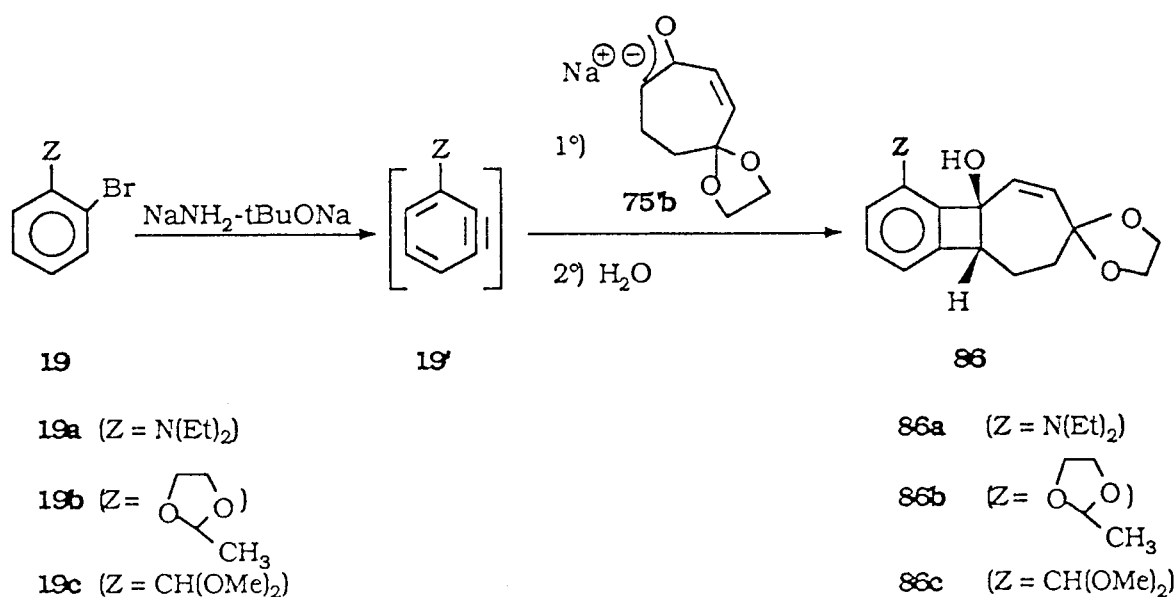
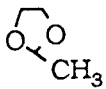


Schéma 56

Tableau XXXVI : Condensations de l'énolate de la cétone **75b** sur des halogénobenzènes ortho-substitués

Essai	Z	Solvant	T°C	t(h) (a)	Proportions 75b / 19 (éq)	Alcool formé	86 % (b)	75b % (b)
125	N(Et) ₂	DME	0	5	1/1	86a	41	28
126		DME	25	1,5	1/2		62	18
127		DME	0	3	1/1	86b	42	25
128		DME	25	1	1/1		58	20
129	CH(OMe) ₂	DME	0	2,5	1/1	86c	50	21
130		DME	25	1	1/2		64	17

(a) La disparition des dérivés bromés est suivie en CPV

(b) Rendements en produits isolés calculés par rapport à la cétone **75b**

Nous observons la formation d'un seul composé dont les données spectroscopiques montre qu'il s'agit du benzocyclobuténol insaturé.

En travaillant avec un excès de dérivé bromé (**2eq**), les rendements des différents benzocyclobuténols ont été améliorés.

La formation exclusive de ces benzocyclobuténols insaturés est pour le moins surprenante. En effet, quelle que soient les conditions opératoires utilisées nous n'avons pas isolé de produits transposés.

Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la présence d'hétéroatome sur le noyau aromatique pouvait contribuer à une complexation du cation de l'alcoolate intermédiaire. Cette chélation empêcherait la transposition d'avoir lieu, conduisant ainsi à la formation exclusive des benzocyclobuténols insaturés **86** (fig 16).

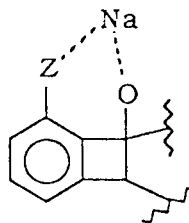


Fig 16

Pour confirmer cette hypothèse nous avons réalisé ce même type de condensation sur des dérivés halogénés para-substitués.

III.3.2- Cas des para-substitués

Nous nous sommes proposé d'étudier le cas des dérivés para-substitués afin de voir si l'éloignement du substituant sur le noyau aromatique favoriserait encore la formation des alcools benzocyclobuténiques.

Toutes les condensations ont été effectuées dans le DME à 0° C, avec deux équivalents de dérivé bromé pour un équivalent de cétone **75b**.

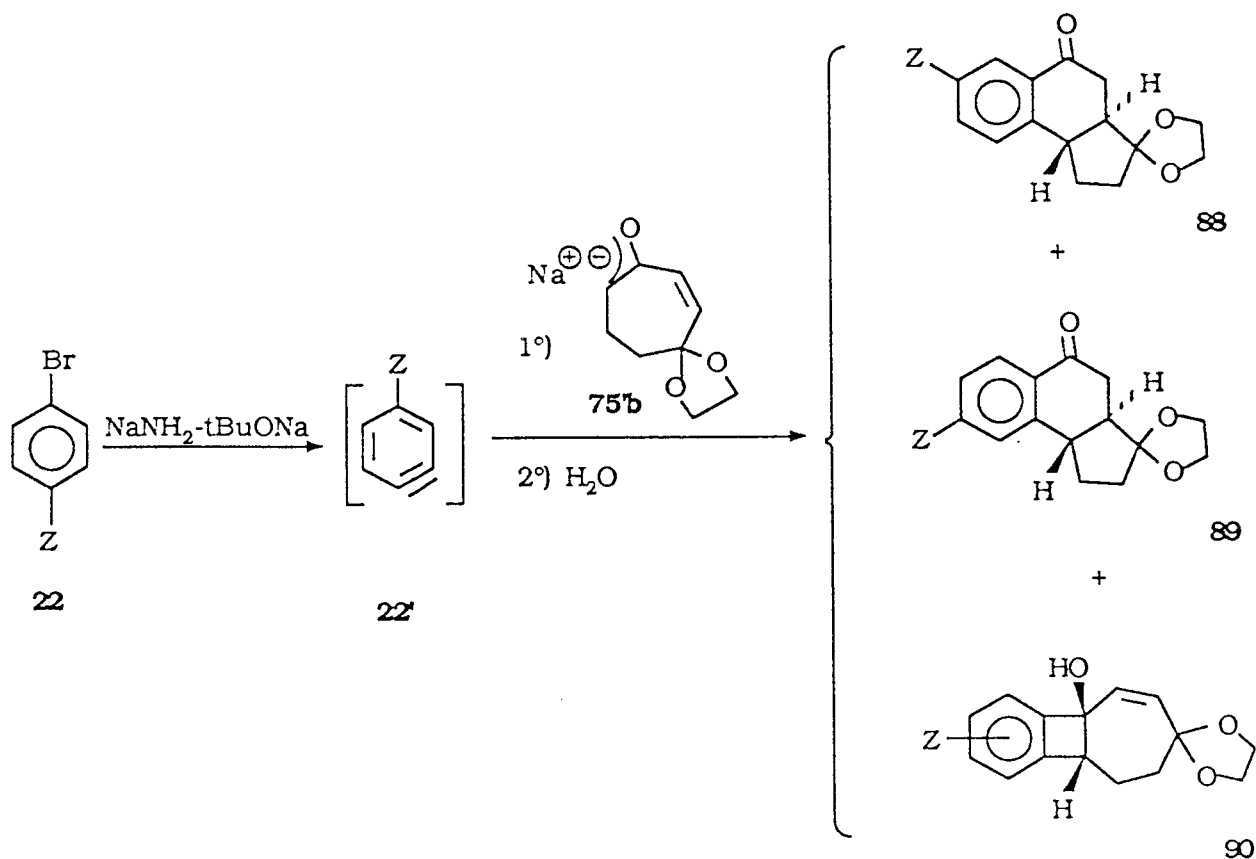
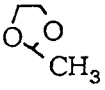


Schéma 57

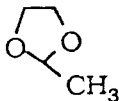
**Tableau XXXVII : Condensations de l'énolate de la cétone 75b
sur des halogénobenzènes para-substitués**

Essai	Z	t(h) (a)	Produits formés	Rdt% (b)	75b% (b)
133	OCH ₃	4	88a 89a 90	23 16 25	15
134	N(Et) ₂	3	88b 89b	22 25	25
135		3	88c + 89c	54	25

(a) La disparition des dérivés bromés est suivie en CPV

(b) Rendements en produits isolés calculés par rapport à la cétone **72b**

La condensation du monoéthylène acétal de la cycloheptènedione-1,4 sur des aromatiques para-substitués (essais 133 à 135) conduit à la formation des tétralones **88** et **89** (schéma 58).

Dans le cas où Z = N(Et)₂ et OCH₃ les dérivés **88** et **89** sont isolés purs, par contre lorsque Z =  aucun moyen utilisé n'a permis de séparer les deux isomères.

Il est à noter qu'aucune de ces réactions n'a conduit aux produits issus d'une biscondensation.

Dans le cas où Z = OCH₃ on a isolé l'alcool benzocyclobutéinique insaturé **90** (mélange des deux isomères de position) avec un rendement de 25%.

La formation des composés **88** et **89** montre bien que la position du substituant sur le noyau aromatique a une influence sur la nature des produits formés. Ainsi, avec les dérivés para-substitués la transposition a lieu, par contre avec les ortho-substitués nous n'avons pas observé la formation des tétralones, ce qui tend à confirmer l'hypothèse de complexation émise auparavant.

III.3.3- Identification des structures

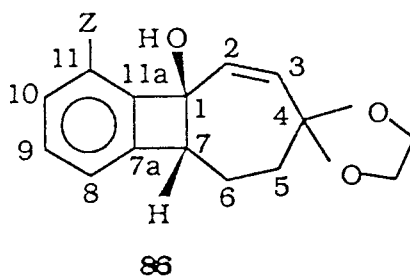
-Identification des benzocyclobuténols **86**.

En UV, ils sont caractérisés par deux bandes.

Alcool	λ max (log ϵ)
86a	267 (3,25) ; 274 (3,10)
86b	267,5 (3,28) ; 275 (3,15)
86c	267 (3,18) ; 273,5 (3,10)

La spectroscopie RMN¹³C confirme la structure benzocyclobuténiques de ces composés. Les déplacements chimiques des carbones caractéristiques sont rassemblés dans le tableau XXXVIII.

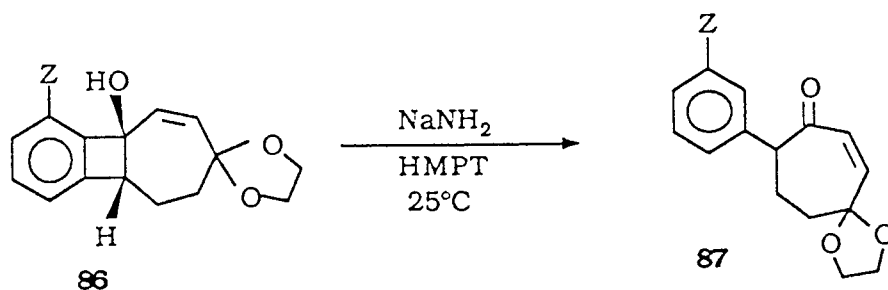
Tableau XXXVIII : δ ppm des carbones caractéristiques des composés **86**



Alcool	C1	C7	C4	C2, C3	C11	C7a, C11a	C8, C9, C10
86a	80,74	54,11	110,35	109,31 110,93	127,04	144,48 148,24	131,15 ; 132,51 135,00
86b	80,98	55,31	108,30	122,14 124,46	138,84	142,16 146,96	129,36 ; 135,05 135,05
86c	80,56	55,48	110,06	122,61 125,64	133,05	143,97 146,50	129,23 ; 131,43 134,29

Ces alcools sont obtenus pour la première fois, il était alors intéressant d'étudier leurs réactivité en milieu basique.

Mis en présence d'amidure de sodium dans le HMPT le cycle à 4 atomes de carbone s'ouvre pour donner les phénylcétone **87** avec de bons rendements (schéma 57).



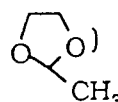
Essai	Alcool	t(h)	Phénylcétone	Rdt%
131	86a (Z = N(Et) ₂)	0,5	87a	85
132	86b Z = 	1	87b	87

Schéma 58

La formation des benzocyclénones ou des produits réarrangés correspondants n'a pas été observée.

*-Identification des composés **88** et **89**.*

Etude RMN ¹H

La place occupée par le substituant sur le noyau aromatique a été déterminée grâce à l'examen du spectre de RMN du proton dans la zone de résonance des protons aromatiques. Les substituants blindent plus ou moins fortement les protons situés en ortho et para et très faiblement ceux de la position méta (61).

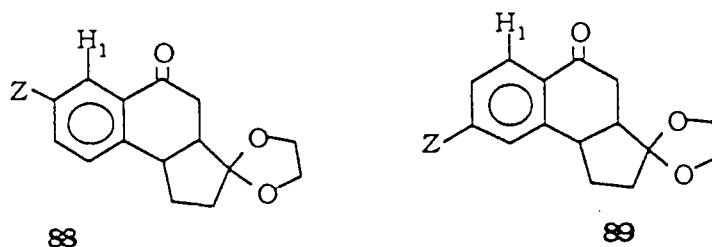


Fig 17

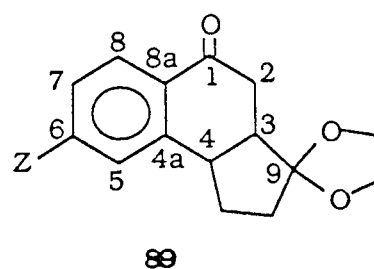
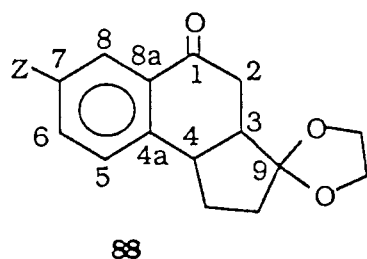
Si nous examinons les deux types de benzocyclénones, il apparaît que dans le cas des cétones **89**, le proton H_1 se trouve dans le cône de déblindage de la fonction carbonyle et que par ailleurs il est très peu perturbé par le substituant en méta. En conséquence, le signal de ce proton sera déplacé vers les champs faibles par rapport à la position occupée par le signal donné par un proton porté par un noyau non substitué. Par contre, dans le cas de la cétone **88**, H_1 est à la fois déblindé par le groupement carbonyle et blindé par le substituant en ortho : il en résulte que le signal de H_1 ne devrait pas être fortement séparé du massif des protons aromatiques.

Comme il était attendu, les cétones **89** présentent un signal de H_1 sous forme de doublet ($J = 8 \text{ Hz}$) qui se sépare nettement du massif des protons aromatiques.

La spectroscopie RMN¹³C confirme la structure de ces composés. En comparant les déplacements chimiques de carbones des composés **88** et **89** avec ceux de la cétone **82**, nous attribuons une configuration "trans" à la jonction C3 - C4.

Les déplacements chimiques des carbones caractéristiques sont regroupés dans le tableau XXXIX.

Tableau XXXIX : δ ppm des carbones caractéristiques des composés 82, 88, 89



Cétone	C1	C3	C4	C9	C4a, C8a C6 ou C7	C5, C8 C6 ou C7
88a	203,80	47,12	56,00	121,41	138,43 ; 144,21 163,73	110,76 ; 126,89 132,26
88b	119,09	41,56	50,77	116,21	132,63 ; 133,30 146,53	109,70 ; 117,51 126,44
89a	197,28	42,47	50,36	115,98	125,77 ; 148,51 163,81	110,56 ; 112,11 130,17
89b	196,47	42,72	50,52	116,24	120,47 ; 148,38 151,43	106,02 ; 109,29 130,12
82	198,49	42,43	50,31	116,02	133,65 ; 146,11	125,67 ; 126,76 127,67 ; 132,18

III.3.4- Conclusion

Nous avons vu que les résultats de la condensation de l'énolate de la cétone **75b** sur des halogénobenzènes substitués diffère selon la nature du dérivé aromatique. En effet, la position du substituant sur le noyau aromatique a une influence sur la nature des produits formés.

Les dérivés ortho-substitués favorisent la complexation des alcoolates intermédiaires permettant ainsi d'isoler les benzocyclobuténols insaturés avec de bons rendements.

Avec les dérivés halogénés aromatiques para-substitués nous observons à nouveau la transposition conduisant aux différentes tétralones substituées.

III.4- Conclusion

Dans cette partie nous avons montré que, lors des condensations d'énolates de monoacétals de cycloalcènediones-1,4, les produits formés diffèrent selon la taille de la cyclanone et selon la nature du dérivé halogéné aromatique.

La condensation d'énolates de monoacétal de la cycloheptènedione-1,4 sur le bromobenzène ou sur des dérivés halogénés aromatiques para substitués, conduit à une transposition très intéressante. Nous obtenons dans ce cas des tétralones ainsi que des alcools polycycliques. Par contre avec les dérivés ortho-substitués il se forme exclusivement les benzocyclobuténols insaturés. Ce résultat peut s'expliquer par une stabilisation de l'alcoolate intermédiaire par les hétéroatomes des substituants du noyau aromatique.

Nous avons donc ouvert des nouvelles voies d'accès à des composés polycycliques pouvant faire l'objet de travaux ultérieurs.

L'absence de transposition a été également montré lors de la condensation de l'énolate de la cétone en C₆. Le seul produit obtenu est l'alcool benzocyclobuténiq^{ue} insaturé.

Conclusion générale.

Nous avons montré au cours de ce travail, que les condensations aryniques d'énolates de cyclanones diversement fonctionnalisées ont permis la synthèse de plusieurs familles de produits nouveaux.

Ainsi, avec les aminocétones, qui peuvent donner deux types d'énolates, nous avons préparé différentes séries d'amino-alcools benzocyclobuténiques et benzocycléniques .

Les énoates de monoacétals de la cyclohexanedione-1,4, condensés sur des dérivés halogénés aromatiques substitués ou non, conduisent aux benzocyclobuténols correspondants.

Après transformations de ces derniers, une deuxième condensation arynique a permis de mettre au point une nouvelle voie d'accès à des composés polycycliques.

Les condensations aryniques d'énolates de monoacétal de cycloalcènediones-1,4 ont mis en évidence une transposition très intéressante conduisant à la formation de nouveaux substrats, notamment les tétralones.

Les tests pharmacologiques réalisés sur quelques molécules préparées lors de ce travail ont montré que les phényléthanolamines présentent une activité bronchospasmolytique et que certains dérivés polycycliques inhibent et laissent supposer une activité de type intercalante.

- PARTIE EXPERIMENTALE -

INDICATIONS GENERALES

L'amidure de sodium utilisé est :

- soit de l'amidure DEGUSSA en morceaux (conservé dans le kérosène) lavé plusieurs fois et broyé finement au mortier sous solvant (THF ou DME anhydre) avant utilisation.
- soit de l'amidure FLUKA en poudre (conservé dans le toluène) lavé (THF ou DME) et centrifugé plusieurs fois avant son utilisation.

L'hydrure de sodium utilisé est à 50 - 60 % dans l'huile lavé au THF 2 à 3 fois avant son utilisation.

Le THF et le DME sont fraîchement distillés et conservés sur fil de sodium. Avant chaque utilisation, l'absence de peroxyde est vérifiée. Sauf indications contraires, les réactions sont effectuées sous atmosphère d'azote.

Les produits formés au cours de ce travail sont isolés :

- par chromatographie liquide-solide (silice Kieselgel 63 - 200 μ) avec des mélanges AcOEt/EP ou Acétone/EP de proportions variables.
- par chromatographie éclair (silice Kieselgel 40 - 63 μ) avec des mélanges AcOEt/EP ou Acétone/EP.
- les CLHP préparative et analytique ont été effectuées sur des appareils Waters 500 et 6000 A respectivement.
- la chromatographie sur couche mince a été effectuée sur des plaques de silice Kieselgel 60 F ou Kieselgel G (MERCK).

Les spectres IR sont enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin Elmer 580 B et ceux d'UV sur des spectromètres Beckman DK 2A ou Varian DMS 100.

Les spectres RMN du proton ont été effectués sur des appareils Perkin Elmer R 12 B à 60 MHz et Bruker AW 80 à 80 MHz et ceux de ^{13}C sur des appareils Bruker AM 400 à 100,58 MHz et Bruker WP modifié à 50,328 MHz.

Les longueurs d'ondes en UV (λ_{max}) sont données en **nm**.

Les déplacements chimiques en RMN (δ) sont données en **ppm** par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence. Les points de fusion (F) sont pris sur un banc Kofler.

I - CONDENSATIONS ARYNIQUES D'ENOLATES D'AMINOCETONES SUR DIFFERENTS DERIVES HALOGENES AROMATIQUES

- *Mode opératoire général*

- **Préparation de la base complexe $\text{NaNH}_2\text{-tBuONa}$**

Dans un tricol de 250 ml, muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre, d'une ampoule de Mariotte, d'un réfrigérant protégé par un tube à CaCl_2 , on place sous azote la quantité de NaNH_2 (220 mM) dans le solvant.

On ajoute alors goutte à goutte une solution de tBuOH (50 mM) dans le solvant et on porte le milieu à 45°C pendant deux heures.

- **Formation de l'énolate.**

- *Avec le LDA*

Dans un tricol de 250 ml, muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre, d'une ampoule de Mariotte, d'un réfrigérant protégé par un tube à CaCl_2 , on place sous azote la quantité de la diisopropylamine (1,1 eq) dans 20 ml de THF.

On ajoute alors goutte à goutte une solution de BuLi dans l'hexane (1,1 eq) à 0°C .

Après 15mn une solution de cétone (1 eq) dans le THF est additionnée goutte à goutte. On laisse le mélange sous agitation pendant 30 mn à 0°C .

- Avec la base complexe

Sur la base complexe déjà formée, on additionne en 15 minutes, à température ambiante, une solution de cétone dans le solvant et on laisse agiter pendant le temps et à la température indiqués dans les tableaux.

- Condensation arynique

Une fois la base complexe formée, le mélange réactionnel est amené à la température désirée (voir tableaux).

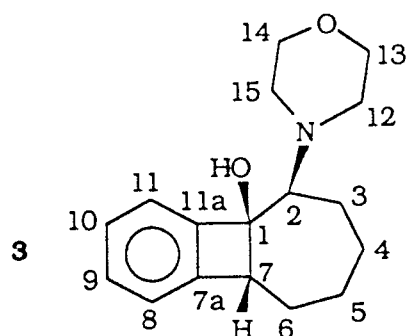
Si l'énolate est préparé avec la base complexe, le dérivé bromé et l'étalon interne en solution dans un minimum de solvant sont ajoutés goutte à goutte.

Quant l'énolate est préparé avec le LDA, le mélange réactionnel est transvasé à l'aide d'une ligne de transfert, à la base complexe préparé auparavant. Le dérivé bromé et l'étalon interne sont ajoutés goutte à goutte.

La disparition du dérivé aromatique est suivie en CPV. La réaction étant terminée, elle est versée sur de la glace, et extraite à l'éther.

La solution est séchée sur MgSO_4 et filtrée, les solvants sont évaporés sous pression réduite et les produits formés sont séparés sur colonne de silice ouverte ou par CLHP préparative.

I.1 - Condensations aryniques d'énolates de morpholino-2
cyclanones sur le bromobenzène



IR (KBr) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

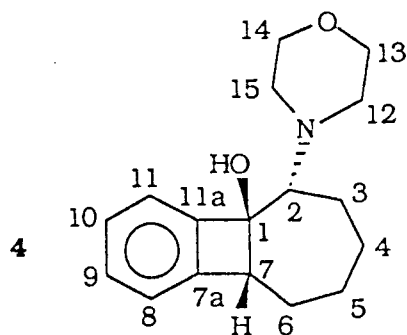
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,18 à 1,55 ; m ; 1 x CH_2
 1,80 à 2,05 ; m ; 1 x CH_2
 2,10 à 2,25 ; m ; 1 x CH
 2,40 à 2,60 ; m ; 1 x CH_2 , CH-N
 2,62 à 2,85 ; ps ; OH disparaît à D_2O
 2,90 à 3,15 ; m ; 1 x CH_2
 3,20 à 3,35 ; m ; H benzylique
 3,65 à 3,80 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 7,05 à 7,45 ; m ; H aromatique
 Rapport des intensités : 3/4/1/3/1/2/1/4/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 22,95 ; 27,59 ; 30,28 ; 31,15 (C_3 , C_4 , C_5 , C_6) ;
 51,50 (C_{12} , C_{15}) ; 59,46 (C_7) ; 67,93 (C_{13} , C_{14})
 ; 68,38 (C_2) ; 86,19 (C_1) ; 122,43 ; 122,62 ;
 127,24 ; 129,07 (C_8 à C_{11}) ; 146,01 ; 148,98
 (C_{7a} , C_{11a})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 262 (3,13) ; 268 (3,29) ; 274,5 (3,30)

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ - % Calc : C 74,68 ; H 8,48 ; N 5,12
 Tr : 74,31 8,75 5,39

F = 120°C (recristallisé dans EP)



IR (KBr) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

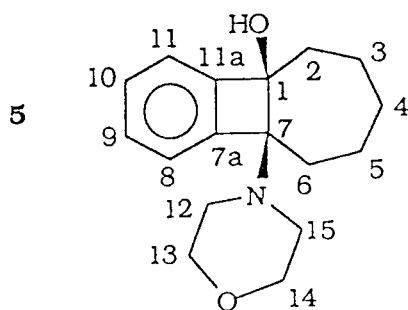
RMN ^1H (CDCl_3) : 0,75 à 1,25 ; m ; 1x CH_2
 1,55 à 2,00 ; m ; 1x CH_2
 2,10 à 2,25 ; m ; CH-N
 2,45 à 3,05 ; m ; 1x CH_2
 3,65 à 4,05 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique
 5,65 à 6,10 ; ps ; OH disparaît à D_2O
 7,00 à 7,45 ; m ; H aromatique
 Rapport des intensités : 3/4/1/5/5/1/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 23,39 ; 24,48 ; 27,27 ; 29,40 (C_3 à C_6) ; 49,03
 (C12, C15) ; 55,41 (C_7) ; 67,23 ; 67,38 ($\text{C}_{13}, \text{C}_{14}$) ;
 70,32 (C_2) ; 83,15 (C_1) ; 122,82 ; 123,13 ; 127,21
 128,69 (C_8 à C_{11}) ; 146,19 ; 148,47 ($\text{C}_{7a}, \text{C}_{11a}$)

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 260 (3,12) ; 266 (3,24) ; 272,5 (3,23)

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ - % Calc : C 74,68 ; H 8,48 ; N 5,12
 Tr : 75,16 8,55 5,09

F = 151°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)



IR (KBr) : 3450 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

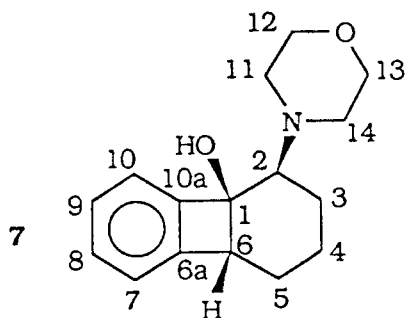
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,40 à 2,55 ; m ; 5 x CH_2
 2,60 à 2,92 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$
 3,45 à 3,80 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 5,05 à 5,40 ; m ; OH disparaît à D_2O
 7,00 à 7,35 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 10/4/4/1/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 24,72 ; 24,95 ; 26,80 ; 31,53 ; 35,24 (C_2 à C_6) ;
 67,40 (C_{12} à C_{15}) ; 79,15 (C_7) ; 83,51 (C_1) ;
 122,89 ; 124,45 ; 128,10 ; 128,88 (C_8 à C_{11}) ;
 144,34 ; 149,95 (C_{7a} , C_{11a})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 259,5 (3,04) ; 265,5 (3,19) ; 272,5 (3,16)

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ - % Calc : C 74,68 ; H 8,48 ; N 5,12
 Tr : 74,59 8,63 5,10

F = 98°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)



IR (KBr) : 3500 à 3100 cm^{-1} (bande OH)

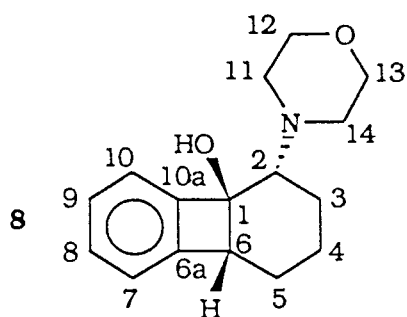
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,20 à 2,10 ; m ; 3 x CH_2
 2,30 à 3,10 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, CH-N
 3,45 à 4,00 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique
 4,75 ; s ; OH disparaît à D_2O
 6,95 à 7,40 ; m ; H aromatique
 Rapport des intensités : 6/5/5/1/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 15,35 ; 17,30 ; 22,02 (C_3 , C_4 , C_5) ; 50,35
 (C_{11} , C_{14}) ; 54,19 (C_6) ; 65,82 (C_2) ; 67,60
 (C_{12} , C_{13}) ; 81,20 (C_1) ; 122,78 ; 126,85 ;
 128,41 (C_7 à C_{10}) ; 145,02 ; 147,60 (C_{6a} , C_{10a}).

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 260 (3,06) ; 267,5 (3,15) ; 273 (3,10)

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ - % Calc : C 74,09 ; H 8,16 ; N 5,40
 Tr : 74,30 8,25 5,35

F = 82°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)



IR (KBr) : 3500 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

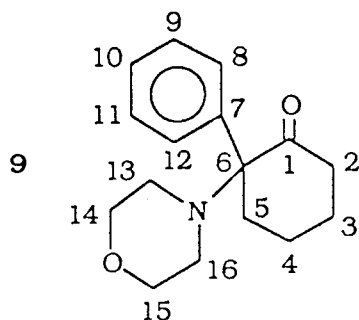
RMN ^1H (CDCl_3) : 0,95 à 2,05 ; m ; 3 x CH₂
 2,35 à 2,60 ; m ; N-CH₂
 2,80 à 3,15 ; m ; N-CH₂, N-CH-
 3,60 à 3,85 ; m ; O(CH₂)₂, OH disparaît à D₂O,
 H benzylique
 7,00 à 7,35 ; m ; H aromatique
 Rapport des intensités : 6/2/3/6/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 15,30 ; 17,37 ; 21,90 (C3, C4, C5) ; 50,11
(C11, C14) ; 52,52 (C6) ; 66,66 (C2) ; 67,56
(C12, C13) ; 79,54 (C1) ; 122,95 ; 127,42
128,85 (C7 à C10) ; 145,72 ; 147,72 (C6a, C10a)

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 258,5 (3,02) ; 266 (3,05) ; 272,5 (3,00)

Analyse : C₁₆H₂₁NO₂ - % Calc : C 74,09 ; H 8,16 ; N 5,40
Tr : 74,26 8,24 5,32

F = 96°C (recristallisé dans Et₂O/EP)



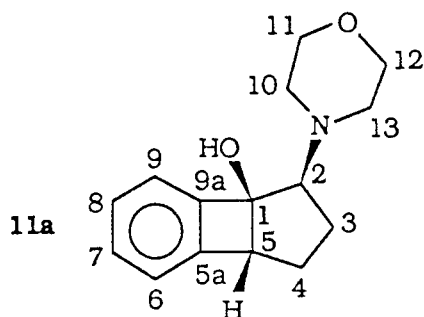
IR (KBr) : 1720 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,50 à 3,00 ; m ; 1 x CH_2 , $\text{N}(\text{CH}_2)_2$
 3,70 ; t ($J=4\text{Hz}$) ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 7,00 à 7,60 ; m ; H aromatique
 Rapport des intensités : 12/4/5

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 22,20 ; 28,31 ; 32,00 ; 40,82 (C2 à C5) ; 47,57 (C13, C16) ; 67,60 (C14, C16) ; 74,52 (C6) ; 127,66 ; 128,25 ; 128,63 ; 128,90 (C8 à C12) ; 135,92 (C7) ; 211,10 (C1)

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ - % Calc : C 74,09 ; H 8,16 ; N 5,40
Tr : 74,36 8,45 5,36

F = 108°C (recristallisé dans EP)



IR (KBr) : 3500 à 3100 cm^{-1} (bande OH)

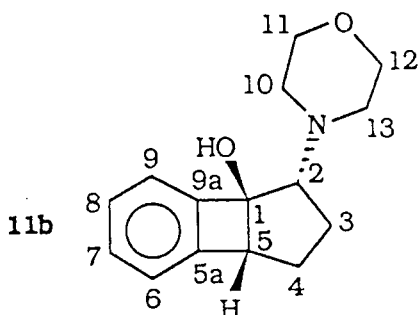
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,55 à 2,00 ; m ; 2 x CH_2
2,35 à 3,00 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, OH disparaît à D_2O
3,30 à 3,80 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, CH-N-, H benzylique
7,00 à 7,45 ; m ; H aromatique
Rapport des intensités : 4/5/6/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 50,84 ; 53,00 (C3, C4) ; 64,96 (C10, C13)
67,18(C5) ; 71,86 (C11, C12) ; 73,85 (C2) ; 83,17 (C1) ; 99,74 ; 99,81 ; 102,31 ; 103,21 (C6, C9) ; 110,19 ; 111,06 (C5a, C9a)

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 260 (3,01) ; 267 (3,07) ; 273 (3,04)

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ - % Calc : C 73,44 ; H 7,80 ; N 5,71
Tr : 72,91 7,82 5,73

F = 94°C (recristallisé dans le pentane)



IR (KBr) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,60 à 2,00 ; m ; 2 x CH_2
 2,40 à 3,10 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, OH disparaît à D_2O
 3,35 à 3,90 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, CH-N-, H benzylique
 7,00 à 7,50 ; m ; H aromatique
 Rapport des intensités : 4/5/6/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 51,02 ; 52,95 (C_3 , C_4) ; 64,80 (C_{10} , C_{13}) ; 65,32 (C_5) ; 71,70 (C_{11} , C_{12}) ; 72,06 (C_2) ; 82,55 (C_1) ;
 99,55 ; 99,90 ; 101,85 ; 103,10 (C_6 , C_9).
 110,30 ; 111,75 (C_{5a} , C_{9a})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 259 (3,08) ; 266 (3,15) ; 272 (3,05)

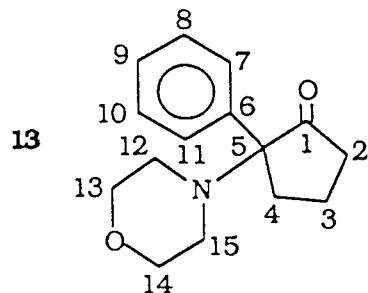
Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ - % Calc : C 73,44 ; H 7,80 ; N 5,71
 Tr : 72,98 7,92 5,80

F = 106°C (recristallisé dans pentane/EP)

12

IR (NaCl) : 1690 cm^{-1} (bande $\text{C}=\text{O}$)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,60 à 2,10 ; m ; 2 x CH_2
 2,50 à 2,70 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$
 2,80 à 3,05 ; m ; 1 x CH_2
 3,35 à 4,05 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, CH-N-
 7,00 à 7,70 ; m ; H aromatique
 Rapport des intensités : 4/4/2/5/4



IR (KBr) : 1740 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,40 à 2,70 ; m ; $3 \times \text{CH}_2$, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$
 3,65 ; t ($J=5\text{Hz}$) ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 7,00 à 7,40 ; m ; H aromatique
 Rapport des intensités : 10/4/5

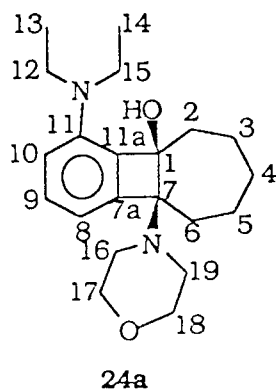
RMN ^{13}C (CDCl_3) : 17,50 ; 27,73 ; 37,25 (C_2 à C_4) ; 47,75 (C_{12} , C_{15})
 67,52 (C_{13} , C_{14}) ; 74,20 (C_5) ; 127,71 ; 127,82 ;
 128,24 ; 128,45 (C_7 à C_{11}) ; 136,78 (C_6) ;
 215,90 (C_1)

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ - % Calc : C 73,44 ; H 7,80 ; N 5,71
 Tr : 73,19 7,88 5,69

F = 86°C (recristallisé dans EP)

I. 2 - Condensations aryniques d'énolates de l'aminocétone 2 sur des halogénobenzènes substitués

I.2.1 - Préparation de l'énolate de 2 avec la base complexe



IR (KBr) : 3500 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

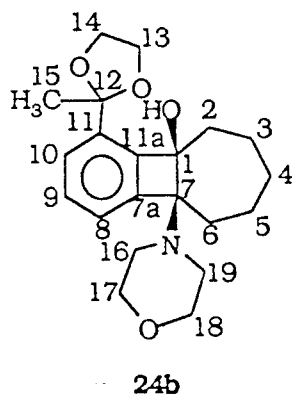
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,15 ; t ($J=6\text{Hz}$) ; 2 x CH_3
 1,40 à 2,40 ; m ; 5 x CH_2
 2,60 à 4,00 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{-O-}$, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$,
 OH disparaît à D_2O
 6,10 à 6,50 ; m ; 2H aromatiques
 6,90 à 7,15 ; m ; 1H aromatique
 Rapport des intensités : 6/10/13/2/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 12,70 (C_{13} , C_{14}) ; 24,77 ; 24,91 ; 26,55 ; 31,66 ;
 35,85 (C_2 à C_6) ; 43,20 (C_{12} , C_{15}) ; 46,98 ;
 48,58 (C_{16} , C_{19}) ; 67,46 ; 67,83 (C_{17} , C_{18}) ;
 76,45 (C_7) ; 83,99 (C_1) ; 111,00 ; 111,23 ;
 129,60 (C_8 à C_{10}) ; 132,84 ; 145,87 ; 146,46
 (C_{7a} , C_{11} , C_{11a})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 267,7 (3,25) ; 272 (3,20)

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ - % Calc : C 73,25 ; H 9,30 ; N 8,13
 Tr : 72,91 9,10 8,10

F = 92°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)



IR (KBr) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

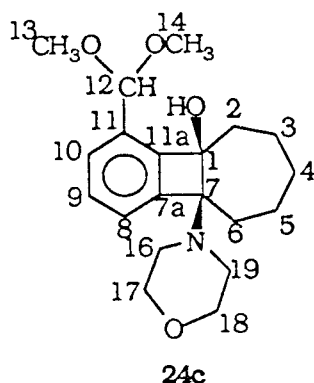
RMN ^1H (CDCl_3) :
 1,45 à 2,40 ; m ; 5 x CH_2 , 1 x CH_3 (avec un singulet à 1,7)
 2,65 à 3,00 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$
 3,60 à 3,90 ; m ; 2 x $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 5,00 à 5,20 ; s large ; OH disparaît à D_2O
 6,95 à 7,60 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 13/4/8/1/3

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 25,12 ; 25,36 ; 26,87 ; 31,87 ; 35,68 (C2 à C6) ;
 27,23 (C15) ; 64,50 ; 65,10 ; 67,63 (C13,
 C14,C16, C17,C18) ; 78,44 (C7) ; 84,66 (C1) ;
 108,15 (C12) ; 123,92 ; 125,95 ; 128,15
 (C8, C9, C10) ; 140,50 ; 144,84 ; 147,00
 (C7a, C11, C11a)

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 269 (3,30) ; 272 (3,26)

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ - % Calc : C 70,19 ; H 8,07 ; N 3,82
 Tr : 69,99 8,04 3,82

F = 180°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)



IR (KBr) : 3400 à 3100 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CDCl_3) :

1,40 à 2,40 ; m ; 5 x CH_2
 2,60 à 2,90 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$
 3,35 ; s ; 2 x OCH_3
 3,55 à 3,90 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 4,85 ; s ; OH disparaît à D_2O
 5,40 ; s ; $-\text{CH}(\text{OMe})_2$
 6,95 à 7,50 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 10/4/6/4/1/1/3

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 24,99 ; 25,15 ; 26,95 ; 31,82 ; 35,85 (C2 à C6) ;
 52,92 ; 53,66 (C13, C14) ; 67,58 (C15 à C18) ;
 78,88 (C7) ; 84,13 (C1) ; 101,1(C12) ; 124,46 ;
 126,56 ; 128,23 (C8, C9, C10) ; 134,96
 144,61 ; 148,10 (C7a, C11, C11a)

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 268 (3,22) ; 272,5 (3,18)

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ - % Calc : C 69,16 ; H 8,35 ; N 4,03
 Tr : 69,09 8,60 3,89

F = 98°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)

Analyse : C₂₁H₃₂N₂O₂ - % Calc : C 73,25 ; H 9,30 ; N 8,13
Tr : 73,14 8.99 8.08

39c

IR (NaCl) : 1710 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CDCl_3) :

1,30 à 1,80 ; m ; 4 x CH_2
 2,25 à 2,60 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, 1 x CH_2
 3,25 ; s ; 2 x OCH_3
 3,40 à 3,70 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique
 5,35 ; s ; $-\text{CH}-(\text{OMe})_2$
 7,10 à 7,45 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 8/6/6/5/1/3

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ - % Calc : C 69,14 ; H 8,35 ; N 4,03
 Tr : 69,40 8,55 4,23

39d

IR (KBr) : 1700 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CDCl_3) :

1,10 à 2,00 ; m ; 4 x CH_2
 2,20 à 2,90 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, 1 x CH_2
 3,20 à 3,80 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique
 6,90 à 7,65 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 8/6/5/4

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ - % Calc : C 74,72 ; H 8,42 ; N 5,12
 Tr : 74,83 8,50 5,10

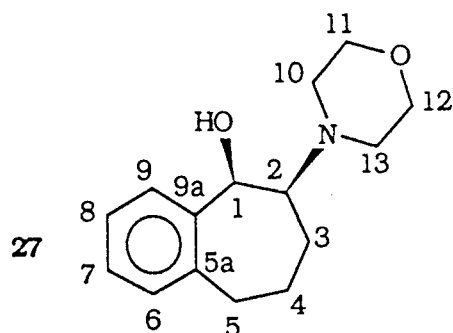
F = 78°C (recristallisé dans EP)

b - Réduction des benzocyclénones

A une suspension de LiAlH_4 (10 mM) dans 20 ml d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte la benzocyclénone (5 mM) en solution dans l'éther (10 ml) à température ambiante.

L'excès de LiAlH_4 est neutralisé par collage avec de l'eau. Le mélange est filtré et le solvant est évaporé sous pression réduite.

Les différents amino-alcools obtenus sont purifiés sur colonne de silice sous pression normale.



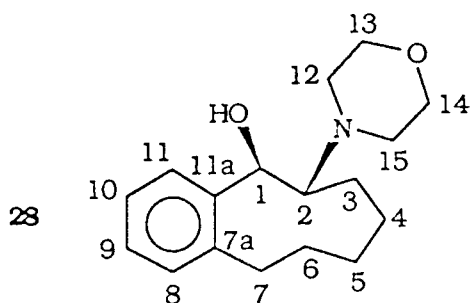
IR (KBr) : 3300 à 3000 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,55 à 2,05 ; m ; 2 x CH_2
 2,40 à 3,10 ; m ; 1 x CH_2 , $\text{N}(\text{CH}_2)_2$
 3,55 à 4,05 ; m ; CH-N- , $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 4,90 ; d ($J=5\text{Hz}$) ; CH-O
 5,10 à 5,30 ; s large ; OH disparaît à D_2O
 6,95 à 7,55 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 4/6/5/1/1/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 23,83 ; 24,40 ; 32,65 (C_3 à C_5) ; 50,61 ($\text{C}_{10}, \text{C}_{13}$)
 66,09 (C_1) ; 67,46 ($\text{C}_{11}, \text{C}_{12}$) ; 125,84 ; 126,32 ;
 127,29 ; 129,43 (C_6 à C_9) ; 140,58 ; 141,26
 ($\text{C}_{5a}, \text{C}_{9a}$)

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ - % Calc : C 72,84 ; H 8,56 ; N 5,66
 Tr : 72,72 8,68 5,56

F = 148°C (recristallisé dans EP)



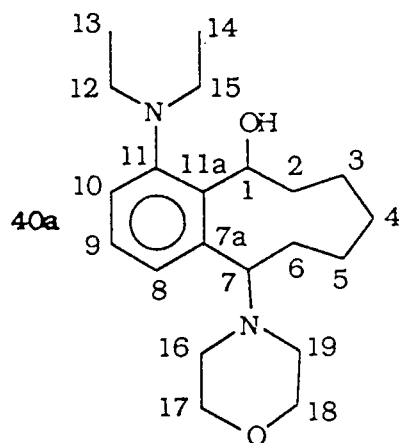
IR (KBr) : 3400 à 3100 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,05 à 1,95 ; m ; 4 x CH_2
 2,35 à 2,95 ; m ; 1 x CH_2 , $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, CH-N-
 3,55 à 3,90 ; t ($J=5\text{Hz}$) ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 3,75 ; s ; OH disparaît à D_2O
 5,10 ; d ($J=5\text{Hz}$) ; CH-O-
 7,05 à 7,50 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 8/7/4/1/1/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 21,19 ; 25,12 ; 26,85 ; 28,05 ; 31,16 (C_3 à C_7) ;
 51,96 ($\text{C}_{12}, \text{C}_{15}$) ; 67,47 ($\text{C}_{13}, \text{C}_{14}$) ; 69,24 (C_1) ;
 125,53 ; 126,61 ; 127,41 ; 130,48 (C_8 à C_{11}) ;
 140,05 ; 142,15 ($\text{C}_{7a}, \text{C}_{11a}$)

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ - % Calc : C 74,14 ; H 9,15 ; N 5,10
 Tr : 73,72 9,25 5,15

F = 120°C (recristallisé dans EP)

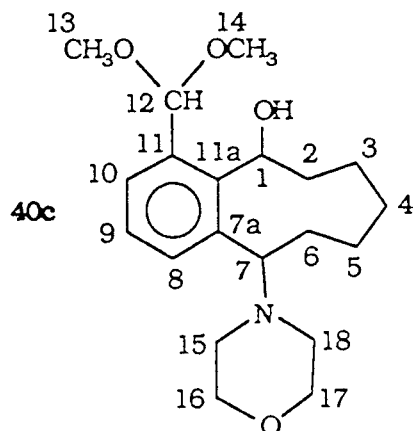


IR (NaCl) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,00 à 2,00 ; m ; 5 x CH_3 (avec un t ($J=6\text{Hz}$) à 1,10)
 2,10 à 2,70 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{-O-}$, OH disparaît à D_2O
 3,30 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{-C-}$
 3,60 ; t ($J=5\text{Hz}$) ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 3,0 à 4,15 ; m ; H benzylique
 4,60 ; s ; CH-O-
 6,50 à 7,30 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 16/5/4/4/1/1/3

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 12,54 (C13, C14) ; 23,59 ; 24,72 ; 26,30 ; 28,08 ;
 30,47 (C2 à C6) ; 44,42 (C12, C15) ; 47,16 ;
 47,57 (C16, C19) ; 67,91 (C17, C18) ; 71,09 ;
 73,05 (C1, C7) ; 113,53 ; 117,07 ; 147,60 (C8 à
 C10) ; 140,37 ; 147,48 ; 147,60 (C7a, C11, C11a)

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ - % Calc : C 72,83 ; H 9,82 ; N 8,09
 Tr : 72,80 9,76 8,10



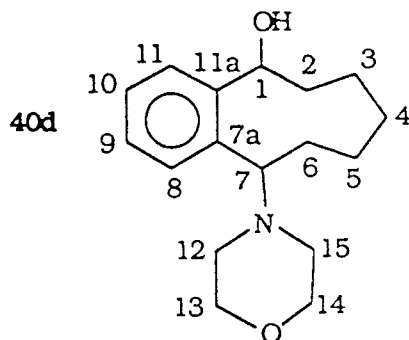
IR (NaCl) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CDCl_3) :

1,10 à 2,00 ; m ; 5 x CH_2
 2,10 à 2,70 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, OH disparaît à D_2O
 3,30 ; s ; 2 x OCH_3
 3,65 ; t ($J = 5 \text{ Hz}$) ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 4,00 4,20 ; m ; H benzylique
 4,40 ; s ; CH-OH
 5,35 ; s ; $-\text{CH}(\text{OMe})_2$
 7,35 ; ps ; 2H aromatiques
 7,65 ; ps ; H aromatique
 Rapport des intensités : 10/5/6/4/1/1/1/2/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 23,52 ; 24,66 ; 26,02 ; 27,79 ; 30,42 (C2 à C6) ;
 47,11 ; 47,55 (C15, C18) ; 52,53 ; 52,56
 (C13, C14) ; 67,67 (C16, C17) ; 70,57 ; 72,88
 (C1, C7) ; 103,13 (C12) ; 125,60 ; 127,76 ;
 129,56 (C8, C9, C10) ; 137,39 ; 137,80 ; 139,48
 (C7a, C11, C11a)

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ - % Calc : C 68,76 ; H 8,88 ; N 4,01
 Tr : 69,05 8,50 4,17



IR (NaCl) : 3500 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CDCl_3) :

1,00 à 2,00 ; m ; 5 x CH_2
 2,10 à 2,60 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$
 2,85 ; s ; OH disparaît à D_2O
 3,40 à 3,70 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique
 5,85 ; s ; CH-OH
 7,00 à 7,50 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 10/4/1/5/1/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 22,92 ; 24,31 ; 28,56 ; 34,57 ; 39,73 (C_2 à C_6) ;
 52,30 ; 52,45 (C_{12} , C_{15}) ; 63,58 (C_7) ; 67,86
 (C_{13} , C_{14}) ; 70,57 ; 71,23 (C_1) ; 123,97 ; 125,66
 126,94 ; 127,29 (C_8 à C_{11}) ; 39,94 ; 144,47
 (C_{7a} , C_{11a})

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ - % Calc : C 74,14 ; H 9,15 ; N 5,09
 Tr : 74,09 9,35 4,50

I.3.2 - Synthèse de phénéthylamines

a - Déshydratation d'amino-alcools

Dans un tricol de 100ml on place 1 eq d'alcool dissout dans 10ml de pyridine et on ajoute goutte à goutte 3eq de POCl_3 dilués dans 10ml de pyridine. Après 7h à 0°C , la solution est hydrolysée avec précaution, extraite à l'éther et la phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau puis séchée sur MgSO_4 .

Les cétones sont purifiées sur colonne de silice ouverte.

29

IR (NaCl) : 1700 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CDCl_3) :

1,30 à 2,45 ; m ; 3 x CH_2
 4,00 ; s ; 2H benzylique
 7,00 à 7,40 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 6/2/4

30

IR (NaCl) : 1710 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CDCl_3) :

1,20 à 2,60 ; m ; 4 x CH_2
 3,55 à 4,00 ; m ; H benzylique
 4,4 ; d ($J=4\text{Hz}$) ; H benzylique
 6,90 à 7,30 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 8/1/1/4

b - Préparation des éthers d'oximes

Dans un tricol de 100 ml muni d'un réfrigérant surmonté d'un tube à CaCl_2 , d'une ampoule de Mariotte et d'une agitation magnétique, on homogénéise une solution constituée d'éthanol (15 ml), de NH_2OBz , HCl (12 mM) et de pyridine (12 mM) puis on ajoute goutte à goutte la cétone (10 mM) en solution dans l'éthanol (15 ml). le mélange est porté à reflux pendant 10 à 15 mn.

La réaction est suivie en ccm. Le mélange est versé sur de la glace et extrait à l'éther. La phase organique est lavée deux fois avec une solution d'acide citrique, séchée sur MgSO_4 et filtrée. Les solvants sont évaporés sous pression réduite.

Les produits obtenus sont purifiés par chromatographie éclair sur silice.

31

RMN ^1H (CCl_4) :

1,10 à 2,60 ; m ; 3 x CH_2
 3,60 à 3,95 ; m ; 1x H benzylique
 4,40 à 4,65 ; m ; 1x H benzylique
 4,95 à 5,20 ; m ; $\text{CH}_2\text{-Ph}$
 6,80 à 7,50 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 6/1/1/2/9

F=80°C(recristallisé dans EP)

32

RMN ^1H (CCl_4) :

1,00 à 2,50 ; m ; 3 x CH_2
 2,54 à 2,90 ; m ; $\text{CH}_2\text{-C=N}$
 3,40 à 4,40 ; m ; 2x H benzyliques
 4,90 à 5,10 ; m ; $\text{CH}_2\text{-Ph}$
 6,80 à 7,50 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 6/2/2/2/9

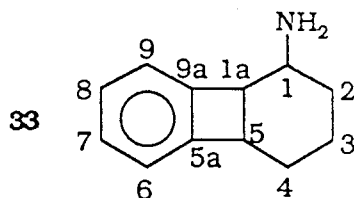
F=105°C(recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O/EP}$)

c - Réduction des éthers d'oximes

Dans un tricol de 100 ml muni d'une agitation magnétique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant surmonté par un tube à CaCl_2 , on place sous azote l'oxime (5 mM) dans 30 ml d'éther anhydre. On ajoute en plusieurs fois LiAlH_4 (20 mM) à température ambiante.

Après collage, le mélange est lavé avec une solution de HCl à 10%. La phase aqueuse est neutralisée par une solution saturée de NaHCO_3 puis extraite à l'éther.

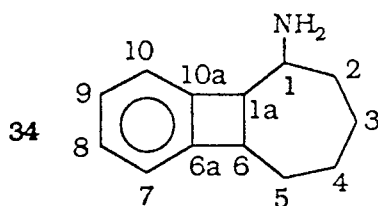
Les phénéthylamines sont purifiées sur colonne Lobar éluee au méthanol.



IR (NaCl) : 3400 à 3200 cm^{-1} (bande NH_2)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,00 à 2,10 ; m ; 3 x CH_2 , NH_2 disparaît à D_2O
 2,50 à 2,70 ; m ; N-CH-
 3,20 à 3,60 ; m ; 2H benzyliques
 6,90 à 7,30 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 8/1/2/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 18,81 ; 25,42 ; 27,48 (C_2 à C_4) ; 35,71 ; 47,73
 (C_1 , C_{1a} , C_3) ; 119,51 ; 121,27 ; 127,51 ; 128,88
 (C_6 à C_9) ; 147,51 ; 147,90 (C_{5a} , C_{9a})



IR (KBr) : 3500 à 3200 cm^{-1} (bande NH_2)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,20 à 2,00 ; m ; 4 x CH_2 , NH_2 disparaît à D_2O
 2,80 à 3,10 ; m ; N-CH-
 3,20 à 3,70 ; m ; 2H benzyliques
 7,00 à 7,30 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 10/1/2/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 29,32 ; 29,67 ; 30,71 ; 31,89 (C_2 à C_5) ; 46,66 ;
 53,94 ; 55,72 (C_1 , C_{1a} , C_6) ; 121,70 ; 121,99 ;
 127,00 ; 127,29 (C_7 à C_{10}) ; 146,39 ; 148,16
 (C_{6a} , C_{10a})

I.3.3 - Synthèse d'aminobenzocyclobutènes

a - Préparation des dérivés chlorés

Dans un tricol de 100 ml muni d'un thermomètre, d'un réfrigérant surmonté d'un tube à CaCl_2 , d'une ampoule de Mariotte et d'une agitation magnétique, on place 20ml de SOCl_2 . On ajoute en plusieurs fois, avec un additionneur à solide, l'amino-alcool à -15°C . La réaction est suivie en ccm.

Le mélange est hydrolysé avec précaution et extrait à l'éther. La phase organique est lavée deux fois avec une solution saturée de NaHCO_3 .

Les dérivés chlorés sont purifiés sur colonne de silice ouverte.

35

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,20 à 2,30 ; m ; 3 x CH_2
 2,60 à 3,25 ; m ; $\text{N}-(\text{CH}_2)_2$, $\text{N}-\text{CH}-$
 3,50 à 4,10 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique
 6,95 à 7,40 ; m ; H aromatique
 Rapport des intensités : 6/5/5/4

36

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,10 à 1,70 ; m ; 2 x CH_2
 1,90 à 3,25 ; m ; $\text{N}-(\text{CH}_2)_2$, $\text{N}-\text{CH}-$, 2 x CH_2
 3,60 à 4,00 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique
 6,95 à 7,60 ; m ; H aromatique
 Rapport des intensités : 4/9/5/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 25,25 ; 27,28 ; 30,36 ; 31,55 (C_3 à C_6) ; 52,15
 (C_{12} , C_{15}) ; 62,64 (C_7) ; 68,37 (C_{13} , C_{14}) ;
 69,50(C_2) ; 80,52 (C_1) ; 122,80 ; 123,45 ; 128,51
 130,45 (C_8 à C_{11}) ; 144,88 ; 148,33(C_{7a} , C_{11a})

41

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,60 à 1,10 ; m ; 1 x CH_2
 1,40 à 2,60 ; m ; 4 x CH_2
 2,65 à 3,00 ; m ; $\text{N}-(\text{CH}_2)_2$
 3,45 à 3,75 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 6,95 à 7,40 ; m ; H aromatique
 Rapport des intensités : 2/8/4/4/4

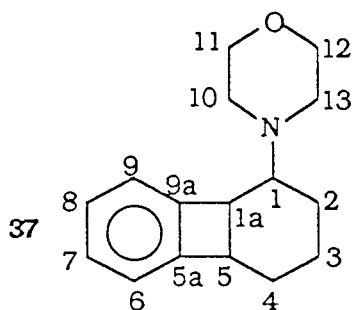
b - Réduction des dérivés chlorés

- Préparation du réducteur complexe $\text{NaH-tAmONa-Ni(OAC)}_2$

Le sel métallique (10 mM) dans 10 ml de DME est ajouté, à 25°C, à une suspension vigoureusement agitée de NaH (60 mM) dans 10 ml de solvant. Ce mélange est porté à reflux et tAmOH (20 mM) en solution dans 10 ml de DME, est additionné goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 2h à 63°C.

Une fois le réducteur complexe préparé, on ajoute 5 mM d'alcool dissout dans 10 ml de solvant goutte à goutte.

Après hydrolyse, les produits obtenus sont purifiés par chromatographie éclair sur silice.



RMN ^1H (CDCl_3) :

1,10 à 1,80 ; m ; 3 x CH_2
 1,90 à 2,60 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, CH-N
 3,35 à 3,90 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, 2H benzyliques
 7,00 à 7,35 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 6/5/6/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

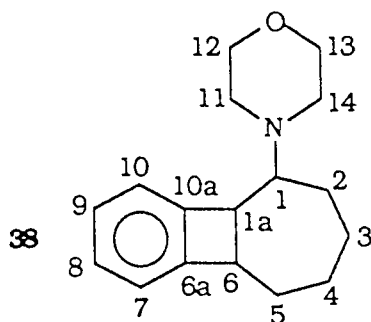
27,50 ; 28,82 ; 29,65 (C_2 à C_4) ; 47,91(C_{10} , C_{13})
 46,10 ; 48,95 (C_{1a} , C_5) ; 65,94 (C_1) ; 67,50
 (C_{11} , C_{12}) ; 121,11 ; 122,81 ; 126,26 ;
 126,93 (C_6 à C_9) ; 147,24 ; 147,89(C_{5a} , C_{9a})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 261 (3,15) ; 265 (3,30) ; 273,5 (3,25)

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$ - % Calc : C 78,97 ; H 8,69 ; N 5,75

Tr : 78,58 8,40 5,52

F=206°C (recristallisé dans EP)



RMN ^1H (CDCl_3) :

1,00 à 1,50 ; m ; 2 x CH_2
 1,70 à 2,90 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, CH-N , 2 x CH_2
 3,40 à 3,90 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, 2H benzyliques
 6,90 à 7,40 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 4/9/6/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

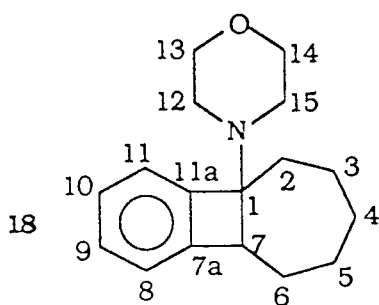
28,45 ; 28,62 ; 29,55 ; 30,70 (C_2 à C_5) ; 46,31 ;
 49,55 (C_{1a} , C_6) ; 48,91 (C_{11} , C_{14}) ; 66,10 (C_1) ;
 67,85 (C_{12} , C_{13}) ; 121,34 ; 123,63 ; 126,82 ;
 127,17 (C_7 à C_{10}) ; 147,44 ; 147,98 (C_{6a} , C_{10a})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 262 (3,20) ; 265,5 (3,34) ; 273 (3,30)

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}$ - % Calc : C 79,33 ; H 9,01 ; N 5,44

Tr : 79,40 9,34 5,42

F = 122°C (recristallisé dans EP)



RMN ^1H (CDCl_3) :

1,10 à 2,20 ; m ; 2 x CH_2
 2,40 à 2,90 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$
 3,50 à 3,90 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzyliques
 6,90 à 7,40 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 10/4/5/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

24,50 ; 26,52 ; 29,50 ; 29,90 ; 32,16 (C2 à C6)
 47,70 (C12, C15) ; 51,65 (C7) ; 67,58 (C13, C14)
 75,54 (C1) ; 122,63 ; 123,20 ; 126,71 ;
 128,19 (C8 à C11) ; 145,62 ; 147,30 (C7a, C11a)

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 261,5 (3,19) ; 267 (3,32) ; 273,5 (3,30)

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}$ - % Calc : C 79,33 ; H 9,01 ; N 5,44
 Tr : 79,10 9,24 5,43

F = 135°C (recristallisé dans EP)

II - CONDENSATIONS ARYNIQUES D'ENOLATES DE MONOACETALS DE LA CYCLOHEXANEDIONE-1,4 SUR DIFFERENTS DERIVES HALOGENES AROMATIQUES

II.1 - Condensations aryniques d'énolates de monoacétals de la cyclohexanedione-1,4 sur le bromobenzène

Les condensations ont été effectuées selon le mode opératoire général. Les produits formés sont séparés par CLHP préparative.

45a

IR (KBr) : 3400 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

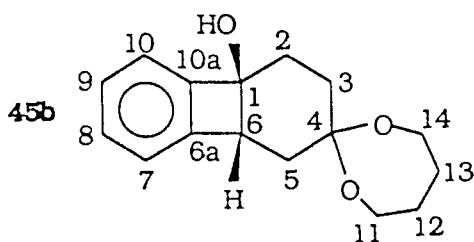
RMN ^1H (CDCl_3) :

1,30 à 1,80 ; m ; 1 x CH_2
 1,90 à 2,40 ; m ; 2 x CH_2
 2,50 ; s ; OH disparaît à D_2O
 3,46 ; t ($J=6\text{Hz}$) ; H benzylique
 3,9 ; s ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 7,30 ; ps ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 2/4/1/1/4/4

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 261,5 (2,99) ; 267 (3,17) ; 273 (3,16)

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ - % Calc : C 72,39 ; H 6,94
 Tr : 72,49 7,02

F = 104°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)



IR (KBr) : 3500 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CDCl_3) :

1,30 à 1,80 ; m ; 3 x CH_2
 1,90 à 2,50 ; m ; 2 x CH_2
 3,10 ; s ; OH disparaît à D_2O
 3,15 ; t ($J=6\text{Hz}$) ; H benzylique
 3,35 à 3,80 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 7,00 à 7,40 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 6/4/1/1/4/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 29,52 ; 30,50 ; 30,83 ; 31,75 ; 34,14 (C_2 , C_3 , C_5 , C_{12} , C_{13}) ; 50,80 (C_6) ; 78,45 (C_1) ; 102,36 (C_4) ; 120,90 ; 122,82 ; 127,54 ; 129,28 (C_7 à C_{10}) ; 145,25 ; 148,40 (C_{6a} , C_{10a})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 260,5 (3,00) ; 265,5 (3,19) ; 273 (3,17)

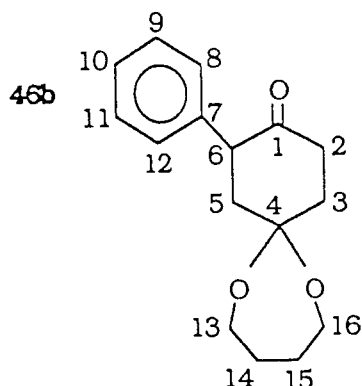
Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$ - % Calc : C 73,82 ; H 7,74
 Tr : 73,95 7,93

F = 90°C (recristallisé dans EP)

46a

IR (NaCl) : 1730 cm^{-1} (bande $\text{C}=\text{O}$)

RMN ^1H (CCl_4) : 1,90 à 2,40 ; m ; 3 x CH_2
 3,40 ; t ($J=6,5\text{Hz}$) ; H benzylique
 3,80 à 4,00 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 7,00 à 7,40 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 6/1/4/5



IR (NaCl) : 1730 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CCl_4) :

1,30 à 3,00 ; m ; 5 x CH
 3,40 à 4,00 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique
 7,00 à 7,50 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 10/5/5

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 29,60 ; 29,83 ; 33,45 ; 37,81 ; 40,83 (C2 , C3, C5, C14,C15) ; 52,55 (C6) ; 62,48 ; 62,66 (C13,C16) ; 99,90 (C4) ; 127,15 ; 127,93 ; 128,42 ; 128,51 ; 129,12 (C8 à C12) ; 137,98 (C7) ; 209,54 (C1)

II.2 - Condensations aryamiques d'énolates du monobutylène acétal de la cyclohexanedione-1,4 sur des halogénobenzènes substitués

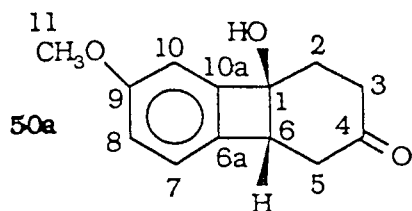
II.2.1 - Cas des para-substitués

Afin de pouvoir séparer les deux isomères et déterminer le rendement de chacun, nous avons hydrolysé la fonction acétal.

- Hydrolyse de la fonction acétal

Au mélange d'alcools, dissout dans l'acétone, on ajoute quelques gouttes de HCl à 10%. La réaction est suivie en ccm. Le mélange est neutralisé par une solution de NaHCO_3 puis extrait à l'éther.

Même à ce stade la séparation reste délicate, toutefois nous avons réussi à séparer les deux isomères par CLHP semi-préparative avec comme éluant : Acétone/Hexane (25%).



IR (KBr) : 3500 à 3200 cm^{-1} (bande OH) ; 1720 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CDCl_3) :

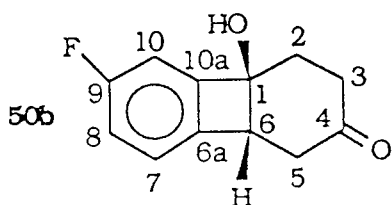
1,50 à 1,70 ; m ; 1 x CH_2
 2,20 à 2,40 ; m ; 1 x CH_2
 2,60 à 2,80 ; m ; 1 x CH -, OH disparaît à D_2O
 2,85 à 3,00 ; m ; 1 x CH -
 3,60 à 3,70 ; m ; H benzylique
 3,80 ; s ; OCH_3
 6,78 à 6,82 ; m ; 1H aromatique
 6,85 à 6,90 ; m ; 1H aromatique
 7,05 ; d ($J=8\text{Hz}$) ; 1H aromatique
 Rapport des intensités : 2/2/2/1/1/3/1/1/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 29,81 ; 35,89 ; 41,64 (C2, C3, C5) ; 49,96 (C6)
 55,43 (C11) ; 77,88 (C1) ; 106,61 ; 116,02 ; 123,04
 (C7, C8, C10) ; 134,65 ; 144,22 ; 160,61
 (C6a, C10a, C9) ; 211,22 (C4)

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 267 (3,30) ; 275 (3,28)

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ - % Calc : C 71,54 ; H 6,46
 Tr : 71,96 6,64

F = 136°C (recristallisé dans EP)



IR (KBr) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH) ; 1720 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CDCl_3) :

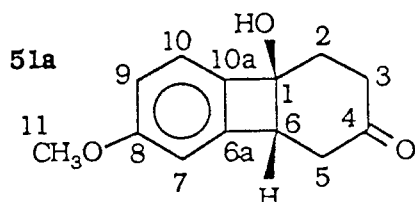
1,50 à 1,75 ; m ; 1 x CH , OH disparaît à D_2O
 2,20 à 2,40 ; m ; 1 x CH , 1 x CH_2
 2,65 à 3,00 ; m ; 1 x CH_2
 3,55 à 3,70 ; m ; H benzylique
 6,93 à 7,05 ; m ; 2H aromatique
 7,08 à 7,15 ; m ; 1H aromatique
 Rapport des intensités : 2/3/2/1/2/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 29,87 ; 35,78 ; 41,70 (C2 , C3, C5) ; 50,05 (C6) ;
 77,88(C1) ; 109,23(d) ; 117,90(d) ; 125,16(d)
 (C7 , C8, C10) ; 138,28 (C6a) ; 144,71(d) C10a) ;
 163,50(d) (C9) ; 210,41 (C4)

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 269 (3,35) ; 276 (3,30)

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2$ - % Calc : C 69,89 ; H 5,38
 Tr : 69,47 5,50

F = 152°C (recristallisé dans EP)



IR (KBr) : 3500 à 3200 cm^{-1} (bande OH) ; 1720 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CDCl_3) :

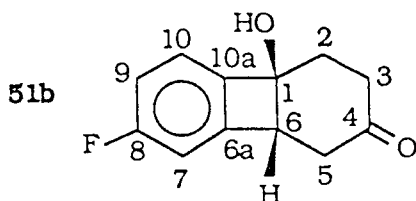
1,50 à 1,65 ; m ; 1 x CH_2
 2,20 à 2,40 ; m ; 1 x CH_2
 2,65 à 3,05 ; m ; 1 x CH_2 , OH disparaît à D_2O
 3,55 à 3,70 ; m ; H benzylique
 3,80 ; s ; OCH_3
 6,66 à 6,70 ; m ; 1H aromatique
 6,84 à 6,89 ; m ; 1H aromatique
 7,14 ; d ($J=8\text{Hz}$) ; 1H aromatique
 Rapport des intensités : 2/2/3/1/3/1/1/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 29,97 ; 35,99 ; 41,86 (C2 , C3, C5) ; 50,44 (C6) ;
 55,49 (C11) ; 77,95 (C1) ; 107,89 ; 117,17 ;
 124,42 (C7 , C9, C10) ; 138,08 ; 147,48 ;
 161,51 (C6a, C10a,C8) ; 211,35 (C4)

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 268 (3,35) ; 276,5 (3,30)

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ - % Calc : C 71,54 ; H 6,46
 Tr : 71,95 6,70

F = 128°C (recristallisé dans EP)



IR (KBr) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH) ; 1720 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CDCl_3) :

1,45 à 1,65 ; m ; 1 x CH
 2,20 à 2,45 ; m ; 1 x CH, 1x CH_2
 2,65 à 2,80 ; m ; 1 x CH
 2,90 à 3,20 ; m ; 1 x CH, OH disparaît à D2
 3,60 à 3,80 ; m ; H benzylique
 6,82 à 6,90 ; m ; 1H aromatique
 6,96 à 7,05 ; m ; 1H aromatique
 7,17 à 7,25 ; m ; 1H aromatique
 Rapport des intensités : 1/3/1/2/1/1/1/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 29,92 ; 35,86 ; 41,53 (C2 , C3, C5) ; 50,62 (C6) ;
 77,97(C1) ; 110,93(d) ; 116,59(d) ; 123,80(d)
 (C7 , C9, C10) ; 138,28 (C10a) ; 141,72(d) C6a) ;
 164,10(d) (C8) ; 210,03 (C4)

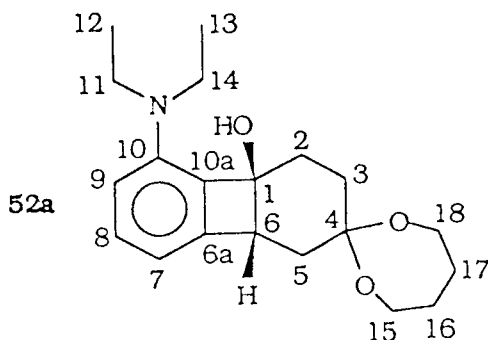
UV (MeOH) λ (log ϵ) : 270 (3,39) ; 277 (3,32)

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2$ - % Calc : C 69,89 ; H 5,38
 Tr : 69,67 5,53

F = 148°C (recristallisé dans EP)

II.2.2 - Cas des ortho-substitués

Les différents benzocyclobuténols et phénylcétones obtenus sont séparés par CLHP préparative.



IR (KBr) : 3500 à 3100 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,10 ; t ($J=10\text{Hz}$) ; 2 x CH_3

1,40 à 2,40 ; m ; 5 x CH_2

2,8 ; s ; OH disparaît à D_2O

3,00 à 3,80 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique

6,20 à 6,45 ; m ; 2H aromatiques

6,95 à 7,30 ; m ; 1H aromatique

Rapport des intensités : 6/10/1/9/2/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,17 (C_{12} , C_{13}) ; 29,57 ; 29,64 ; 30,83 ; 32,19 ;

34,50 (C_2 , C_3 , C_5 , C_{16} , C_{17}) ; 43,42 (C_{11} , C_{14}) ;

49,99 (C_6) ; 61,86 ; 62,00 (C_{15} , C_{18}) ; 79,30 (C_1)

102,73 (C_4) ; 109,14 ; 110,31 ; 130,78 (C_7 à C_9) ;

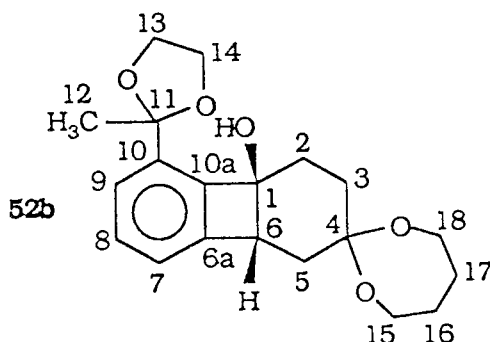
130,04 ; 144,16 ; 146,94 (C_{6a} , C_{10} , C_{10a})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 269,8 (3,45) ; 276,2 (3,38)

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ - % Calc : C 72,48 ; H 8,82 ; N 4,22

Tr : 72,37 8,75 4,21

F = 98°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)



IR (KBr) : 3500 à 3100 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,30 à 2,20 ; m ; 5 x CH_2 (avec un singulet à 1,60 ; 2 x CH_3)

2,75 ; s ; OH disparaît à D_2O

3,10 à 4,00 ; m ; 2 x $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique

6,80 à 7,20 ; m ; H aromatiques

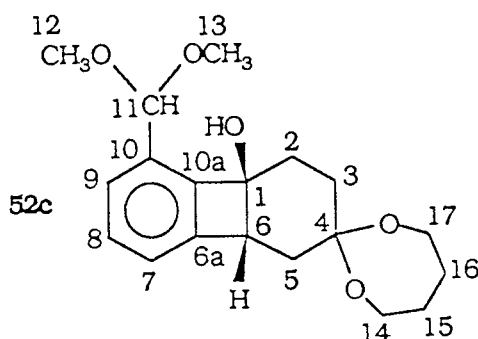
Rapport des intensités : 13/1/9/3

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 25,92 (C_{12}) ; 29,76 ; 30,61 ; 33,10 ; 40,60
 (C_2 , C_3 , C_5 , C_{16} , C_{17}) ; 49,08 (C_6) ; 60,65 ;
 60,85 ; 63,30 ; 63,71 (C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{18}) ;
 78,05 (C_1) ; 108,05 (C_4) ; 105,00 (C_{11}) ; 121,08 ;
 123,71 ; 128,24 (C_7 à C_9) ; 137,50 ; 138,60
 (C_{6a} , C_{10a}) ; 143,15 (C_{10})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 267 (3,45) ; 275,5 (3,40)

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$ - % Calc : C 69,36 ; H 7,51
 Tr : 69,65 7,87

F = 116°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)



IR (KBr) : 3600 à 3300 cm^{-1} (bande OH)

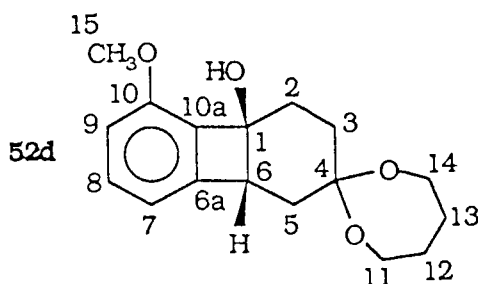
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,20 à 2,30 ; m ; 5 x CH_2
 3,10 à 3,35 ; m ; 2 x OCH_3 (avec un s à 3,30) ; OH
 disparaît à D_2O
 3,50 à 3,80 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique
 5,45 ; s ; $\text{CH}-\text{O}(\text{Me})_2$
 6,95 à 7,45 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 10/7/5/1/3

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 29,51 ; 29,61 ; 31,48 ; 31,93 ; 34,24 (C_2 , C_3 , C_5 ,
 C_{15} , C_{16}) ; 48,57 ; 52,54 ; 52,64 (C_6 , C_{12} , C_{13}) ;
 61,73 ; 61,78 (C_{14} , C_{17}) ; 78,25 (C_1) ; 102,00
 (C_{11}) ; 102,33 (C_4) ; 122,78 ; 125,14 ; 128,79
 (C_7 à C_9) ; 145,40 ; 146,21 (C_{6a} , C_{10} , C_{10a})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 266 (3,48) ; 275,5 (3,40)

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$ - % Calc : C 68,26 ; H 7,78
 Tr : 68,19 7,87

F = 72°C (recristallisé dans le pentane)



IR (KBr) : 3500 à 3300 cm^{-1} (bande OH)

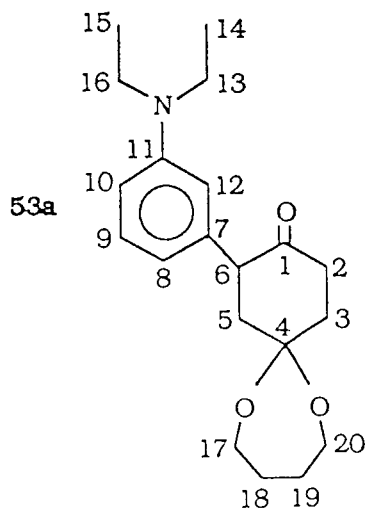
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,40 à 2,40 ; m ; 5 x CH_2
 3,10 à 3,70 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique , OH
 disparaît à D_2O
 3,85 ; s ; OCH_3
 6,50 à 6,80 ; m ; 2H aromatiques
 7,00 à 7,30 ; m ; 1H aromatique
 Rapport des intensités : 10/6/3/2/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 29,32 ; 29,41 ; 31,58 ; 31,97 ; 34,06 (C_2 , C_3 , C_5 ,
 C_{12} , C_{13}) ; 50,54 (C_6) ; 56,85 (C_{15}) ; 61,76 ;
 61,92 (C_{11} , C_{14}) ; 77,93 (C_1) ; 102,25 (C_4) ;
 113,89 ; 114,77 ; 130,74 (C_7 à C_9) ; 131,65 ;
 146,82 ; 154,01(C_{6a} , C_{10} , C_{10a})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 268 (3,42) ; 276(3,35)

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ - % Calc : C 70,32 ; H 7,64
 Tr : 70,61 8,12

F = 132°C (recristallisé dans EP)



IR (KBr) : 1720 cm^{-1} (bande $\text{C}=\text{O}$)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,10 ; t ($J=10\text{Hz}$) ; 2 x CH_3

1,50 à 2,60 ; m ; 5 x CH_2

3,10 à 4,00 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique

6,25 à 6,70 ; m ; 3H aromatiques

7,00 à 7,30 ; m ; 1H aromatique

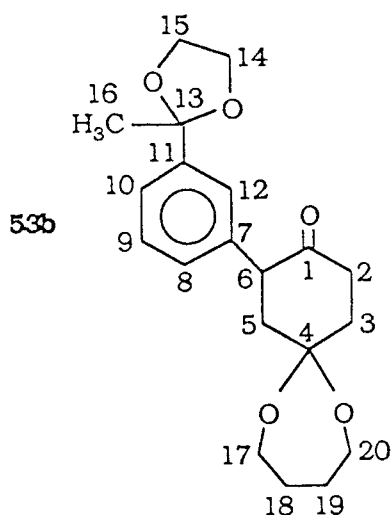
Rapport des intensités : 6/10/9/3/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 12,74 (C_{12} , C_{13}) ; 29,74 ; 29,86 ; 33,32 ; 37,98 ;
40,88 (C_2 , C_3 , C_5 , C_{18} , C_{19}) ; 44,38 (C_{13} , C_{16}) ;
53,09 (C_6) ; 62,49 ; 62,73 (C_{17} , C_{20}) ; 100,17
(C_4) ; 110,82 ; 112,51 ; 115,80 ; 129,33 (C_8 , C_9 ,
 C_{10} , C_{11}) ; 138,96 ; 147,97 (C_7 , C_{11}) ; 209,71
(C_{10a})

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ - % Calc : C 72,48 ; H 8,82 ; N 4,22

Tr : 72,20 8,80 4,14

F = 116°C (recristallisé dans EP)



IR (KBr) : 1720 cm^{-1} (bande $\text{C}=\text{O}$)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,65 ; s ; 1x CH_3

1,80 à 2,80 ; m ; 5 x CH_2

3,60 à 4,20 ; m ; 2 x $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique

6,90 à 7,60 ; m ; H aromatiques

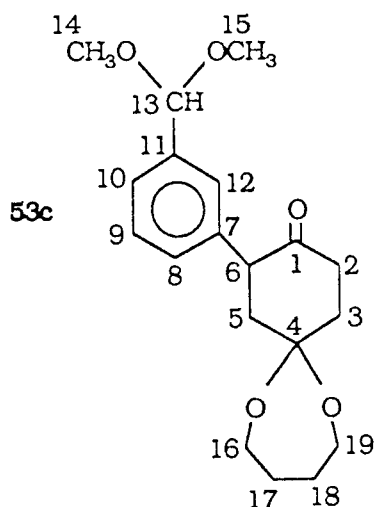
Rapport des intensités : 3/10/9/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 27,55 (C_{16}) ; 29,53 ; 29,66 ; 33,12 ; 37,78 ;
40,76 (C_2 , C_3 , C_5 , C_{18} , C_{19}) ; 52,43 (C_{13}) ; 62,36
62,61 (C_{14} , C_{15}) ; 64,28 (C_{17} , C_{20}) ; 99,81 (C_4) ;
108,67 (C_{13}) ; 123,93 ; 125,54 ; 128,08 ; 128,12
(C_8 , C_9 , C_{10} , C_{12}) ; 137,83 ; 143,19 (C_7 , C_{11}) ;
209,33 (C_1)

Analyse : C₂₀H₂₆O₅ - % Calc : C 69,36 ; H 7,51

Tr : 69,16 7,64

F = 124°C (recristallisé dans Et₂O/EP)



IR (KBr) : 1720 cm⁻¹ (bande C=O)

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,50 à 1,75 ; m ; 2 x CH₂

1,85 à 2,80 ; m ; 3 x CH₂

3,10 ; s ; 2 x OCH₃

3,60 à 4,00 ; m ; O(CH₂)₂, H benzylique

5,35 ; s ; CH₂-(OMe)₂

7,00 à 7,50 ; m ; H aromatiques

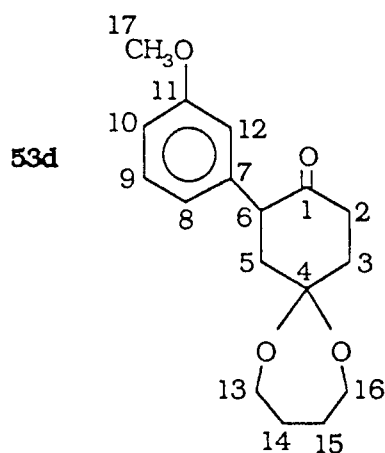
Rapport des intensités : 4/6/6/5/1/4

RMN ¹³C (CDCl₃) : 29,55 ; 29,68 ; 33,15 ; 37,78 ; 40,72 (C₂, C₃, C₅, C₁₇, C₁₈) ; 52,41 ; 53,02 (C₆, C₁₄, C₁₅) ; 62,29 ; 62,62 (C₁₆, C₁₉) ; 99,83 (C₄) ; 102,93 (C₁₃) ; 127,00 ; 128,04 ; 128,11 ; 128,14 (C₈, C₉, C₁₀, C₁₂) ; 137,89 ; 138,00 (C₇, C₁₁) ; 209,33 (C₁)

Analyse : C₁₉H₂₆O₅ - % Calc : C 68,26 ; H 7,78

Tr : 68,28 8,11

F = 134°C (recristallisé dans EP)



IR (NaCl) : 1700 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CCl_4) : 1,40 à 2,70 ; m ; 5 x CH_2

3,40 à 4,00 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique ; 1 x OCH

6,50 à 6,85 ; m ; H aromatiques

7,05 à 7,30 ; m ; H aromatique

Rapport des intensités : 10/8/3/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 29,55 ; 29,68 ; 33,12 ; 37,78 ; 40,65 (C_2 , C_3 , C_5 , C_{14} , C_{15}) ; 52,49 (C_6) ; 55,05 (C_{17}) ; 62,38 ; 62,63 (C_{13} , C_{16}) ; 99,85 (C_4) ; 112,40 ; 114,48 ; 121,01 ; 129,25 (C_8 , C_9 , C_{10} , C_{12}) ; 139,42 (C_7) ; 159,48 (C_{6a}) ; 209,35 (C_1)

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ - % Calc : C 70,32 ; H 7,64

Tr : 70,61 8,03

II.3 - Transformations des benzocyclobuténols

II.3.1 - Préparation des benzocyclénones

- Mode opératoire général (transfert de phase)

Dans un erlenmeyer de 250 ml, on place le benzocyclobuténol (15 mM) dissous dans du benzène (20 ml), on ajoute nBu_4N^+ , HSO_4^- (200 mg) et de la soude à 50 % (20 ml). Le mélange est soumis à une agitation magnétique.

La réaction est suivie en ccm. La solution est extraite à l'éther, séchée sur MgSO_4 , filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

Les différentes benzocyclénones formées sont purifiées sur une colonne de silice sous pression normale.

54a

IR (NaCl) : 1700 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,95 ; t ($J=6\text{Hz}$) ; 2 x CH_3
 1,10 à 2,10 ; m ; 5 x CH_2
 2,50 à 3,30 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, 1 x CH_2
 3,50 à 3,90 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 6,20 à 6,45 ; m ; 2H aromatiques
 6,80 à 7,40 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 6/10/6/4/3

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ - % Calc : C 72,48 ; H 8,82 ; N 4,22
 Tr : 72,12 8,99 4,08

54b

IR (KBr) : 1680 cm^{-1} (bande $\text{C}=\text{O}$)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,40 à 2,20 ; m ; 4 x CH_2 ; 1x CH_3 ,
 (avec un s à 1,70)
 2,50 à 3,05 ; m ; 2 x CH_2
 3,60 à 4,10 ; m ; 2 x $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 7,00 à 7,70 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 11/4/8/3

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$ - % Calc : C 69,28 ; H 7,57
 Tr : 69,28 7,64

F = 126°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)

54c

IR (KBr) : 1680 cm^{-1} (bande $\text{C}=\text{O}$)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,40 à 2,10 ; m ; 4 x CH_2
 2,55 à 2,90 ; m ; 1 x CH_2
 3,15 ; s ; 2 x OCH_3
 3,50 à 3,80 ; m ; 1 x CH_2 ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 5,40 ; s ; $\text{CH}-\text{O}(\text{Me})_2$
 7,00 à 7,50 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 8/2/6/6/1/3

Analyse : $C_{19}H_{26}O_5$ - % Calc : C 68,26 ; H 7,78
 Tr : 67,92 7,86

F = 80°C (recristallisé dans EP)

54d

IR (KBr) : 1680 cm^{-1} (bande C=O)

RMN 1H (CCl_4) : 1,45 à 2,40 ; m ; 5 x CH_2
 2,55 à 2,90 ; m ; 1 x CH_2
 3,50 à 3,90 ; m ; $O(CH_2)_2$; OCH_3
 (avec un singulet à 3,70)
 6,60 à 7,35 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 10/2/7/3

Analyse : $C_{17}H_{22}O_4$ - % Calc : C 70,32 ; H 7,64
 Tr : 69,74 7,83

F = 102°C (recristallisé dans EP)

54e

IR (KBr) : 1680 cm^{-1} (bande C=O)

RMN 1H (CCl_4) : 1,50 à 2,10 ; m ; 4 x CH_2
 2,65 à 3,10 ; m ; 2 x CH_2
 3,55 à 3,80 ; m ; $O(CH_2)_2$
 7,00 à 7,60 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 8/4/4/4

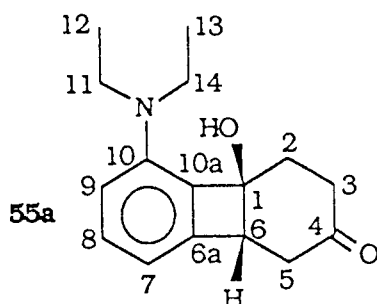
Analyse : $C_{16}H_{20}O_3$ - % Calc : C 73,82 ; H 7,74
 Tr : 73,82 7,78

F = 74°C (recristallisé dans EP)

II.3.2 - Synthèse d'amino-alcools benzocyclobuténiques

α - Hydrolyse acide de la fonction acétal

L'hydrolyse est réalisée dans l'acétone en milieu acide. Les céto-alcools formés sont purifiés par chromatographie éclair sur silice.



IR (KBr) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

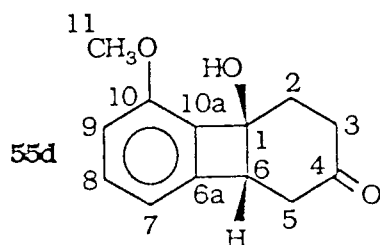
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,15 ; t ($J=6\text{Hz}$) ; 2 x CH_3
 2,15 à 2,50 ; m ; 2 x CH_2
 2,60 à 2,90 ; m ; 1 x CH_2
 3,00 ; s ; OH disparaît à D_2O
 3,35 à 3,80 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique
 6,25 à 6,60 ; m ; 2H aromatiques
 7,00 à 7,35 ; m ; 1H aromatique
 Rapport des intensités : 6/4/2/1/5/2/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 12,55 (C_{12} , C_{13}) ; 29,90 ; 35,80 ; 36,17
 (C_2 , C_3 , C_5) ; 43,33 (C_{11} , C_{14}) ; 49,80 (C_6) ;
 108,95 ; 110,90 ; 129,80 (C_7 à C_9) ; 127,57 ;
 137,26 ; 144,88 (C_{6a} , C_{10} , C_{10a})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 268 (3,29) ; 276 (3,35)

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ - % Calc : C 74,13 ; H 8,10 ; N 5,40
 Tr : 74,30 8,25 5,60

F = 98°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)



IR (KBr) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH), 1700 cm^{-1} (bande $\text{C}=\text{O}$)

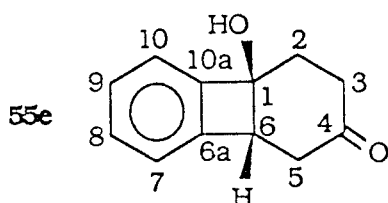
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,20 à 1,80 ; m ; 1 x CH
 2,05 à 2,45 ; m ; 1 x CH_2 , 1 x CH
 2,55 à 2,80 ; m ; 1 x CH_2
 3,40 à 3,60 ; m ; H benzylique
 3,80 ; s ; OCH_3
 4,10 à 4,40 ; m ; OH disparaît à D_2O
 6,50 à 6,80 ; m ; 2H aromatiques
 7,00 à 7,35 ; m ; 1H aromatique
 Rapport des intensités : 1/3/2/1/3/1/2/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 30,48 ; 35,68 ; 41,42 (C_2 , C_3 , C_5) ; 50,33 (C_{11})
 56,61 (C_6) ; 78,04 (C_1) ; 113,96 ; 114,95 ; 131,73
 (C_7 à C_9) ; 129,98 ; 144,77 ; 154,54
 (C_{6a} , C_{10} , C_{10a}) ; 211,11 (C_4)

UV (MeOH) λ ($\log \epsilon$) : 269 (3,35) ; 277(3,30)

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ - % Calc : C 71,54 ; H 6,46
 Tr : 71,80 6,53

F = 84°C (recristallisé dans Et_2O / EP)



IR (KBr) : 3500 à 3300 cm^{-1} (bande OH), 1730 cm^{-1} (bande $\text{C}=\text{O}$)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,30 à 1,80 ; m ; 1 x CH
 2,00 à 2,50 ; m ; 1 x CH_2 , 1 x CH
 2,65 à 2,90 ; m ; 1 x CH_2
 3,40 à 3,80 ; m ; H benzylique, OH disparaît à D_2O
 6,90 à 7,50 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 1/3/2/2/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 29,78 ; 35,72 ; 41,44 (C_2 , C_3 , C_5) ; 50,60 (C_6) ;
 78,35 (C_1) ; 121,42 ; 122,70 ; 128,51 ; 129,95
 (C_7 à C_{10}) ; 142,90 ; 146,56 (C_{6a} , C_{10a}) ;
 211,10 (C_4)

UV (MeOH) λ ($\log \epsilon$) : 259 (2,91) ; 265,5(3,10) ; 272 (3,10)

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$ - % Calc : C 76,57 ; H 6,43
 Tr : 76,81 6,42

F = 108°C (recristallisé dans EP)

b - Synthèse d'éthers d'oximes

Les éthers d'oximes sont préparés selon le mode opératoire déjà décrit.

Les alcools oximes formés sont purifiés par chromatographie éclair sur silice.

56a

IR (NaCl) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH), 1610 cm^{-1} (bande C=N)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,10 ; t ($J=6\text{Hz}$) ; 2 x CH_3
 1,85 à 2,15 ; m ; 1 x CH_2
 2,45 à 2,75 ; m ; 1 x CH_2
 3,10 à 3,60 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique,
 OH disparaît à D_2O
 4,95 ; s ; $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$
 6,25 à 6,50 ; m ; 2H aromatiques
 6,95 à 7,35 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 6/2/4/6/2/2/6

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 270 (3,40) ; 278 (3,35)

56d

IR (NaCl) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH), 1610 cm^{-1} (bande C=N)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,70 à 2,80 ; m ; 1 x CH_2
 3,20 à 3,50 ; m ; H benzylique, OH disparaît à D_2O
 3,80 ; s ; OCH_3
 4,90 ; s ; $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$
 6,50 à 6,80 ; m ; 2H aromatiques
 6,90 à 7,35 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 6/2/3/2/2/6

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 269 (3,48) ; 277,5 (3,46)

56e

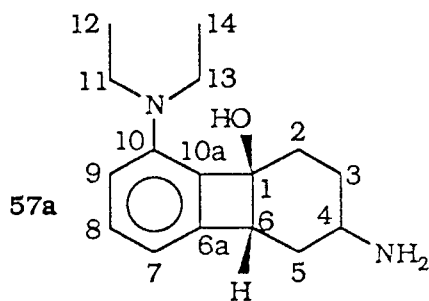
IR (NaCl) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH), 1610 cm^{-1} (bande C=N)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,80 à 2,20 ; m ; 2 x CH_2
 2,50 à 2,80 ; m ; 1 x CH_2
 2,90 à 3,20 ; m ; OH disparaît à D_2O
 3,40; t ($J=5,3$ Hz) ; H benzylique
 4,90 ; s ; O- CH_2 -Ph
 6,90 à 7,50 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 4/2/1/1/2/9

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 260 (3,00) ; 266 (3,30) , 273 (3,10)

c - Réduction des oximes

La réduction des oximes est effectuée par LiAlH_4 . Les amino-alcools sont purifiés sur colonne lobar et élués au méthanol.



IR (KBr) : 3600 à 3100 cm^{-1} (bandes OH et NH_2)

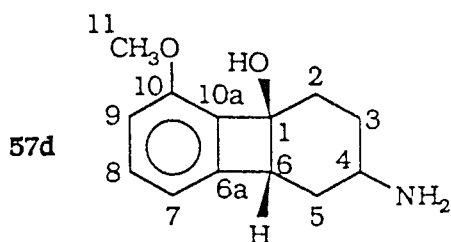
RMN ^1H (CD_3OD) : 1,10 ; t ($J = 6\text{Hz}$) ; 2 x CH_3
 1,70 à 2,10 ; m ; 3 x CH_2
 2,55 à 3,80 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, CH-N , H benzylique
 OH et NH_2 , disparaissent à D_2O
 6,20 à 6,45 ; m ; H aromatique
 6,90 à 7,30 ; m ; 2H aromatique
 Rapport des intensités : 6/6/9/1/2

RMN ^{13}C (CD_3OD) : 11,57 (C_{12} , C_{13}) ; 28,20 ; 30,09 ; 32,76
 (C_2 , C_3 , C_5) ; 42,48 (C_{11} , C_{14}) ; 44,54 (C_4) ;
 49,93 (C_6) ; 77,90 (C_1) ; 107,88 ; 109,76 ;
 129,79 (C_7 à C_9) ; 129,93 ; 143,85 ; 146,65
 (C_{6a} , C_{10} , C_{10a})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 265,7 (3,80)

F = 94°C (recristallisé dans le MeOH)

M = 260



IR (KBr) : 3600 à 3100 cm^{-1} (bandes OH et NH_2)

RMN ^1H (CD_3OD) : 1,60 à 2,00 ; m ; 3 x CH_2

2,20 à 2,70 ; m ; OH et NH_2 , disparaissent à D_2O

2,85 à 3,50 ; m ; $\text{CH}_2\text{-N}$, H benzylique

3,85 ; s ; OCH_3

6,55 à 6,80 ; m ; 1H aromatique

7,00 à 7,30 ; m ; 2H aromatique

Rapport des intensités : 6/3/2/3/1/2

RMN ^{13}C (CD_3OD) : 27,78 ; 31,45 ; 33,28 (C_2 , C_3 , C_5) ; 46,16 (C_4) ;

49,46 (C_6) ; 53,75 (C_{11}) ; 77,60 (C_1) ; 112,81 ;

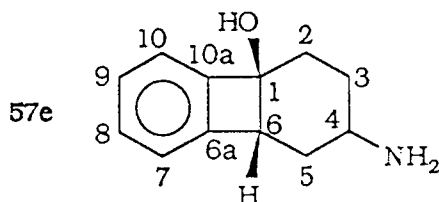
119,23 ; 128,11 (C_7 à C_9) ; 14,32 ; 146,13 ;

158,85 (C_{6a} , C_{10} , C_{10a})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 266 (3,75)

F = 116°C (recristallisé dans le MeOH)

M = 219



IR (KBr) : 3600 à 3100 cm^{-1} (bandes OH et NH_2)

RMN ^1H (CD_3OD) : 1,20 à 2,50 ; m ; 3 x CH_2

2,80 à 3,50 ; m ; $\text{CH}_2\text{-N}$, H benzylique

4,50 à 5,00 ; m ; OH et NH_2 , disparaissent à D_2O

7,00 à 7,50 ; m ; H aromatiques

Rapport des intensités : 6/2/3/4

RMN ^{13}C (CD_3OD) : 28,34 ; 30,53 ; 33,48 (C_2 , C_3 , C_5) ; 45,06 (C_4) ;

50,61 (C_6) ; 77,04 (C_1) ; 120,00 ; 121,44 ;

126,70 ; 128,31 (C_7 à C_{10}) ;

145,63 ; 148,26 (C_{6a} , C_{10a})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 259,5 (3,01) ; 265,7 (3,177) ; 273,5 (3,14)

F = 112°C (recristallisé dans le MeOH)

M = 189

II.4 - Condensations d'énolates de la cétone 58 sur des dérivés halogénés aromatiques

II.4.1 - Préparation de la cétone 58.

Dans un tétracol de 250 ml, muni d'un thermomètre, d'un réfrigérant surmonté d'un tube à CaCl₂, d'une ampoule de Mariotte, on place sous azote le céto-alcool **55e** et une quantité catalytique d'APTS dans le chlorure de méthylène. On ajoute, goutte à goutte, 2 éq de DHP à 0°C. La réaction est suivie en ccm. la solution est neutralisée par NaHCO₃ puis extraite avec le chlorure de méthylène.

La cétone **58** est purifiée par CLHP préparative.

II.4.2 - Condensations aryniques

Les condensations aryniques de l'énolate de la cétone **58** sont effectuées de la même manière que pour les autres étolates déjà étudiées.

Le brut de la réaction est traité en milieu acide pour libérer la deuxième fonction hydroxyle des glycols.

- Déprotection de la fonction hydroxyle

Au brut de réaction, dissout dans du méthanol, on ajoute une quantité catalytique d'APTS à température ambiante. La réaction est suivie en ccm. Le mélange est neutralisé par une solution de NaHCO₃ puis extrait à l'éther.

Les glycols sont séparés par CLHP préparative et purifiés par chromatographie éclair sur silice.

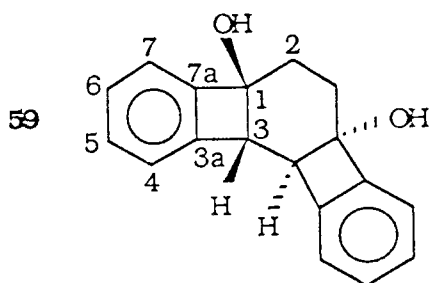
58

IR (KBr) : 1720 cm^{-1} (bande $\text{C}=\text{O}$)

RMN ^1H (CCl_4) :
 1,30 à 2,55 ; m ; 5 x CH_2
 2,65 à 2,90 ; m ; 1 x CH_2
 3,20 à 4,20 ; m ; O- CH_2 , H benzylique
 4,85 ; ps ; O-CH-O-
 7,00 à 7,40 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 10/2/3/1/4

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 261 (2,90) ; 266 (3,35) ; 273 (3,30)

F = 78°C (recristallisé dans EP)



IR (KBr) : 3500 à 3100 cm^{-1} (bande OH)

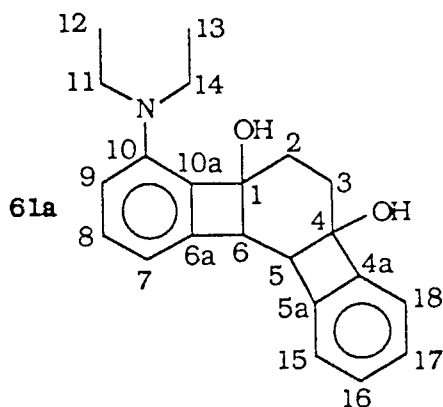
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,20 à 2,20 ; m ; 2 x CH_2
 2,50 à 2,80 ; m ; 2 x OH disparaissent à D_2O
 3,15 ; s ; 2H benzyliques
 7,10 à 7,50 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 4/2/2/8

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 30,48 (C_2) ; 54,99 (C_3) ; 79,70 (C_1) ; 121,01 ;
 122,42 ; 128,33 ; 129,85 (C_4 à C_7) ; 144,01 ;
 147,16 (C_{3a} , C_{7a})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 260,3 (3,12) ; 266,3 (3,30) ; 272,8 (3,30)

Analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2$ - % Calc : C 81,79 ; H 6,10
 Tr : 81,43 6,18

F = 135°C (recristallisé dans EP)



IR (KBr) : 3500 à 3400 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,00 à 2,20 ; m ; 2 x CH_2 , 2 x CH_3 ,
(avec un t ($J=10\text{Hz}$), à 1,10)

2,55 ; s ; 2 x OH disparaissent à D_2O

3,35 ; q ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$

3,55 ; s ; H benzylique

3,68 ; s ; H benzylique

6,35 à 6,60 ; m ; 2H aromatiques

7,05 à 7,40 ; m ; 5H aromatiques

Rapport des intensités : 10/2/4/1/1/2/5

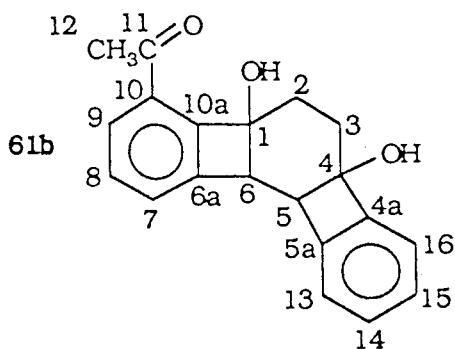
RMN ^{13}C (CDCl_3) : 12,93 (C_{12} , C_{13}) ; 29,97 ; 30,74 (C_2 , C_3) ;
43,54 (C_{11} , C_{14}) ; 54,27 ; 54,87 (C_5 , C_6) ;
79,93 ; 80,60 (C_1 , C_4) ; 108,50 ; 111,22 ;
120,96 ; 122,37 ; 128,21 ; 129,79 ; 131,47
(C_7 à C_9 et C_{15} à C_{18}) ; 128,06 (C_{10}) ; 144,28 ;
144,82 ; 145,67 ; 147,21 (C_{4a} , C_{5a} , C_{6a} , C_{10a})

UV (MeOH) λ ($\log \epsilon$) : 268 (4,10)

Analyse : $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ - % Calc : C 78,77 ; H 7,51 ; N 4,17

Tr : 78,73 7,45 4,18

F = 150°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)



IR (KBr) : 3500 à 3200 cm^{-1} (bande OH), 1650 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) : 1,00 à 2,30 ; m ; 2 x CH_2 , 2 x OH disparaissent à D_2O

2,55 ; s ; 1 x CH_3

3,80 ; s ; H benzylique

3,90 ; s ; H benzylique

7,10 à 7,80 ; m ; 5H aromatiques

Rapport des intensités : 6/3/1/1/7

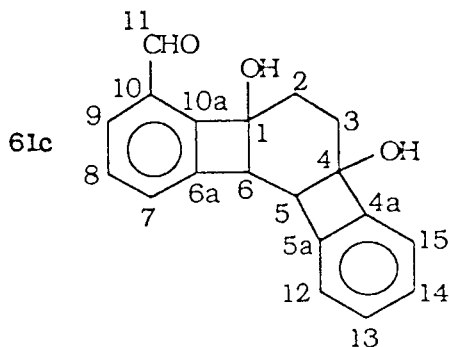
RMN ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) : 27,63 (C_{12}) ; 30,02 ; 30,80 (C_2 , C_3) ; 53,85 ; 54,41 (C_5 , C_6) ; 79,12 ; 79,82 (C_1 , C_4) ; 120,58 ; 122,21 ; 126,88 ; 127,74 ; 127,79 ; 129,03 ; 129,24 (C_7 à C_9 et C_{13} à C_{16}) ; 132,28 (C_{10}) ; 144,08 ; 145,24 ; 148,45 (C_{4a} , C_{5a} , C_{6a} , C_{10a}) ; 197,63 (C_{11})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 270 (3,90)

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3$ - % Calc : C 78,41 ; H 5,92

Tr : 77,88 5,94

F = 178°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)



IR (KBr) : 3600 à 3100 cm^{-1} (bande OH), 1680 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,20 à 2,60 ; m ; 2 x CH_2 , 2 x OH disparaissent à D_2O

3,75 ; s ; H benzylique

3,85 ; s ; H benzylique

7,00 à 7,80 ; m ; H aromatiques

9,95 ; s ; CHO

Rapport des intensités : 6/1/1/7/1

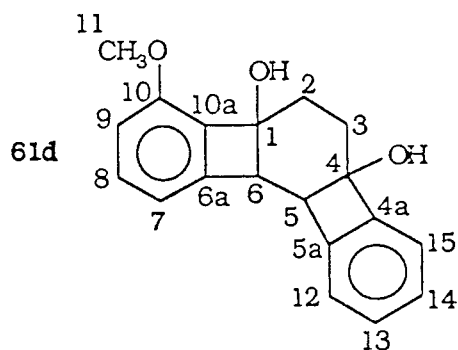
RMN ^{13}C (CDCl_3) : 30,31 ; 30,58 (C_2 , C_3) ; 53,49 ; 54,83 (C_5 , C_6) ;
79,44 ; 79,71 (C_1 , C_4) ; 120,93 ; 122,66 ;
128,43 ; 128,51 ; 130,06 ; 130,16 ; 130,71
(C_7 à C_9 et C_{12} à C_{15}) ; 31,28 (C_{10}) ; 143,43 ;
144,90 ; 147,08 ; 148,26 (C_{4a} , C_{5a} , C_{6a} , C_{10a}) ;
192,00 (C_{11})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 269 (3,95)

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3$ - % Calc : C 78,06 ; H 5,51

Tr : 77,56 5,25

F = 118°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)



IR (KBr) : 3600 à 3100 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,00 à 1,50 ; m ; 1 x CH_2

1,80 à 2,20 ; m ; 1 x CH_2

2,70 ; s ; 2 x OH disparaissent à D_2O

3,60 à 3,85 ; m ; H benzyliques, OCH_3

6,65 à 7,40 ; m ; H aromatiques

Rapport des intensités : 2/2/2/5/7

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 30,34 ; 30,93 (C_2 , C_3) ; 54,51 ; 54,79 ; 56,57
(C_5 , C_6 , C_{11}) ; 79,40 ; 79,74 (C_1 , C_4) ; 113,34 ;
114,46 ; 120,97 ; 122,40 ; 128,30 ; 129,82 ;
131,48 (C_7 à C_9 et C_{12} à C_{15}) ; 130,66 ;
143,93 ; 145,72 ; 147,15 ; 154,28
(C_{4a} , C_{5a} , C_{6a} , C_{10} , C_{10a})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 270 (3,85)

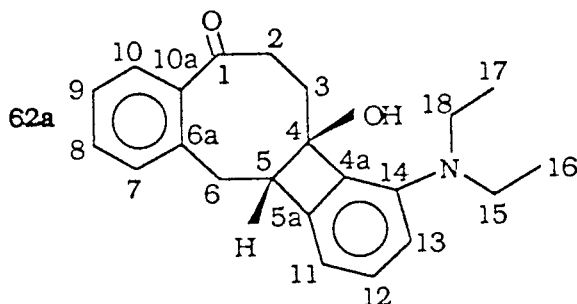
Analyse : C₁₉H₁₈O₃ - % Calc : C 77,52 ; H 6,16
Tr : 77,41 6,28

F = 88°C (recristallisé dans EP)

II.4.3 - Transformations des dérivés pentacycliques

a - Ouverture des glycols en milieu basique

L'ouverture est réalisée en transfert de phase. Les céto-alcools sont purifiés par chromatographie éclair sur silice.



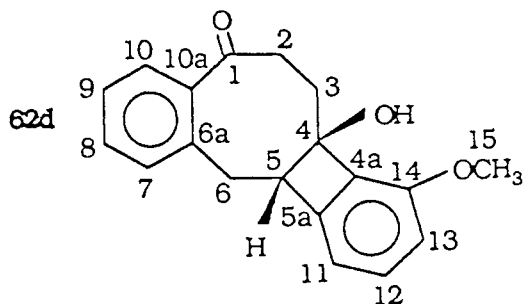
IR (KBr) : 3600 à 3200 cm⁻¹ (bande OH), 1680 cm⁻¹ (bande C=O)

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,95; t (J=6Hz) ; 2 x CH₃
1,95 à 3,70 ; m ; 3 x CH₂, N(CH₂)₂, OH disparaît à
D₂O, H benzylique
6,70 à 7,60 ; m ; H aromatiques
Rapport des intensités : 6/12/7

RMN ¹³C (CDCl₃) : 12,52 (C16, C17) ; 34,79 ; 38,16 ; 38,34
(C2, C3, C6) ; 48,57 (C15, C18) ; 58,18 (C5) ;
85,19 (C4) ; 122,12 ; 123,55 ; 124,69 ; 127,55 ;
128,86 ; 130,13 (C7 à C13) ; 135,21 ; 138,38 ;
142,27 ; 144,78 ; 149,60 (C4a, C5a, C6a, C10a,
C14) ; 208,19 (C1)

Analyse : C₂₂H₂₅NO₂ - % Calc : C 78,77 ; H 7,51 ; N 4,17
Tr : 79,00 7,73 4,17

F = 146°C (recristallisé dans Et₂O/ EP)



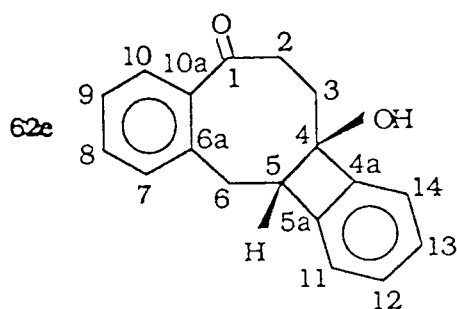
IR (KBr) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH), 1680 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,00 à 2,80 ; m ; 2 x CH_2 , OH disparaît à D_2O
 3,10 à 3,70 ; m ; H benzyliques
 3,85 ; s ; OCH_3
 6,80 à 7,60 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 5/3/3/7

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 35,55 ; 36,36 ; 41,98 (C2, C3, C6) ; 55,45 ; 58,85
 (C5, C15) ; 84,96 (C4) ; 113,93 ; 118,53 ; 128,80 ;
 124,34 ; 127,94 ; 128,64 ; 132,66 (C7 à C13) ;
 132,21 ; 137,90 ; 141,77 ; 145,12 ; 159,05
 (C4a, C5a, C6a, C10a, C14) ; 206,11 (C1)

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$ - % Calc : C 77,52 ; H 6,16
 Tr : 77,16 6,10

F = 90°C (recristallisé dans Et_2O / EP)



IR (KBr) : 3500 à 3100 cm^{-1} (bande OH), 1650 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,95 à 2,40 ; m ; 2 x CH_2
 2,50 à 2,90 ; m ; OH disparaît à D_2O
 3,00 à 3,70 ; m ; 2H benzyliques
 7,10 à 7,80 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 4/1/3/8

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 35,64 ; 36,43 ; 41,90 (C2, C3, C6) ; 59,98 (C5) ;
 85,21 (C4) ; 123,74 ; 124,45 ; 127,87 ; 128,08 ;
 128,81 ; 129,67 ; 131,29 ; 132,37 (C7 à C14) ;
 137,23 ; 139,82 ; 141,76 ; 144,98
 (C4a, C5a, C6a, C10a) ; 206,41(C1)

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 248 (3,31) ; 271,5 (3,49) ; 286 (3,27)

Analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2$ - % Calc : C 81,79 ; H 6,10
 Tr : 81,49 6,15

F = 184°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)

b - Préparation des dérivés 63

Les composés **63** sont séparés par CLHP préparative et purifiés par chromatographie éclair sur silice.

63a

IR (NaCl) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,10 ; t ($J=10\text{Hz}$) ; 2 x CH_3
 1,30 à 2,45 ; m ; 5 x CH_2 , OH disparaît à D_2O
 3,15 à 4,20 ; m ; $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, H benzyliques
 4,60 ; ps ; $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$
 6,35 à 6,60 ; m ; 2H aromatiques
 7,00 à 7,40 ; m ; 5H aromatique
 Rapport des intensités : 6/11/8/1/2/5

63b

IR (KBr) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,20 à 2,30 ; m ; 5 x CH_2 , 1 x CH_3
 (avec un s à 1,60)
 3,00 ; ps ; OH disparaît à D_2O
 3,20 à 4,20 ; m ; $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $(\text{OCH}_2)_2$, H benzyliques
 4,60 ; ps ; $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$
 7,05 à 7,50 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 13/1/8/1/7

F = 162°C (recristallisé dans EP)

63c

IR (NaCl) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CDCl_3) :

1,20 à 2,20 ; m ; 5 x CH_2
 2,95 ; ps ; OH disparaît à D_2O
 3,60 à 3,95 ; m ; $-\text{O}-\text{CH}_2-$, H benzyliques
 4,60 ; ps ; $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$
 5,40 ; s ; $\text{CH}-(\text{OMe})_2$
 7,00 à 7,80 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 10/1/6/4/1/1/7

63d

IR (NaCl) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,20 à 2,20 ; m ; 5 x CH_2
 3,10 à 4,00 ; m ; $-\text{O}-\text{CH}_2-$, 1 x OCH_3 (avec s à 3,80)
 H benzyliques, OH disparaît à D_2O
 4,60 ; ps ; $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$
 6,60 à 7,40 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 10/8/1/7

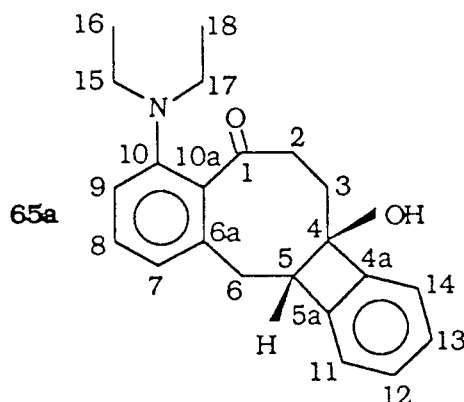
63e

IR (KBr) : 3500 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,20 à 2,05 ; m ; 5 x CH_2
 2,20 ; s ; OH disparaît à D_2O
 3,20 à 4,00 ; m ; $-\text{O}-\text{CH}_2-$, H benzyliques
 4,60 ; ps ; $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$
 7,00 à 7,40 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 10/1/4/1/8

F = 100°C (recristallisé dans EP)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,30 à 1,90 ; m ; 4 x CH_2
 2,20 à 2,40 ; m ; 1 x CH_2
 3,00 à 4,00 ; m ; -O- CH_2 -, H benzylique
 4,70 ; ps ; -O- CH -O-
 7,00 à 7,40 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 8/2/5/1/8



IR (KBr) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH), 1670 cm^{-1} (bande C=O)

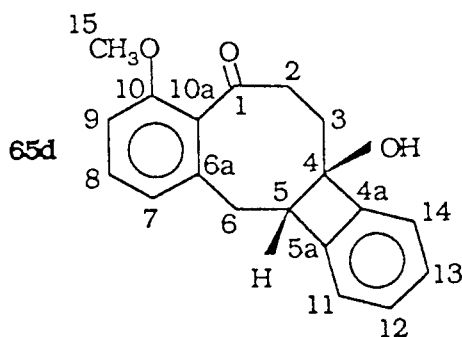
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,00 ; t ($J=6\text{Hz}$) ; 2 x CH_3
 2,00 à 3,60 ; m ; 3 x CH_2 , $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, OH disparaît
 à D_2O , H benzylique

6,85 à 7,70 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 6/12/7

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 12,53 (C_{16} , C_{17}) ; 37,95 ; 40,05 ; 40,52
 (C_2 , C_3 , C_6) ; 48,29 (C_{15} , C_{18}) ; 58,10 (C_5) ;
 84,80 (C_4) ; 120,19 ; 121,05 ; 121,94 ; 122,63 ;
 127,98 ; 128,81 ; 132,40 (C_7 à C_9 et C_{11} à C_{14}) ;
 134,04 ; 137,11 ; 141,03 ; 142,90 ; 147,01
 (C_{4a} , C_{5a} , C_{6a} , C_{10} , C_{10a}) ; 207,01 (C_1)

Analyse : $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ - % Calc : C 78,77 ; H 7,51 ; N 4,17
 Tr : 78,90 7,65 4,16

F = 154°C (recristallisé dans Et_2O / EP)



IR (KBr) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH), 1670 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,95 à 2,70 ; m ; 2 x CH_2

3,10 à 3,65 ; m ; H benzyliques, OH disparaît à D_2O

3,85 ; s ; OCH_3

6,90 à 7,70 ; m ; H aromatiques

Rapport des intensités : 4/4/3/7

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 29,23 ; 29,69 ; 35,41 (C_2 , C_3 , C_6) ; 55,83 ; 58,22 (C_5 , C_{15}) ; 78,81 (C_4) ; 112,90 ; 114,08 ; 121,53 ; 123,34 ; 128,98 ; 129,65 ; 130,27 (C_7 à C_9 et C_{11} à C_{14}) ; 137,64 ; 142,93 ; 146,97 ; 159,83 (C_{4a} , C_{5a} , C_{6a} , C_{10} , C_{10a}) ; 209,20 (C_1)

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2$ - % Calc : C 77,52 ; H 6,16

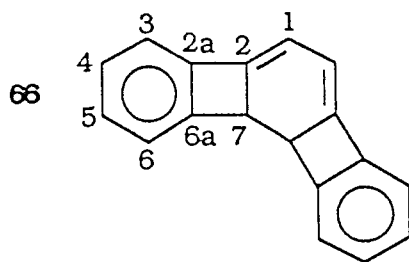
Tr : 77,85 6,10

F = 102°C (recristallisé dans Et_2O / EP)

- Déshydratation du dérivé **59**

Dans un tricol de 100ml on place 1 éq du glycol, dissout dans 10ml de pyridine, et on ajoute goutte à goutte 6 éq de POCl_3 dilués dans 10ml de pyridine. Après 18h à 0°C, la solution est hydrolysée avec précaution, extraite à l'éther et la phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau puis séchée sur MgSO_4 .

Le diène **66** est purifié sur colonne de silice ouverte.



IR (KBr) : 1620 cm^{-1} (bande C=C)

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,85 ; s ; 2H benzyliques
 6,35 ; s ; 2 x CH=C-
 7,10 à 7,40 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 2/2/8

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 50,19 (C7) ; 113,71 (C1) ; 119,56 ; 122,94 ;
 128,14 ; 128,54 (C3 à C6) ; 140,82 ; 144,36 ;
 148,16 (C2a, C6a, C2)

UV (THF) λ (log ϵ) : 214,2 (3,86) ; 247,2 (3,84) ; 298,8 (3,30) ;
 355 (3,79)

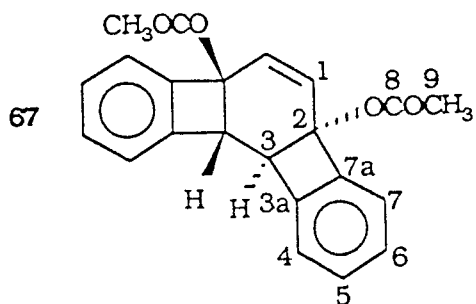
Analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{12}$ - % Calc : C 94,74 ; H 5,26
 Tr : 94,43 5,40

F = 142°C (recristallisé dans Et_2O / EP)

- Préparation du diacétate **67**

Dans un tricol de 100 ml muni d'un réfrigérant surmonté d'un tube à CaCl_2 , d'une ampoule de Mariotte et d'une agitation magnétique, on place sous azote 2,5mM de $(\text{ACO})_3\text{Mn}, \text{H}_2\text{O}$ dans 10ml d'acide acétique. On porte le milieu à 70°C et on ajoute, goutte à goutte, le diène (2 mM) dans 10ml d'acide acétique. Après 4h à 70°C, le mélange est filtré et lavé avec le chlorure de méthylène.

Le diacétate est purifié par chromatographie éclair sur silice.



IR (KBr) : 1720 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,90 ; s ; 2 x CH_3
 4,20 ; s ; 2H benzyliques
 6,35 ; s ; 2 x $\text{CH}=\text{C}-$
 7,10 à 7,45 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 6/2/2/8

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 21,43 (C_9) ; 50,75 (C_3) ; 79,57 (C_2) ; 122,62 ;
 123,68 ; 126,51 ; 128,28 ; 130,12 (C_1 et C_4 à
 C_7) ; 144,52 ; 146,30 (C_{3a} , C_{7a}) ; 170,23 (C_8)

F = 220°C (recristallisé dans Et_2O / EP)

III - CONDENSATIONS ARYNIQUES D'ENOLATES DE MONOACETALS DE CYCLOALCENEDIONE-1,4 SUR DIFFERENTS DERIVES HALOGENES AROMATIQUES

Toutes les condensations sont effectuées de la même manière que dans les chapitres précédents.

III.1 - Condensations aryniques d'énolates de monoacétals de cycloalcènedione-1,4 sur le bromobenzène

III.1.2 - Cas de la monoéthylène acétal de la cyclohexènedione-1,4

75a

IR (NaCl) : 1680 cm^{-1} (bande C=O)

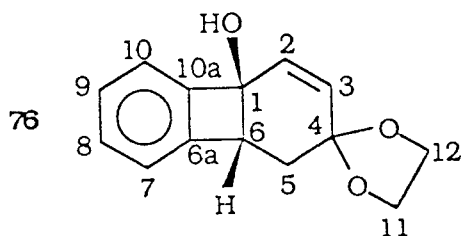
RMN ^1H (CCl_4) : 1,95 à 2,70 ; m ; 2 x CH_2

3,95 ; s ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$

5,85 ; d ($J=10\text{Hz}$) ; 1 x $\text{CH}=\text{C}$

6,50 ; d ($J=10\text{Hz}$) ; 1 x $\text{CH}=\text{C}$

Rapport des intensités : 4/4/1/1



IR (KBr) : $3400\text{ à }3000\text{ cm}^{-1}$ (bande OH) ; 1630 cm^{-1} (bande C=C)

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,20 ; d ($J= 5,3\text{ Hz}$) ; 1 x CH

2,85 ; s ; OH disparaît à D_2O

3,25 ; d ($J= 8\text{ Hz}$) ; 1 x CH

3,60 à 4,00 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique

5,70 ; d ($J= 10\text{ Hz}$) ; 1 x $\text{CH}=\text{C}$ -

6,25 ; d ($J= 10\text{ Hz}$) ; 1 x $\text{CH}=\text{C}$ -

7,20 ; ps ; H aromatiques

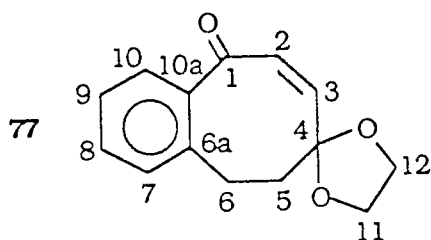
Rapport des intensités : 1/1/1/5/1/1/4

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 34,00 (C5) ; 49,96 (C6) ; 64,03 ; 64,32 (C11, C12)
 76,56 (C1) ; 103,76 (C4) ; 120,39 ; 123,03
 (C2, C3) ; 127,54 ; 129,21 ; 129,92 ; 133,70
 (C7 à C10) ; 144,66 ; 148,50 (C6a, C10a)

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 261,5 (3,00) ; 267,5 (3,30) ; 274 (3,15)

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ - % Calc : C 73,04 ; H 6,08
 Tr : 72,85 6,01

F = 124°C (recristallisé dans EP)



IR (KBr) : 1650 cm^{-1} (bande C=O), 1630 cm^{-1} (bande C=C)

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,00 à 2,30 ; m ; 1 x CH_2
 2,85 à 3,15 ; m ; H benzyliques
 3,70 ; s ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 6,20 ; d ($J=12$ Hz) ; 1 x $\text{CH}=\text{C}-$
 6,45 ; d ($J=12$ Hz) ; 1 x $\text{CH}=\text{C}-$
 7,05 à 7,40 ; m ; H aromatiques
 7,80 à 8,00 ; m ; 1H aromatique
 Rapport des intensités : 2/2/4/1/1/3/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 30,33 ; 40,30 (C5, C6) ; 64,01 ; 64,06 (C11, C12)
 109,50 (C4) ; 126,58 ; 129,75 ; 130,15 ; 132,18 ;
 134,66 ; 140,57 (C2, C3, C7 à C10) ; 137,75 ;
 140,65 (C6a, C10a) ; 210,15 (C1)

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ - % Calc : C 73,04 ; H 6,08
 Tr : 72,78 5,98

F = 114°C (recristallisé dans Et_2O / EP)

III.1.1- Cas de monoéthylène acétal de la cycloheptènedione-1,4

Les produits obtenus sont purifiés par chromatographie éclair sur silice.

81

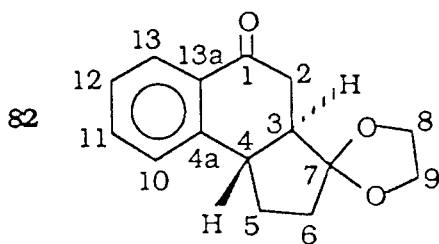
IR (NaCl) : 3400 à 3200 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H (CCl_4) : 1,60 à 2,10 ; m ; 3 x CH_2
 3,50 ; s ; OH disparaît à D_2O
 3,90 ; s ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 4,20 à 4,60 ; m ; $\text{CH}-\text{OH}$
 5,40 à 6,00 ; m ; 2 x $\text{CH}=\text{C}$
 Rapport des intensités : 6/1/4/1/2

75b

IR (NaCl) : 1680 cm^{-1} (bande $\text{C}=\text{O}$)

RMN ^1H (CCl_4) : 1,70 à 2,20 ; m ; 2 x CH_2
 2,40 à 2,80 ; m ; 1 x CH_2
 3,95 ; s ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 5,60 à 6,40 ; q ; 2 x $\text{CH}=\text{CH}$
 Rapport des intensités : 4/2/4/2



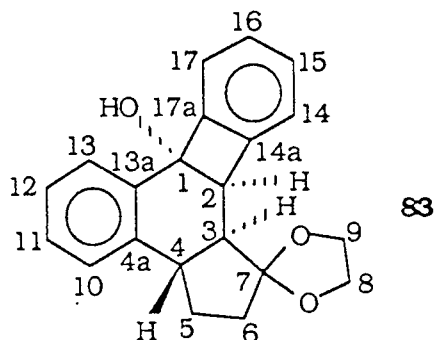
IR (KBr) : 1680 cm^{-1} (bande $\text{C}=\text{O}$)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,65 à 1,85 ; m ; 1x CH
 2,00 à 2,50 ; m ; 1 x CH_2 , 1x CH
 2,60 à 2,85 ; m ; 1 x CH_2
 3,00 à 3,15 ; m ; 1 x CH
 3,80 à 4,10 ; m ; 1 x $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique
 7,20 à 7,60 ; m ; H aromatiques
 8,00 ; d ; H aromatique
 Rapport des intensités : 1/3/2/1/5/3/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 25,90 (C5) ; 36,29 ; 38,91 (C2 , C6) ; 42,34 ;
 50,31 (C3 , C4) ; 64,97 ; 65,31 (C8, C9) ; 116,02
 (C7) ; 125,67 ; 126,72 ; 127,68 ; 132,18
 (C10 à C13) ; 133,65 (C4a) ; 146,11 (C13a) ;
 198,49 (C1)

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ - % Calc : C 73,75 ; H 6,60
 Tr : 74,18 6,77

F = 112°C (recristallisé dans le pentane)



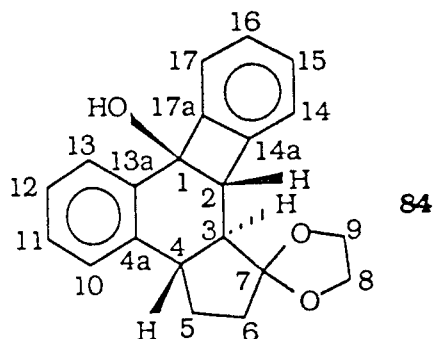
IR (KBr) : 3500 à 3300 cm^{-1} (bande OH)
 RMN ^1H (CDCl_3) : 1,60 à 2,50 ; m ; 2 x CH_2 , 2 x CH
 3,00 ; s ; OH disparaît à D_2O
 3,80 à 4,30 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, 1 x CH
 6,90 à 7,50 ; m ; H aromatiques
 7,95 ; d ; H aromatique
 Rapport des intensités : 6/1/5/7/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 26,46 (C5) ; 38,17 (C6) ; 39,38 ; 51,90 ; 55,20
 (C2, C3, C4) ; 64,42 ; 64,72 (C8, C9) ; 79,36 (C1) ;
 116,87 (C7) ; 120,40 ; 124,86 ; 125,37 ; 126,59 ;
 126,64 ; 126,98 ; 128,31 ; 129,21 (C10 à C17) ;
 139,91 ; 140,10 ; 142,31 ; 148,00
 (C4a, C13a, C14a, C17a)

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 259,5 (2,96) ; 266,5 (3,09) ; 273,5 (3,06)

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3$ - % Calc : C 78,73 ; H 6,29
 Tr : 78,44 6,34

F = 192°C (recristallisé dans Et_2O)



IR (KBr) : 3500 à 3300 cm^{-1} (bande OH)

RMN ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) : 1,58 à 2,40 ; m ; 2 x CH_2 , 1 x CH
 2,80 ; s ; OH disparaît à D_2O
 3,00 à 3,20 ; m ; 1 x CH
 3,60 à 4,00 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, 1 x CH
 7,00 à 7,30 ; m ; H aromatiques
 7,40 à 7,55 ; m ; H aromatique
 7,60 à 7,80 ; m ; H aromatique
 Rapport des intensités : 5/1/1/5/6/1/1

RMN ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) : 26,45 (C_5) ; 37,86 (C_6) ; 41,72 ; 53,50 ; 57,15
 (C_2 , C_3 , C_4) ; 65,55 ; 65,80 (C_8 , C_9) ; 81,80
 (C_1) ; 117,17 (C_7) ; 122,24 ; 123,70 ;
 125,16 ; 127,23 ; 128,15 ; 128,90 ; 129,82
 (C_{10} à C_{17}) ; 141,35 ; 142,60 ; 147,85 ;
 150,60 (C_{4a} , C_{13a} , C_{14a} , C_{17a})

UV (MeOH) λ ($\log \epsilon$) : 261,8 (2,28) ; 268,3 (3,43) ; 274,5 (3,45)

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3$ - % Calc : C 78,73 ; H 6,29
 Tr : 78,87 6,32

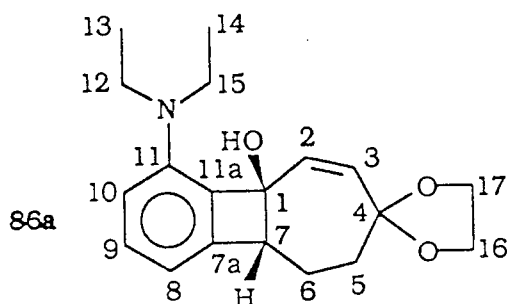
F = 186°C (recristallisé dans ACOEt/EP)

III.2 - Condensations aryniques d'énolates du monoéthylène acétal de la cycloheptènedione-1, 4 sur des halogénobenzènes substitués

III.2.1 - Cas des dérivés ortho-substitués

- Préparation des benozcyclobuténols

Les alcools benozcyclobuténiques insaturés ont été purifiés par CLHP préparative.



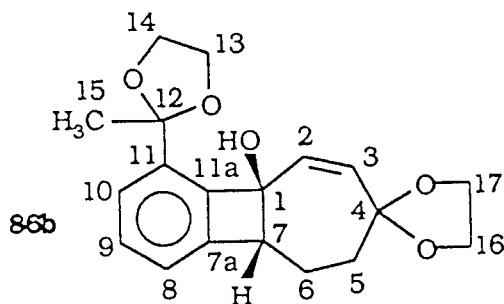
IR (NaCl) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH), 1600 cm^{-1} (bande C=C)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,25 ; t ($J=7,3$ HZ) ; 2 x CH_3
 1,80 à 2,35 ; m ; 2 x CH_2
 3,25 à 3,80 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique
 4,00 ; s ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 4,35 ; s ; OH disparaît à D_2O
 5,80 ; d ($J=11,3$ Hz) ; 1 x $\text{CH}=\text{C}-$
 6,25 à 6,70 ; m ; 1 x $\text{CH}=\text{C}-$, H aromatiques
 7,10 à 7,40 ; m ; 1H aromatique
 Rapport des intensités : 2/2/4/1/1/3/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,20 (C_{13} , C_{14}) ; 26,97 ; 34,89 (C_5 , C_6) ; 43,52
 (C_{12} , C_{15}) ; 54,11 (C_7) ; 64,32 ; 64,48 (C_{16} , C_{17})
 80,71 (C_1) ; 109,31 ; 110,93 (C_2 , C_3) ; 110,35
 (C_4) ; 127,04 (C_{11}) ; 131,05 ; 132,51 ; 135,00
 (C_8 à C_{10}) ; 144,48 ; 148,24 (C_{7a} , C_{11a})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 267 (3,25) ; 274 (3,10)

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ - % Calc : C 72,35 ; H 7,98 ; N 4,44
 Tr : 71,85 7,99 4,67



IR (KBr) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH), 1600 cm^{-1} (bande C=C)

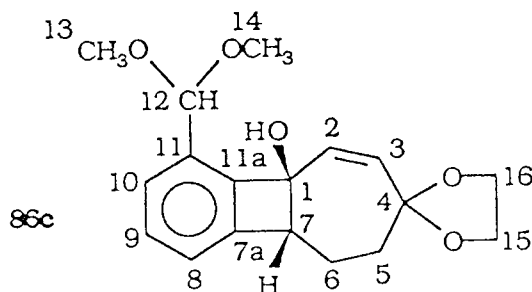
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,25 ; s ; 1 x CH_3
 1,80 à 2,20 ; m ; 2 x CH_2
 3,35 à 4,20 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique, OH
 disparaît à D_2O
 5,70 ; d ($J=11$ Hz) ; 1 x $\text{CH}=\text{C}-$
 6,45 ; d ($J=11$ Hz) ; 1 x $\text{CH}=\text{C}-$
 6,90 à 7,35 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 3/4/10/1/1/3

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 26,54 ; 34,68 (C_5 , C_6) ; 27,48 (C_{15}) ; 55,1 (C_7) ;
 64,27 ; 64,36 ; 64,48 ; 64,80 (C_{13} , C_{14} , C_{16} , C_{17})
 80,98 (C_1) ; 108,30 ; 110,15 ; (C_4 , C_{12}) ; 122,14 ;
 124,46 (C_2 , C_3) ; 129,36 ; 132,24 ; 130,05
 (C_8 à C_{10}) ; 138,84 ; 142,16 ; 146,96
 (C_{7a} , C_{11} , C_{11a})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 267,5 (3,28) ; 275 (3,15)

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$ - % Calc : C 69,07 ; H 6,71
 Tr : 70,20 6,80

F = 110°C (recristallisé dans ACOEt/EP)



IR (NaCl) : 3600 à 3200 cm^{-1} (bande OH), 1600 cm^{-1} (bande C=C)

RMN ^1H (CCl_4) : 1,75 à 2,15 ; m ; 2 x CH_2
 3,5 à 3,70 ; m ; 2 x OCH_3 , H benzylique, OH
 disparaît à D_2O
 3,80 ; s ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 5,40 à 5,80 ; m ; 1 x $\text{CH}=\text{C}$ -, - $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$ -
 6,35 ; d ($J=11,3$ Hz) ; 1 x $\text{CH}=\text{C}$ -
 7,00 à 7,50 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 4/8/4/2/1/3

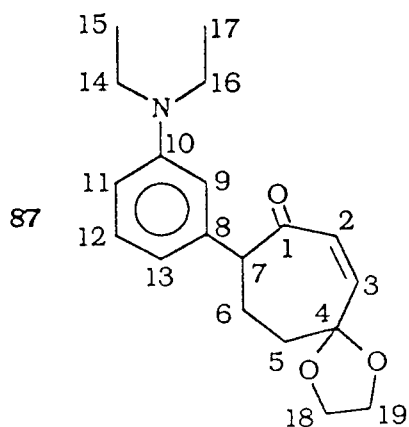
RMN ^{13}C (CDCl_3) : 26,19 ; 34,46 (C_5 , C_6) ; 52,06 ; 53,38 ; 55,48
 (C_7 , C_{13} , C_{14}) ; 64,39 (C_{15} , C_{16}) ; 80,56 (C_1) ;
 101,47 (C_{12}) ; 110,06 (C_4) ; 122,61 ; 125,64
 (C_2 , C_3) ; 129,23 ; 131,43 ; 134,29 (C_8 à C_{10}) ;
 133,05 (C_{11}) ; 143,97 ; 146,50 (C_{7a} , C_{11})

UV (MeOH) λ (log ϵ) : 267 (3,18) ; 273,5 (3,10)

Analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$ - % Calc : C 67,90 ; H 6,96
 Tr : 67,32 6,90

- Ouverture en milieu basique

L'ouverture de ces alcools a été réalisée par l'amidure de sodium dans le HMPT. Les phénylcétones obtenues sont purifiées par chromatographie éclair sur silice.



IR (NaCl) : 1670 cm^{-1} (bande OH), 1590 cm^{-1} (bande $\text{C}=\text{C}$)

RMN ^1H (CCl_4) : 1,10 ; t ($J=8$ Hz) ; 2 x CH_3
 1,90 à 2,30 ; m ; 2 x CH_2
 3,10 à 3,45 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$
 3,60 à 4,00 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique
 6,05 ; d ($J=5\text{Hz}$) ; 2 x $\text{CH}=\text{C}-$
 6,20 à 6,40 ; m ; H aromatiques
 6,90 à 7,20 ; m ; H aromatique
 Rapport des intensités : 6/4/4/5/2/3/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 12,60 (C_{15} , C_{16}) ; 26,25 ; 35,05 (C_5 , C_6) ; 44,48
 (C_{14} , C_{17}) ; 59,41 (C_7) ; 64,83 ; 65,21 (C_{18} , C_{19})
 108,36 (C_4) ; 110,68 ; 111,91 (C_2 , C_3) ; 115,15 ;
 129,46 ; 130,57 ; 139,90 (C_9 , C_{11} , C_{12} , C_{13}) ;
 141,28 ; 147,90 (C_8 , C_{10}) ; 203,50 (C_1)

87b

IR (KBr) : 1680 cm^{-1} (bande OH), 1600 cm^{-1} (bande $\text{C}=\text{C}$)

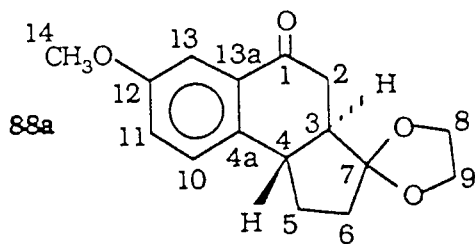
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,60 ; s ; 1 x CH_3
 2,00 à 2,30 ; m ; 2 x CH_2
 3,60 à 4,15 ; m ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, H benzylique
 6,00 ; d ($J=12$ Hz) ; 1 x $\text{CH}=\text{C}-$
 6,25 ; d ($J=12$ Hz) ; 1 x $\text{CH}=\text{C}-$
 7,00 à 7,40 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 3/4/9/1/1/4

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$ - % Calc : C 69,07 ; H 6,71
 Tr : 68,96 6,65

F = 56°C (recristallisé dans EP)

III.2.2 - Cas des dérivés para-substitués

Les différents produits formés sont purifiés par chromatographie éclair sur silice.



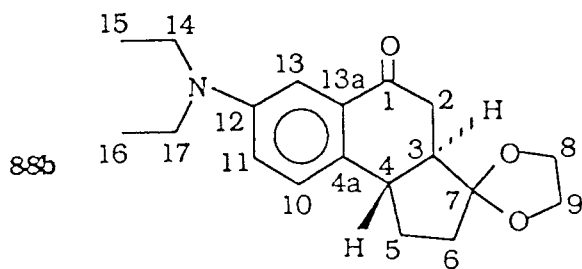
IR (KBr) : 1680 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,90 à 3,20 ; m ; 3 x CH_2 , 2 x CH
 3,75 ; s ; 1 x OCH_3
 3,90 ; s ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 6,90 à 7,60 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 8/3/4/3

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 31,53 ; 41,69 ; 44,21 (C_2 , C_5 , C_6) ; 47,12 ; 56,00
 (C_3 , C_4) ; 60,87 (C_{14}) ; 70,32 ; 70,64 (C_8 , C_9) ;
 110,76 ; 126,89 ; 132,26 (C_{10} , C_{11} , C_{13}) ;
 121,41 (C_7) ; 138,43 ; 144,21 ; 163,73
 (C_{4a} , C_{12} , C_{13a}) ; 203,80 (C_1)

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ - % Calc : C 70,07 ; H 6,56
 Tr : 70,00 6,73

F = 122°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)



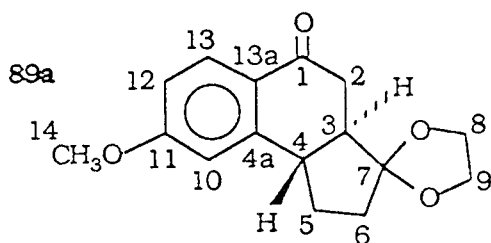
IR (KBr) : 1680 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,15 ; t ($J=6\text{Hz}$) ; 2 x CH_3
 1,90 à 3,00 ; m ; 3 x CH_2 , 2 x CH
 3,20 à 3,55 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$
 3,90 ; s ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 6,75 à 7,40 ; m ; H aromatiques
 Rapport des intensités : 6/8/4/4/3

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 12,46 (C_{10} , C_{11}) ; 26,24 ; 32,40 ; 39,06
 (C_2 , C_5 , C_6) ; 41,56 ; 50,77 (C_3 , C_4) ; 44,29
 (C_{14} , C_{17}) ; 64,88 ; 65,16 (C_8 , C_9) ; 109,70 ;
 117,51 ; 126,44 (C_{10} , C_{11} , C_{13}) ; 116,21 (C_7) ;
 132,63 ; 133,30 ; 146,53 (C_{4a} , C_{12} , C_{13a}) ;
 199,09 (C_1)

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ - % Calc : C 72,35 ; H 7,98 ; N 4,43
 Tr : 72,40 7,90 4,50

F = 114°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)



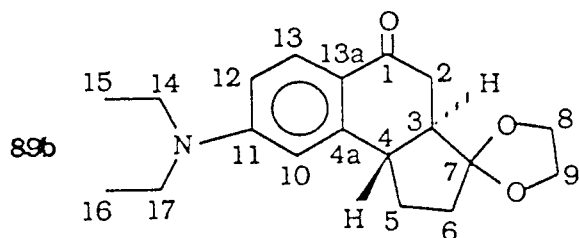
IR (KBr) : 1670 cm^{-1} (bande $\text{C}=\text{O}$)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,60 à 3,20 ; m ; 3 x CH_2 , 2 x CH
 3,75 ; s ; 1 x OCH_3
 3,90 ; s ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 6,50 à 6,90 ; m ; H aromatiques
 7,95 ; d ($J=8\text{ Hz}$) ; H aromatique
 Rapport des intensités : 8/3/4/2/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 25,74 ; 36,21 ; 38,56 (C_2 , C_5 , C_6) ; 42,74 ; 50,36
 (C_3 , C_4) ; 55,42 (C_{14}) ; 64,92 ; 65,26 (C_8 , C_9) ;
 110,56 ; 112,11 ; 130,17 (C_{10} , C_{12} , C_{13}) ;
 115,98 (C_7) ; 125,77 ; 148,51 ; 163,81
 (C_{4a} , C_{11} , C_{13a}) ; 197,28 (C_1)

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ - % Calc : C 70,07 ; H 6,56
 Tr : 69,92 6,70

F = 124°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)



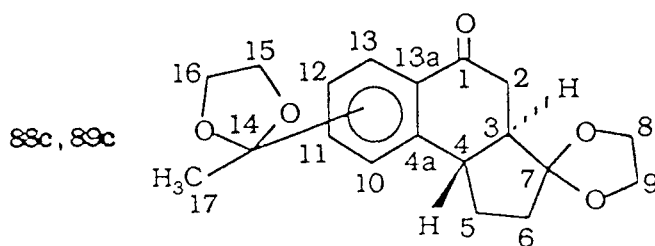
IR (KBr) : 1660 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,20 ; t ($J=6\text{Hz}$) ; 2 x CH_3
 1,95 à 3,00 ; m ; 3 x CH_2 , 2 x CH
 3,25 à 3,60 ; m ; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$
 3,90 ; s ; $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 6,25 à 6,65 ; m ; H aromatiques
 7,90 ; d ($J=8\text{ Hz}$) ; H aromatique
 Rapport des intensités : 6/8/4/4/2/1

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 12,52 (C_{10} , C_{11}) ; 25,74 ; 36,31 ; 38,42 (C_2 , C_5 , C_6) ; 42,71 ; 50,52 (C_3 , C_4) ; 44,49 (C_{14} , C_{17}) ;
 64,94 ; 65,24 (C_8 , C_9) ; 106,02 ; 109,29 ; 130,12
 (C_{10} , C_{12} , C_{13}) ; 116,24 (C_7) ; 120,47 ; 148,33 ;
 151,43 (C_{4a} , C_{11} , C_{13a}) ; 196,47 (C_1)

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ - % Calc : C 72,35 ; H 7,98 ; N 4,43
 Tr : 72,45 7,95 4,40

F = 120°C (recristallisé dans $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$)



IR (KBr) : 1670 cm^{-1} (bande C=O)

RMN ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) : 1,60 ; s ; 1 x CH_3
 2,00 à 3,20 ; m ; 3 x CH_2 , 2 x CH
 3,70 à 4,20 ; m ; 2 x $\text{O}(\text{CH}_2)_2$
 7,15 à 7,75 ; m ; H aromatiques
 7,90 à 8,20 ; m ; H aromatique
 Rapport des intensités : 3/8/8/2/1

RMN ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) : 25,82 ; 36,20 ; 38,82 (C2, C5, C6) ; 27,36
(C17) ; 42,15 ; 50,17 (C3, C4) ; 64,48 ; 64,89;
65,24 (C8, C9, C15, C16) ; 108,38 ; 115,90
(C7, C14) ; 123,65 ; 125,68 ; 130,59
(C10, C13, C11 ou 12) ; 131,99 (C11 ou 12) ;
142,17 ; 145,63 (C4a, C13a) ; 198,26 (C1)

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$ - % Calc : C 69,09 ; H 6,66
Tr : 68,76 6,74

F = 134°C (recristallisé dans EP)

- BIBLIOGRAPHIE -

- (1) (a) P. CAUBERE
Topics in current chemistry, **73**, 50 (1978).
(b) B. LOUBINOUX
Thèse d'état Nancy (1971).
(c) M. S. MOURAD
Thèse d'état Nancy (1974).
- (2) M. C. CARRE, D. ROIZARD, P. CAUBERE, A. SAINT-AUBIN-FLOCH,
C. ADVENIER
Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., **14**, 543 (1979).
- (3) B. GREGOIRE, M. C. CARRE et P. CAUBERE
J. Org. Chem., **51**, 1419 (1986).
- (4) P. CAUBERE et B. LOUBINOUX
Bull. Soc. Chim. Fr., 3008 et 3857 (1968) ; 2483 (1969).
- (5) S. C. WONG, S. SASSO, H. JONES et J. KAMINSKI
J. Med. Chem., **27**, 20 (1984).
- (6) A. AATIF
Thèse de 3ème cycle, Nancy (1990).
- (7) D. NARDI, A. TAJANA et A. SUBISSI
J. Med. Chem. , **24** , 727 (1981).
- (8) M. LARCHEVEQUE, G. GUILLAUMET, T. CUVIGNY et P. CAUBERE
Bull. Soc. Chem., 2275 (1975).
- (9) P. CAUBERE, G. GUILLAUMET et M. S. MOURAD
Bull. Soc. Chim. Fr., **12** , 3493(1973).
- (10) E. M. KAISER, et C. M. HAUSER
J. Org. Chem., **31**, 3317 (1966).
- (11) (a) P. CAUBERE, N. DEROSIER et B. LOUBINOUX
Bull. Soc. Chim. Fr., 302 (1973).
(b) M. IBRAHIM
Thèse de 3ème cycle, Nancy (1981).
- (12) M. C. CARRE
Thèse d'état, Nancy (1978).

- (13) M. C. CARRE, D. ROIZARD, P. CAUBERE, A. SAINT-AUBIN-FLOCH,
C. ADVENIER
Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., **14**, 543 (1979).
- (14) J. P. HOUMOUNOU
Thèse de 3ème cycle, Nancy (1985).
- (15) B. GREGOIRE
Thèse d'état, Nancy (1986).
- (16) M. E. KUENE et C. E. BAYAH
Tet. Lett., **47**, 4163 (1969).
- (17) L. LALLOZ
Thèse d'état, Nancy (1975).
- (18) G. GUILLAUMET
Thèse d'état, Nancy (1972).
- (19) M. C. CARRE, A. YOULASSANI et P. CAUBERE
J. Med. Chem., **27**, 792 (1984).
- (20) (a) P. CAUBERE, G. GUILLAUMET et M. S. MOURAD
Tet. Lett., 4673 (1971).
(b) P. CAUBERE, M. S. MOURAD et G. GUILLAUMET
Tet. Lett., **29**, 1851 (1973).
- (21) V. T. YUPRAPHAT, H. J. RIMEK et F. ZYMALKOWSKI
Liebigs. Ann. Chem., 738, 79 (1970).
- (22) (a) M. K. MEILAHN, C. N. STAYHAM, J. L. Mc MANAMAN, M. E. MUNK
J. Org. Chem., **40**, 3551 (1975).
(b) S. N. VINOGRADOV, R. H. LINELL
Hydrogen Bonding, Nostrand-Reinold, New york (1971).
- (23) M. KARPLUS
J. Am. Chem. Soc., **85**, 2870 (1963).
- (24) G. STORK, R. W. JACOBSON, R. LEVITZ
Tet. Lett., 771 (1971).
- (25) J. E. BÄCKVALL et E. E. BJÖRKMAN
J. Org. Chem., **45**, 2893 (1980).
- (26) A. YOULASSANI
Thèse de 3ème cycle, Nancy (1984).
- (27) A. ZOUAOUI
Thèse d'Université, Nancy (en cours)

- (28) M. AVRAMOFF
Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., **16**, 200 (1981).
- (29) R. VANDERESSE, J. J. BRUNET et P. CAUBERE
J. Org. Chem., **46**, 1270 (1981).
- (30) M. C. CARRE, A. A. AATIF, P. GEOFFROY et P. CAUBERE
Synt. Comm., **19**, 2533 (1989).
- (31) Professeur à la Faculté de Médecine, Paris Ouest.
- (32) J. A. HYATT
J. Org. Chem., **48**, 129 (1983).
- (33) J. H. BABLER et K. P. SPINA
Synt. Comm., **14**, 39 (1984)
- (34) R. N. HOFFMAN
Déhydrobenzène and cycloalkynes, Verlag-Chemie, Academic Press,
(1967).
- (35) M. C. CARRE, P. CAUBERE, G. TROCKLE et M. JACQUE
Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., **12**, 577 (1977).
- (36) G. TROCKLE, G. CATAU, G. BARBERI, M. JACQUE, M. C. CARRE et
P. CAUBERE
Life Science, **28**, 23 (1981).
- (37) M. P. CAVA et K. MUTH
J. Am. Chem. Soc., **82**, 652 (1960).
- (38) Y. ITHAH, I. SHARAK et J. BLUM
J. Org. Chem., **43**, 400 (1978).
- (39) R. DIERCK et K. P. C. VOLLAHRDT
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **25**, 266 (1986).
- (40) B. C. BENIS, G. H. HOVAKEEMIAN, Y. H. LAI, H. MESTDAGH et
K. P. C. VOLLAHRDT
J. Am. Chem. Soc., **107**, 5670 (1985).
- (41) P. P. FU, R. G. HARVEY
Tet. Lett, **34**, 551 (1978).
- (42) R. G. HARVEY, L. AZARDON, J. GRANT, K. URBERG
J. Am. Chem. Soc., **91**, 4535 (1969).
- (43) M. SAKAI, T. KIMURA, T. NAKAOKA, Y. SAKAKIBARA et N. UCHINO
Bull. Chem. Soc. Jpn., **58**, 505 (1985)
- (44) M. K. SHERPHERD
J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 961 (1988)

- (45) D. M. KETCHA
Tet. Lett, **29** , 2151(1988).
- (46) Fieser , Vol II, Wiley, London (1969)
- (47) G. DOUCHERTY, J. R. PILBROW
Int. J. Biochem., Vol. 16, 1179 (1984).
- (48) G. W. GRIBBLE, M. G. SAULNIER, M. P. SIBI, J. A. OBAZA-NUTAISIS
J. Org. Chem., **49** , 4518 (1984).
- (49) Professeur à la Faculté des sciences, Université de Nancy I.
- (50) M. ESSIZ
Thèse d'état, Nancy (1979).
- (51) M. ESSIZ, G. GUILLAUMET, J. J. BRUNET et P. CAUBERE
J. Org. Chem., **45**, 240 (1980)
- (52) M. ESSIZ, G. GUILLAUMET et P. CAUBERE
Tetrahedron, **35**, 1167(1979)
- (53) M. WICKS
Bull. Soc. Chim. Fr., 477 (1975)
- (54) (a) W. STEGLICH et G. HÖFLE
Angew. Chem. Internat. Ed., **8**, 981 (1969) ;
Tet. Lett., 4727 (1970).
(b) G. HÖFLE et W. STEGLICH
Synthesis, 619 (1972).
- (55) E. J. COREY et G. SCHMIDT
Tet. Lett., **5**, 399 (1979).
- (56) E. W. GARBISCH
Org. Chem., **30**, 2109 (1965)
- (57) M. A. UMBREIT, K. B SHARPLESS
J. Am. Chem. Soc., **99** , 5526(1977).
- (58) J. MUZART
Bull. Soc. Chim. Fr., **1**, 65 (1986)
- (59) H. FIROUZABAMI, N. FRANPOOR, F. KIAEEZADEH et J. TOOFAN
Tetrahedron, **42**, 719(1986)
- (60) C. H. DEPUY, M. ISAKS, K. L. EILERS et G. F. MORRIS
J. Org. Chem., **25**, 350 (1964)
- (61) VOGEL'S Text Book of Pratical Organic Chemistry 4th edition,
Longman London and New York

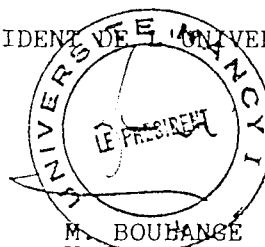
NOM DE L'ETUDIANT : MOUADDIB ABDERRAHIM

NATURE DE LA THESE : DOCTORAT DE 3e CYCLE CHIMIE ET PHYSICO-CHIMIE MOLECULAIRES

VU, APPROUVE ET PERMIS D'IMPRIMER

NANCY, le 21 NOV. 1990 /2395

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DE NANCY I



Les condensations aryniques d'énolates de cyclanones diversement fonctionnalisées sur des dérivés halogénés aromatiques substitués constituent une bonne voie d'accès à différentes familles de produits nouveaux.

L'utilisation des énolates d'aminocétones dans ces réactions a permis la préparation de nouvelles séries d'amino-alcools benzocyclobuténiques et benzocycléniques .

Des transformations du benzocyclobuténol, issu de la condensation d'énolate de la cyclohexanedione-1,4, ont conduit à une cétone tricyclique donnant lieu à une deuxième condensation conduisant ainsi à des nouveaux composés polycycliques.

L'étude entreprise avec des monoacétals de cycloalcènediones-1,4, a mis en évidence une transposition très intéressante ouvrant une nouvelle voie de synthèse de tétralones.

Un certain nombre de structures possèdent une activité pharmacologique.

Mots Clés:

- condensation arynique.
- benzocyclobuténol.
- phénylcétone.
- benzocyclénone.
- monoacétal de dicétone-1,4.
- amino-alcool benzocyclobuténiq.
- amino-alcool benzocyclénique.
- composés polycycliques.
- tétralone.
- propriétés pharmacologiques.