UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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

S/M3 - 77/2
1er ex

THESE

présentée

à l'U.E.R. "SCIENCES EXACTES ET NATURELLES"

de l'UNIVERSITE de METZ

pour obtenir le grade de

DOCTEUR INGENIEUR

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE - METZ

N° inv.	19770045
Cote	S/M3 77/2
Loc	Magasin

par Michel WIERZBICKI

INGENIEUR diplomé

de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de STRASBOURG

VERS LES ANALOGUES SULFURES D'ALCALOIDES INDOLIQUES

SYNTHESES ET REACTIVITE DANS LA SERIE DES THIENO (2,3-b) PYRROLES

UNIVERSITE DE METZ
BIBLIOTHEQUE

Thèse soutenue le 6 octobre 1977

devant la commission d'examen composée de

Président: Monsieur le Professeur R. JACQUIER, Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de MONTPELLIER

Examinateurs: Madame le Professeur D. CAGNIANT (Université de METZ)

Monsieur le Professeur J.J. DELPUECH (Université de NANCY I)

UNIVERSITE DE METZ

Président: Monsieur Pierre FERRARI

U.E.R."SCIENCES EXACTES ET NATURELLES"

Directeur: Monsieur Georges RHIN

PROFESSEURS

M. LONCHAMP Jean-Pierre	T.T.P. Physique
M. BARO Raymond	T. Physique
Mme CAGNIANT Denise	T.T.P. Chimie
M. LERAY Joseph	P.S.C. Physique
M. BLOCH Jean-Michel	T. Chimie
M. KLEIM Roland	P.S.C. Physique
M. CHARLIER Alphonse	P.S.C. Physique
M. TAVARD Claude	P.S.C. Physique
M. WENDLING Edgar	P.S.C. Chimie
M. BAUDELET Bernard	P.S.C. Physique

MAITRES DE CONFERENCES

M. CERTIER Michel	Physique
M. WEBER Jean Daniel	Mécanique
M. CARABATOS Constantin	Physique
M. FALLER Pierre	Chimie
M. RHIN Georges	Mathématiques
Mme SEC Antoinette	Mathématiques
M. DAX Jean Pierre	Mathématiques
M. SCHMITT Bruno	Mathématiques
M. PLUVINAGE Guy	Physique
M. HEIZMANN Jean Julien	Physique
M. ROUX André	Mathématiques

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de METZ, sous la direction de Madame D. CAGNIANT, Professeur, et de Monsieur P. CAGNIANT, Maître de recherches au C.N.R.S.

Qu'il me soit permis de les remercier pour leur aide, leurs conseils, et pour l'intérêt qu'ils n'ont cessé de manifester au cours de ces quatre années.

A ces remerciements, j'associe mon collègue et ami, le Docteur G. KIRSCH, qui, par ses connaissances et son enthousiasme dans le travail, a été pour moi du plus grand secours.

J'exprime ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur R. JACQUIER, de l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc, pour l'honneur qu'il me fait de bien vouloir accepter la présidence de ce jury.

Je remercie également Monsieur le Professeur J.J. DELPUECH, de l'Université de NANCY I, qui a accepté de juger ce travail, et grâce à qui nous avons pu largement compléter nos résultats, puisqu'il a bien voulu mettre à notre disposition les installations de son laboratoire.

Je remercie le Docteur NICOLE, de l'Université de NANCY I, qui a bien voulu me piloter dans ces installations et m'assister dans l'exploitation de nos résultats. Je le charge de transmettre mes remerciements à ses collègues de NANCY, pour m'avoir accueilli avec sympathie, et permis ainsi de travailler dans la meilleure ambiance possible.

Je remercie Monsieur le Professeur BLOCH, pour avoir mis à notre disposition ses installations de spectrographie infrarouge, dont nous avons largement usé pour mener à bien cette étude.

Enfin mes plus vifs remerciements vont à mes camarades chercheurs et techniciens, qui ont su accepter sans broncher mes moments de dépression et manifestations d'humeur.

Je remercie la Société SORBA, filiale française de la SCHERING PLOUGH, pour l'aide financière dont j'ai bénéficié au cours de ces trois dernières années.

Je remercie également le Docteur J. TROUILLET pour l'intérêt qu'il a manifesté à l'égard de mes travaux, et grâce à l'intervention de qui, j'ai pu bénéficier d'une Bourse du LYON'S CLUB. Que tous les LYONS du District 103 -Est trouvent ici l'expression sincère de ma gratitude.

A mes parents

A ma grande tante, chez qui
j'ai bien souvent trouvé le réconfort,
et dont le bon sens et la sagesse ont
été pour moi la meilleure des écoles.

Et pourtant elle tourne

GALILEE

AVANT-PROPOS

L'histoire de l'ergot de seigle commence en Lorraine, ainsi qu'en témoigne le chroniqueur SIGEBERT de GEMBLOUX, écolâtre de Saint-Vincent de METZ [1].

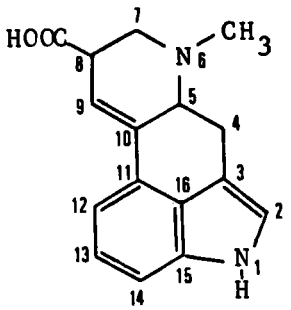
"Année de grandes épidémies que cet an de grâce 1089, surtout dans la partie occidentale de la Lorraine où l'on vit beaucoup d'égrotants, les entrailles dévorées par l'ardeur du Feu sacré, avec des membres ravagés, noircissant comme du charbon, qui, ou bien mouraient misérablement, ou bien conservaient la vie en voyant leurs pieds ou leurs mains grangrenés se séparer du reste du corps. Mais beaucoup souffraient d'une contraction des membres qui les déformait".

Il faudra attendre sept siècles encore avant d'identifier l'agent responsable de ce fléau redouté : l'ergot de seigle.

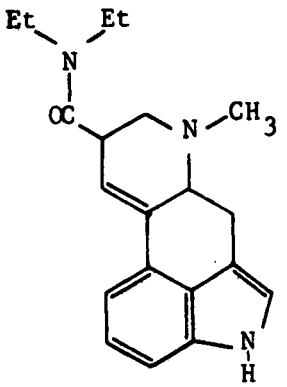
Si les manifestations physiologiques de l'ergot sont connues depuis le moyen-âge, il faut attendre la fin du XVIe siècle pour voir apparaître *son utilisation thérapeutique* ; ainsi des préparations dérivant de l'ergot étaient utilisées afin d'accélérer les accouchements, mettant ainsi à profit leur effet vasoconstricteur. Au XIXe siècle, il était couramment prescrit comme remède, mais son emploi désordonné masquait bien souvent ses effets bénéfiques par des crises de convulsions ou des hallucinations visuelles. Il fut encore la cause de nombreuses épidémies jusqu'au XXe siècle.

Depuis une soixantaine d'années, grâce au développement des techniques analytiques, les recherches se sont intensifiées et ont conduit à l'isolement puis à l'identification d'un certain nombre de composés produits par l'ergot. Les alcaloïdes cristallisés tirés de ce champignon constituent une famille extrêmement homogène puisque tous dérivent d'un même acide : *l'acide lysergique I* (ou de son épimère sur le carbone -8, l'acide isolysergique).

Enfin depuis quelques dizaines d'années, on a réalisé la *synthèse de dérivés de l'acide lysergique*, dont le plus connu est certainement le diéthyle amide II, plus tristement célèbre sous le nom de L.S.D.25, et dont HOFMANN, qui en fit la synthèse en 1938[2], testa sur lui-même les effets. En 1954, WOODWARD réalisa la *synthèse totale des acides lysergique et isolysergique*[3,4] et l'on peut dire que la chimie de ces composés et de leurs homologues prit là son véritable essor.



I



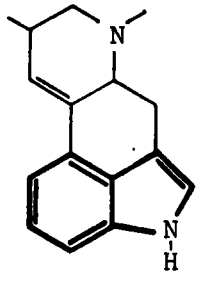
II

INTRODUCTION

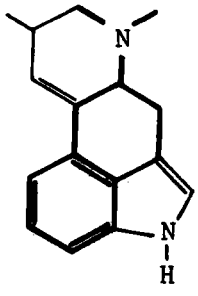
Notre travail s'inscrit dans le cadre de la *pharmacomodulation*, notre propos ultime étant d'accéder aux analogues sulfurés de l'acide lysergique et de ses dérivés.

On sait, d'après les premiers travaux réalisés sur l'hydrogénation des alcaloïdes de l'ergot[5-8], que l'amélioration de leurs propriétés thérapeutiques passe nécessairement par la modification de leur structure chimique (voir par exemple l'usage actuel de la dihydroergotamine).

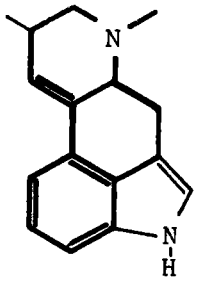
On a interprété de différentes façons l'activité des alcaloïdes de l'ergot ; certains l'attribuent au squelette indolique III[9,10], d'autres au squelette tétrahydro-1,2,3,4 amino-2 naphtoïque IV[11], d'autres encore à un squelette hexahydrobenzoquinoléïnique V[12,13].



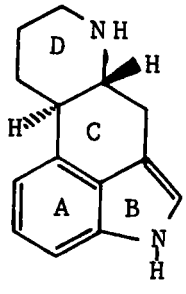
III



IV



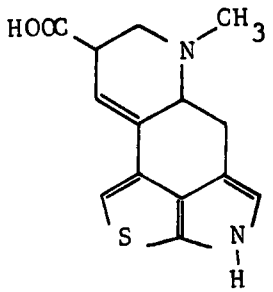
V



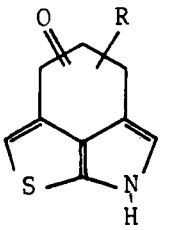
VI ergoline

CAMPAIGNE a rassemblé sous forme de publication[14] l'ensemble des travaux antérieurs à 1971, portant sur les diverses tentatives de synthèses d'analogues structuraux des produits de l'ergot. En fait, l'activité des divers composés obtenus n'a bien souvent plus aucun rapport avec celle des produits dont ils se veulent les isologues. Il a été finalement établi que l'ensemble du *système ergolinique* est nécessaire pour avoir une activité significative[15] et que les modifications apportées à l'un ou l'autre des cycles (ouverture en particulier) déplacent considérablement le domaine d'action des produits testés.

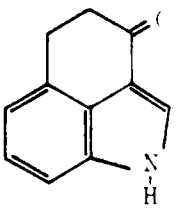
CAMPAIGNE, le premier, essaya sans succès de préparer en 1971 une molécule tétracyclique dans laquelle le cycle pyrrolique B serait remplacé par son *isologue* le thiophène[16]. Pour notre part, nous avons également envisagé la synthèse d'un analogue thiophénique de l'acide lysergique, mais *en substituant le cycle thiophénique au noyau benzénique* de façon à conserver à la molécule obtenue VII un caractère analogue au caractère indolique. Nous avons projeté dans ce but la synthèse de cétones tricycliques de type VIII. Ces synthons sont en fait les analogues thiophéniques de la cétone IX à partir de laquelle WOODWARD a réalisé avec succès la synthèse de l'acide lysergique.



VII



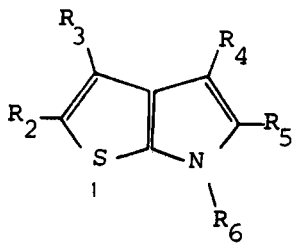
VIII



IX

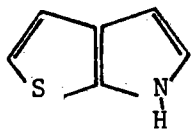
Un thiéno[2,3-b]pyrrole convenablement substitué apparaissait comme la matière première permettant l'accès aux cétones VIII. Ceci nécessitait donc une étude préliminaire de l'élaboration et de la réactivité du noyau thiéno[2,3-b]pyrrolique, système hétérocyclique encore peu connu à la date où nous entreprenions ces recherches. Nous étions par ailleurs

encouragés dans cette voie par l'intérêt croissant suscité par les thiéno [2,3-b] pyrroles en tant que tels. Bon nombre de travaux publiés à ce jour font état d'un parallélisme entre l'activité biologique et l'analogie de structure des composés indoliques et thiéno [2,3-b] pyrroliques X [17-27].



X

HISTORIQUE DES THIENO/ 2,3,b / PYRROLES



Le thiéno/ 2,3-b / pyrrole *non substitué* est de synthèse récente[28]. Il est obtenu par saponification, suivie de décarboxylation, de l'éthoxycarbonyl-5 thiéno/ 2,3-b / pyrrole. Celui-ci résulte, soit de l'action de l'azido-acétate d'éthyle sur le formyl-3 thiophène[24] (schéma 1), soit de l'action de l'oxalate d'éthyle sur le nitro-2 méthyl-3 thiophène[25] (schéma 2).

Schéma 1

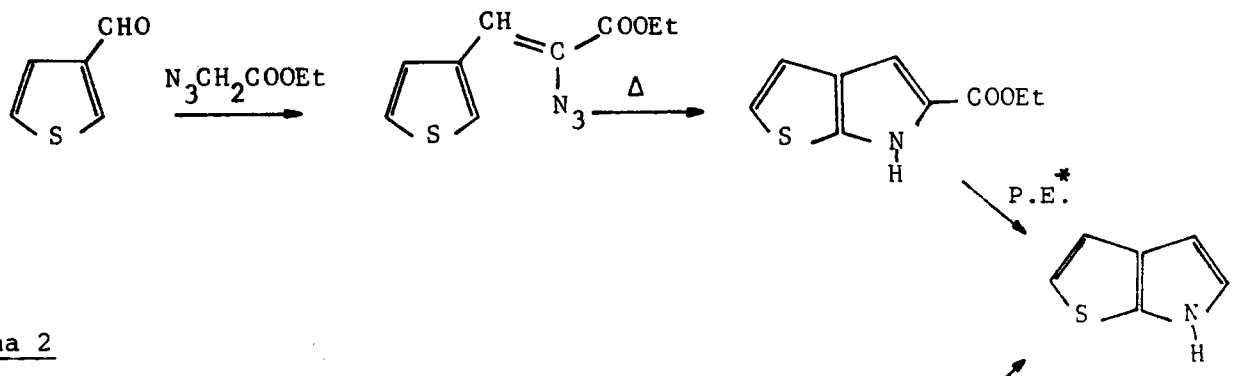
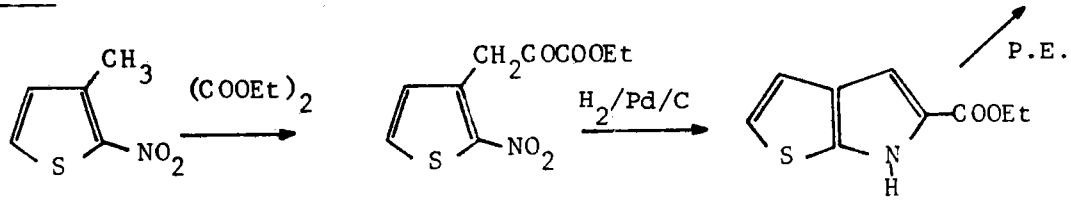


Schéma 2



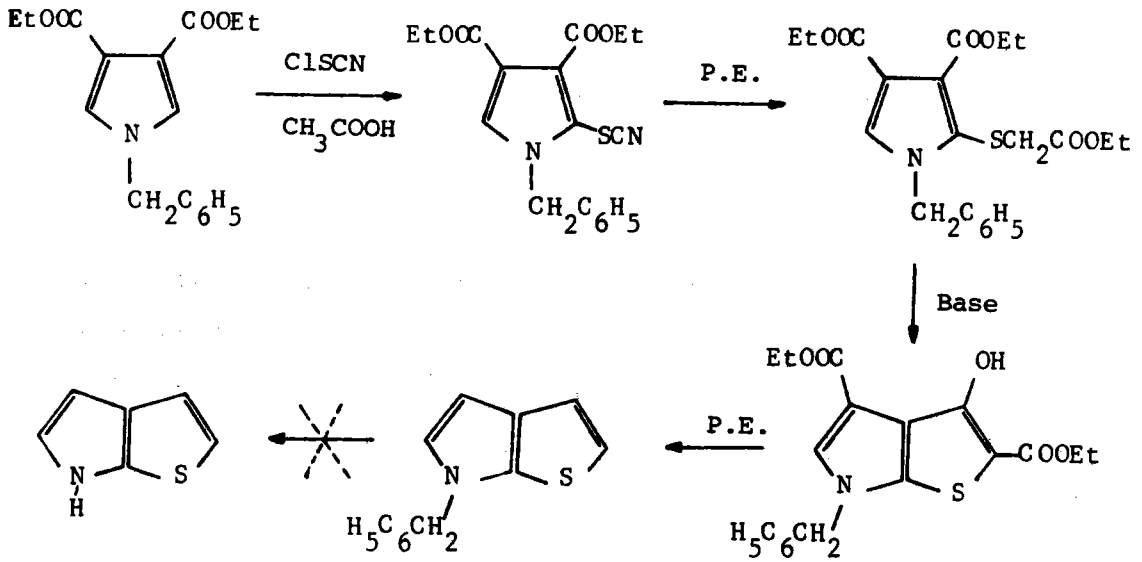
D'autres composés thiéno/ 2,3-b / pyrroliques ont été obtenus par des voies très diverses:

*P.E.: Plusieurs étapes

1) A partir du cycle pyrrolique

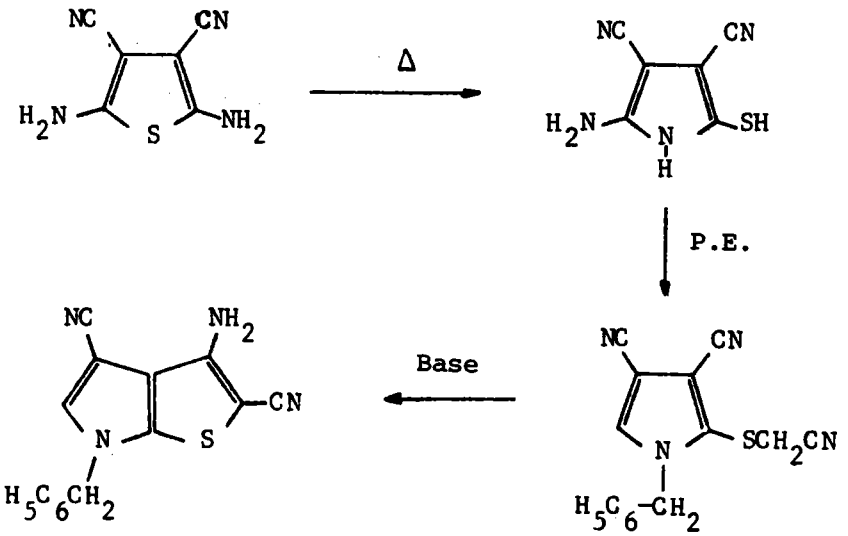
Le N-benzyl thiéno/2,3-b/pyrrole est atteint par thiocyanation d'un N-benzyl pyrrole, suivie d'un allongement de chaîne et d'une cyclisation[18] (schéma 3). Le composé final n'a pu être débenzylé.

Schéma 3



Des composés voisins sont synthétisés à partir de l'amino-5 dicyano-3,4 mercapto-2 pyrrole[17] (schéma 4), lui-même résultant de la transposition du diamino-2,5 dicyano-3,4 thiophène.

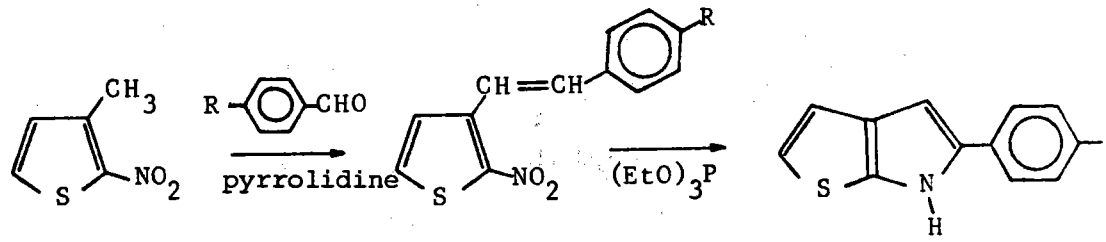
Schéma 4



2) A partir de nitro-2 thiophènes substitués

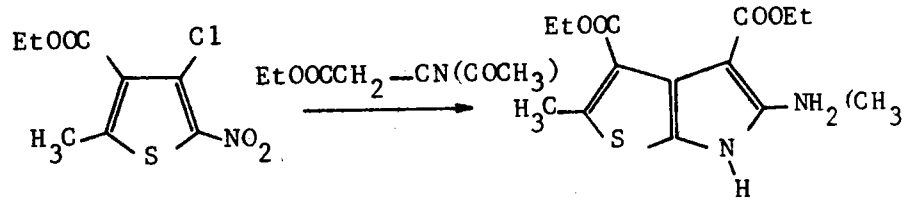
Le nitro-2 méthyl-3 thiophène conduit à des composés thiéno/2,3-b/ pyrroliques par condensation avec un aldéhyde aromatique[21] (schéma 5), ou avec l'oxalate d'éthyle, puis cyclisation[25] (schéma 2).

Schéma 5



Le nitro-2 chloro-3 éthoxycarbonyl-4 méthyl-5 thiophène conduit, avec le cyanoacétate d'éthyle (ou l'acétylacétate d'éthyle), à un diéthoxycarbonyl-3,4 thiéno/2,3-b/pyrrole aminé en -2 (ou méthylé en -2)[29] (schéma 6).

Schéma 6



3) A partir d'amino-2 thiophènes substitués

Outre deux composés très particuliers obtenus à partir d'amino-2 thiophènes non substitués en -3, (schéma 7)[30] et (schéma 8)[31], nous citerons pour terminer la synthèse due à CROCHET et coll.[26].

Schéma 7

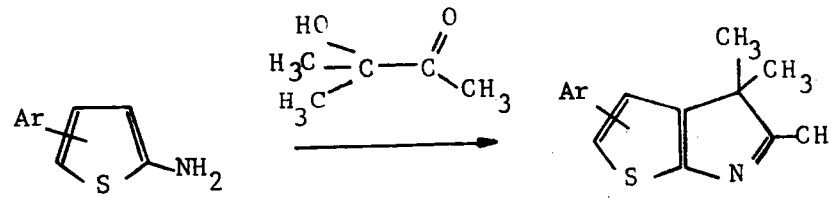
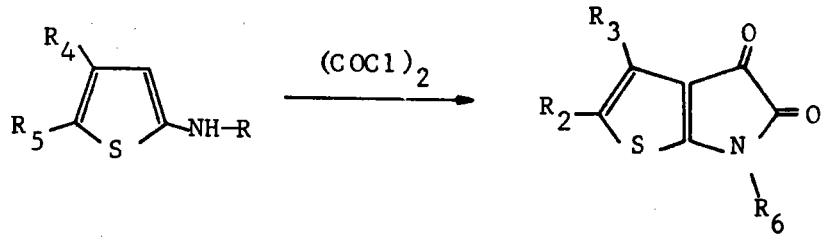
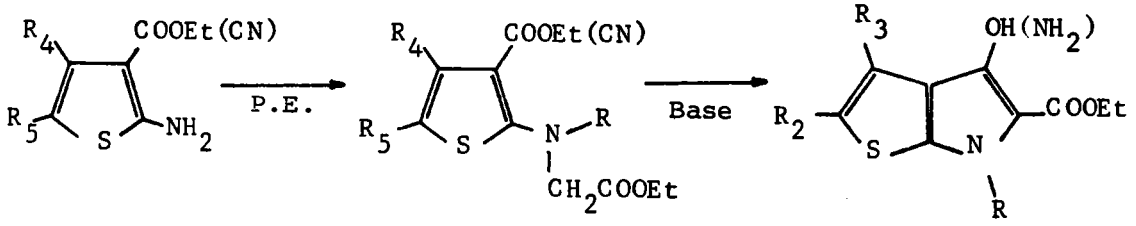


Schéma 8



A partir d'amino-2 éthoxycarbonyl-3 ou cyano-3 thiophènes diversement substitués en -4 et -5 par des radicaux alcoyles, les auteurs[26] ont élaboré un mode opératoire permettant l'accès aux thiéno[2,3-b]pyrroles correspondants.

Schéma 9



Nous aurons l'occasion de faire référence à ce travail, paru simultanément à notre première publication[32] et qui fait appel à un processus voisin de celui que nous décrivons dans ce mémoire.

Parmi les différents processus énumérés ci-dessus, nous avons en effet, dès le début de nos recherches, envisagé les amino-2 thiophènes comme point de départ de nos synthèses (schémas 10 et 11). Ainsi que nous l'exposons ci-après, cette voie offre la meilleure possibilité d'accès aux thiéno[2,3-b] pyrroles, fonctionnalisés en -3 et -4 par des groupements de réactivité suffisamment sélective et ceci avec le minimum de complexité dans la mise en oeuvre.

Schéma 10

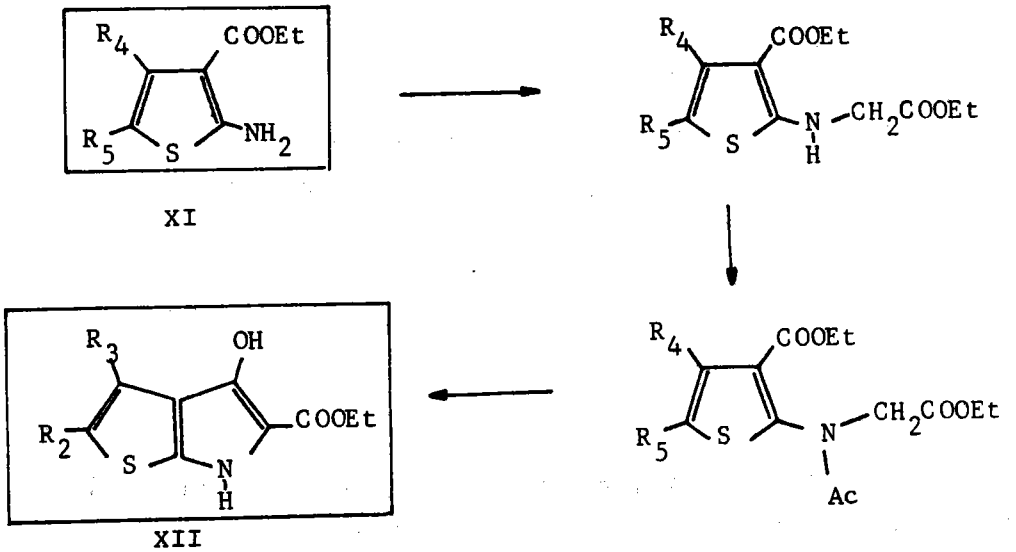
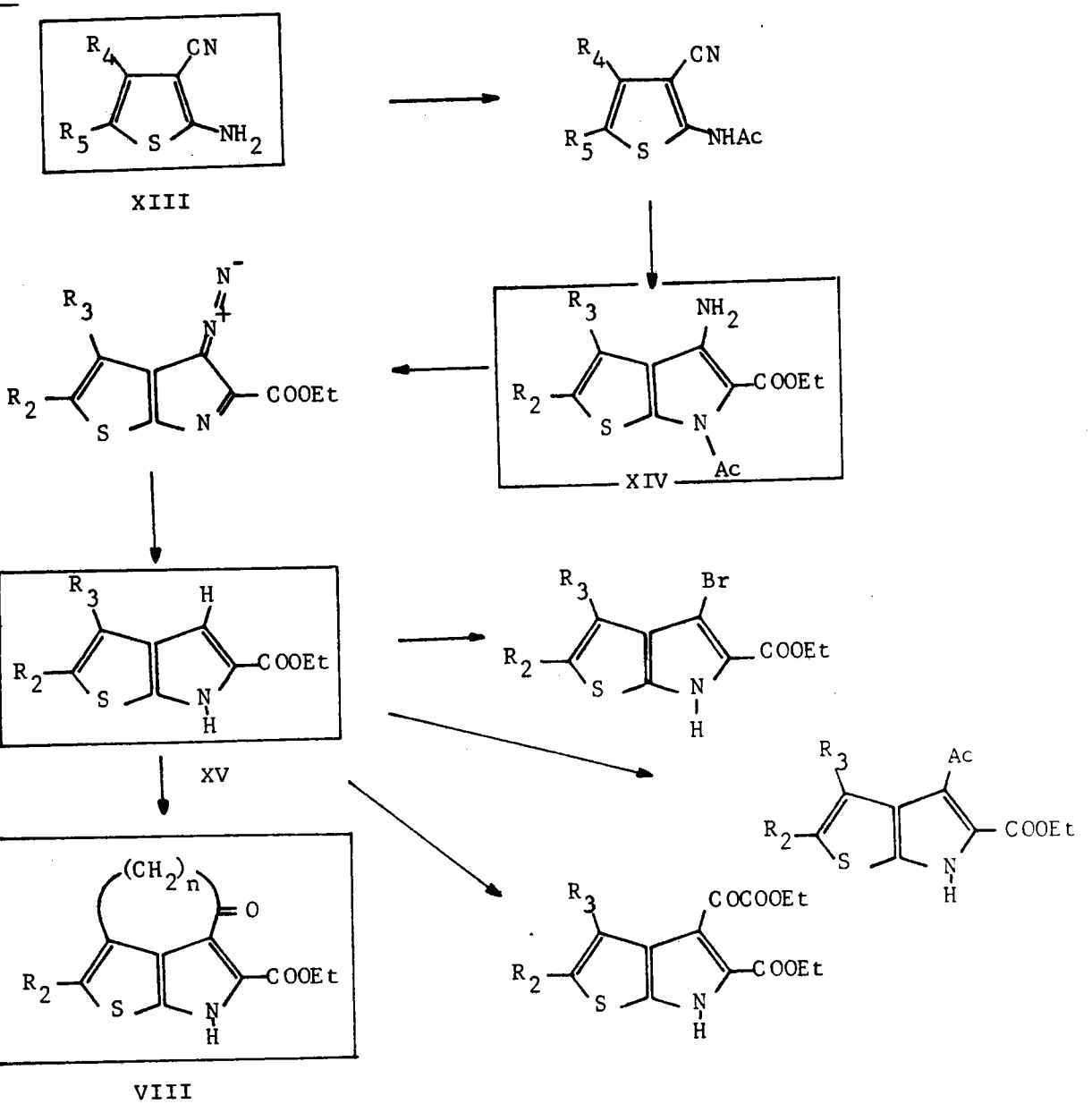


Schéma 11



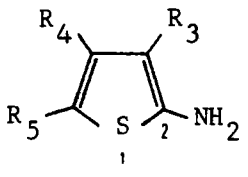
Nous étudions ainsi successivement la préparation et la réactivité :

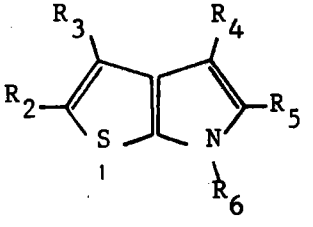
- *des amino-2 thiophènes substitués XI et XIII*
- *des éthoxycarbonyl-5 hydroxy-4 thiéno[2,3-b]pyrroles XII*
- *des amino-4 éthoxycarbonyl-5 thiéno[2,3-b]pyrroles XIV*
- *des thiéno[2,3-b]pyrroles trisubstitués en -2,3,5 XV.*

C'est à partir de ces derniers composés que nous avons envisagé l'accès aux cétones de type VIII. Nous évoquerons dans la dernière partie les diverses tentatives effectuées et les difficultés rencontrées lors de l'élaboration du cycle C.

Remarque concernant la numérotation des thiéno[2,3-b]pyrroles.

Conformément aux règles de nomenclature, la numérotation des composés de type XII, XIV, et XV se fait à partir de l'atome de soufre.





On désigne par R_2 et R_3 les substituants portés par les positions -2 et -3 des thiéno[2,3-b]pyrroles, ces mêmes groupements portés par les aminothiophènes précurseurs sont désignés au contraire par R_4 et R_5.

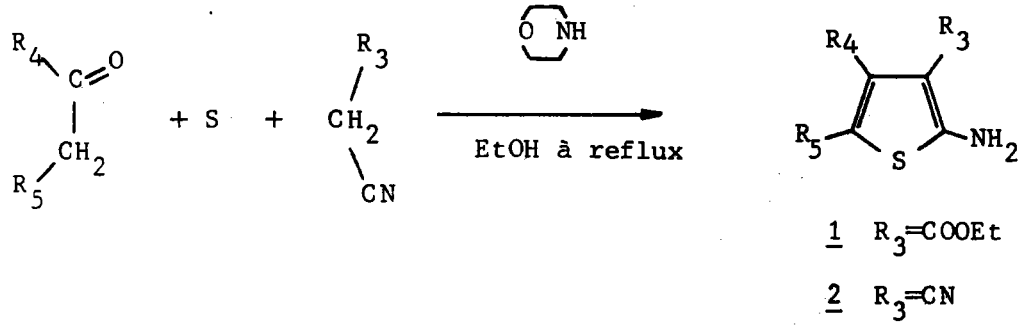
I AMINO-2 THIOPHENES DE GEWALD

1) REACTION DE GEWALD

Au cours des quinze dernières années, K. GEWALD a mis au point et exploité une excellente méthode de synthèse *d'amino-2 thiophènes substitués* (33-3

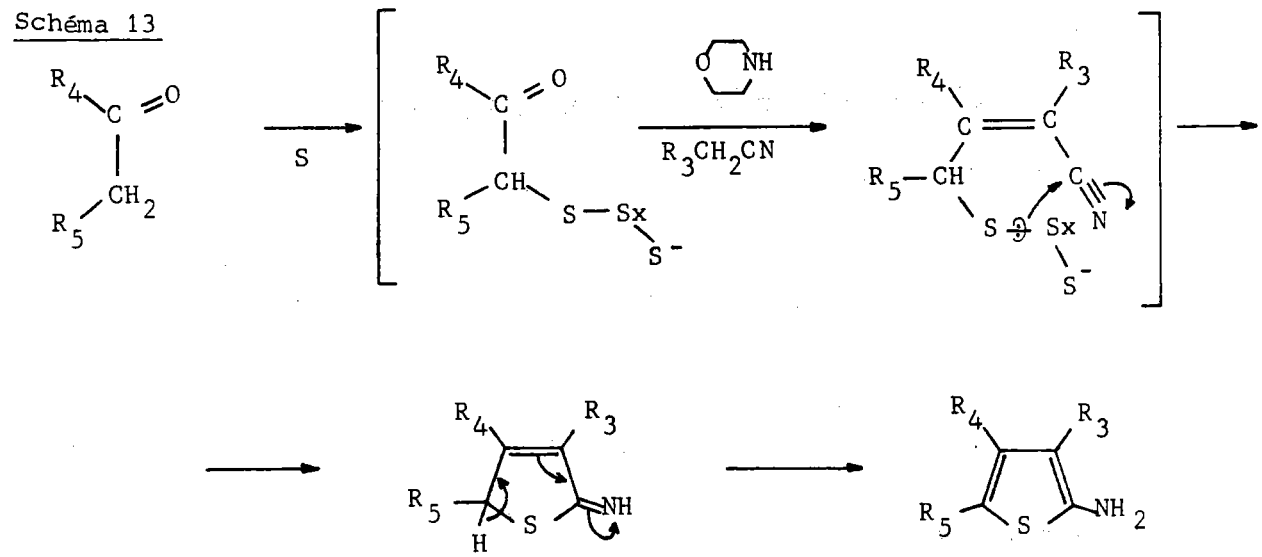
Sous l'action d'une base (amine secondaire non aromatique telle la morpholine) un composé contenant un méthylène réactif réagit sur une cétone en présence de soufre, pour donner, *en une seule étape,* un amino-2 thiophène substitué. C'est une réaction très générale (schéma 12).

Schéma 12



D'après ROY[37], dans un premier temps, le soufre se fixerait sur le composé carbonylé sous forme d'une chaîne linéaire de type S λ ; puis il y aurait condensation avec le méthylène réactif suivie de cyclisation (schéma 13).

Schéma 13



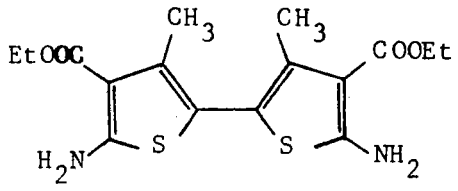
Par le choix de la cétone et du nitrile de départ, cette méthode paraît à priori tout à fait adaptée à la synthèse des thiéno[2,3-b]pyrroles porteurs de substituants aptes à l'élaboration du cycle péricondensé C.

Nous avons appliqué cette réaction à diverses cétones en utilisant soit le cyanoacétate d'éthyle, soit le nitrile malonique, pour obtenir les amino-2 thiophènes du tableau 1 dont certains sont déjà connus. Pour la première fois, ont été synthétisés des composés porteurs en position -4 d'une chaîne réactive de longueur variable :

1h et 2h	R_4 =	$-(CH_2)_3-COOEt$
1i et 2i	R_4 =	$-(CH_2)_2-COOEt$
1j et 2j	R_4 =	$-CH_2-COOEt$

Cas particulier du composé 1e

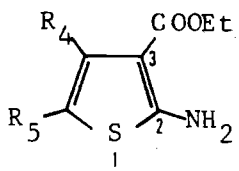
Ce composé obtenu à partir de l'acétonylacétone, a une structure parfaitement symétrique et le substituant R_5 a un effet électronique rigoureusement nul. Nous verrons dans un prochain paragraphe, l'importance de cette observation.



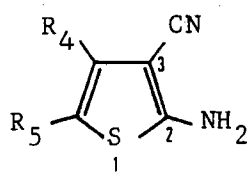
1e

Tableau 1

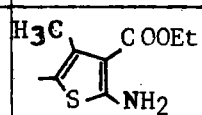
Amino-2 thiophènes



1



2

n°	R_3	R_4	R_5	Référence
1a	COOEt	$-(CH_2)_4-$		(34)
2a	CN	$-(CH_2)_4-$		(34)
1b	COOEt	CH_3	CH_3	(34)
2b	CN	CH_3	CH_3	(35)
1c	COOEt	CH_3	C_6H_5	(35)
2c	CN	CH_3	C_6H_5	cette étude
1d	COOEt	CH_3	H	(36)
2d	CN	CH_3	H	(33)
1e	COOEt	CH_3		cette étude
2f	CN	CH_2COOEt	CH_2COOEt	cette étude
1g	COOEt	CH_3	COOEt	(35)
2g	CN	CH_3	COOEt	cette étude
1h	COOEt	$(CH_2)_3COOEt$	COOEt	cette étude
2h	CN	$(CH_2)_3COOEt$	COOEt	cette étude
1i	COOEt	$(CH_2)_2COOEt$	COOEt	cette étude
2i	CN	$(CH_2)_2COOEt$	COOEt	cette étude
1j	COOEt	CH_2COOEt	COOEt	cette étude
2j	CN	CH_2COOEt	COOEt	cette étude
1k	COOEt	CH_3	$COCH_3$	cette étude

2) *STABILITE DES AMINO-2 THIOPHENES*

A) Cas de l'amino-2 thiophène non substitué

L'amino-2 thiophène obtenu la première fois par hydrolyse de son complexe hexachlorostannique[38] est bien connu pour son instabilité[38-40]. On peut toutefois l'acétyler ou l'engager dans certaines réactions à condition de le libérer in situ[41-43].

B) Influence du groupement R_3 (COOEt, CN)

Par contre, *la présence en -3 de groupements chélatants stabilise les amino-2 thiophènes correspondants.* C'est le cas des amino-2 thiophènes obtenus par la méthode de GEWALD (R_3=COOEt, CN), qui sont stabilisés à la fois par délocalisation et chélation. La charge portée par l'atome d'azote dans la forme délocalisée augmente l'acidité des protons de la fonction aminée, la liaison hydrogène avec le groupement en -3 s'en trouve renforcée. La chélation,intramoléculaire quand R_3=COOEt (schéma 14), devient obligatoirement intermoléculaire quand R_3=CN (schéma 15, cas du dimère).

Schéma 14

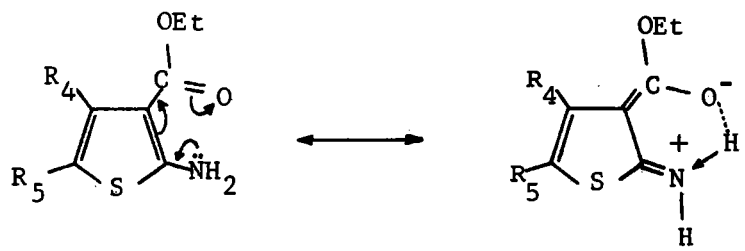
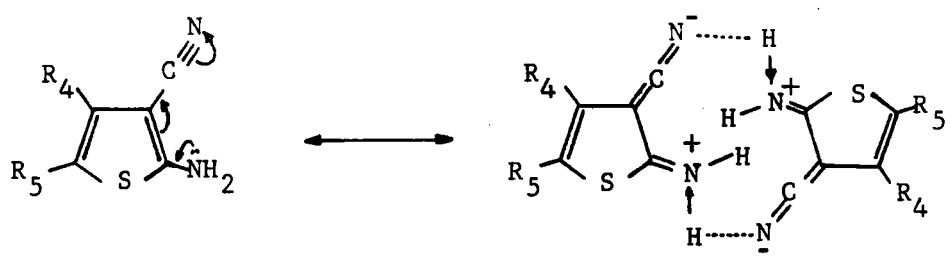


Schéma 15



Quand R_3=COOEt, le groupement NH_2 donne en infrarouge, deux bandes correspondant à une vibration en phase, et une vibration hors de phase, de la liaison N-H (environ 3300 et 3400 cm^{-1}) (Planche 1). Ces bandes sont caractéristiques des amines primaires.

Quand R_3=CN, on observe un système plus complexe composé en général de trois ou quatre bandes (Planche 2). Ce système est attribué à l'existence de liaisons H intermoléculaires[44].

Planche 1: Spectre IR du composé 1j

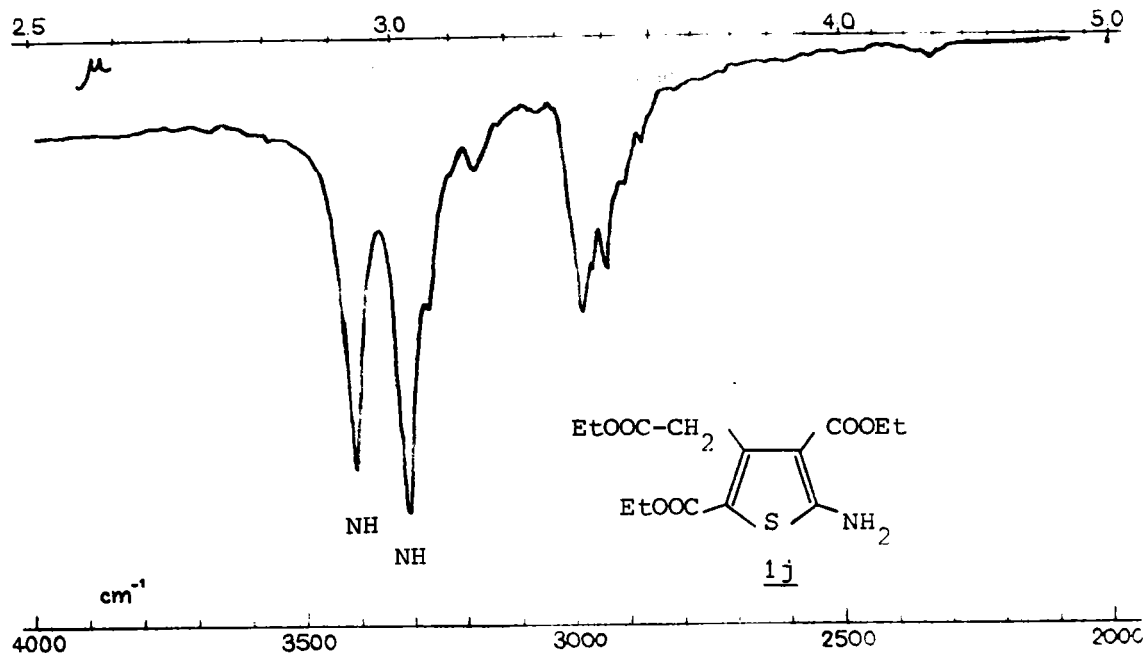
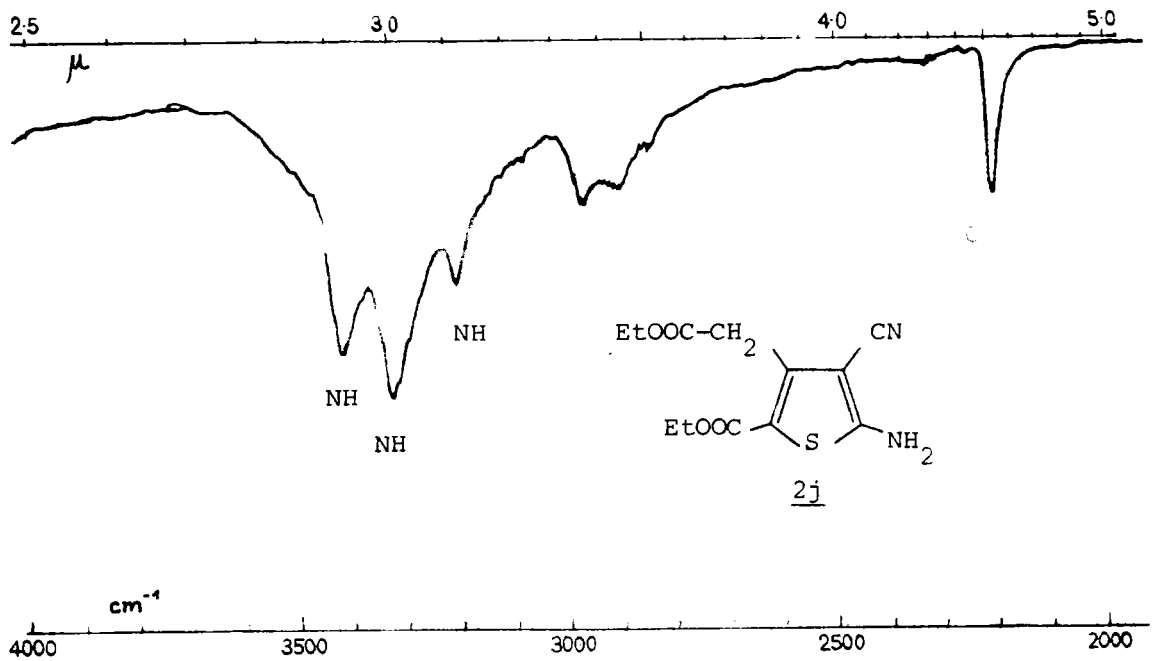


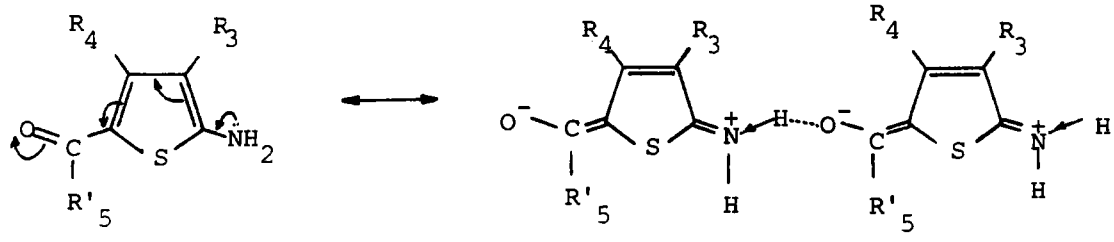
Planche 2: Spectre IR du composé 2j



C) Influence du groupement R_5

Quand le groupement R_5 n'est pas électroattracteur, la délocalisation du doublet de l'azote n'affecte que le noyau thiophénique et le groupement R_3. *Si le groupement R_5 est électroattracteur,* cette délocalisation peut se poursuivre et augmenter le caractère déjà acide des protons de la fonction aminée. La liaison H entre le groupement NH_2 et le substituant R_5 est alors nécessairement intermoléculaire, comme l'indique le schéma 16.

Schéma 16



D) Etude de la chélation par spectrographie RMN

La chélation a donc une incidence importante sur l'acidité des protons du groupement $-NH_2$. D'autre part, la chélation doit être,d'une façon générale, influencée par la concentration et nous venons de signaler le rôle des effets électroniques des substituants R_3 et R_5 (voir ci-dessus). Nous avons envisagé d'apprécier l'influence de ces différents facteurs sur la chélation *en étudiant la variation des déplacements chimiques (δ ppm) en RMN des protons aminés en fonction de la concentration et selon la nature des substituants.*

Nous avons retenu, à cet effet, quatre composés 1a, 2a, 1j, 2j, qui permettent d'étudier pour un substituant chélatant en -3 donné (1a, 1j : COOEt, chélation inter ou intramoléculaire ; 2a, 2j : CN, chélation uniquement intermoléculaire) l'influence électronique de R_5 (effet + I : 1a,2a ; effet -M : 1j, 2j).

- Les spectres de RMN figurent dans les planches 3 à 6.
- Les courbes δ (NH_2) = f (concentration en mmoles/ml) figurent dans les diagrammes 1 à 4.

a) *Influence de la concentration*

Elle doit favoriser la chélation intermoléculaire et être sans effet sur la chélation intramoléculaire. Nous avons rassemblé, tableau 2, les différents cas de chélation -intra ou intermoléculaire- possibles, selon l'effet électronique des substituants R_3 et R_5 /¯composés 1a, 2a ; 1j, 2j /¯.

L'effet de la concentration, entraînant la prédominance des formes chélatées intermoléculaires, doit se traduire sur les courbes δ (NH_2) = f(C) par une augmentation de la pente selon la progression

1a < 2a < 1j < 2j

L'examen des spectres et des courbes montre clairement que tel est effectivement le cas. L'influence de la concentration est très faible pour 1a (dans lequel la chélation intramoléculaire doit prédominer) et devient très significative pour 2j (dans lequel seule la chélation intermoléculaire peut intervenir).

Types de chélation possibles en fonction de R_3 et R_5

Tableau 2a : R_5 donneur

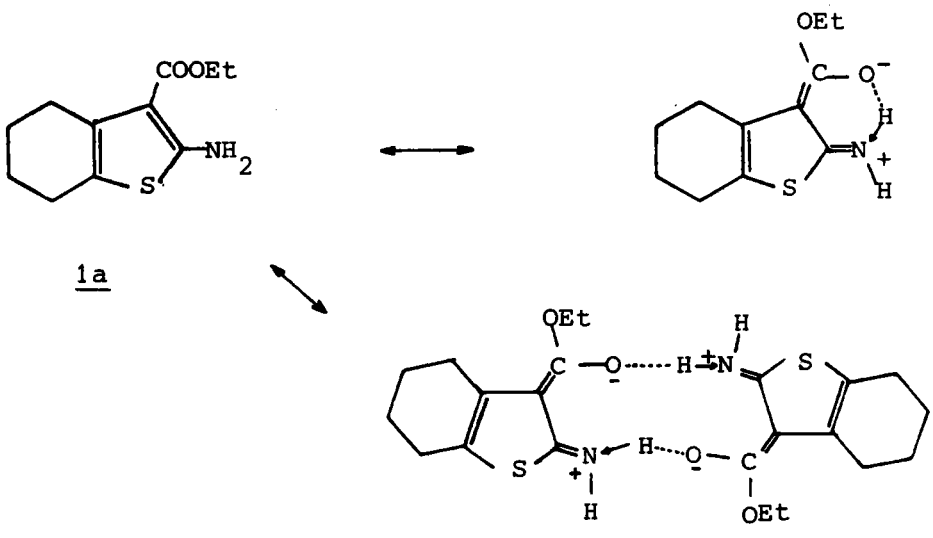
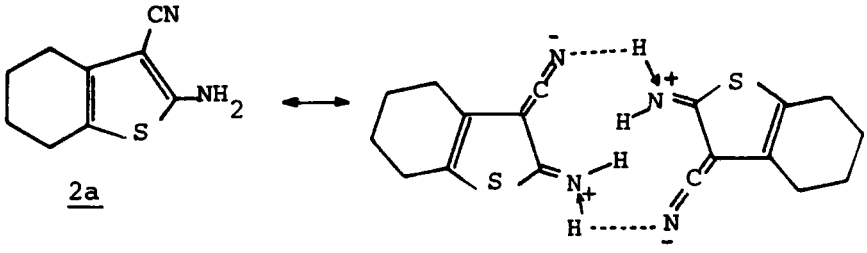
	Chélation :
R_3=COOEt (planche 3) 	intra-moléculaire inter-moléculaire
R_3=CN (planche 4) 	inter-moléculaire

Tableau 2b : R_5 attracteur

	Chélation :
R_3 =COOEt (planche 5)	intra-moléculaire
	inter-moléculaire
	inter-moléculaire
R_3 =CN (planche 6)	inter-moléculaire
	inter-moléculaire

Planche 3

Spectre RMN du composé 1a dans le $CDCl_3$

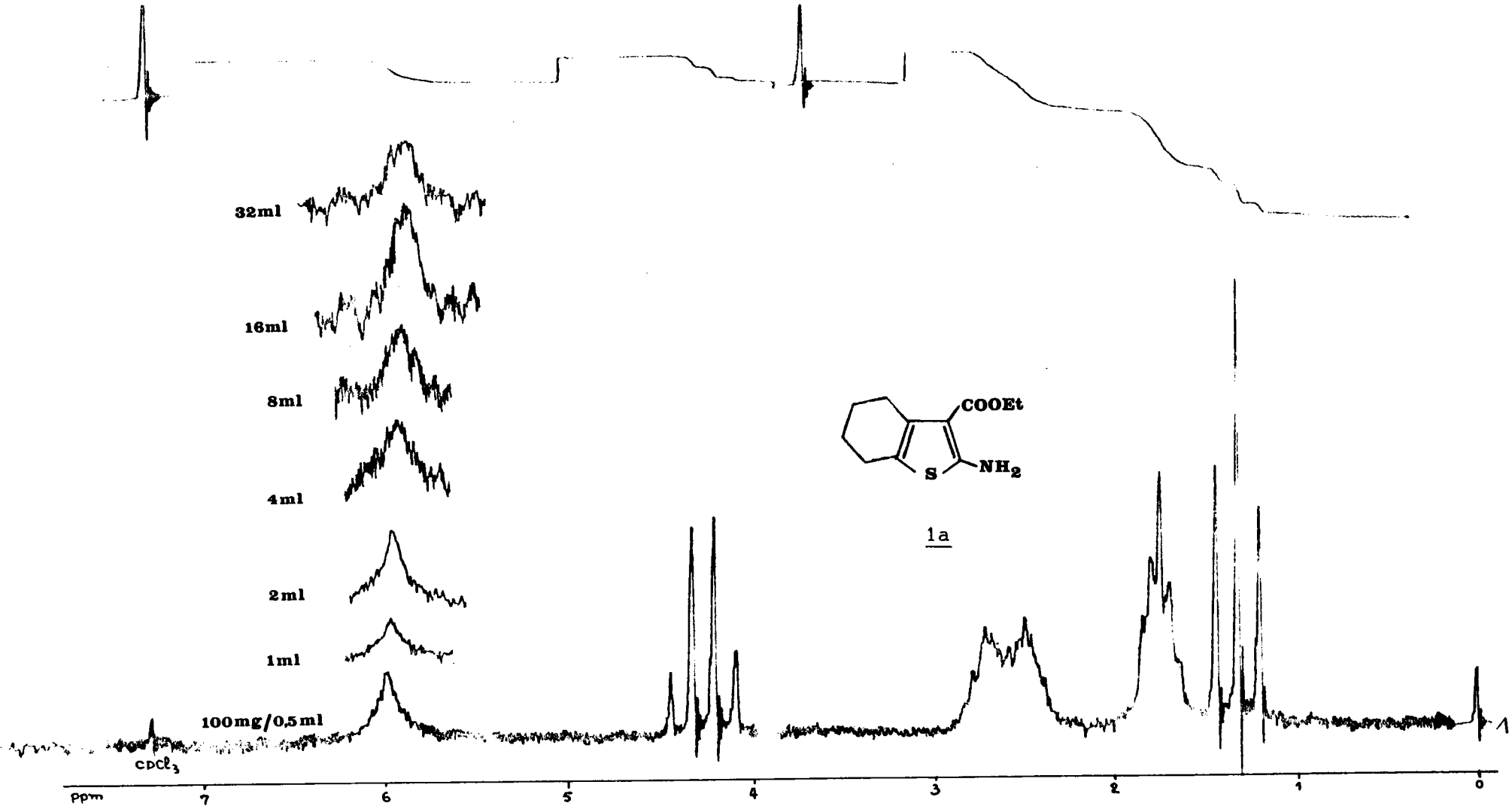


Planche 4

Spectre RMN du composé 2a dans le $CDCl_3$

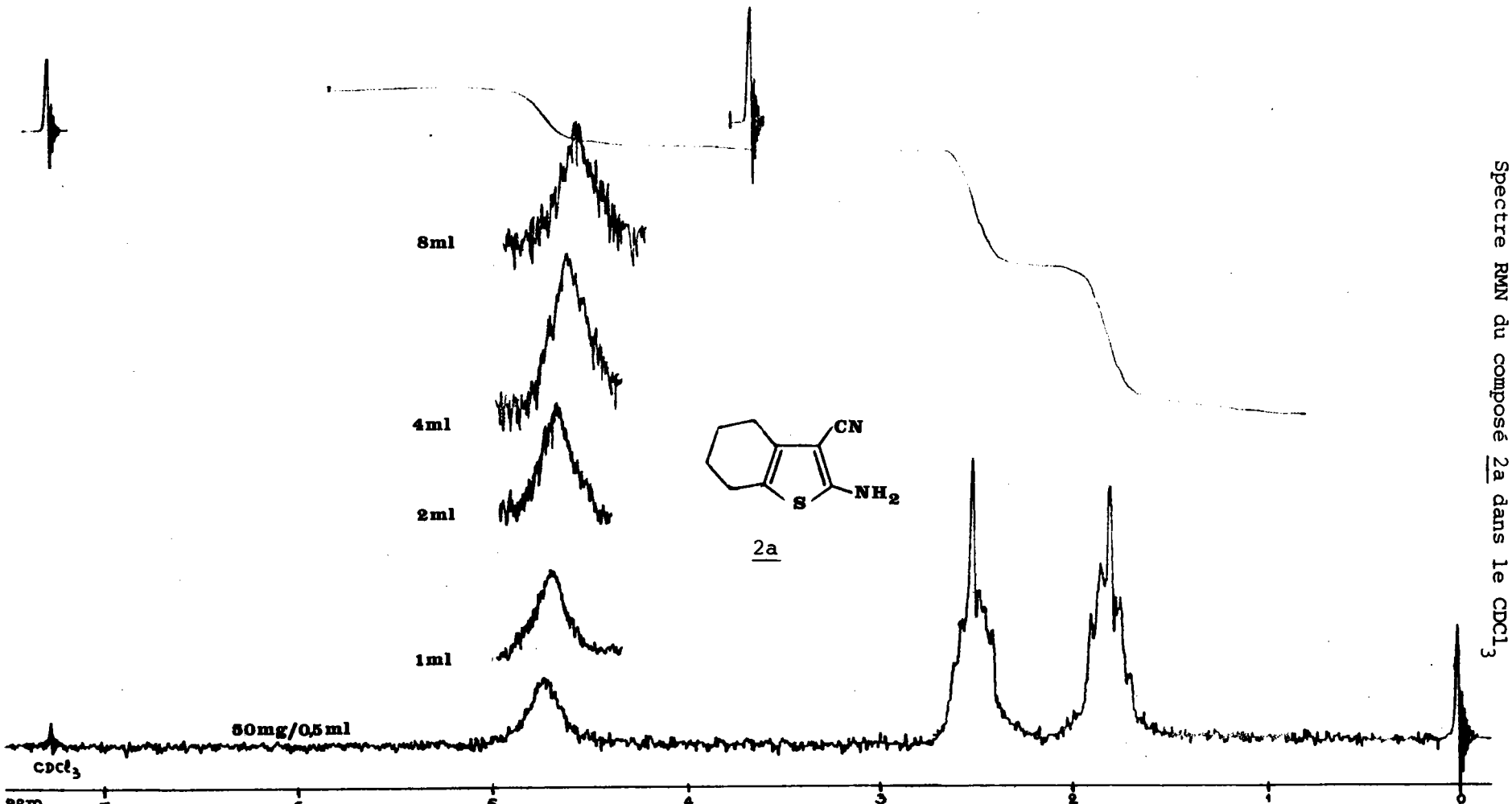
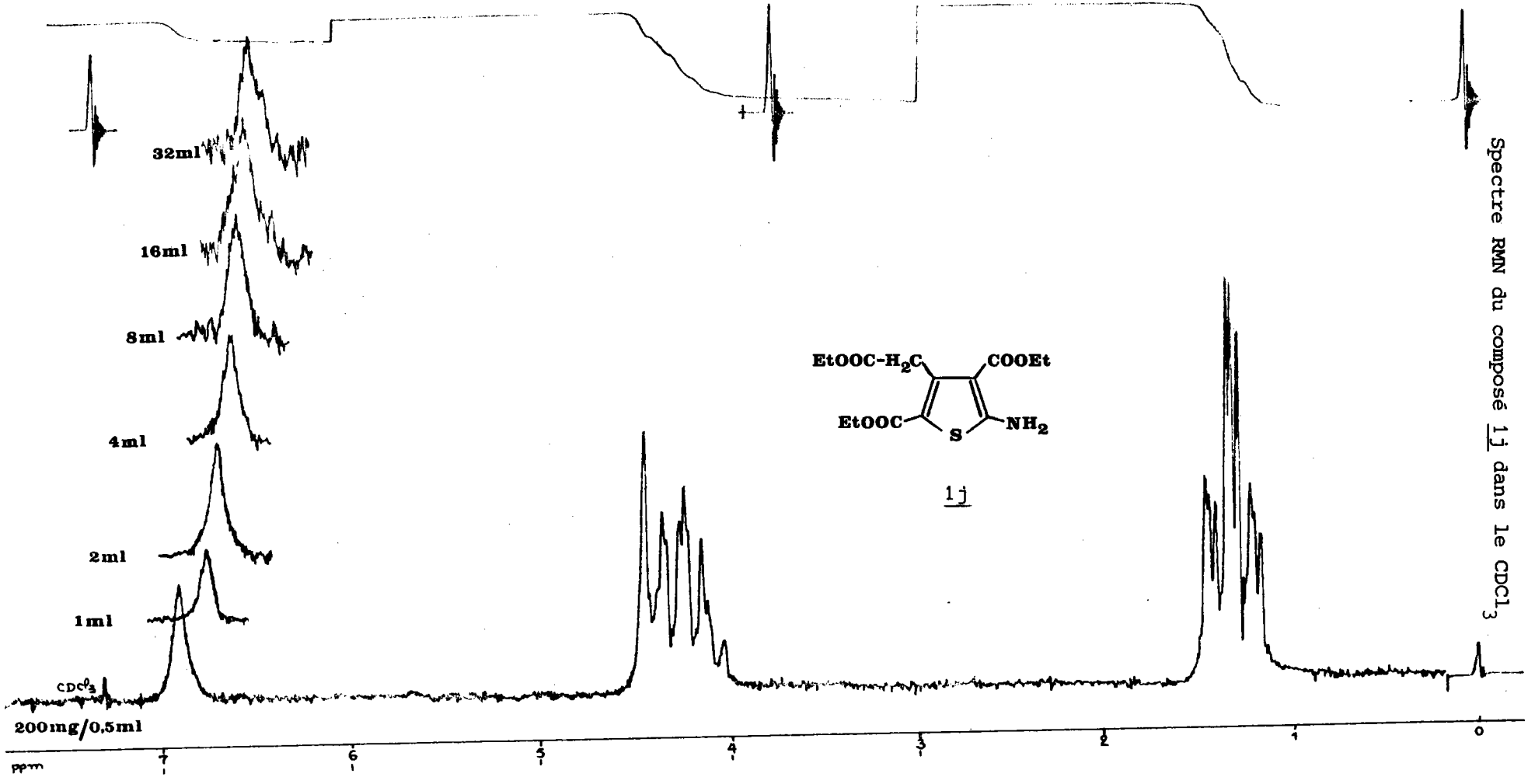


Planche 5

Spectre RMN du composé 1j dans le $CDCl_3$



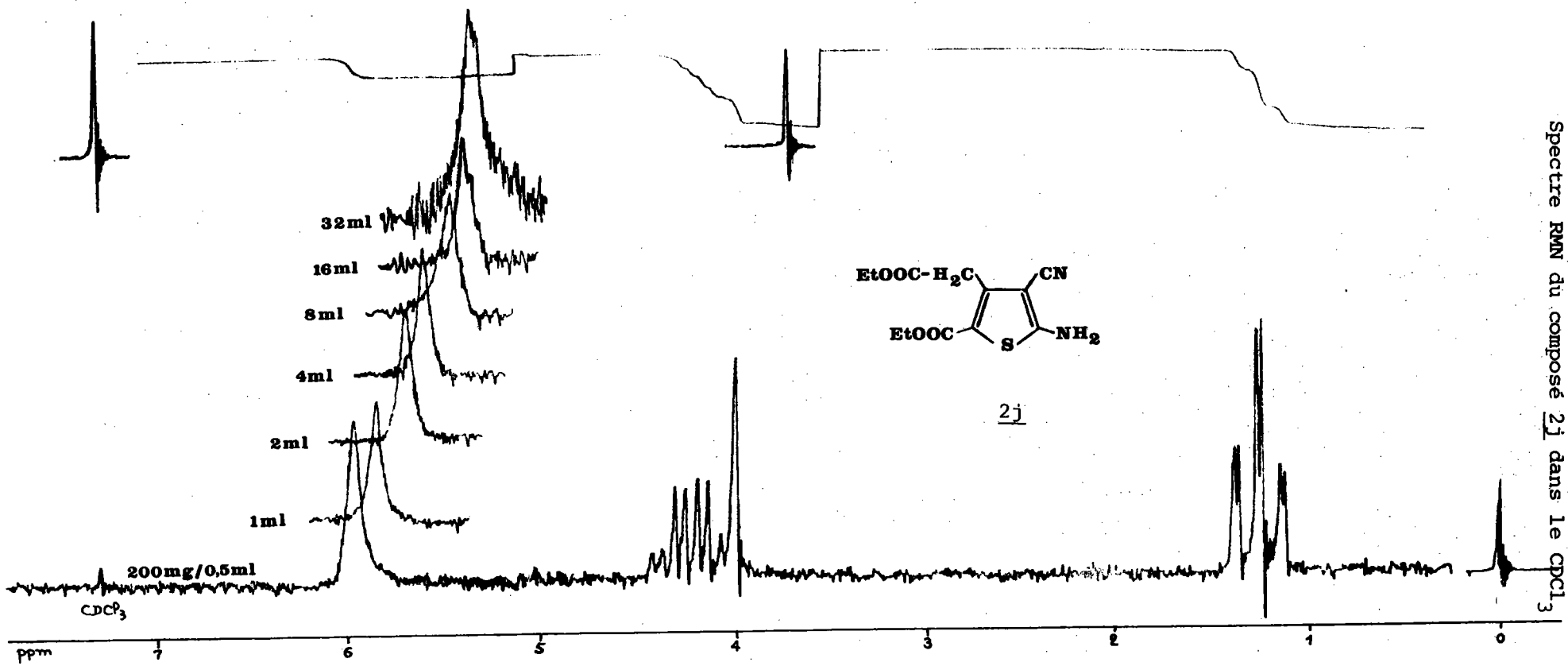
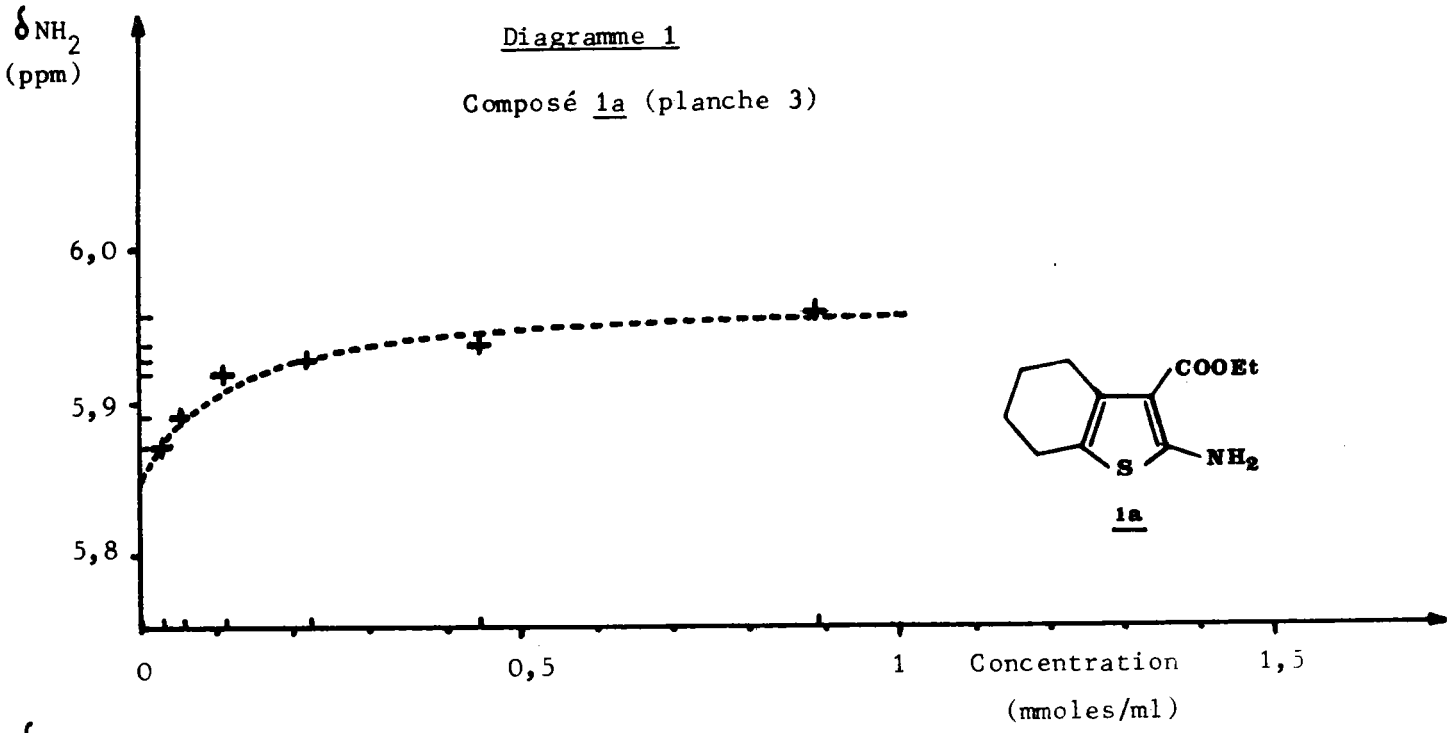


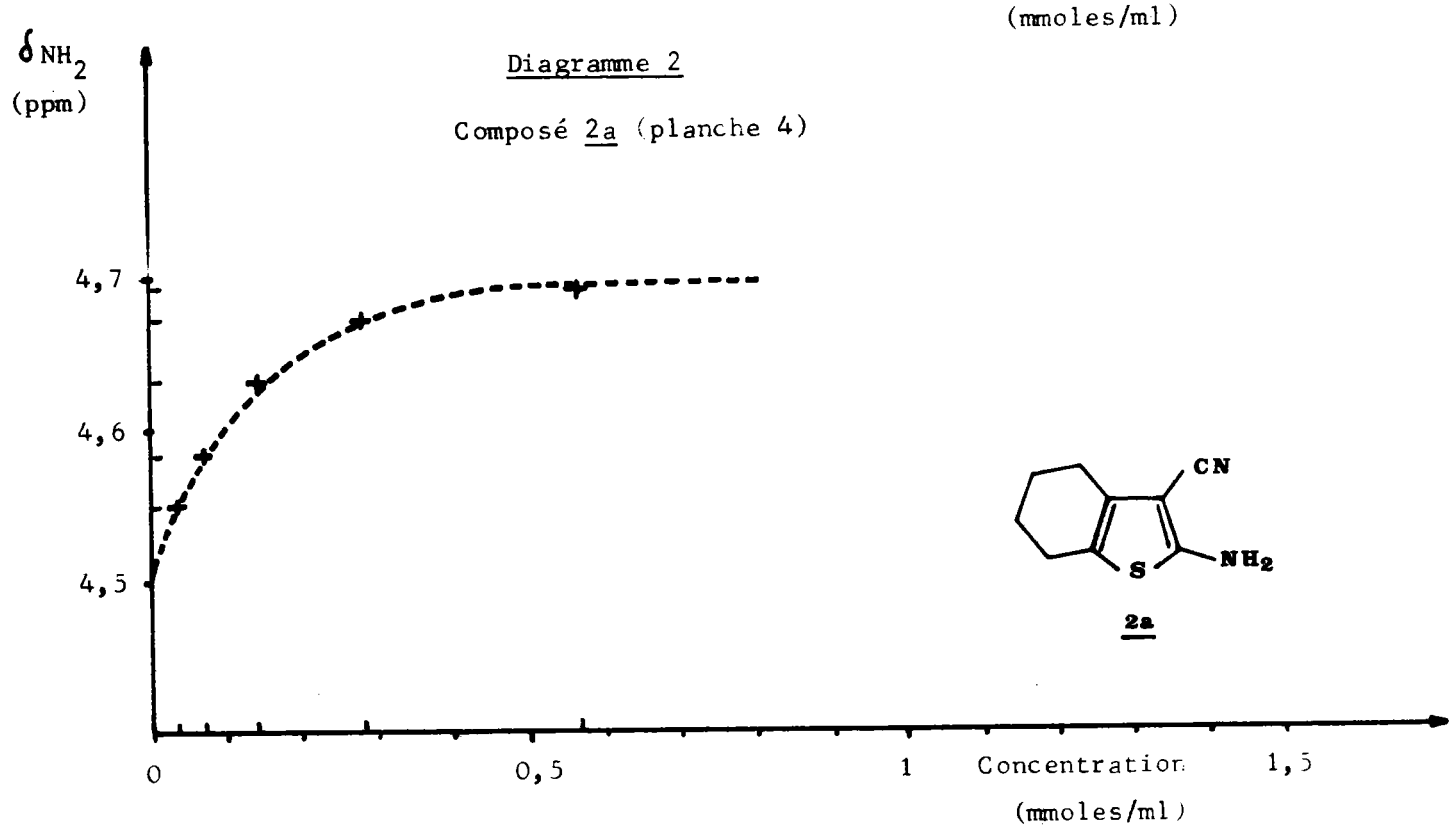
Planche 6

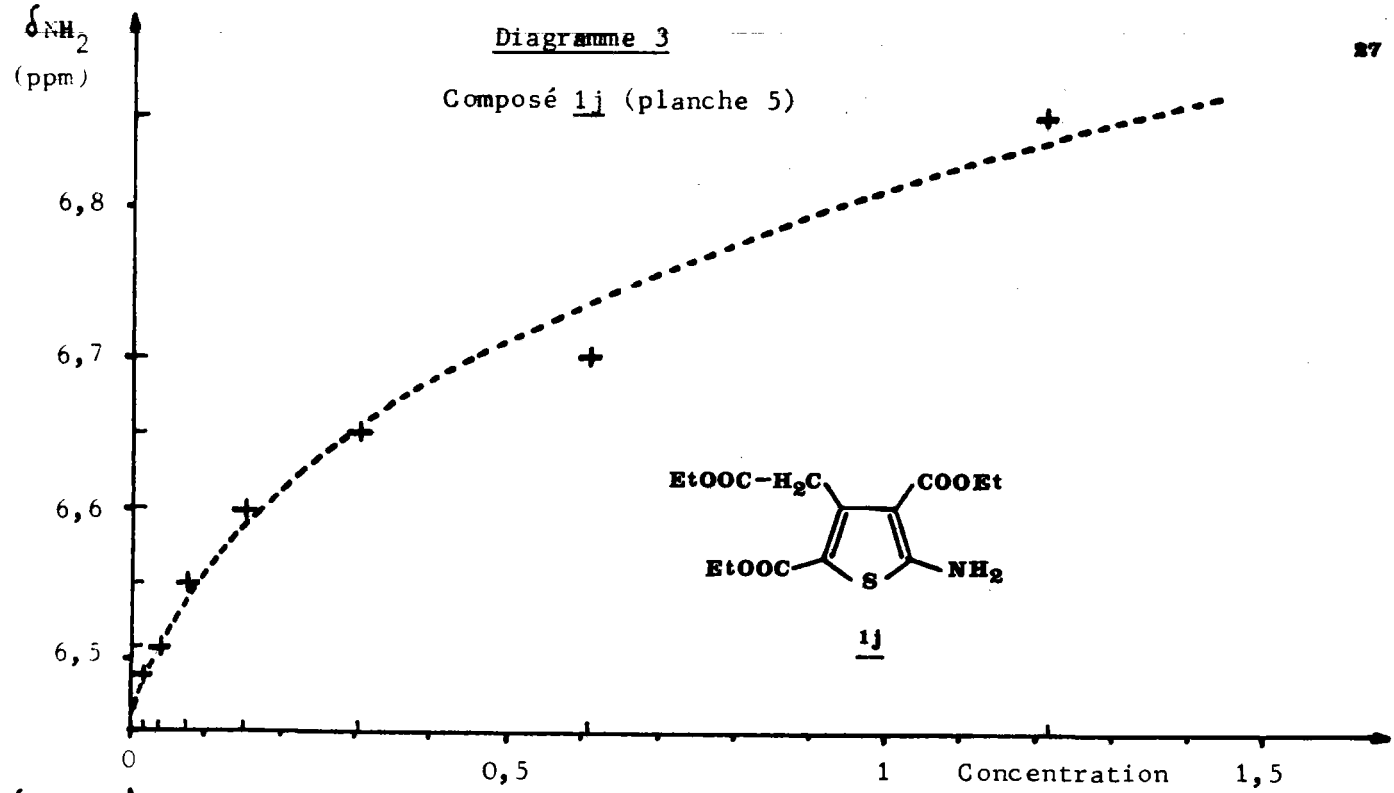
Spectre RMN du composé 2j dans le $CDCl_3$

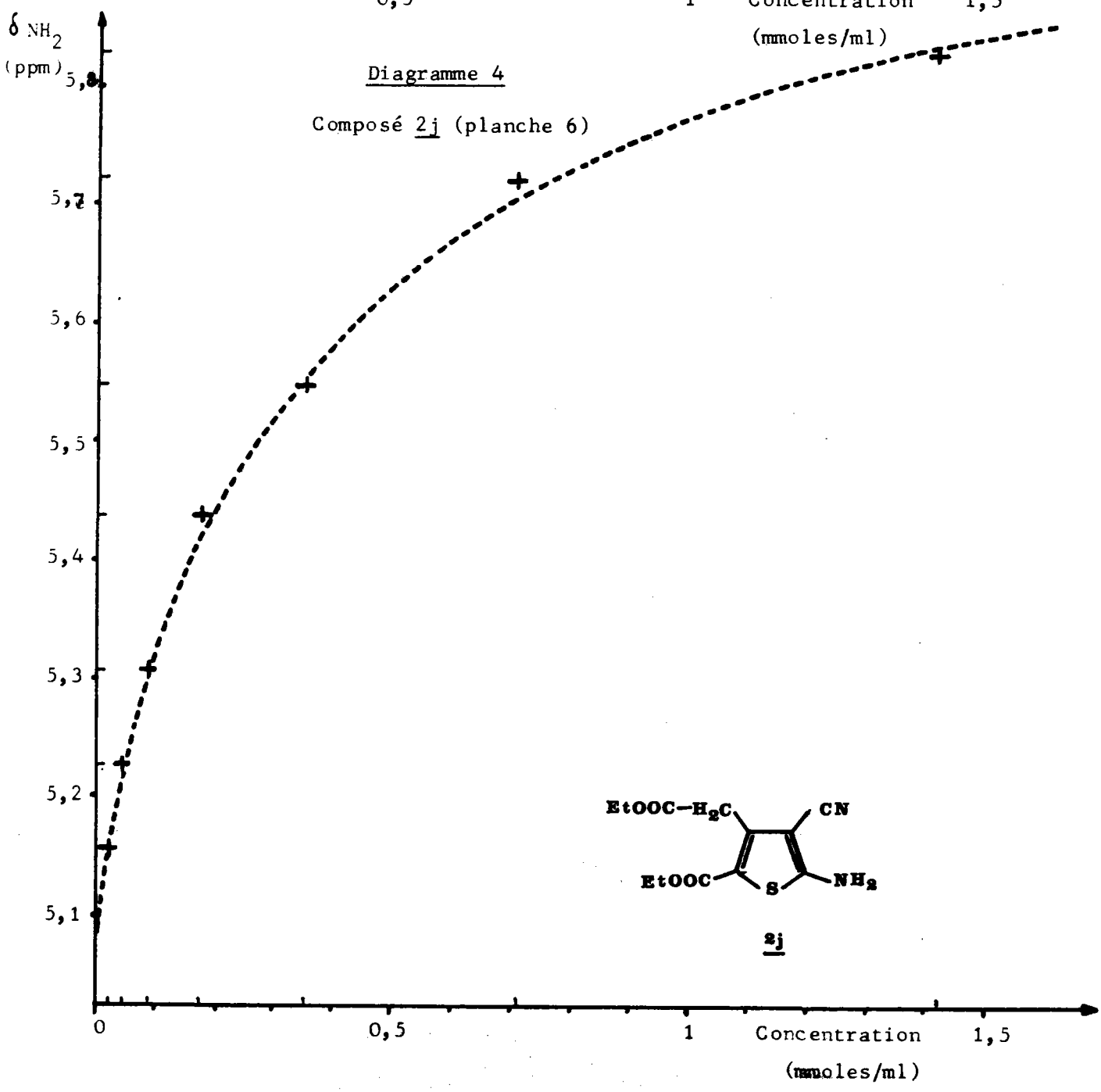
Diagrammes 1 à 4

Influence de la concentration sur le déplacement chimique des protons de la fonction aminée






δNH2
(ppm)
Diagramme 3
Composé 1j (planche 5)
6,8
6,7
6,6
6,5
EtOOC-H2C
COOEt
EtOOC
S
NH2
1j
0
0,5
1
Concentration
1,5
(mmoles/ml)


δ NH2
(ppm)
Diagramme 4
Composé 2j (planche 6)
5,8
5,7
5,6
5,5
5,4
5,3
5,2
5,1
EtOOC-H2C
CN
EtOOC
S
NH2
2j
0
0,5
1
Concentration
1,5
(mmoles/ml)

b) *Influence des effets électroniques des substituants*

Rôle de R_3

Les diagrammes 1 à 4 permettent d'illustrer, toutes choses égales par ailleurs, l'influence de R_3 =COOEt ou CN (substituant assurant une chélation intramoléculaire (COOEt) ou intermoléculaire (CN) sur les $\delta(NH_2)$).

Ainsi à concentration nulle :

R_3 = COOEt $\delta_0 NH_2$ (1a) = 5,85 $\delta_0 NH_2$ (1j) = 6,45

R_3 = CN $\delta_0 NH_2$ (2a) = 4,50 $\delta_0 NH_2$ (2j) = 5,10

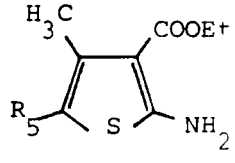
L'acidité des protons aminés est plus forte dans le cas de la chélation intramoléculaire, la différence se traduisant par un écart ($\delta_0 NH_2$ (1) - $\delta_0 NH_2$ (2)) = 1,2-1,4 ppm, écart que l'on retrouve approximativement constant pour tous les couples (1,2) dont nous disposons.

Rôle de R_5

Nous avons choisi la série des composés 1 pour lesquels R_3=COOEt, R_4=CH_3, la nature de R_5 étant explicitée dans le tableau 3. Les valeurs reportées pour δNH_2 sont extrapolées à dilution infinie (diagramme 5).

Tableau 3

Influence de la nature de R_5 sur le déplacement chimique des protons aminés (extrapolé à dilution infinie)



1

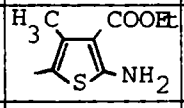
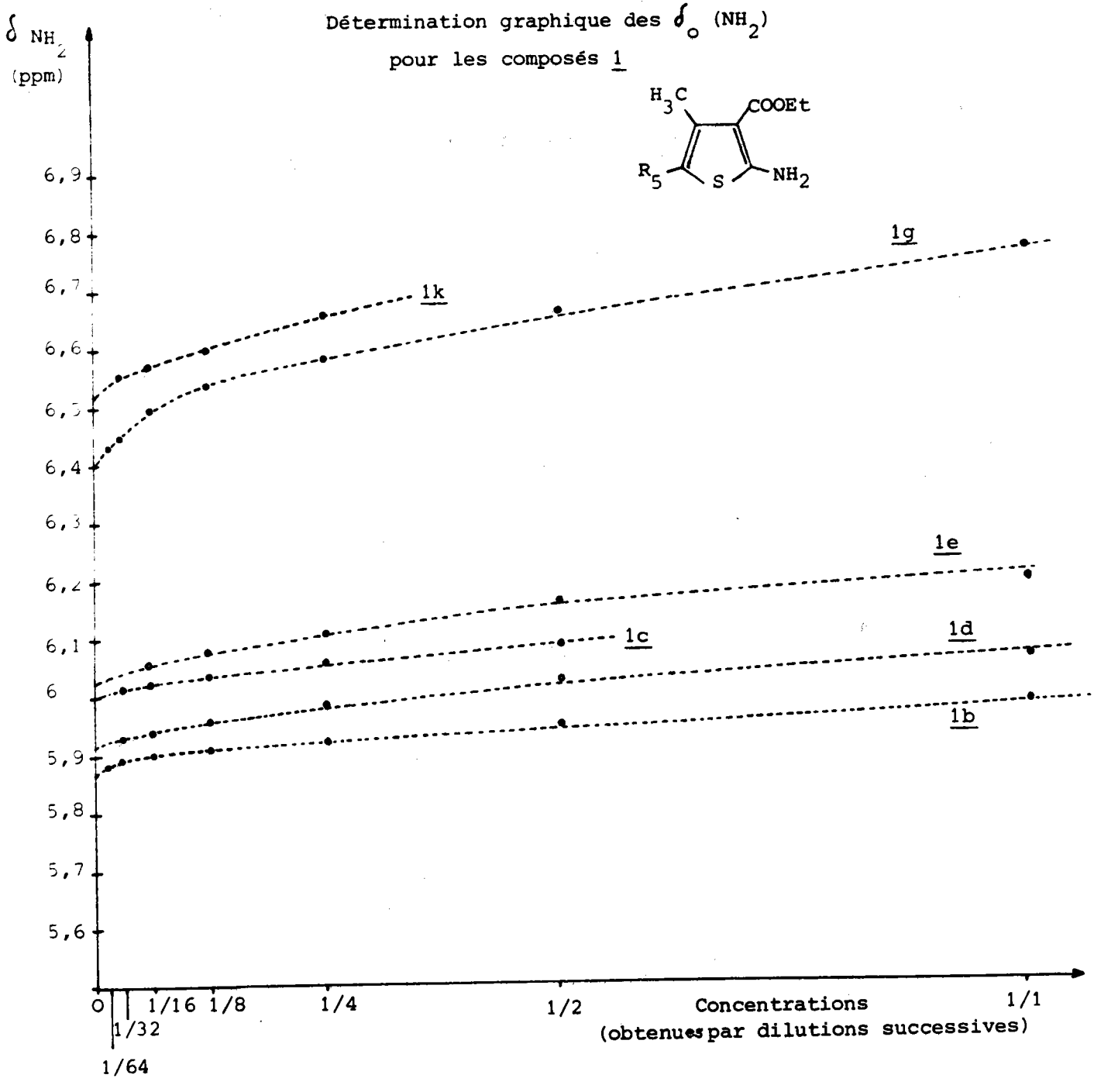
Composé	1b	1d	1c	1e	1g	1k
R_5	CH_3	H	C_6H_5		COOEt	$COCH_3$
$\delta_0(NH_2)$	5,87	5,92	6,00	6,02	6,40	6,52

Diagramme 5

Détermination graphique des δ_o (NH_2) pour les composés 1



L'acidité augmente donc avec l'effet attracteur du substituant R_5 par suite de l'extension de la délocalisation. Nous obtenons, dans ce cas, *une excellente corrélation entre les* $\delta_o(NH_2)$ *et la constante* σ *d'HAMMET*[45-47] *(diagramme 6).*

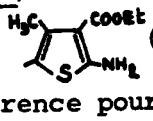
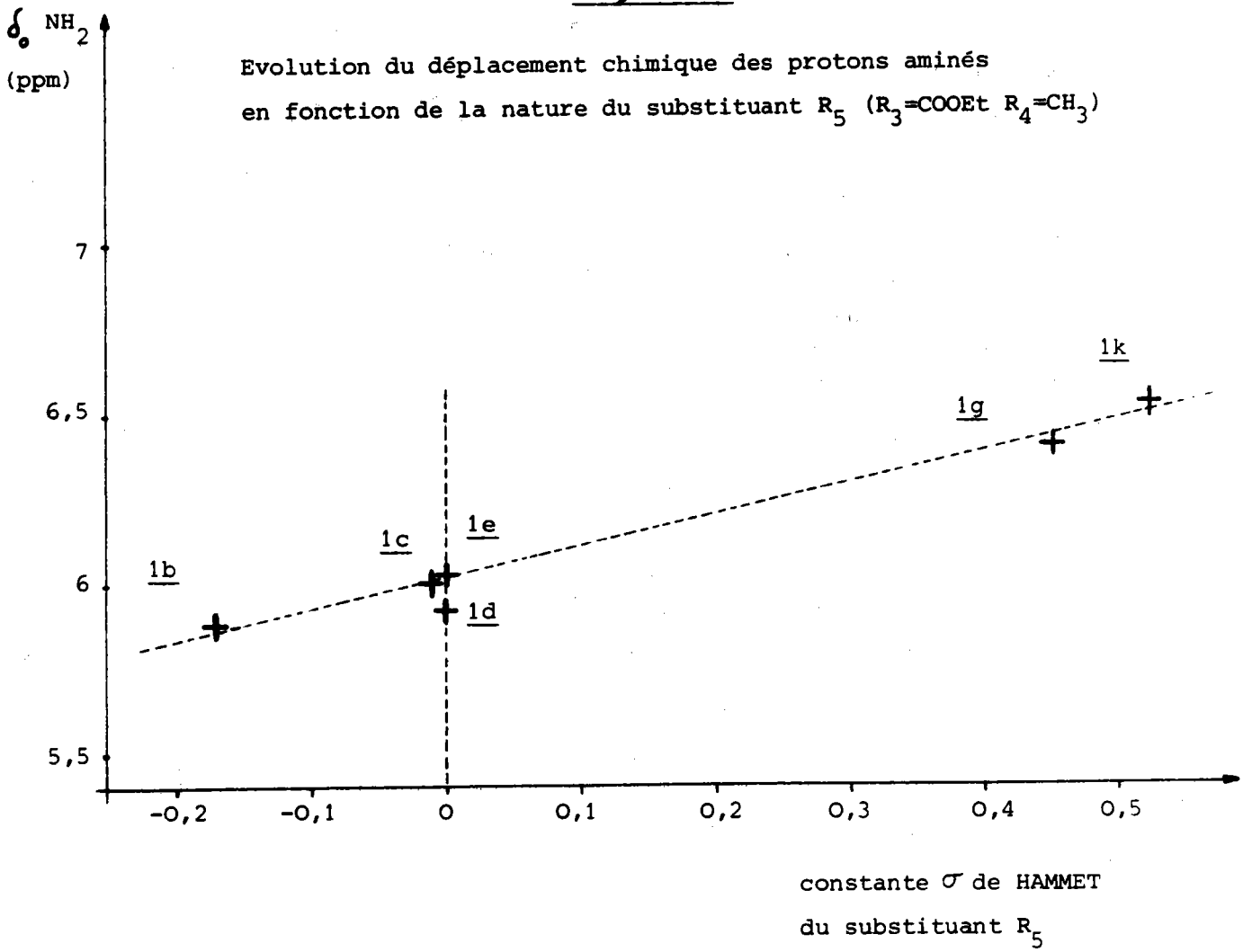
<u>Remarque</u> : Le point R_5 = H, σ =0 (<u>1d</u>) s'écarte de façon sensible de la droite obtenue. Par contre le point R_5 =  (<u>1e</u>) est en parfait accord et correspond bien au produit de référence pour lequel R_5 ne peut avoir aucune influence sur le groupement NH_2.

Diagramme 6

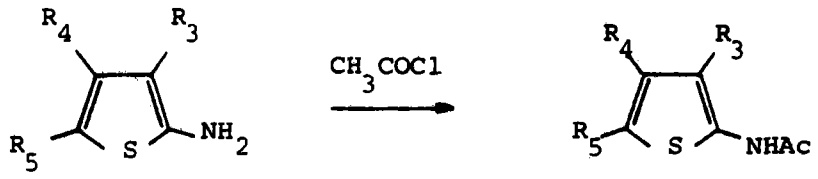

δ NH2
(ppm)
Evolution du déplacement chimique des protons aminés
en fonction de la nature du substituant R5 (R3=COOEt R4=CH3)
7
6,5
6
5,5
1b
1c
1e
1d
1g
1k
-0,2
-0,1
0
0,1
0,2
0,3
0,4
0,5
constante σ de HAMMET
du substituant R5

3) *REACTIVITE DES AMINO-2 THIOPHENES*

A) Acétylation

Les amino-2 thiophènes de type 1 ou 2 sont très facilement acétylés par le chlorure d'acétyle, pour donner les acétamido-2 thiophènes respectivement 3 et 4 (schéma 17). Curieusement, l'emploi de l'anhydride acétique ne donne pas de bons résultats.

Schéma 17



1 R_3=COOEt

2 R_3=CN

3 R_3=COOEt

4 R_3=CN

L'acétylation a lieu pour tous les composés de type 1 ou 2 et quelle que soit la nature de R_5.

Les acétamido-2 thiophènes se caractérisent par un signal NH très déblindé en RMN et par la disparition de la double bande NH_2 en infrarouge ; un exemple en est donné par les planches 7, 8.

Le déplacement chimique du proton NH est très sensible à la nature de R_5 ; cette observation ayant trouvé une application importante dans la séparation de certains composés, nous y reviendrons dans un prochain paragraphe.

Planche 7: Spectres IR et RMN du composé 3g

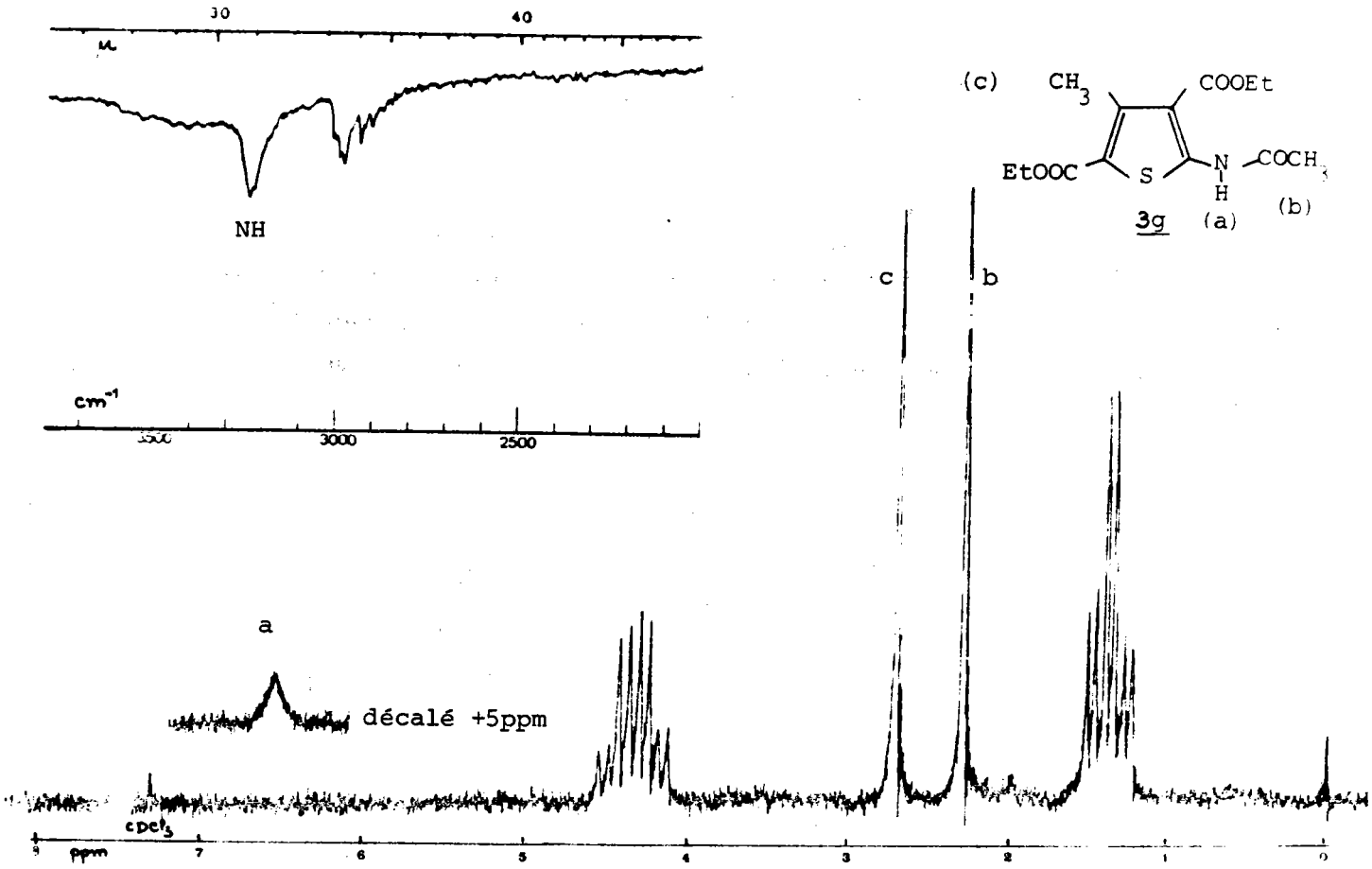
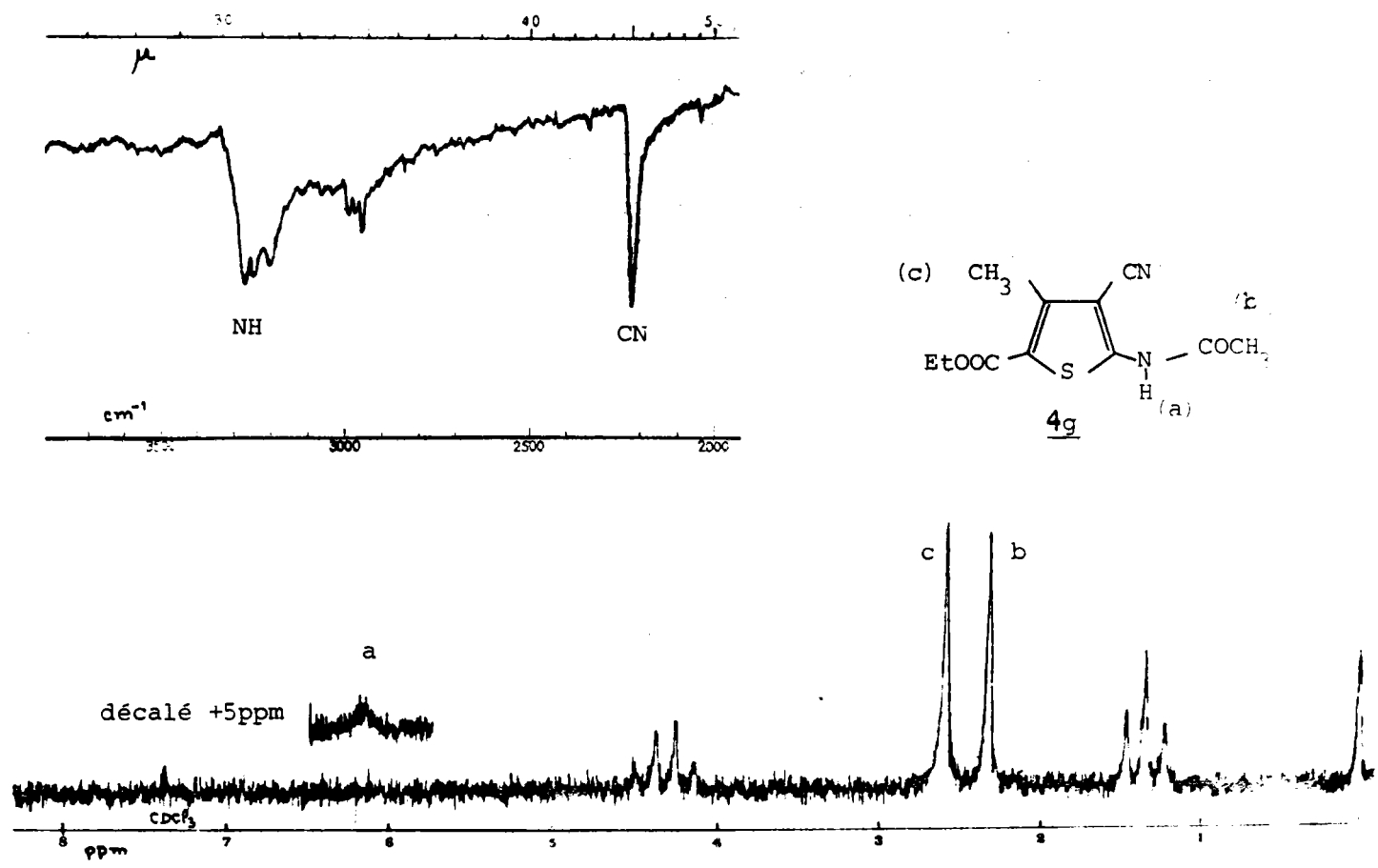


Planche 8: Spectres IR et RMN du composé 4g



B) Condensation avec le bromacétate d'éthyle

Cette réaction a été étudiée aux dépens

- des amino-2 thiophènes 1 et 2
- de leurs dérivés N-acétylés 3 et 4
- des acétamido-2 nitro thiophènes.

a) Condensation du bromacétate d'éthyle avec les amino-2 thiophènes

Si l'acétylation est générale, la réaction d'alcoylation avec le bromacétate d'éthyle donne, suivant les cas, des résultats divers. Après avoir étudié la variation de l'acidité des protons aminés en fonction de la nature des substituants (paragraphes précédents), nous avons envisagé de façon analogue, la variation de la réactivité du groupement NH_2 vis à vis de l'alcoylation, en fonction des mêmes paramètres, en opérant dans des conditions standards : reflux dans l'acétone pendant 5 jours en présence de carbonate de potassium.

- *cas de substituants R_5 non attracteurs*

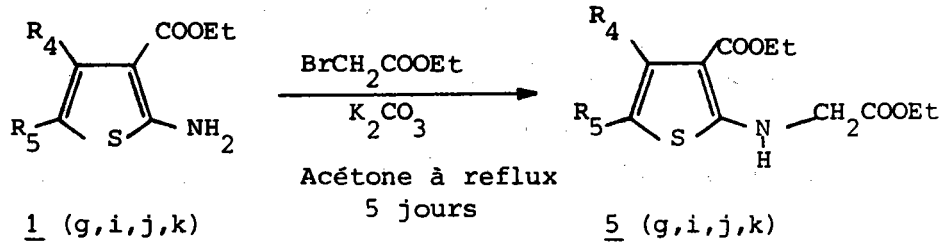
CROCHET et Coll. ont constaté l'impossibilité d'alcoylation du diméthyl-4,5 éthoxycarbonyl-3 amino-2 thiophène même en utilisant des bases fortes[24]. Plus généralement, nous avons fait la même observation pour les composés de type 1 ou 2 porteurs en -5 d'un groupement non attracteur (a,b,c,d,e,f).

- *cas de substituants R_5 attracteurs*

Quand le caractère attracteur de R_5 devient suffisant, on observe une différence de réactivité selon la nature de R_3 :

Les composés de type 1 (R_3=COOEt) donnent une condensation mole à mole selon le schéma 18.

Schéma 18

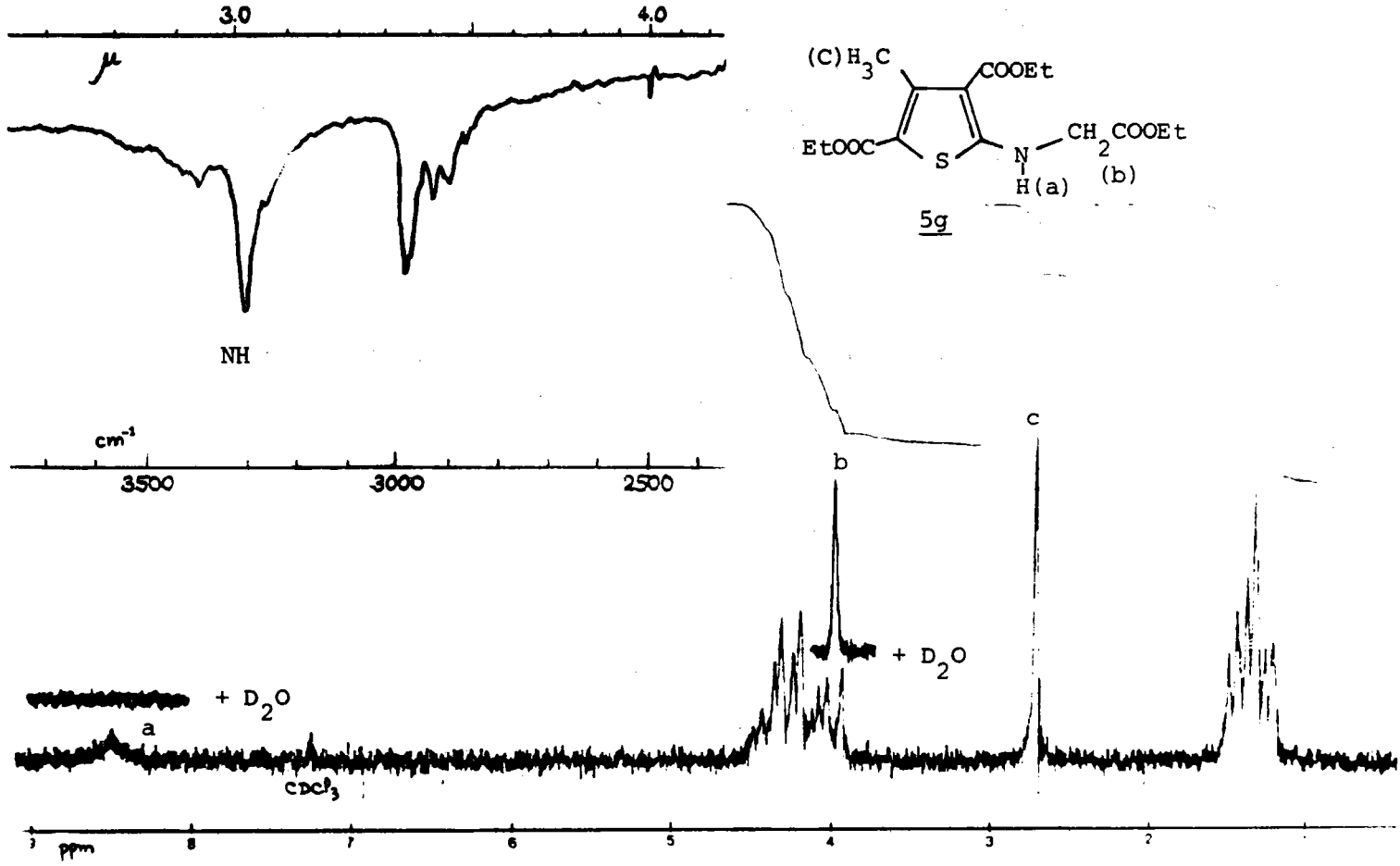


1 (g,i,j,k) 5 (g,i,j,k)

En infrarouge, les dérivés N-alcoylés 5 présente une bande NH unique ; en RMN apparait un signal déblindé très aplati (triplet mal résolu) correspondant au proton aminé restant, et un doublet correspondant au méthylène de la chaîne aliphatique couplé avec le proton NH. Par deutération de ce dernier (D_2O) le doublet se transforme en singulet (planche 9).

Planche 9

Spectres RMN et IR du composé 5g



Les composés de type 2 (R_3=CN) donnent une double condensation, et l'on n'isole jamais de produit monocondensé, même avec un défaut de bromacétate d'éthyle (voir schéma 19).

Schéma 19

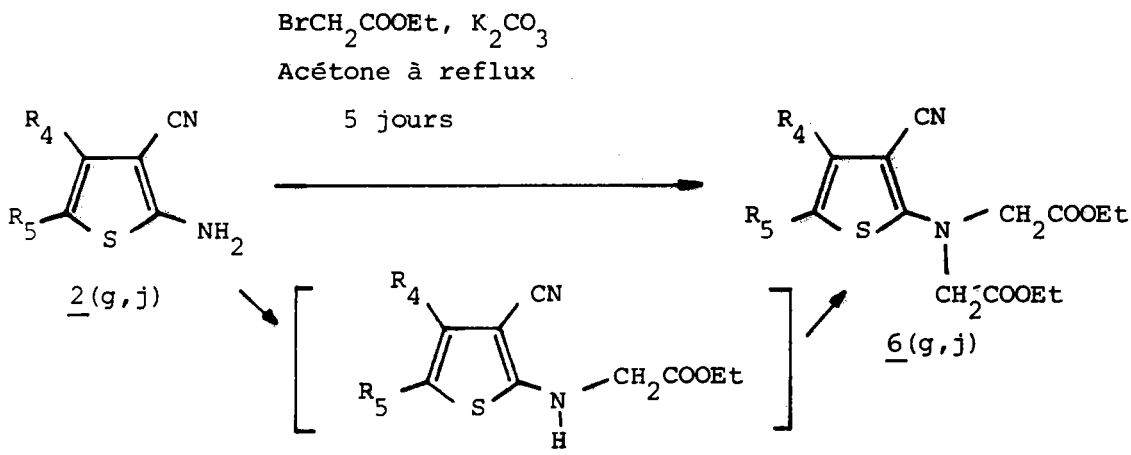
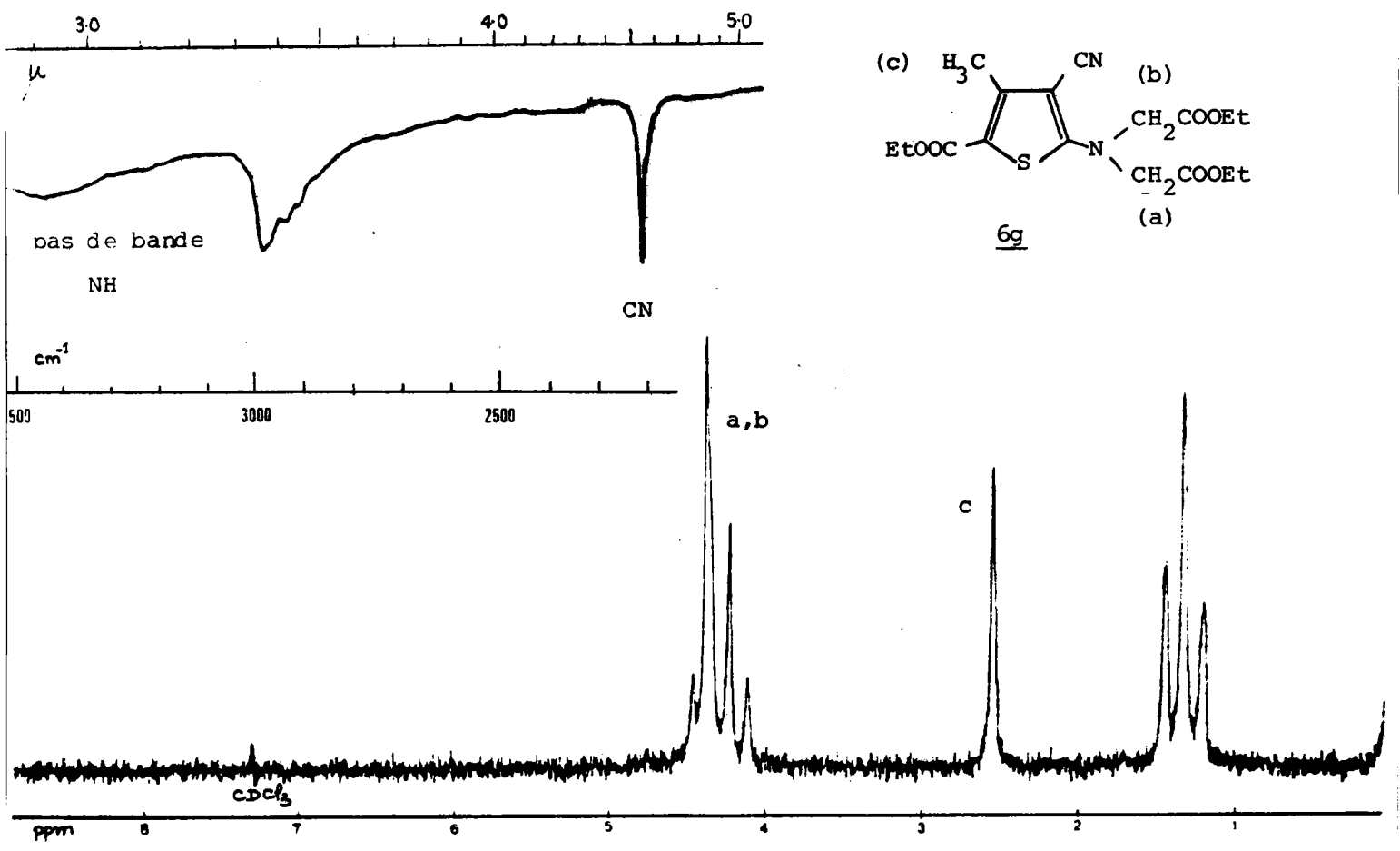


Planche 10:

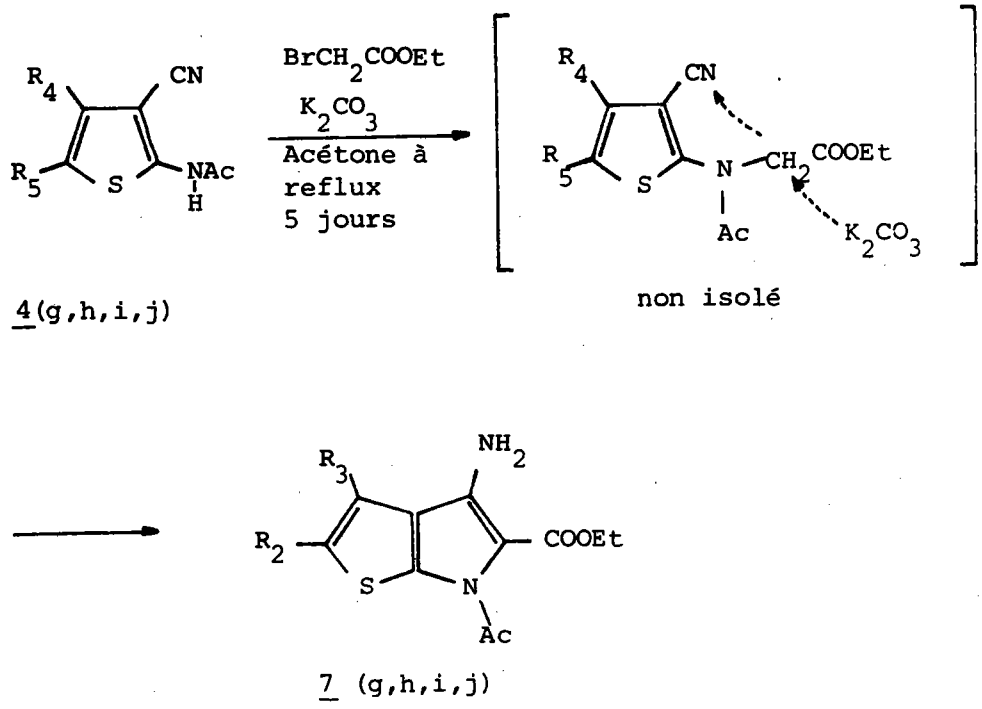
Spectres IR et RMN du composé 6g



b) Condensation avec le bromacétate d'éthyle aux dépens des dérivés N-acétylés.

Les composés 2g et 2j donnant une double condensation, nous avons essayé de limiter la réaction en opérant sur les dérivés N-acétylés 4. La condensation avec le bromacétate d'éthyle est alors suivie spontanément de la cyclisation en acétyl-6 amino-4 éthoxycarbonyl-5 thiéno/2,3-b/pyrrole (schéma 20). On n'isole pas le produit d'alcoylation, car le $-CH_2-$ de la chaîne aminée a un caractère suffisamment acide pour donner un carbanion sous l'effet de la base provoquant ainsi la cyclisation.

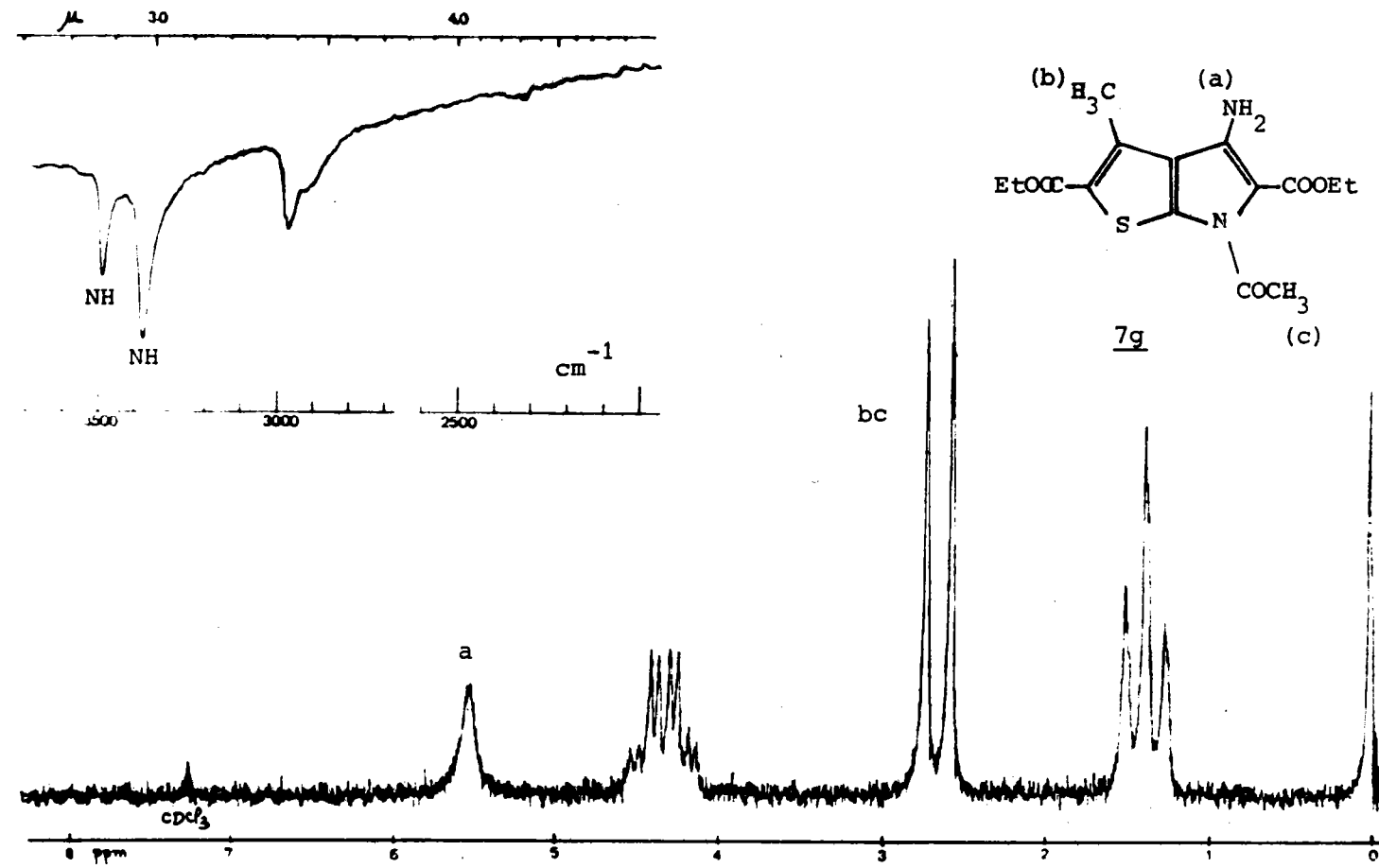
Schéma 20



On observe bien en infra-rouge l'apparition de 2 bandes NH caractéristiques des amines primaires. En RMN le groupement NH_2 donne un signal élargi analogue à celui qu'on observe pour les composés 1 (planche 11).

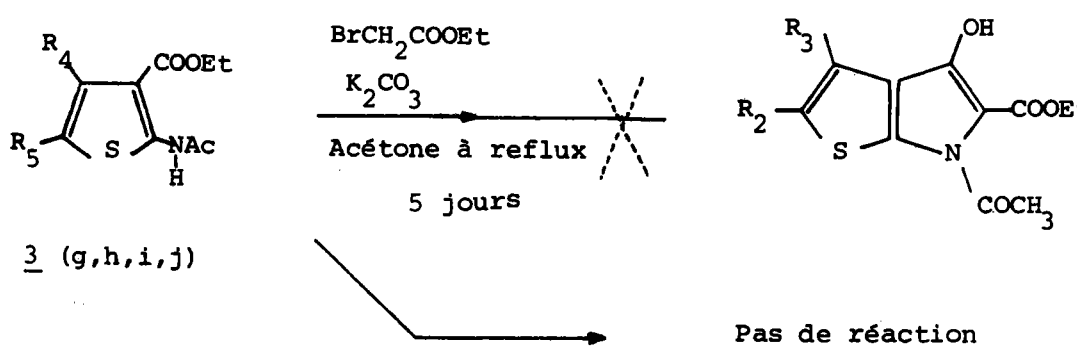
Planche 11

Spectres RMN et IR du composé 7g



La même réaction effectuée aux dépens des acétamido-2 éthoxycarbonyl-3 thiophènes de type 3, ne donne pas de résultat, il ne se produit aucune condensation (schéma 21). L'origine de cet échec réside dans la chélation encore possible du proton aminé restant avec le groupement ester en -3.

Schéma 21



En résumé, il semble que le succès de la réaction de monoalcoylation requière les conditions suivantes :

α) *Cas de NH_2 libre :*

R_5 : groupement attracteur

R_3 : groupement attracteur et chélatant

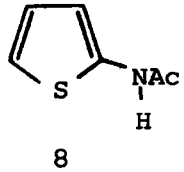
β) *Cas de NHAc :*

R_5 : groupement attracteur

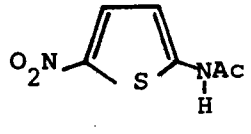
R_3 : groupement non chélatant

Remarque : La présence d'un groupement R_3 n'est d'ailleurs pas indispensable dans le 2ème cas.

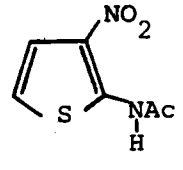
c) Réactivité de l'acétamido-2 thiophène et de ses dérivés nitrés



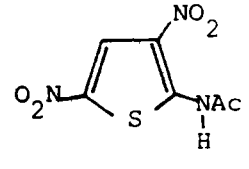
8



9



10



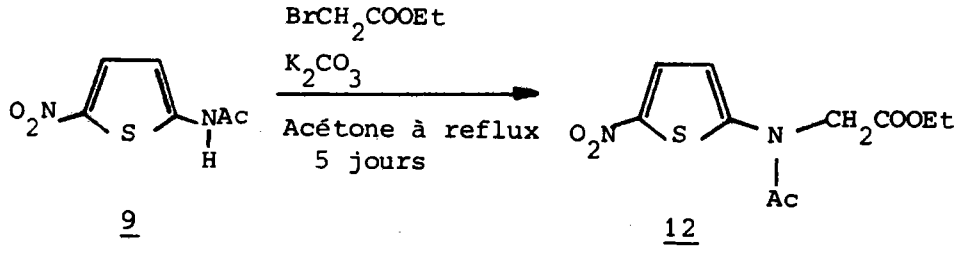
11

La réactivité observée pour chacun de ces composés constitue une bonne vérification des hypothèses émises au paragraphe précédent. Seul l'acétamido-2 nitro-5 thiophène répond aux conditions précédentes, nécessaires pour une réaction d'alcoylation, et ceci est en effet vérifié expérimentalement (schéma 22). Par contre, les composés 8 (non nitré) et 10 (nitré en 3) ne possèdent pas de groupe R_5 attracteur ; le composé 11 (dinitré)

possède un groupement R_5 attracteur, mais aussi un groupement R_3 chélatant. Ceci explique qu'aucun des trois ne donne d'alcoylation.

L'ensemble des résultats observés est rassemblé dans le tableau 4.

Schéma 22



(Compte tenu de ses intéressantes particularités, le spectre de RMN du composé 12 fera l'objet d'une étude détaillée (p. 47 et suivantes)

Tableau 4

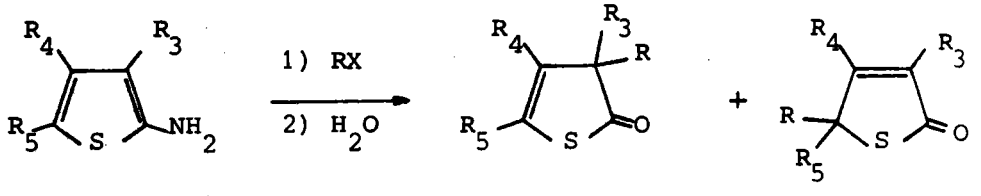
Comportement de la fonction aminée vis à vis de l'alcoylation par le bromacétate d'éthyle quand R_5 est un groupement attracteur.

R_2 \ R_3	COOEt (NO_2)	CN	H
$-NH_2$	monocondensation	double condensation	non étudié
-NHAc	pas de réaction	monocondensation	monocondensation

C) Interprétation de la réactivité de la fonction aminée. Mécanisme de la réaction d'alcoylation.

D'après WIE et coll., les composés amino-2 thiophéniques se comportent comme des énamines, et non comme des amines aromatiques, dans les réactions avec les halogénures d'alcoyle [48] (schéma 23).

Schéma 23

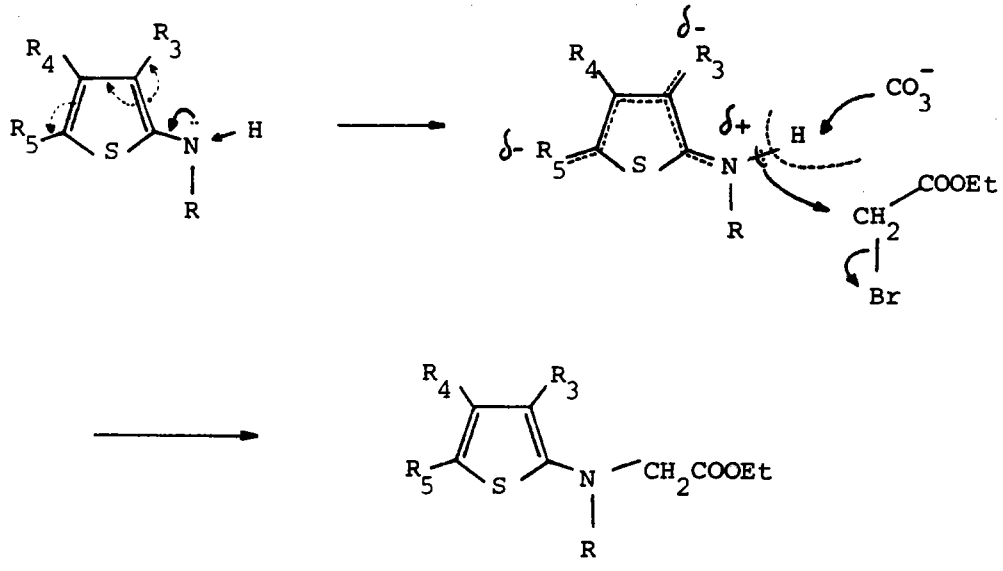


CROCHET et coll. attribuent pour leur part, l'échec de la réaction d'alcoylation de l'amino-2 diméthyl-4,5 éthoxycarbonyl-3 thiophène à son comportement d'énamine [26]. Pourtant on n'isole jamais de produit résultant de l'action du bromacétate sur cette "énamine". Le caractère d'énamine ne suffit donc pas à expliquer la réactivité des composés 1 et 2. Par ailleurs il semble difficile d'envisager l'alcoylation comme résultant d'une attaque nucléophile du doublet de l'azote ; en effet dans ce cas, la réactivité serait la plus grande pour les composés dans lesquels la délocalisation du doublet de l'azote est la plus faible, ce qui est en contradiction formelle avec les résultats observés. Il est plus raisonnable d'envisager un mécanisme concerté comme l'indique le schéma 24.

Le caractère acide du proton aminé détermine la réaction.

On peut envisager un équilibre acido-basique entre l'amino-2 thiophène et l'amidure correspondant (équilibre fortement déplacé vers l'amine). Sous l'action combinée du carbonate, qui arrache le proton, et du bromacétate qui réagit avec l'amidure, il y a déplacement total de l'équilibre.

Schéma 24



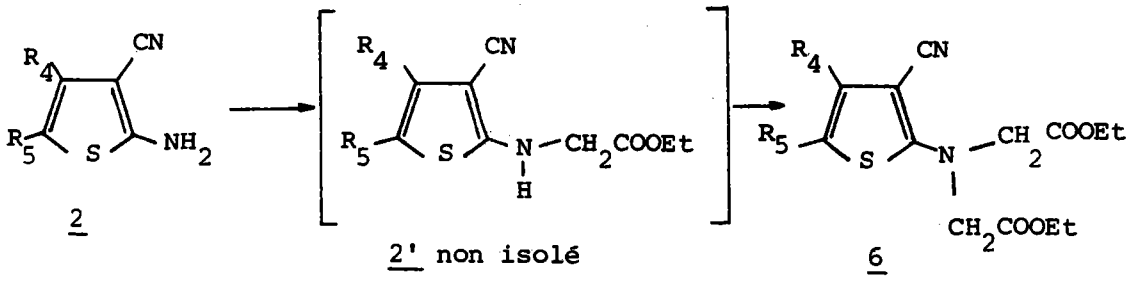
Quand R_3=COOEt, l'une des liaisons NH est protégée par chélation intramoléculaire. Selon que l'on a à faire à un groupement NH_2 ou NHR (R=Ac ou CH_2COOEt), il y aura ou non alcoylation.

Quand R_3=CN, la chélation n'ayant pas lieu, l'acoylation est systématique, à la seule condition que le caractère acide soit suffisant. Dans le cas des amino-2 cyano-3 thiophènes 2, une première réaction conduit aux cyano-3 éthoxycarbonylméthyl amino-2 thiophènes 2' (schéma 25).

On n'isole jamais les composés 2' mais les composés 6 résultant d'une seconde alcoylation.

Schéma 25

(cf schéma 19)



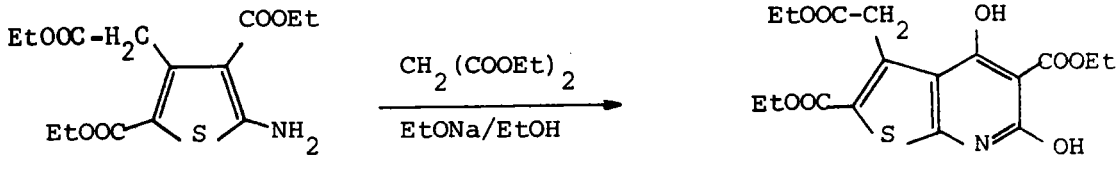
Puisque c'est le caractère acide des protons aminés qui détermine le succès de la réaction, on peut attribuer au proton aminé restant (composés 2'), un caractère acide plus marqué que ceux des amines 2. Le groupement éthoxycarbonylméthyle intervient ainsi par son effet inducteur -I; dans les réactions de substitution électrophile, ce groupement intervient par effet +M[41] comme l'atteste la valeur de la constante de Hammet σ_p^+ qui lui est attribuée (du même ordre que celle du radical phényle) :

$$\sigma_p^+ \ (CH_2COOEt) = -0{,}164 \qquad (\sigma_p^+ \ (C_6H_5) = -0{,}179)$$

D) Réaction avec le malonate d'éthyle

Pour compléter cette étude, nous décrivons la réaction de condensation du composé 1j avec le malonate d'éthyle : en présence d'une base (éthylate de sodium), il donne en une seule étape une thiénopyridine suivant le schéma 26.

Schéma 26



1j 13j

Ce type de réaction rappelle les travaux de OUTURQUIN et coll.[49]. Ces derniers accèdent à une thiénopyridine par condensation du chlorhydrate d'amino-2 thiophène avec le malonaldéhyde bis diéthyl acétal (schéma 27) ou par réaction du malonate d'éthyle avec un amino formyl thiophène (schéma 28).

Schéma 27

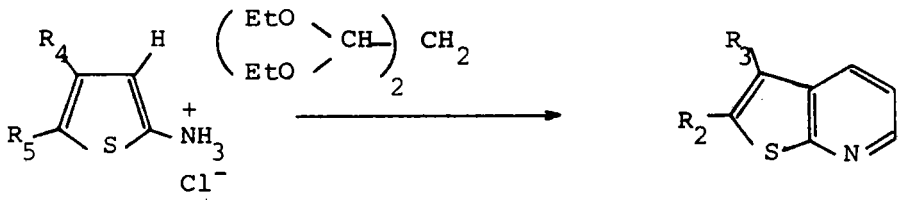
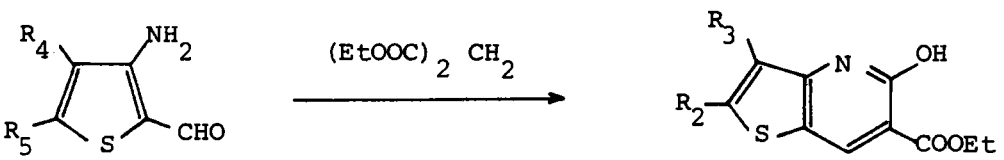


Schéma 28



E) Solubilité des amino-2 thiophènes et de leurs dérivés N-acétylés

Nous avons été conduit à nous pencher sur cette étude pour résoudre de difficiles problèmes de séparation. La réaction de GEWALD effectuée aux dépens du β oxo adipate d'éthyle et du nitrile malonique conduit à un mélange des composés 2f et 2i (schéma 29) par suite de l'existence de 2 méthylènes réactifs entrant en compétition ; de la même façon, le β oxo pimélate conduit aux composés 2h et 2ℓ (schéma 30).

La séparation, quoique délicate, a pu être réalisée dans le cas du mélange 2i et 2f par une série de recristallisations fractionnées dans l'alcool aqueux (planches 12, 13, 14).

Schéma 29

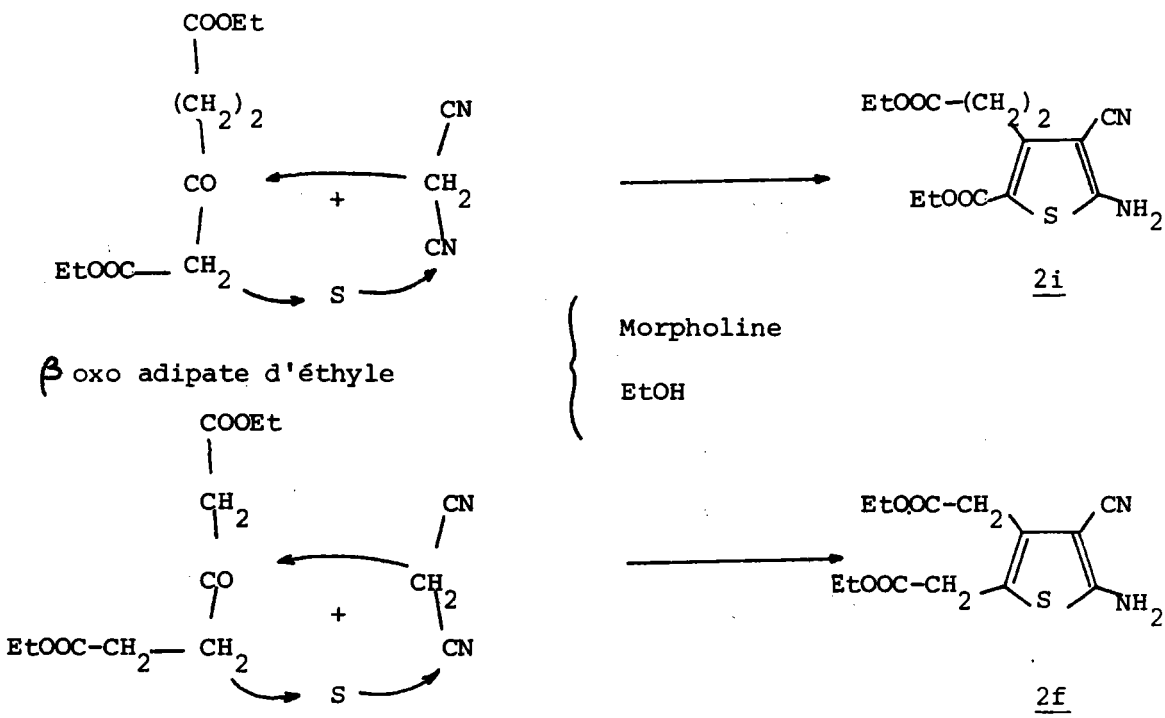
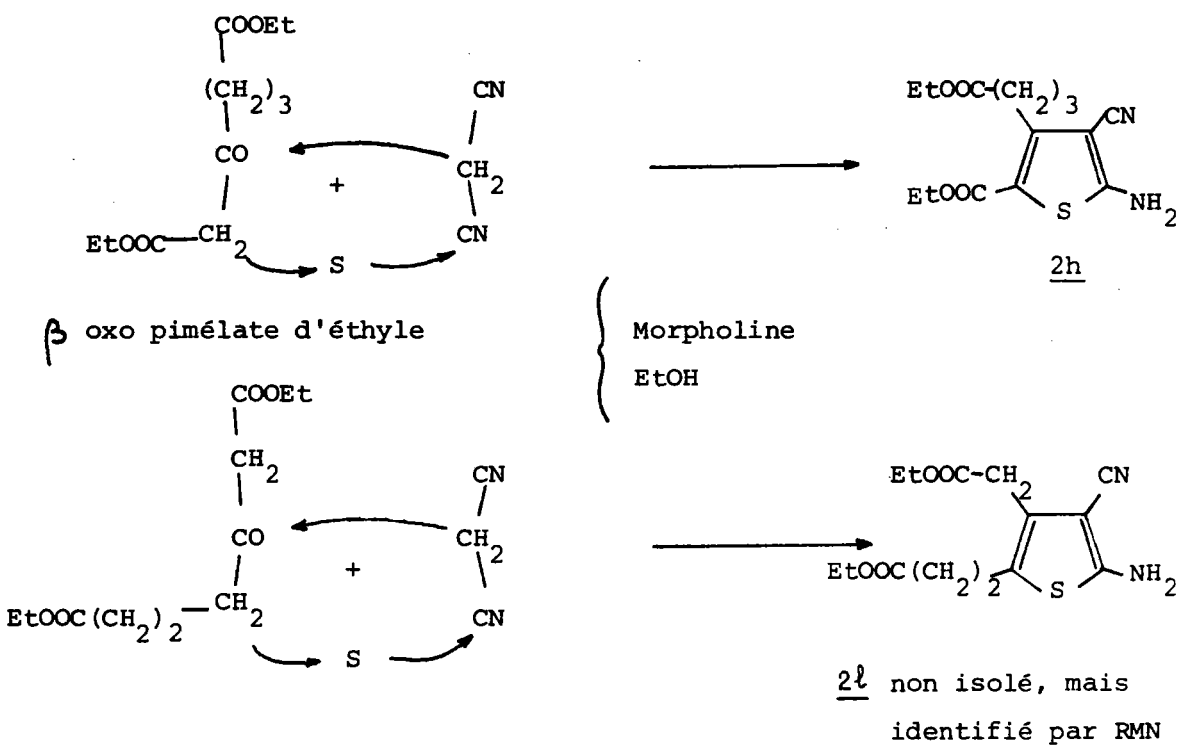


Schéma 30



2ℓ non isolé, mais identifié par RMN

Planche 12: Spectre RMN du mélange brut 2f + 2i

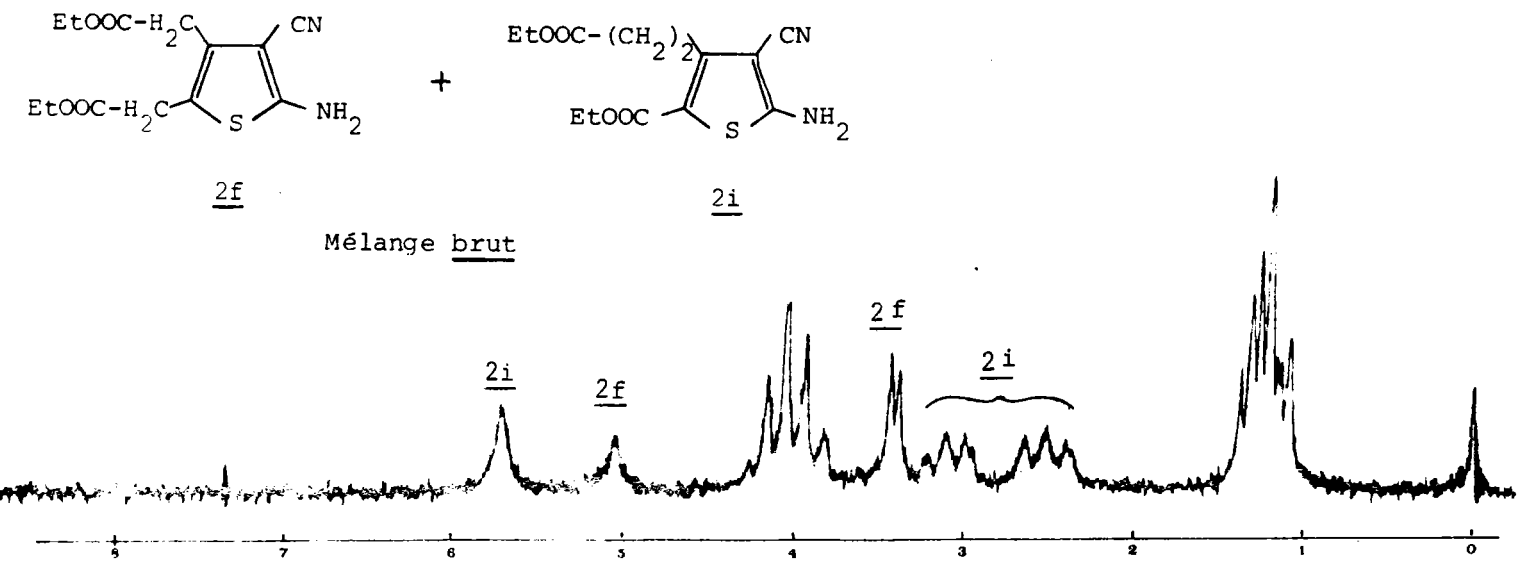


Planche 13: Spectre RMN du composé 2f

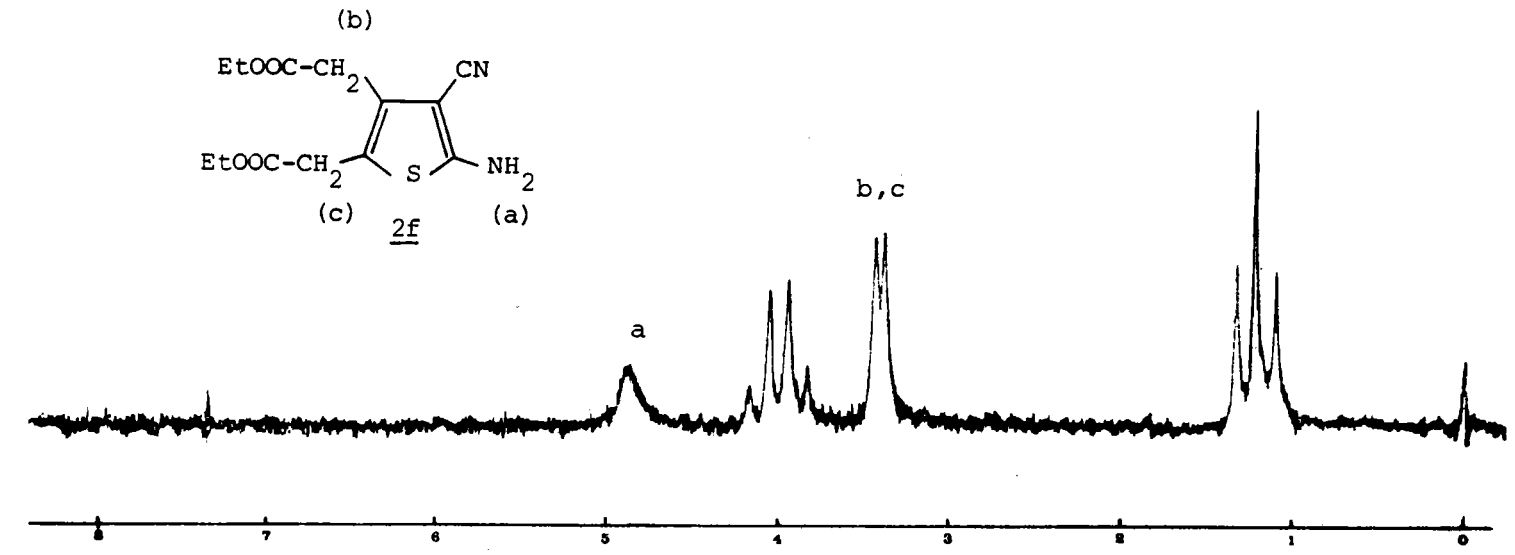


Planche 14: Spectre RMN du composé 2i

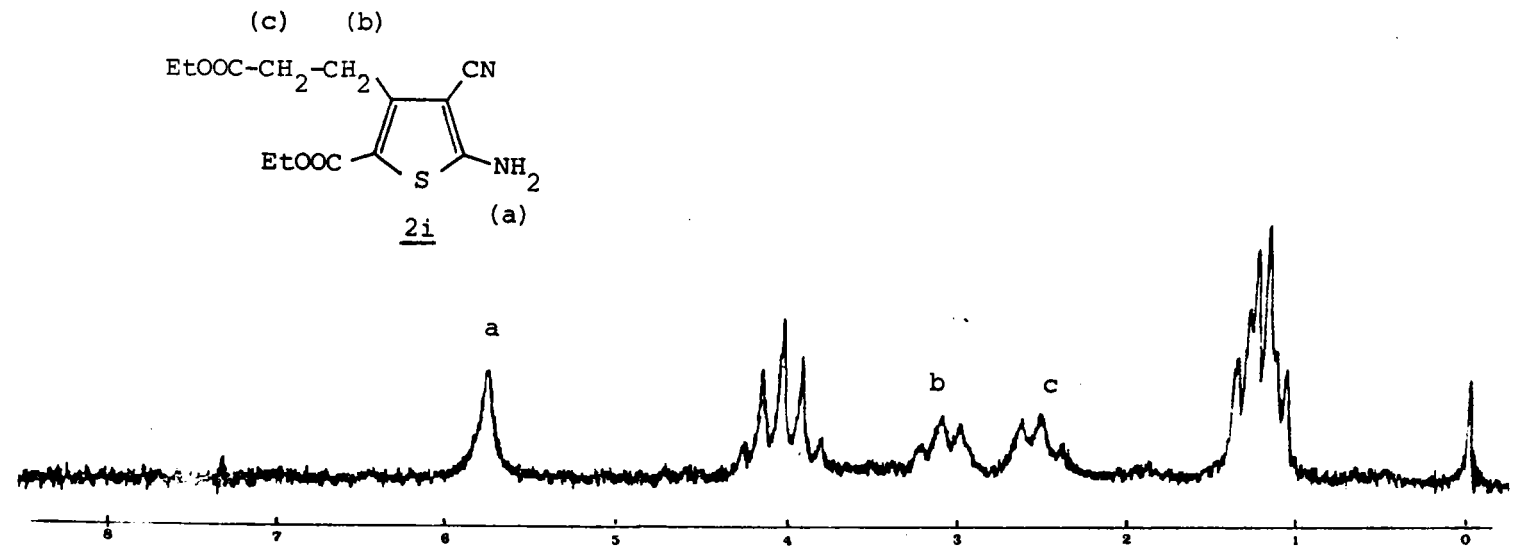
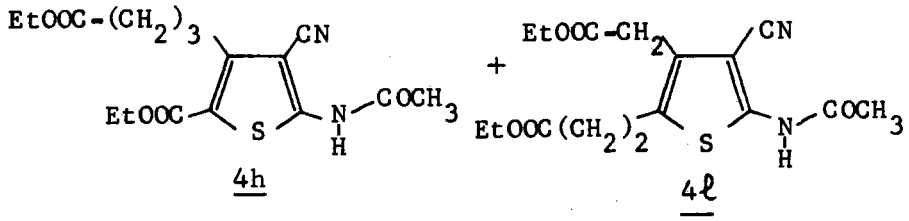


Planche 15: Spectre RMN du mélange brut des composés 4ℓ et 4h

Mélange brut



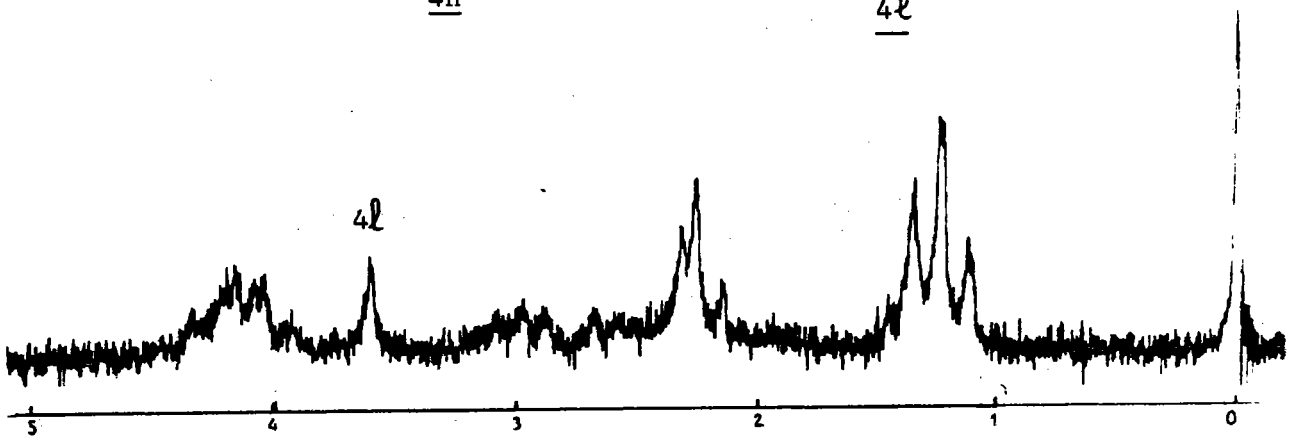


Planche 16: Spectre RMN du composé 4ℓ

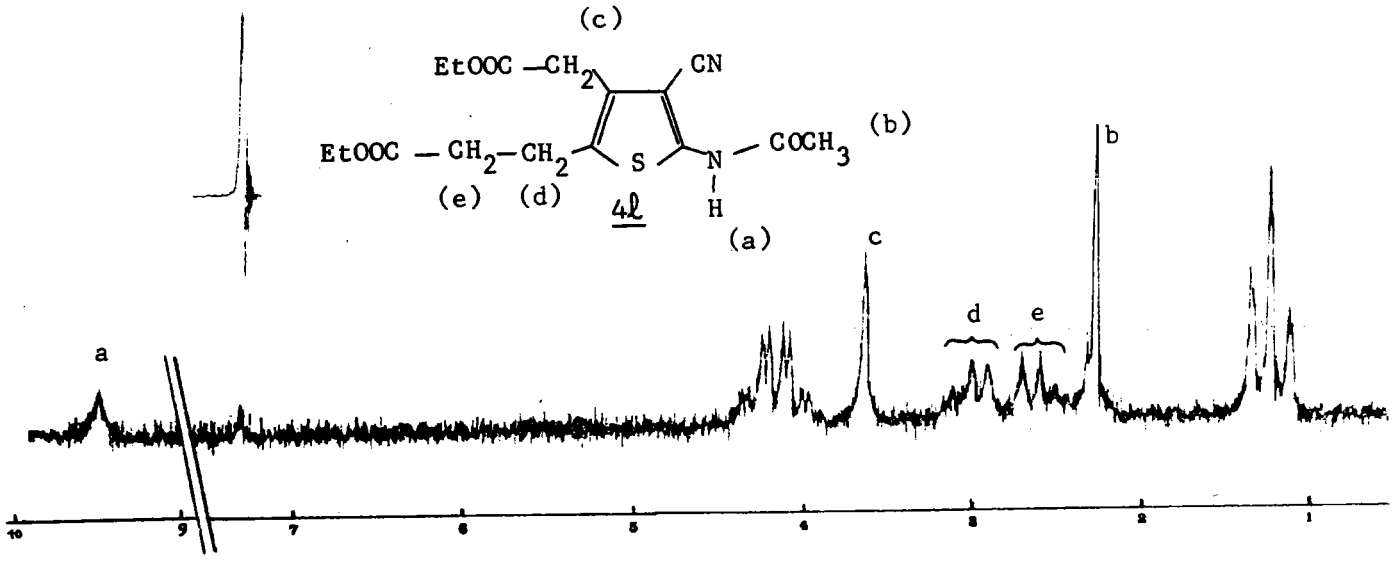
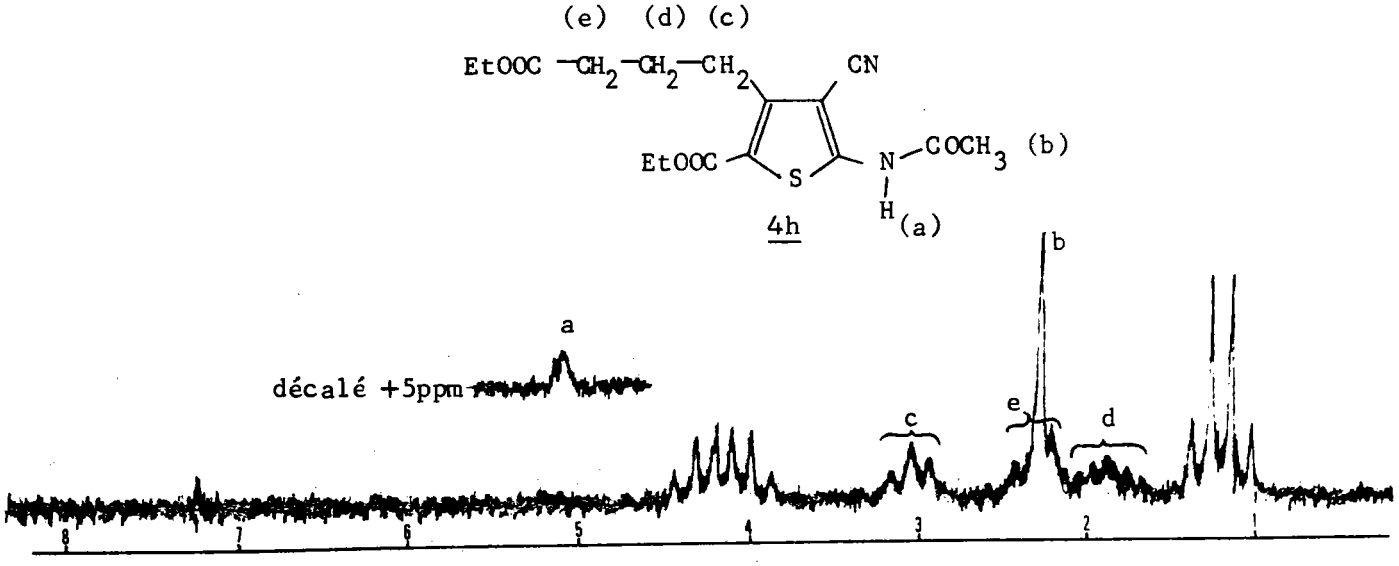


Planche 17: Spectre RMN du composé 4h



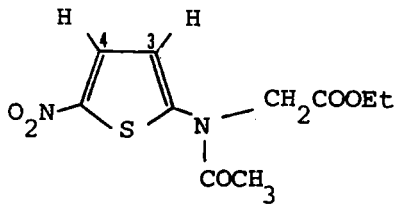
A l'inverse dans le second cas (réaction de GEWALD sur le β oxo pimélate d'éthyle), seul le composé 2h a effectivement pu être isolé du mélange brut avec un rendement extrêmement faible de l'ordre de 5 % (c'est pour cette raison que le composé 2ℓ n'a pas été inclus dans le tableau 1).

Si la solubilité des composés 2 est générale, on peut remarquer une très nette différence de comportement quant à leurs dérivés N-acétylés. En effet, alors que pour R_5 donneur (a,b,c,d,e) *les acétamido-2 thiophènes 4 correspondants sont solubles dans l'alcool à froid, avec R_5 attracteur (g,h,i,j), ces dérivés sont pratiquement insolubles*. Cette propriété est à mettre en rapport avec le caractère acide de la fonction amide. Celui-ci est nettement plus marqué dans le cas de substituants R_5 attracteurs. En RMN, le proton NH donne un signal dont le déplacement chimique peut varier de δ = 8,5-9 ppm (R_5 donneur) à δ = 11-12 ppm (R_5 attracteur) (planche 15-17).

Nous avons mis à profit ces constatations ; vu les difficultés rencontrées pour la séparation des composés aminés, nous avons réalisé cette séparation de façon quantitative aux dépens des mélanges des dérivés N-acétylés.

Exemple:mélange 4h + 4ℓ (planches 15-17).

F) Structure du N-acétyl éthoxycarbonylméthyl amino-2 nitro-5 thiophène 12



12

Le spectre de RMN du dérivé thiophénique 12,enregistré à 35° sur appareil Perkin-Elmer R_{12} dans le chloroforme deutéré (planche 18), présente les particularités suivantes :

- *Protons aromatiques* : Si l'un des doublets du système AX normalement attendu pour les protons thiophéniques ($J_{3,4}$=3,45-4,35 [50]) apparaît de façon usuelle :

$J_{3,4}$ = 4,5 Hz (1H) δ = 7,80 ppm.

l'autre doublet sort sous forme d'un signal aplati, sans multiplicité apparente mais intégrant pour un proton, δ = 6,2-6,7ppm.

Le doublet (7,8ppm) peut raisonnablement être attribué au proton H_4, déblindé par la présence en ortho du groupement NO_2, et le massif (6,2-6,7ppm) au proton H_3.

Les signaux correspondants

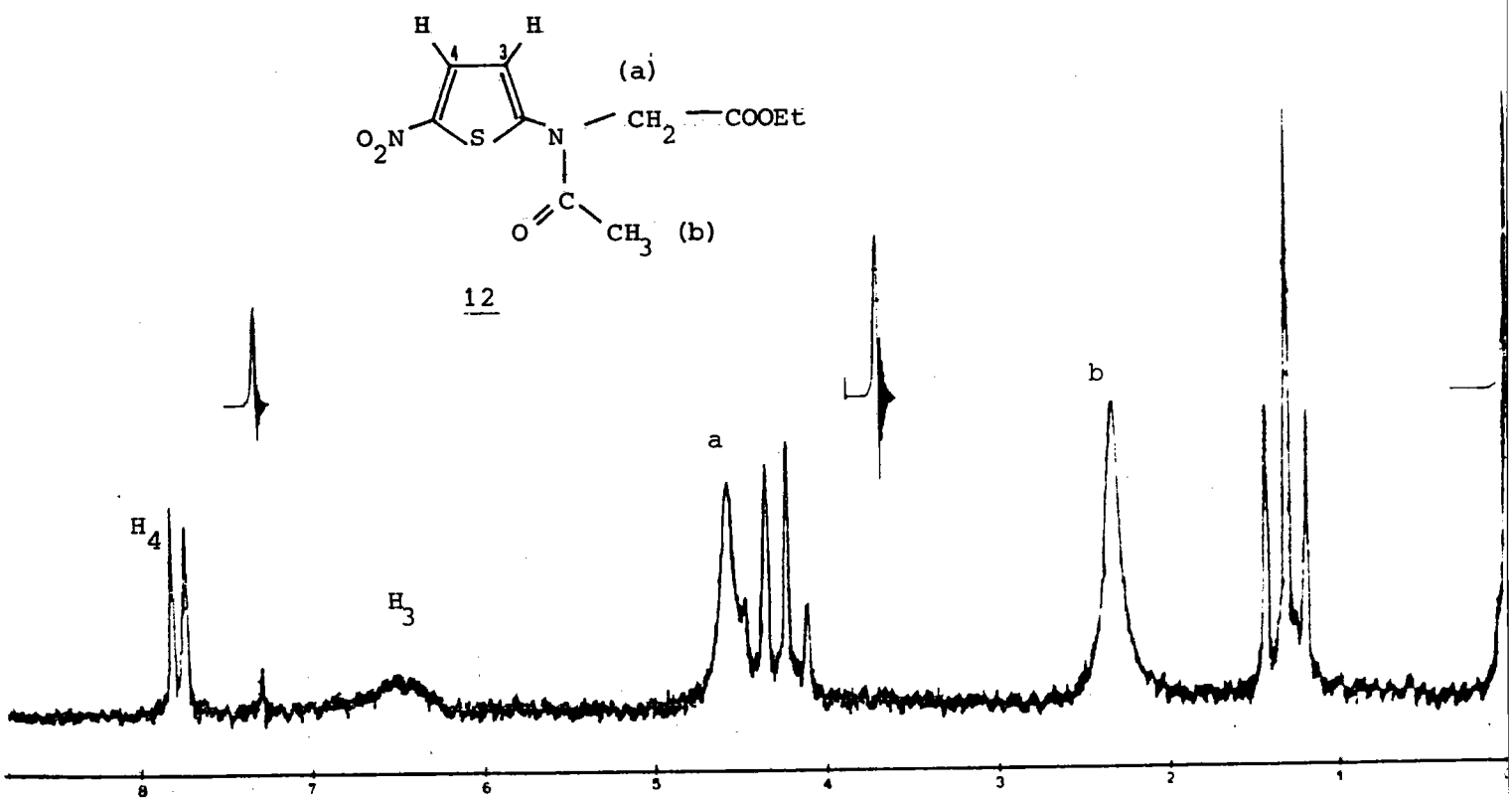
- *au méthylène en* α *du COOEt* (δ =4,65ppm)
- *au méthyle du radical acétyle* (δ = 2,30ppm)

apparaissent sous forme de <u>singulets élargis</u> (a et b)

Par contre, le *quadruplet* et le *triplet* caractéristiques du *groupement éthyle* ne présentent aucune anomalie.

<u>Planche 18:</u>

Spectre RMN du composé <u>12</u> dans le $CDCl_3$ <u>à 35°</u>

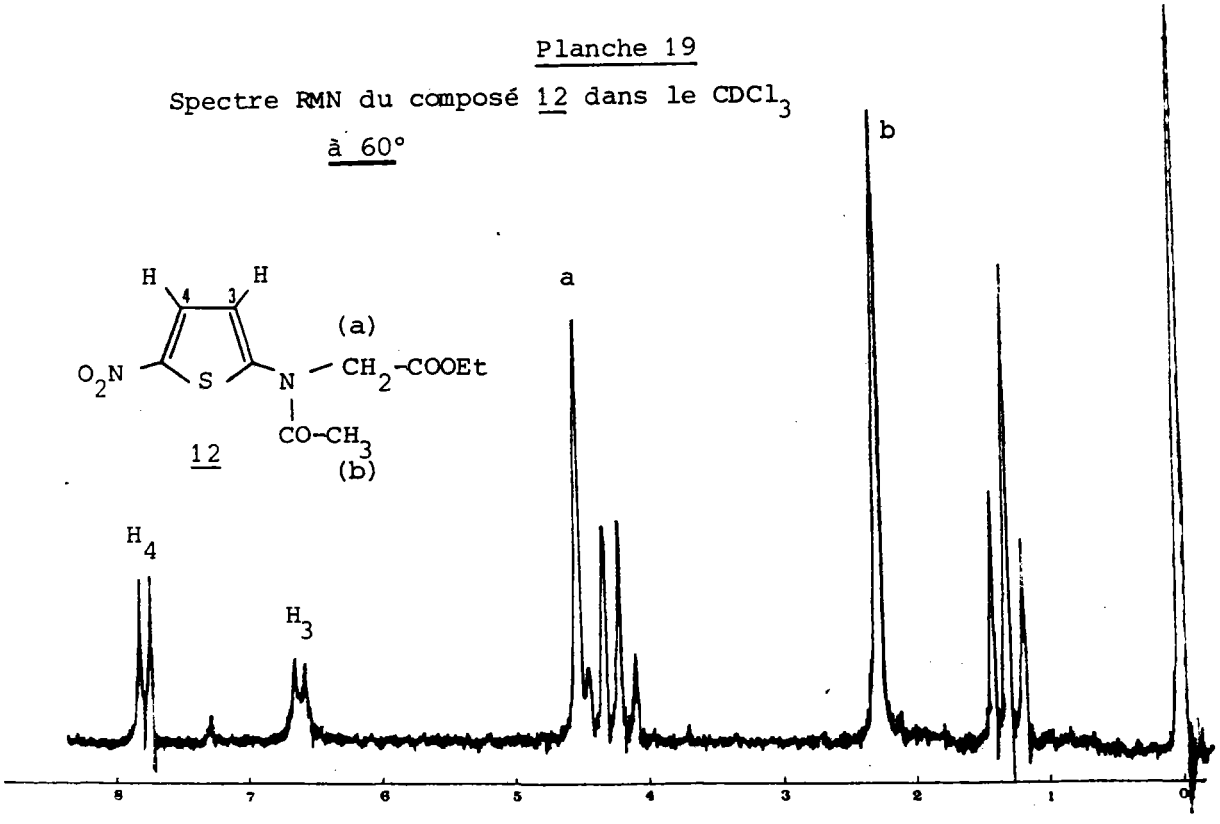


L'aspect de ce spectre suggère l'hypothèse *d'un phénomène de coalescence* qui se produirait, par coïncidence, vers la température d'enregistrement (35°). De façon à confirmer cette hypothèse, nous avons effectué une étude en RMN à différentes températures.

A haute température (θ =60°), les signaux s'affinent (planche 19) et on retrouve le système AB classique avec δ (H_3) = 6,60 ppm.

Planche 19

Spectre RMN du composé 12 dans le $CDCl_3$ à 60°



Quand on *abaisse progressivement la température (de 35° à -30°) on observe pour H_3, l'apparition de 2 doublets*, l'un à 7,05, l'autre à 6,37 ppm, soit un très fort déblindage dans le cas du premier. Afin d'avoir une meilleure résolution nous avons réalisé les spectres à 250 MHz sur CAMECA. On constate ainsi un dédoublement de tous les signaux, y compris ceux de la fonction ester (planche 20 à -10°C).

Le relevé des fréquences des intégrations des hauteurs de pics etc... a été fait par ordinateur ; l'ensemble des valeurs est reporté dans le tableau 5. L'examen de ce tableau montre nettement la supersposition de deux spectres x et y.

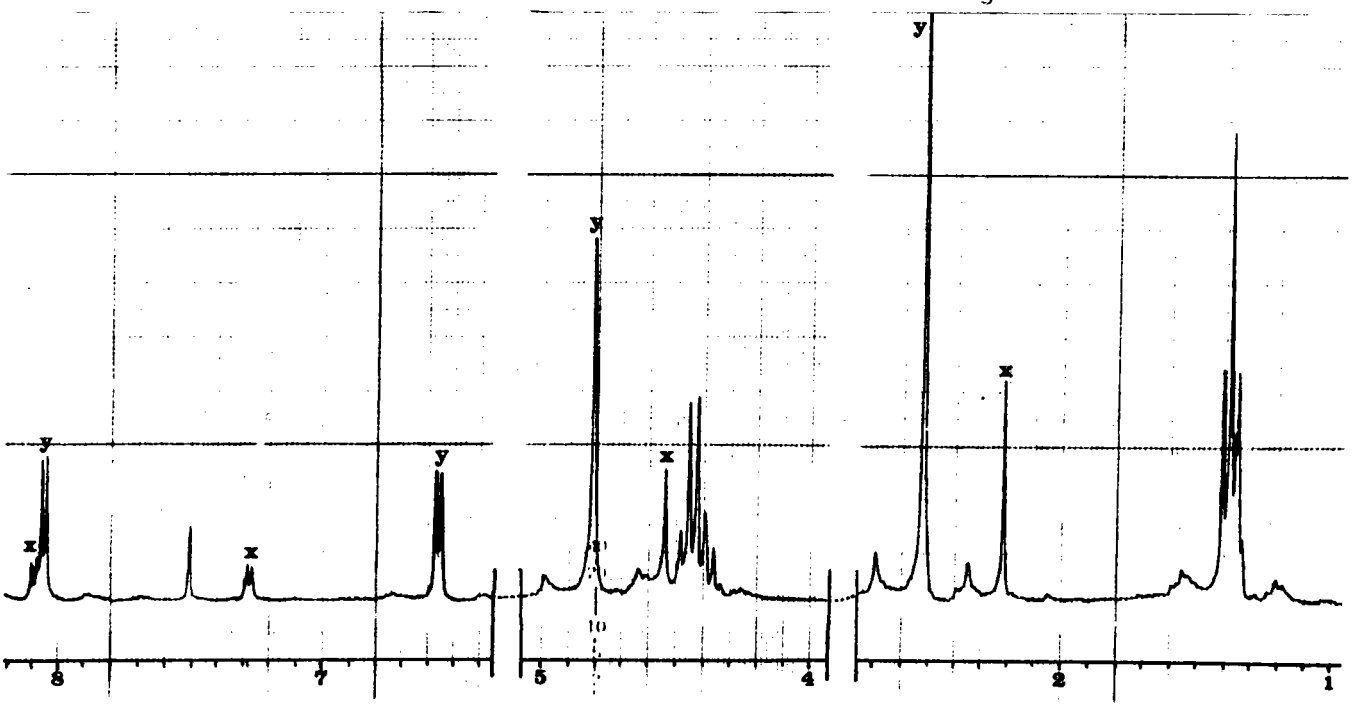
Tableau 5

Relevé des signaux du spectre RMN du composé 12 dans le $CDCl_3$ à -10°

N°	Fréquence	δ (ppm)	Hauteur	Intégrale	Attribution
01	1964.5231	7.8580	43976	321268	H_4 (x)
02	1960.1109	7.8404	50232	308808	
03	1956.4341	7.8257	137648	888504	H_4 (y)
04	1951.6542	7.8066	137676	907232	
05	1822.9656	7.2918	83284	438892	$CHCl_3$
06	1766.3427	7.0653	43920	325100	H_3 (x)
07	1761.9305	7.0477	40572	234420	
08	1595.0030	6.3800	135252	1204708	H_3 (y)
09	1590.2232	6.3608	123692	871716	
10	1208.5696	4.8342	40372	1225056	rotation
11	1164.8155	4.6592	396420	5278952	N-CH_2 (y)
12	1122.8998	4.4915	41652	1762740	rotation
13	1100.8389	4.4033	156184	1553868	N-CH_2 (x)
14	1088.7054	4.3548	74700	674180	CH_2-(Et) (y)
15	1081.3517	4.3254	208940	1727520	
16	1073.9981	4.2959	219496	1830996	CH_2-(Et) (x)
17	1066.6445	4.2665	117268	1042224	
18	1058.9232	4.2356	76008	622468	
19	654.4733	2.6178	71300	1482800	rotation
20	610.3515	2.4414	810640	7432800	CO-CH_3 (y)
21	568.0681	2.2722	54580	666628	rotation
22	536.4475	2.1457	273116	2467160	CO-CH_3 (x)
23	377.2413	1.5089	49788	1378972	rotation
24	340.1055	1.3604	243112	2180304	CH_3-(Et) (y)
25	336.7964	1.3471	127940	707260	
26	333.4195	1.3324	477048	3236968	CH_3-(Et) (x)
27	329.8104	1.3192	184656	1037004	
28	326.1336	1.3045	228736	1584116	
29	322.4568	1.2898	81500	580972	
30	290.4685	1.1618	37396	1248504	rotation
31	44.4894	0.1779	60160	695504	rotation
32	0.0000	0.0000	723708	4623396	TMS
33	-42.2833	-0.1691	42740	516728	rotation

Planche 20:

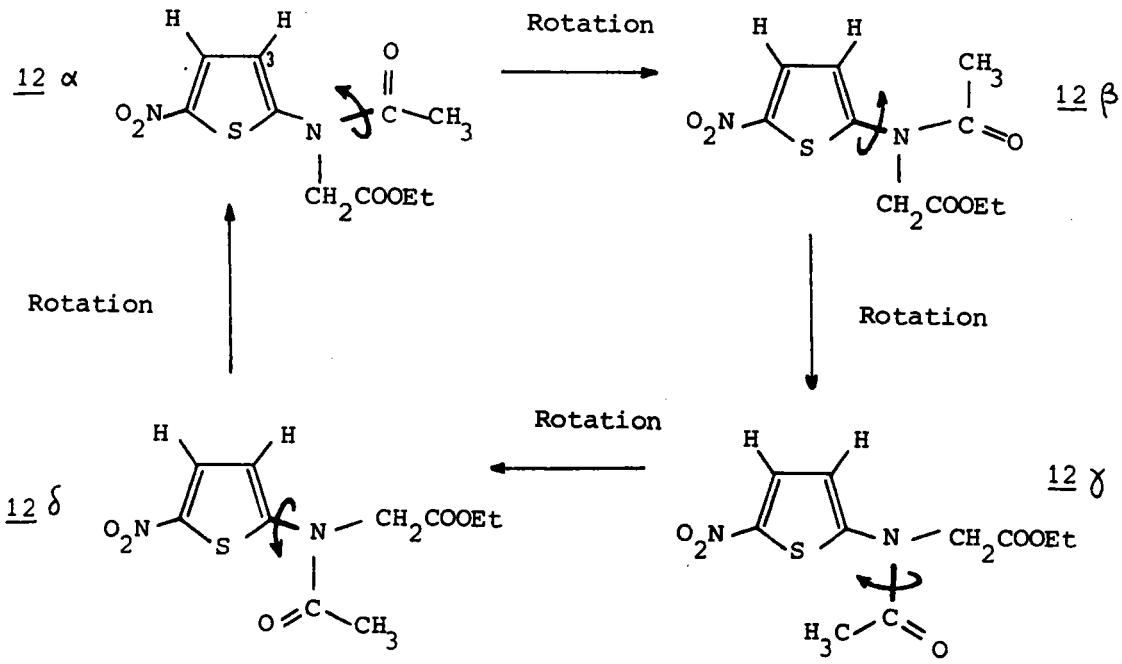
Spectre RMN du composé 12 dans le $CDCl_3$ à -10° (250 MHz)



Interprétation du phénomène :

Il existe pour le composé 12 quatre conformations privilégiées planes, 12 α, β, γ, δ, permettant seules d'envisager une délocalisation du doublet de l'azote à la fois sur le groupement acétyle et sur le cycle thiophénique ; on passe de l'une à l'autre de ces formes par rotations successives autours des liaisons N-C (schéma 31).

Schéma 31



A basse température, ces conformations ont tendance à se *figer* ; en fait leur durée de vie reste extrêmement faible, mais elle devient malgré tout supérieure au temps de relaxation, ce qui permet de déceler leur présence. A -10°C, on n'observe que 2 systèmes en RMN, ce qui correspond à 2 groupes distincts de conformations x et y. Seule la conformation 12 α permet d'envisager un déblindage important du proton H_3 ; c'est à cette conformation que nous attribuons le système x, le système y représentant pour sa part, une combinaison non résolue des conformations 12 β, γ, δ.

Nous sommes en présence de 2 groupes de rotamères ; il est intéressant de savoir si la rotation autour des liaisons N-C est empêchée *par délocalisation du doublet de l'azote* (schéma 32), *ou par liaison H* par exemple dans le cas de 12 α (schéma 33), ou encore *par une association des 2 phénomènes*.

Schéma 32

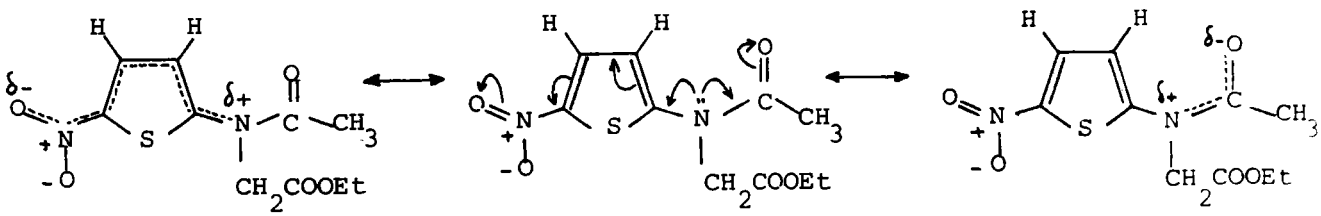
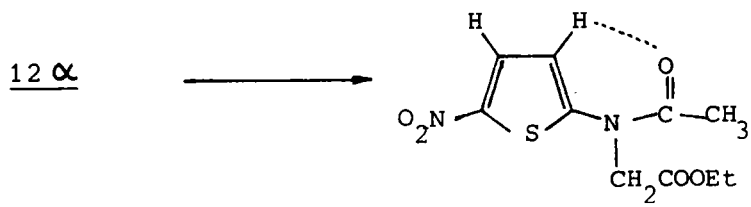


Schéma 33



A basse température, si on tient compte du seul effet de délocalisation, la probabilité de présence de chaque rotamère est de 1/4. De fait si on calcule le pourcentage respectif des systèmes x et y à -10°C (voir colonne "intégration" dans le tableau 5) on trouve :

% x (proton H_4) = 25,97 %

% x (proton H_3) = 21,23 %

% x (CH_2 sur N) = 22,74 %

% x (CH_3 acétyle) = 24,92 %

La valeur moyenne observée est de 23,8 % (très proche de la valeur théorique). Mais si la délocalisation était seule en cause on devrait observer un dédoublement au sein du système (y) (12 β, γ, δ) par suite de la non équivalence du groupement méthyle ($COCH_3$), dédoublement non observé même à -35°.

On notera par ailleurs, la valeur particulièrement élevée du couplage $J_{3,4}$ dans le système y.

pour H_4 (x) : $J_{3,4}$ = 4,4121 Hz

pour H_4 (y) : $J_{3,4}$ = 5,7799 Hz

pour H_3 (x) : $J_{3,4}$ = 4,4122 Hz

pour H_3 (y) : $J_{3,4}$ = 5,7798 Hz

Ceci peut être l'indice d'une délocalisation préférentielle du doublet de l'azote vers le cycle dans le cas des rotamères y (caractère de double liaison plus marqué pour C_3-C_4).

L'ensemble de ces observations conduit à admettre l'existence d'un rotamère privilégié (12α) dont la conformation rend compte :

- du déblindage du proton H_3 x par rapport aux rotamères y

- de la délocalisation préférentielle du doublet de l'azote vers le carbonyle (valeur de J_{3-4}).

Cette conformation privilégiée peut être mise en rapport avec l'intervention d'une liaison H, seulement possible dans le cas x (12α). (Schéma 33).

Notre interprétation a été confirmée par *l'étude de l'influence du solvant* sur ce phénomène. Nous reportons planche 21, les spectres RMN entre 6 et 8 ppm, à 35° et 55° pour des solvants oxygénés de polarité croissante.

L'influence de la polarité du solvant est très nette et conduit à admettre *une diminution de la chélation intramoléculaire au profit d'une interaction soluté - solvant.*

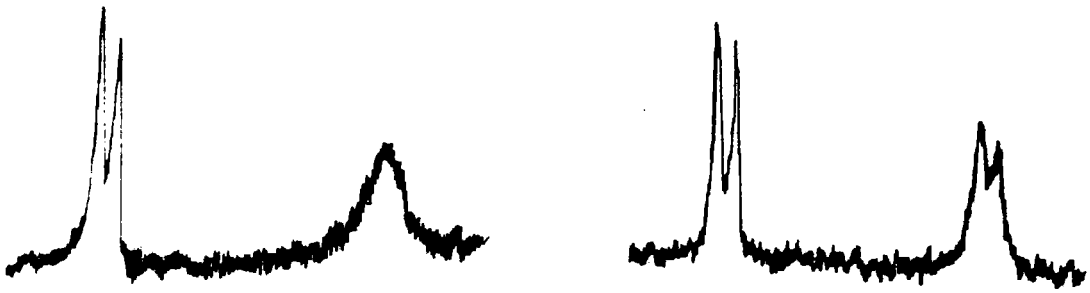
Nous avons écarté l'hypothèse d'une diminution de la température du point de coalescence avec l'augmentation de la polarité du solvant. En effet, la détermination du spectre de RMN de 12 dans le THF à -20° ou -30° n'entraîne qu'un affinement du signal avec un très faible pourcentage (2 à 3 %) de dédoublement en conformère x .

En conclusion,un phénomène de liaison H semble être à l'origine du phénomène de coalescence observé, l'existence de rotamères due à la délocalisation, ne faisant que renforcer le phénomène.

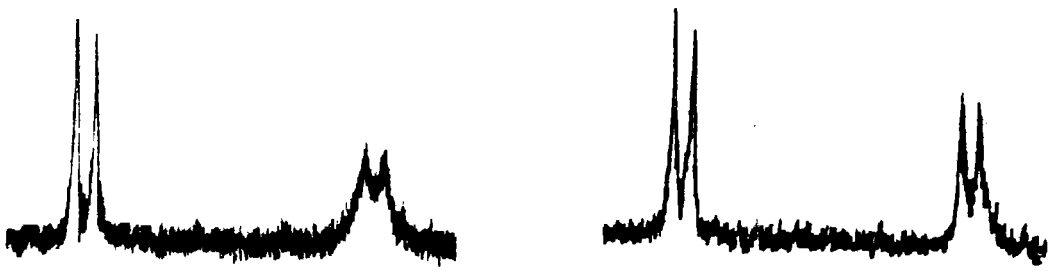
Planche 21

Influence du solvant sur la chélation du proton H_3
dans le composé 12

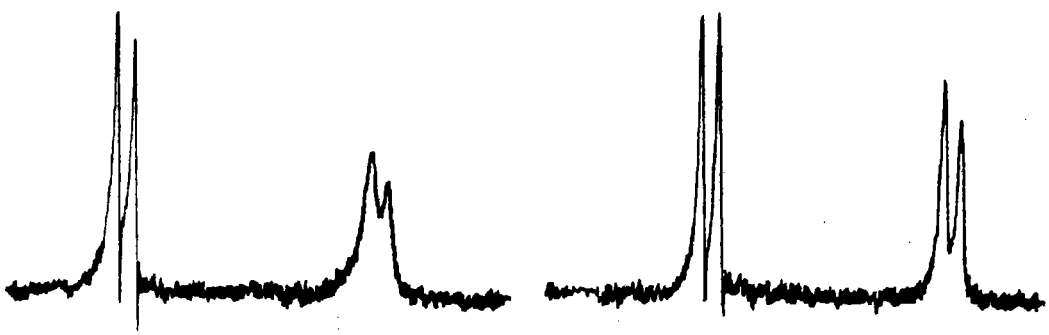
$\theta = 35°$ $\theta = 55°$



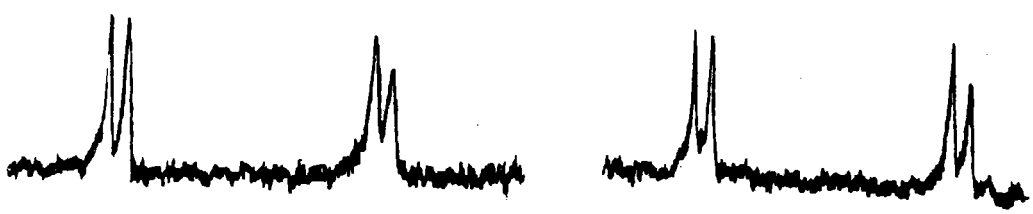
Dioxanne (μ = 0,40 De)



Tétrahydrofuranne (μ = 1,63 De)



Acétone (μ = 2,89 De)



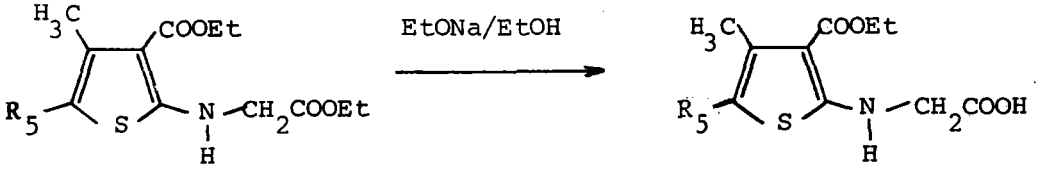
Diméthylsulfoxide (μ = 3,96 De)

II ETHOXYCARBONYL-5 HYDROXY-4 THIENO (2,3-b) PYRROLES

1) REACTION DE DIECKMANN : Cyclisation des éthoxycarbonyl-3 éthoxycarbonylméthylamino-2 thiophènes de type 5.

Si l'on soumet les composés 5 aux conditions de la réaction de DIECKMANN, on obtient, au lieu de la cyclisation attendue, la saponification d'une des fonctions esters (schéma 34).

Schéma 34



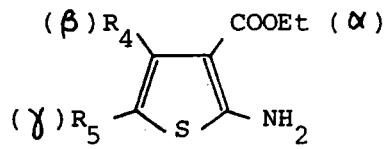
5 (g,k) 14 (g,k)

La structure proposée 14 a été prouvée par infra-rouge (disparition de la bande ν (CO) de l'ester de la chaine aminée).

La nature très différente des fonctions esters présentes dans les composés 5 (et les composés 1) permet une attribution précise des bandes ν(CO) (tableau 6 : composés 1 ; tableau 7 : composés 5).

Tableau 6

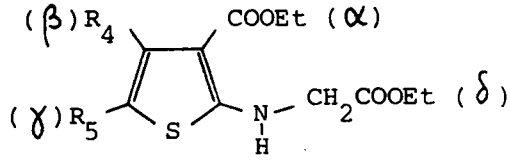
Attribution des bandes ν(CO) (cm^{-1}) dans les composés 1



Composé	ν (CO) α	ν(CO) β	ν(CO) γ
1a	1645	-	-
1b	1670	-	-
1c	1655	-	-
1d	1660	-	-
1e	1650	-	-
1g	1660	-	1680
1h	1675	1715	1700
1i	1675	1725	1700
1j	1675	1720	1705
1k	1665	-	1665 R_5=Ac

Tableau 7

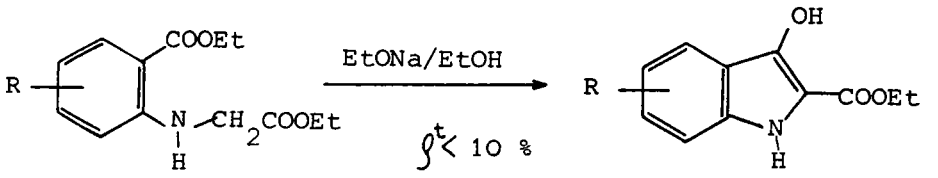
Attribution des bandes ν(CO) dans les composés 5



Composé	ν (CO) α	ν(CO) β	ν(CO) γ	ν(CO) δ
5g	1660	-	1685	1740
5i	1665	1730	1695	1750
5j	1670	1735	1685	1745
5k	1655	-	1655 R_5=Ac	1735

Le problème de la cyclisation de diesters benzéniques analogues aux composés 5 est déjà évoqué en 1898 par VORLANDER et coll.[51] (schéma 35). Le noyau indolique n'est atteint qu'avec des rendements ne dépassant pas 10 %.

Schéma 35



Les conditions opératoires modifiées par ETIENNE[52], ont permis d'atteindre des rendements de l'ordre de 90 % ; ces modifications (emploi de sodium dans un mélange éthanol-éther), appliquées au cas du composé 5g, n'ont pas eu d'incidence sur le résultat de la réaction de cyclisation.

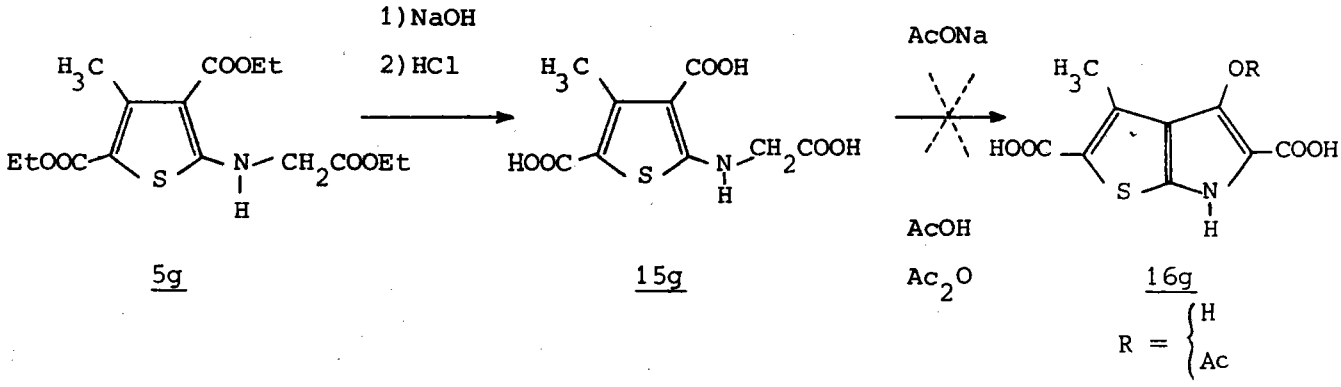
Remarque : Si on rencontre fréquement, dans la littérature, des exemples de cyclisation effectuée aux dépens des diesters N-méthylés, les références portant sur les diesters eux-mêmes restent l'exception.

Par ailleurs, conformément aux observations de CROCHET et coll.[26], il est impossible de réaliser la cyclisation, aux dépens de l'acide 14g, même en utilisant des bases très fortes.

2) METHODE DE LESSER et WEISS

La méthode de LESSER et WEISS[53] (cyclisation d'un diacide par l'acétate de sodium dans le mélange acide acétique-anhydride acétique) appliquée au triacide 15g, obtenu par saponification totale du triester 5g (schéma 36), n'a pas connu plus de succès.

Schéma 36



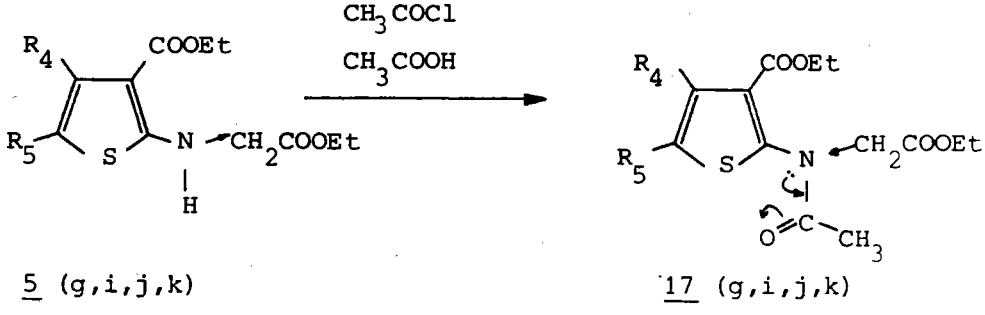
L'échec de la réaction de cyclisation du triacide 15g est imputable en partie à sa grande instabilité. Primitivement incolore, ce composé devient très rapidement violet sous l'action conjuguée de l'air et de la lumière, et ce, à température ambiante, c'est pourquoi on le conserve sous la forme de son sel de potassium qui est stable.

3) CYCLISATION AUX DEPENS DU TRIESTER ACETYLE

A) N-Acétylation des triesters de type 5

Attribuant l'échec de la réaction de DIECKMANN au manque d'acidité du méthylène de la chaine aminée, nous avons acétylé la fonction amine (schéma 37).

Schéma 37

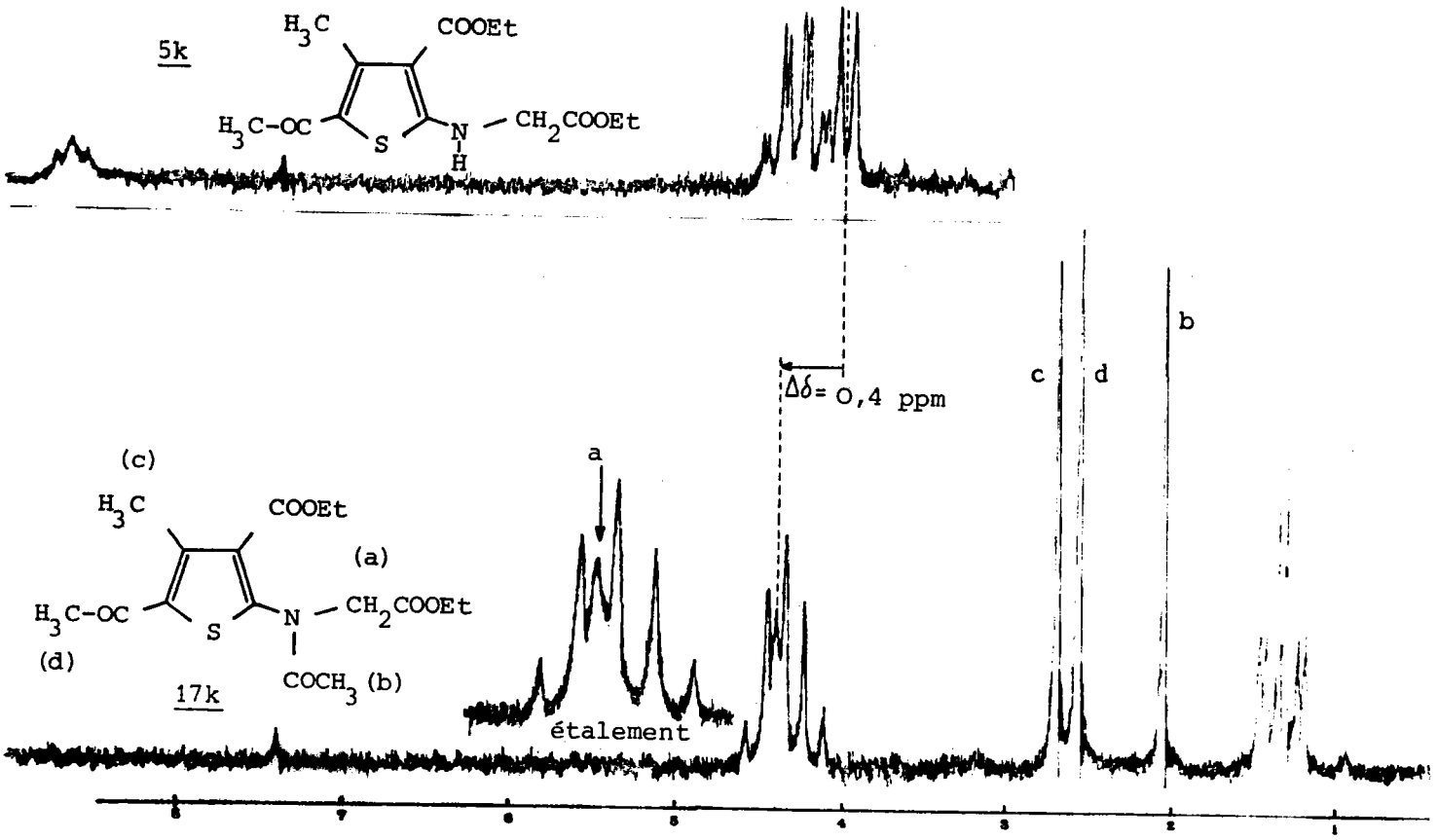


Le gain d'acidité consécutif à cette acétylation est traduit en partie par l'augmentation du déplacement chimique du $-CH_2-$ en RMN (planche 22). Cette différence varie selon les composés + 0,3 à + 0,6 ppm.

CROCHET et coll. font état de rendements ne dépassant pas 70 %, pour la réaction d'acétylation, en utilisant comme réactif l'anhydride acétique à reflux ; nous lui avons préféré le chlorure d'acétyle dilué à 30 % dans l'acide acétique. Ce réactif a l'avantage d'abaisser de façon sensible la température de réaction et permet d'obtenir des rendements allant de 90 à 95 %.

Planche 22

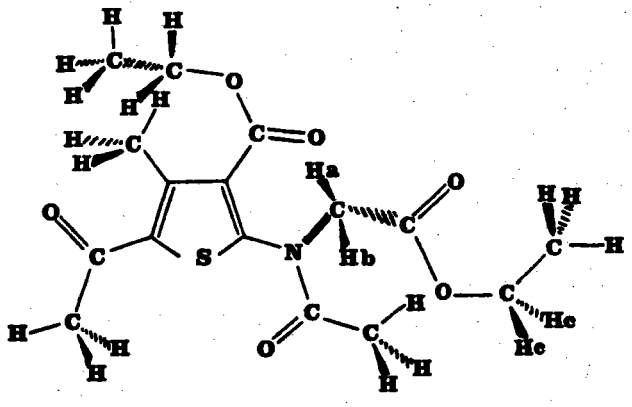
Spectre RMN du composé 17k (évolution par rapport à 5k)



Le méthylène ($N-CH_2-$) de la chaîne aminée du composé 17k donne en RMN, à 35° à 60 MHz (planche 23), un singulet élargi. Dans le cas de 17g (R_3=CH_3, R_5=COOEt), à 35°, *aucun singulet n'apparaît*, même si l'intégration du massif situé entre 4 et 5 ppm en démontre la présence. Il faut dans ce cas élever la température à 70-80°, pour voir émerger un singulet du massif des CH_2 ($COOCH_2CH_3$), et retrouver un spectre analogue à celui de 17k (planche 23).

Ce phénomène, s'il rappelle étrangement celui de la coalescence existant dans le composé 12 suggère une interprétation toute différente :

dans les dérivés acétylés de type 17, l'encombrement stérique autour du CH_2 de la chaîne aminée est tel que la rotation autour de la liaison N-C est partiellement empêchée. Par suite *les deux protons Ha et Hb ne sont plus équivalents.*



Cette hypothèse a été confirmée par l'étude du spectre RMN de 17k en fonction de la température (planche 23) . A haute température (50°) (à 60 MHz), il y a libre rotation d'où le singulet (δ = 4,4 ppm) ; à basse température (-55°) (à 250 MHz), on observe le système AB classique des protons géminés :

δ Ha = 4,9 ppm δ Hb = 3,85 ppm Ja-b = 18 Hz

Le phénomène de coalescence, au sein de chacun des doublets (23 - α), puis entre les massifs résultants (23 - β) s'étale sur plusieurs dizaines de degrés, et par coïncidence au voisinage de la température ambiante. A cette température, le signal encore mal résolu est masqué par les quadruplets des groupements esters.

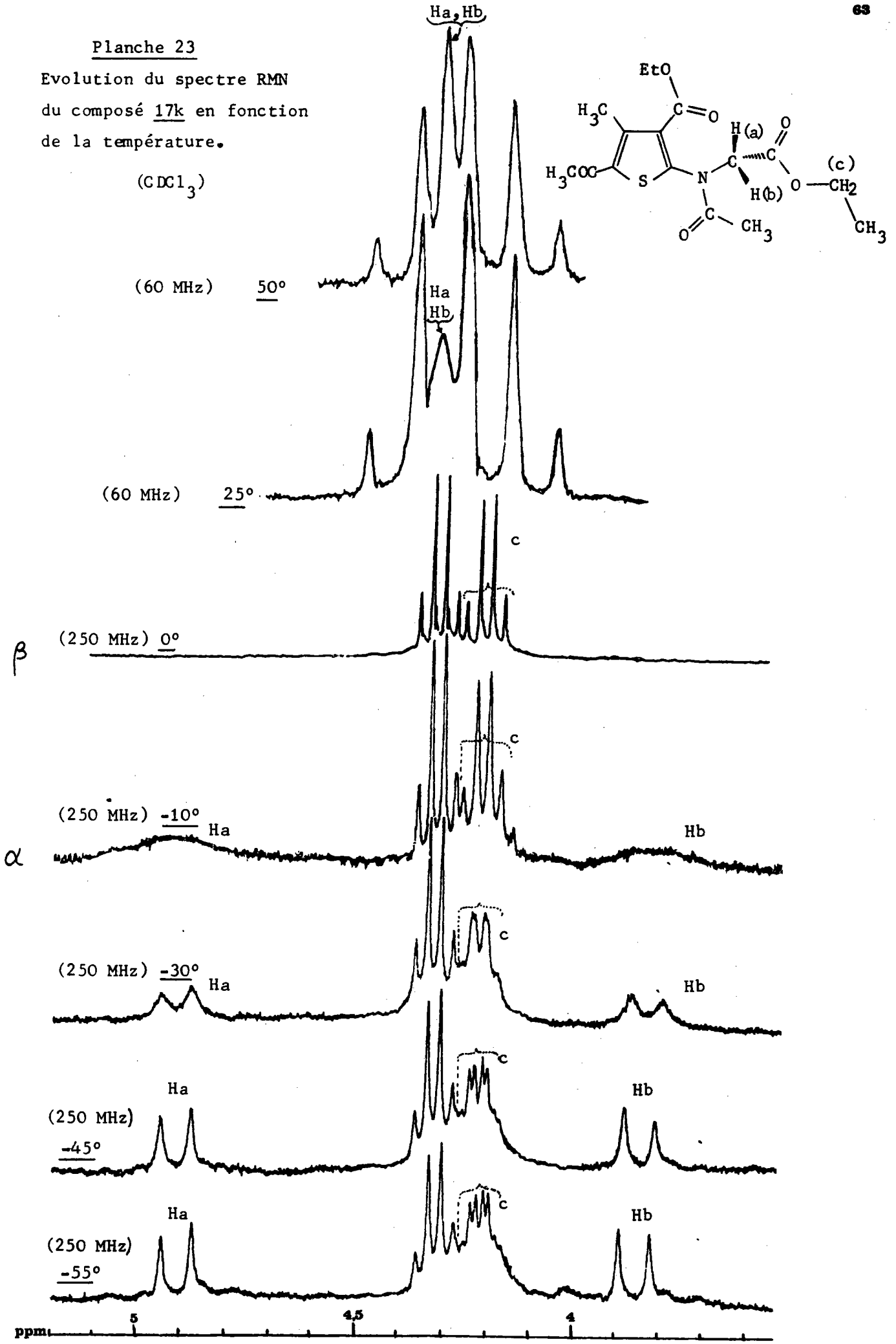
Remarques : A partir de -45°, on observe le dédoublement du quartet attribué aux protons Hc.

Par ailleurs, le substituant en -5 (17g R_5=COOEt, 17k R_5=$COCH_3$) joue certainement un rôle dans le phénomène de coalescence : l'allure du singulet (protons Ha, Hb) suggère que la température de coalescence est plus élevée dans le cas de 17g.

Planche 23

Evolution du spectre RMN du composé 17k en fonction de la température.

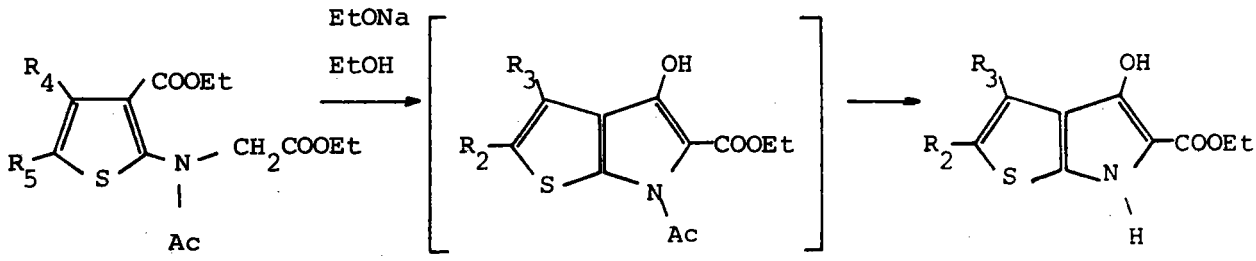
($CDCl_3$)



B) Cyclisation des triesters N - acétylés 17

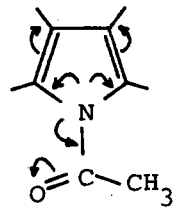
La méthode de DIECKMANN appliquée aux composés 17 ainsi obtenus conduit aux éthoxycarbonyl-5 hydroxy-4 thiéno/2,3-b/pyrroles 18 (schéma 38). La cyclisation s'accompagne d'une déacétylation.

Schéma 38



17 (g,j,k) 17' (non isolé) 18 (g,j,k)

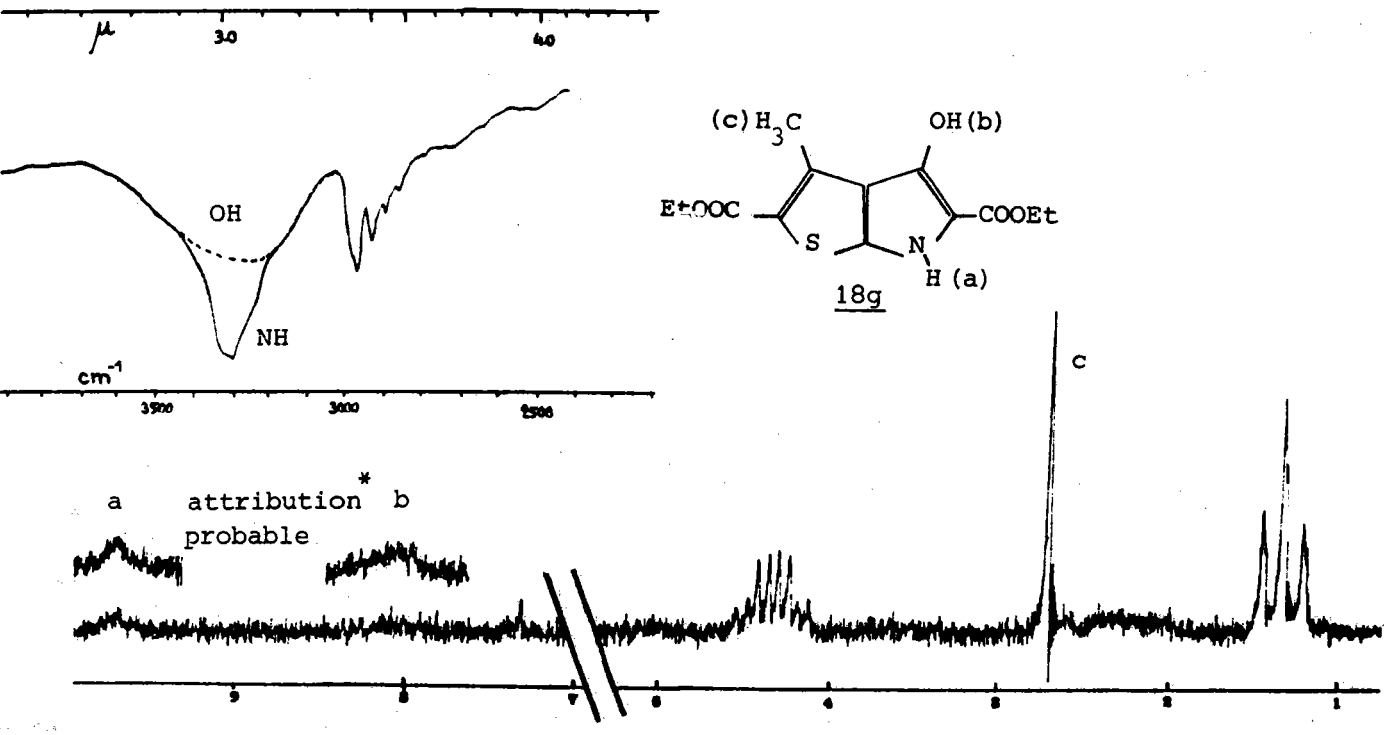
On n'isole jamais l'intermédiaire de la réaction, c'est-à-dire l'acétyl-6 éthoxycarbonyl-5 hydroxy-4 thiéno/2,3-b/pyrrole de type 17'. Dans ces composés le doublet libre de l'azote peut être délocalisé sur les trois doubles liaisons auxquelles il est lié.



Ce système,relativement rare,est apparemment peu stable, si l'on en juge par cette déacétylation spontanée. Toutefois, ce système existe, les composés 7 en sont un exemple (schéma 20). Nous retrouverons dans un prochainchapitre le caractère de mobilité du groupement acétyle fixé en position-6 des thiéno/2,3-b/pyrroles. Notons que la déacétylation affecte nécessairement les intermédiaires 17' et non pas les composés 17 puisque les triesters non acétylés 5 ne se cyclisent pas (schéma 34).

En Infrarouge, apparait une bande NH vers 3300 cm^{-1} à côté d'une large bande OH comprise entre 3100 et 3600 cm^{-1}. En *RMN*, on constate par rapport aux composés 17 la disparition des signaux correspondant aux protons méthyléniques et au radical acétyle, et l'apparition de deux massifs mal résolus et très déblindés qu'on attribue sans distinction certaine aux groupements OH et NH (planche 24).

Planche 24: Spectres RMN et IR du composé 18g



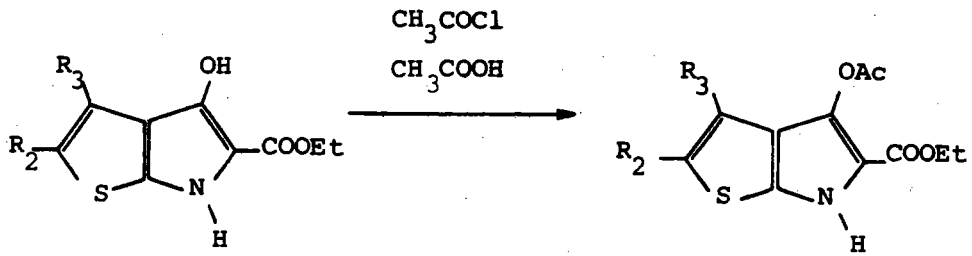
Attribution proposée par comparaison avec le spectre RMN de 20g (planche 26)

4) REACTIVITE DES ETHOXYCARBONYL-5 HYDROXY-4 THIENO[2,3-b] PYRROLES 18.

A) Acétylation

L'acétylation des composés 18 affecte de façon univoque le groupement hydroxy en -3 (schéma 39). En aucun cas, et quel que soit le temps de réaction ou l'excès de réactif, il ne se produit la moindre acétylation sur l'azote.

Schéma 39

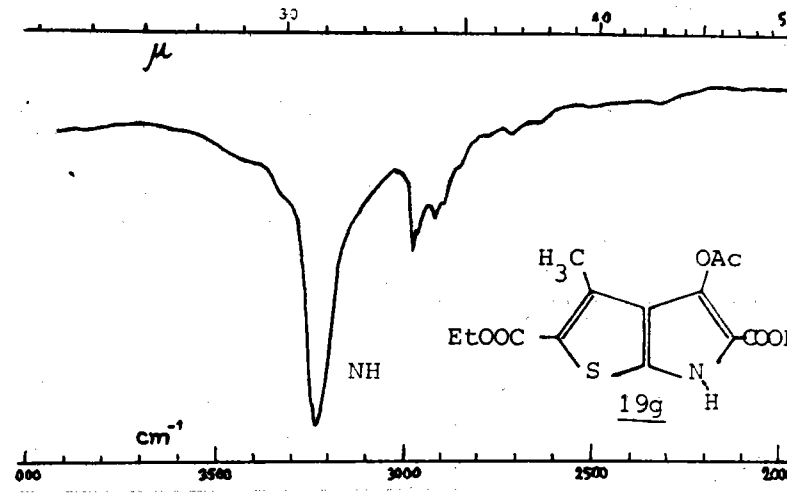


18 (g,j,k) 19 (g,j,k)

Le site d'acétylation est déterminé par infrarouge (planche 25), car il est difficile, en RMN, de faire la distinction entre les signaux correspondants aux groupements OH et NH.

Planche 25:

Spectre IR du composé 19g

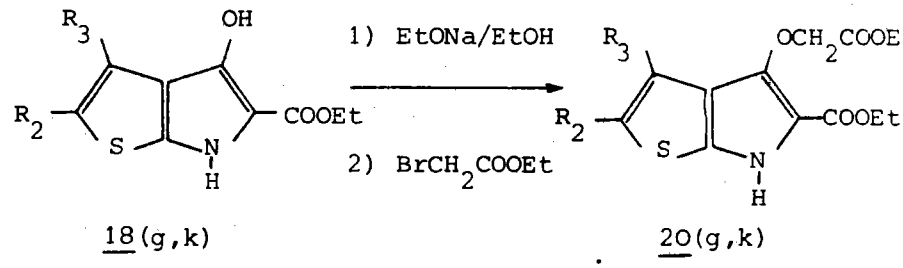


On ne peut donc pas espérer atteindre par acétylation les composés 17', intermédiaires de la réaction de cyclisation (schéma 38), analogues des amino-4 acétyl-6 éthoxycarbonyl-5 thiéno/2,3-b/pyrroles 7 (schéma 20). Même en utilisant des conditions plus dures (chlorure d'acétyle dans l'anhydride acétique, ou anhydride acétique à reflux), les composés 19 n'ont jamais pu être acétylés en -6.

B) Alcoylation par le bromacétate d'éthyle

La réaction d'alcoylation des composés 18 affecte en priorité le groupement hydroxy en -4 pour donner un éthoxycarbonylméthyl éther de type 20 (schéma 40).

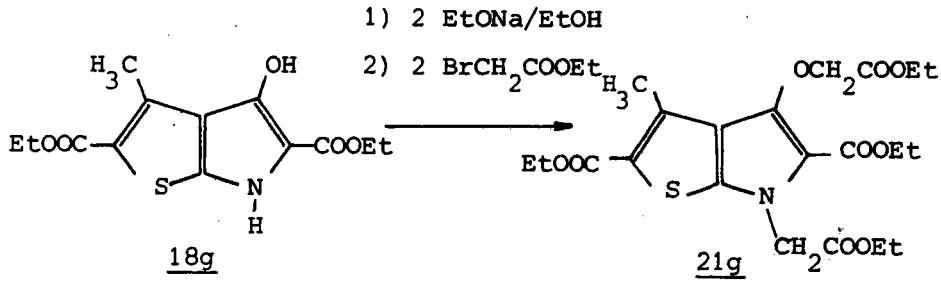
Schéma 40



Le site d'alcoylation est également déterminé par infrarouge (planche 26). En RMN, apparait un singulet correspondant au méthylène de la chaîne oxygénée.

Si l'on double la quantité de réactif, et augmente de façon sensible le temps de réaction, on obtient le composé dialcoylé, à la fois sur l'oxygène et l'azote 21g (schéma 41). Il y a disparition des bandes OH et NH en infrarouge, et des signaux correspondants en RMN (planche 27).

Schéma 41



La réactivité *du site azoté est, malgré tout, très nettement inférieure à celle du site oxygéné, car nous n'avons jamais isolé de composé monoalcoylé sur l'azote.*

Planche 26: Spectres IR et RMN du composé 20g

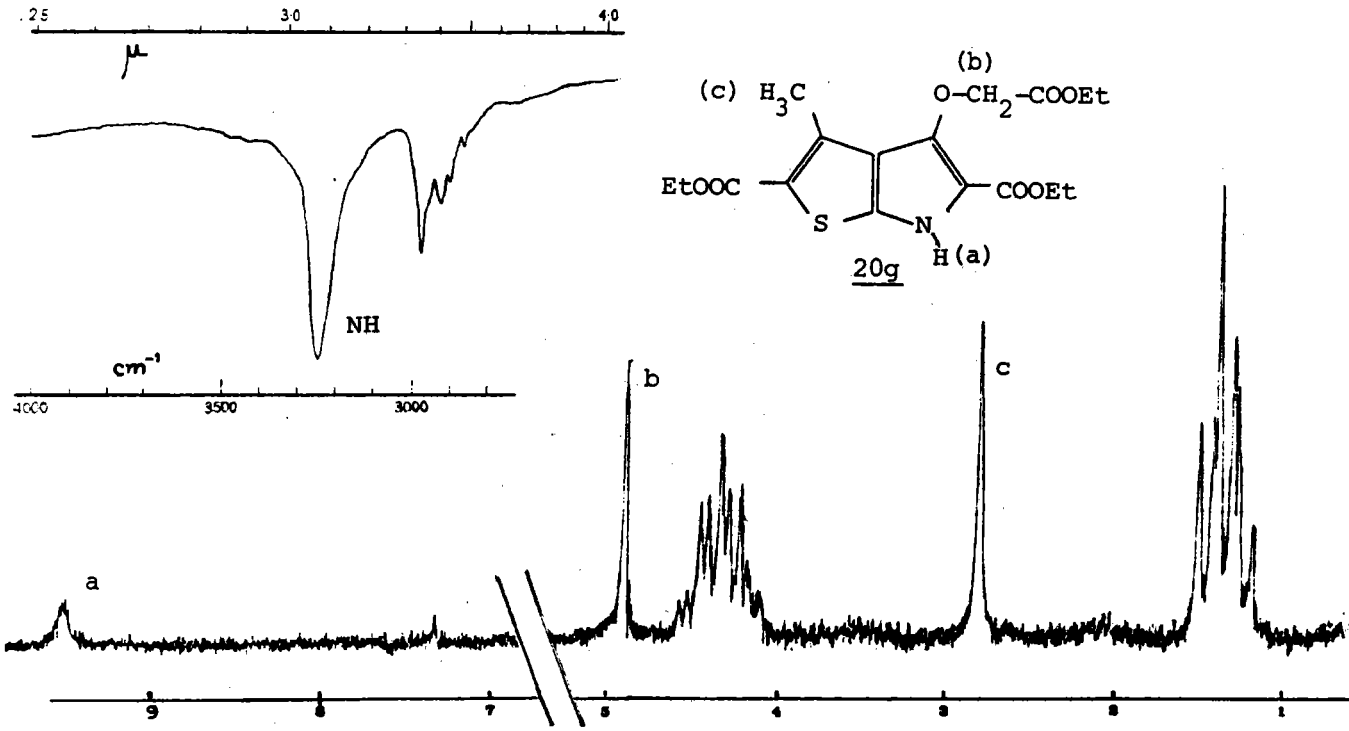
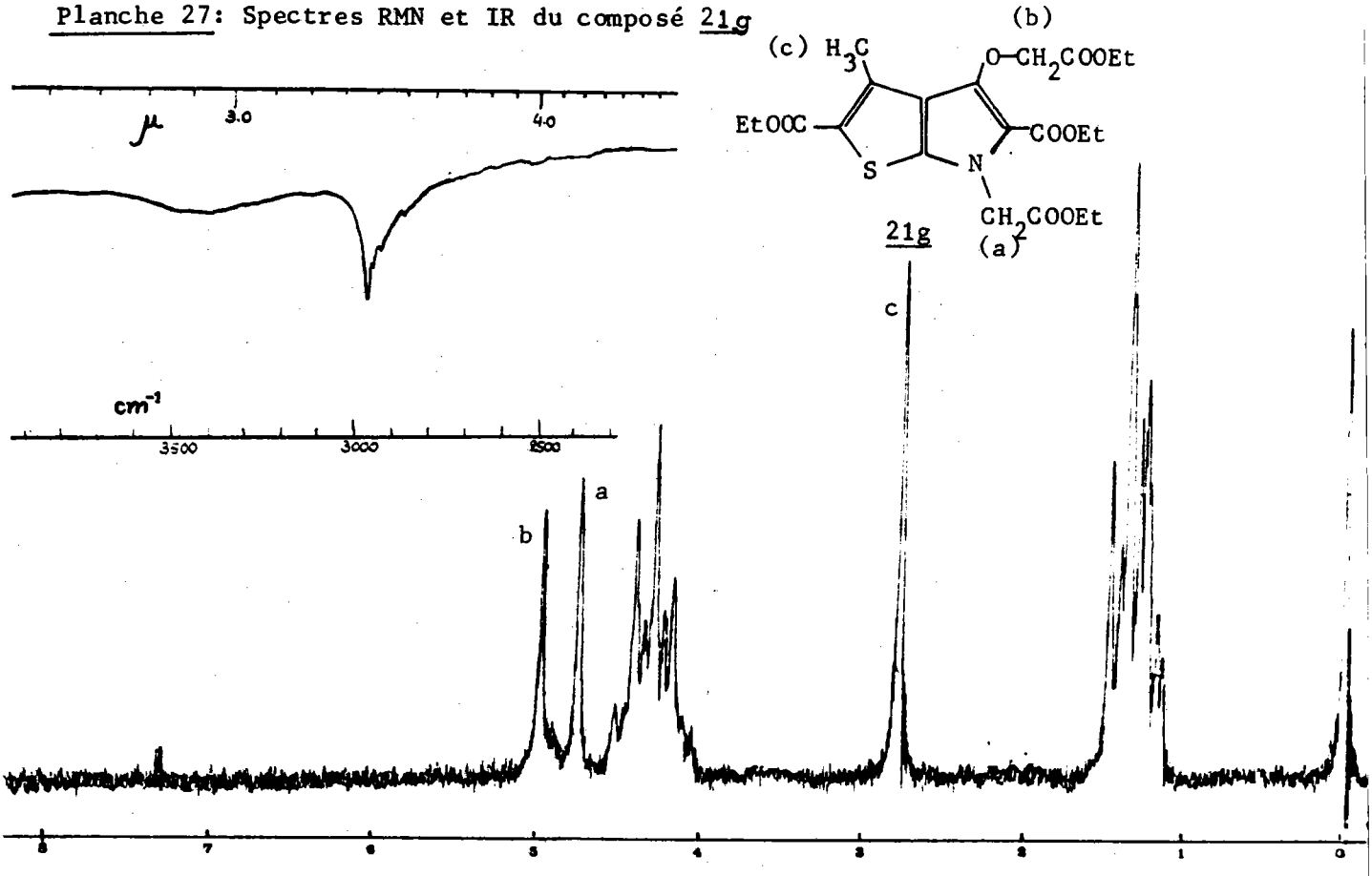


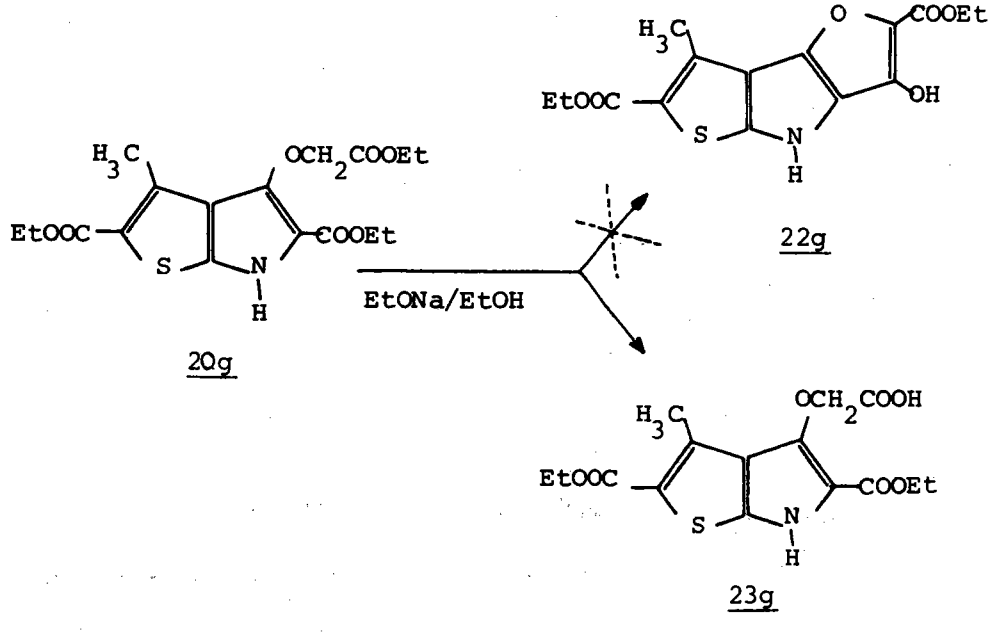
Planche 27: Spectres RMN et IR du composé 21g



Tentative d'obtention d'un thiénofuropyrrole

Le composé 20g soumis aux conditions de la réaction de DIECKMANN (schéma 42) ne donne pas de cyclisation en thiénofuropyrrole 22g, mais une saponification de la fonction ester de la chaîne aliphatique en position-4. On obtient ainsi l'acide 23g.

Schéma 42



La modification des conditions opératoires dans le sens indiqué par ETIENNE[52], n'a pas permis d'accéder au composé tricyclique 22g.

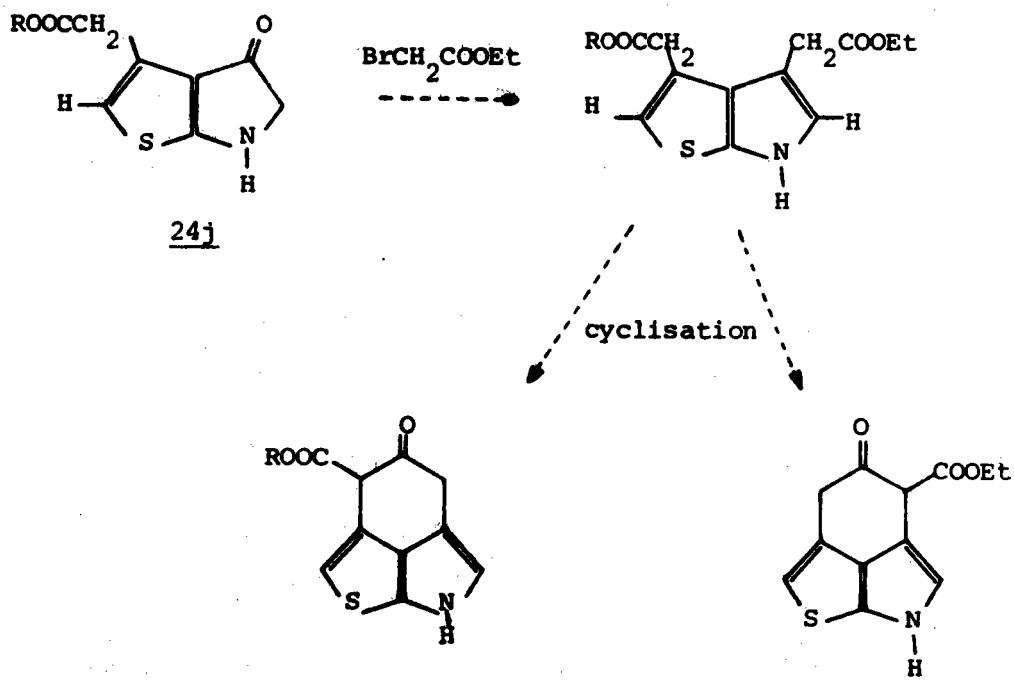
On retrouve donc le même comportement pour les esters 20g et 5g.

5) ESSAI D'OBTENTION D'HYDROXY-4 THIENO/2,3-b/PYRROLES.

Saponification et décarboxylation des éthoxycarbonyl-5 hydroxy-4 thiéno/2,3-b/pyrroles 18.

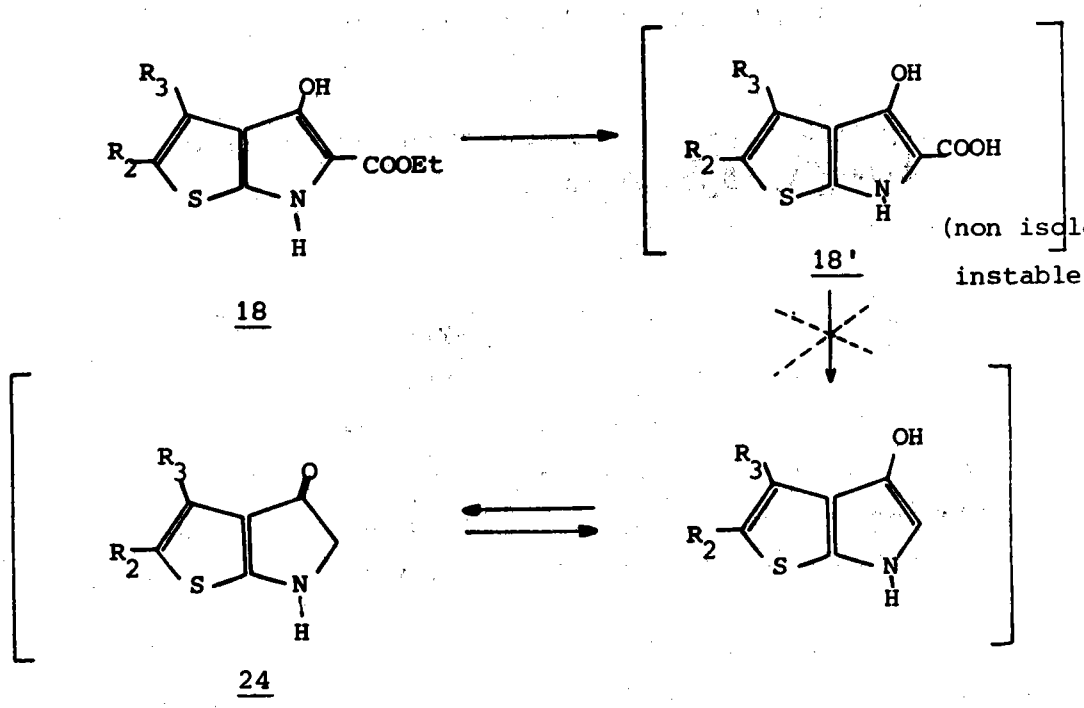
Les hydroxy-4 thiéno/2,3-b/pyrroles 24, qui sont en fait les analogues sulfurés de l'indoxyle, présentaient un intérêt dans l'optique de l'obtention d'un composé tricyclique, ainsi que nous l'avons évoqué en introduction. De tels composés auraient pu être obtenus par réaction de REFORMATSKY sur un hydroxy-4 thiéno/2,3-b/pyrrole soigneusement choisi (24j : R_3=CH_2COOEt R_2=H) suivie d'une réaction de DIECKMANN (schéma 43).

Schéma 43



Malheureusement, toutes les tentatives faites pour obtenir des composés de type 24, par saponification suivie de décarboxylation (schéma 44) ont échoué. La saponification seule conduit à des produits instables à l'aspect plutôt charbonneux, observation conforme à celles déjà faites par OLSEN et coll.[18] pour des composés voisins.

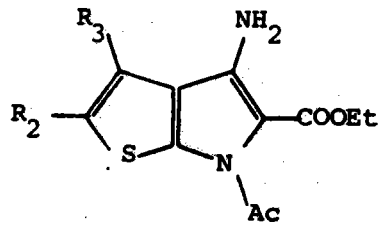
Schéma 44



III AMINO-4 ETHOXYCARBONYL-5 THIENO (2,3-b) PYRROLES

Rappelons que par condensation du bromacétate d'éthyle, en présence de K_2CO_3, sur les acétamido-2 cyano-3 thiophènes 4 (schéma 20), nous avons obtenu les composés 7, acétyl-6 amino-4 éthoxycarbonyl-5 thiéno[2,3-b]pyrroles.

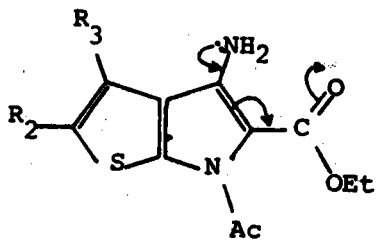
7



1) *REACTIVITE DES AMINO-4 ETHOXYCARBONYL-5 THIENO[2,3-b] PYRROLES.*

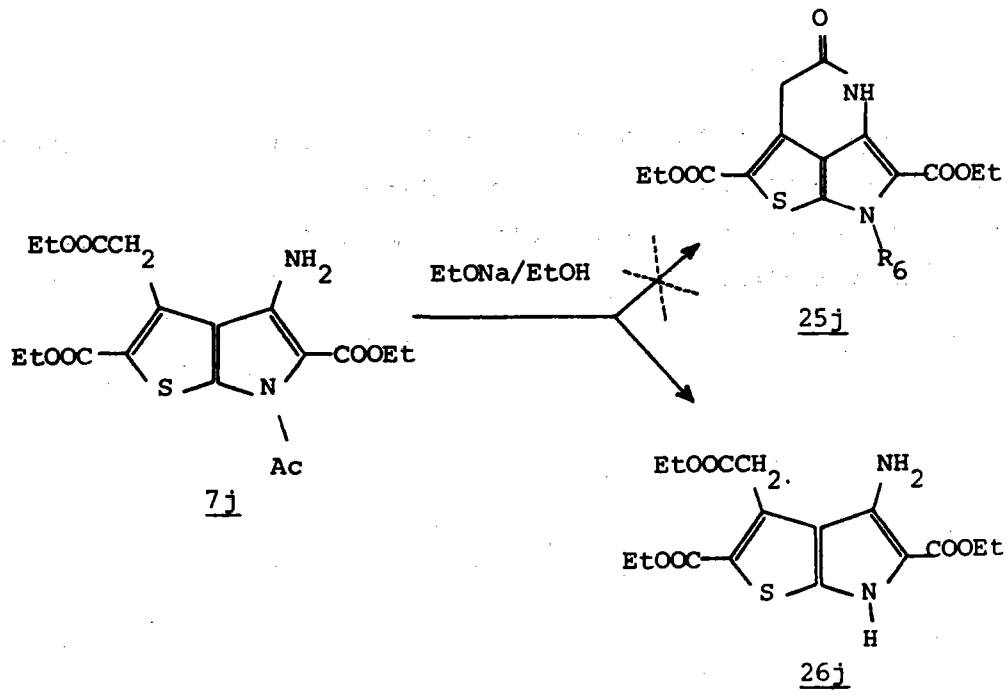
A) Réactivité vis à vis du bromacétate d'éthyle

Les composés 7 se forment dans un milieu propice à une condensation ultérieure de la fonction aminée en -4 avec le bromacétate d'éthyle. On s'attendrait donc à obtenir également des composés porteurs en -4 de la chaine $-NH-CH_2-COOEt$. En fait, on n'observe jamais une telle réaction. Nous l'avons vérifié par l'échec de la condensation du composé 7g pur avec le bromacétate. Dans ces produits, il n'y a pas de délocalisation du doublet de l'amine au delà du groupement ester situé en ortho, d'où le caractère peu acide des protons aminés.



Ce caractère peu réactif de la fonction amine peut être illustré également par *l'absence de cyclisation* du composé 7j au cours de la réaction suivante :

Schéma 45

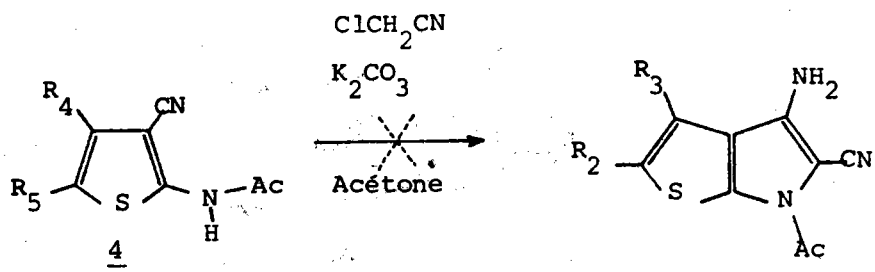


Ces conditions de réaction (EtONa/EtOH) sont celles qui ont permis d'obtenir une thiénopyridine à partir de l'amino-2 thiophène et du malonate d'éthyle (voir schéma 26). Le seul résultat observé est le départ du groupement N-acétyle.

Même dans des conditions beaucoup plus dures (chauffage au dessus du point de fusion, traitement par PPA à 100°), 7j n'a jamais conduit au composé péricyclisé 25j.

Espérant augmenter la réactivité de l'amine par suppression de la chélation avec le groupement éthoxycarbonyle en ortho, nous avons essayé de synthétiser un composé analogue porteur en position -5 d'un groupement nitrile. Malheureusement les acétamido-2 cyano-3 thiophènes 4 ne s'alcoylent pas avec le chloracétonitrile dans les conditions où le bromacétate d'éthyle donnait un résultat.

Schéma 46

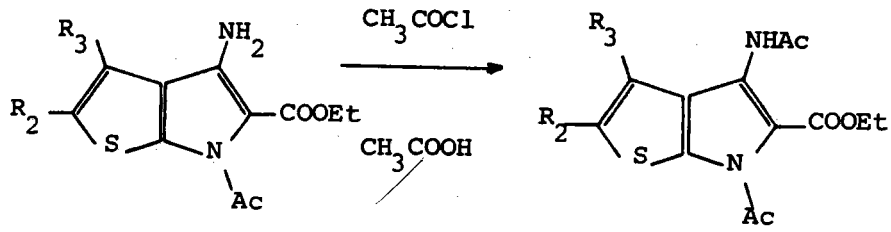


Remarque : L'échec de la cyclisation du composé 7j peut être dû à l'éloignement des groupements NH_2 et COOEt. Ce problème de stéréochimie sera abordé plus en détail dans le dernier chapitre de notre mémoire.

B) Acétylation par le chlorure d'acétyle

La fonction aminée en -4 est acétylée très facilement par le chlorure d'acétyle (schéma 47) pour donner un acétamido-4 acétyl-6 éthoxycarbonyl-5 thiéno/2,3-b/ pyrrole de type 27.

Schéma 47

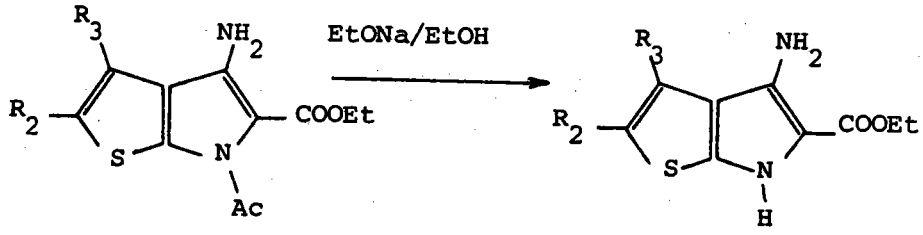


7 (g,j) 27 (g,j)

C) Déacétylation des Thiéno pyrroles de type 7

Les acétyl-6 thiéno/2,3-b/ pyrroles 7 perdent très facilement le groupement N-acétyle. En fait, cette réaction commence à se produire lors de la recristallisation de ces composés dans l'alcool, si le chauffage se prolonge; mettant à profit les résultats obtenus dans la série des hydroxy-4 thiéno pyrroles 18, nous avons rendu cette déacétylation totale, et beaucoup plus rapide, en traitant les composés 7 par l'éthylate de sodium dans l'éthanol absolu (cf. schéma 45).

Rappel du schéma 45

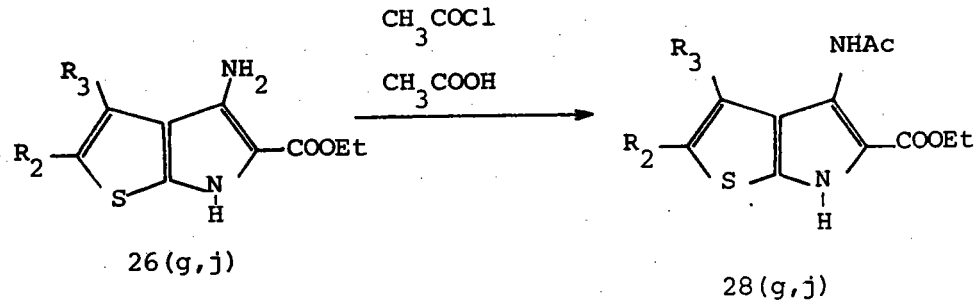


7 (g,j) 26 (g,j)

D) Acétylation des amino-4 éthoxycarbonyl-5 thiéno/¯2,3-b_/ pyrroles 26

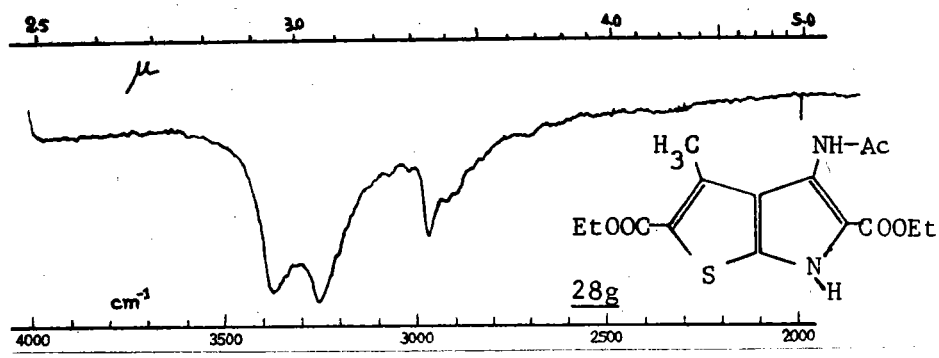
Les composés 26 précédents permettent une intéressante comparaison avec les composés 18 (hydroxy-4 éthoxycarbonyl-5 thiéno /¯2,3-b_/ pyrroles) vis à vis de l'acétylation. En effet, *l'acétylation affecte de façon univoque la fonction aminée en -4*. Le noyau une fois déacétylé, ne peut être réacétylé dans les conditions utilisées, même si les composés diacétylés existent (27).

Schéma 48



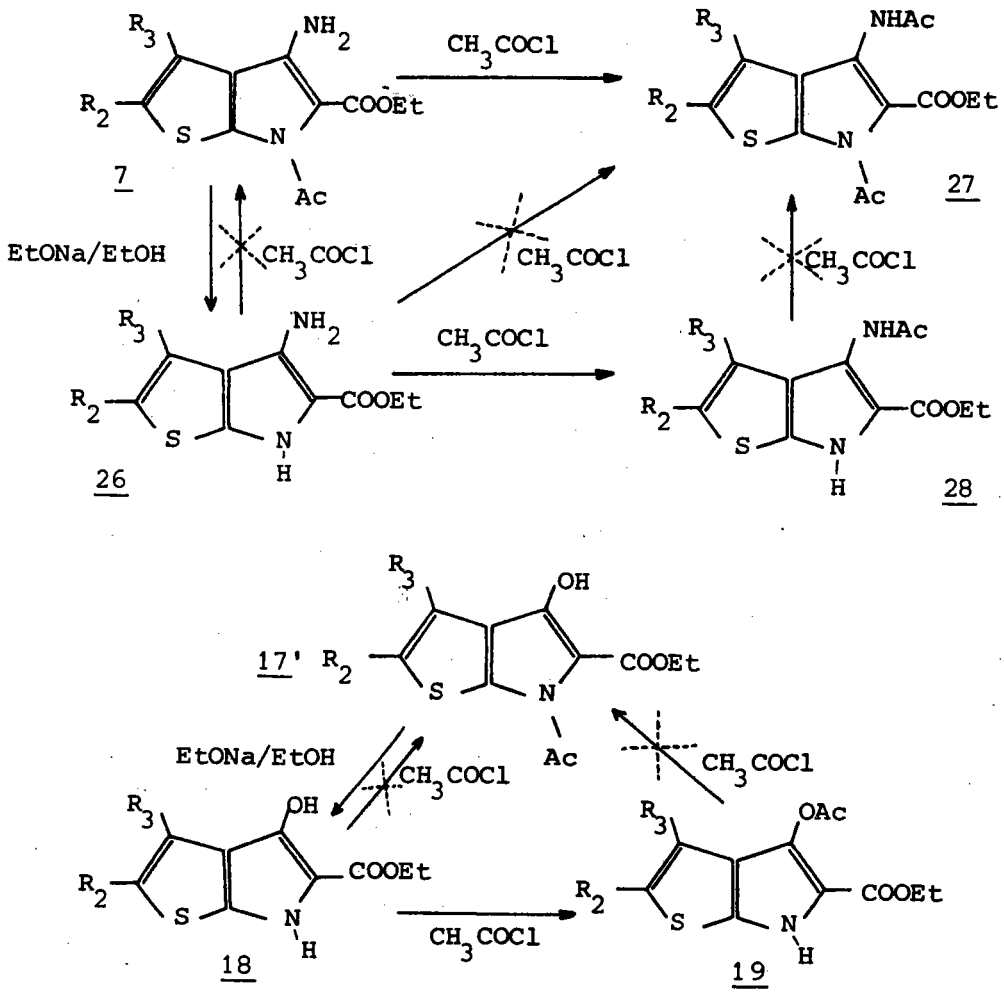
En infrarouge, on observe bien 2 bandes NH(composés 28) mais qui correspondent à 2 sites différents et non pas à une amine primaire $-NH_2$(composés 7).

Planche 28:
Spectre IR du composé 28g



Le comportement du noyau pyrrolique vis à vis du chlorure d'acétyle est donc tout à fait comparable dans les composés 18 (R_4= OH), et dans les composés 26 (R_4= NH_2)(schéma récapitulatif 49).

Schéma 49

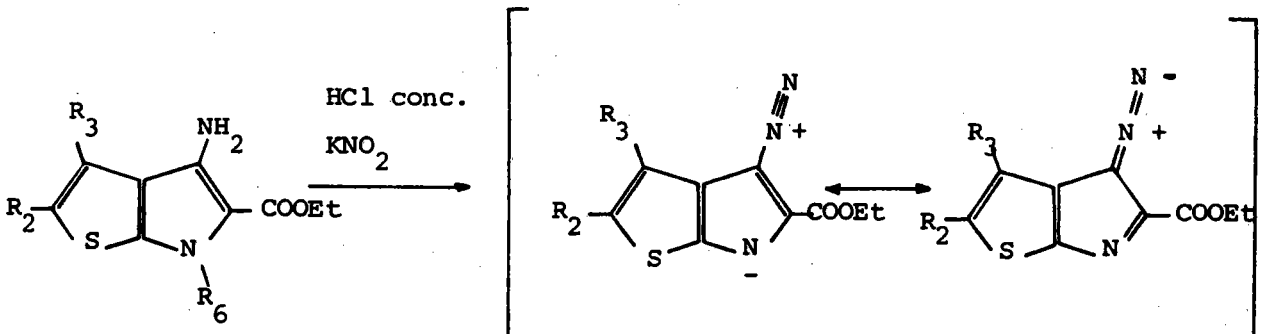


2) DIAZO-4 ETHOXYCARBONYL-5 THIENO [2,3-b] PYRROLES

A) Diazotation des amino-4 ethoxycarbonyl-5 thiéno [2,3-b] pyrroles

Cette réaction peut s'effectuer indifféremment sur les acétyl-6 amino-4 éthoxycarbonyl-5 thiéno [2,3-b] pyrroles 7 ou sur leurs analogues déacétylés 26 (schéma 50).

Schéma 50



7 (g,h,i,j) R_6=Ac
26 (g,j) R_6=H

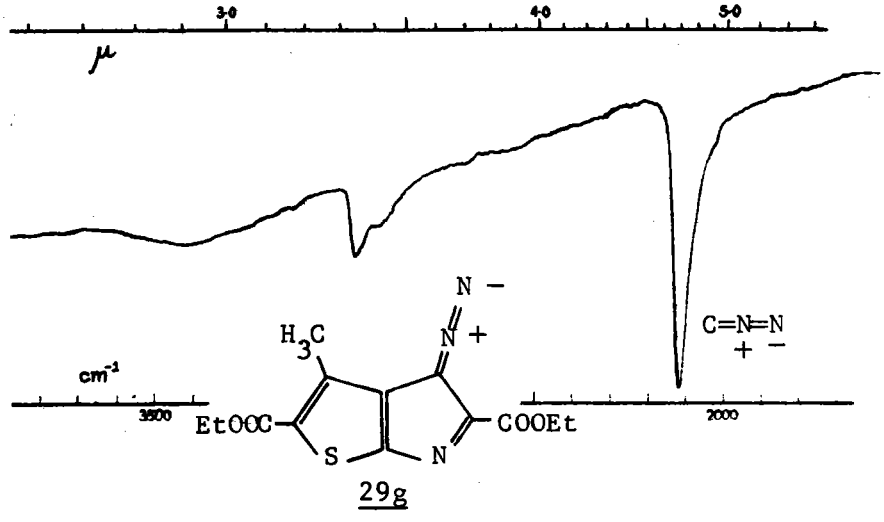
29 (g,h,i,j)

Les composés obtenus (diazo-4 éthoxycarbonyl-5 thiéno/2,3-b/pyrroles 29) sont des composés stables (stabilisation par résonance). De couleur jaune vif à l'origine, ils ternissent rapidement sous l'action de la lumière, on peut toutefois les conserver intacts à l'état humide.

Cette structure particulière donne aux spectres infrarouge des diazothiéno/2,3-b/pyrroles une allure caractéristique, notamment par l'existence d'une bande très forte à environ 2120 cm^{-1} (planche 29) et par l'absence de toute bande -NH-.

Planche 29:

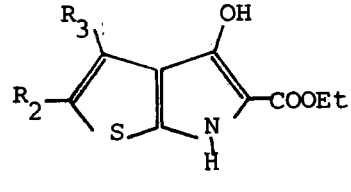
Spectre IR du composé 29g



La délocalisation de la charge négative sur l'ensemble du système diazopyrrolique augmente considérablement la stabilité de tous ces composés, aux dépens de leur réactivité.

B) Réactivité des diazo-4 éthoxycarbonyl-5 thiéno/2,3-b/pyrroles

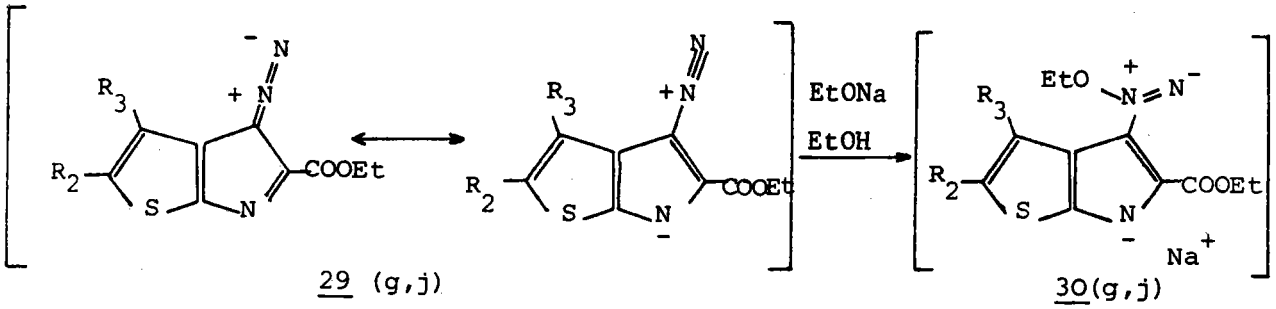
La réaction de copulation avec le β naphtol n'a pu être réalisée, pas plus que *l'hydrolyse à chaud* qui aurait dû conduire aux composés 18 déjà obtenus par ailleurs (schéma 38).



18

Par contre les diazo-4 thiéno/2,3-b/pyrroles réagissent *avec les bases fortes*, (éthylate de sodium) pour donner des composés d'addition, suivant le schéma 51.

Schéma 51



29 (g,j) 30(g,j)

Les composés obtenus 30 résultent d'une attaque nucléophile de l'ion éthylate sur l'atome d'azote quaternisé $=\overset{(+)}{N}=$ ou $-\overset{+}{N}\equiv$. La structure proposée est conforme à l'analyse centésimale.

En résumé, *les diazothiénopyrroles 29, restent peu réactifs*, comme cela était prévisible et bien en accord avec leur structure[54].

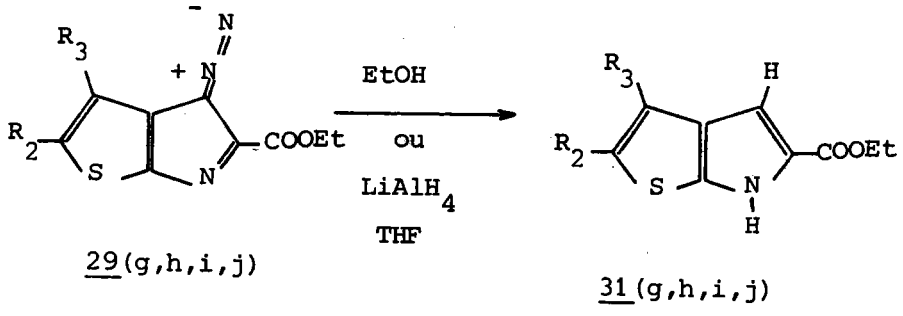
IV THIENO (2,3-b) PYRROLES NON SUBSTITUES EN -4

1) *DEDIAZOTATION DES DIAZO-4 ETHOXYCARBONYL-5 THIENO[2,3-b] PYRROLES.*

Si la réactivité des composés 29 est faible, ils peuvent être très facilement dédiazotés par la vieille réaction de GRIESS[56] (schéma 52).

Ainsi, un traitement prolongé par l'éthanol à chaud *libère la position aromatique*, avec dégagement d'azote et d'acétaldéhyde. Il arrive que l'acétaldéhyde formé vienne réagir avec les composés présents dans le milieu, et bien souvent les composés dédiazotés 31 sont fortement colorés. Pour éviter cet inconvénient,nous avons réalisé l'hydrogénolyse au moyen de $LiAlH_4$.

Schéma 52

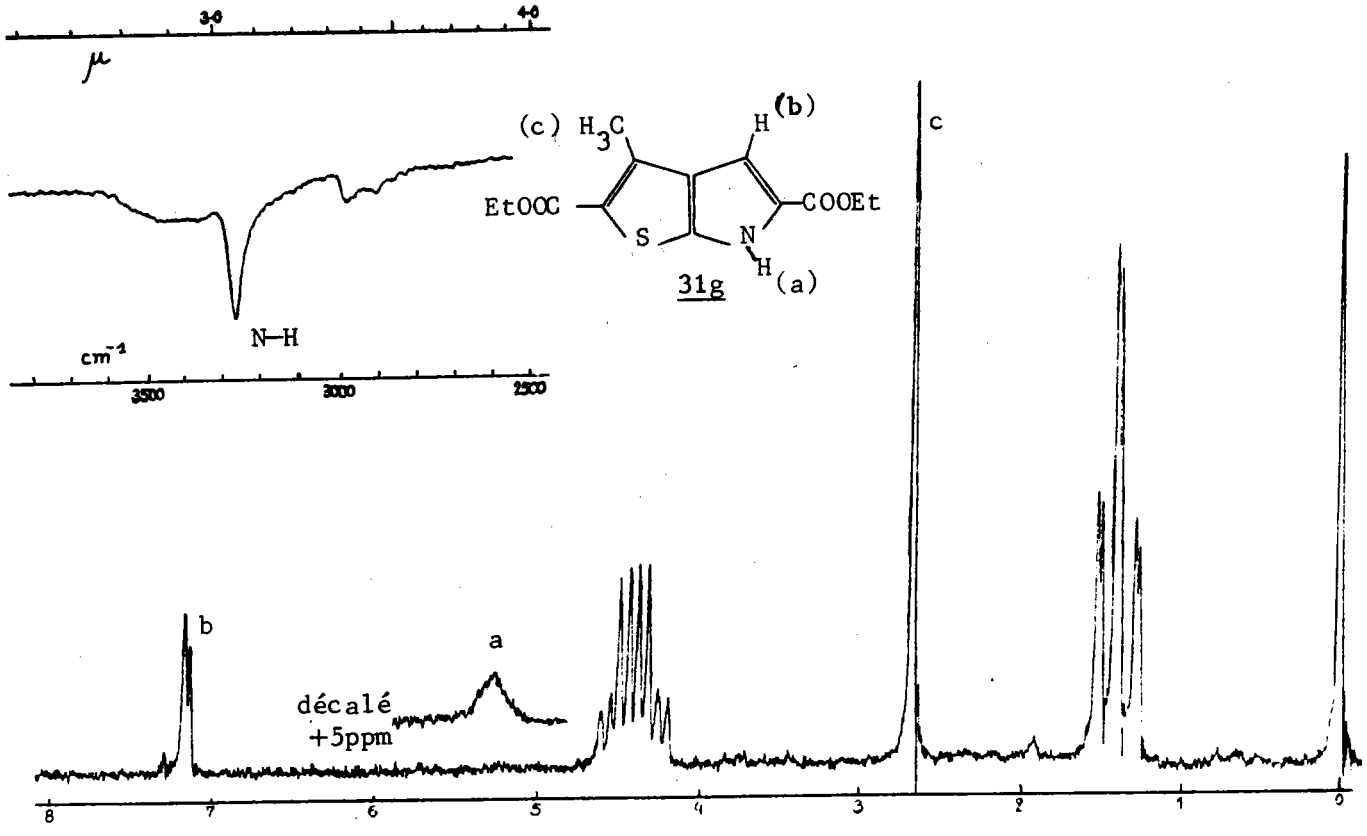


29(g,h,i,j) 31(g,h,i,j)

En infrarouge la perte du groupement azoïque se traduit par la disparition de la bande à 2120 cm^{-1} et par l'apparition d'une bande NH vers 3300 cm^{-1} (planche 30).

En RMN, apparait un doublet vers 7,10 ppm correspondant au proton aromatique H_4 ($J_{4,6}$=1,5 Hz).

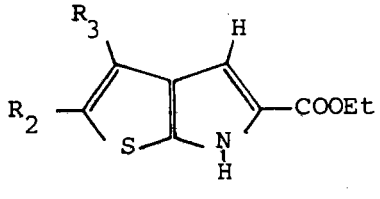
Planche 30: Spectres RMN et IR du composé 31g



L'intérêt de cette réaction est de nous conduire à des thiéno/2,3-b/ pyrroles non substitués en -4, *ce qui permettait à priori d'envisager plusieurs voies pour l'élaboration du cycle C.*

2) REACTIVITE DE LA POSITION AROMATIQUE

La complexité de la substitution du noyau, la présence en ortho d'un groupement COOEt désactivant, risquent d'affecter la réactivité de la position -4 et de lui conférer un caractère peu aromatique. C'est pourquoi nous avons commencé par étudier le comportement des thiéno/2,3-b/pyrroles trisubstitués 31, dans deux réactions caractéristiques : halogénation et réaction de Friedel et Crafts.



31

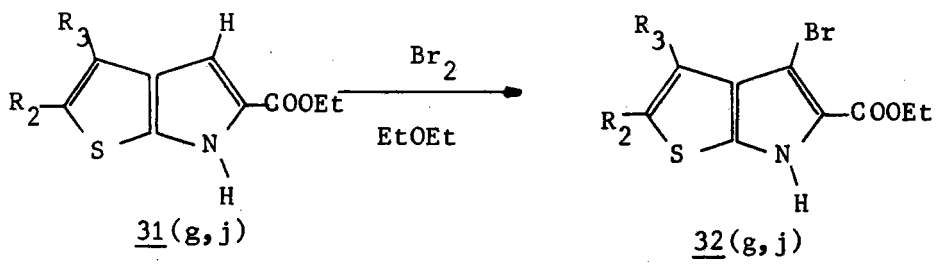
A) Bromuration

Selon que l'on utilise le brome, ou le N-bromosuccinimide (NBS), la nature des produits obtenus est légèrement modifiée :

a) Action du brome dans l'éther

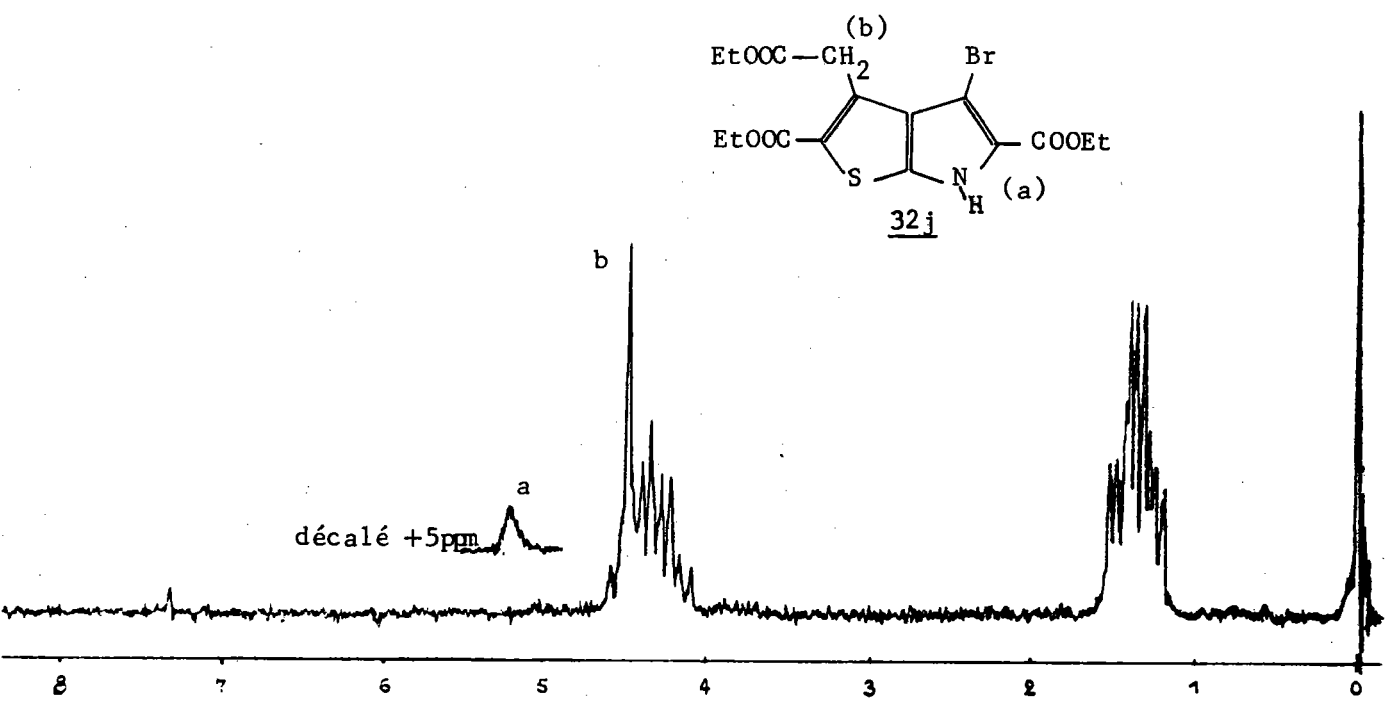
Seule la position aromatique est affectée (schéma 53), et l'on obtient un bromo-4 éthoxycarbonyl-5 thiéno/2,3-b/pyrrole 32.

Schéma 53



Même dans le cas où est fixé en -3 un groupement éthoxycarbonylméthyle (31j : R_3=-CH_2COOEt), on n'observe jamais la fixation de brome sur la chaîne aliphatique pour donner éventuellement : R'_3 =-CHBr-COOEt (planche 31).

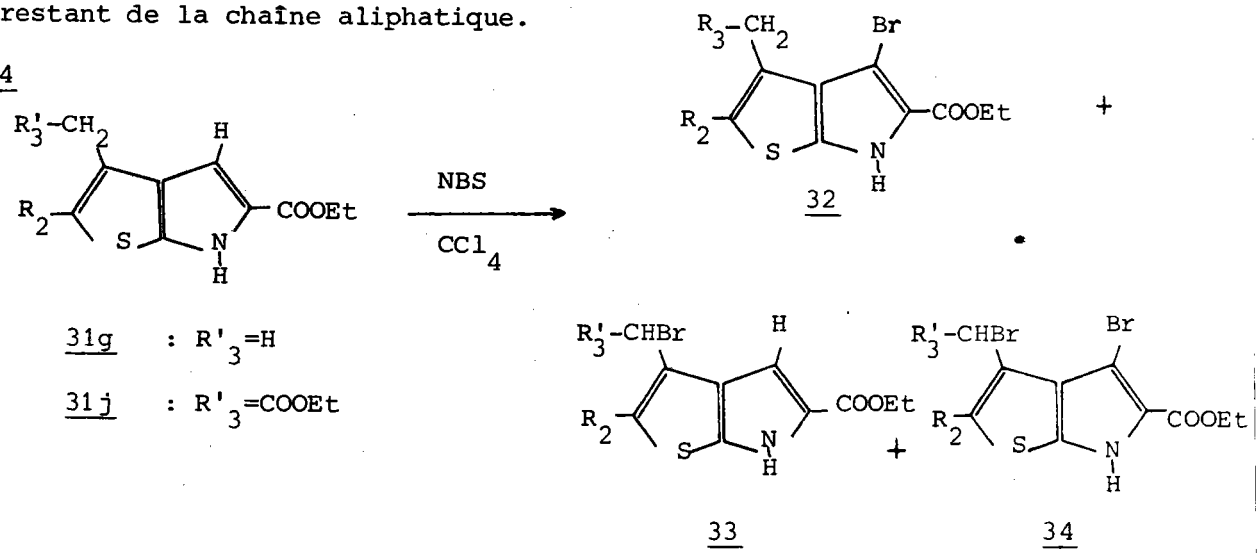
Planche 31: Spectre RMN du composé 32j



b) Action du N-bromosuccinimide

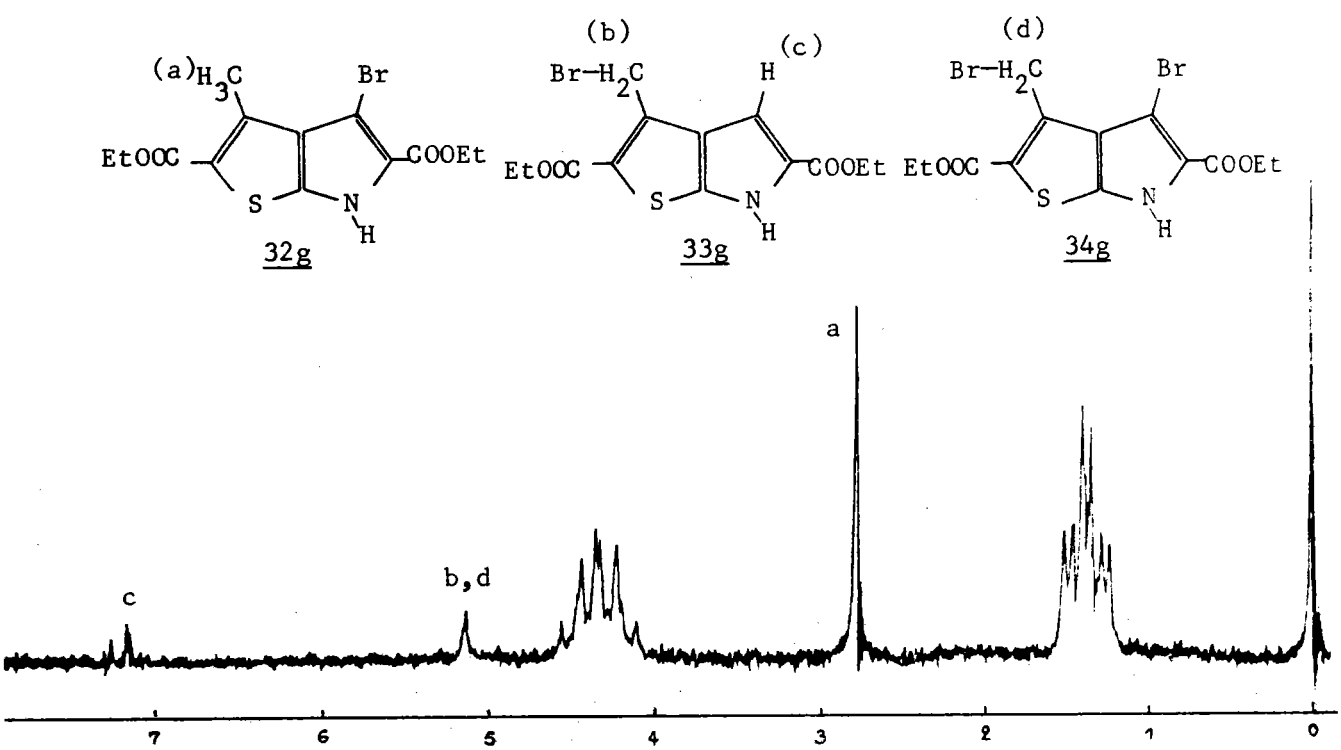
Si au lieu d'utiliser le brome, on effectue une réaction radicalaire, en utilisant comme agent halogénant le NBS (schéma 54), on obtient, *à côté des composés bromés* 32 qui restent les produits principaux de la réaction (90 à 95 %), des composés résultant *d'une halogénation de la chaîne en -3*, halogénés ou non en -4 (planche 32), facilement répérables en RMN grâce au proton restant de la chaîne aliphatique.

Schéma 54



Remarque : Les diverses conditions utilisées n'ont jamais conduit à des composés bromés en -6 sur l'azote.

Planche 32: Spectre RMN du mélange brut des composés 32g, 33g et 34g

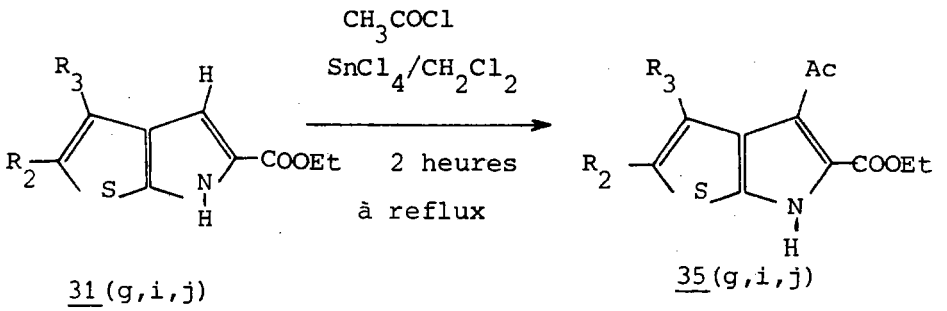


B) Réaction d'acylation selon FRIEDEL et CRAFTS

Action du chlorure d'acétyle

Les thiéno/2,3-b/ pyrroles 31 réagissent avec le chlorure d'acétyle en présence de $SnCl_4$, pour donner les dérivés acétylés en -4 correspondants (schéma 55)

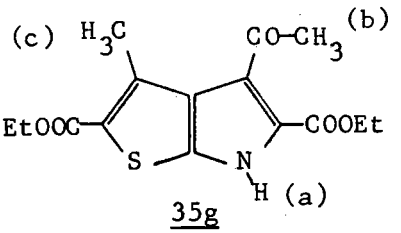
Schéma 55

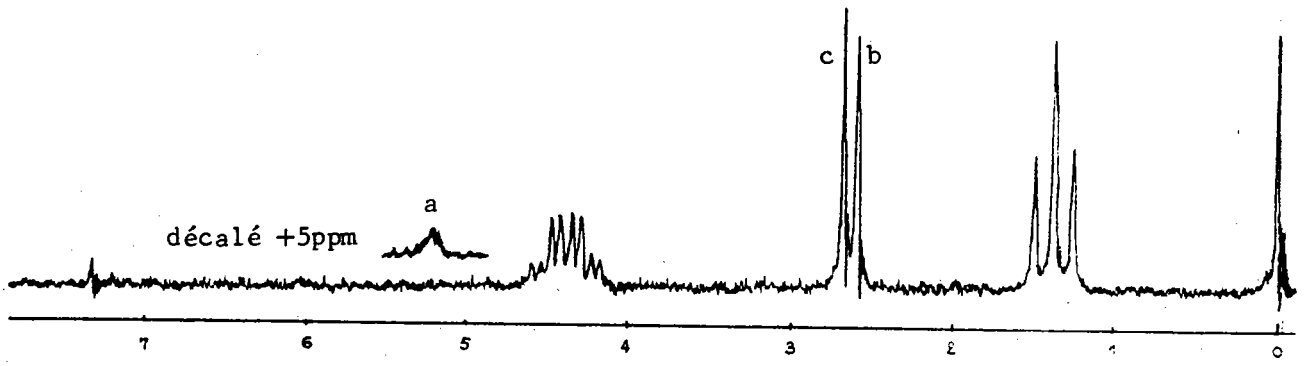


On notera qu'il faut élever la température et augmenter le temps de réaction, afin de compenser la baisse de réactivité due à l'effet désactivant du groupement COOEt situé en ortho. Le rendement de la réaction est alors de l'ordre de 90%.

En RMN, on note la disparition du doublet correspondant au proton aromatique, et l'apparition du singulet de l'acétyle (planche 33).

Planche 33: Spectre RMN du composé 35g





En conclusion, cette étude consacrée à la synthèse et à la réactivité de thiéno/2,3-b/pyrroles diversement substitués, nous conduit aux résultats essentiels suivants :

1°) impossibilité d'accéder aux analogues sulfurés de l'indoxyle, 24.

2°) possibilité d'obtenir des amino-4 thiéno/2,3-b/pyrroles.

Par désamination on a accès aux composés 31 ayant une position aromatique libre.

La réactivité de cette dernière vis à vis de l'halogénation et de l'acétylation selon Friedel-Crafts a été démontrée.

Nous décrivons dans le chapitre suivant l'exploitation de ces résultats en vue de l'élaboration du cycle C.

V CREATION DU CYCLE C

Ce problème a été abordé par des voies diverses ; elles peuvent être classées en deux groupes :

- *Réactions de DIECKMANN*

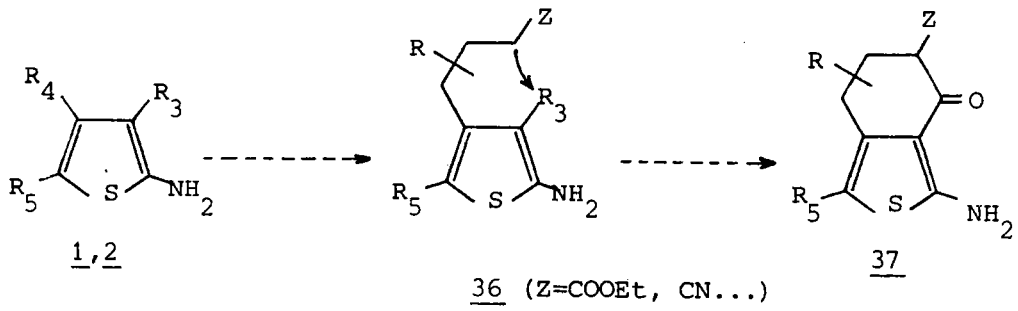
- *Réactions de FRIEDEL - CRAFTS*

1) REACTIONS DE DIECKMANN

A) Réaction de DIECKMANN aux dépens des amino-2 thiophènes précurseurs

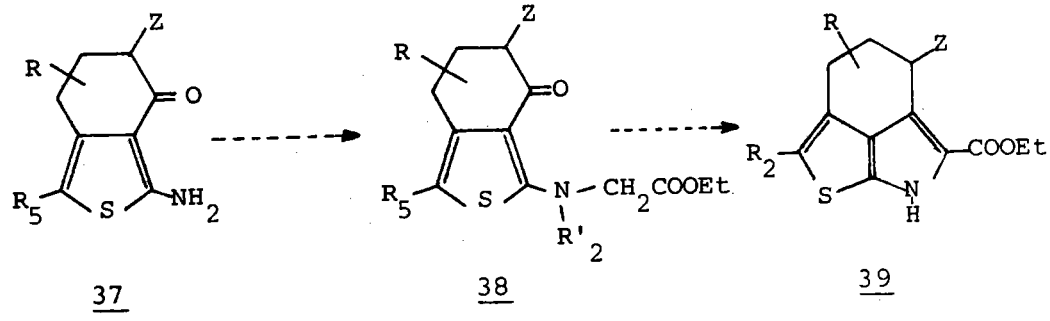
Dans une première série d'essais nous avons tenté *d'élaborer le cycle C avant le noyau pyrrolique* (schéma 56) via les synthons 37.

Schéma 56



Le processus de synthèse précédemment exposé (chapitre I) appliqué à ces derniers devrait permettre d'accéder ensuite aux composés tricycliques attendus (schéma 57).

Schéma 57

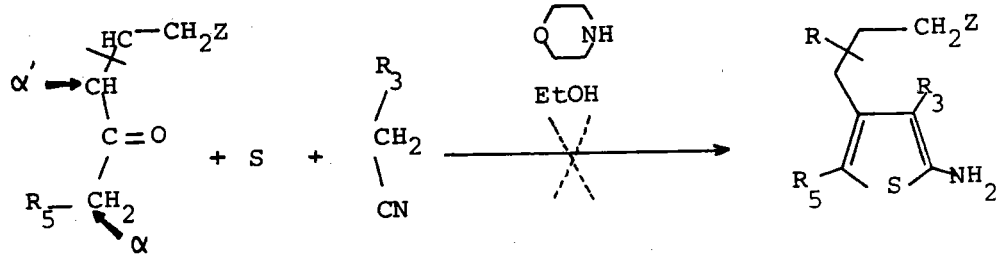


La première étape consiste donc à synthétiser les amino-2 thiophènes de type 36.

a) Utilisation de la méthode de GEWALD

L'application directe de la méthode de GEWALD à une cétone $R_5-CH_2-CO-CH(R)-CH-CH_2Z$ convenablement choisie, n'a pu en fait être réalisée (schéma 58), en raison de la compétivité de réaction entre les positions α et α'.

Schéma 58

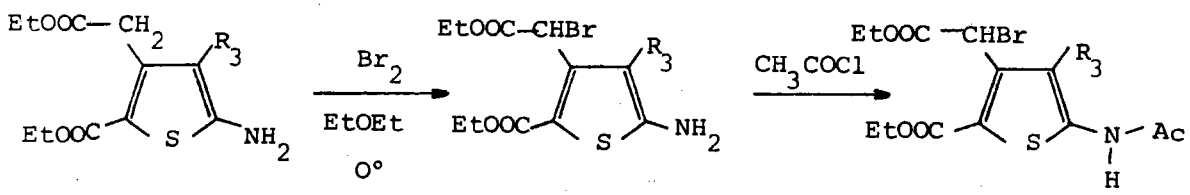


Nous avons donc cherché à créer la chaine en -4, par des réactions d'allongement de chaine aux dépens des composés 1 ou 2 déjà décrits.

b) Bromuration des amino-2 thiophènes

Les composés 1j et 2j, soumis à l'action du brome dans l'éther, donnent les dérivés α-bromés en -4, comme l'indique le schéma 59. Ces dérivés sont des composés stables, dont nous avons pu faire l'acétylation.

Schéma 59

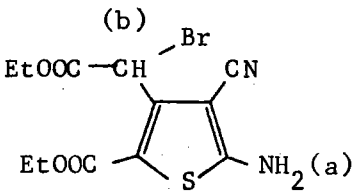


1j (R_3=COOEt) 40j (R_3=COOEt) 42j (R_3=COOEt)

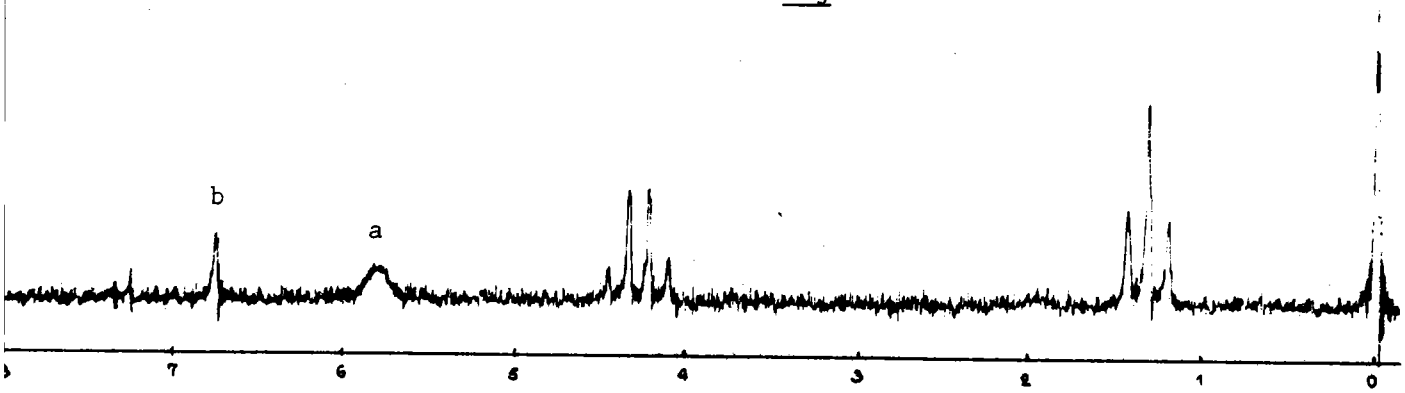
2j (R_3=CN) 41j (R_3=CN) 43j (R_3=CN)

Les composés 40j et 41j se caractérisent en RMN par la présence d'un signal très déblindé correspondant au proton H_b (planche 34).

Planche 34: Spectre RMN du composé 41j



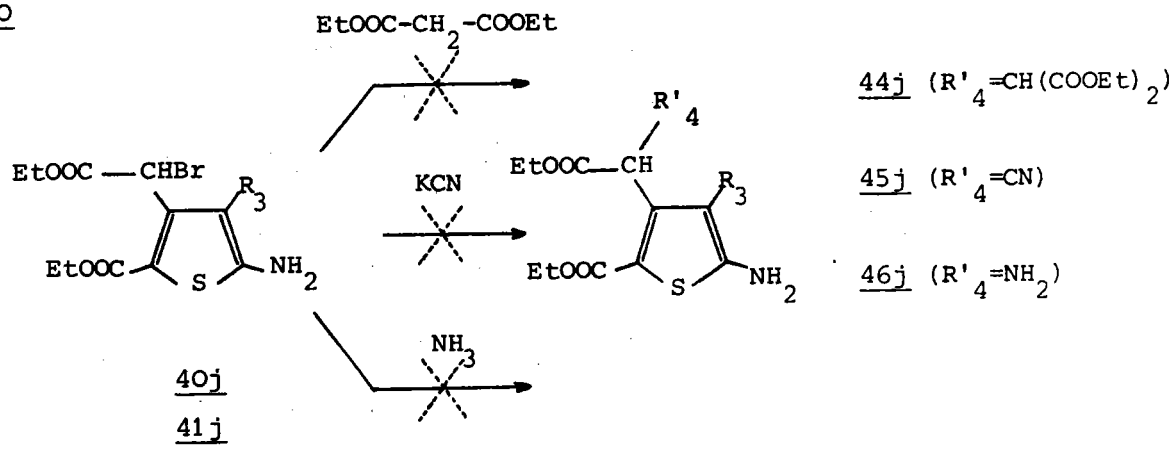
41j



Utilisation des dérivés α-bromés

Nous avons fait intervenir les dérivés bromés 40j et 41j dans diverses réactions de substitution (schéma 60). Ni la synthèse malonique, ni la substitution par le cyanure de potassium, pas même le traitement par l'ammoniac *n'ont permis de mettre en évidence la moindre activité de ces halogénures.*

Schéma 60

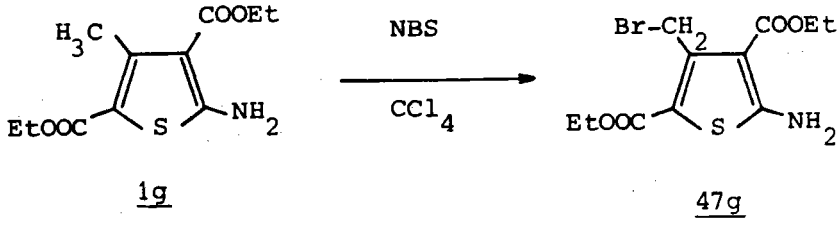


En fait la synthèse malonique conduit à un composé dont la structure non établie, ne correspond pas au produit attendu.

c) Synthèse d'un halogénure primaire

Devant la faible réactivité des composés 40j et 41j qui peut être attribuée à l'encombrement stérique du site halogéné, notre intérêt s'est porté sur le composé bromométhylé en -4. Ce dernier peut être obtenu en traitant 1g par le NBS (schéma 61).

Schéma 61



A l'inverse des composés précédents, *47g est un produit très instable*, il commence à se décomposer dès l'élimination du solvant, et n'a pu être, pour cette raison, ni purifié, ni utilisé dans des condensations ultérieures. Le spectre RMN du composé évolue au cours du temps. Si on trouve le signal correspondant au groupement bromométhyle en -4, dans le spectre du composé brut, juste après sa préparation (planche 35), ce même signal a pratiquement disparu au bout de quelques temps, l'ensemble du spectre montre d'ailleurs une incontestable détérioration du produit.

Planche 35: Spectre RMN du composé 47g, brut, aussitôt après obtention

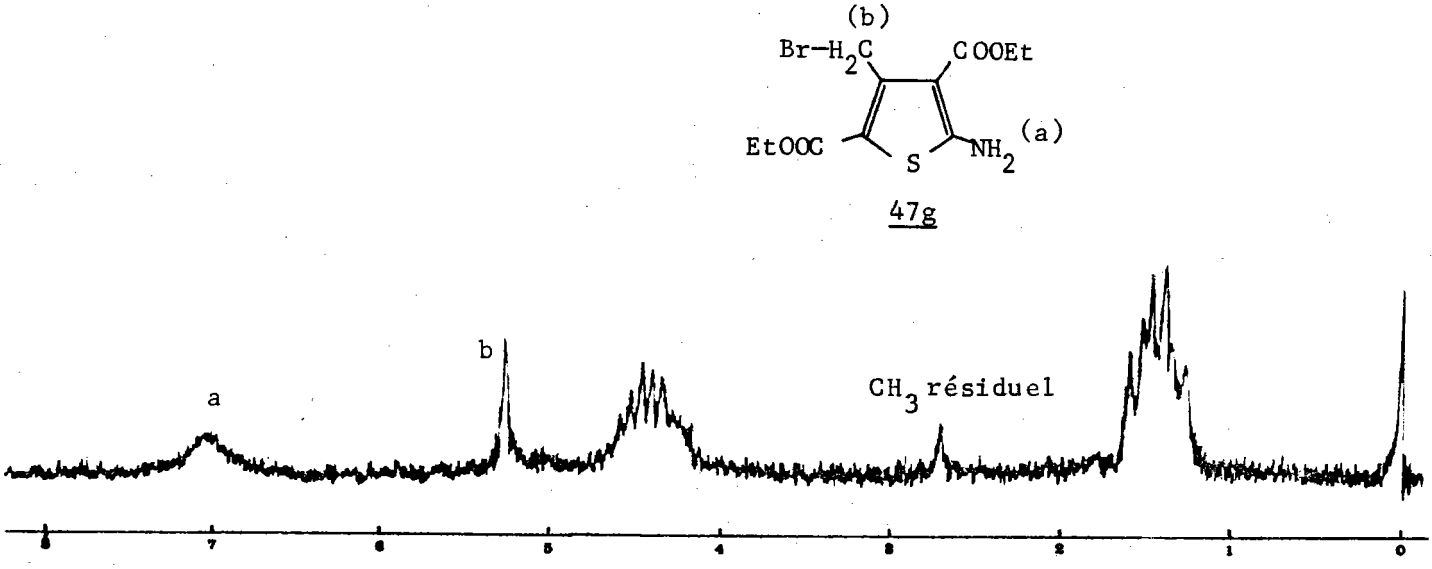
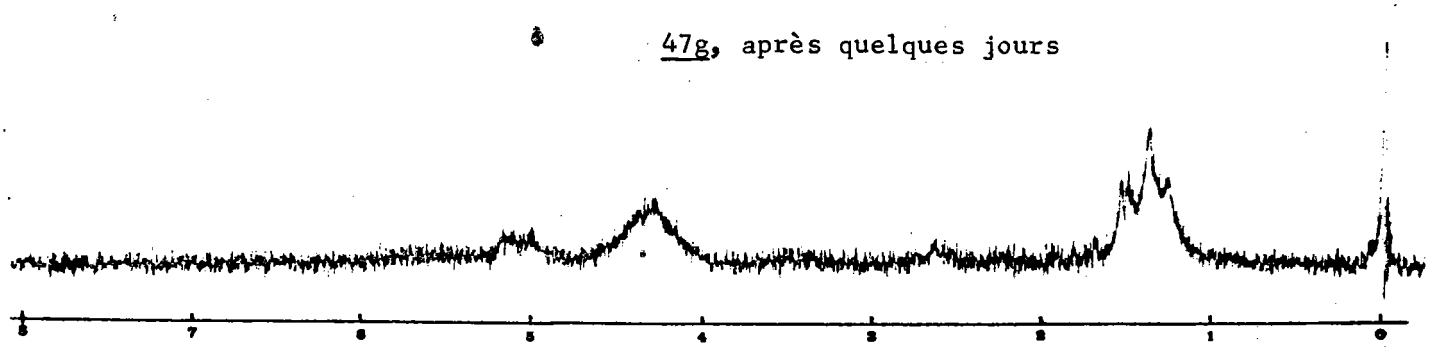


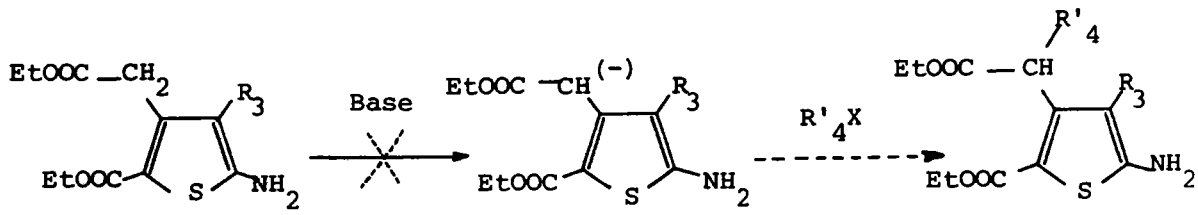
Planche 36: Spectre RMN du même composé après quelques jours



d) *Sodation du méthylène de la chaîne aliphatique en -4*

Nous n'avons jamais pu mettre en évidence l'arrachement d'un proton de la chaîne aliphatique lors du traitement par une base des composés 1j et 2j, (EtONa/EtOH ; Na/EtOEt ; NaH/C_6H_6) (schéma 62). Par suite, la condensation ultérieure avec un halogénure d'alcoyle n'a pu être réalisée.

Schéma 62



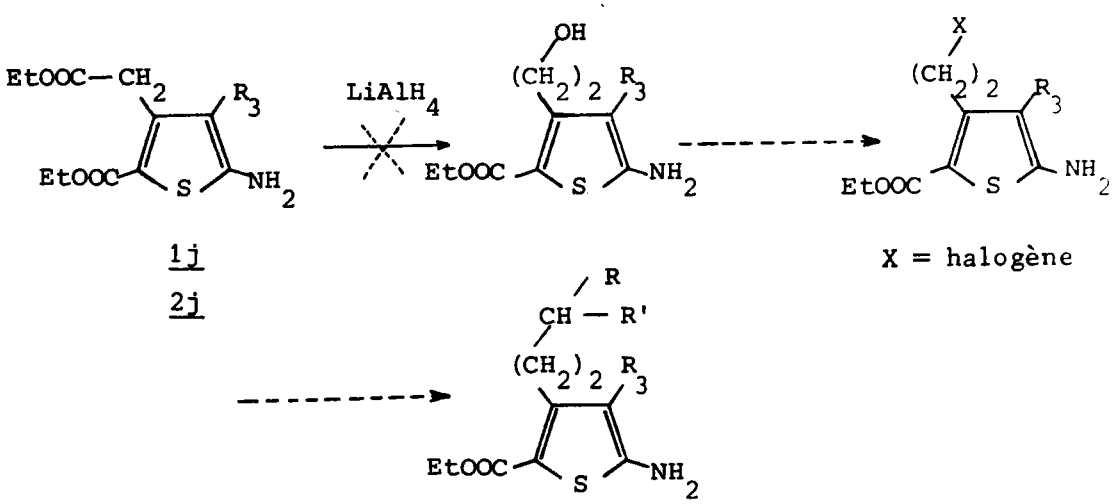
1j 2j 48j

e) *Allongement de la chaîne aliphatique en -4 par réduction de la fonction ester.*

Les composés 1j et 2j sont insensibles à l'action de $LiAlH_4$, comme le montre le schéma 63 . Ainsi, 1j traité par $LiAlH_4$, 15 heures à reflux dans le tétrahydrofuranne n'a subi aucune altération. Les produits de la réduction nous auraient permis d'atteindre les composés 49, ramifiés en position α de la chaîne aliphatique (schéma 63) .

Devant l'impossibilité d'accéder aux amino-2 thiophènes 36, le processus envisagé via le synthon 37 a du être abandonné.

Schéma 63



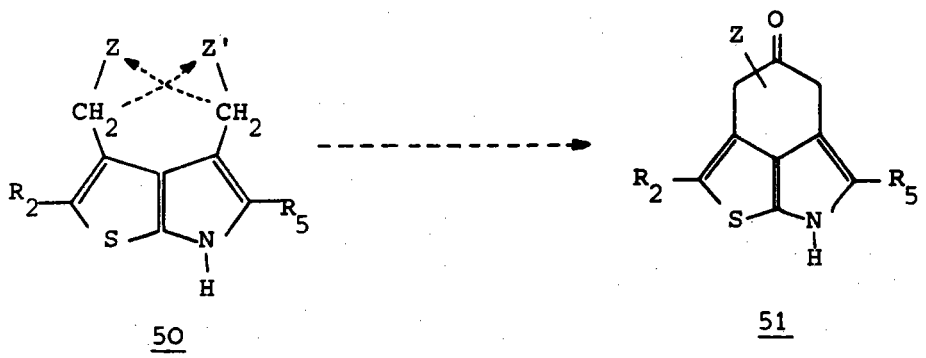
1j
2j

49

B) Réactions de DIECKMANN aux dépens de thiéno/2,3-b/pyrroles porteurs de chaînes réactives en position -3 et -4

Le cycle C pourrait être construit après le cycle pyrrolique, par une réaction de DIECKMANN entre 2 chaînes réactives fixées en -3 et -4 comme le montre le schéma 64 ; les composés 51 seraient en fait les composés de type VIII cités en introduction.

Schéma 64

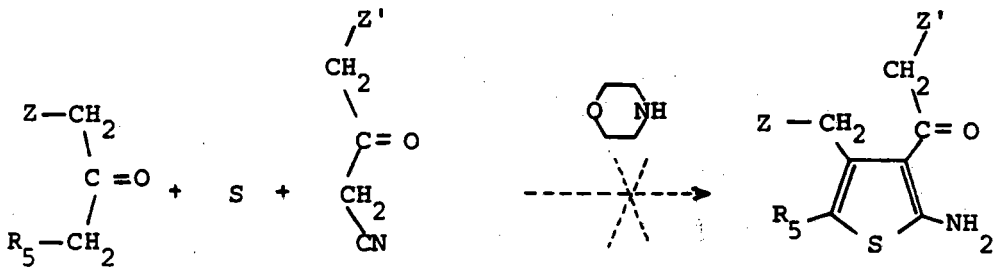


Nous commencerons donc par envisager les différentes voies d'accès aux composés 50. Si la chaine $-CH_2Z$ peut facilement être introduite en position -3 par la réaction de GEWALD (voir I,1), il n'en va pas de même pour la chaîne $-CH_2Z'$ en -4.

a) *Utilisation de la réaction de GEWALD*

Nous n'avons pas tenté de réaliser l'introduction directe de la chaîne $-CH_2Z'$, lors de la réaction de GEWALD aux dépens d'un β oxo nitrile (schéma 65). Ce type de composé, rare et peu stable, ne se prête pas aux conditions de la réaction en milieu basique.

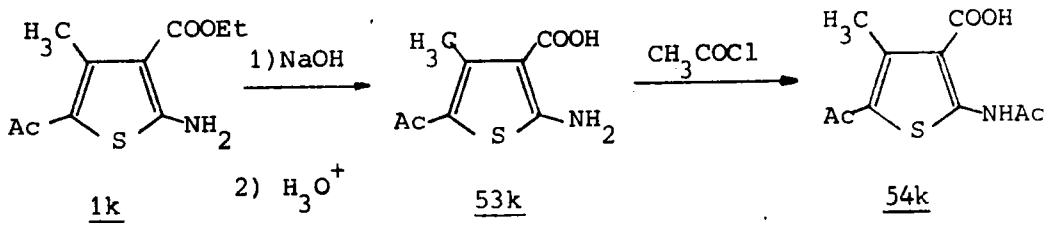
Schéma 65



b) Utilisation d'amino-2 thiophènes de type 1

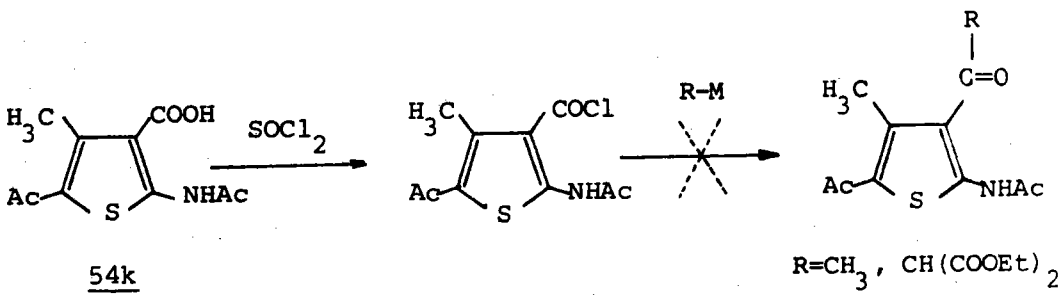
Nous avons envisagé de construire la chaîne désirée par allongement de chaîne aux dépens du groupement COOEt en -3 d'un composé 1. La fonction ester en -3 du composé 1k a été saponifiée, et l'acide obtenu, traité par le chlorure d'acétyle, a conduit au dérivé N-acétylé attendu (schéma 66).

Schéma 66



Le traitement ultérieur de l'acide 54k par le chlorure de thionyle, suivi de réaction avec un nucléophile (CH_3Li ou malonate sodé) n'a pas donné le produit de substitution attendu (schéma 67).

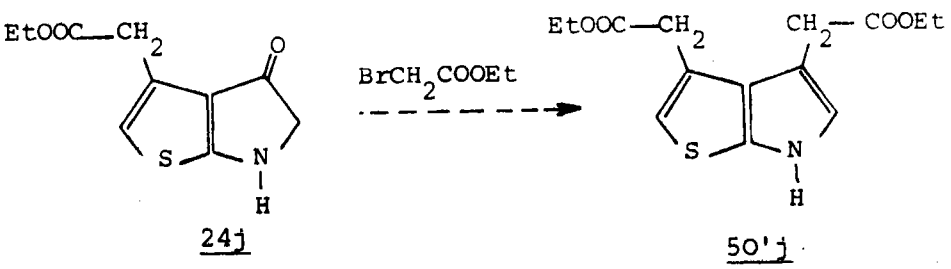
Schéma 67



c) Essai de la réaction de REFORMATSKY sur les analogues sulfurés de l'indoxyle 24.

Nous avons déjà mentionné, (schémas 43, 44), l'échec de l'chloration de ces cétones qui auraient pu conduire au composé 50 attendu.

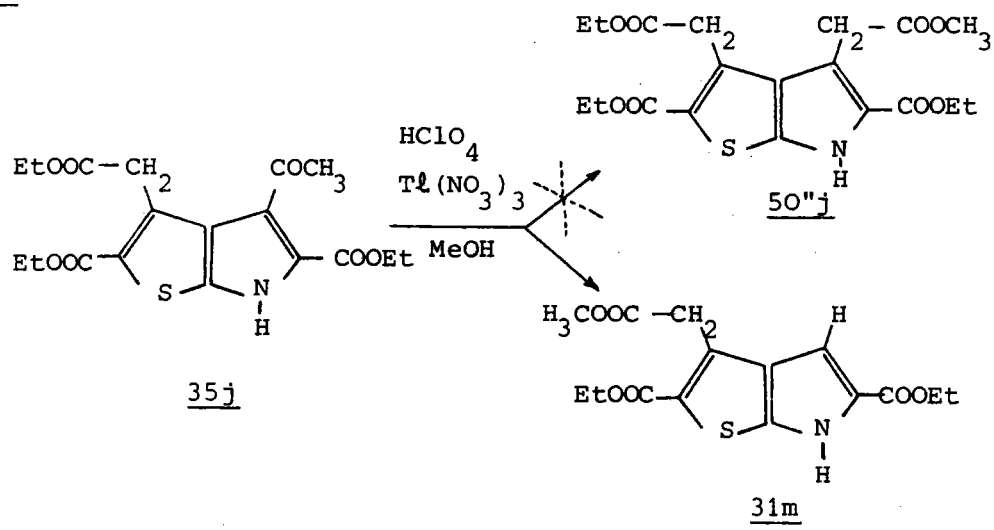
Rappel du Schéma 43



d) Essai de la transposition de WILLGERODT aux dépens d'un acétyl-4 thiéno/ 2,3-b /pyrrole.

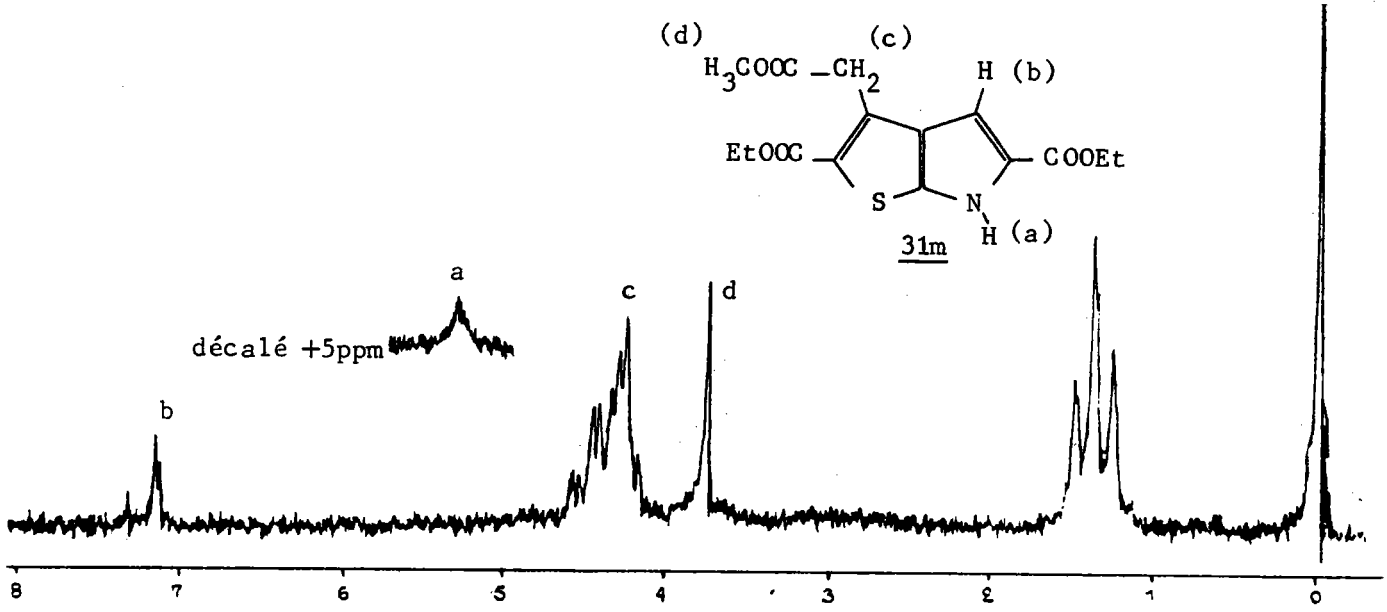
Le composé 35j, porteur en position -4 d'un groupement acétyle, et soumis aux conditions de la transposition de WILLGERODT, modifiées par Mc KILLOP et coll.[57], n'a pas conduit au dérivé attendu, porteur en -4 d'une chaîne $-CH_2-COOCH_3$ (schéma 68). En fait, la réaction n'a donné qu'un composé résultant d'une déacétylation, accompagnée de transestérification du groupement ester en -3.

Schéma 68



La structure du composé 31m est confirmée par RMN (planche 37).

Planche 37: Spectre RMN du composé 31m

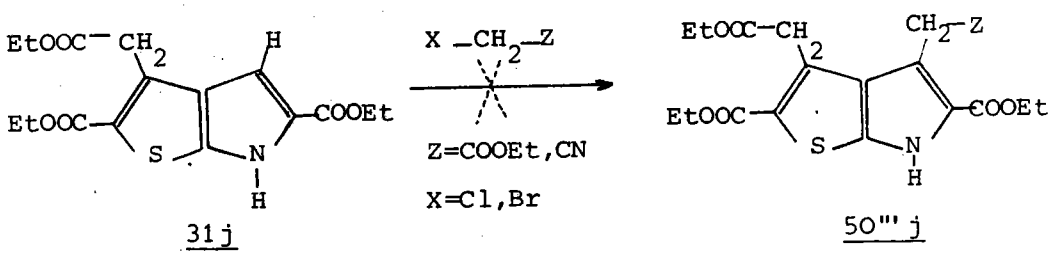


e) Alcoylation de la position -4 des thiéno[2,3-b]pyrroles 31.

Si les réactions d'halogénation et de Friedel Crafts ont donné toute satisfaction, en mettant en évidence le caractère effectivement aromatique de la position -4, nous n'avons pu mener à bien les réactions d'alcoylation directe citées ci-après (schémas 69 et 70) ; elles n'ont conduit, dans chaque cas, qu'à la récupération du produit de départ.

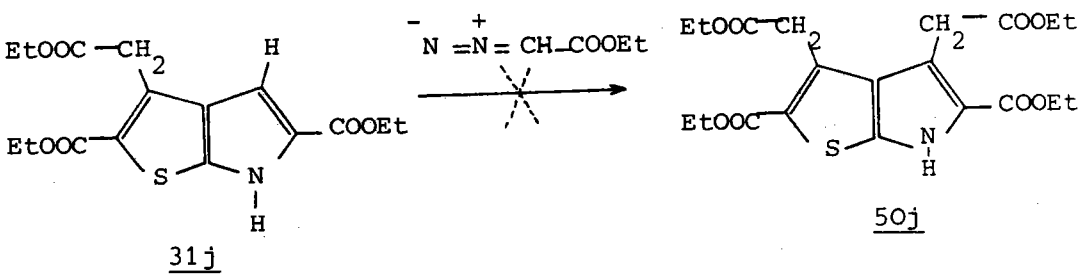
- Utilisation d'halogénures d'alcoyles[58].

Schéma 69



- Utilisation du diazoacétate d'éthyle[59,60].

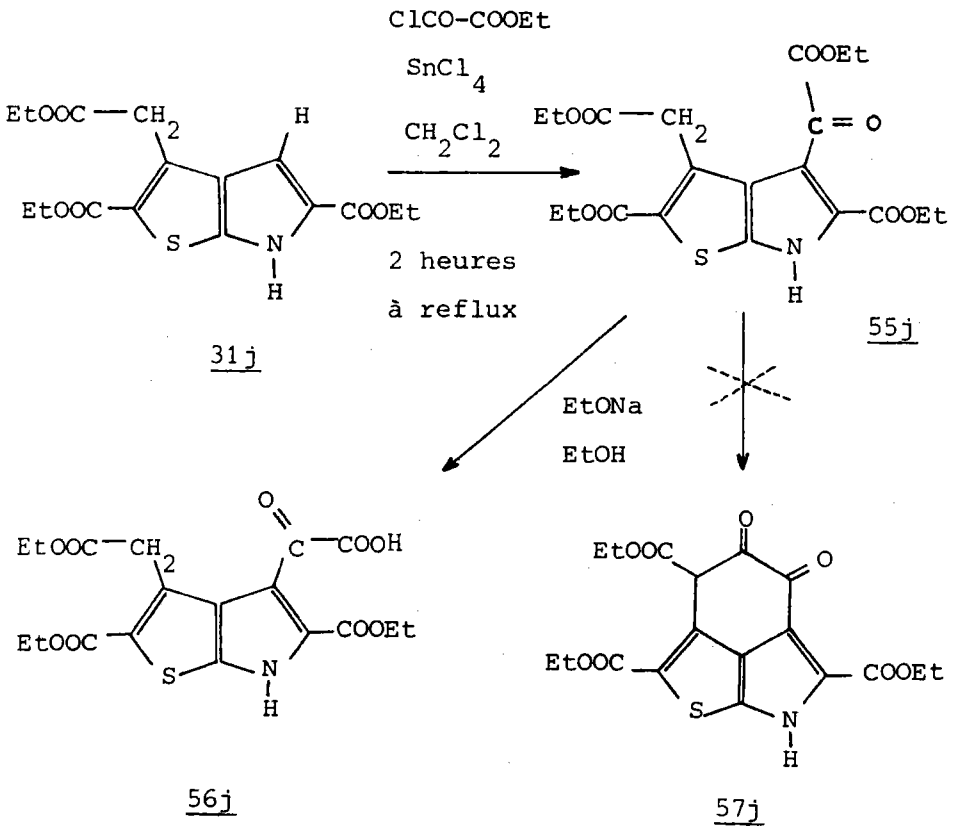
Schéma 70



f) Acylation de la position -4 des thiéno[2,3-b]pyrroles 31 au moyen du chlorure d'éthoxalyle.

La réaction de FRIEDEL et CRAFTS effectuée aux dépens du composé 31j et du chlorure d'éthoxalyle conduit normalement au dérivé acylé en -4 (schéma 71), lequel est un précurseur des cétones tricycliques de type VIII. Cependant la réaction de DIECKMANN n'a pas conduit au produit péricyclisé attendu 57j mais à l'acide 56j résultant de la saponification de la fonction ester de la chaîne aliphatique en -4.

Schéma 71



L'échec de cette cyclisation, ainsi que les difficultés rencontrées pour accéder à des composés de type 50 disubstitués en -3,4 par des chaînes $-CH_2Z$, nous ont conduit à abandonner la méthode de DIECKMANN comme moyen de synthèse des cétones VIII.

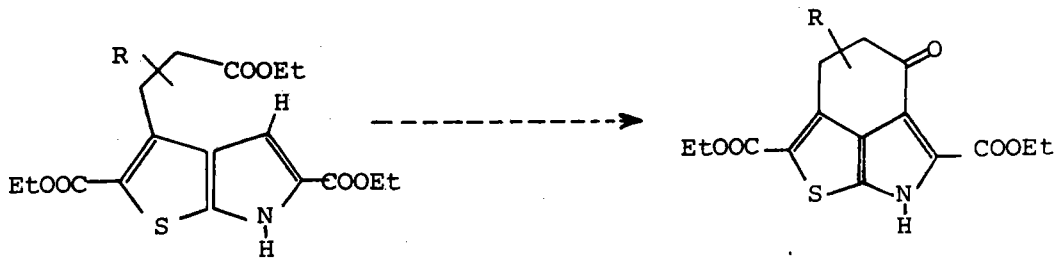
Nous allons donc envisager l'autre voie d'accès, reposant sur la réaction de FRIEDEL et CRAFTS.

Remarque: la structure de l'acide 56j est déterminée par comparaison des spectres RMN à 250 MHz (θ =35°) des composés 31j, 55j et 56j. Seule la nature très différente des diverses fonctions esters présentes permet une attribution précise des signaux correspondants en RMN à 250 MHz.

2) *REACTIONS DE FRIEDEL-CRAFTS*

Comme l'indique le schéma 72, ces réactions requièrent l'obtention de thiéno/2,3-b/pyrroles de type 31, non substitués en -4 et porteurs en -3 d'une chaîne de longueur convenable, ramifiée ou non.

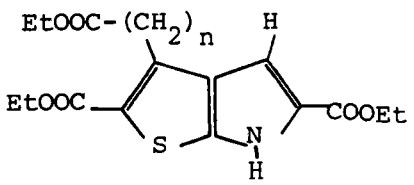
Schéma 72



31 57

Nous avons déjà mentionné (p. 79) l'obtention des composés 31(h,i,j), dont seul 31j (n=1) a pu être synthétisé avec un bon rendement à partir de l'acétone dicarboxylate d'éthyle.

31



h : n=3

i : n=2

j : n=1

C'est pourquoi, avant de procéder à l'étude de la cyclisation, nous avons cherché à synthétiser des composés bicycliques de type 31, dont la chaîne R_3 serait créée en cours ou en fin de synthèse, et non pas introduite d'emblée, lors de l'élaboration du noyau thiophénique selon GEWALD. Nous décrivons ci-après les divers essais d'allongement de la chaîne aliphatique, qui complètent les diverses tentatives réalisées aux dépens des amino-2 thiophènes précurseurs déjà mentionnées.

Nous rappellerons également les diverses voies à priori envisageables à partir de différents substrats, mais que nous avons dû écarter compte tenu de nos résultats sur leur réactivité.

A) Essais d'allongement de la chaîne aliphatique

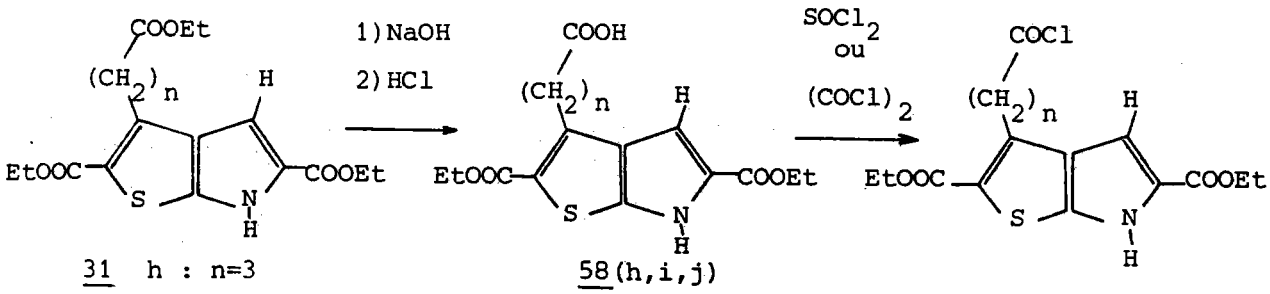
Le but recherché est l'obtention des thiéno/2,3-b/pyrroles 31 porteurs en -3 d'une chaîne R_3=-CH(R'$_3$)-CH_2-COOEt avec R'$_3$=COOEt (31n) ou R'$_3$=H (31i).

a) Tentatives d'allongement réalisées aux dépens de thiéno/2,3-b/ pyrroles non substitués en -4

Processus 1 - Réaction d'ARNDT-EISTERT

Cette réaction nécessite l'obtention du chlorure d'acide dérivé de l'ester 31j. Celui-ci est aisément atteint par saponification sélective du groupement éthoxycarbonyle de la chaîne en -3, suivie de l'action du chlorure de thionyle ou du chlorure d'oxalyle (schéma 73).

Schéma 73



31 h : n=3
i : n=2
j : n=1

58(h,i,j)

59(h,i,j)

La sélectivité de la réaction de saponification peut être aisément vérifiée par RMN, par comparaison des spectres des esters et des acides : le quadruplet correspondant au $-CH_2-$ de la fonction ester aliphatique se détache de façon sensible du massif situé vers 4-4,5 ppm (planche 38). Après saponification, ce quadruplet seul, disparaît, alors qu'apparaît vers 11 ppm un singulet très élargi correspondant au groupement COOH (planche 39).

En infrarouge, l'acide donne une large bande vers 3000-3500 cm^{-1}, qui recouvre en partie la bande NH (3300 cm^{-1}).

Planche 38: Spectres RMN et IR du composé 31h

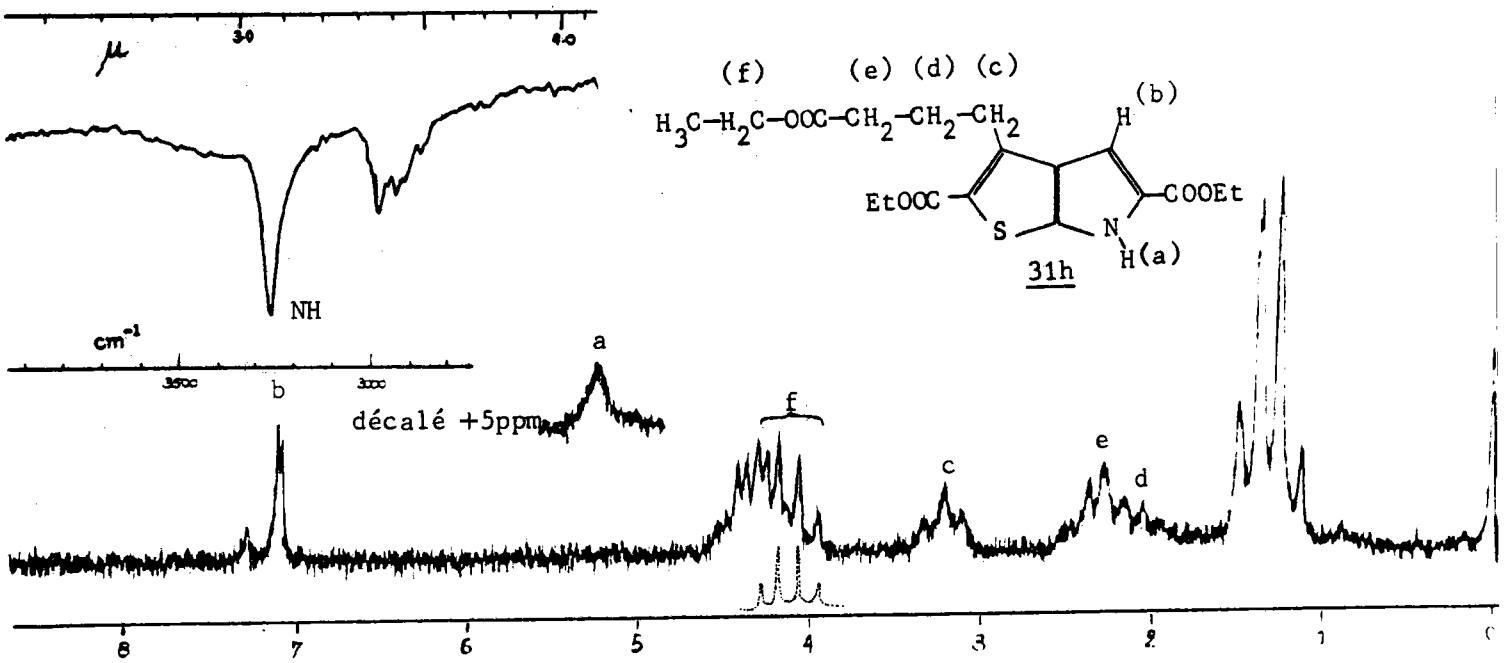
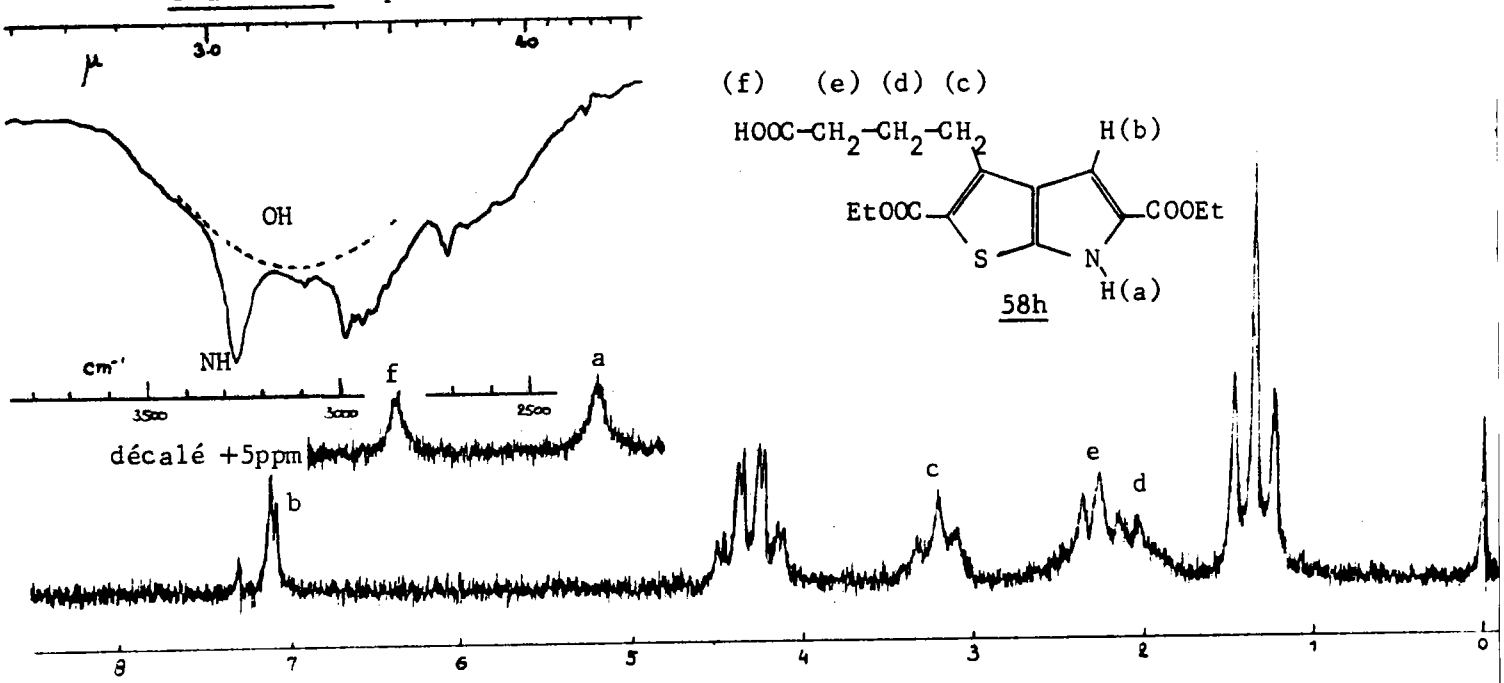
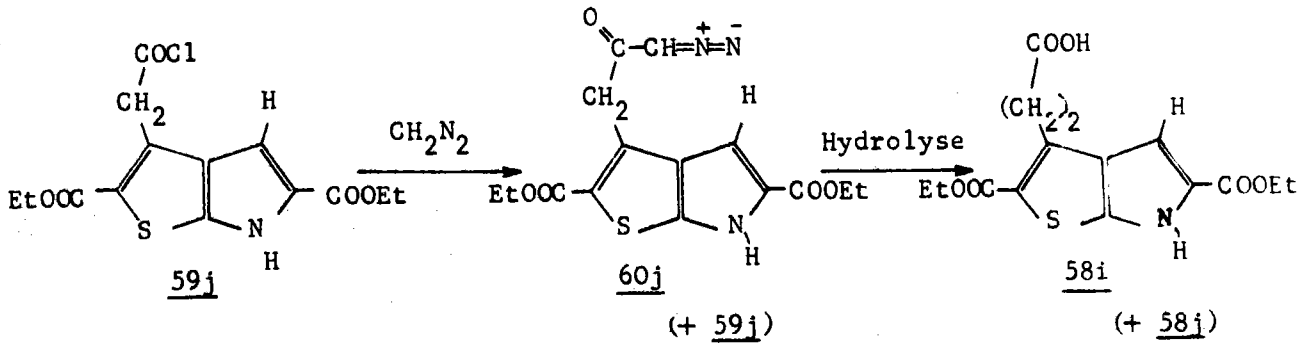


Planche 39: Spectres RMN et IR du composé 58h



Le chlorure d'acide 59j réagit avec le diazométhane pour donner la diazocétone 60j (schéma 74); mais la réaction est incomplète et l'hydrolyse conduit finalement à un mélange inutilisable de l'acide 58j et de son homologue supérieur 58i.

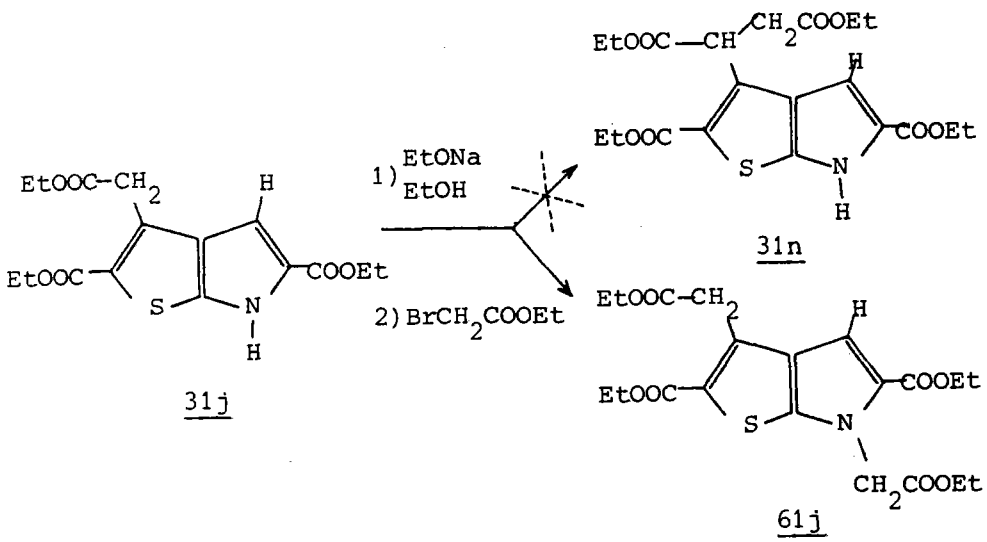
Schéma 74



Processus 2 - Sodation du méthylène de la chaîne réactive, suivie de condensation avec le bromacétate d'éthyle.

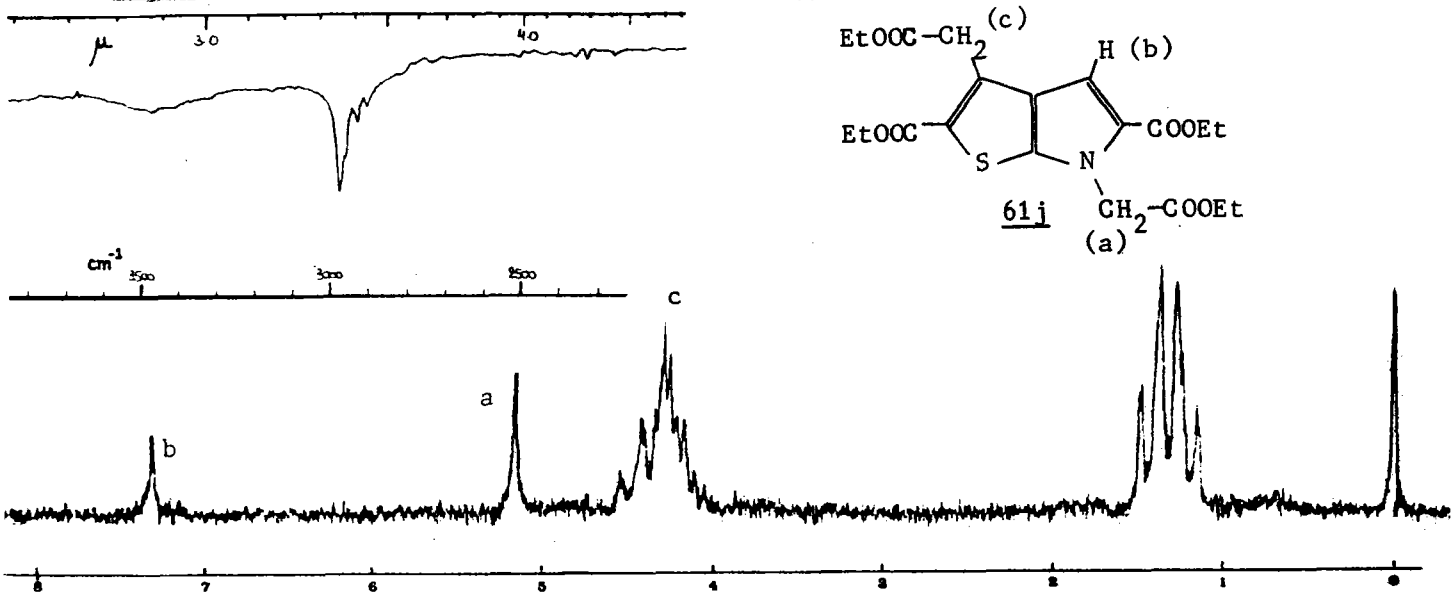
Le traitement du composé 31j par l'éthylate de sodium dans l'éthanol absolu ne conduit pas au carbanion en α du noyau thiophénique (schéma 75) ; le traitement ultérieur par le bromacétate d'éthyle donne en effet un composé N-alcoylé 61j.

Schéma 75



On note la disparition de la bande NH en infrarouge, et du proton NH en RMN, alors qu'apparaît un singulet correspondant au méthylène de la chaîne greffée en position -6. Par ailleurs, le proton aromatique donne un singulet (disparition du couplage H_4-H_6) (Planche 40).

Planche 40: Spectres RMN et IR du composé 61j



Processus 3 - Halogénation du méthylène de la chaîne réactive suivie de condensation avec un nucléophile.

Cette voie n'a pu être envisagée, l'halogénation affectant de façon univoque la position aromatique (schémas 53, 54).

b) Tentatives d'allongement réalisées aux dépens du diazo-4 thiéno[2,3-b]pyrrole 29j

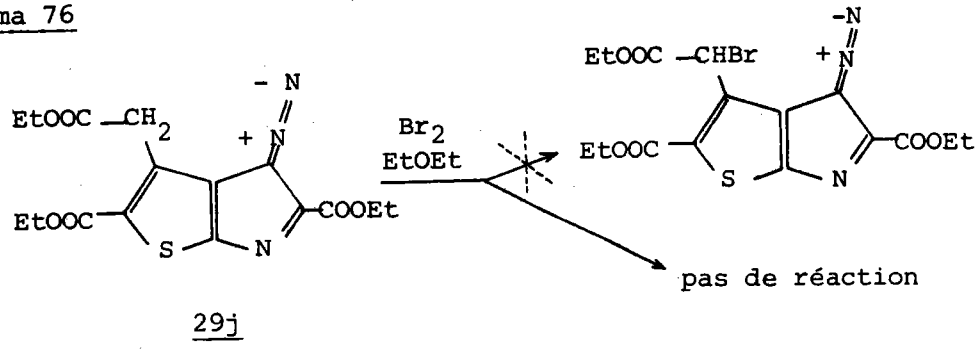
Processus 2 (cf. a)

Cette voie déjà étudiée (schéma 51) n'est pas utilisable. On rappelle que les composés 29 donnent avec les bases fortes des composés d'addition.

Processus 3 (cf. a)

Le diazo-4 thiéno[2,3-b]pyrrole 29j est insensible à l'action du brome dans l'éther (schéma 76), et on n'obtient pas le dérivé α bromé attendu.

Schéma 76



c) Tentatives d'allongement réalisées aux dépens des amino-4 thiéno[2,3-b]pyrroles, acétylés ou non en -6.

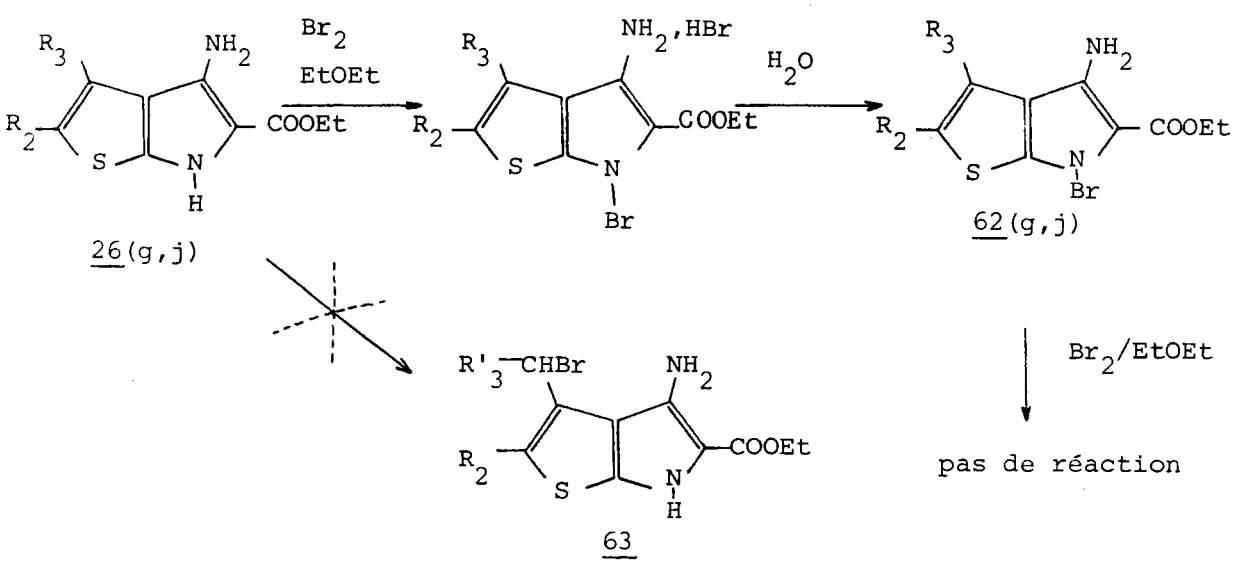
Processus 2 (cf. a)

Ce type de réaction déjà envisagé (schéma 45) ne peut être appliqué. Les acétyl-6 amino-4 thiéno[2,3-b]pyrroles 7 traités par l'éthylate de sodium dans l'alcool perdent leur groupement acétyle.

Processus 3 (cf. a)

Le traitement des amino-4 thiéno/2,3-b/pyrroles 26 par le brome dans l'éther, ne donne pas les composés α-bromés en -3 (en particulier dans le cas de 26j). On isole, en fait, des composés N-bromés qui précipitent du mélange réactionnel sous forme de bromhydrates (schéma 77) ; l'hydrolyse de ces sels libère les amino-4 bromo-6 thiéno/2,3-b/pyrroles 62. Un traitement ultérieur par le brome ne permet pas d'accèder aux dérivés α-bromés en -3.

Schéma 77

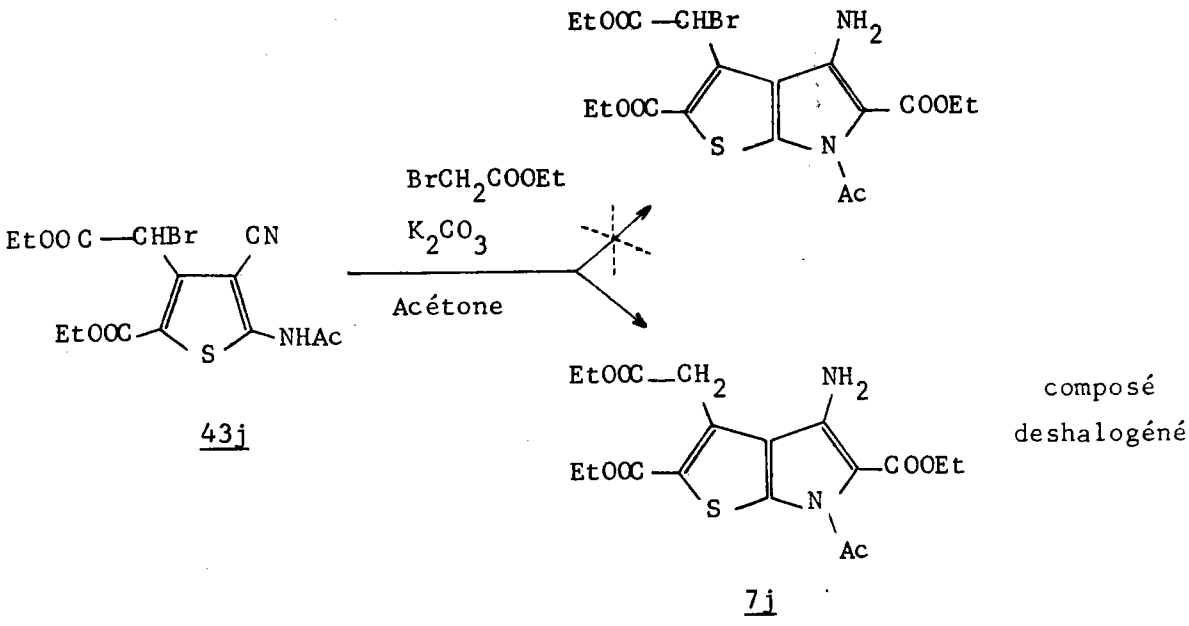


d) Action du bromacétate d'éthyle sur un acétamido-2 thiophène α-bromé en -4

Le composé 43j aurait dû permettre, sous l'action du bromacétate d'éthyle, d'atteindre un amino-4 éthoxycarbonyl-5 acétyl-6 thiéno/2,3-b/pyrrole, α-bromé en -3, comme l'indique le schéma 78. Si la réaction a effectivement lieu, elle ne conduit qu'au produit déshalogéné, identifié sans ambiguité possible par comparaison avec 7j déjà obtenu (schéma 20).

B. U. METZ

Schéma 78



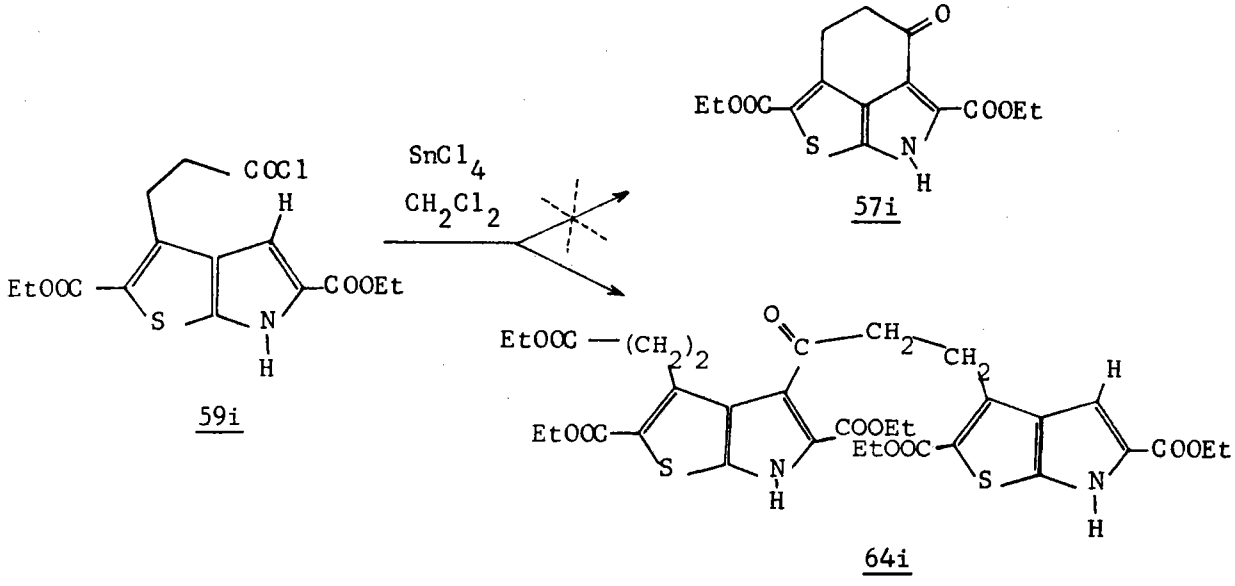
En conclusion, le seul composé de type 31 porteur en -3 d'une chaîne à 3 atomes de carbone, dont nous disposons, est le composé non ramifié 31i (n=2), accessible seulement par la voie décrite précédemment.

B) Réaction de FRIEDEL et CRAFTS

Le chlorure d'acide 59i, dont nous avons décrit l'obtention (schéma 73), soumis aux conditions de la réaction de FRIEDEL et CRAFTS, ne donne pas la cyclisation attendue, en le composé tricyclique 57i (schéma 79). Après hydrolyse du mélange réactionnel, on récupère 70 à 80 % de l'acide de départ 58i, à côté d'une très faible quantité d'un composé, résultant de l'acylation intermoléculaire, 64i.

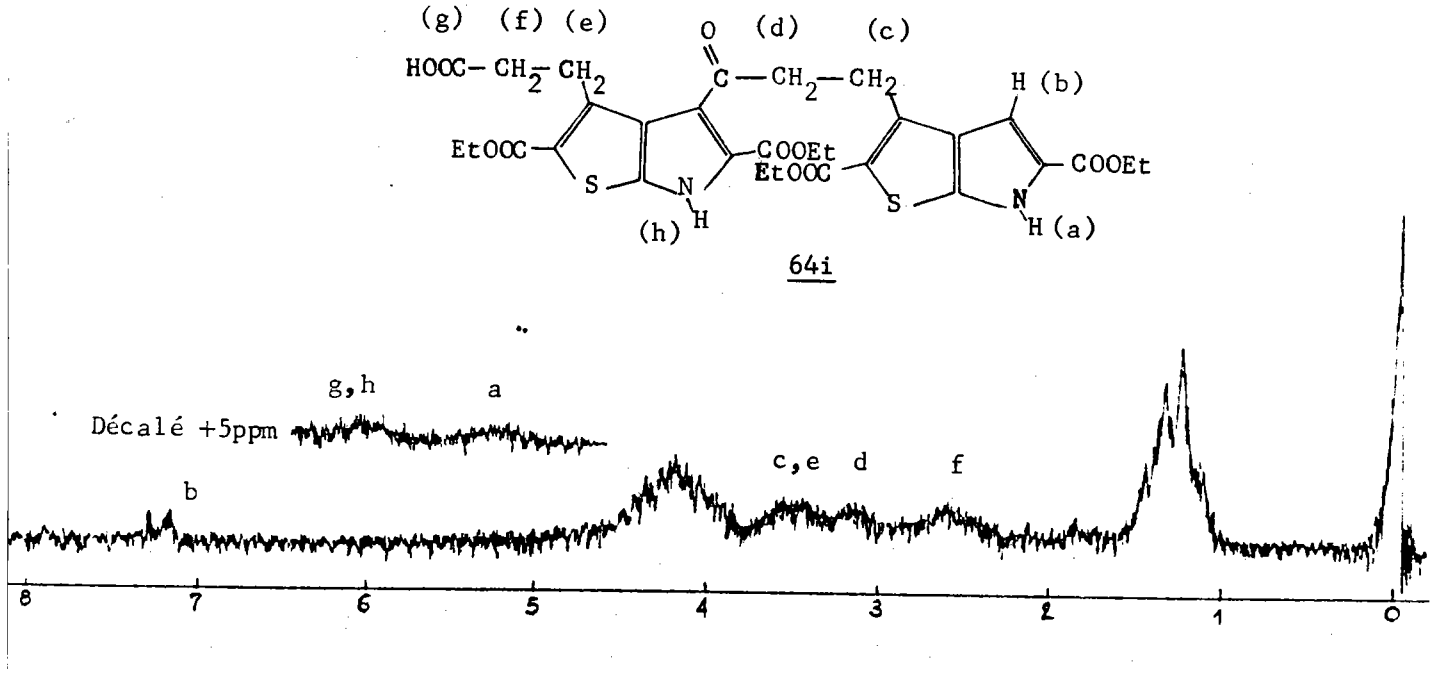
Si l'on travaille en milieu très dilué, pour éviter les réactions intermoléculaires, le pourcentage de dimère obtenu diminue sans qu'on obtienne pour autant la cyclisation.

Schéma 79



La structure de l'acide 64i a été confirmée par analyse centésimale, le spectre de RMN du composé manquant de netteté (planche 41) ; ceci est dû essentiellement au recouvrement des signaux des quatre groupements éthyles, et des quatre méthylènes. Le proton aromatique restant donne pour sa part un signal à 7,2 ppm et les protons NH un signal aplati vers 10-11 ppm.

Planche 41: Spectre RMN du composé 64i

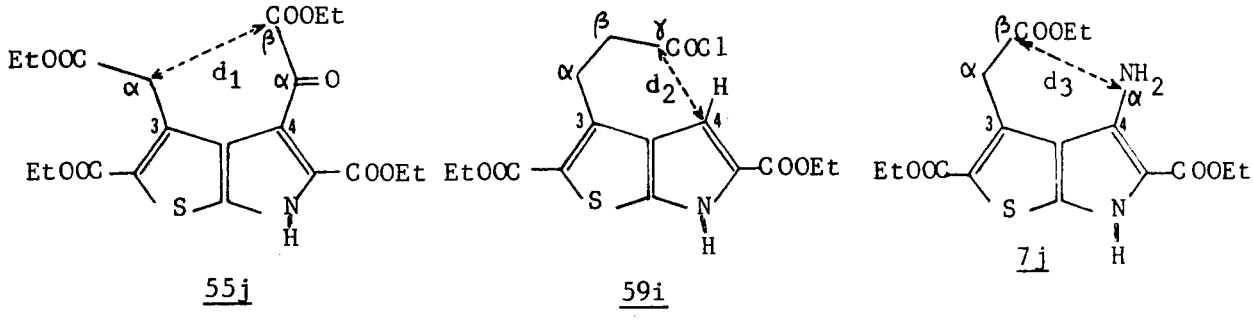


C) Conclusion

Les deux seuls composés que nous ayons pu atteindre, et qui auraient dû permettre d'obtenir les cétones tricycliques de type VIII, sont les composés 55j et 59i. Pourtant, les réactions, de DIECKMANN dans le premier cas, de FRIEDEL CRAFTS dans le second, n'ont pas permis de réaliser la cyclisation. Dans ce dernier cas, il faut mettre hors de cause la réactivité de la position aromatique, car l'acétylation a bien lieu dans les conditions de FRIEDEL et CRAFTS. Nous rappellerons également l'impossibilité de cycliser le composé 7j (schéma 45).

Ces observations nous ont conduit à admettre l'intervention d'un facteur stérique permettant d'expliquer l'échec de ces réactions.

Si l'on s'intéresse à la géométrie des composés précédemment cités, on constate que les distances $d_1 = C_{\alpha 3} — C_{\beta 4}$ (55j), $d_2 = C_{\gamma 3} — C_4$ (59i), $d_3 = C_{\beta 3} - N_{\alpha 4}$ (7j), sont trop importantes, semble-t-il pour envisager la cyclisation. En effet, nous avons effectué une estimation de ces valeurs de la façon suivante.



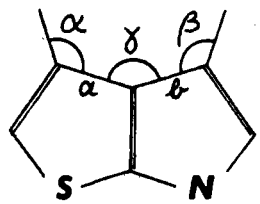
On ne connait pas à l'heure actuelle la géométrie exacte du squelette thiéno/2,3-b/pyrrolique.

Nous avons donc évalué ses paramètres (longueurs des liaisons, angles) en nous basant sur ceux du thiophène et du pyrrole [50,61].

Nous pouvons ainsi construire le modèle approximatif suivant :

a = 1,423 Å

b = 1,436 Å

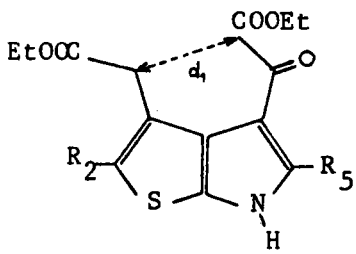


$\alpha = 124°16'$

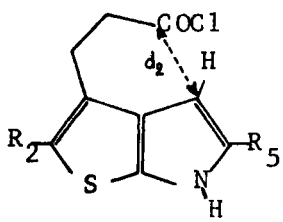
$\beta = 127°16'$

$\gamma = 360 - \alpha_2 - \beta_2 = 141°21'$

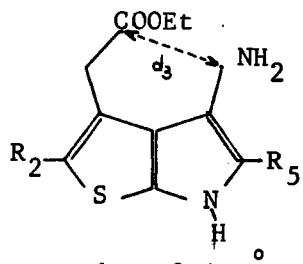
Nous en déduisons, par le calcul, les distances d_1, d_2 et d_3 qui confirment l'hypothèse précédente. Dans le 2e cas, c'est plus la position du carbone $C\gamma_3$ que la distance d_2, qui est déterminante.



$d_1 = 2,80$ Å



$d_2 = 1,80$ Å



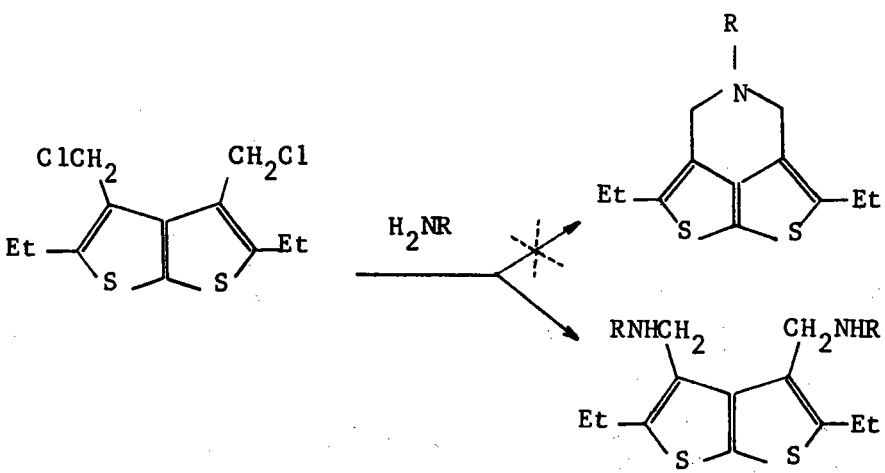
$d_3 = 2,40$ Å

Il semble que le facteur stéréochimique, soit effectivement à l'origine de bien des difficultés dans la synthèse de systèmes péricondensés, analogues à ceux dont nous avons envisagé l'accès :

Cas de la série thiénothiophénique.

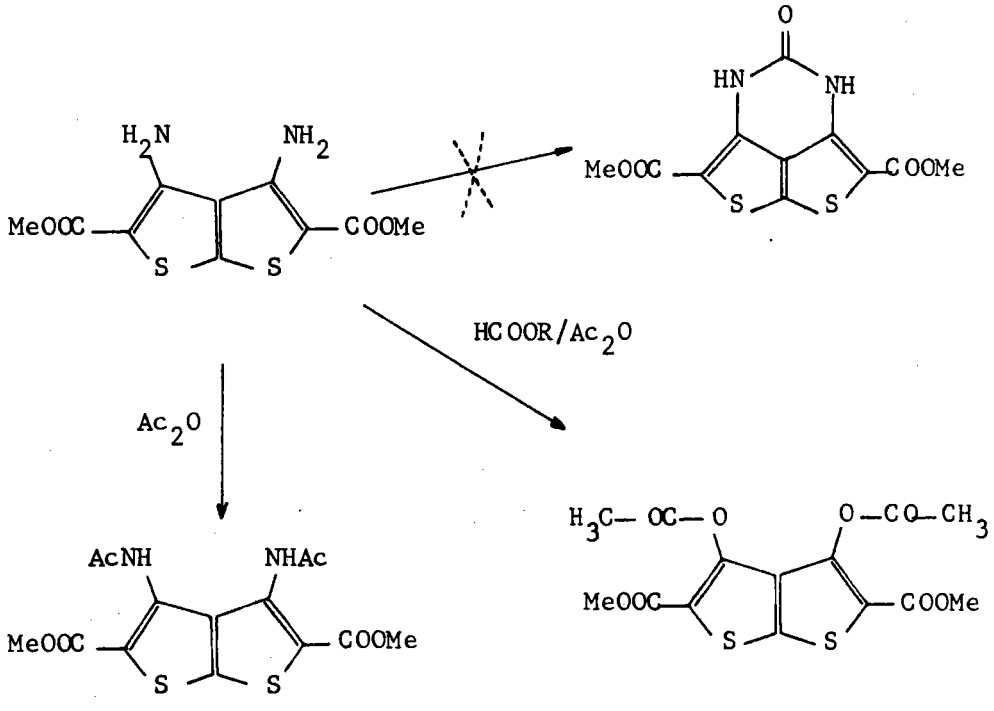
GOLD'FARB et coll. ont étudié la réaction du di(chlorométhyl)-3,4 diéthyl-2,5 thiéno/2,3-b/thiophène, avec une amine primaire [62], (schéma 80). On obtient uniquement le dérivé diaminé et non pas le composé tricyclique attendu.

Schéma 80



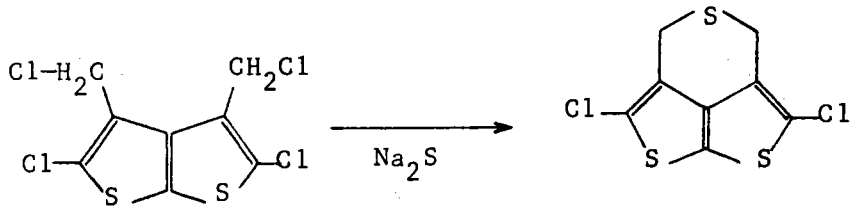
En se basant sur l'analogie de structure entre le diamino-1,8 naphtalène et le diamino-3,4 diméthoxycarbonyl-2,5 thiéno/2,3-b/thiophène, GOMPFER et coll. espéraient créer un cycle pyrimidinique par réaction avec un ester orthoformique ou le formamide [63] (schéma 81). Cependant l'action de l'ester orthoformique sur le composé diaminé en présence d'anhydride acétique, ne conduit qu'au diacyloxy-dérivé, alors que l'anhydride acétique seul donne le dérivé N,N'-diacétylé.

Schéma 81



L'échec de ces réactions est attribué [62,63] au fait que les substituants en -3 et -4 sont beaucoup plus éloignés que dans la série naphtalénique. WYNBERG et coll. ont vérifié cette hypothèse en substituant le soufre à l'azote, comme hétéroatome assurant la cyclisation [64] ; cette modification favorise la réaction à la fois par l'augmentation de la longueur de la liaison C-X (C-S > C-N) et par le renforcement du pouvoir nucléophile du groupement $-CH_2S(-)$. Dans ce cas la cyclisation a effectivement lieu (schéma 82).

Schéma 82

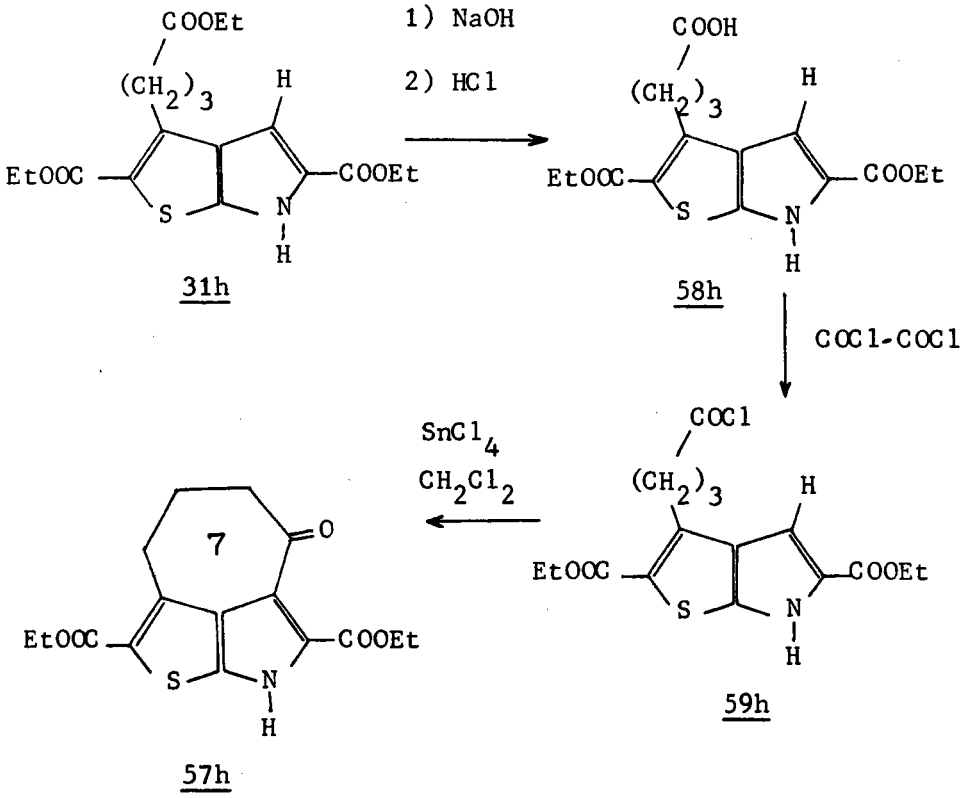


51 %

Pour notre part, nous avons également vérifié cette hypothèse, non pas en introduisant un atome de soufre dans une des chaînes en -3 ou -4, mais en réalisant la synthèse d'un système péricyclisé comportant un cycle C à 7 chaînons.

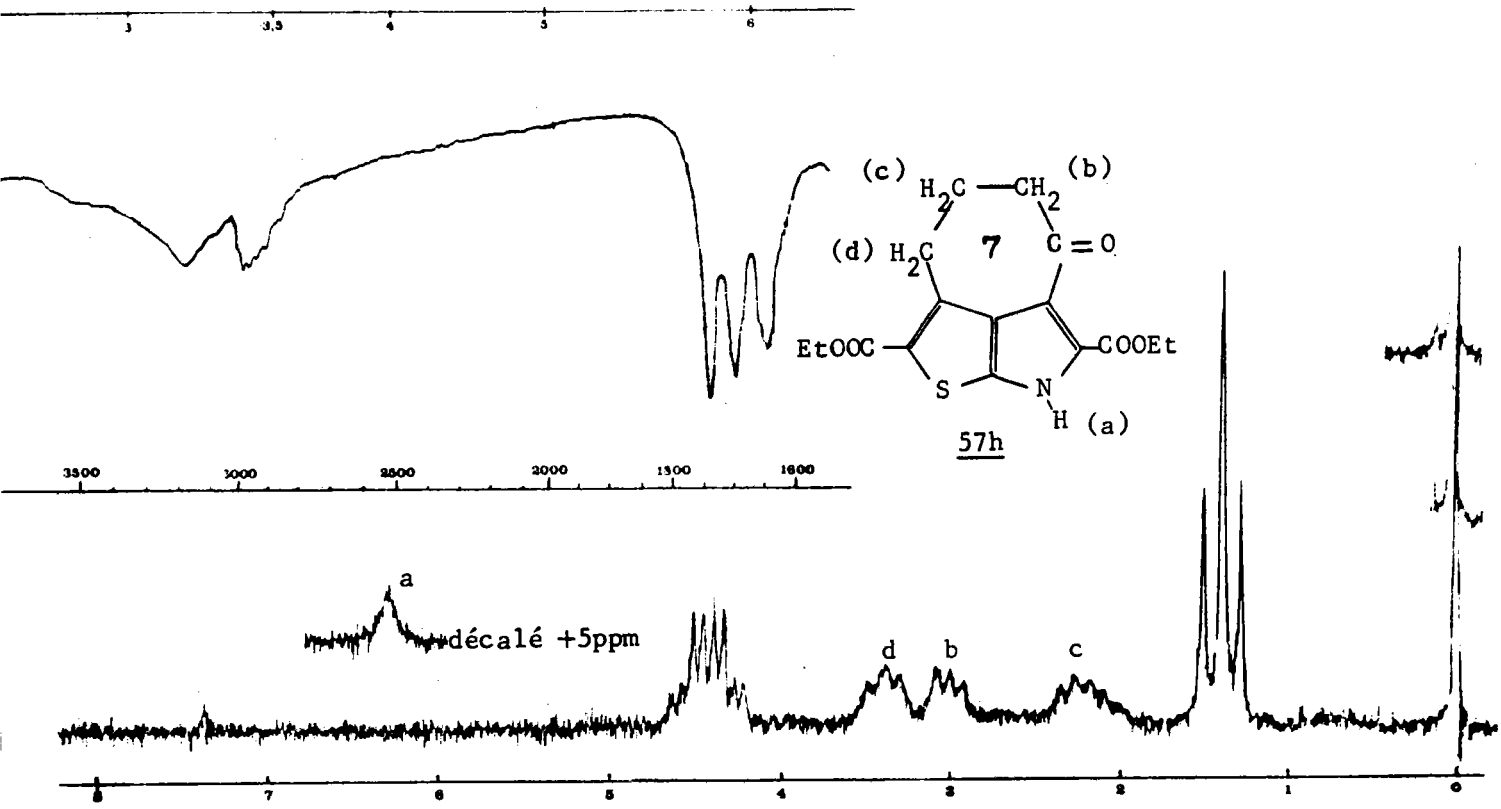
Le schéma réactionnel précédemment exposé (schémas 73,79) appliqué au thiéno pyrrole 31h a permis en effet d'atteindre le composé péricyclisé 57h (schéma 83).

Schéma 83



En RMN, on constate la disparition du signal correspondant au proton H_4, ainsi que le gain d'acidité du méthylène CH_2b (en α du CO), par rapport au méthylène correspondant (en α du COOEt aliphatique) dans l'ester précurseur 31h.

Planche 42: Spectres RMN et IR du composé 57h



En conclusion, l'obtention de la cétone 57h confirme notre hypothèse, selon laquelle la géométrie des cétones VIII rend inaccessible leur obtention par la voie que nous avons choisie.

PARTIE EXPERIMENTALE

Seront décrits dans la partie expérimentale, les composés inclus dans l'un des schémas généraux 84, 85, ou 86. Le nombre inscrit dans un cercle en dessous de chaque type de composé indique le numéro du tableau descriptif correspondant dans la partie expérimentale.

Méthodes de synthèse

Les techniques usuelles de synthèse ne sont développées que dans le cas où nous y apportons des modifications significatives. De la même manière, les diverses opérations de recristallisation (dissolution dans un premier solvant et précipitation dans un second, ou dissolution à chaud et reprécipitation à froid), sont rassemblées sous le seul terme de "recristallisation".

Points de fusion et d'ébullition

Les températures d'ébullition et de fusion ne sont pas corrigées. Les points de fusion sont déterminés sur banc chauffant KÖFFLER préalablement étalonné.

Analyses centésimales

Les analyses ont été effectuées au laboratoire sur micro-analyseur C.H.N. HEWLETT PACKARD. Elles ont donné des résultats satisfaisants, dans les limites de précision de l'appareil.

Déterminations spectroscopiques

R.M.N. Les spectres à température ordinaire (35°) sont établis à 60 MHz sur appareil PERKIN ELMER R 12; les spectres à haute et basse température sont déterminés à 60 MHz sur appareil J.E.O.L. C 60 HL, à 250 MHz sur appareil CAMECA 250. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm, par rapport au tetraméthyl silane (TMS), référence interne. Sauf dans certains cas particuliers qui seront précisés, le solvant utilisé est le deutérochloroforme ($CDCl_3$). D'une façon générale, les déplacements chimiques des protons

$-NH_2$, $-\underline{NH}-Ac$, $-NH-$ (H_6 des thiéno[2,3-b] pyrroles), $-\underline{NH}-CH_2COOEt$,

$-OH$, $-COOH$,

varient avec la concentration. L'extrapolation à dilution infinie (δ_0) n'a été réalisée que dans le cas des amino-2 thiophènes 1 et 2. Dans tous les autres cas, le déplacement chimique (δ) est donné pour une concentration de l'ordre de 10^{-4} moles/ml. Dans les tableaux descriptifs, les signaux correspondants aux groupements esters (COOEt) ne sont mentionnés que s'ils présentent un intérêt particulier (identification).

I.R. Les spectres infrarouges sont effectués en pastille de KBr, sur appareil PERKIN ELMER 457.

U.V. Les spectres ultraviolets sont determinés dans l'éthanol sur un spectromètre BECKMANN DB/GT

Dérivés caractéristiques

Ce sont essentiellement les dérivés O-acétylés et N-acétylés, dont la préparation est décrite ci-après (Mode opératoire 01).

Abréviations utilisées

Solvants: et (ethanol), et-e (ethanol aqueux), e (eau), c (chloroforme), ac (acétone), ac-e (acétone aqueuse)

R.M.N.: s (singulet), d (doublet), t (triplet), qd (quadruplet), qt (quintuplet), se (singulet élargi), m (massif); l'abréviation mr signifie en outre que le signal est mal résolu.

Divers: atg (atome-gramme), aig (aiguilles), crist (cristaux), pdre (poudre), plaq (plaquettes), paill (paillettes), rdt (rendement), rec (recristallisation)

Nomenclature

La nomenclature détaillée de chacun des composés décrits est rassemblée, sous forme d'index, en fin de partie expérimentale.

Description des produits

Les constantes physiques sont rassemblées dans les tableaux descriptifs 1 à 29. Les caractéristiques spectroscopiques sont indiquées dans les tableaux "bis" correspondants.

Schéma 84

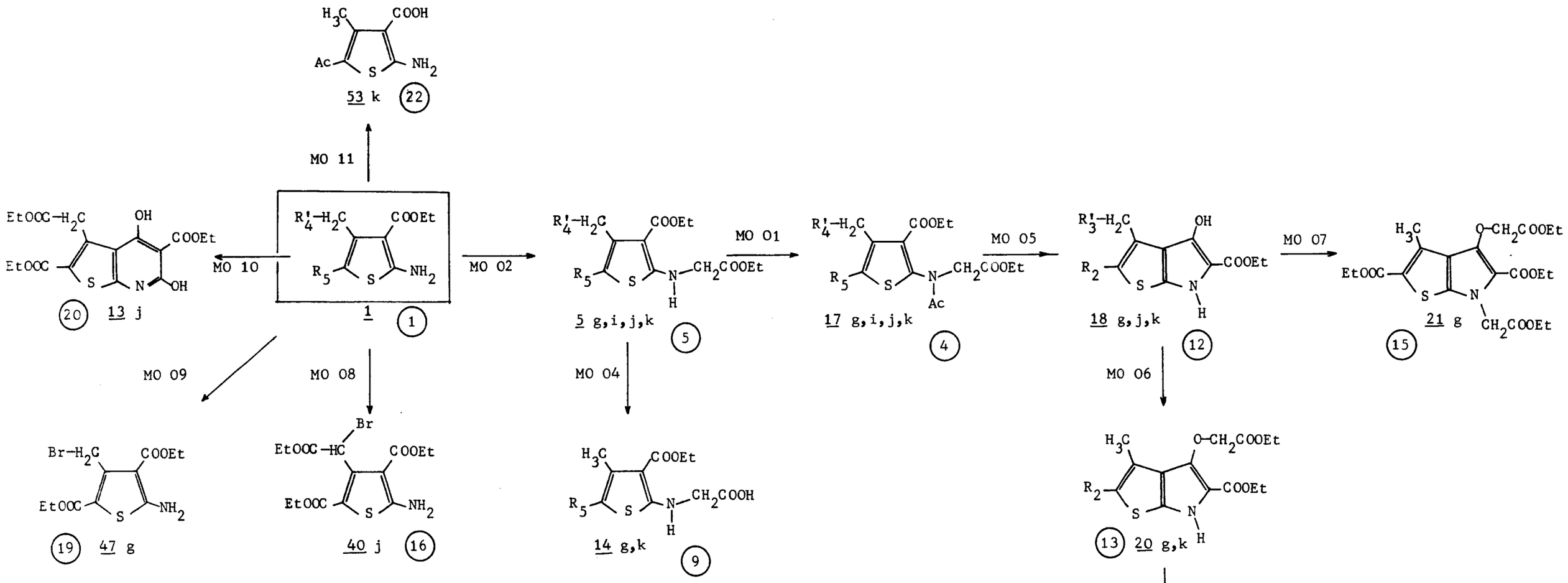


Schéma 85

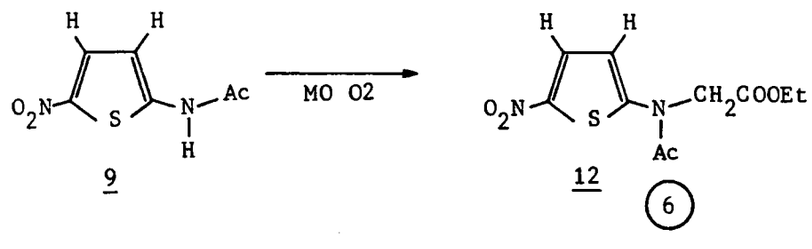
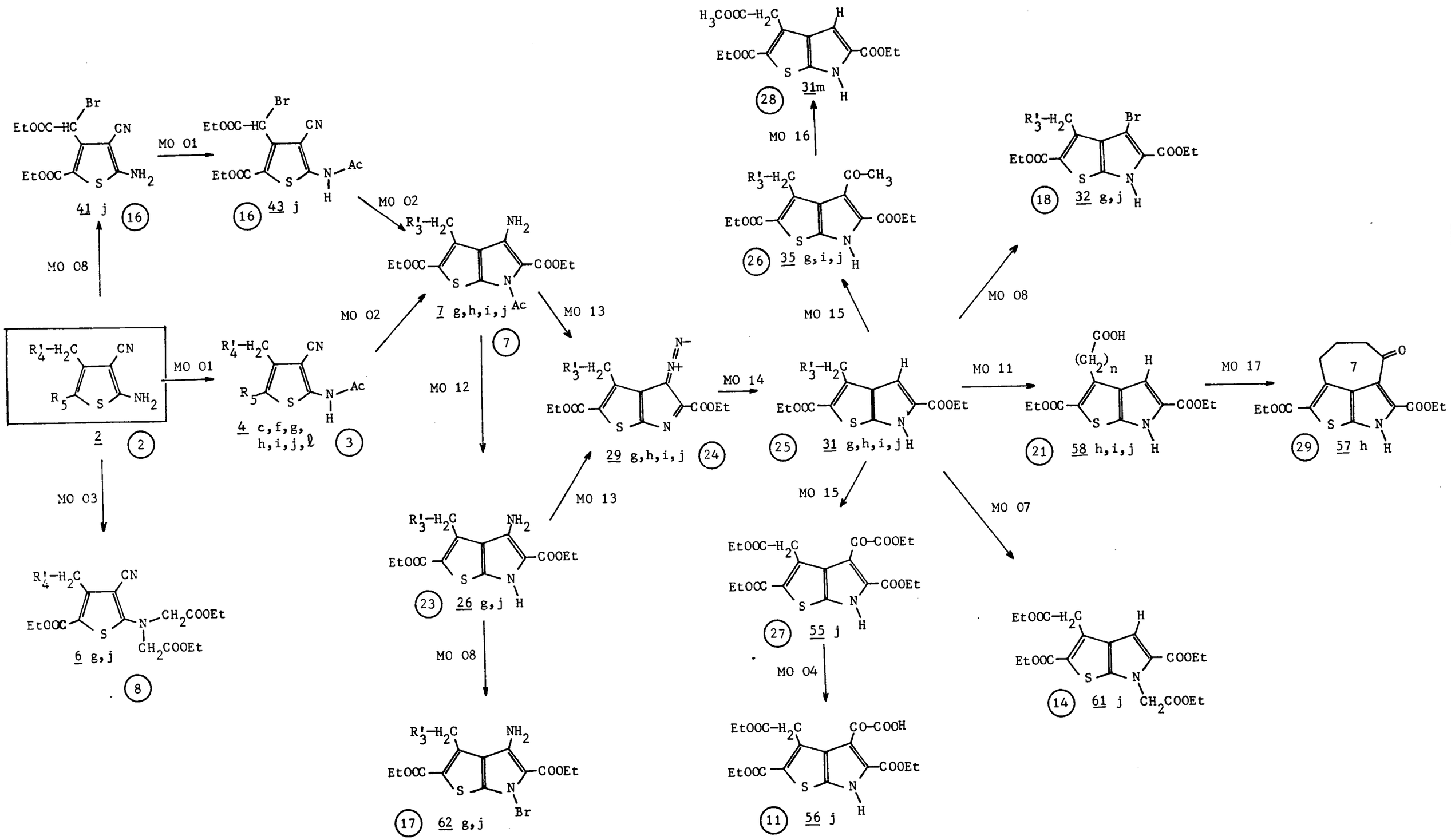


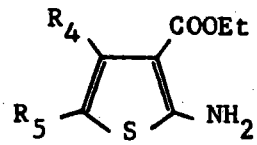
Schéma 86


41 j
16
MO 01
43 j
16
MO 08
MO 02
7 g,h,i,j
7
MO 02
MO 01
2
2
4 c,f,g, h,i,j,ℓ
3
MO 12
MO 13
29 g,h,i,j
24
MO 14
25
31 g,h,i,j
MO 15
26
35 g,i,j
MO 16
28
31m
MO 08
18
32 g,j
MO 11
21
58 h,i,j
MO 17
29
57 h
MO 03
6 g,j
8
MO 13
23
26 g,j
MO 08
17
62 g,j
MO 15
27
55 j
MO 04
11
56 j
MO 07
14
61 j

MODES OPERATOIRES

Tableau descriptif 1

Amino-2 éthoxycarbonyl-3 thiophènes 1 et dérivés N-acétylés 3



1

N°	Formule brute (Poids moléculaire)	Aspect (Solvant de rec.)	F°	Rdt.	Analyse	C	H	N
1e*	$C_{16}H_{20}N_2O_4S_2$ (368,48)	crist. jaune pâle (ac-e)	176	40%	calc.	52,17	5,47	7,61
					trouv.	51,95	5,34	7,49
3e	$C_{20}H_{24}N_2O_6S_2$ (452,55)	aig. incolores (e)	194		calc.	53,09	5,35	6,19
					trouv.	53,47	5,39	6,31
1h	$C_{16}H_{23}NO_6S$ (357,42)	plaq. jaune pâle (et)	106	55%	calc.	53,77	6,49	3,92
					trouv.	54,31	6,54	3,83
3h	$C_{18}H_{25}NO_7S$ (399,46)	aig. incolores (et-e)	88		calc.	54,13	6,31	3,51
					trouv.	53,54	6,41	3,63
1i	$C_{15}H_{21}NO_6S$ (343,40)	crist. jaune pâle (et)	75	60%	calc.	52,47	6,17	4,08
					trouv.	52,47	6,23	3,89
3i	$C_{17}H_{23}NO_7S$ (385,43)	aig. incolores (et-e)	89		calc.	52,98	6,02	3,64
					trouv.	52,27	6,00	3,44
1j	$C_{14}H_{19}NO_6S$ (329,37)	crist. jaune pâle (et)	115-6	60%	calc.	51,20	5,78	4,25
					trouv.	51,23	5,92	4,20
3j	$C_{16}H_{21}NO_7S$ (371,41)	pdre incolore (e)	100		calc.	51,74	5,70	3,77
					trouv.	52,14	5,63	3,55
1k	$C_{10}H_{13}NO_3S$ (227,28)	crist. bruns (et)	158	60%	calc.	52,86	5,77	6,17
					trouv.	52,96	6,20	6,02
3k	$C_{12}H_{15}NO_4S$ (269,32)	aig. rose pâle (e)	149		calc.	53,53	5,62	5,20
					trouv.	53,25	5,78	4,99

* 1e cristallise du mélange réactionnel avec une mole de morpholine et répond analytiquement à la formule $C_{20}H_{29}N_3O_5S_2$ (1e + morpholine). Le composé se présente sous forme de paillettes orangées, il se décompose à la chaleur (dégagement de la morpholine).

Réaction de GEWALD (Tableaux 1 et 2)

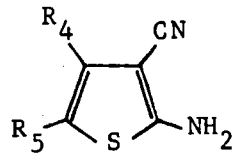
Les conditions utilisées sont, à quelques modifications près, celles de GEWALD [35]: le composé carbonylé (0,1 mole), le nitrile (0,1 mole), sont agités avec 0,11 atg de soufre dans 150 ml d'éthanol, on y ajoute 10 ml de morpholine et on chauffe l'ensemble au bain marie à 50-60°, jusqu'à dissolution complète du soufre; après quoi, le mélange réactionnel est précipité dans une grande quantité d'eau et de glace, le solide recueilli est recristallisé dans l'éthanol.

Modifications apportées:

- Le soufre n'est pas introduit en excès.
- Le mélange est chauffé à reflux.
- Dans le cas particulier de la réaction du βoxo adipate ou du βoxo pimélate d'éthyle avec le nitrile malonique, le mélange réactionnel est précipité sur 3 à 4 fois son poids d'eau et de glace; l'ensemble est extrait au chloroforme, la phase organique est lavée à l'eau puis séchée, enfin le solvant et l'excès de morpholine sont éliminés sous vide. Le résidu ainsi obtenu sera utilisé tel quel pour la réaction d'acétylation. Toutefois une recristallisation fractionnée dans l'éthanol aqueux permet d'obtenir des échantillons de pureté analytique de 2f, 2h, 2i (2ℓ n'a pas été isolé).
- Autres cas: le composé est précipité du mélange réactionnel par refroidissement et addition progressive d'eau. Le solide filtré est finalement lavé avec un mélange eau-éthanol (1/1) froid.
- Cas particulier du composé 1e: (réaction de GEWALD sur l'acétonyl acétone et le cyanoacétate d'éthyle) le composé obtenu par le traitement précédent cristallise avec une mole de morpholine. On l'élimine par recristallisation dans l'acétone aqueuse.

Tableau descriptif 2

Amino-2 cyano-3 thiophènes 2



2

N°	Formule brute (poids moléculaire)	Aspect (solvant de rec.)	F°	Rdt.	Analyse	C	H	N
2c	$C_{12}H_{10}N_2S$ (214,29)	pdre grisâtre (et)	165	55%	calc.	67,28	4,71	13,08
					trouv.	67,81	4,58	13,24
2f	$C_{13}H_{16}N_2O_4S$ (296,34)	aig. violet pâle (et-e)	112	(15%)*	calc.	52,70	5,44	9,46
					trouv.	52,22	5,60	9,37
2g	$C_9H_{10}N_2O_2S$ (210,26	paill.indigo (et)	209	65%	calc.	51,42	4,80	13,33
					trouv.	51,63	4,78	13,50
2h	$C_{14}H_{18}N_2O_4S$ (310,47)	aig. grisâtres (et)	97-8	(30%)*	calc.	54,19	5,85	9,08
					trouv.	53,89	5,92	9,01
2i	$C_{13}H_{16}N_2O_4S$ (296,34)	aig.violet pâle (et)	150	(30%)*	calc.	52,70	5,44	9,46
					trouv.	52,22	5,60	9,37
2j	$C_{12}H_{14}N_2O_4S$ (282,32)	aig.jaune pâle (et)	137	75%	calc.	51,06	5,00	9,93
					trouv.	50,74	4,80	9,69
2ℓ	$C_{14}H_{18}N_2O_4S$	non isolé mais identifié par RMN (voir tableau 2 bis)						

* Le rendement n'est pas déterminé directement. La réaction d'acétylation des composés 2 étant presque quantitative (95%), la valeur indiquée est calculée à partir de la masse obtenue de dérivé N-acétylé 4.

Tableau 1 bis

N°	RMN	IR
1e	se(2H)6,02 s(3H)2,15	νCO 1645 νNH 3310,3415
1h	se(2H)6,40 qd(2H)4,05* t mr(2H)3,30 t mr(2H)2,40 qt mr(2H)1,90	νCO 1675,1700,1720 νNH 3305, 3430
1i	se(2H)6,40 qd(2H)4,12* t mr(2H)3,53 t mr(2H)2,52	νCO 1675,1700,1725 νNH 3330,3440
1j	se(2H)6,45 qd(2H)4,14* s(2H)4,40	νCO 1675,1705,1720 νNH 3310,3405
1k	se(2H)6,52 s(3H)2,70 s(3H)2,45	νCO 1665 νNH 3290,3400

* quadruplet correspondant au CH_2 de la fonction ester aliphatique

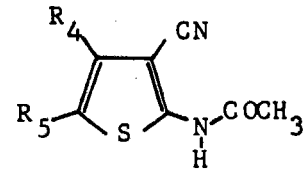
Tableau 2 bis

N°	RMN	IR
2c	s(5H)7,35 se(2H)4,72 s(3H)2,25	νCN 2200 νNH 3220,3320,3420
2f	se(2H)4,72 s(2H)3,55 s(2H)3,60	νCO 1720 νCN 2210 νNH 3220,3320,3410
2g	se(2H)7,10(solvant ac.D_6) s(3H)2,56	νCO 1670 νCN 2200 νNH 3190,3310,3390
2h	se(2H)5,05 qd(2H)4,15* t mr(2H)3,03 t mr(2H)2,40 qt mr(2H)1,97	νCO 1700,1720 νCN 2210 νNH 3220,3330,3410
2i	se(2H)5,05 qd(2H)4,15* t mr(2H)3,25 t mr(2H)2,63	νCO 1695,1720 νCN 2210 νNH 3230,3320,3410
2j	se(2H)5,10 s(2H)3,95 qd(2H)4,15*	νCO 1675,1720 νCN 2210 νNH 3210,3330,3420
2ℓ	non isolé, mais identifié en RMN dans le mélange brut 2ℓ + 2h: se : 4,8 s:3,65(CH_2 de la chaine en -4)	

* quadruplet correspondant au CH_2 de la fonction ester aliphatique

Tableau descriptif 3

Acetamido-2 cyano-3 thiophènes 4



4

N°	Formule brute (poids moléculaire)	Aspect (solvant de rec.)	F°	Rdt.	Analyse	C	H	N
4c	$C_{14}H_{12}N_2OS$ (2è2,32)	paill.jaune pâle (et)	225	95%	calc.	65,62	4,72	10,93
					trouv.	65,23	4,61	10,76
4f	$C_{15}H_{18}N_2O_5S$ (338,38)	plaq.beiges (et-e)	136	(15%)*	calc.	53,25	5,36	8,28
					trouv.	52,81	5,29	8,30
4g	$C_{11}H_{12}N_2O_3S$ (252,29)	aig.rose beige (et)	236	95%	calc.	52,38	4,80	11,11
					trouv.	52,98	4,65	11,30
4h	$C_{16}H_{20}N_2O_5S$ (352,41)	paill.rose violet (et)	139-40	(40%)**	calc.	54,54	5,72	7,95
					trouv.	54,82	5,81	8,02
4i	$C_{15}H_{18}O_5N_2S$ (338,38)	paill. rose violet (et)	164	(35%)*	calc.	53,25	5,36	8,28
					trouv.	52,88	5,59	7,91
4j	$C_{14}H_{16}N_2O_5S$ (324,35)	aig.incolores (e)	194	95%	calc.	51,85	4,97	8,64
					trouv.	51,73	4,96	9,15
4ℓ	$C_{16}H_{20}N_2O_5S$ (352,41)	plaq.beiges (et-e)	132	(15%)**	calc.	54,54	5,72	7,95
					trouv.	54,16	5,60	7,80

* à partir du β oxo adipate d'éthyle
** à partir du β oxo pimélate d'éthyle
} (voir MO 1)

Mode opératoire 01 (Tableaux 3 et 4) *

Préparation des dérivés N-acétylés et O-acétylés

Cas général

Les composés à acétyler sont chauffés à reflux pendant 15 à 30 minutes, dans un mélange à 30% de chlorure d'acétyle dans l'acide acétique (large excès). La solution est ensuite précipitée sur un mélange d'eau et de glace et agitée longuement. Le solide obtenu est filtré et recristallisé.

Cas particulier des mélanges 2f + 2i et 2h + 2ℓ

La réaction d'acétylation des composés 2 est effectuée comme indiqué ci-dessus. Le solide récupéré (mélange des composés 4) est dissous dans le minimum d'éthanol à chaud; après refroidissement, seuls 4i ou 4h reprécipitent (R_5 = COOEt). Une fraction riche en ces composés peut encore être obtenue par addition d'un peu d'eau; cette fraction redonnera 4i ou 4h purs par le même traitement. Le filtrat est finalement additionné d'une quantité égale d'eau, et les composés 4f ou 4ℓ cristallisent par eux-mêmes et en quelques jours.

Cas des composés 17i et 17j, N-acétyl N-(éthoxycarbonyl méthyl) amino-2 éthoxycarbonyl-3 thiophènes, porteurs en -4 d'une chaine $-(CH_2)_n-COOEt$

Le traitement du mélange réactionnel diffère; après précipitation dans l'eau, le mélange est extrait au chloroforme, la phase organique est lavée avec une solution diluée froide de carbonate, puis lavée à l'eau; après séchage et évaporation du chloroforme, le composé acétylé est distillé sous pression réduite.

Remarque:

Ne sont décrits ici que les dérivés intervenant effectivement dans un processus synthétique. Lorsque les dérivés N-acétylés (ex: composés 3) et O-acétylés (ex: composés 19) n'ont d'autre rôle que celui de dérivés caractéristiques, ils figurent dans les tableaux descriptifs des produits précurseurs correspondants (tableau 1 pour les dérivés N-acétylés 3; tableau 12 pour les dérivés O-acétylés 19).

Tableau 3 bis

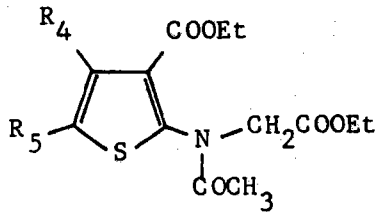
N°	RMN	IR
4c	m(1H)10 s(5H)7,35 s(3H)2,30 s(3H)2,20	νCO 1700 νCN 2210 νNH 3210,3240
4f	m(1H)9,6 s(2H)3,65 s(2H)3,55 s(3H)2,25	νCO 1690,1725 νCN 2220 νNH 3220,3280
4g	* m(1H)11,10 s(3H)2,55 s(3H)2,30	νCO 1700,1730 νCN 2220 νNH 3200,3240,3270
4h	m(1H)10,20 qd(2H)4,10** t mr(2H)3,12 t mr(2H)2,40 qt mr(2H)1,95 s(3H)2,35	νCO 1700,1710,1735 νCN 2220 νNH 3200,3240,3270
4i	* m(1H)10,5 qd(2H)4,10** t mr(2H)3,33 t mr(2H)2,60 s(3H)2,34	νCO 1695,1705,1735 νCN 2230 νNH 3210,3240,3270
4j	* m(1H)11,2 qd(2H)4,13** s(2H)4,05 s(3H)2,25	νCO 1705,1710,1735 νCN 2230 νNH 3205,3240,3270
4ℓ	m(1H)9,45 s(2H)3,65 t mr(2H)3,00 t mr(2,60 s(3H)2,25	νCO 1695,1725,1735 νCN 2220 νNH3230,3280

* solvant utilisé: ($CDCl_3$ (90%) + DMSO (10%))

** quadruplet correspondant au CH_2 de la fonction ester aliphatique

Tableau descriptif 4

N-acétyl N-(éthoxycarbonyl méthyl) amino-2 éthoxycarbonyl-3 thiophènes 17



17

N°	Formule brute (Poids moléculaire)	Aspect (solvant de rec.)	F° (E°)	Rdt.	Analyse	C	H	N
17g	$C_{17}H_{23}NO_7S$ (385,43)	aig.incolores (e)	98	95%	calc.	52,98	6,02	3,64
					trouv.	52,98	6,16	3,64
17i	$C_{21}H_{29}NO_9S$ (471,52)	solide crist. jaune pâle	(200-5) 1 mm	90%	calc.	53,49	6,19	2,97
					trouv.	53,02	6,06	2,92
17j	$C_{20}H_{27}NO_9S$ (457,49)	solide crist. jaune pâle	(230-2) 4 mm	90%	calc.	52,51	5,95	3,06
					trouv.	52,10	5,92	2,92
17k	$C_{16}H_{21}NO_6S$ (355,41)	aig.incolores (et-e)	90	95%	calc.	54,08	5,96	3,94
					trouv.	53,58	6,02	3,69

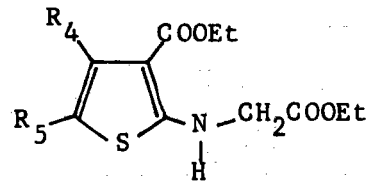
Tableau 4 bis

N°	RMN	IR
17g	s(2H)4,45* s(3H)2,78 s(3H)2,06	νCO 1680,1710,1740
17i	s(2H)4,40* t mr(2H)3,50 t mr(2H)2,60 s(3H)2,00	νCO 1685,1710,1730,1745
17j	s(2H)4,40* s(2H)4,50 s(3H)2,05	νCO 1680,1720,1730
17k	s(2H)4,40* s(3H)2,65 s(3H)2,55 s(3H)2,05	νCO 1665,1680,1720,1755

* signal apparaissant seulement à haute température (voir p.61 et suivantes)

Tableau descriptif 5

N-(éthoxycarbonyl méthyl) amino-2 éthoxycarbonyl-3 thiophènes 5



5

N°	Formule brute (poids moléculaire)	Aspect (solvant de rec.)	F°	Rdt.	Analyse	C	H	N
5g	$C_{15}H_{21}NO_6S$ (343,40)	aig.jaune pâle (et)	87-8	65%	calc.	52,47	6,17	4,08
					trouv.	52,17	6,11	4,00
5i	$C_{19}H_{27}NO_8S$ (429,47)	aig.jaune pâle (et)	108-9	65%	calc.	53,14	6,34	3,26
					trouv.	52,78	6,08	3,19
5j	$C_{18}H_{25}NO_8S$ (415,46)	aig.jaune pâle (et)	108	65%	calc.	52,04	6,07	3,37
					trouv.	51,64	6,05	3,07
5k	$C_{14}H_{19}NO_5S$ (313,37)	aig.jaune pâle (et)	82-3	65%	calc.	53,67	6,11	4,47
					trouv.	53,30	6,17	4,21

Tableau 5 bis

N°	RMN	IR
5g	t mr(1H)8,50 d(2H)4,00 s(3H)2,70	ν CO 1660,1685,1740 ν NH 3310
5i	t mr(1H)8,55 d(2H)4,00 t mr(2H)3,55 t mr(2H)2,50	ν CO 1665,1695,1730,1750 ν NH 3300
5j	t mr(1H)8,70 d(2H)4,05 s(2H)4,40	ν CO 1670,1685,1735,1745 ν NH 3300
5k	t mr(1H)8,70 d(2H)4,05 s(3H)2,75 s(3H)2,45	ν CO 1655,1735 ν NH 3330

Mode opératoire 02 (Tableaux 5, 6 et 7)

Monoalcoylation des amino-2 éthoxycarbonyl-3 thiophènes 1, des acétamido-2 cyano-3 éthoxycarbonyl-5 thiophènes 4 et de l'acétamido-2 nitro-5 thiophène 9, par le bromacétate d'éthyle.

Cas général

Le composé à alcoyler (0,1 mole) est chauffé pendant 5 jours avec 25g (0,15 moles) de bromacétate d'éthyle, 15g de carbonate de potassium (préalablement séché à l'étuve) dans 250 à 300 ml d'acétone à reflux (solvant pur et anhydre distillé sur P_2O_5). Le mélange réactionnel est alors précipité sur 4 à 5 fois son poids d'eau et de glace, et agité pendant 2 heures. Le solide, filtré, est recristallisé. (Dans le cas de l'alcoylation des acétamido-2 thiophènes 4, qui conduit à l'obtention directe des thiénopyrroles 7, un chauffage prolongé dans l'éthanol provoque un début de déacétylation)

Cas particulier: réaction du bromacétate avec les composés 4h et 4i, obtention des composés 7h et 7i.

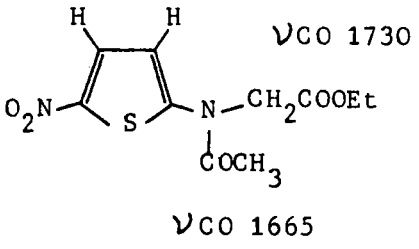
Les acétyl-6 amino-4 éthoxycarbonyl-5 thiéno[2,3-b] pyrroles 7h et 7i ne sont pas isolés, le goudron obtenu par précipitation dans l'eau est utilisé tel quel, sans lavage ni séchage, ni purification, pour la réaction de diazotation. (L'application des techniques usuelles de recristallisation n'a pas permis d'obtenir à partir de tels goudrons, les composés 7h ou 7i purs, pas plus que les dérivés déacétylés 26, même si l'existence des premiers et des seconds est prouvée par RMN)

Tableau descriptif 6

N-acétyl N-(éthoxycarbonyl méthyl) amino-2 nitro-5 thiophène 12

$C_{10}H_{12}N_2O_5S$ (272,26) — aiguilles jaunes (c) — aiguilles brunes (et) — F° = 129 — Rendement 65%

Analyse	C	H	N
calc.	44,12	4,44	10,29
trouv.	43,94	4,53	10,09

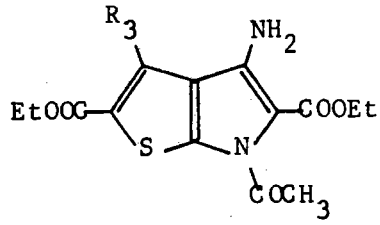


RMN:

voir p.47 et suivantes.

Tableau descriptif 7

Acétyl-6 amino-4 diéthoxycarbonyl-2,5 thiéno[2,3-b] pyrroles 7
et dérivés N-acétylés 27



7

N°	Formule brute (Poids moléculaire)	Aspect (Solvant de rec.)	F°	Rdt.	Analyse	C	H	N
7g	$C_{15}H_{18}N_2O_5S$ (338,38)	aig.incolores (et)	149	65%	calc.	53,25	5,36	8,28
					trouv.	52,94	5,28	8,26
27g	$C_{17}H_{20}N_2O_6S$ (380,42)	plaq.incolores (et)	245		calc.	53,68	5,30	7,37
					trouv.	53,53	5,28	7,24
7h	non isolé							
7i	non isolé							
7j	$C_{18}H_{22}N_2O_7S$ (410,44)	aig.jaune pâle (et)	142	65%	calc.	52,68	5,40	6,83
					trouv.	52,35	5,25	6,68
27j	$C_{20}H_{24}N_2O_8S$ (452,48)	plaq.incolores (et)	185		calc.	53,09	5,35	6,19
					trouv.	53,28	5,38	6,00

Tableau 7 bis

N°	RMN	IR	UV
7g	se(2H)5,55 s(3H)2,70 s(3H)2,55	ν CO 1660,1690 ν NH 3380,3490	λmax 237,285
7j	se(2H)6,20 s(2H)4,40 s(3H)2,60	ν CO 1660,1685,1730 ν NH 3340,3460	λmax 234,288

Mode opératoire 03 (Tableau 8)

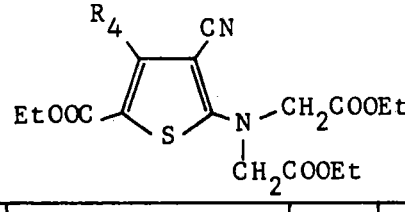
Dialcoylation des amino-2 cyano-3 éthoxycarbonyl-5 thiophènes 2 par le bromacétate d'éthyle

Le composé thiophénique (0,1 mole) est chauffé pendant 5 jours avec 41g (0,25 moles) de bromacétate d'éthyle et 30g de carbonate de potassium, dans 250 à 300 ml d'acétone à reflux (solvant pur: voir MO 02).

Le traitement ultérieur est identique au cas général (MO 02).

Tableau descriptif 8

Cyano-3 N,N-di(éthoxycarbonyl méthyl) amino-2 éthoxycarbonyl-5 thiophènes 6



6

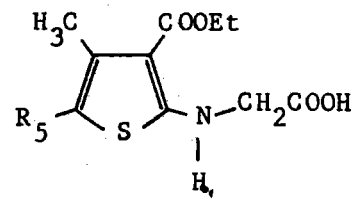
N°	Formule brute (Poids moléculaire)	Aspect (Solvant de rec.)	F°	Rdt.	Analyse	C	H	N
6g	$C_{17}H_{22}N_2O_6S$ (382,36)	aig. grisâtres (et-ac)	76	65%	calc.	53,40	5,80	7,33
					trouv.	52,92	5,59	7,66
6j	$C_{20}H_{26}N_2O_8S$ (454,49)	aig. ocres (et)	103	65%	calc.	52,86	5,77	6,17
					trouv.	52,65	5,60	6,31

Tableau 8 bis

N°	RMN		IR	
6g	s(4H)4,35	s(3H)2,50	νCO 1680,1730	νCN 2210
6j	s(4H)4,40	s(2H)4,00	νCO 1690,1740	νCN 2210

Tableau descriptif 9

Ethoxycarbonyl-3 N-(carboxy méthyl)amino-2 méthyl-4 thiophènes 14



14

N°	Formule brute (Poids moléculaire)	Aspect (Solvant de rec.)	F°	Rdt.	Analyse	C	H	N
14g	$C_{13}H_{17}NO_6S$ (315,34)	crist.jaune pâle (et)	195	80%	calc.	49,52	5,44	4,44
					trouv.	49,72	5,29	4,51
14k	$C_{12}H_{15}NO_5S$ (285,30)	pdre jaune beige (et)	déc.	80%	calc.	50,52	5,30	4,91
					trouv.	50,11	5,38	4,65

Tableau 9 bis

N°	RMN	IR
14g	* m(2H)8,80 d(2H)4,10 s(3H)2,70	ν CO 1650,1760 ν NH 3280
14k	* m(2H)9,00 d(2H)4,10 s(3H)2,70 s(3H)2,40	ν CO 1650,1655,1730 ν NH 3280

* Solvant utilisé ($CDCl_3$(90%) + DMSO(10%))

Mode opératoire 04 (Tableaux 9, 10 et 11)

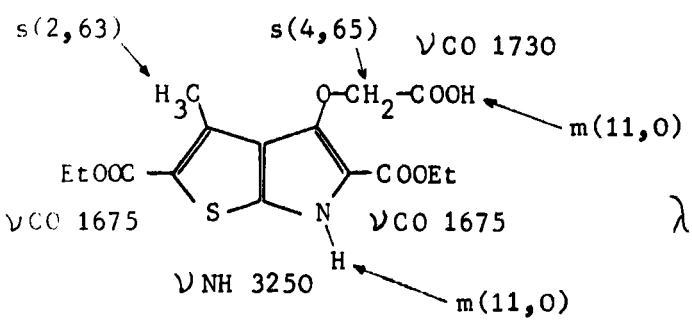
Saponification sélective d'une fonction ester aliphatique par l'éthylate de sodium

Une solution de l'ester (0,05 moles) dans le minimum d'éthanol absolu est ajoutée à une solution d'éthylate de sodium (obtenue par dissolution de 1,25g (0,055 atg) de sodium dans 75 ml d'éthanol absolu). Après un chauffage à reflux d'une heure, la moitié de l'alcool est évaporée sous vide, puis la solution est additionnée à 250 ml d'eau glacée, le mélange obtenu est aussitôt filtré, et le filtrat acidifié. L'acide précipite, et il est purifié par l'intermédiaire de son sel de sodium (obtenu par dissolution dans une solution aqueuse de carbonate).

Tableau descriptif 10

Diéthoxycarbonyl-2,5 (carboxy méthoxy)-4 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrrole 23g

$C_{15}H_{17}NO_7S$ (355,36) aiguilles beiges (et) F° = 214-5 Rendement 80%



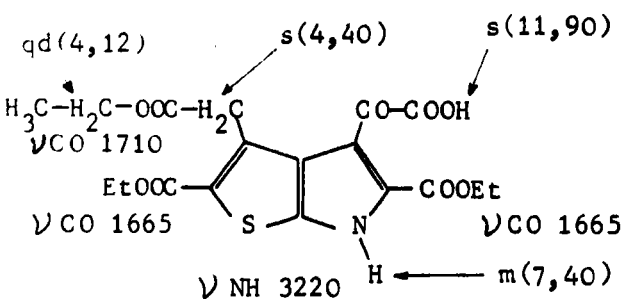
Analyse	C	H	N
calc.	50,71	4,82	3,94
trouv.	50,82	4,81	3,97

λmax 264,310

Tableau descriptif 11

Diéthoxycarbonyl-2,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-3 oxalo-4 thiéno[2,3-b] pyrrole 56j

$C_{18}H_{19}NO_9S$ (425,41) aiguilles jaune pâle (et) F° = 177 Rendement 90%

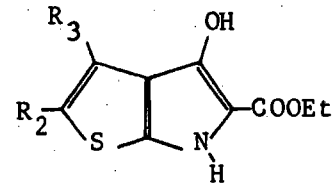


Analyse	C	H	N
calc.	50,82	4,50	3,29
trouv.	50,28	4,43	3,27

Spectre RMN réalisé à 250 MHz (=35°)
Solvant: ($CDCl_3$(95%) + DMSO(5%))

Tableau descriptif 12

éthoxycarbonyl-5 hydroxy-4 thiéno[2,3-b] pyrroles 18, et dérivés O-acétylés 19



18

N°	Formule brute (Poids moléculaire)	Aspect (Solvant de rec.)	F°	Rdt.	Analyse	C	H	N
18g	$C_{13}H_{15}NO_5S$ (297,33)	crist.rose beige (et)	190	75%	calc.	52,52	5,09	4,71
					trouv.	52,69	5,20	4,73
19g	$C_{15}H_{17}NO_6S$ (339,36)	pdre incolore (et)	188		calc.	53,10	5,05	4,13
					trouv.	52,67	4,93	4,14
18j	$C_{16}H_{19}NO_7S$ (369,39)	aig.rose violet (et-e-ac)	115	65%	calc.	52,03	5,19	3,79
					trouv.	51,62	5,28	3,51
19j	$C_{18}H_{21}NO_8S$ (411,43)	pdre rose pâle (et)	156		calc.	52,55	5,15	3,41
					trouv.	52,36	5,12	3,53
18k	$C_{12}H_{13}NO_4S$ (267,34)	paill.brunes (et)	215-6	75%	calc.	53,93	4,90	5,24
					trouv.	53,68	4,90	5,18
19k	$C_{14}H_{15}NO_5S$ (309,34)	pdre beige (et)	203		calc.	54,37	4,89	4,53
					trouv.	54,11	4,77	4,41

Tableau 12 bis

N°	RMN	IR	UV
18g	* m(1H)9,70 m(1H)8,10 s(3H)2,75	ν CO 1660,1670 ν NH 3300	λ max 274 logε=4,50 307 logε=4,29
18j	* m(1H)8,90 m(1H)8,00 s(2H)4,35	ν CO 1660,1685,1735 ν NH 3250	λ max 273 logε=4,46 311 logε=4,27
18k	* m(1H)10,40 m(1H)8,10 s(3H)2,70 s(3H)2,45	ν CO 1665 ν NH 3330	λ max 279 logε=4,34 325 logε=4,29

* Solvant utilisé ($CDCl_3$ (90%) + DMSO (10%))

Mode opératoire 05 (Tableau 12)

Cyclisation des N-acétyl N-(éthoxycarbonyl méthyl) amino-2 éthoxycarbonyl-3 thiophènes 17, par la méthode de DIECKMANN

Une solution du diester (0,1 mole) dans le minimum d'éthanol absolu, est ajoutée à une solution d'éthylate de sodium (2,5g (0,11 atg) de sodium dans 150 ml d'éthanol absolu). Après un chauffage à reflux d'une heure, la moitié de l'alcool est évaporée sous vide, puis la solution est additionnée à 500 ml d'eau glacée. Le mélange est filtré et le filtrat acidifié. Le solide formé est recueilli, lavé à l'eau puis recristallisé.

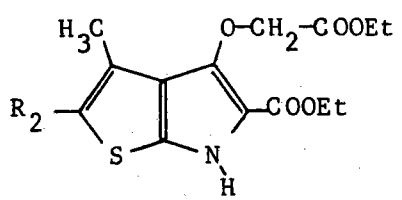
Mode opératoire 06 (Tableau 13)

Mono alcoylation (O-alcoylation) des éthoxycarbonyl-5 hydroxy-4 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrroles 18, par le bromacétate d'éthyle

Le composé à alcoyler (0,01 mole) est dissous dans une solution équimoléculaire (éventuellement légèrement en défaut) d'éthylate de sodium (0,23g (0,01 atg) de sodium dans 25 ml d'éthanol absolu); on y ajoute goutte à goutte 1,7g (0,01 mole) de bromacétate d'éthyle, puis on porte le tout à reflux pendant 30 minutes. Après évaporation sous vide de la moitié de l'alcool, on additionne au mélange 100 ml d'eau froide. Le solide obtenu est filtré puis recristallisé. (Les composés 18, non alcoylés, sont beaucoup moins solubles que les composés O-alcoylés)

Tableau descriptif 13

Ethoxycarbonyl-5 (éthoxycarbonyl méthoxy)-4 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrroles 20



20

N°	Formule brute (Poids moléculaire)	Aspect (Solvant de rec.)	F°	Rdt.	Analyse			
20g	$C_{17}H_{21}NO_7S$ (383,42)	aig.orangées (et)	130-1	80%	calc.	53,26	5,52	3,65
					trouv.	53,68	5,51	3,45
20k	$C_{16}H_{19}NO_6S$ (353,39)	aig. beiges (et)	145-6	80%	calc.	54,39	5,42	3,96
					trouv.	53,97	5,23	3,82

Tableau 13 bis

N°	RMN		IR
20g	m(1H)9,45	s(2H)4,85	ν CO 1685,1700,1755
	s(3H)2,75		ν NH 3240
20k	m(1H)9,55	s(2H)4,95	ν CO 1675,1750
	s(3H)2,75	s(3H)2,48	ν NH 3240

Mode opératoire 07 (Tableaux 14 et 15)

Mono alcoylation des thiéno[2,3-b] pyrroles trisubstitués 31 et dialcoylation des éthoxycarbonyl-5 hydroxy-4 thiéno[2,3-b] pyrroles 18 par le bromacétate d'éthyle

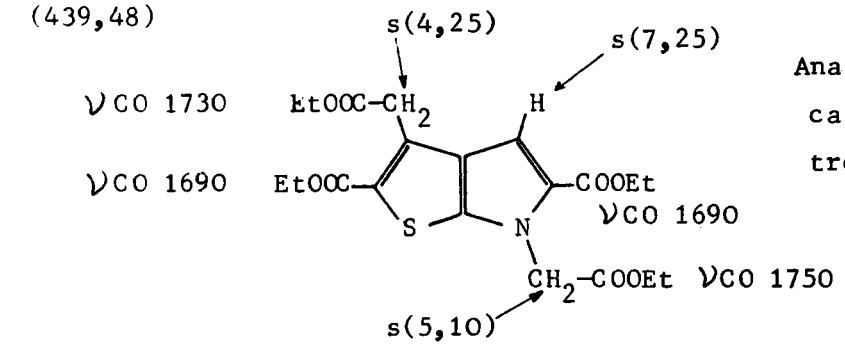
Composés 31: le composé (0,01 mole) est dissous dans une solution d'éthylate de sodium (0,25g (0,011 atg) de sodium dans 30 ml d'éthanol absolu. On y ajoute goutte à goutte 2g (0,012 moles) de bromacétate d'éthyle, puis on porte le tout à reflux pendant une heure. Après évaporation de la moitié de l'alcool, on additionne au mélange 100 ml d'eau froide. Le solide obtenu est filtré, lavé avec quelques ml d'une solution glacée de soude 0,5N,puis recristallisé.

Composés 18: le composé (0,01 mole) est dissous dans une solution d'éthylate de sodium (0,5g (0,022 atg) de sodium dans 50 ml d'éthanol absolu). On y ajoute goutte à goutte 4g (0,025 moles) de bromacétate d'éthyle. Le traitement ultérieur est identique au cas précédent.

Tableau descriptif 14

61j Diéthoxycarbonyl-2,5 di(éthoxycarbonyl méthyl)-3,6 thiéno[2,3-b] pyrrole

$C_{20}H_{25}NO_8S$ (439,48) pdre beige clair (et) F° = 193 Rendement 90%



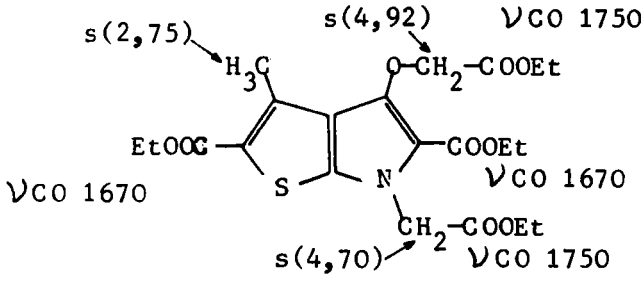
Analyse	C	H	N
calc.	54,66	5,73	3,19
trouv.	54,58	5,67	3,12

λ max 261,317

Tableau descriptif 15

Diéthoxycarbonyl-2,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-6 (éthoxycarbonyl méthoxy)-4 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrrole 21g

$C_{21}H_{27}NO_7S$ (469,51) aiguilles rose beige (et) F° = 134 Rendement 90%

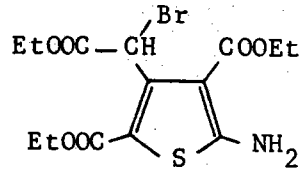


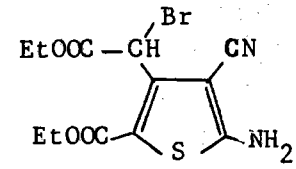
Analyse	C	H	N
calc.	53,72	5,79	2,98
trouv.	53,21	5,93	2,95

Tableau descriptif 16

Amino-2 (αbromo éthoxycarbonyl méthyl)-4 éthoxycarbonyl-5 thiophènes 40j et 41j et dérivés N-acétylés 42j et 43j

40j





41j

N°	Formule brute (Poids moléculaire)	Aspect (Solvant de rec.)	F°	Rdt.	Analyse	C	H	N
40j	$C_{14}H_{18}BrNO_6S$ (408,27)	crist.jaune paille (et)	128	95%	calc.	41,18	4,44	3,43
						40,78	4,47	3,24
42j	$C_{16}H_{20}BrNO_7S$ (450,30)	crist.jaune orangé (et)	100		calc.	42,67	4,48	3,11
						42,45	4,45	3,07
41j	$C_{12}H_{13}BrN_2O_4S$ (361,22)	crist.orangés (et)	169	95%	calc.	39,89	3,62	7,75
					trouv.	39,41	3,80	7,63
43j	$C_{14}H_{15}BrN_2O_5S$ (403,26)	crist.jaune paille (et)	135-6		calc.	41,69	3,75	6,95
						41,23	3,69	6,65

Tableau 16 bis

N°	RMN	IR
40j	s(1H)7,30 se(2H)6,20	ν CO 1670,1730 ν NH 3310,3420
42j	s(1H)6,80 se(2H)5,85	ν CO 1695,1725 ν CN 2220 ν NH 3220,3320,3380

Mode opératoire 08 (Tableaux 16,17 et 18)

Réaction d'halogénation

- des amino-2 thiophènes porteurs en -3 d'un groupement $-CH_2-COOEt$ (1j,2j)
- des amino-4 diéthoxycarbonyl-2,5 thiéno[2,3-b] pyrroles 26
- des thiéno[2,3-b] pyrroles non substitués en -4 31 ,

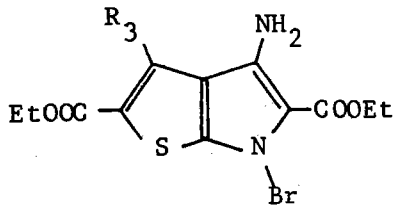
par le brome dans l'éther

Le composé à halogéner (0,05 moles) est mis en suspension dans l'éther anhydre (350 ml). L'ensemble est agité vigoureusement et refroidi à 0°C. On additionne alors goutte à goutte et tout en maintenant l'agitation, 9g (0,055 moles) de brome. Une fois l'addition terminée, on laisse revenir à température ambiante en maitenant l'agitation pendant 30 minutes . On additionne lentement 150 ml d'eau, suivis d'une solution diluée de carbonate jusqu'à p_H légèrement basique. La phase éthérée est recueillie, lavée à l'eau. Après évaporation du solvant, le solide obtenu est recristallisé.*

* Dans le cas des composés 62 (halogénation des composés 26), les bromhydrates qui précipitent du milieu ont été isolés avant hydrolyse, aux fins d'analyse, les amines libres étant peu stables.

Tableau descriptif 17

Amino-4 bromo-6 diéthoxycarbonyl-2,5 thiéno[2,3-b] pyrroles 62



62

N°	Formule brute (Poids moléculaire)	Aspect	F°	Rdt.	Analyse des bromhydrates	C	H	N
62g	$C_{13}H_{15}BrN_2O_4S$ (375,25)	solide brun* (produit brut)	déc. 150	80%	calc.	34,23	3,54	6,14
					trouv.	34,69	3,91	6,46
62j	$C_{16}H_{19}BrN_2O_6S$ (447,31)	solide brun* (produit brut)	déc. 120	80%	calc.	36,38	3,82	5,30
					trouv.	36,52	3,93	5,15

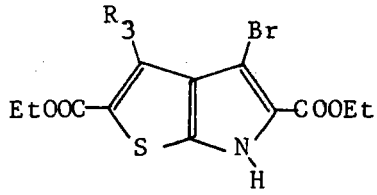
* Les bromhydrates qui précipitent du mélange réactionnel sont des composés cristallisés(aig.oranges),ils sont hydrolysés instantanément par l'humidité de l'air. Les composés obtenus 62 sont des solides amorphes et n'ont pas pu être recristallisés.

Tableau 17 bis

N°	RMN		UV
62g	m(2H)5,20	s(3H)2,60	λmax 247,315
62j	m(2H)5,20	s(2H)4,40	λmax 249,318

Tableau descriptif 18

Bromo-4 diéthoxycarbonyl-2,5 thiéno[2,3-b] pyrroles 32



32

N°	Formule brute (Poids moléculaire)	Aspect (Solvant de rec.)	F°	Rdt.	Analyse	C	H	N
32g	$C_{13}H_{14}BrNO_4S$ (360,23)	pdre incolore (et)	190-1	90%	calc.	43,34	3,92	3,88
					trouv.	42,99	3,96	3,70
32j	$C_{16}H_{18}BrNO_6S$ (432,29)	aig.beige clair (et)	129	90%	calc.	44,45	4,20	3,14
					trouv.	44,62	4,23	3,17

Tableau 18 bis

N°	RMN	IR	UV
32g	m(1H)10,20 s(3H)2,80	ν CO 1670,1710 ν NH 3260	λ max 267,312
32j	m(1H)10,20 s(2H)4,70	ν CO 1695,1710,1725 ν NH 3260	λ max 265,313

Mode opératoire 09 (Tableau 19)

Halogénation de l'amino-2 diéthoxycarbonyl-3,5 méthyl-4 thiophène 1g

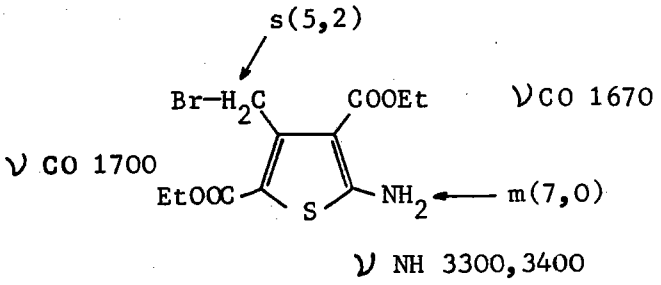
Le composé thiophénique (0,1 mole) est dissous dans 250 ml de tetrachlorure de carbone, la solution est portée à reflux sur une lampe de 500 Watts. On ajoute 0,1g d'azo bis isobutyronitrile (initiateur radicalaire) et par petites portions 20g (0,11 moles) de N-bromosuccinimide. Une fois l'addition terminée, le chauffage est maintenu pendant 2 heures, après quoi l'ensemble est refroidi à −20°C. Le mélange froid est filtré sur carbonate de sodium. Le résidu solide est rincé avec plusieurs portions de tétrachlorure froid. Le filtrat est recueilli et lavé à l'eau. Le solvant est évaporé. Le composé obtenu est instable, et doit être conservé à une température inférieure à 0°C.

Tableau descriptif 19

Amino-2 bromométhyl-4 diéthoxycarbonyl-3,5 thiophène 47g

$C_{11}H_{14}BrNO_4S$ (336,21) résine brun foncé Rendement en produit brut 90%

Analyse	C	H	N
calc.	39,29	4,19	4,16
trouv.	40,40	4,15	4,59



Mode opératoire 10 (Tableau 20)

Action du malonate d'éthyle sur un amino-2 éthoxycarbonyl-3 thiophène

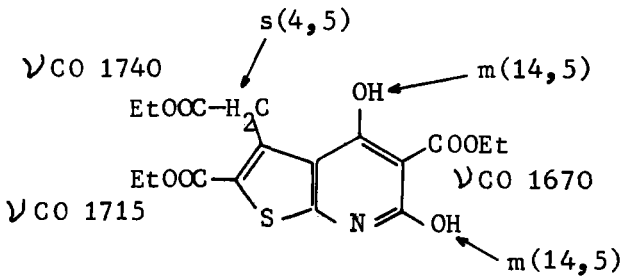
1,8g (0,011 moles) de malonate d'éthyle et 0,01 mole de composé thiophènique en solution dans le minimum d'éthanol absolu sont additionnés à une solution d'éthylate de sodium (0,25g (0,011atg) de sodium dans 25 ml d'éthanol absolu). L'ensemble est chauffé à reflux pendant 1 heure, puis la moitié de l'alcool est évaporé sous vide; le mélange réactionnel est additionné à 100 ml d'eau. On filtre et acidifie le filtrat. Le solide obtenu est recueilli par filtration et lavé avec un peu d'éthanol froid et recristallisé.

Tableau descriptif 20

Diéthoxycarbonyl-2,5 dihydroxy-4,6 (éthoxycarbonyl méthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyridine 13j

$C_{17}H_{19}NO_8S$ (397,40) poudre incolore (ε) F° = 193 Rendement 75%

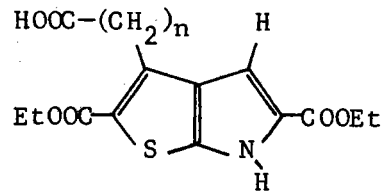
Analyse	C	H	N
calc.	51,39	4,82	3,52
trouv.	51,09	4,69	3,55



λmax 261,268,304,320

Tableau descriptif 21

Diéthoxycarbonyl-2,5 (ω carboxy alcoyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrroles 58



58

N°	Formule brute (Poids moléculaire)	Aspect*	F°	Rdt	analyse	C	H	N
58h	$C_{16}H_{19}NO_6S$ (353,39)	pdre brun clair	180	90%	calc.	54,39	5,42	3,96
					trouv.	54,42	5,45	4,02
58i	$C_{15}H_{17}NO_6S$ (339,36)	pdre brun clair	déc 215-20	90%	calc.	53,10	5,05	4,13
					trouv.	52,80	5,12	4,02
58j	$C_{14}H_{15}NO_6S$ (325,35)	pdre brun clair	déc 220-30	90%	calc.	51,69	4,65	4,31
					trouv.	51,05	4,42	4,55

* Les acides 58 sont purifiés par l'intermédiaire de leur sel de sodium, obtenu par dissolution dans une solution diluée de carbonate.

Tableau 21 bis

N°	RMN	IR
58h	** m(1H)11,40 m(1H)10,20 d(1H)7,10 t mr(2H)3,20 t mr(2H)2,35 qt(2H)2,15	ν CO 1690,1715 ν NH 3280
58i	** m(1H)11,00 m(1H)10,50 d(1H)7,15 t mr(2H)3,45 t mr(2H)2,65	ν CO 1685,1705 ν NH 3270
58j	** m(1H)11,30 m(1H)10,30 d(1H)6,90 s(2H)4,10	ν CO 1665,1705 ν NH 3290

** Solvant utilisé ($CDCl_3$ (90%) + DMSO (10%))

Mode opératoire 11 (Tableaux 21 et 22)

Saponification sélective d'une fonction ester aliphatique par la soude

(Composés 31: $R_3 = -(CH_2)_n-COOEt$)

L'ester (0,02 moles) est mis en solution dans le minimum d'éthanol; on additionne alors 0,8g (0,02 moles) de soude en solution dans 20 ml d'eau. La solution est chauffée à reflux, avec agitation, pendant 2 heures; le mélange réactionnel est ensuite refroidi, dilué avec une solution froide de carbonate, l'ensemble est filtré. Le filtrat est acidifié, le solide recueilli est lavé à l'eau et séché. (Les acides obtenus cristallisent souvent avec une ou plusieurs molécules d'eau. Un séchage plus poussé est obtenu par distillation azéotropique du mélange eau-benzène.)

Le mode opératoire précédent peut être appliqué à l'acétyl-5 amino-2 éthoxycarbonyl-3 méthyl-4 thiophène 1k, composé qui présente une seule fonction ester. Dans ce cas, on utilise un excès de soude (200%) et le chauffage à reflux dure 4 à 5 heures.

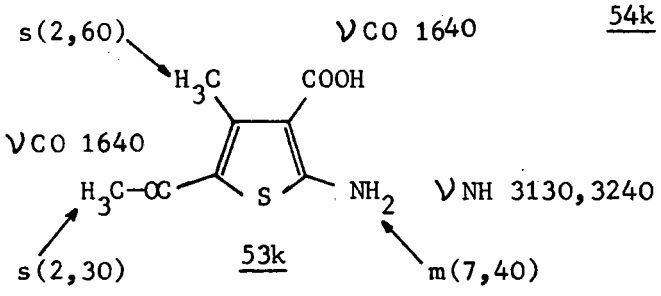
Tableau descriptif 22

Acétyl-5 amino-2 carboxy-3 méthyl-4 thiophène 53k et dérivé N-acétylé 54k

$C_8H_9NO_3S$ (53k) Poudre beige F° > 260 (déc.) Rendement 90%
(199,26)

$C_{10}H_{11}NO_4S$ (54k) F° = 245
(241,27)

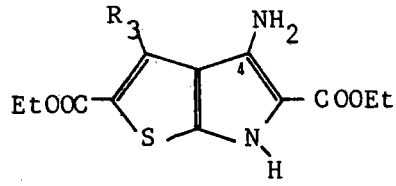
	Analyse	C	H	N
53k	calc.	48,24	4,56	7,03
	trouv.	48,11	4,65	6,82
54k	calc.	49,79	4,60	5,81
	trouv.	49,49	4,73	5,71



Solvant RMN: ($CDCl_3$(90%) + DMSO(10%))

Tableau descriptif 23

Amino-4 diéthoxycarbonyl-2,5 thiéno[2,3-b] pyrroles 26 et dérivés N-acétylés en -4 28



26

N°	Formule brute (Poids moléculaire)	Aspect (Solvant de rec.)	F°	Rdt.	Analyse	C	H	N
26g	$C_{13}H_{16}N_2O_4S$ (296,34)	paill.orangées (et)	175	95%	calc.	52,70	5,44	9,46
					trouv.	53,05	5,42	9,53
28g	$C_{15}H_{18}N_2O_5S$ (338,38)	pdre blanche (et)	>260		calc.	53,25	5,36	8,28
					trouv.	52,95	5,40	8,08
26j	$C_{16}H_{20}N_2O_6S$ (368,39)	pdre jaune pâle (et)	171-2	95%	calc.	52,46	4,95	7,65
					trouv.	52,89	5,21	7,44
28j	$C_{18}H_{22}N_2O_7S$ (410,44)	aig.jaune pâle (et)	215		calc.	52,68	5,40	6,83
					trouv.	52,70	5,29	6,71

Tableau 23 bis

N°	RMN	IR	UV
26g	m(1H)9,70 m(2H)5,00 s(3H)2,70	ν CO 1660,1680 ν NH 3240,3340,3440	λ max 210,287
26j	m(1H)8,50 m(2H)5,20 s(2H)4,35	ν CO 1660,1720 ν NH 3240,3350,3450	λ max 205,290

Mode opératoire 12 (Tableau 23)

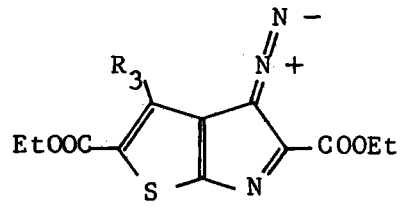
Déacétylation des acétyl-6 amino-4 diéthoxycarbonyl-2,5 thiéno[2,3-b] pyrroles 7

Le composé acétylé (0,1 mole) en suspension dans l'éthanol absolu (100 ml) est ajouté à une solution d'éthylate de sodium (2,8g (0,12 atg) de sodium dans 200 ml d'éthanol absolu). Après un chauffage sous reflux de 30 minutes , la moitié de l'alcool est évaporée sous vide, le mélange réactionnel est additionné à 600 ml d'eau, la solution acidifiée. Le solide formé est recueilli par filtration, lavé à l'eau et recristallisé.

La réaction de déacétylation ne doit pas être effectuée, si l'on veut diazoter les amino-4 thiéno[2,3-b] pyrroles; elle s'effectue en effet au cours de la réaction de diazotation.

Tableau descriptif 24

Diazo-4 diéthoxycarbonyl-2,5 thiéno[2,3-b] pyrroles 29



29

N°	Formule brute (Poids moléculaire)	Aspect*	F°	Rdt.	Analyse	C	H	N
29g	$C_{13}H_{13}N_3O_4S$ (307,33)	pdre jaune vif	145-7	85%	calc.	50,81	4,26	13,68
					trouv.	50,98	4,56	13,26
29h	$C_{18}H_{21}N_3O_6S$ (407,44)	pdre jaune vif	déc. 220	(38%)**	calc.	53,07	5,20	10,32
					trouv.	52,41	5,17	10,49
29i	$C_{17}H_{19}N_3O_6S$ (393,42)	pdre jaune vif	déc. 240	(42%)**	calc.	51,91	4,87	10,68
					trouv.	51,48	5,02	10,34
29j	$C_{16}H_{15}N_3O_6S$ (377,37)	pdre jaune vif	117	80%	calc.	50,93	4,01	11,14
					trouv.	50,64	4,25	10,93

* Les composés 29 sont lavés rapidement à l'éthanol tiède. De couleur jaune vif au départ, ils ternissent puis brunissent rapidement sous l'action combinée de l'air et de la lumière.

** Rendement calculé à partir des acétamido-2 cyano-3 thiophènes 4

Tableau 24 bis

N°	IR	UV
29g	ν CO 1695,1710 ν C=N=N (+ −) 2120	λmax 225,262,289,365
29h	νCO 1700,1710,1730 νC=N=N (+ −) 2120	λmax 265,317
29i	νCO 1695,1740 νC=N=N (+ −) 2140	λmax 262,316
29j	νCO 1695,1720 νC=N=N (+ −) 2140	λmax 221,258,292,359

Mode opératoire 13 (Tableau 24)

Diazotation des amino-4 diéthoxycarbonyl-2,5 thiéno[2,3-b] pyrroles (acétylés ou non en -6)

L'amine (pure ou à l'état brut (7h, 7i)) est mise en solution dans un large excès d'acide chlorhydrique concentré; l'ensemble est agité et maintenu à une température inférieure à 20°C au moyen d'un bain d'eau. On additionne progressivement 13g (0,15 moles) de nitrite de potassium en solution dans 50 ml d'eau. Une fois l'addition terminée, on maintient l'agitation pendant une dizaine de minutes, puis on verse la solution dans dix fois au moins son poids d'eau et de glace, et on agite vigoureusement. Selon la nature des substrats, le traitement ultérieur diffère:

– Cas général (les amines de départ sont des composés purs)

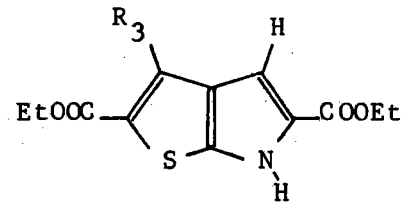
Le solide jaune vif formé est recueilli par filtration, lavé à l'eau et stocké tel quel à l'état humide, à l'abri de la lumière. Un échantillon analytique peut être obtenu par lavage et séchage (alcool aqueux). Toutefois cet échantillon se détériore rapidement sous l'action combinée de l'air et de la lumière.

– Cas particulier (les amines de départ sont des composés bruts (7h, 7i))

Le solide obtenu est brun verdâtre. Il est recueilli par filtration et essoré grossièrement. Ilest ensuite agité avec 100 ml d'éthanol à 40°C pendant quelques minutes, puis le mélange,refroidi rapidement, est de nouveau filtré. Le résidu solide a alors la couleur jaune vif usuelle.
(En fait, le composé brut contient encore une certaine proportion de l'acétamido-2 cyano-3 éthoxycarbonyl-5 thiophène de départ 4; par hydrolyse acide et diazotation de l'amine obtenue, on forme des composés diazo-2 thiophéniques qui sont eux éliminés par lavage à l'alcool.)

Tableau descriptif 25

Diéthoxycarbonyl-2,5 thiéno[2,3-b] pyrroles 31



31

N°	Formule brute (Poids moléculaire)	Aspect (Solvant de rec.)	F°	Rdt.	Analyse	C	H	N
31g	$C_{13}H_{15}NO_4S$ (281,33)	aig.brun pâle (et)	140	85%	calc.	55,51	5,38	4,98
					trouv.	55,15	5,32	5,03
31h	$C_{18}H_{29}NO_6S$ (381,44)	aig.brun pâle (et)	110-2	80%	calc.	56,68	6,08	3,67
					trouv.	57,20	6,32	3,38
31i	$C_{17}H_{21}NO_6S$ (367,42)	aig.brun pâle (et)	120	80%	calc.	55,58	5,76	3,81
					trouv.	55,10	5,90	4,01
31j	$C_{16}H_{19}NO_6S$ (353,49)	aig.brun pâle* (et)	140	85%	calc.	54,39	5,42	3,96
					trouv.	54,15	5,31	4,04

* Le composé 31j est très fréquement coloré en rouge (impuretés provenant de réactions avec l'acétaldéhyde).

Tableau 25 bis

N°	RMN	IR	UV
31g	m(1H)10,30 d(1H)7,15 s(3H)2,65	ν CO 1680,1700 ν NH 3270	λ max 259, logε =4,38 313, logε =4,31
31h	m(1H)10,30 d(1H)7,15 qd(2H)4,10** t mr(2H)3,20 t mr(2H)2,35 qt mr(2H)2,15	ν CO 1690,1730 ν NH 3260	λ max 260, logε =4,31 315, logε =4,26
31i	m(1H)10,30 d(1H)7,15 qd(2H)4,15** t mr(2H)3,50 t mr(2H)2,75	ν CO 1680,1690,1730 ν NH 3250	λ max 259, logε =4,38 314, logε =4,32
31j	m(1H)10,30 d(1H)7,10 *** s(2H)4,2 ***qd(2H)4,18**	ν CO 1680,1730 ν NH 3280	λ max 258, logε =4,37 317, logε =4,31

** quadruplet correspondant au CH_2 de la fonction ester aliphatique

*** Spectre RMN réalisé à 250MHz (θ =35°)

Mode opératoire 14 (Tableau 25)

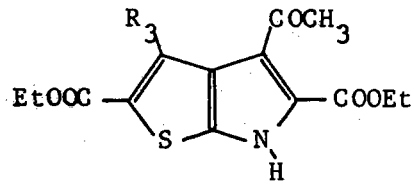
Dédiazotation des diazo-4 diéthoxycarbonyl-2,5 thiéno[2,3-b] pyrroles 29

Le composé diazo thiénopyrrolique est chauffé dans l'éthanol à reflux sur bain-marie, jusqu'à dissolution complète et cessation du dégagement de l'acétaldéhyde*; après quoi, le mélange est additionné d'un peu d'eau, le composé dédiazoté précipite de lui-même au refroidissement.

* La circulation d'eau dans le réfrigérant doit être suffisament faible pour permettre efficacement le dégagement de l'acétaldéhyde.

Tableau descriptif 26

Acétyl-4 diéthoxycarbonyl-2,5 thiéno[2,3-b] pyrroles 35



35

N°	Formule brute (Poids moléculaire)	Aspect (solvant de rec.)	F°	Rdt.	Analyse	C	H	N
35g	$C_{15}H_{17}NO_5S$ (323,35)	pdre incolore (et)	162	90%	calc.	55,72	5,30	4,33
					trouv.	55,28	5,25	4,45
35i	$C_{19}H_{23}NO_7S$ (409,45)	aig. jaune pâle (et)	136-7	90%	calc.	55,74	5,66	3,42
					trouv.	56,19	5,58	3,29
35j	$C_{18}H_{21}NO_7S$ (395,42)	pdre beige (et)	97-8	90%	calc.	54,68	5,35	3,54
					trouv.	54,10	5,28	3,52

Tableau 26 bis

N°	RMN	IR	UV
35g	m(1H)10,30 s(3H)2,70 s(3H)2,60	ν CO 1700,1710 ν NH 3240	λmax 242,262,321
35i	m(1H)10,50 t mr(2H)3,45 t mr(2H)2,25 s(3H)2,75	ν CO 1680,1690,1705, 1730 ν NH 3250	λmax 238,264,325
35j	m(1H)10,40 s(2H)4,45 s(3H)2,65	ν CO 1675,1700,1710 ν NH 3230	λmax 235,262,327

Mode opératoire 15 (Tableaux 26 et 27)

Acylation des thiéno[2,3-b] pyrroles non substitués en -4 31 , selon FRIEDEL et CRAFTS

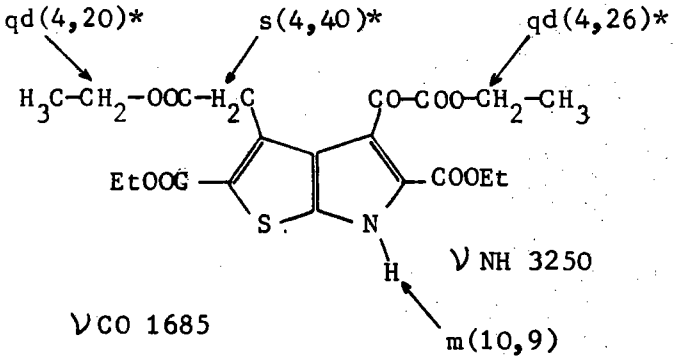
Le composé thiénopyrrolique non substitué en -4 (0,02 moles) et le chlorure d'acide (0,035-0,040 moles) sont agités dans 50 ml de chlorure de méthylène. On additionne goutte à goutte 10,5g (0,04 moles) de tétrachlorure d'étain, puis on chauffe à reflux modéré pendant 2 heures; après quoi, le mélange réactionnel est versé dans une solution diluée d'acide chlorhydrique et l'ensemble est agité vigoureusement pendant 15 minutes . La phase organique est lavée à l' acide chlorhydrique, à l'eau puis au carbonate. Enfin le solvant est évaporé et le résidu recristallisé.

Tableau descriptif 27

Diéthoxycarbonyl-2,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-3 éthoxalyl-4 thiéno[2,3-b] pyrrole 55j

$C_{20}H_{23}NO_9S$ (453,46) Plaquettes rose beige(et) F° = 129-30 Rendement 80%

Analyse	C	H	N
calc.	52,97	5,11	3,09
trouv.	53,34	5,30	3,21



λ max 245,330

ν NH 3250

ν CO 1685
1700
1710
1730

* Spectre RMN réalisé à 250 MHz (θ =35°)

Mode opératoire 16 (Tableau 28)

Tentative de transposition de WILLGERODT-KINDLER sur l'acétyl-4 diéthoxycarbonyl-2,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole 35j

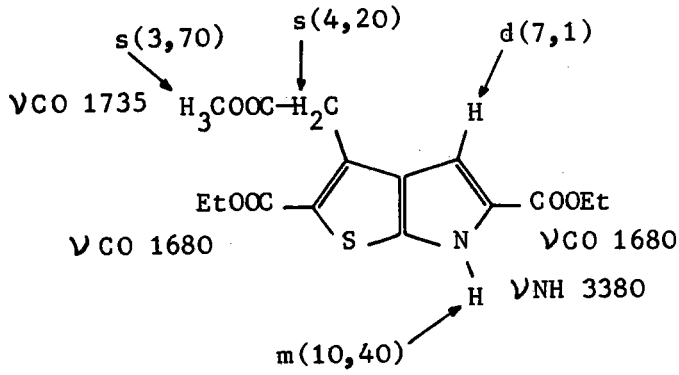
Le composé 35j (4g, 0,01 mole) est agité pendant 24 heures à température ambiante avec 4g (0,01 mole) de trinitrate de thallium dans 50 ml de méthanol additionnés de 2 à 3 gouttes d'acide perchlorique. Après quoi, le mélange est additionné à 200 ml d'eau et le solide formé, recueilli par filtration est recristallisé.

Tableau descriptif 28

31m Diéthoxycarbonyl-2,5 (méthoxycarbonyl méthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

$C_{15}H_{17}NO_6S$ (339,36) Poudre beige clair (et) F° = 136-7 Rendement 80%

Analyse	C	H	N
calc.	53,10	5,05	4,13
trouv.	52,80	5,00	4,06



Mode opératoire 17 (Tableau 29)

Cyclisation par réaction de FRIEDEL-CRAFTS intramoléculaire sur l'acide 58h

3,5g (0,01 mole) d'acide 58h, convenablement séché (voir MO 11), sont chauffés à reflux pendant 2 à 3 heures dans 13g de chlorure d'oxalyle. L'excès de chlorure d'oxalyle est ensuite évaporé sous vide, et le chlorure d'acide obtenu 59h est dissous dans 25 ml de chlorure de méthylène pur. On y ajoute goutte à goutte 5,2g (0,02 moles) de tétrachlorure d'étain, et on porte à reflux pendant 2 heures. On verse alors le mélange dans 50 ml d'une solution chlorhydrique N, le tout est agité vigoureusement pendant 15 minutes. La phase organique est recueillie, la phase aqueuse extraite une seconde fois avec quelques ml de chloroforme. Les phases organiques rassemblées sont lavées successivement avec une solution d'acide chlorhydrique N, de l'eau, puis une solution diluée de carbonate. Après séchage et évaporation du solvant, le résidu est recristallisé. La phase carbonatée, acidifiée permet de récupérer l'acide 58h non cyclisé.

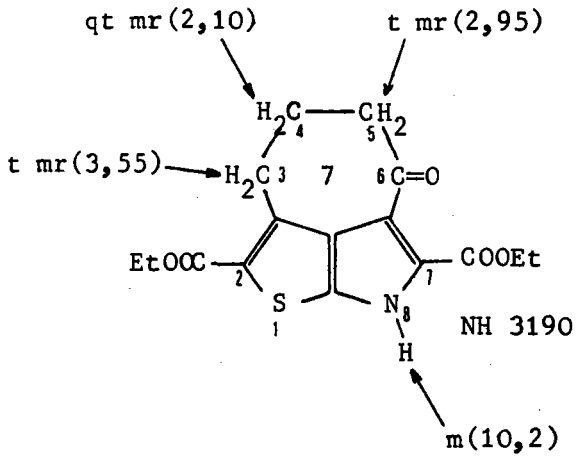
La pureté du solvant utilisé pour la cyclisation influe de façon très importante sur le rendement en composé tricyclique 57h: en effet, le chlorure de méthylène contient très souvent un faible pourcentage d'éthanol qui réagit avec le chlorure d'acide 59h pour redonner l'ester 31h.

Tableau descriptif 29

Diéthoxycarbonyl-2,7 oxo-6 tétrahydro-3,4,5,6 cyclohepta[c',d'] thiéno[2,3-b] pyrrole 57h

$C_{16}H_{17}NO_5S$ (335,37) Cristaux beiges clair (et) F° = 192 Rendement 75%

Analyse	C	H	N
calc.	57,31	5,11	4,18
trouv.	56,94	5,36	3,97



CO 1640
1695
1740

λmax 227, log =4,18
265, log =3,96
333, log =4,25

INDEX

1

- 1e Diamino-2,2' diéthoxycarbonyl-3,3' diméthyl-4,4' dithiényl-5,5'
- 1h Amino-2 diéthoxycarbonyl-3,5 (γéthoxycarbonyl propyl)-4 thiophène
- 1i Amino-2 diéthoxycarbonyl-3,5 (βéthoxycarbonyl éthyl)-4 thiophène
- 1j Amino-2 diéthoxycarbonyl-3,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-4 thiophène
- 1k Acétyl-5 amino-2 éthoxycarbonyl-3 méthyl-4 thiophène

2

- 2c Amino-2 cyano-3 méthyl-4 phényl-5 thiophène
- 2f Amino-2 cyano-3 di(éthoxycarbonyl méthyl)-4,5 thiophène
- 2g Amino-2 cyano-3 éthoxycarbonyl-5 méthyl-4 thiophène
- 2h Amino-2 cyano-3 éthoxycarbonyl-5 (γéthoxycarbonyl propyl)-4 thiophène
- 2i Amino-2 cyano-3 éthoxycarbonyl-5 (βéthoxycarbonyl éthyl)-4 thiophène
- 2j Amino-2 cyano-3 éthoxycarbonyl-5 (éthoxycarbonyl méthyl)-4 thiophène
- 2ℓ Amino-2 cyano-3 (éthoxycarbonyl méthyl)-4 (βéthoxycarbonyl éthyl)-5 thiophène

1

- 3e Diacétamido-2,2' diéthoxycarbonyl-3,3' diméthyl-4,4' dithiényl-5,5'
- 3h Acétamido-2 diéthoxycarbonyl-3,5 (γéthoxycarbonyl propyl)-4 thiophène
- 3i Acétamido-2 diéthoxycarbonyl-3,5 (βéthoxycarbonyl éthyl)-4 thiophène
- 3j Acétamido-2 diéthoxycarbonyl-3,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-4 thiophène
- 3k Acétamido-2 acétyl-5 éthoxycarbonyl-3 méthyl-4 thiophène

3

- 4c Acétamido-2 cyano-3 méthyl-4 phényl-5 thiophène
- 4f Acétamido-2 cyano-3 di(éthoxycarbonyl méthyl)-4,5 thiophène
- 4g Acétamido-2 cyano-3 éthoxycarbonyl-5 méthyl-4 thiophène
- 4h Acétamido-2 cyano-3 éthoxycarbonyl-5 (γéthoxycarbonyl propyl)-4 thiophène
- 4i Acétamido-2 cyano-3 éthoxycarbonyl-5 (βéthoxycarbonyl éthyl)-4 thiophène
- 4j Acétamido-2 cyano-3 éthoxycarbonyl-5 (éthoxycarbonyl méthyl)-4 thiophène
- 4ℓ Acétamido-2 cyano-3 (éthoxycarbonyl méthyl)-4 (βéthoxycarbonyl éthyl)-5 thiophène

5

- 5g Diéthoxycarbonyl-3,5 N-(éthoxycarbonyl méthyl)amino-2 méthyl-4 thiophène
- 5i Diéthoxycarbonyl-3,5 N-(éthoxycarbonyl méthyl)amino-2 (βéthoxycarbonyl éthyl)-4 thiophène
- 5j Diéthoxycarbonyl-3,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-4 N-(éthoxycarbonyl méthyl) amino-2 thiophène
- 5k Acétyl-5 éthoxycarbonyl-3 N-(éthoxycarbonyl méthyl)amino-2 méthyl-4 thiophène

8

6g Cyano-3 N,N-di(éthoxycarbonyl méthyl)amino-2 éthoxycarbonyl-5 méthyl-4 thiophène

6j Cyano-3 N,N-di(éthoxycarbonyl méthyl)amino-2 éthoxycarbonyl-5 (éthoxycarbonyl méthyl)-4 thiophène

7

7g Acétyl-6 amino-4 diéthoxycarbonyl-2,5 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

7h Acétyl-6 amino-4 diéthoxycarbonyl-2,5 (γéthoxycarbonyl propyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

7i Acétyl-6 amino-4 diéthoxycarbonyl-2,5 (βéthoxycarbonyl éthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

7j Acétyl-6 amino-4 diéthoxycarbonyl-2,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

6 12 N-acétyl N-(éthoxycarbonyl méthyl) amino-2 nitro-5 thiophène

20 13j Diéthoxycarbonyl-2,5 dihydroxy-4,6 (éthoxycarbonyl méthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyridine

9

14g Diéthoxycarbonyl-3,5 N-(carboxy méthyl) amino-2 méthyl-4 thiophène

14k Acétyl-5 éthoxycarbonyl-3 N-(carboxy méthyl) amino-2 méthyl-4 thiophène

4

17g N-acétyl N-(éthoxycarbonyl méthyl) amino-2 diéthoxycarbonyl-3,5 méthyl-4 thiophène

17i N-acétyl N-(éthoxycarbonyl méthyl) amino-2 diéthoxycarbonyl-3,5 (βéthoxycarbonyl éthyl)-4 thiophène

17j N-acétyl N-(éthoxycarbonyl méthyl) amino-2 diéthoxycarbonyl-3,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-4 thiophène

17k Acétyl-5 N-acétyl N-(éthoxycarbonyl méthyl) amino-2 éthoxycarbonyl-3 méthyl-4 thiophène

12

18g Diéthoxycarbonyl-2,5 hydroxy-4 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

18j Diéthoxycarbonyl-2,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-3 hydroxy-4 thiéno[2,3-b] pyrrole

18k Acétyl-2 éthoxycarbonyl-5 hydroxy-4 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

19g Acétoxy-4 diéthoxycarbonyl-2,5 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

19j Acétoxy-4 diéthoxycarbonyl-2,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

19k Acétoxy-4 acétyl-2 éthoxycarbonyl-5 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

(13)

20g Diéthoxycarbonyl-2,5 (éthoxycarbonyl méthoxy)-4 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

20k Acétyl-2 éthoxycarbonyl-5 (éthoxycarbonyl méthoxy)-4 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

(15)

21g Diéthoxycarbonyl-2,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-6 (éthoxycarbonyl méthoxy)-4 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

(10)

23g Diéthoxycarbonyl-2,5 (carboxy méthoxy)-4 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

(23)

26g Amino-4 diéthoxycarbonyl-2,5 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

26j Amino-4 diéthoxycarbonyl-2,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

(7)

27g Acétamido-4 acétyl-6 diéthoxycarbonyl-2,5 méthyl-3 thiéno[2,3-b]pyrrole

27j Acétamido-4 acétyl-6 diéthoxycarbonyl-2,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

(23)

28g Acétamido-4 diéthoxycarbonyl-2,5 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

28j Acétamido-4 diéthoxycarbonyl-2,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

(24)

29g Diazo-4 diéthoxycarbonyl-2,5 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

29h Diazo-4 diéthoxycarbonyl-2,5 (γéthoxycarbonyl propyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

29i Diazo-4 diéthoxycarbonyl-2,5 (βéthoxycarbonyl éthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

29j Diazo-4 diéthoxycarbonyl-2,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

(25)

31g Diéthoxycarbonyl-2,5 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

31h Diéthoxycarbonyl-2,5 (γéthoxycarbonyl propyl)-3 thiéno[2,3-b]pyrrole

31i Diéthoxycarbonyl-2,5 (βéthoxycarbonyl éthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

31j Diéthoxycarbonyl-2,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

(28)

31m Diéthoxycarbonyl-2,5 (méthoxycarbonyl méthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

(18)

32g Bromo-4 diéthoxycarbonyl-2,5 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

32j Bromo-4 diéthoxycarbonyl-2,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

(26)

35g Acétyl-4 diéthoxycarbonyl-2,5 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

35i Acétyl-4 diéthoxycarbonyl-2,5 (βéthoxycarbonyl éthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

35j Acétyl-4 diéthoxycarbonyl-2,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

(16)

40j Amino-2 (αbromo éthoxycarbonyl méthyl)-4 diéthoxycarbonyl-3,5 thiophène

41j Amino-2 (αbromo éthoxycarbonyl méthyl)-4 cyano-3 éthoxycarbonyl-5 thiophène

42j Acétamido-2 (αbromo éthoxycarbonyl méthyl)-4 diéthoxycarbonyl-3,5 thiophène

43j Acétamido-2 (αbromo éthoxycarbonyl méthyl)-4 cyano-3 éthoxycarbonyl-5 thiophène

(19) 47g Amino-2 bromométhyl-4 diéthoxycarbonyl-3,5 thiophène

(22)

53k Acétyl-5 amino-2 carboxy-3 méthyl-4 thiophène

54k Acétamido-2 acétyl-5 carboxy-3 méthyl-4 thiophène

(27) 55j Diéthoxycarbonyl-2,5 éthoxalyl-4 (éthoxycarbonyl méthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

(11) 56j Diéthoxycarbonyl-2,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-3 oxalo-4 thiéno[2,3-b]pyrrole

(29) 57h Diéthoxycarbonyl-2,7 oxo-6 tétrahydro-3,4,5,6 cyclohepta[c',d'] thiéno[2,3-b] pyrrole

(21)

58h Diéthoxycarbonyl-2,5 (γcarboxy propyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

58i Diéthoxycarbonyl-2,5 (βcarboxy éthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

58j Diéthoxycarbonyl-2,5 (carboxy méthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

(14) 61j Diéthoxycarbonyl-2,5 di(éthoxycarbonyl méthyl)-3,6 thiéno[2,3-b] pyrrole

(17)

62g Amino-4 bromo-6 diéthoxycarbonyl-2,5 méthyl-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

62j Amino-4 bromo-6 diéthoxycarbonyl-2,5 (éthoxycarbonyl méthyl)-3 thiéno[2,3-b] pyrrole

CONCLUSION

Notre propos était d'ouvrir une voie d'accès à un analogue sulfuré de l'acide lysergique, dont le caractère "indolique" serait conservé. Une cétone de type VIII (page 4) à noyau thiéno[2,3-b] pyrrolique nous avait paru être un synthon particulièrement favorable, sa synthèse permettant par ailleurs de développer une étude sur la réactivité de thiéno[2,3-b] pyrroles diversement substitués.

Le travail que nous venons d'exposer illustre les maintes difficultés rencontrées au cours de cette étude. Si le but envisagé (synthèse d'une cétone tricyclique de type VIII) n'a pu être atteint, pour une raison que nous estimons être d'ordre purement structural, un certain nombre de résultats a été acquis, dont il convient de dresser ici le bilan.

Considérons tout d'abord la <u>réactivité des amino-2 thiophènes</u>. Il a été clairement démontré que la nature des substituants R_3 et R_5 a un effet déterminant sur l'acidité des protons aminés et commande par là-même la réactivité. L'étude préliminaire consacrée à cette influence a permis:

- de suggérer un mécanisme pour la réaction de N-alcoylation des amino-2 thiophènes. Contrairement à l'opinion généralement admise, celui-ci ne fait pas appel au caractère d' "énamine" de ces composés.
- de mettre au point une méthode simple de synthèse des amino-4 et hydroxy-4 thiéno[2,3-b] pyrroles. Elle apporte par ailleurs une simplification appréciable à celle de CROCHET et coll.[26], puisque les schémas réactionnels proposés permettent d'atteindre le squelette thiéno[2,3-b] pyrrolique en 2 ou en 3 étapes, à partir des amino-2 thiophènes.

En ce qui concerne la <u>réactivité des thiéno[2,3-b] pyrroles</u>, trois séries de composés peuvent être dégagées suivant la nature du substituant en -4 : OH, NH_2, H.

- cas des hydroxy-4 thiéno[2,3-b] pyrroles : la stabilité de ces composés, conformément aux données classiques de la bibliographie, est essentiellement liée à la possibilité de chélation de la fonction hydroxylée. Tous les essais d'obtention des oxo-4 thiéno[2,3-b] pyrroles

se sont soldés par des échecs. Les réactions de N- et de O-acylation et alcoylation ont montré la réactivité préférentielle de la fonction hydroxylée.

- cas des amino-4 thiéno[2,3-b]pyrroles: tous les composés stabilisent la fonction aminée par chélation. Les réactions d'acylation affectent exclusivement le groupement aminé en -4, alors que les réactions d'alcoylation affectent l'azote pyrrolique.

- cas des thiéno[2,3-b]pyrroles non substitués en -4 : le caractère aromatique de l'hétérocycle est conservé malgré la désactivation apportée par les diverses substitutions, ainsi qu'en attestent les réactions de bromuration et d'acylation.

Enfin, quant aux échecs malencontreusement constatés dans l'essai d'élaboration du cycle C, il est vraisemblable qu'ils soient dûs plus à un facteur structural qu'à un manque de réactivité. En effet, ainsi que nous venons de le mentionner, la réactivité du site en -4 vis à vis de la réaction d'acylation est normale. Par ailleurs, l'obtention de l'homologue supérieur, tétrahydro-3,4,5,6 diéthoxycarbonyl-2,7 oxo-6 cyclohepta[c',d'] thiéno[2,3-b] pyrrole, vient confirmer cette hypothèse. Le même facteur structural rend compte des échecs de la cyclisation selon DIECKMANN.

Rappelons également la réaction annexe qui nous a conduit à une méthode simple de synthèse de thiéno[2,3-b] pyridines, composés bihétérocycliques particulièrement étudiés ces dernières années en raison de leurs propriétés pharmacologiques.

L'obtention d'une nouvelle génération d'acides aminés (N-(carboxy méthyl) amino-2 éthoxycarbonyl-3 thiophènes) mérite aussi d'être soulignée puisque des composés analogues ont été récemment étudiés aux Etats-Unis en vue du traitement de certaines affections pulmonaires[65].

Indépendamment du but synthétique poursuivi, nous avons été amené, au cours de cette étude, à mettre en évidence certaines particularités structurales intéressantes. C'est le cas notamment de la conformation du N-(éthoxycarbonyl méthyl) amino-2 nitro-5 thiophène. Grâce à la spectrographie RMN à haute résolution (250 MHz), nous avons pu réaliser l'étude conformationnelle approfondie de ce composé, conduisant à admettre une interaction entre un proton aromatique et un groupement carbonyle. L'utilisation de cette même technique nous a permis l'interprétation des propriétés structurales des N-acétyl N-(éthoxycarbonyl méthyl) amino-2 éthoxycarbonyl-3 thiophènes.

Soulignons enfin l'intérêt de la spectrographie RMN à haute résolution dans un dernier cas : détermination du site d'hydrolyse d'une seule fonction ester dans le diéthoxycarbonyl-2,5 éthoxycarbonyl-3 éthoxalyl-4 thiéno[2,3-b]pyrrole, qui en comporte quatre.

BIBLIOGRAPHIE

1. J.M. PELT, Drogues et plantes magiques. (Horizons de France) 159 (1971).

2. A. STOLL, A. HOFMANN; Zeit. Physiol. Chem., 251, 155 (1938).

3. E.C. KORNFELD, E.J. FORNEFELD, G.B. KLINE, M.J. MANN, R.G. JONES, R.B. WOODWARD; J. Amer. Chem. Soc., 76, 5256 (1954).

4. E.C. KORNFELD, E.J. FORNEFELD, G.B. KLINE, M.J. MANN, D.E. MORRISON, R.G. JONES, R.B. WOODWARD; J. Amer. Chem. Soc., 78, 3087 (1956).

5. W. JACOBS, L. CRAIG; J. Biol. Chem., 108, 595 (1935).

6. W. JACOBS, L. CRAIG; J. Biol. Chem., 113, 767 (1936).

7. W. JACOBS, L. CRAIG; J. Biol. Chem., 115, 227 (1936).

8. A. STOLL, A. HOFMANN; Helv. Chim. Act., 26, 2070 (1943).

9. D.K. de JONGH, E.G. Van PROOSDIJ-HARTZEMA; J. Pharmacol. Exp. Théor., 105, 130 (1952).

10. J.B. McKAY, R.M. PARKHURST, R.M. SILVERSTEIN, W.A. SKINNER; Can. J. Chem., 41, 2585 (1963).

11. A. KRAUSHAAR; Arzneim-Forsch., 4, 273 (1954).

12. H.G. LEEMANN, S. FABBRI; Helv. Chim. Act., 42, 2696 (1959).

13. J. CYMERMAN-CRAIG, D.M. TEMPLE, B. MOORE; Aust. J. Chem., 14, 84 (1961).

14. E. CAMPAIGNE, D.R. KNAPP; J. Pharm. Sci., 60, 809 (1971).

15. J.M. CASSIDY, G.S. LI, E.B. SPITZNER, H.G. FLOSS ; J. Med. Chem. 17, 300 (1974).

16. E. CAMPAIGNE, D.R. KNAPP; J. Heterocycl. Chem., 7, 109 (1970).

17. J.R. CARSON; Dissert. Abstr., 22, 1406 (1961).

18. R.K. OLSEN, H.R. SNYDER; J. Org. Chem., 30, 184 (1965).

19. V.G. ZHIRYAKOV, P.I. ABRAMENKO; Khim. Geterotsikl. Soedin, 5, 288 (1969).

20. V.G. ZHIRYAKOV, P.I. ABRAMENKO; Chem. Heterocycl. Comp. 5, 174 (1969).

21. K. SRINIVASAN, K.G. SRINIVASAN, K.K. BALASUBRAMANIAN, S. SWAMINATHAN; Synthesis, 5, 313 (1973).

22. K.E. CHIPPENDALE, B. IDDON, H. SUSCHITSKY; J. Chem. Soc. (PERKIN trans.) 125 (1973).

23. I.Y. KNITKO, N.B. SOKOLOVA; Khim. Geterotsikl. Soedin, 565 (1973).

24. H.HEMETSBERGER, D. KNITTEL ; Monatsh. Chem., 103, 194 (1972).

25. D.R. BRITELLI; Dissert. Abstr., 31, 578 (1970).

26. R.A. CROCHET, J.T. BOATRIGHT, C.D. BLANTON, C.T. WIE, W.E HOCHHOLTZER; J. Heterocycl. Chem., 11, 143 (1974).

27. I.Y. KVITKO, N.B. SOLOKOVA, S.P. FRADKINA, A.V. EL'TSOV; Zh. Org. Khim. 12, 1574 (1976) (C.A. 86, 16572 (1977)).

28. M. FARNIER, S. SOTH, P. FOURNARI; C.R. Acad. Sci. Paris, 277, 1149 (1973).

29. V.I. SHVEDOV, V.K. VASIL'EVA, Y.I. TROFINKIN, A.N. GRINEV; Khim. Geterotsikl. Soedin, (1973), 1628 (C.A. 80, 82744 (1974)).

30. V.G. ZHIRYAKOV, P.I. ABRAMENKO; USSR 166,700 (Cl.C07.d) (C.A. 62, 10438 (1965)).

31. V.I. SHVEDOV, V.K. VASIL'EVA, I.A. KHARIZOMENOVA, A.N. GRINEV ; USSR 367.098 (Cl.07.d) (C.A. 79, 5321 (1973)).

32. M. WIERZBICKI, D. CAGNIANT, P. CAGNIANT; Bull. Soc. Chim. France 1786 (1975).

33. K. GEWALD; Z. Chem., 1, 349 (1961).

34. K. GEWALD; Z. Chem., 2, 305 (1962).

35. K. GEWALD, E. SCHINKE, H. BOETTCHER ; Ber., 99, 94 (1966).

36. K. GEWALD, E. SCHINKE; Ber., 99, 2712 (1966).

37. S.K. ROY; J. Org. Chem., 38, 4211 (1973).

38. S. GRONOWITZ; Ark. Kem., 535 (1960).

39. G.W. STACY, D.L. ECK; Tetrahedron Letters, 5201 (1967).

40. D.L. LECK, G.W. STACY; J. Heterocycl. Chem., 147 (1969).

41. H.Y. LEW, C.R. NOLLER; J. Amer. Chem. Soc., 72, 5715 (1950).

42. W. STEINKOPF; Die Chemie des Thiophens 60 (1941).

43. L.H. KLEMM, C.E. KLOPFENSTEIN, R. ZELL, D. Mc COY, R.A. KLEMM ; J. Org. Chem., 34, 347 (1969).

44. M. S^t. C. FLETT; J. Chem. Soc., 1441 (1948).

45. H.H. JAFFE ; Chem. Rev. , 53, 191 (1953)

46. H.C. BROWN, Y. OKAMOTO; J. Amer. Chem.Soc., 79, 1915 (1957).

47. H.C. BROWN, Y. OKAMOTO; J. Amer. Chem. Soc., 80, 4980 (1958).

48. C.T. WIE, S. SUNDER, C.D. BLANTON; Tetrahedron Letters, 44, 4605 (1968).

49. F. OUTURQUIN, G. AH-KOW, C. PAULMIER; Bull. Soc. Chim. France, 883 (1976).

50. S. GRONOWITZ; Advances in Heterocyclic Chemistry, 1, 1 (1963).

51. D. VORLANDER, R. SCHILLING ; Ann., 301, 349 (1898).

52. A. ETIENNE; Bull. Soc. Chim. France, 655 (1948).

53. R. LESSER; R. WEISS, Ber. 45, 1835 (1912).

54. L.J. BELLAMY; The Infrared spectra of complex Molecules (WILEY) 273 (1954).

55. E. BALTAZZI, L.I. KRIMEN; Chem. Rev., 63, 511 (1963).

56. GRIESS, Ann. 137, 50 (1864).

57. A.Mc KILLOP, B.P. SWANN, E.C. TAYLOR; J. Amer. Chem. Soc., 93, 4919 (1971).

58. C.M. ROBB, E.M. SCHULTZ; Org. Syntheses, Coll. vol. 3, 347 (1955).

59. P.S. SKELL, G.P. BEAN ; J. Amer. Chem. Soc., 84, 4655 (1962).

60. G.R. CLEMO, T.P. METCALFE ; J. Chem. Soc., 606 (1936).

61. R.A. JONES; Advances in Heterocyclic Chemistry, 11, 383 (1970).

62. Ya. GOLD'FARB, V.P. LITVINOV, S.A. OZOLIN; Khim. Geterotsikl. Soedin, 678 (1965).

63. R. GOMPFER, E. KUTTER, W. TÖPFL; Ann., 659, 90 (1962).

64. WYNBERG, S.H. WILEN, G.J. DOUMA, H. WYNBERG; Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 89, 980 (1970).

65. R.A. CROCHET ; Thèse Ph. D. Université de Géorgie, USA (1972).

TABLE DES MATIERES

Avant-propos 1

Introduction 3

- Historique des thiéno[2,3-b] pyrroles 6

I) Amino-2 thiophènes de GEWALD

1) Réaction de GEWALD 13

2) Stabilité des amino-2 thiophènes

A- Cas de l'amino-2 thiophène non substitué 17

B- Influence du groupement R_3 17

C- Influence du groupement R_5 19

D- Etude de la chélation par RMN 19

a- Influence de la concentration 20

b- Influence des effets électroniques des substituants 28

3) Réactivité des amino-2 thiophènes

A- Acétylation 31

B- Condensation avec le bromacétate d'éthyle

a- Condensation avec les amino-2 thiophènes 33

b- Condensation aux dépens des dérivés N-acétylés 36

c- Réactivité de l'acétamido-2 thiophène et de ses dérivés nitrés 38

C- Interprétation de la réactivité. Mécanisme de l'alcoylation 40

D- Réaction avec le malonate d'éthyle 42

E- Solubilité des amino-2 et acétamido-2 thiophènes 43

F- Structure du N-acétyl N(éthoxycarbonyl méthyl) amino-2 nitro-5 thiophène 47

II) Ethoxycarbonyl-5 hydroxy-4 thiéno[2,3-b] pyrroles

1) Réaction de DIECKMANN: cyclisation des éthoxycarbonyl-3 (éthoxycarbonyl méthyl)amino-2 thiophènes 57

2) Méthode de LESSER et WEISS 59

3) Cyclisation aux dépens du triester acétylé

A- N-acétylation des triesters 60

B- Cyclisation 64

4) Réactivité des éthoxycarbonyl-5 hydroxy-4 thiéno[2,3-b] pyrroles

A- Acétylation 65

B- Alcoylation par le bromacétate d'éthyle 66

- Tentative d'obtention d'un thiénofuropyrrole 68

5) Essai d'obtention d'hydroxy-4 thiéno[2,3-b] pyrroles 69

III) Amino-4 éthoxycarbonyl-5 thiéno[2,3-b] pyrroles

1) Réactivité des amino-4 éthoxycarbonyl-5 thiéno[2,3-b] pyrroles

A- Réactivité vis à vis du bromacétate d'éthyle 71

B- Acétylation 73

C- Déacétylation des thiéno[2,3-b] pyrroles de type 7 73

D- Acétylation des composés déacétylés 74

2) Diazo-4 éthoxycarbonyl-5 thiéno[2,3-b] pyrroles

A- Diazotation 75

B- Réactivité des diazo-4 thiéno[2,3-b] pyrroles 76

IV) Thiéno[2,3-b] pyrroles non substitués en -4

1) Dédiazotation des diazo-4 thiéno[2,3-b] pyrroles 79

2) Réactivité de la position aromatique

A- Bromuration

a- Action du brome dans l'éther 81

b- Action du N-bromosuccinimide 82

B- Réaction d'acylation selon FRIEDEL et CRAFTS 83

V) Création du cycle C

1) Réactions de DIECKMANN

A- Aux dépens des amino-2 thiophènes précurseurs 85

a- Utilisation de la méthode de GEWALD 86

b- Bromuration des amino-2 thiophènes 87

c- Synthèse d'un halogénure primaire 88

d- Sodation du méthylène de la chaine aliphatique 90

e- Allongement par réduction de la fonction ester 90

B- Aux dépens de thiéno[2,3-b] pyrroles porteurs de chaines réactives en position -3 et -4 91

a- Utilisation de la réaction de GEWALD 91

b- Utilisation d'amino-2 thiophènes de type 1 92

c- Réaction de REFORMATSKY sur les analogues de l'indoxyle 92

d- Transposition de WILLGERODT aux dépens d'un acétyl-4 thiéno[2,3-b] pyrrole 93

e- Alcoylation de la position -4 des thiéno[2,3-b] pyrroles 94

f- Acylation de la position -4 des thiéno[2,3-b] pyrroles par le chlorure d'éthoxalyle 94

2) Réactions de FRIEDEL et CRAFTS 96

A- Essais d'allongements de la chaine aliphatique

a- Aux dépens de thiéno[2,3-b] pyrroles non substitués en -4 97

b- Aux dépens de diazo-4 thiéno[2,3-b] pyrroles 100

c- Aux dépens d'amino-4 thiéno[2,3-b] pyrroles 100

d- Action du bromacétate sur un acétamido-2 thiophène bromé en -4 101

B- Réaction de FRIEDEL et CRAFTS 102

C- Conclusion.

- Géométrie des thiéno[2,3-b]pyrroles 104
- Cas de la série thiéno[2,3-b] thiophénique 105
- Synthèse d'un composé péricyclisé 107
- Conclusion 108

VI) Partie expérimentale

- Indications préliminaires 111
- Schémas récapitulatifs 113
- Modes opératoires 115
- Index 153

VII) Conclusion 159

VIII) Bibliographie 165