



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>

THESE

*Présentée
Pour l'obtention du grade de*

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE METZ

MENTION CHIMIE, CHIMIE PHYSIQUE

Par
Mina AADIL

SYNTHESE ET REACTIVITE DE SYSTEMES

HETEROCYCLIQUES A NOYAU

ISOSELENAZOLINIQUE, THIENO ET SELENOPYRIDINIQUE

Soutenu le 18 Septembre 1992 devant la commission d'examen

Membres du Jury

- | | | |
|-----------------------|---|---|
| L. CHRISTIEANS | : | Maître de conférence (Rapporteur)
Université de Liège |
| N. DEREU | : | Directeur de recherches
Rhône-Poulenc-Rorer |
| G. KIRSCH | : | Professeur (Directeur de thèse)
Université de Metz |
| G. LHOMMET | : | Professeur (Rapporteur)
Université Pierre et Marie Curie de Paris VI |
| D. PAQUER | : | Professeur
Université de Metz |

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE - METZ	
N° inv.	19920655
Cote	S/M3 92/24
Loc	Magasin



SOMMAIRE

AVANT PROPOS

PARTIE I

	Pages
INTRODUCTION	5
A) ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	6
I) SYNTHÈSE DE L'EBSELEN ET DE SES DERIVES	6
II) INTERET THERAPEUTIQUE DE L'EBSELEN	10
B) SYNTHÈSE DES HETEROCYCLES A NOYAU ISOSELENAZOLINIQUE	12
I) STRATEGIE DE SYNTHÈSE	12
II) ESSAIS DE SYNTHÈSE DES DERIVES A NOYAU ISOSELENAZOLINIQUE A PARTIR DES HETEROCYCLES PENTAGONAUX AMINES	14
III) ESSAIS DE SYNTHÈSE DES HETEROCYCLES A NOYAU ISOSELENAZOLINIQUE A PARTIR DES β SELENOETHERS VIA DES β CHLOROACROLEINES ET DES β CHLOROACRYLATES DE METHYLE	16
III-1) SYNTHÈSE DES β SELENOETHERS VIA DES β CHLOROACROLEINES	18
III-1-1) Synthèse des β chloroacroléïnes par réaction de Vilsmeier- Haack-Arnold	
a) Formation du réactif de Vilsmeier-Haack	
b) Action de réactif avec des cétones α méthyléniques : modification à Arnold de la réaction de Vilsmeier-Haack	
III-1-2) Synthèse des β sélénoéthers via des β chloroacroléïnes	

III-2)	METHODES D'OXYDATION DES SELENOETHERS	27
	III-2-1) Oxydation par Ag ₂ O	
	III-2-2) Oxydation par l'acide nitrique / bisulfite de sodium	
III-3)	ESSAIS DE SYNTHESE DE SYSTEME ISOSELENAZOLINIQUE	28
III-4)	ESSAIS DE SYNTHESE DE SYSTEME ISOSELENAZOLINIQUE A PARTIR DES DISELENIURES VIA DES β CHLOROACROLEINES	29
III-5)	ESSAIS DE SYNTHESE DE SYSTEME ISOSELENAZOLINIQUE PAR ACTION DE CHLORE GAZEUX	30
III-6)	ESSAIS DE SYNTHESE DE SYSTEME ISOSELENAZOLINIQUE A PARTIR DES β SELENOMETHYL ACRYLATES	31
	III-6-1) Synthèse des β chloro acrylates de méthyle à partir des β chloroacroléïnes	
	III-6-2) Condensation des β chloro acrylates de méthyle avec Na ₂ Se / CH ₃ I	
	III-6-3) Préparation des sélénométhyl acrylates à partir des sélénoéthers	
	III-6-4) Essais de synthèse du système isosélénazolinique à partir des sélénométhyl acrylates	
IV)	SYNTHESE DE SYSTEME ISOSELENAZOLINIQUE A PARTIR DES SELENOMETHYL ACRYLAMIDES	36
IV-1)	PREPARATION DES β-SELENOMETHYL ACRYLAMIDES	37
IV-2)	CYCLISATION DES SELENOMETHYL ACRYLAMIDES IX EN ISOSELENOZOLONES XIII	38
V)	CONCLUSION	42
	C) PARTIE EXPERIMENTALE	45
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	60

PARTIE II

	A) ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	67
I)	AMINO THIENO [2,3-b] PYRIDINES ET THIENO [2,3-b] QUINOLEINES	68
I-1)	3-AMINO THIENO [2,3-b] PYRIDINES SUBSTITUEES ET SES ANALOGUES SELENIEES	
I-2)	3-AMINO THIENO [2,3-b] QUINOLEINES ET SES DERIVES	
II)	CONCLUSION	74

INTRODUCTION

75

B) SYNTHÈSE DE 3- AMINO THIENO ET SELENOLO [2,3-b] PYRIDINES SUBSTITUEES

I)	INTRODUCTION	78
II)	SYNTHÈSE DES ALKYLIDENEMALONITRILES A PARTIR DES CETONES α - METHYLENIQUES PAR LA CONDENSATION DE KNOEVENAGEL	79
II-1)	CAS PARTICULIER DE 3-OXO BENZOFURANNE ET SES ANALOGUES SULFURES ET SELENIES	81
	II-1-1) Réaction de Wittig	82
	II-1-2) Réaction de Wittig-Horner	83
III)	SYNTHÈSE DE 2-CHLORO 3-CYANOPYRIDINES SUBSTITUEES A PARTIR DES ALKYLIDENEMALONITRILES	84
III-1)	APPLICATION DE LA REACTION DE VILSMEIER-HAACK AUX ALKYLIDENEMALONITRILES	84
IV)	SYNTHÈSE DE 3-AMINO THIENO [2,3-b] PYRIDINES ET DE 3- AMINO SELENOLO [2,3-b] PYRIDINES SUBSTITUEES	88
IV-1)	CYCLOCONDENSATION DE 2-CHLORO 3-CYANOPYRIDINES AVEC LE THIOGLYCOLATE D'ALKYLES	88

IV-2)	CYCLOCONDENSATION DE 2-CHLORO 3-CYANOPYRIDINES AVEC Na ₂ X ET L'HALOCOMPOSE YCH ₂ Z	89
IV-2-1)	Condensation et cyclisation avec Na ₂ X (X=S,Se) et YCH ₂ Z	91
IV-2-2)	Cas particulier des dérivés nitrés	95
IV-3)	CONDENSATION DE 2-CHLORO 3-CYANOPYRIDINES AVEC LA THIOUREE ET LA SELENOUREE	98
IV-3-1)	Condensation avec la thiourée	99
IV-3-2)	Condensation avec la sélénourée	10
V)	COMPARAISON ENTRE LES METHODES 1 ET 2	10

**C) REACTIONS DE 3-AMINO THIENO
ET SELENOLO [2,3-b] PYRIDINES**

I)	ACETYLATION ET FORMYLATION DE LA FONCTION AMINE	10
II)	DIAZOTATION ET DEAMINATION	10
III)	ETUDE DE L'HYDROLYSE ET DE LA DECARBOXYALTION	10
III-1)	HYDROLYSE ET DECARBOXYLATION DES DERIVES AMINES	11
III-2)	HYDROLYSE ET DECARBOXYLATION DES DERIVES NON AMINES	11
IV)	ETUDE DE DESHYDROGENATION DES COMPOSES VI1 ET VI4	
V)	REACTION DE 3-AMINO 2- METHOXY CARBONYL THIENO [2,3-b] PYRIDINE AVEC LE FORMAMIDE	
V-1)	RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE	11
V-2)	CYCLISATION DES AMINO-THIENO [2,3-b] PYRIDINES	12
V-2-1)	Réaction avec le formamide	

**D) ESSAIS DE SYNTHESE DES DERIVES
1,2 ISOSELENAZOLIQUES
A PARTIR DE 2-CHLRO 3-CYANO PYRIDINES SUBSTITUEES**

I)	INTRODUCTION	12
II)	RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE	12

III)	ESSAIS DE SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS 1,2 ISOSELENAZOLIQUES A PARTIR DE 2-CHLORO 3-CYANO PYRIDINES SUBSTITUÉES	
III-1)	ESSAIS DE RÉDUCTION DE LA FONCTION NITRILE	12
III-2)	TRANSFORMATION DE LA FONCTION NITRILE PAR LES ORGANOMAGNÉSIENS	12

E) CONCLUSION

F) SYNTHÈSE DES ESTERS 2-CHLORO-NICOTINIQUES SUBSTITUÉS EN -4 ET -5

I)	INTRODUCTION	13
II)	SYNTHÈSE DES ESTERS 2-CHLORO-NICOTINIQUES SUBSTITUÉS	
II-1)	RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE	13
II-2)	SYNTHÈSE DES ALKYLIDÈNECYANOACÉTATES DE MÉTHYLE A PARTIR DES CÉTONES α - MÉTHYLENIQUES	
II-3)	SYNTHÈSE DES ESTERS 2-CHLORO NICOTINIQUES SUBSTITUÉS	
	II-3-1) Cas des alkylidèncyanoacétates symétriques	
	II-3-2) Cas des alkylidèncyanoacétates non symétriques	
III)	ESSAIS DE SYNTHÈSE DE 3-HYDROXY THIENO [2,3-b] PYRIDINES	
IV)	CONCLUSION	14

G) PARTIE EXPERIMENTALE **14**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ABREVIATIONS ET SIGLES UTILISEES

AcOEt	: Acétate d'éthyle
CPG-SM	: Chromatographie en phase gazeuse couplée au spectromètre de masse
C.A.	: Chemical Abstract
D.D.Q.	: 2,3-Dichloro 5,6-dicyano 1,4-benzoquinone
DIBAL	: Hydrure de diisobutylaluminium
DMF	: N,N-Diméthylformamide
DMSO	: Diméthyl sulfoxyde
D	: Chauffage
EtOH	: Ethanol
e	: Ether technique
ep	: Ether de pétrole
Eb	: Température d'ébullition
I.R.	: Infra-rouge
MeOH	: Méthanol
N.B.S.	: N-Bromo-succinimide
OxazolinyI-2	: 2-(4,5-Dihydro-4,4 diméthyl 1,3-oxazolyl)
PDC	: Dichromate de pyridinium
PF	: Point de fusion
P.P.A.	: Acide polyphosphorique
R.M.N. :	: Résonance magnétique nucléaire
Rdt	: Rendement après purification
THF	: Tétrahydrofuranne
Th (%)	: Pourcentage théorique
TMS	: Tétraméthylsilane
Tr (%)	: Pourcentage trouvé (expérimental)
V.H.A.	: Vilsmeier-Haack-Arnold

AVANT PROPOS

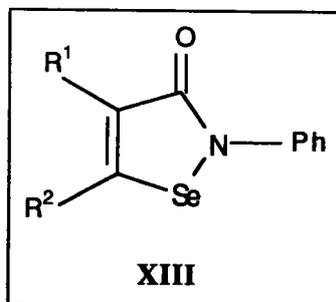
AVANT PROPOS

La chimie des hétérocycles en général et plus particulièrement celle des hétérocycles à noyau pentagonal, a retenu de longue date l'attention des chimistes organiciens .

Les synthèses réalisées au cours des dernières années en série séléniée, ont permis de compléter les notions acquises en série sulfurée, oxygénée et azotée.

De notre côté, les recherches entreprises, s'inscrivent dans le prolongement des travaux réalisés ces dernières années dans notre laboratoire, relatifs à l'obtention des hétérocycles mono ou polyhétéroatomiques à noyau pentagonal.

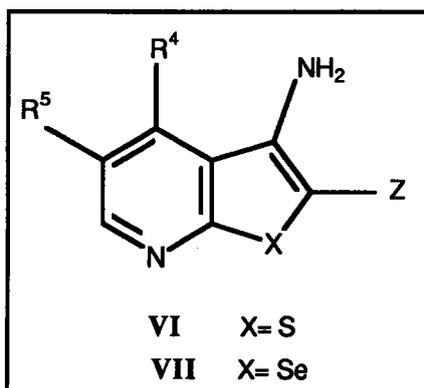
La première partie de ce travail concerne la mise au point de nouveaux dérivés isosélénazoliniques **XIII**, en utilisant la réactivité des β chloroacroleïnes obtenus à partir des cétones α méthylniques.



R¹, R² = Alkyls, aryls, cycloalkyls...

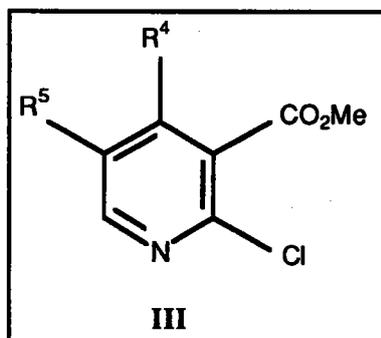
Le deuxième aspect de ce travail concerne la synthèse et la réactivité de nouveaux hétérocycles dérivés 3-amino thieno [2,3-b] et sélénolo [2,3-b] pyridiniques (VI,VII), en partant bien sûr de la même matière première : cétones α méthyléniques. Finalement, nous avons réussi à mettre au point d'autres dérivés nicotiniques III. C'est l'objectif de la dernière partie de ce travail.

Ces dérivés ont la structure générale suivante :



R^4, R^5 = Alkyls, aryls, cycloalkyls...

Z = $CO_2Et, CO_2Me, COMe, CPhNO_2...$



R^4, R^5 = Alkyls, aryls, cycloalkyls...

Nous avons pu accéder rapidement à de très nombreux dérivés. Le principal avantage de la méthode que nous utilisons est sa simplicité. Elle permet, par la suite, l'accès à de nombreux autres dérivés par des transformations judicieusement choisies.

Les différents hétérocycles que nous avons étudiés ou synthétisés n'ont peut-être pas la même structure, mais ils ont un point commun important qui est l'aspect pharmacologique que nous n'avons pas l'occasion d'étudier pour nos produits synthétisés.

PARTIE I

INTRODUCTION

La chimie du soufre s'est développée rapidement depuis plus d'un demi siècle, alors que celle de sélénium restait en veilleuse. Ces dernières années, la chimie du sélénium a connu un intérêt sans cesse croissant. Ce développement peut s'expliquer par l'intérêt biochimique et biologique du sélénium et de ses dérivés(1,2,3,21,22,24,27).

Le sélénium joue un rôle dans la destruction des peroxydes et des superoxydes néfastes pour les cellules. La protection des cellules est assurée notamment par la vitamine E et une enzyme, la glutathion peroxydase.

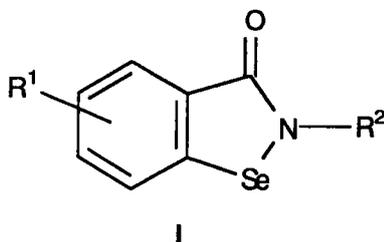
En 1973, Rotruck et Flohe(4) découvrent que le sélénium fait partie intégrante de glutathion peroxydase. C'est sous la forme sélénocystéine que le sélénium est incorporé dans cette enzyme.

Les composés organosoufrés sont extrêmement répandus. Ils sont d'ailleurs indispensables pour plusieurs fonctions biologiques importantes. Ainsi, le soufre, élément essentiel, se retrouve dans des molécules telles que les acides aminés (méthionine, cystéine), les vitamines B1, les hormones (insuline).

Lorsque l'on sait que de très faibles modifications de la structure d'une molécule peuvent entraîner des modifications de son activité, il est tout à fait logique d'envisager la synthèse des analogues séléniés de ces substances sulfurées.

Le remplacement du soufre par le sélénium représente donc à la fois un intérêt pour le chimiste (mise au point de nouvelles synthèses car leur chimie n'est pas toujours parallèle), pour le biochimiste (étude des implications que cette modification va avoir sur le métabolisme, la toxicité, l'activité biologique) mais également pour le pharmacologue (obtention de substances pouvant être plus actives, étude du mécanisme d'action des agents thérapeutiques).

Parmi les composés séléniés étudiés qui ont attiré notre attention et possédant des activités anti-inflammatoires et anti-oxydantes de type glutathion peroxydase, nous pouvons citer les benzoisosélénazolones-N substitués I (5a-b,6).



Le plus actif des composés ($R^1=H$, $R^2=Ph$) a été étudié et breveté sous le nom d'EBSELEN[®] par Natterman, filiale allemande de Rhône-Poulenc-Rorer.

A) ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Dans notre exposé bibliographique, nous nous intéresserons particulièrement à développer deux aspects :

◇ L'un, passe en revue les principales méthodes connues permettant de synthétiser le système isosélénazolinique.

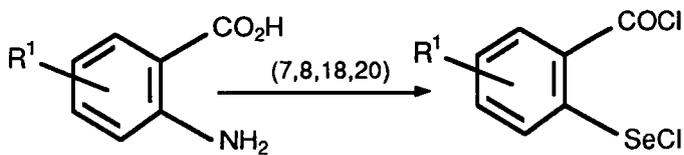
◇ L'autre, concerne l'intérêt pharmacologique de 2-Phényl 1,2-benzisosélénazolin 3 (2H)-one (EBSELEN[®]) et de ses dérivés.

I) SYNTHÈSE DE L'EBSELEN ET DE SES DERIVES

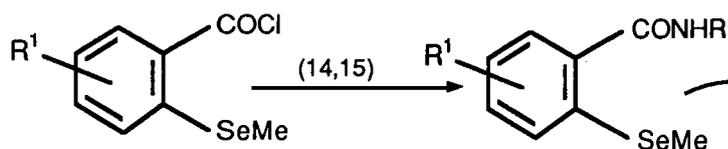
La première synthèse de l'EBSELEN (2-Phényl 1,2-benzisosélénazolin 3(2H)-one, a été réalisée en 1924, par Lesser et Weiss⁽⁷⁴⁾ suivant le schéma 1(voie1). Dans les voies suivantes, on présente les principales méthodes de synthèse de l'EBSELEN[®].

Schéma1

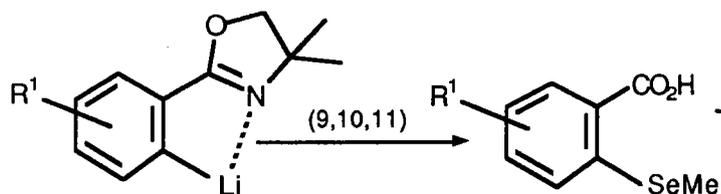
Voie 1:



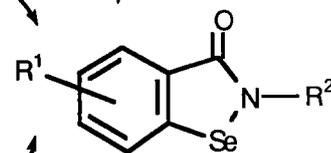
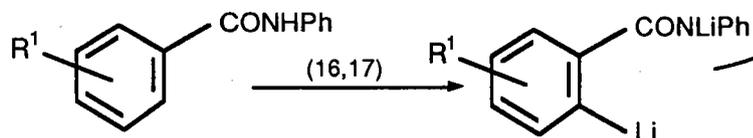
Voie 2:



Voie 3:



Voie 4:



Le tableau 1 résume les références des différentes méthodes décrites.

Tableau 1 : Les benzoisosélenazolones N-substitués décrits .

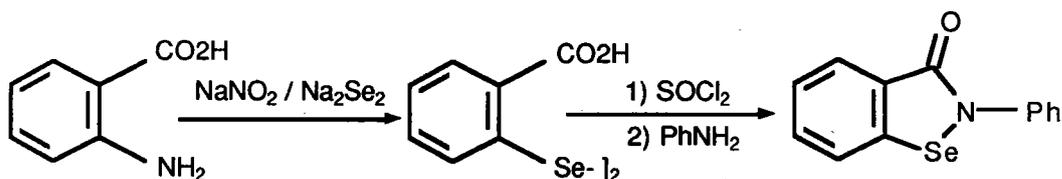
R ¹	R ²	Références
H	Ph	(6), (7), (8), (16)
H	H, Me, Et, Ph	(9), (10), (14)
H, alkyls, NO ₂ , OH F ₃ C, NO ₂ , alkoxy	2-pyridinyl	(18)
H	cyclohexyl	(20)

Voie 1

C'est une voie classique d'introduction du sélénium sur l'acide anthranilique, qui consiste à traiter le sel de diazonium par le diséléniure de sodium(7a-c,8).

L'acide 2,2'-diséleno dibenzoïque est ensuite traité par le chlorure de thionyle suivi d'une cyclisation par l'aniline.

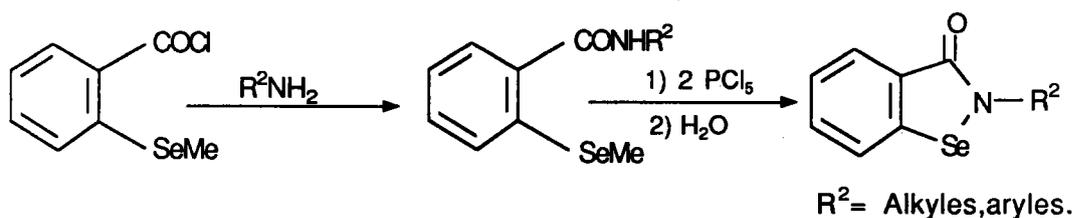
Schéma 2



Voie 2

Une autre méthode qui a été mise au point par Weber et Renson(14). A partir de chlorure d'o-méthyl-sélénobenzoyl(15), après plusieurs étapes, ils ont abouti aux benzisozélinones-3 N-substituées.

Schéma 3

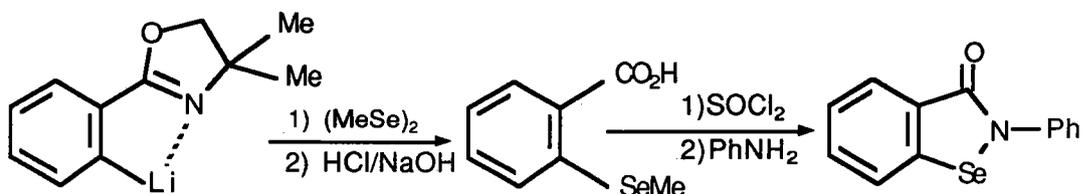


Voie 3

Cette voie consiste à utiliser le groupe oxazoliny-2 qui possède des propriétés orthodirectrices pour réaliser l'o-lithiation des noyaux benzéniques (9,10,11a-c,13). L'o-lithio-dérivé formé intermédiairement peut ensuite être traité par divers électrophiles.

Dans une étape ultérieure le groupe oxazoliny-2 peut conduire, par hydrolyse, à l'acide benzoïque ortho-substitué correspondant (12).

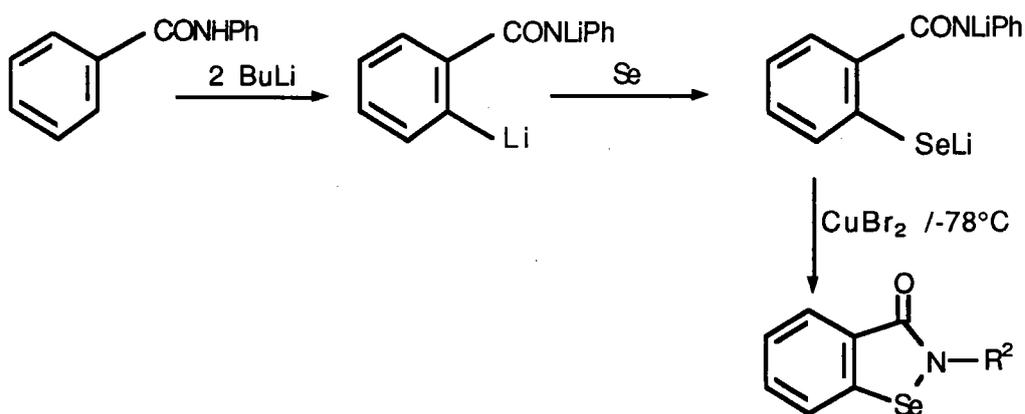
Schéma 4



Voie 4

Ces dernières années, une nouvelle méthode de synthèse de l'EBSELEN, a été mise au point, en utilisant des dérivés organolithiés(16,17); cette utilisation, a ouvert la voie à toutes les réactions de métallation directe ou d'interconversion halogène-métal, utilisés tout particulièrement pour les synthèses aromatiques.

Schéma 5



II) INTERET THERAPEUTIQUE DE L'EBSELEN

Des expériences menées "in vitro" ont révélé que au contraire de son analogue sulfuré(28,29,30), l'EBSELEN montre une activité similaire au glutathion peroxydase(GSH-Px) catalysant la réduction de H₂O₂(34,37,46,57) et des hydroperoxydes organiques en présence de glutathion(13,31a-b,32,39,42).

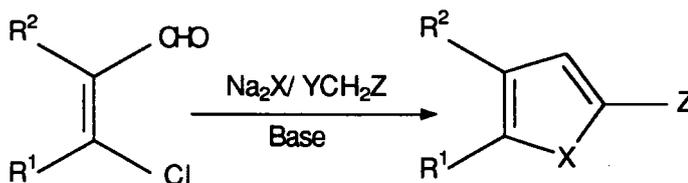
L'EBSELEN réagit rapidement avec les groupes thiols(33,45) et montre une activité antibactérienne, par conséquent , il semble probable que la majorité des activités antibactériennes(49,51,55) et antifongiques des composés organiques sélénisés "in vitro" est due à leur réactivité avec les groupements thiols essentiels dans les microorganismes(50).

L'EBSELEN, en plus de ces propriétés, possède aussi des propriétés anti-inflammatoires(18,20,33-38,40,43-48,54,57) et anti-artériosclérotiques(18,20).

L'EBSELEN a été étudié sur des rats pour les traitements thérapeutiques contre les maladies de foie(41), les maladies de coeur(52), contre les troubles cérébraux(53) et aussi contre les tumeurs(56).

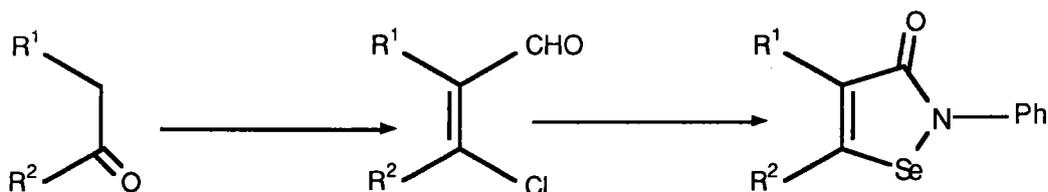
Sur le plan de la synthèse, notre étude s'inscrit dans le prolongement de travaux réalisés dans notre laboratoire(58) relatifs à l'obtention de systèmes hétérocycliques sulfurés et sélénisés pentagonaux (schéma 6). La méthode mise au point à ce propos est basée sur la réactivité des β chloroacroleïnes vis à vis d'halocomposé de type YCH₂Z (Y=Br,Cl et Z= groupement attracteur) en présence de Na₂X (X=S,Se).

Schéma 6



Notre objectif a été d'étendre cette méthode à la préparation de systèmes non benzo-condensés notamment les isosélénazolones via les β chloroacroleïnes préparés à partir des cétones α -méthyléniques (schéma 7).

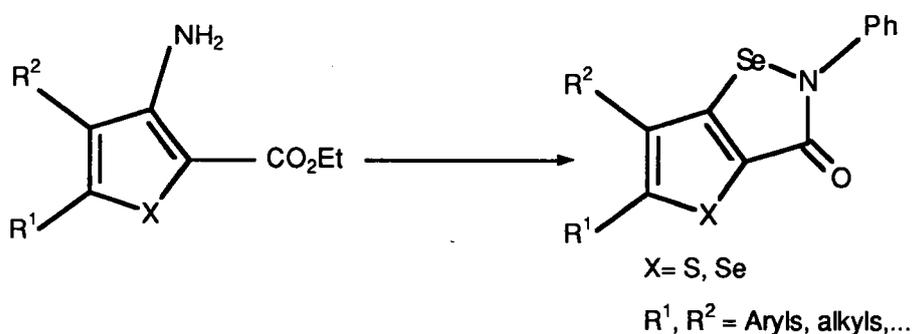
Schéma 7



Nous nous sommes intéressés à la préparation de système non-condensés sur des noyaux hétérocycliques.

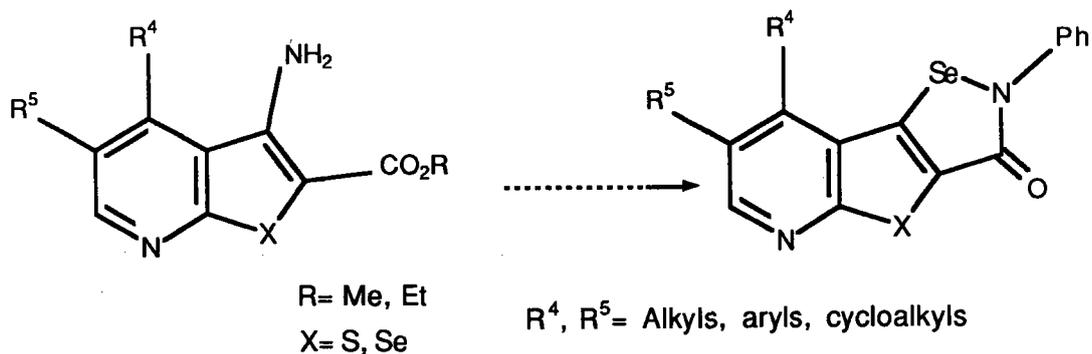
L'étude bibliographique concernant la synthèse de l'isosélénazolone et ses dérivés (voie 1: schéma 1), nous a poussé à envisager une autre voie de synthèse qui consiste à utiliser la réactivité d'analogues hétérocycliques d'acides anthraniliques notamment les dérivés 2-, 3-amino thiophéniques et sélénophéniques(58,61). (schéma 8)

Schéma 8



Les résultats de cette démarche pourront être exploités pour étudier la réactivité de nouveaux dérivés 3-amino thieno [2,3-b] pyridiniques et ses analogues séléniés (schéma 9), qui seront décrits et étudiés dans la deuxième partie de ce mémoire.

Schéma 9



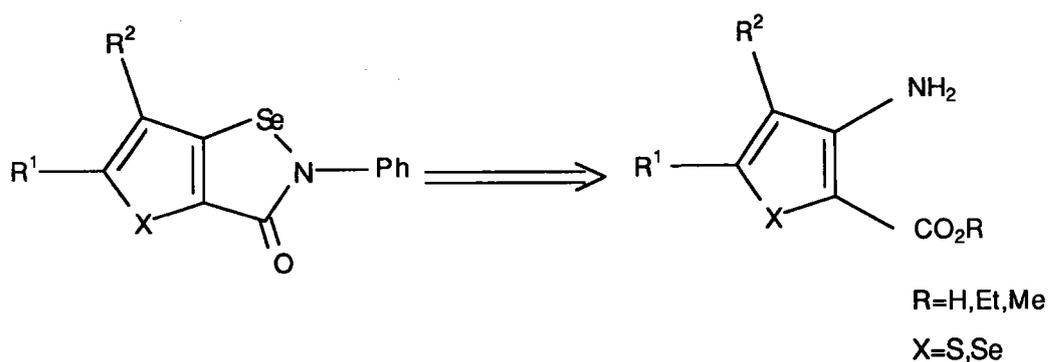
B) SYNTHÈSE DES HÉTÉROCYCLES A NOYAU
ISOSELENAZOLINIQUE

I) STRATEGIE DE SYNTHÈSE

Pour atteindre les types de structures présentées dans le schéma 7 et 8, nous avons envisagé différentes voies rétrosynthétiques regroupées dans les schémas 10 et 11 ci-dessous :

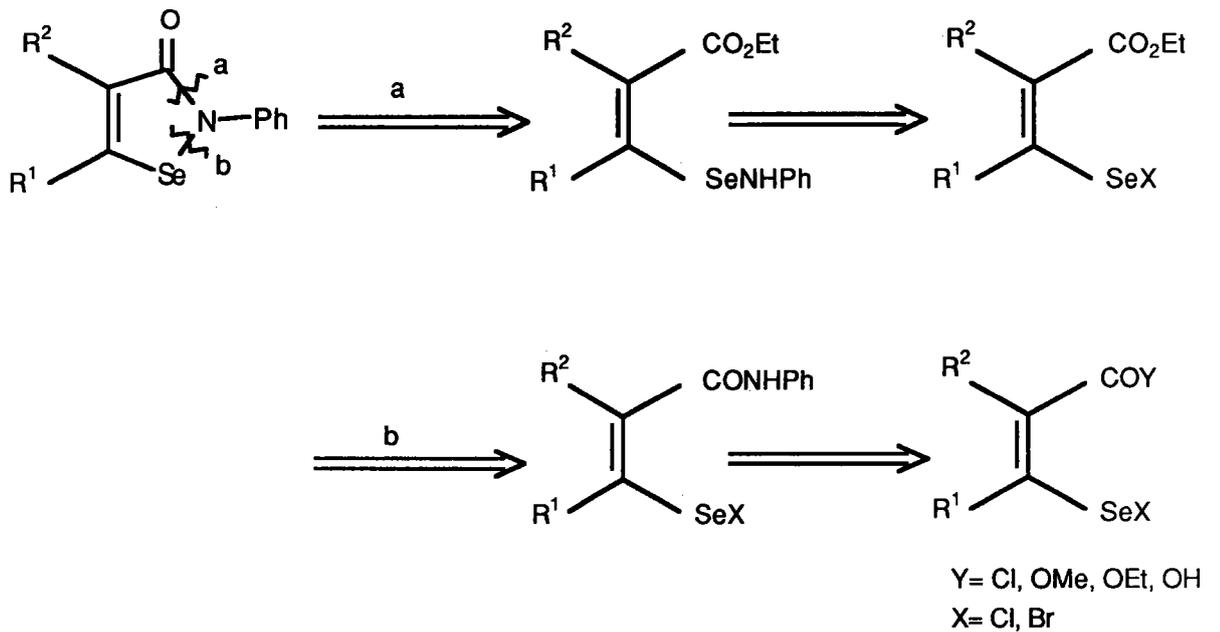
◇ Pour les systèmes d'analogues hétérocycliques d'acides anthraniliques.

Schéma 10

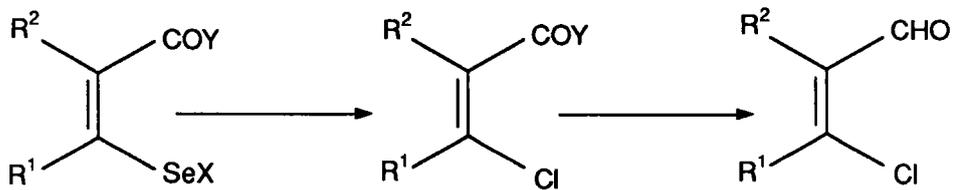


◇ Pour les systèmes non condensés ou condensés, on peut envisager les schémas suivants :

Schéma 11



Pour les voies (a et b), on peut poursuivre la rétrosynthèse :



Y = OH, OEt, OMe, Cl

X = Cl, Br

R¹, R² = Alkyls, aryls, cycloalkyls, ...

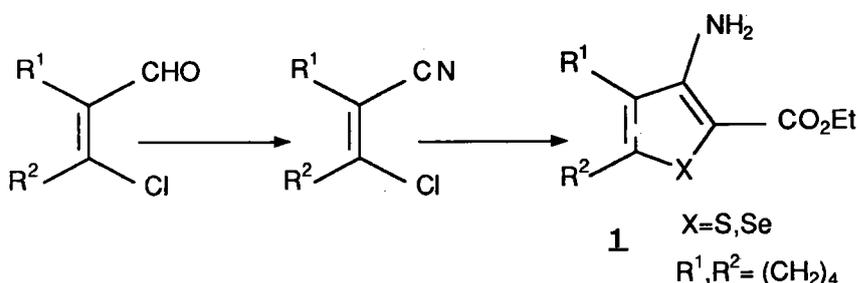
Les β chloroacroleïnes ou les β chloroacrylates, seront les matières premières pour la construction de systèmes isosélénazoliniques.

II) ESSAIS DE SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS À NOYAU ISOSELENAZOLINIQUE À PARTIR DES HÉTÉROCYCLES PENTAGONAUX AMINÉS

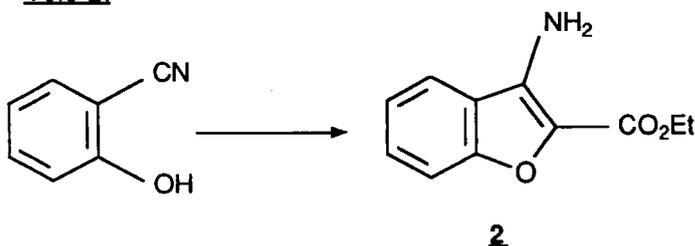
Des systèmes d'analogues hétérocycliques d'acides anthraniliques ont été préparés suivant les schémas ci-après (58,61):

Schéma 12

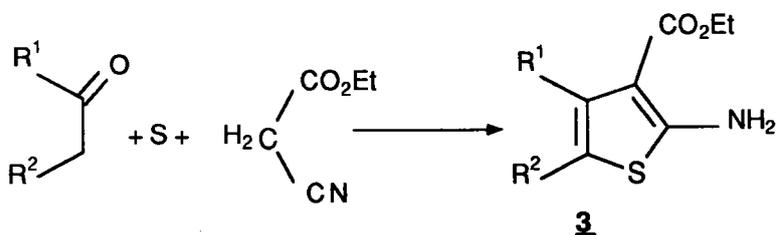
Voie 1:



Voie 2:



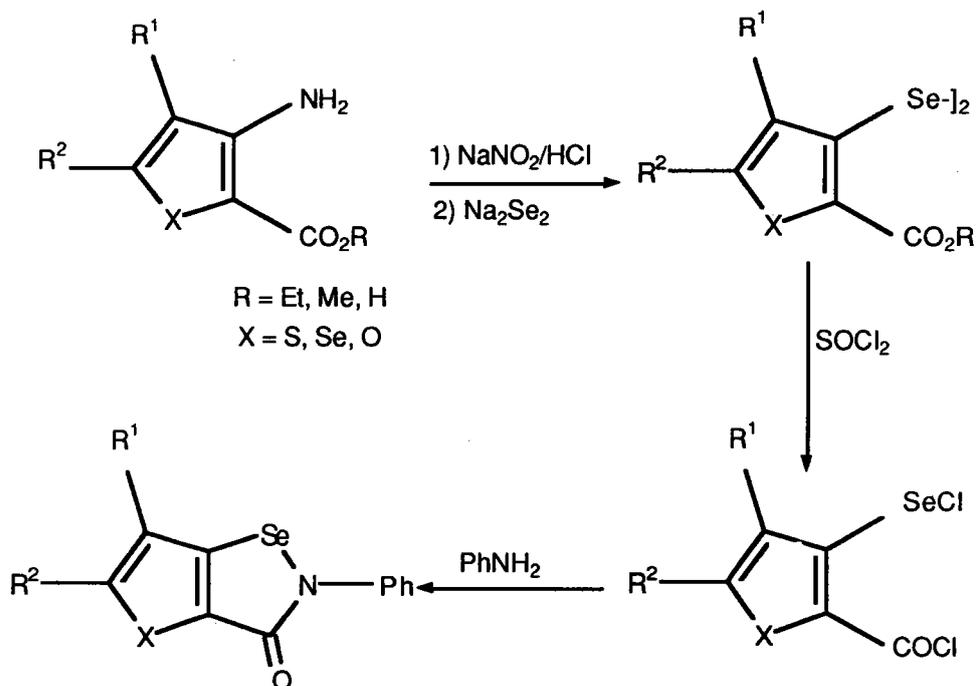
Voie 3:



Ces exemples rentrent dans le cadre général des synthèses des hétérocycles pentagonaux α -aminés dont une mise au point a été récemment publiée par Gewald(59a-b,60,62), notamment les dérivés α aminés **3**. Ces voies permettent l'accès aux dérivés β aminés **1** et **2** analogues thiophéniques ou benzofuranniques de l'acide anthranilique et de l'acide 1-amino 2-naphtoïque .

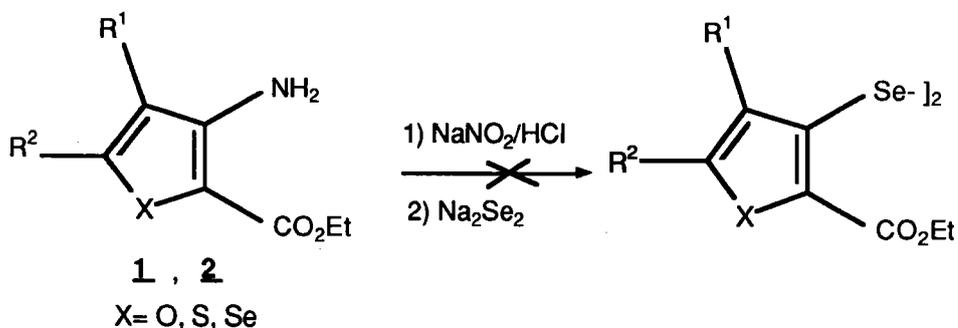
La voie que nous avons envisagée pour aboutir au système isosélénazolinique à partir de ces composés hétérocycliques pentagonaux, consiste à suivre la même méthode décrite par Lesser et Weiss⁽⁷⁴⁾.

Schéma 13



Nous avons tenté la diazotation des composés **1** et **2** suivie de la condensation avec le diséléniure de sodium (schéma 14), mais sans succès.

Schéma 14



Seul dans le cas de 2-amino 3-carbéthoxy 4,5,6,7-tétrahydro-benzo(b) thiophène **3**, un solide rouge a été isolé en fin de réaction, mais dont l'analyse ne correspond pas au produit désiré.

Ces essais devront être repris dans le cadre d'une étude générale des groupements amino dans de telles structures⁽⁶¹⁾.

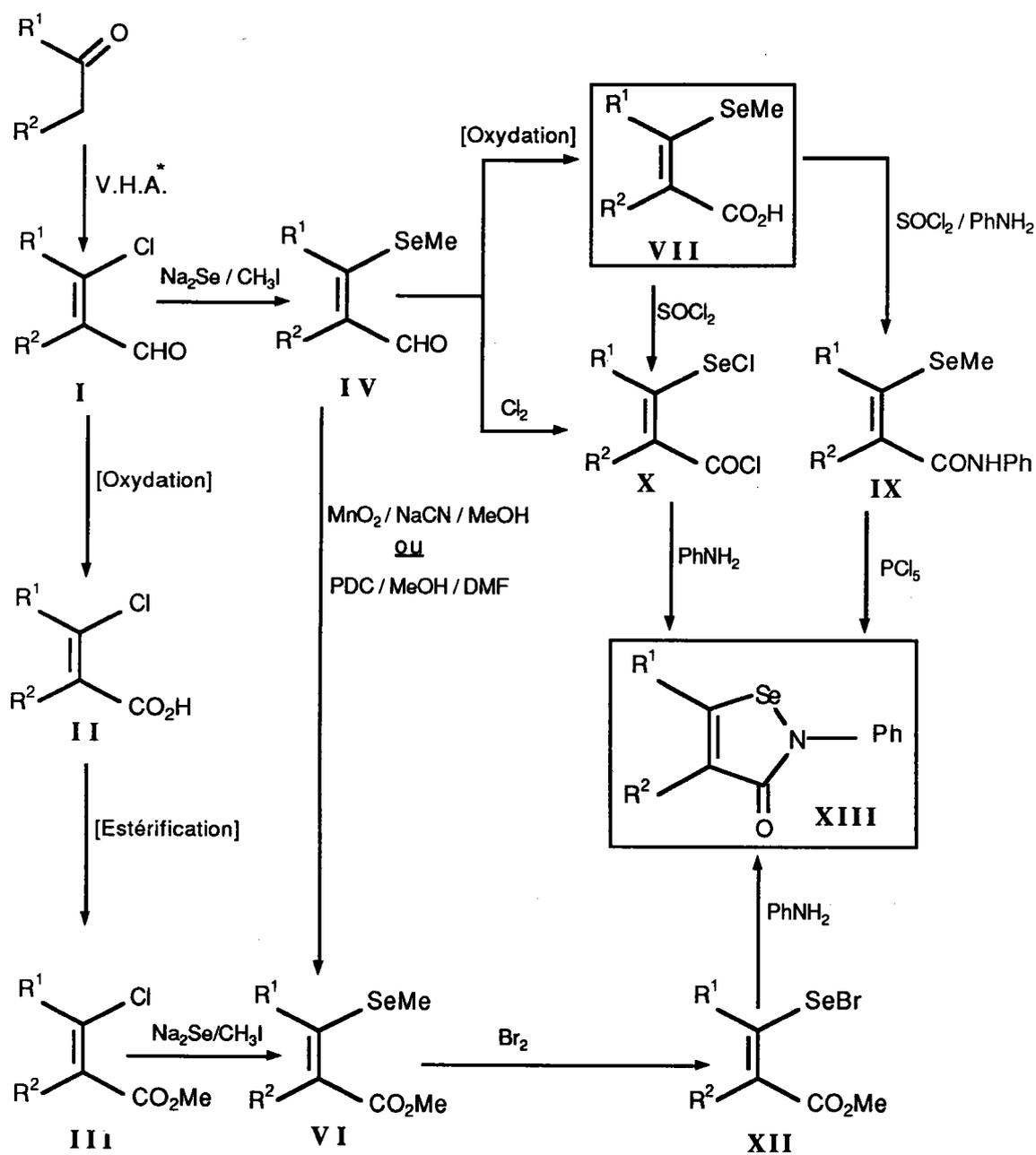
III) ESSAIS DE SYNTHÈSE DES HÉTÉROCYCLES À NOYAU
ISOSELENAZOLINIQUE À PARTIR DES β SELENOETHERS
VIA DES β CHLOROACROLEINES ET DES β
CHLOROACRYLATES DE MÉTHYLE

Les β chloroacroléïnes et les β chloroacrylates de méthyle représentent des intermédiaires pour la synthèse du système isosélénazolinique. Les voies étudiées diffèrent par le moment où le sélénium est introduit dans la molécule.

Le schéma 15 résume les différentes voies envisagées pour accéder au composé **XIII** désiré.

◇ *Remarque* : Nous avons tenu compte de l'isomère Z concerné, pour schématiser les différentes réactions étudiées.

Schéma 15



* V.H.A. : Vilsmeier- Haack- Arnold (DMF / $POCl_3$)

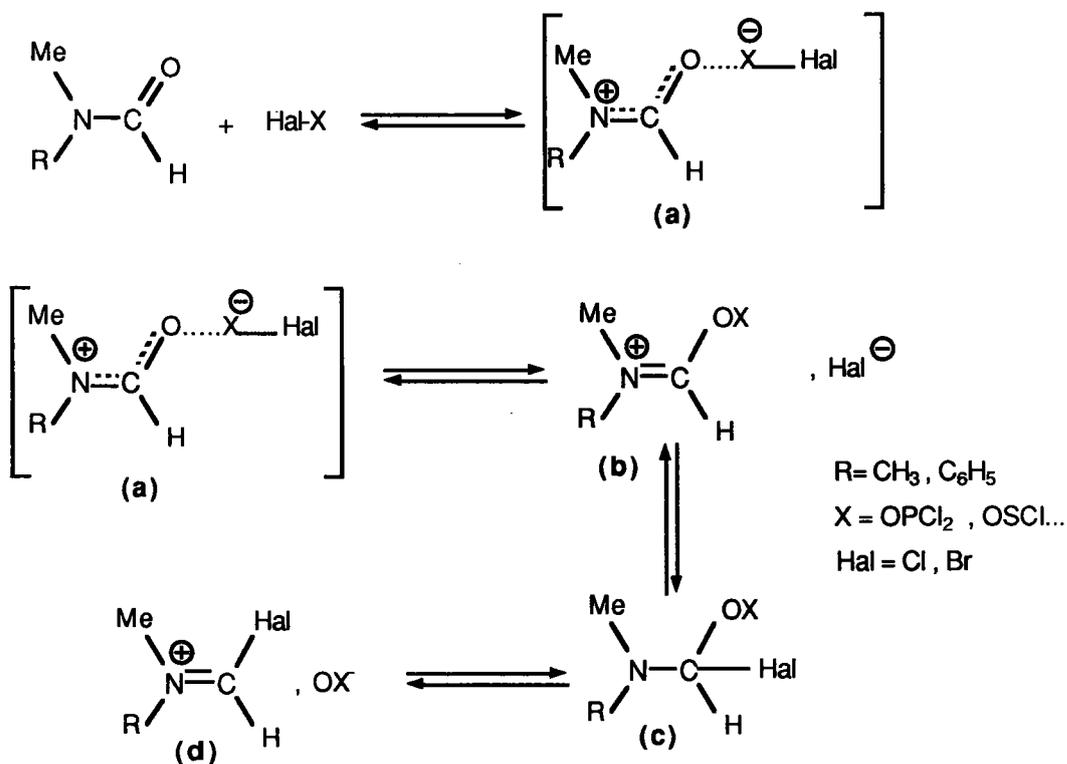
III-1) SYNTHÈSE DES β SELENOETHERS A PARTIR DES β CHLOROACROLEINES

III-1-1) Synthèse des β chloroacroléines par réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold

a) Formation du réactif de Vilsmeier-Haack

L'utilisation d'une amide en présence de l'oxychlorure de phosphore comme réactif permettant l'introduction du groupement formyl sur un carbone activé est décrite dès 1902 par Dimroth et Zoepritz⁽⁶³⁾. Mais ce sont Vilsmeier et Haack⁽⁶⁴⁾ qui par utilisation du méthylformamide et surtout du N,N-diméthylformamide ont pu généraliser cette réaction. Ils reconnaissent que le réactif de formylation (schéma 16) était en fait un mélange 1:1 amide : POCl₃. Witzinger⁽⁶⁵⁾, considérant le caractère électrophile de ce réactif, assimila la réaction de Vilsmeier-Haack à une substitution électrophile, permettant la formylation de système aromatique activé.

Schéma 16

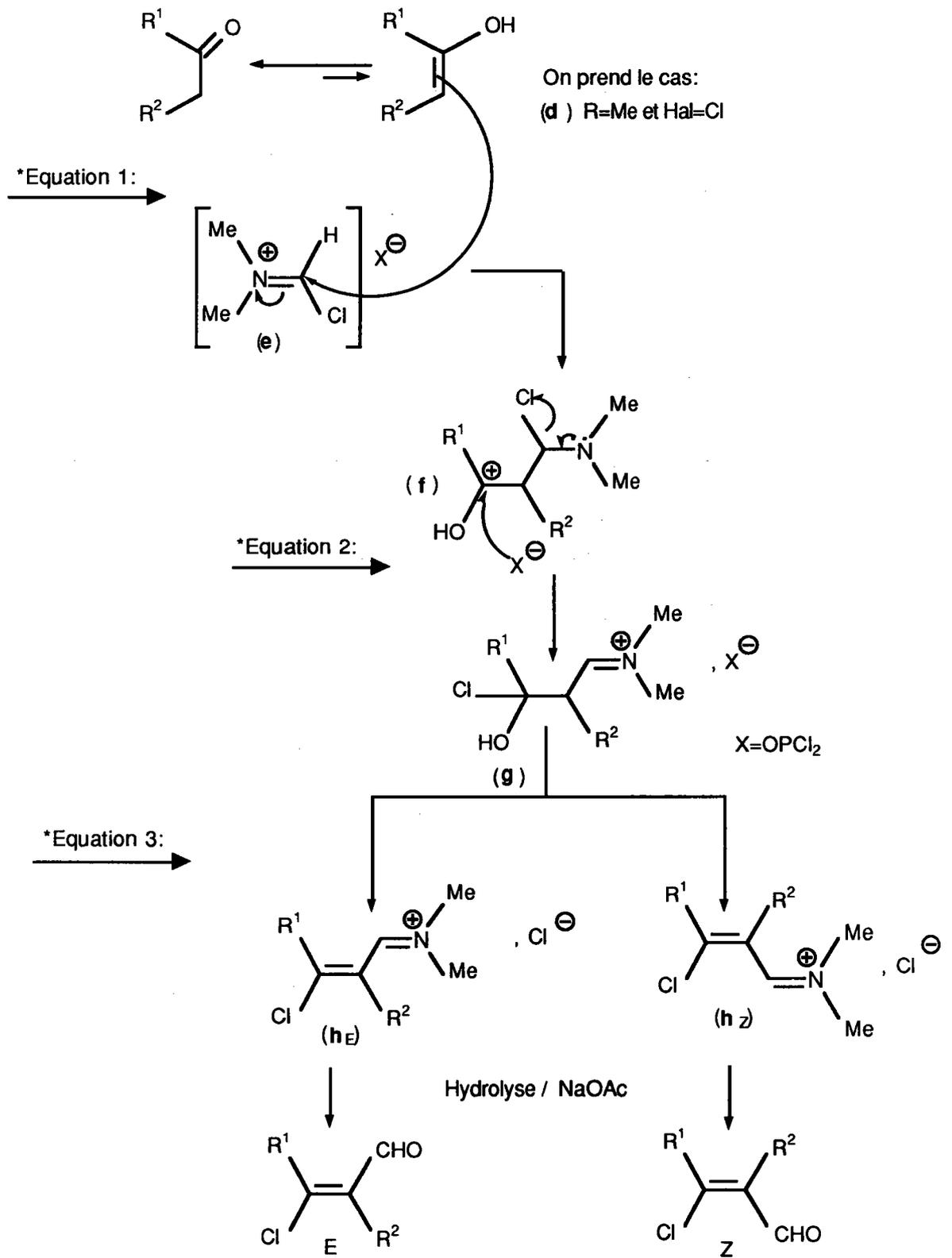


Des études spectroscopiques⁽⁵⁸⁾ ont permis de montrer que suivant la nature de X le réactif existe sous l'une ou l'autre des formes. Ainsi lorsque X=OPCl₂ (cas de POCl₃) c'est la forme (d) qui existe, alors qu'avec X= OSCI (cas de SOCl₂) c'est la forme (c) qui sera la plus stable.

b) Action de réactif de Vilsmeier Haack avec des cétones α -méthyléniques : modification à Arnold de la réaction de Vilsmeier-Haack (58,65,67)

Bien que "la chloroformylation" soit depuis longtemps utilisée, il n'y a pas de conception claire sur le mécanisme et seules des suggestions ont été proposées⁽⁶⁶⁾. Le réactif préparé de manière générale par action d'un chlorure d'acide sur le formamide peut s'écrire ainsi :

Schéma 18 Mécanisme de la " chloroformylation" des cétones α méthyléniques⁽⁵⁸⁾



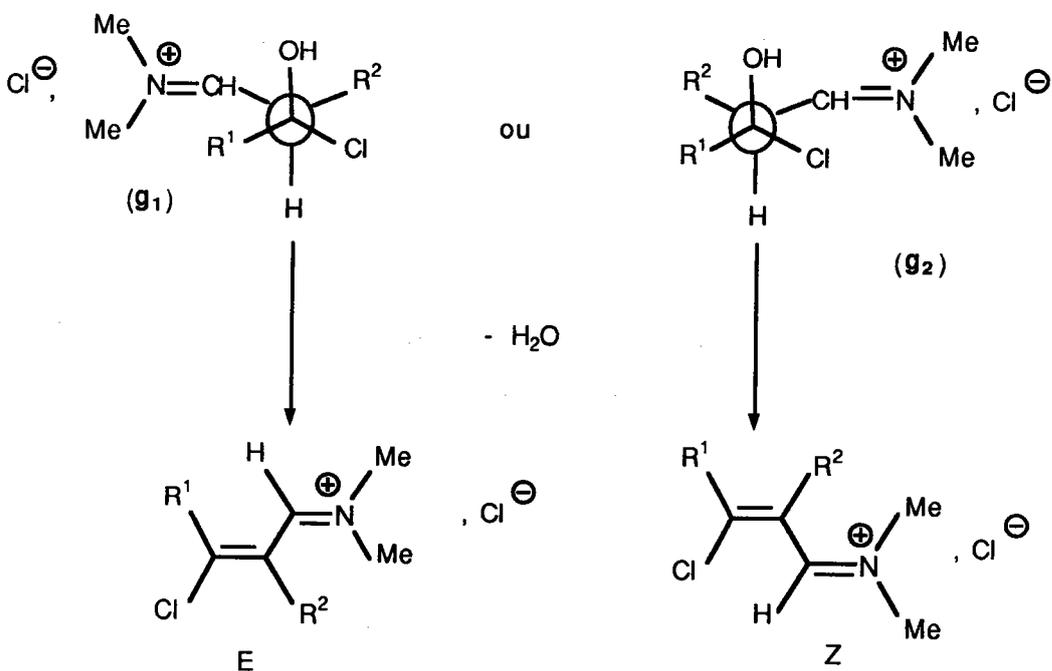
Les différentes étapes envisagées:

◇ Addition du carbocation (**e**) sur la forme énole (équation 1).

◇ Formation de l'intermédiaire (**g**) (équation 2).

◇ Obtention de (**h**) résulte d'une réaction d'élimination aux dépens de l'intermédiaire (**g**) (équation 3).

Ce mécanisme permet de rendre compte de la stéréochimie de la réaction. En effet l'intermédiaire (**g**) écrit en Newman permet d'expliquer l'obtention des formes Z et E pour les dérivés chloroacroléiniques.



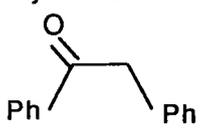
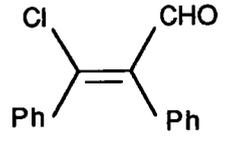
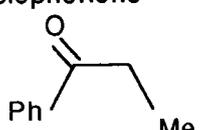
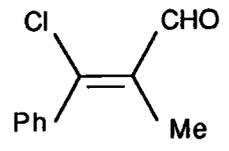
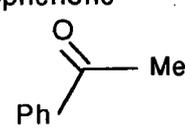
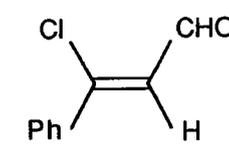
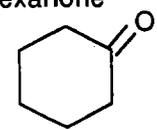
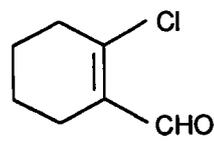
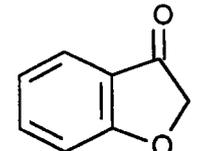
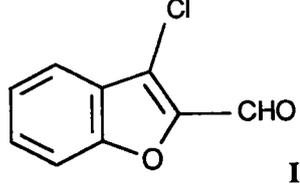
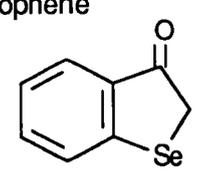
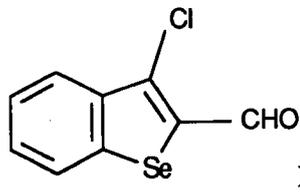
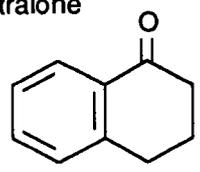
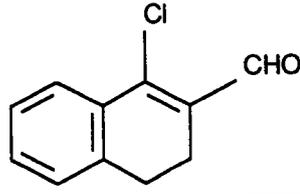
Selon la nature des radicaux R¹ et R² ou la géométrie de la molécule, la trans-élimination se fera préférentiellement aux dépens de l'une ou l'autre des structures (**g₁**) et (**g₂**); on peut trouver l'origine des différences observées selon la cétone de départ dans le pourcentage relatif des isomères E et Z.

Ainsi dans le cas de la désoxybenzoïne (R¹=R²=Ph), l'isomère E prédomine sur l'isomère Z du fait de la présence de deux groupements encombrants qui défavorise totalement le conformère (**g₂**).

Les rendements sont de l'ordre 60-85 %. Les dérivés chloroacroléiniques sont purifiés par distillation ou recristallisation.

Le tableau 2 suivant donne les différents chloroacroleïnes préparés.

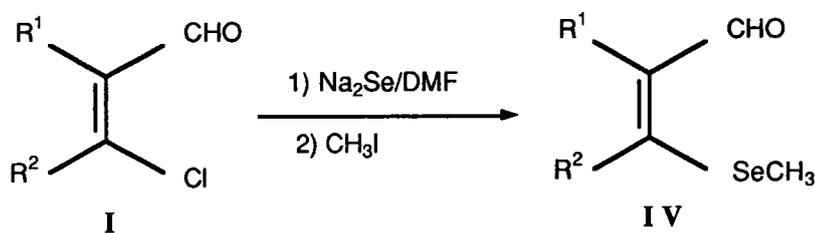
Tableau 2 : β -chloroacroleïnes préparés

Cétones α - méthyliques	β -Chloroacroleïnes correspondants	Rdt
Désoxybenzoïne 	 I ₁	60 %
Propiophénone 	 I ₂	80 %
Acétophénone 	 I ₃	72 %
Cyclohexanone 	 I ₄	65 %
3-Oxo dihydro 2,3 benzo (b) furanne 	 I ₅	74 %
3-Oxo dihydro 2,3 benzo (b) séléno-phène 	 I ₆	85 %
α -Tétralone 	 I ₇	83 %

III-1-2) Synthèse des β sélénioéthers à partir des β chloroacroleïnes

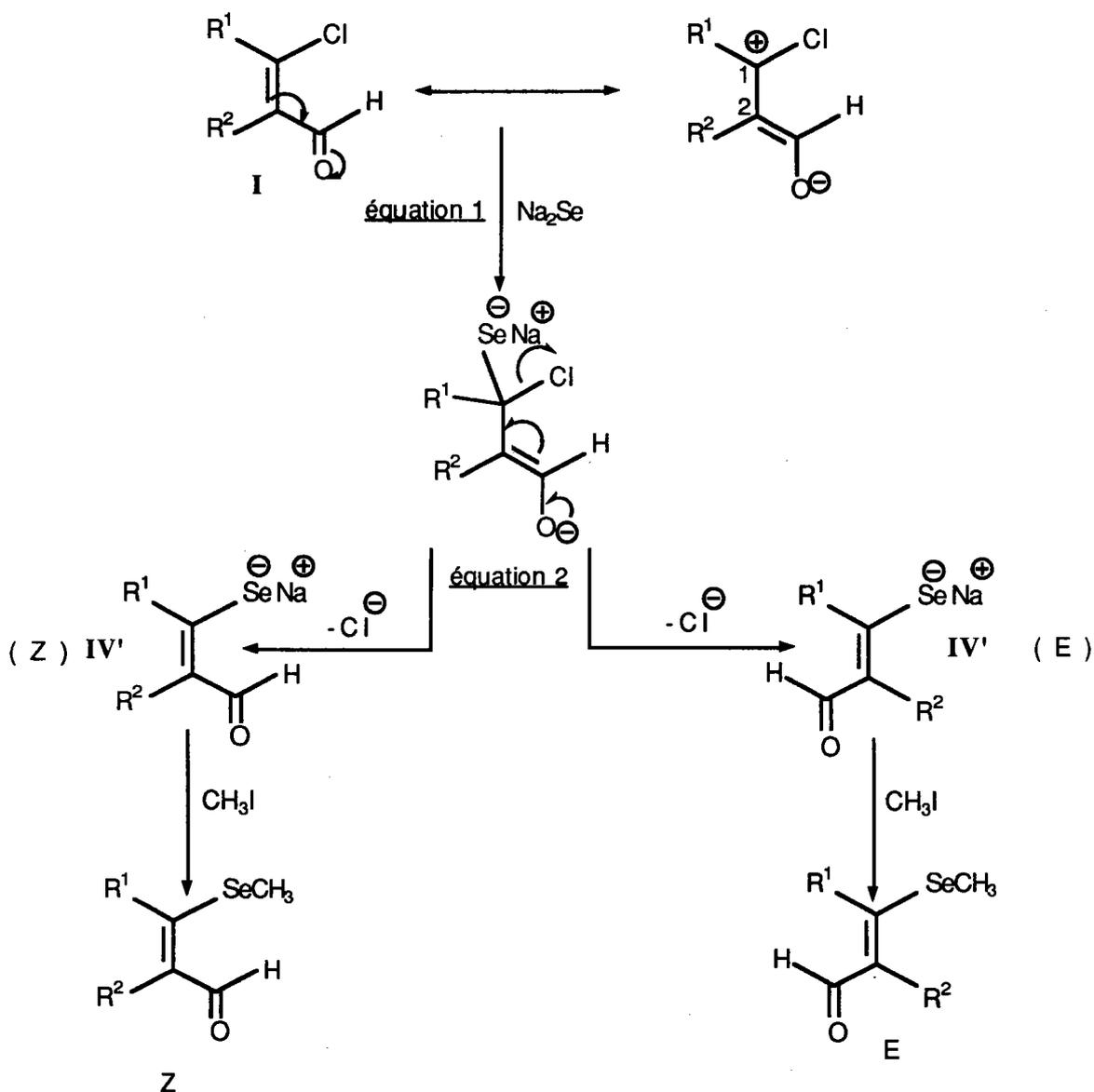
La condensation des β chloroacroleïnes **I** avec le sélénure de sodium Na_2Se , conduit à l'intermédiaire sélénate qui, sans isolement, est condensé avec l'iodure de méthyle CH_3I pour donner le sélénioéther **IV** (schéma 19).

Schéma 19



Le sélénure de sodium est préparé, en faisant réagir le sélénium avec une solution basique de rongalite (formaldéhyde, sulfoxylate de sodium) $\text{NaSO}_2\text{CH}_2\text{OH}$. Suivant les proportions de soude, rongalite et de sélénium, on obtient principalement une solution de Na_2Se ou de Na_2Se_2 .

Schéma 20 : Mécanisme de condensation de β -chloroacroléïne avec Na_2Se et CH_3I : préparation des sélénoéthers



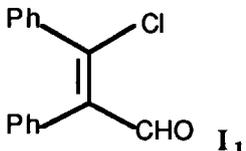
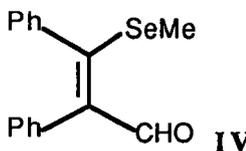
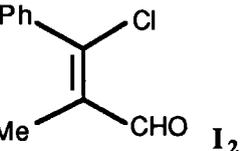
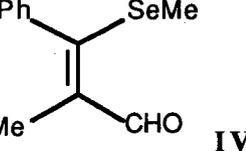
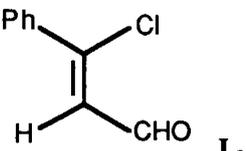
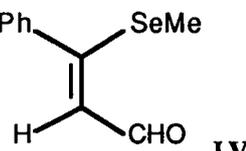
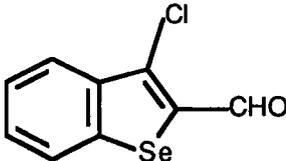
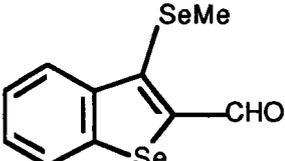
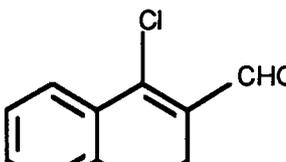
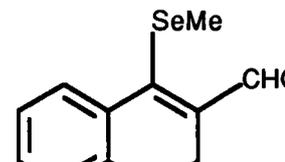
Les sélénoéthers obtenus, sont suffisamment purs pour être utilisés dans la suite des réactions (ces sélénoéthers présentent toutefois une odeur forte). Le rendement global varie entre 60-82 %.

Il est certain que la structure E et Z du dérivé chloroacroléinique de départ, ne joue aucun rôle dans l'obtention des sélénoéthers; ceci résulte du premier stade de la réaction, que l'on peut concevoir comme une addition de type Michael (schéma 20), du séléniure de sodium sur le β chloroacroléïne (équation 1).

A ce stade, que l'on parte de l'isomère E et Z de ce dernier, le passage par le carbocation, introduit la possibilité de libre rotation autour de la liaison C₁-C₂. Par contre, lors du départ de l'anion Cl⁻, il est évident que l'intermédiaire IV' non isolé peut être obtenu sous forme Z ou E (équation 2).

Dans le tableau 3 suivant, sont répertoriés les différents sélénoéthers préparés.

Tableau 3: β Sélénoéthers préparés

β - Chloroacroléines	β- Sélénoéthers correspondants	Rdt
 I ₁	 IV ₁	70 %
 I ₂	 IV ₂	82 %
 I ₃	 IV ₃	65 %
 I ₆	 IV ₆	75 %
 I ₇	 IV ₇	60 %

Pour accéder au système isosélénazolinique, nous sommes conduits à ce stade à oxyder la fonction aldéhyde en acide ou ester sans toutefois toucher le sélénium.

Cette dernière condition nous fait éliminer dans un premier temps les peracides et peroxydes (eau oxygénée) et les réactions à halogène positif (N.B.S.), pour éviter l'oxydation de sélénioéthers méthylés en sélénonones ou sélénoxydes. Les oxydants retenus pour l'étude sont : Ag_2O , MnO_2 , PDC (dichromate de pyridinium), KMnO_4 et $\text{HNO}_3 / \text{NaHSO}_3$.

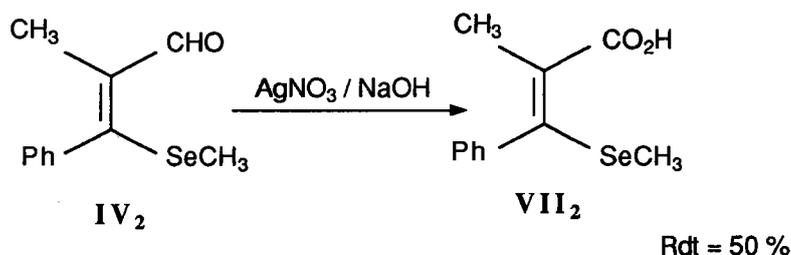
III-2) METHODES D'OXYDATION DES SELENOETHERS

III-2-1) Oxydation par Ag₂O

L'oxydation de la fonction aldéhyde en acide par l'oxyde d'argent (69a-c) généré "in situ" constitue un accès possible à l'acide correspondant sans oxyder le sélénium en sélénone ou sélénoxyde.

L'application de cette méthode au sélénoéther IV₂ (R¹= Me, R²= Ph) a conduit à l'acide correspondant VII₂ avec un rendement d'environ 50 %.

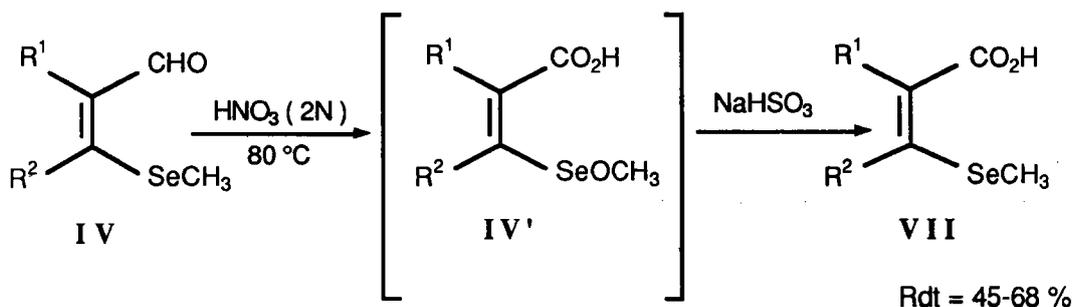
Schéma 21



III-2-2) Oxydation par HNO₃ / NaHSO₃

Après avoir utilisé la méthode d'oxydation avec KMnO₄(71a-c) qui n'a pas donné le produit attendu, nous avons tenté l'oxydation par l'acide nitrique(23,72) . Dans ce cas le sélénoxyde se forme, mais est réduit sans isolement par le bisulfite de sodium NaHSO₃ . On isole alors que l'acide attendu.

Schéma 22

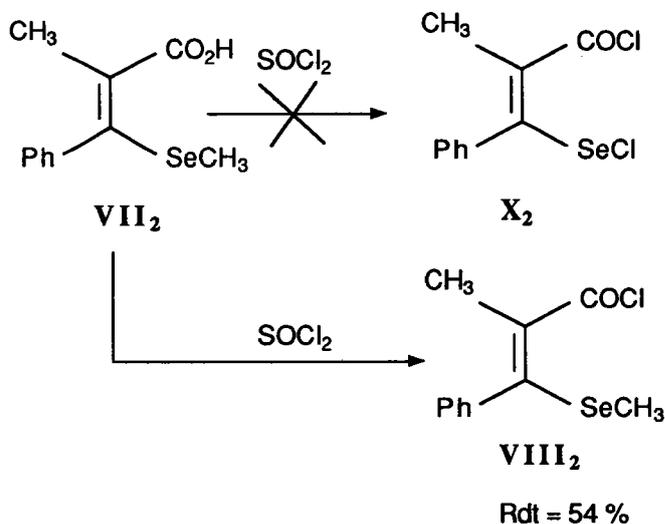


Par deux voies différentes, nous avons ainsi accès à des acides β sélénométhyles acryliques.

III-3) ESSAIS DE SYNTHÈSE DE SYSTÈME ISOSELENAZOLINIQUE

L'étape suivante consiste à transformer les sélénoéthers méthylés en chlorures de sélényles par action de chlorure de thionyle(73a-c). Cette voie n'a pas donné les résultats espérés dans notre cas (schéma 23); les analyses par R.M.N.¹H ont montré que le singulet qui correspond au méthyle de sélénoéther n'a pas disparu, cela est dû au fait que la liaison Se-C n'a pas été rompue par le chlorure de thionyle dans différents solvants (éther anhydre, chloroforme), même en catalysant par quelques gouttes de diméthylformamide(73a-c).

Schéma 23



Puisque cette voie n'a pas donné les résultats espérés, nous avons pensé à résoudre le problème de la rupture de la liaison Se-C, en remplaçant l'iodure de méthyle au moment de la condensation par le chlorure de benzyle pour rendre la liaison Se-C plus fragile, mais sans succès.

Nous avons poursuivi nos essais en tentant d'autres voies, en partant de la même matière première:

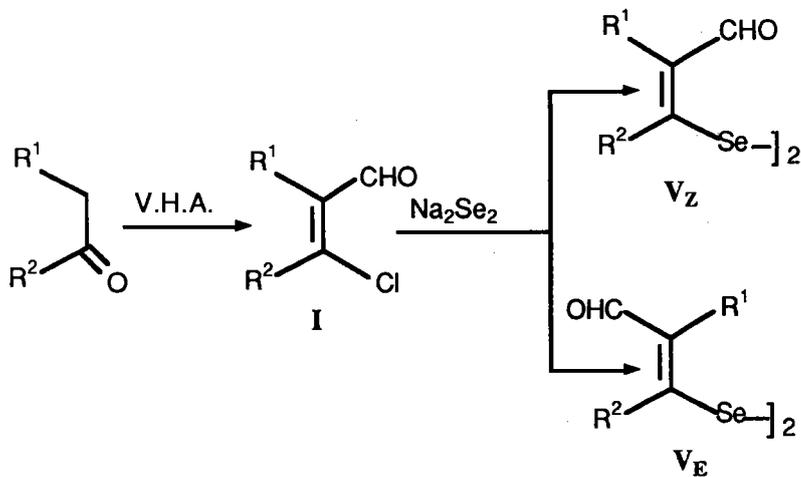
◇ Une voie qui consiste à préparer les diséléniures à partir des β chloroacroleïnes, puis à faire les chlorures de sélényles.

◇ Une autre voie qui consiste à utiliser le chlore gazeux à la place de chlorure de thionyle.

III-4) ESSAIS DE SYNTHÈSE DE SYSTÈME ISOSELENAZOLINIQUE A PARTIR DES DISELENIURES VIA DES β CHLOROACROLEINES

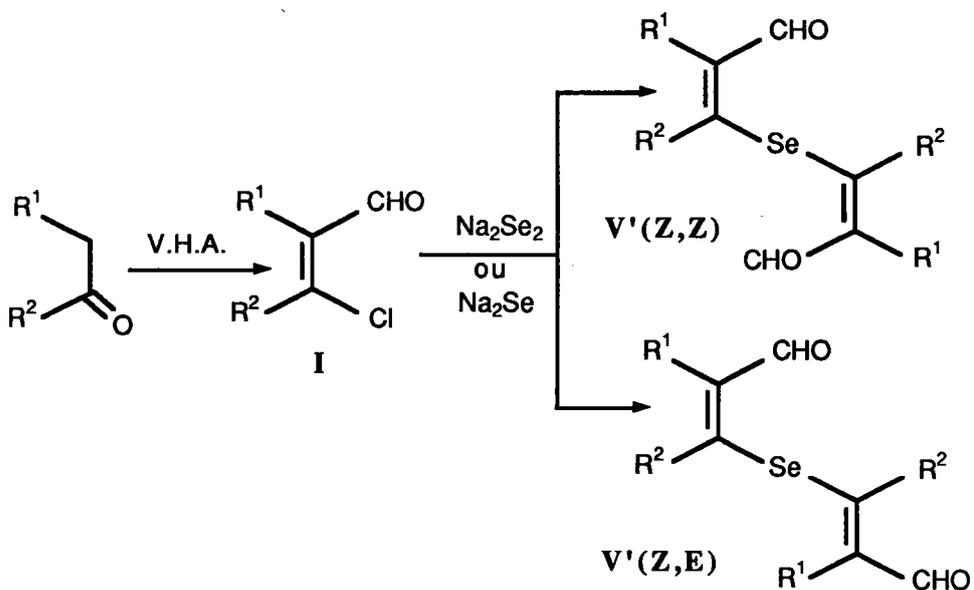
Dans la littérature(23,68), la rupture d'une liaison Se-Se pour faire de Se-Cl est bien connue. Nous avons envisagé la préparation des diséléniures en faisant réagir les β chloroacroleïnes avec Na_2Se_2 (75a-b).

Schéma 24



Pour ce type de produit, la structure ne peut être démontrée que par les analyses élémentaires et la détermination du poids moléculaire; et grâce à ces méthodes d'analyses, on a pu conclure que la condensation de diséléniure de sodium avec les β chloroacroleïnes **I₁**, **I₂** et **I₃** a entraîné la formation non pas des diséléniures attendus, mais en fait des séléniures **V'** (schéma 25).

Schéma 25



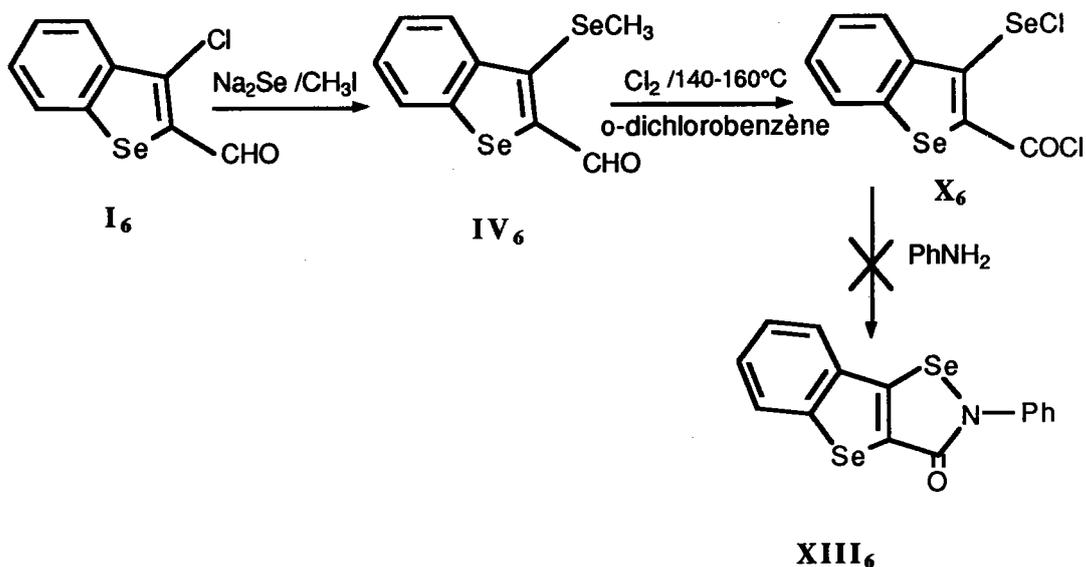
La suite des réactions envisagées n'était plus possible.

III-5) ESSAIS DE SYNTHÈSE DU SYSTÈME

ISOSELENAZOLINIQUE PAR ACTION DE CHLORE SUR LES SELENOETHERS

Avec cette voie, la rupture de la liaison $Se-C$ se fait aisément. La réaction de chlore gazeux sur le sélénioéther nous a permis d'éliminer une étape, en effet le chlore gazeux(76a-d) (la préparation de chlore gazeux sera mentionnée dans la partie expérimentale p.56) nous a permis de rompre la liaison $Se-C$ et aussi transformer l'aldéhyde directement en chlorure d'acide(76b). Malheureusement, la cyclisation sous l'action de l'aniline n'a pas donné le produit espéré. Cette voie a été tentée pour le composé IV_6 pour éviter de rencontrer l'obstacle d'isomérisation (schéma 26).

Schéma 26



Dans la littérature, l'excès de chlore gazeux peut provoquer la formation de dérivés de sélényles trichlorés(23,81a-b,82).



R = Alkyls, aryls

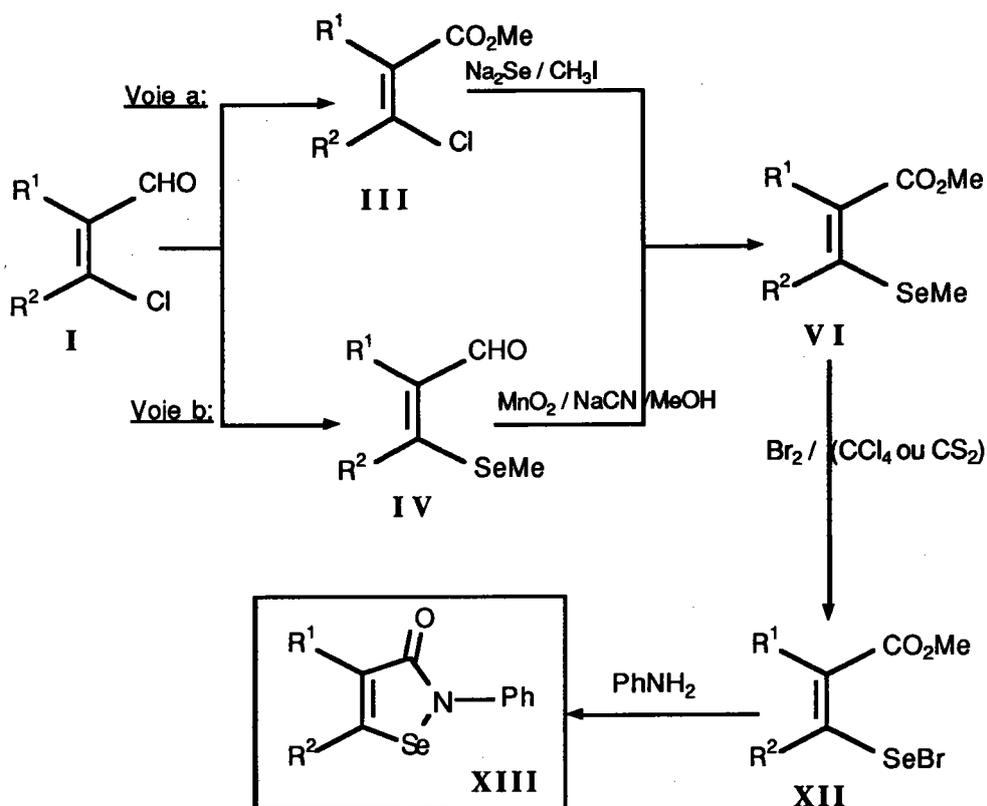
**III-6) ESSAIS DE SYNTHÈSE DU SYSTEME
ISOSELENAZOLINIQUE A PARTIR DES
SELENOMETHYL ACRYLATES**

Pour aboutir aux β sélénométhyl acrylates, nous avons proposé deux voies de synthèse:

◊ A partir de la condensation des β chloroacrylates de méthyle avec $\text{Na}_2\text{Se} / \text{CH}_3\text{I}$.

◊ A partir de l'oxydation des sélénioéthers par la méthode de Corey et al.(70).

Schéma 27



II-6-1) Synthèse des β chloroacrylates à partir des β chloroacroleïnes

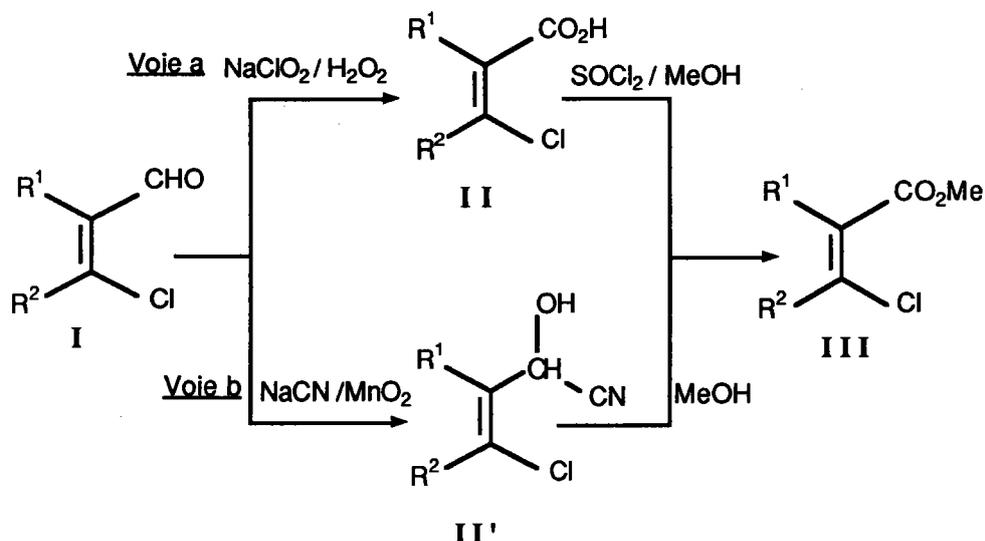
Les β chloroacrylates sont préparés par oxydation des β chloroacroleïnes correspondants.

Deux méthodes sont proposées par le passage des β chloroacroleïnes aux β chloroacrylates (78b).

1ère méthode (voie a) : Oxydation en acide suivie d'estérification.

2ème méthode (voie b) : Oxydation des cyanhydrines intermédiaires en milieu alcoolique.

Schéma 28



Voie a:

Cette méthode consiste à oxyder des β chloroacroleïnes I en acides II par utilisation comme agent d'oxydation le chlorite de sodium(78a-b) en présence de H₂O₂. L'application de la méthode nous a donné de rendements variant de 53-85 %.

Les acides sont transformés en leur esters méthyliques, soit par l'intermédiaire des chlorures d'acides, soit par réaction avec le diazométhane.

Voie b:

Cette méthode de préparation en une seule étape des acrylates d'alkyles à partir des β chloroacroleïnes correspondants est due à Corey and coll.(70).

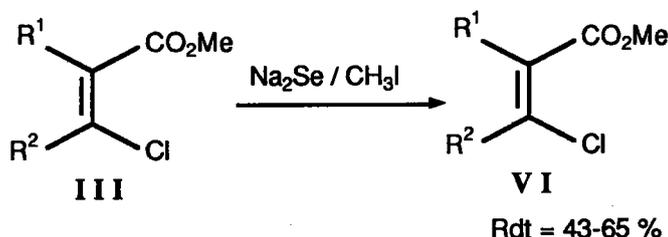
Elle consiste à préparer en une seule étape des esters à partir des aldéhydes correspondants. L'aldéhyde est tout d'abord transformé en cyanhydrine, puis celle est oxydée en α-cétonitrile par le dioxyde de manganèse "actif"(71a-c); et la réaction se déroulant en milieu alcoolique, on obtient l'ester par addition du solvant sur l'α-cétonitrile et élimination d'acide cyanhydrique.

Les résultats spectroscopiques sont cités dans le tableau 3 (partie exper.)

III-6-2) Condensation des β chloroacrylates avec $\text{Na}_2\text{Se} / \text{CH}_3\text{I}$

Cette étape consiste en une substitution de l'atome de chlore vinylique par le chalcogène, très certainement par un mécanisme d'addition-élimination. Le mécanisme (schéma 30) que nous avons détaillé pour les β chloroacroleïnes condensés avec $\text{Na}_2\text{Se} / \text{CH}_3\text{I}$ reste valable pour les β chloroacrylates. Les résultats spectroscopiques seront cités dans le tableau 9 et 10 (partie exp.).

Schéma 29

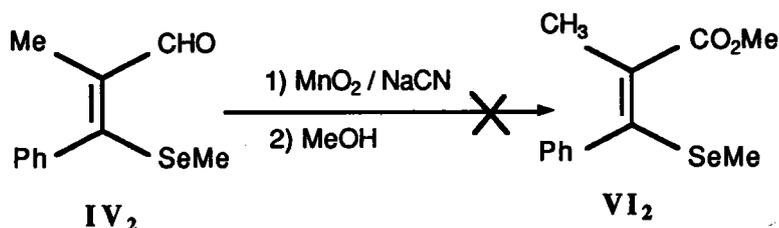


III-6-3) Préparation des sélénométhyl acrylates à partir des séléoéthers

Cette voie consiste à transformer les β séléoéthers acroleïnes en β séléoéthers acrylates correspondants, en oxydant la fonction aldéhyde directement en ester par la méthode de Corey que nous avons déjà décrite .

L'application de cette méthode sur les séléoéthers méthylés et en particulier pour le composé IV_2 ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$) , n' a pas donné l'oxydation attendue.

Schéma 30

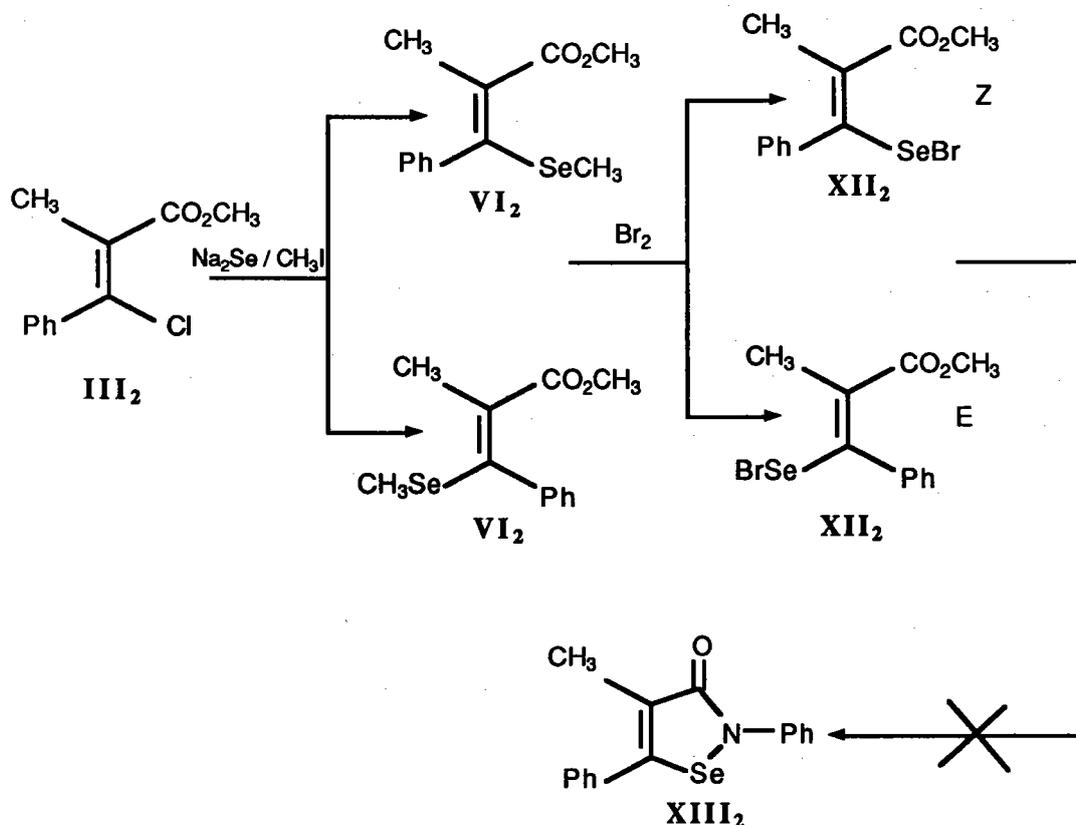


III-6-4) Essais de synthèse du système isosélénazolinique à partir de sélénométhyl acrylates

Les sélénométhyleacrylates préparés en (III-6-2), sont traités par le brome(80a-b-c); la rupture de la liaison Se_C était plus aisée en présence de brome qu'en présence de chlorure de thionyle pour des raisons inconnues. En effet, nous avons bien obtenu le dérivé de bromure de sélényle que nous avons isolé, mais la suite de la cyclisation a échoué, cette méthode a été tentée que pour le composé **III₂**.

Nous pensons toujours que l'échec est dû à l'isomère E qui prédomine; mais nous n'avons pas vérifié cette hypothèse, en utilisant un autre composé où le problème d'isomérisation ne se poserait pas.

Schéma 31



Malgré toutes ces difficultés d'accès au système isosélenazolinique, nous avons gardé l'espoir, en tentant d'autres méthodes de synthèse.

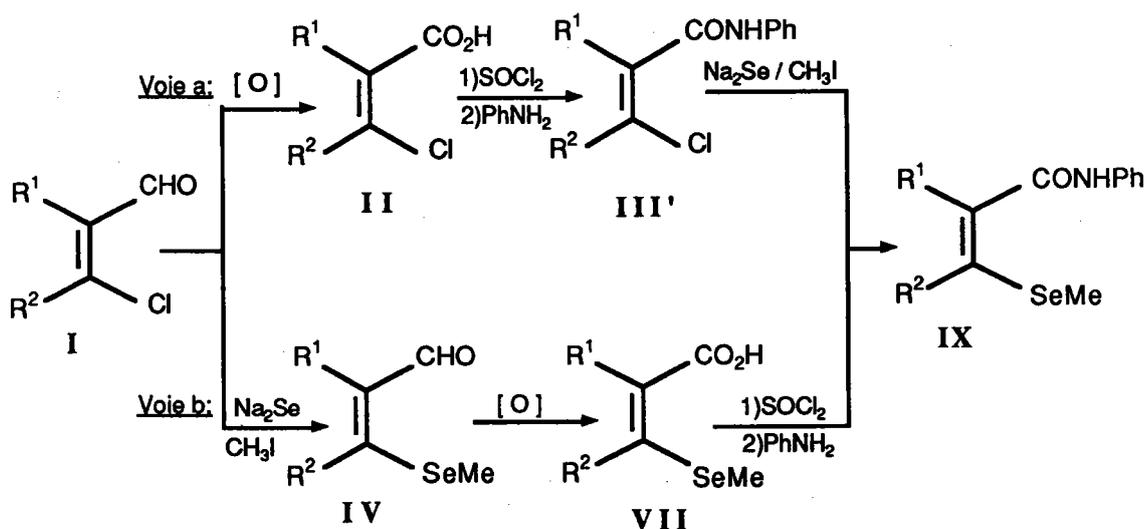
Nous avons essayé l'application de la méthode citée dans la partie bibliographique (voie 3, p.8). Cette méthode consiste à préparer le système isosélenazolinique à partir des β -sélénométhyl acrylamides, a été décrite(14) pour les systèmes aromatiques.

En essayant de condenser l'amide qui est préparée à partir des β chloroacroleïnes avec Na_2Se , ou de préparer le β -sélénométhyl acrylamide à partir de chlorure d'acide .

IV) SYNTHÈSE DU SYSTEME ISOSELENAZOLINIQUE A PARTIR DES β SELENOMETHYL ACRYLAMIDES

Nous avons envisagé deux voies synthétiques pour aboutir au β sélénométhyl acrylamide IX via les acides β méthylsélén oacryliques. Ces voies seront schématisées de la manière suivante (schéma 32).

Schéma 32



IV-1) PREPARATION DES β -SELENOMETHYL ACRYLAMIDES

Nous avons deux possibilités pour préparer ces composés.

Voie a : Synthétiser le dérivé β -sélénométhyl à partir de β chloro-acrylamides

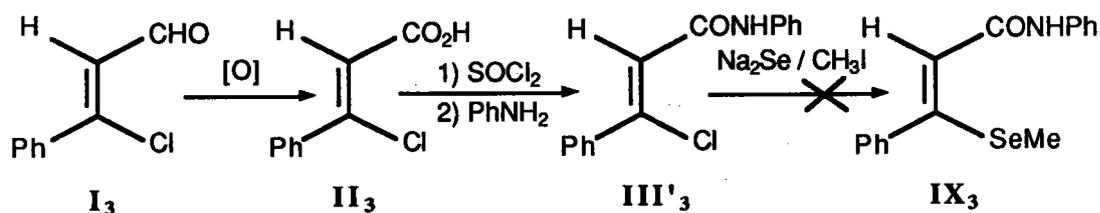
Voie b : Préparer le β sélénométhyl-acrylamide au départ de sélénométhyl-acroléine .

◇ *Remarque* : Nous nous sommes limités au β chloroacroleïne I_3 pour tenter les deux voies a et b.

Voie a : Dans cette approche, l'acide β chloroacrylique est préparé, comme décrit auparavant (p.34) à partir des β chloroacroleïnes. L'acide est ensuite transformé en amide via le chlorure d'acide. L'introduction de groupement sélénométhyle est tenté par réaction de l'acrylamide avec Na_2Se et l'iodure de méthyle.

Cette dernière étape n'a pas conduit au produit escompté. Ceci montre que la substitution du chlore dans ces systèmes est fortement influencé par la nature de groupement attracteur.

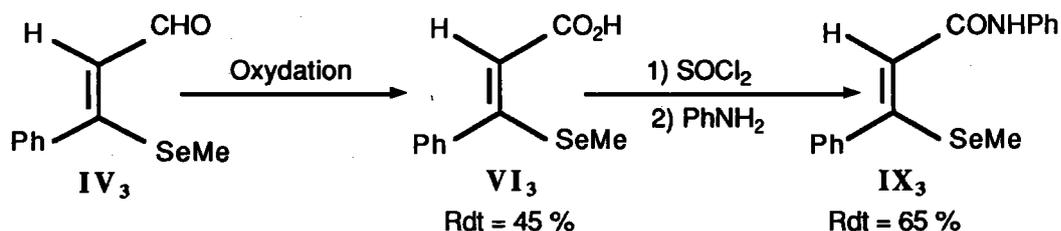
Schéma 33



Voie b : La seconde possibilité est la préparation du β sélénométhyl-acroleïne, suivie de la transformation de l'aldéhyde en acide puis en amide via le chlorure d'acide.

Dans ce cas, la synthèse de β sélénométhyl acrylamide devient possible et nous pouvons poursuivre vers la synthèse du système isosélénazolinique.

Schéma 34



IV-2) CYCLISATION DES SELENOMETHYL ACRYLAMIDES IX EN ISOSELENAZOLONES XIII

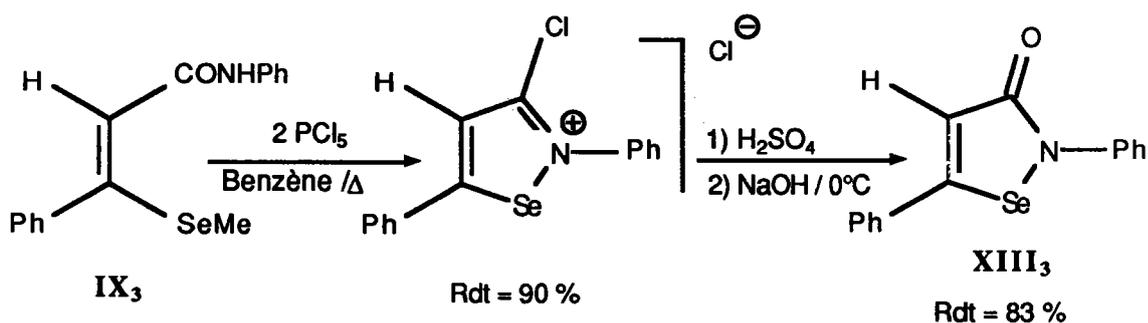
A partir des acrylamides, la cyclisation en isosélénazolones a été réalisée par action:

1) du PCl_5 en milieu benzénique à reflux conduisant au chlorure de N-Phényl isosélénazolium

2) par hydrolyse du sel d'isosélénazolium conduisant à l'isosélénazolone XIII.

Le schéma 35 résume les étapes suivies

Schéma 35



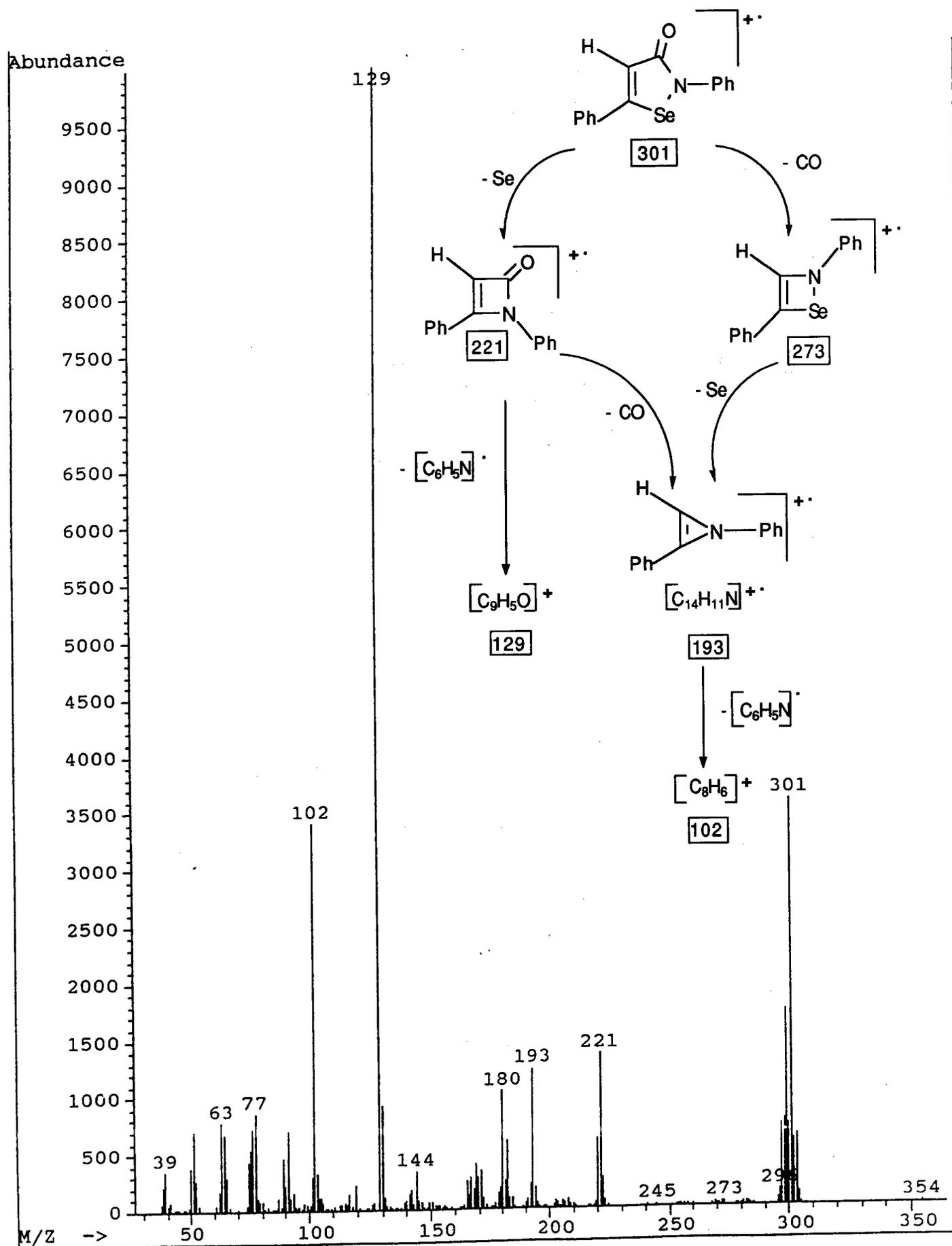
Finalement, nous avons pu obtenir le dérivé isosélénazolinique correspondant avec un rendement global de 20 % par rapport au séléoéther VII.

Ce type de composé présente en spectrométrie de masse un pic moléculaire correspondant à la valeur attendue avec une répartition isotopique correcte.

Le spectre de masse est présenté au schéma 36. Une proposition de fragmentation pour l'analyse au spectre de masse est également donnée sur le schéma 36 .

partir de l'ion moléculaire M^{+} , deux chemins de fragmentations sont possibles et observables : perte du radical (CO) puis du sélénium ou l'inverse. Dans les deux cas, on arrive à l'ion $[C_{14}H_{11}N]^{+}$ à $m/z = 193$. L'analyse par R.M.N. 1H , nous confirme aussi la structure proposée.

Schéma 36 : Le spectre de masse en impact électronique et les fragmentations proposées de composé XIV3



V) **CONCLUSION**

Le propos de cette partie de travail était de *synthétiser des dérivés isosélénazoliniques non benzocondensés*. Ceci a été réalisé sur un exemple et certainement généralisable. Nous avons pu atteindre ce but après un grand nombre d'essais divers.

Cette démarche constitue une extension des travaux réalisés au laboratoire et concernant la synthèse des hétérocycles pentagonaux à partir des α -chloroacroleïnes.

PARTIE
EXPERIMENTALE

GENERALITES

1) - METHODE DE SYNTHESE

Les modes opératoires classiques utilisés au cours de ce travail ne sont décrits avec précision, que dans la mesure où nous y apportons des modifications.

2) - TEMPERATURE D'EBULLITION ET DE FUSION

Les températures d'ébullition ne sont pas corrigées. Les points de fusion instantanés sont déterminés par projection sur un banc chauffant KOFFLER.

Pour certains points de fusion, il a été nécessaire d'utiliser une platine chauffante de KOFFLER sous binoculaire.

3) - ANALYSES CENTESIMALES

Les analyses élémentaires ont été effectuées au laboratoire (LCO) sur l'appareil CHN de CARLO - ERBA.

4) - SPECTRES DE MASSE

Ils sont réalisés au LCO sur un appareil HEWLETT-PACKARD 5971 A (tension de l'ionisation 70 eV).

5) - SPECTRES IR

Les spectres IR des produits ont été enregistrés sur un spectromètre PERKIN-ELMER 881, sous forme de pastilles de KBr ou de solutions dans CCl₄ ou CS₂.

6) - SPECTRES RMN 1H

Les spectres RMN 1H ont été enregistrés sur un spectromètre JEOL JNM - PMX fonctionnant à 60 MHz (LCO). Les solvants utilisés sont le tétrachlorure de carbone et le chloroforme deutéré, le tétraméthyle silane (TMS) étant utilisé comme référence interne.

Dans le cas de produits peu solubles, on ajoute au solvant quelques gouttes de diméthylsulfoxyde deutéré. Les déplacements chimiques sont données en ppm.

Les abréviations utilisées pour caractériser les signaux sont :

s: singulet , **d**: doublet , **t** : triplet , **q**: quadruplet , **m**: multiplet , **Har** : protons aromatiques.

Les abréviations utilisées pour caractériser les radicaux sont :

Et : Ethyle, **Me** : Méthyle , **Ph** : Phényle

1) SYNTHESE DES β CHLOROACROLEINES I / REACTION DE VILSMEIER-HAACK-ARNOLD

A 11 ml d'oxychlorure de phosphore agités et refroidis (0 - 5° C), on ajoute goutte à goutte 11 ml de diméthylformamide . Après addition, on laisse sous agitation encore 15 mn.

La cétone (0,1 mole) dissoute dans un minimum de DMF est alors additionnée goutte à goutte à température ambiante. Après l'addition, l'ensemble est chauffé à 60°C pendant 3 heures. Le mélange obtenu est de couleur brun foncé. Ensuite, le mélange est versé sur de l'eau glacée tout en agitant, et est neutralisé par de l'acétate de sodium jusqu'à pH = 4.

Suivant leur état (liquide ou solide) les dérivés sont extraits puis purifiés par distillation ou filtrés puis recristallisés .

Les résultats sont donnés dans le tableau 1 et 1(suite) .

Tableau 1: Caractéristiques des β chloroacroleïnes I préparés

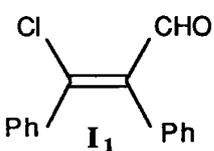
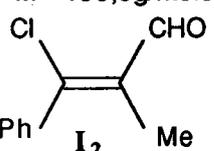
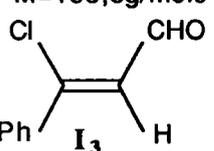
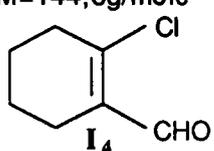
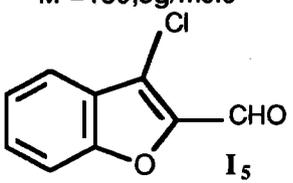
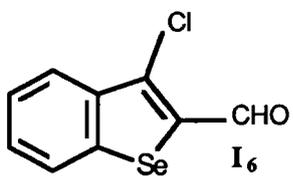
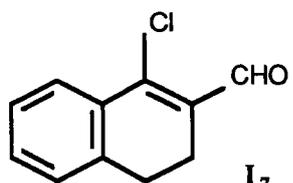
Formule brute Masse moléculaire	Aspect	Rdt	PF°C /Eb °C	R. M. N. ¹ H (CDCl ₃)
C ₁₅ H ₁₁ OCl M =242,7g/mole  I ₁	Cristaux jaunes claires	60 %	140 °C MeOH	m (7,1-7,9ppm)12Har s (9,6ppm)1H
C ₁₀ H ₉ OCl M =180,5g/mole  I ₂	Huile jaune	80 %	120°C 11 mmHg	s (2ppm)3H m (7,2-7,5ppm) 6Har s (9,5ppm)1H
C ₉ H ₇ OCl M=166,6g/mole  I ₃	Huile jaune	72 %	110°C 10 mmHg	d (6,6ppm)1H m (7,2-7,8ppm) 5Har d (10,2ppm)1H
C ₇ H ₉ OCl M=144,6g/mole  I ₄	Huile incolore	65 %	85-90°C 10 mmHg	m (1,5-2ppm)4H m (2-2,8ppm)4H s (10,2ppm)1H

Tableau 1(suite) Caractéristiques des β chloroacroléïnes I préparés

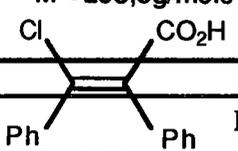
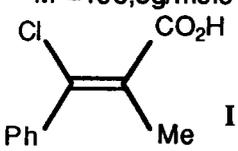
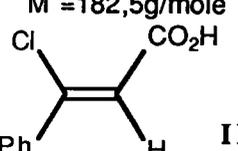
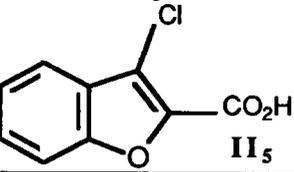
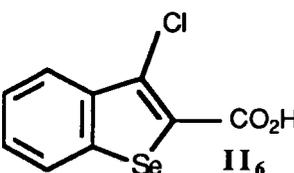
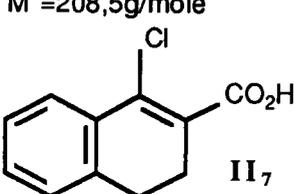
Formule brute Masse moléculaire	Aspect	Rdt	PF°C/ Eb°C	R.M.N. $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$
$\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_2\text{Cl}$ $M = 180,5\text{g/mole}$  I_5	Cristaux jaunes	74 %	75 °C MeOH	m (7,2-7,8ppm)4Har s (10ppm)1H
$\text{C}_9\text{H}_5\text{OSeCl}$ $M = 243,5\text{g/mole}$  I_6	Cristaux grenat	85 %	80 °C e-ep	m (7,2-8,2ppm)4Har s (10,2ppm)1H
$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{OCl}$ $M = 192,65\text{g/mole}$  I_7	Cristaux jaunes	83 %	38 °C e	m (2-5,3ppm)4H m (7,2-8ppm)4Har s (10,4ppm)1H

2) OXYDATION DES β CHLOROACROLEINES I EN ACIDES II

Le dérivé chloroacroléïne (0,5 mole) est dissous dans 300 ml d'acétonitrile (on utilisera un mélange d'éthanol et d'acétonitrile pour certains dérivés); puis on ajoute 17 g de monophosphate de sodium (NaH_2PO_4) dans 100 ml d'eau et 60 ml d'eau oxygénée. La solution obtenue est refroidie à 10 °C puis on ajoute goutte à goutte pendant 1 à 2 heures toujours à 10°C , une solution de 80 g de chlorite de sodium monohydraté dans environ 450 ml d'eau. La réaction démarre au bout d'un certain temps avec dégagement d'oxygène.

Après addition on laisse encore sous agitation pendant 1 à 5 heures (jusqu'à la fin du dégagement d'oxygène) puis on rajoute environ 5 g de sulfite de sodium (Na_2SO_3) pour détruire le chlorite et l'eau oxygénée restants. La solution est acidifiée par HCl à 10 % pour faire précipiter l'acide (il se peut que celui-ci précipite en partie durant la réaction)

Tableau 2: Caractéristiques des acides II préparés

Formule brute Masse moléculaire	Aspect	Rdt	PF°C /Eb°C	R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)
$C_{15}H_{11}O_2Cl$ $M = 258,5g/mole$  II ₁	Cristaux jaunes	80 %	167 °C MeOH	m (7,2-7,7ppm)12Har s (10,3ppm)1H
$C_{10}H_9O_2Cl$ $M = 196,5g/mole$  II ₂	Cristaux blancs	74 %	124°C MeOH	m (7,2-7,4ppm)5Har s (2,2ppm)3H s (10,6ppm)1H
$C_9H_7O_2Cl$ $M = 182,5g/mole$  II ₃	Cristaux blancs	89 %	132 °C EtOH	s (6,8ppm)1H m (7,4-8ppm)5Har s (10,8ppm)1H
$C_9H_5O_3Cl$ $M = 196,5g/mole$  II ₅	Cristaux jaunes	75 %	184 °C EtOH	m (7,1-7,8ppm)4Har s (10,0ppm)1H
$C_9H_5O_2SeCl$ $M = 259,5g/mole$  II ₆	Cristaux grenat- clair	65 %	190°C MeOH	m (7,3-8,2ppm)4Har s (10,3ppm)1H
$C_{11}H_9O_2Cl$ $M = 208,5g/mole$  II ₇	Cristaux jaunes	82 %	134 °C MeOH	m (2,5-2,9ppm)4H m (7,2-8ppm)4Har s (11,2ppm)1H

3) PREPARATION DES β CHLOROACRYLATES DE METHYLE III

3-a) Par l'intermédiaire des chlorures d'acides

On porte à reflux pendant 1 à 2 heures une solution de l'acide dans l'éther avec du chlorure de thionyle (10% en excès), puis on évapore l'éther sous vide, on laissera encore pendant 15 mn sous vide à 50°C pour éliminer le chlorure de thionyle en excès. Le chlorure d'acide obtenu est directement repris par le méthanol, ensuite on chauffe à reflux pendant 0,5 à 1 heure. Le méthanol est évaporé sous vide, le résidu est repris par l'éther puis la phase organique est lavée à l'hydrogénocarbonate de sodium à 10 %, à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis après filtration on évapore l'éther sous vide. (Tableau 3)

4) OXYDATION DES CHLOROACROLEINES I EN CHLOROACRYLATES DE METHYLE III

4-a) Préparation du dichromate de pyridinium (PDC) (12)

A une solution de 1 mole de CrO_3 (100 g) (trioxyde de chrome) dans 100 ml d'eau, on ajoute une mole de pyridine (79 g) goutte à goutte en gardant la température inférieure à 30°C .

Cette solution est diluée dans 400 ml d'acétone et refroidie à -20°C. après 3 heures, des cristaux orange précipitent; on filtre, lave à l'acétone , et on sèche sous vide.

4-b) Préparation des β chloroacrylates (13)

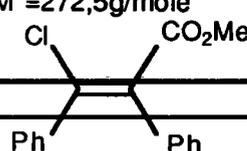
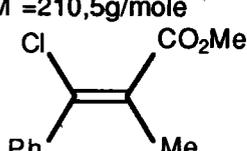
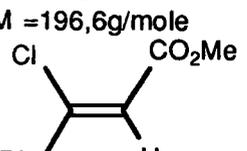
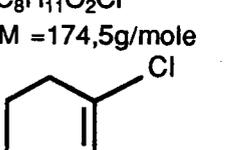
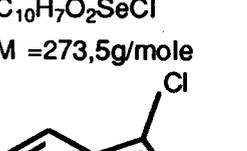
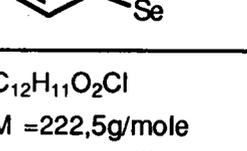
Le chloroacroléine (0,1 mole) est mélangé avec le méthanol (24 ml) et du DMF sec à une température ambiante. On ajoute 0,6 mole de dichromate de pyridinium, le mélange reste sous agitation pendant 20 heures. On filtre sur célite; la phase aqueuse est extraite à l'éther et on sèche sur le sulfate de sodium, on évapore le solvant. Les esters obtenus sont purifiés soit par distillation ou recristallisation.

5) OXYDATION PAR MnO_2 EN PRESENCE DE NaCN

5-a) préparation du dioxyde de manganèse actif

On chauffe à environ 80 °C une solution de 190 g de permanganate de potassium dans 1,2 litres d'eau , puis on ajoute sous agitation simultanément 230 ml d'une solution de NaOH à 40 % et une solution de 167 g de sulfate de manganèse monohydraté dans 300 ml d'eau, ceci durant une heure. On laisse sous agitation et à la même température pendant encore une heure. L'oxyde obtenu est filtré, puis on lave abondamment à l'eau chaude jusqu'à ce que les eaux de lavage soient incolores. Le dioxyde est séché à l'étuve à 100 -120 °C.

Tableau 3: Caractéristiques des chloroacrylates III préparés

Formule brute Masse moléculaire	Aspect	Rdt	PF°C /Eb°C	R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)
$C_{16}H_{13}O_2Cl$ $M = 272,5g/mole$  III₁	Cristaux jaunes	65 %	76 °C MeOH	s (3,5ppm)3H m (7,2-7,7ppm)10Har
$C_{11}H_{11}O_2Cl$ $M = 210,5g/mole$  III₂	Huile jaune	60 %	166°C 25 mmHg	s (2,4ppm)3H s (4,0ppm)3H m (7,5 - 8ppm)5Har
$C_{10}H_9O_2Cl$ $M = 196,6g/mole$  III₃	Huile jaune	85 %	146 °C 10 mmHg	s (3,75ppm)3H s (6,7ppm)1H m (7,3-7,8ppm)5Har
$C_8H_{11}O_2Cl$ $M = 174,5g/mole$  III₄	Huile jaune	79 %	110 °C 10 mmHg	m (1,2 - 2ppm)4H m (2,3 - 2,8ppm)4H s (3,55ppm)3H
$C_{10}H_7O_2SeCl$ $M = 273,5g/mole$  III₆	Cristaux orange	53 %	76 °C EtOH	s (3,5ppm)3H m (7,5 - 8,2ppm)4Har
$C_{12}H_{11}O_2Cl$ $M = 222,5g/mole$  III₇	Huile jaune	80 %	160 °C 3 mmHg	m (2,7ppm)4H s (3,8ppm)3H m (7,1-7,9ppm)4Har

5-b) Oxydation par MnO₂ en présence de NaCN

A 0,015 mole du dérivé chloroacroléinique dissous dans environ 150 ml de méthanol, on ajoute 1g de cyanure de sodium, 0,36 g d'acide acétique, 2 ml d'eau distillée et 25 g de dioxyde de manganèse. L'ensemble est mis sous agitation pendant une nuit à température ambiante. Le dioxyde de manganèse en excès est filtré, lavé au méthanol, la phase organique est récupérée. On évapore sous vide le méthanol et on reprend par l'éther, on lave à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous vide.

6) PREPARATION DES SELENOETHERS IV

6-a) Préparation du sélénure de sodium (0,01 mole) Na₂Se

On dissout 2,25g de soude et 2,85g de rongalite (formaldéhyde, sulfoxylate de sodium) dans 100 ml d'eau puis on ajoute en une seule fois 0,8 g de sélénium noir tout en agitant. Un précipité blanc apparaît. On laisse encore agiter jusqu'au retour à la température ambiante puis on refroidit (bain de glace) pour achever la précipitation. On filtre le sel sur verre fritté et sous atmosphère inerte, on lave avec un minimum d'eau froide et enfin avec un peu d'alcool. Le sélénure de sodium, essoré au maximum, est rapidement transféré dans le solvant (DMF) pour la réaction suivante.

6-b) Condensation des β chloroacroléines avec Na₂Se

Le sélénure de sodium Na₂Se (0,1 mole) est mis en suspension dans 100 ml de DMF et l'ensemble est porté à environ 40-50°C. Le dérivé chloroacroléinique, dissous dans le minimum de DMF, est alors ajouté goutte à goutte (le chauffage n'est pas poursuivi pendant l'addition).

Après addition on laisse agiter pendant une heure environ. Au bout de ce temps on ajoute 0,1 mole de l'iodure de méthyle dissout dans le minimum de DMF, puis on laisse agiter pendant une heure. après on verse le mélange dans l'eau, on extrait à l'éther, on sèche et on évapore le solvant. (Tableau 4 et 5)

Tableau 4: Caractéristiques des sélénioéthers IV préparés

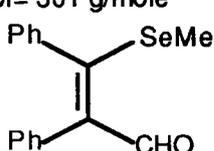
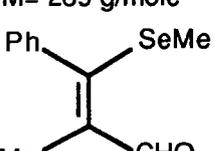
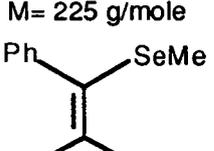
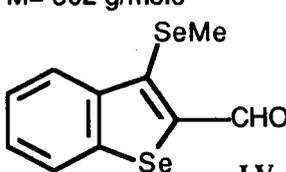
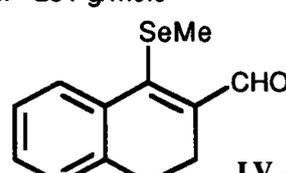
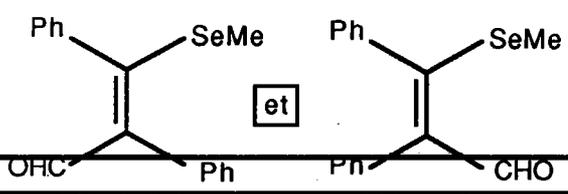
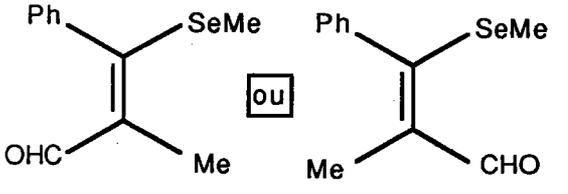
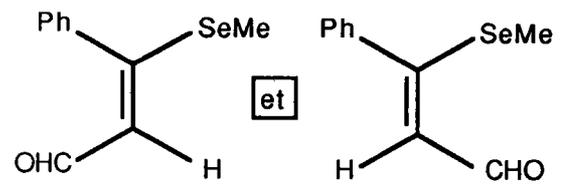
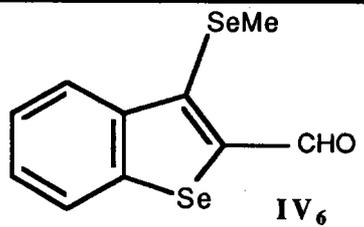
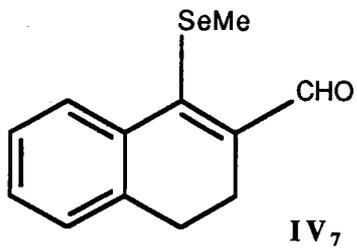
Sélénioéthers préparés	Aspect	PF° C / Eb°C	Rdt	Analyse élémentaire		
					C %	H %
$C_{16}H_{14}SeO$ M= 301 g/mole  IV ₁	Cristaux jaunes claires	95 °C MeOH	70 %	Th 63,79	4,65	
$C_{11}H_{12}SeO$ M= 239 g/mole  IV ₂	Cristaux jaunes claires	45 °C MeOH	82 %	Th 55,23	5,02	
$C_{10}H_{10}SeO$ M= 225 g/mole  IV ₃	Huile jaune	153 °C 2 mmHg	65 %	Th 53,33	4,44	
$C_{10}H_8Se_2O$ M= 302 g/mole  IV ₆	Cristaux grenat	92 °C MeOH	75 %	Th 39,73	2,64	
$C_{12}H_{12}SeO$ M= 251 g/mole  IV ₇	Cristaux jaunes	95 °C EtOH	60 %	Th 57,37	4,78	
				Tr 57,14	4,55	

Tableau 5: Caractéristiques des sélénioéthers **IV** préparés

Sélénioéthers préparés	R.N.H. ¹ H (CDCl ₃)	
 <p>IV₁ (E) IV₁ (Z)</p>	Isomère E (60 %) s (1,5 ppm) 3 H s (9,3 ppm) 1 H	Isomère Z (40 %) s (1,6 ppm) 3 H s (10 ppm) 1 H
m (6,8 - 7,7 ppm) 10 H ar		
 <p>IV₂ (E) IV₂ (Z)</p>	s (1,8 ppm) 3 H s (2,0 ppm) 3 H m (7,2 - 7,8 ppm) 5 Har s (9,3 ppm) 1 H	
 <p>IV₃ (E) IV₃ (Z)</p>	Isomère E (70 %) s (1,8 ppm) 3 H d (6,3 ppm) 1 H d (9,3 ppm) 1 H	Isomère Z (30 %) s (2,3 ppm) 3 H d (6,5 ppm) 1 H d (10,1 ppm) 1 H
m (7,3 - 7,6 ppm) 10 H ar		
 <p>IV₆</p>	s (2,2 ppm) 3H m (7,1 - 8,3 ppm) 4Har s (10,4 ppm) 1H	
 <p>IV₇</p>	s (2,1 ppm) 3H m (2,6 ppm) 4H m (7,1 - 8,1 ppm) 4Har s (10,6 ppm) 1H	

7) ESSAIS DE PREPARATION DES DISELENIURES V

7-a) Préparation de (1 mole) diséléniure de sodium Na₂Se₂

On dissout 44 g de soude et 85 g de rongalite (formaldéhyde, sulfoxylate de sodium) dans 600 ml d'eau, puis on ajoute 87 g de sélénium tout en agitant pour que tout le sélénium disparaisse. On obtient une solution rouge foncée, cette solution est ensuite ajoutée à une solution de 60 g de NaOH dans 120 ml d'eau. La solution obtenue est mise à refroidir.

7-b) Condensation des β chloroacroleïnes avec Na₂Se₂

On ajoute le chloroacroleïne I à la solution de diséléniure de sodium préparée, on laisse agiter le mélange pendant 20 heures à température ambiante, on verse dans l'eau. On extrait à l'éther, le produit obtenu cristallise. Il correspond au séléniure V'. (schéma p.)

8) DIFFERENTES METHODES D'OXYDATION DES β SELENOACROLEINES IV

8-a) Par l'acide nitrique

On ajoute 0,1 mole de chloroacroleïne IV goutte à goutte à 200 ml d'acide nitrique 2N. On chauffe à 80°C par un bain marie pendant 2 heures, on refroidit par un bain de glace, puis on ajoute la solution de bisulfite de sodium 37% avec précaution (réaction exothermique). On extrait au chloroforme. Après évaporation de solvant, le produit obtenu cristallise. (pureté suffisante pour la suite des réactions)

8-b) Par le nitrate d'argent AgNO₃

A une solution agitée de 0,01 mole de chloroacroleïne IV dans 20 ml d'éthanol, on ajoute simultanément à température ambiante d'une part une solution aqueuse de 0,01 mole de AgNO₃ dans 10 ml d'eau et d'autre part 0,02 mole de soude dans 10 ml d'eau. Le mélange est chauffé à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, on filtre sur célite, on évapore l'éthanol, puis on acidifie par l'acide sulfurique dilué. L'acide précipité est filtré et séché. (Tableau 6 et 7)

Tableau 6: Caractéristiques des acides VII préparés

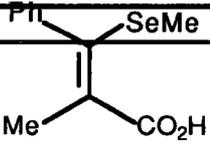
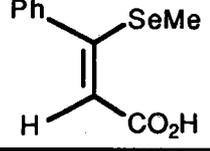
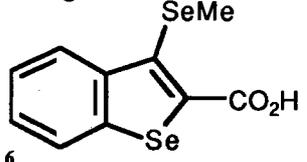
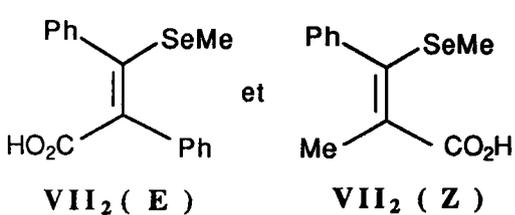
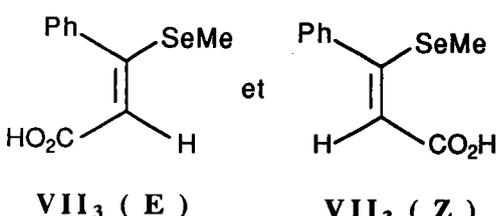
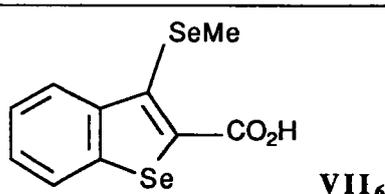
Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C/Eb°C	Rdt	Analyse élémentaire		
					C %	H %
$C_{11}H_{12}O_2Se$ M = 255 g/mole 	Cristaux jaunes claires	164 °C	68 %	Th	51,76	4,70
$C_{10}H_{10}O_2Se$ M = 241 g/mole 	Cristaux jaunes claires	146 °C	36 %	Th	49,79	4,14
$C_{10}H_8O_2Se_2$ M = 318 g/mole 	Cristaux jaunes	152 °C	57 %	Th	37,73	2,51
				Tr	37,45	2,25

Tableau 7: Caractéristiques des acides VII préparés

Acides VII ₂ préparés	R.N.H. ¹ H (CDCl ₃)	
 VII ₂ (E) VII ₂ (Z)	Isomère E (50 %)	Isomère Z (50 %)
	s (1,7 ppm) 3 H s (2,1 ppm) 3 H	s (1,5 ppm) 3 H s (2,2 ppm) 3 H
	m (6,9 - 7,5 ppm) 5 H ar s (9,5 ppm) 1 H	
 VII ₃ (E) VII ₃ (Z)	Isomère E (40 %)	Isomère Z (60 %)
	s (2,1 ppm) 3 H s (6,3 ppm) 3 H	s (2,5 ppm) 3 H s (5,9 ppm) 3 H
	m (7,1 - 7,6 ppm) 5 H ar s (9,2 ppm) 1 H	
 VII ₆	s (2,3 ppm) 3H m (7,2 - 8,2 ppm) 4Har s (10,7 ppm) 1H	

9) PREPARATION DE CHLORURES DE SELENYLES VIII ET X

9-a) Chlorures de sélényles X : par utilisation de chlore gazeux

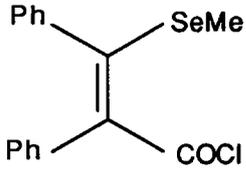
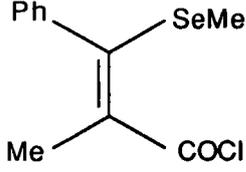
On introduit 10 g de permanganate de potassium dans un tricol. On y fait couler goutte à goutte 60 à 65 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le dégagement de chlore a d'abord lieu à froid. Dès que la moitié de l'acide est ajouté, le dégagement a tendance à se ralentir; on chauffe légèrement. On fait passer le gaz directement dans le ballon où la réaction se déroule pour 0,01 mole de produit IV , à 140-160°C dans de l'ortho-dichlorobenzène.

On évapore le solvant. Le résidu est recristallisé dans le méthanol.

9-b) Chlorures de sélényles VIII: par utilisation du chlorure de thionyle

On chauffe pendant une heure l'acide VII (0,01 mole) avec un excès de chlorure de thionyle et quelques gouttes de DMF dans 20 ml de chloroforme. On évapore l'excès de chlorure de thionyle, sous pression réduite et le résidu est recristallisé. (Tableau 8)

Tableau 8: Caractéristiques des composés VIII₁ et VIII₂

Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C/Eb°C	Rdt	Analyse élémentaire		
					C %	H %
C ₁₆ H ₁₃ OSeCl M = 335,5 g/ mole  VIII ₁	Huile jaune	50 °C 3 mmHg	45 %	Th	57,22	3,87
				Tr	56,94	3,45
				R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)		
				s (2,6 ppm) 3 H m (7,3 ppm) 10 Har		
C ₁₁ H ₁₁ OSeCl M = 273,5 g/ mole  VIII ₂	Cristaux jaunes	156 °C ep	75 %	Analyse élémentaire		
					C %	H %
				Th	48,26	4,02
				Tr	48,02	4,25
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)						
s (2,2 ppm) 3 H s (1,8 ppm) 3 H m (7,3 - 7,8 ppm) 5 Har						

10) CONDENSATION DES CHLOROACRYLATES VI AVEC Na₂Se et CH₃I

Le séléniure de sodium Na₂Se (0,1 mole) est mis en suspension dans 100 ml de DMF et l'ensemble est porté à environ 40-50°C. Le chloroacrylate de méthyle III, dissous dans le minimum de DMF, est alors ajouté goutte à goutte (le chauffage n'est pas poursuivi pendant l'addition).

Après addition on laisse agiter pendant une heure environ. Au bout de ce temps on ajoute 0,1 mole d'iodure de méthyle dissous dans le minimum de DMF, puis on laisse agiter pendant une heure. Après on verse le mélange dans l'eau, on extrait à l'éther, on sèche et on évapore le solvant. Les composés sont purifiés par recristallisation ou par chromatographie sur colonne (chloroforme) (Tableau 9 et 10)

Tableau 9: Caractéristiques des β sélénométhyle acrylates VI préparés

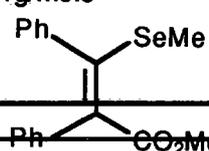
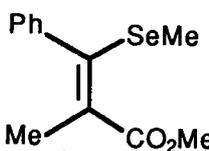
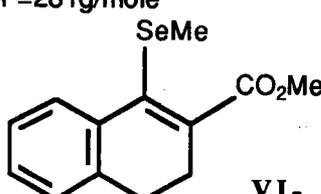
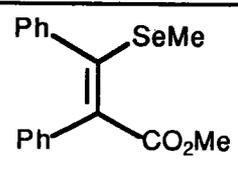
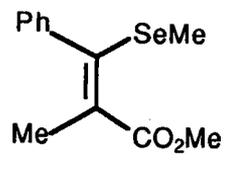
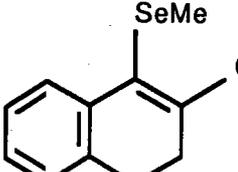
Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C/Eb°C	Rdt	Analyse élémentaire		
					C %	H %
$C_{17}H_{16}O_2Se$ $M = 331g/mole$  VI₁	Huile jaune		43 %	Th Ir	61,63 61,34	4,83 4,52
$C_{12}H_{14}O_2Se$ $M = 269g/mole$  VI₂	Cristaux jaunes	42 °C MeOH	65 %	Th Tr	53,53 VOLATIL	5,20
$C_{13}H_{14}O_2Se$ $M = 281g/mole$  VI₇	Huile jaune		45 %	Th Tr	55,51 55,13	4,98 5,02

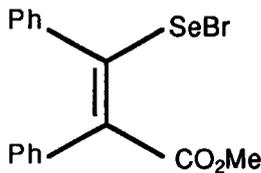
Tableau 10: Caractéristiques des séléo acrylates de méthyle VI préparés

Sélénométhyle-acrylates préparés VI	R. M. N. 1H ($CDCl_3$)
 VI₁	s (2,5 ppm) 3 H (SeMe) s (3,8 ppm) 3 H (OMe) m (7,3 ppm) 10 Har
 VI₂	s (2,1 ppm) 3 H (Me) s (2,5 ppm) 3 H (SeMe) s (3,5 ppm) 3 H (OMe) m (7,2 - 7,5 ppm) 4 Har
 VI₇	s (2,1 ppm) 3 H (SeMe) m (2,5 - 2,7 ppm) 4 H ((CH_2) ₄) s (3,8 ppm) 3 H (OMe) m (7,1 - 7,9 ppm) 4 Har

11) PREPARATION DE BROMURES DE SELENYLES XII

A une 0,1 mole de (VI) dans 100 ml de CS₂, sous agitation et refroidissement dans un bain d'eau et de glace, on additionne goutte à goutte 16 g de brome dans 40 ml de CS₂. Le dibromure formé précipite et est filtré sous vide puis lavé à l'éther; ensuite on mélange ce produit obtenu dans 250 ml d'éthanol et le chauffe à reflux pendant une heure, après refroidissement, le produit précipite sous forme d'aiguilles jaunes recristallisés dans l'éthanol.

Tableau 11 : Caractéristiques du composé **XII₁**

Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C/Eb°C	Rdt	Analyse élémentaire		
					C %	H %
C ₁₆ H ₁₃ O ₂ SeBr M = 396 g/ mole  XII₁	Cristaux jaunes claires	210 °C EtOH	45 %	Th	48,48	3,28
				Tr	47,79	3,20
				R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)		
				s (3,8 ppm) 3 H m (7,3 -7,8 ppm) 5 Har		

12) PREPARATION DE XIII

Une solution de 0,16 mole d'aniline dans 50 ml de dichlorométhane CH₂Cl₂ est refroidie à la température du bain eau / glace. Une solution du chlorure d'acide (II') (0,043 mole dans 25 ml de CH₂Cl₂) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agitée pendant une nuit puis filtrée. Le filtrat est lavée deux fois avec une solution de NaOH 10 %, on extrait au CH₂Cl₂ et on évapore le solvant.

13) ESSAI DE PREPARATION DE COMPOSE XIV

A une solution de 0,1 mole de composé (X) ou (XII) dans 100 ml de tétrachlorure de carbone, à 0°C, on ajoute goutte à goutte 50 ml de tétrachlorure de carbone contenant 0,1 mole de brome, on porte à reflux pendant une heure.

Après refroidissement, on ajoute l'aniline. On chauffe à reflux pendant 10 minutes. On refroidit. On évapore le solvant, le résidu est repris dans l'acide chlorhydrique dilué. On sépare les phases, on sèche et on évapore le solvant.

On dissout le résidu avec l'éthanol, on chauffe jusqu'à ébullition puis on ajoute le charbon actif, on filtre et on laisse refroidir, le solide obtenu ne correspond pas au produit attendu.

14) PREPARATION DE COMPOSE XIV₃

14-a) Préparation des sélénométhyl acrylamides IX₃

A une solution de 0,01 mole d'aniline et 0,01 mole de triéthylamine dans 20 ml d'éthanol absolu à 30 °C, on ajoute goutte à goutte sous agitation une solution de 0,01 mole de chlorure d'acide VIII₃ dans 20 ml de tétrahydrofurane sec. Après deux heures, on verse dans l'eau, neutralise par l'acide chlorhydrique, on extrait la phase organique au chloroforme. Le produit obtenu est utilisé directement sans purification pour les étapes ultérieures. Rdt (brut) = 65 %

14-b) Préparation de chlorure de 3-chloro N-phényl isosélénazolium-1,2

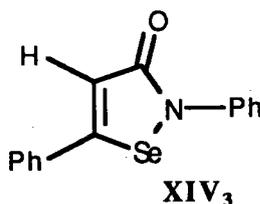
Une solution 0,01 mole de composé IX₃ et 0,02 mole de pentachlorure de phosphore dans 20 ml de benzène sec, est ensuite chauffé à reflux pendant deux heures; on évapore sous vide, on reprend à froid à l'éthanol absolu et on filtre le solide précipité. Rdt = 90 %, PF°C = 138 °C (EtOH)

14-c) Préparation de bisulfate N-phényl-isosélénazolium-1,2

On dissout 0,01 mole de chlorure de 3-chloro N-phényl-isosélénazolium-1,2 préparé en 14-b) dans 10 ml d'acide sulfurique concentré. On élimine complètement l'acide chlorhydrique formé par barbotage d'un courant d'azote. On verse le mélange obtenu dans l'eau glacée, le bisulfate précipite lentement à froid. On filtre et on sèche. On l'utilise directement pour la suite de la réaction.

14-d) Préparation de l'isosélénazolone XIV₃

Le produit obtenu en 14-c) est neutralisé à la soude à 0°C, le produit précité est ensuite filtré, séché et recristallisé dans l'éthanol.



C₁₅H₁₁NOSe

M = 301 g/mole

Rdt = 83 %

PF°C = 130°C (EtOH)

SM⁺ = 301

R.M.N. ¹H (CDCl₃/TMS)

s (6,9 ppm) 1H

m (7-8 ppm) 10 Har

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) M. J. MITCHINSON,
J. Clin. Path., **37**, 237, 1984.
- 2) M. MARTIN-SMITH, S.T. REID,
J. Medic. Pharmac. Chem. , **1**, 507-564, 1959.
- 3) Nouveau Traité de chimie minérale
Tome XIII, " Soufre(II), Sélénium, Tellure et Polonium", 1961.
- 4) J. T. ROTRUCK, A. L. POPE,
Science, **179**, 588, 1973.
- 5-a) Eur. Pat. Appl. 44,971; Ger.3,027; Jpn. K 82 56, 427 USA, 352, 799.
- 5-b) N. DEREU , E. GRAF ,
Drug of the Future, **9**, 741, 1984.
- 6) M. J. PARNHAM, E. GRAF,
Biochem. Pharmacol., **36**, 3095, 1987.
- 7-a) M. EVERS , L. CHRISTIAENS, M. GUILLAUME , M. RENSON ,
J.Org. Chem. , **50**, 1779, 1985.
- 7-b) M. EVERS , L. CHRISTIAENS, M. RENSON ,
J. Org. Chem. , **51**, 5196, 1986.
- 7-c) A. LUXEN, L. CHRISTIAENS,
Tetrahedron Lett. , **23**, 3905, 1985.
- 8) G. DYER, D. W. MEEK,
Inorganic Chemistry , **6** , 149, 1967.
- 9) L. CHRISTIAENS,
In proceeding of the third international symposium of organic selenium
and tellurium compounds (eds D. CAGNIANT, G. KIRSCH) University of
METZ, 1979.
- 10) H. GSCHWEND, H. RODRIGUEZ,
Org.React., **26**, 1-360 , Wiley (New york) , 1979.
- 11-a) H. GSCHWEND, A. HAMDEN,
J. Org.Chem., **40**, 2008, 1975.

- 11-b) A. I. MEYERS, E. D. MIHELICH,
J. Org. Chem., **40** , 3158, 1975.
- 11-c) H. GSCHWEND , H. RODRINGUEZ,
Org. React., 26,1, John- Wiley & Sons Editors ,1979.
- 12) J. I. LEVIN, S. M. WEINREB,
Tetrahedron Lett., **23**, 2347,1982.
-
- 13) ~~S. R. WILSON, P. A. ZUCKER, R. C. HUANG, A. SPECTOR,
J. Am. Chem. Soc., **111(15)**, 5936-9, 1989.~~
- 14) R. WEBER, M. RENSON,
Bull. Soc. Chim. Fr. ,1124,1976.
- 15) A. RUWET, M. RENSON,
Bull. Soc. Chim. Belges,**78** , 571,1969.
- 16) L. ENGMAN, A. HALLBERG,
J. Org. Chem. ,**54** , 2964-2966 ,1989.
- 17) L. ENGMAN, A. HALLBERG,
J. Organomet. Chem.,**296**, 357,1985.
- 18) A. WELTER, S. LEYCK, E. ESTCHENBE,
Ger. Offen D.E. 3226284; C. A.,**101**, 38454 t, 1984.
- 19) A. WELTER, L. CHRISTAENS , P. WIRTZ,
Eur.Pat. Appl., EP 44453; C. A., **96**, 199699 v, 1982.
- 20) A. WELTER, S. LEYCK, E. ESTCHENBERG,
Ger. Offen. D.E. 3226286; C. A.,**100**,191883 f,1984.
- 21) K. SCHWARTZ, C. FOLTZ,
J. Am. Chem. Soc. ,**79** , 2392, 1957.
- 22) L. D. KOLLER, J. H. EXON;
Can. J. Vet. et Res., **50**, 297-306, 1986.
- 23) D. L. KLAYMAN, W. H. H. GÜNTHER,
Organic Selenium Compounds, Their Chemistry and Biology, Wiley-
Interscience, 1973.
- 24) L. C. CLARK, G. F. COLOMBS,
J. Nutr., **116**, 170-173, 1986.
- 25) R. F. BURK,
J. Nutr., **116**, 1584-6, 1986.

- 26) D. MEDINA, D.G. MORRISON,
Pathol. Immunopathol. Res., **7**, 187-199, 1988.
- 27) W.C. WILLET, M. J. STAMPFER,
J. Biol. Med., **297**, 573-4, 1988.
- 28) A. MÜLLER, E.CADENAS, P. GRAF, H. SIES,
Biochem. Pharmacol., **33**, 3235, 1984.
- 29) M. HAYASHIN, T. F. SLATER,
Free Rad. Res. Commun., **2**, 179-85, 1986.
- 30) A. WENDEL, M.FAUSEL, H. SAFAYHI, G. TIEGS, R. A. OTTER,
Biochem. Pharmacol., **33**, 3241, 1984.
- 31) A. R. CSARF, E .R. COLE, P.T. SOUTHWELL-KEELY,
J. Biochem., **201**, 305-309, 1982.
- 32) A. WELTER, H. FISCHER, L. CHRISTIAENS, L. WENDEL,
E. ETSCHENBERG,
Ger. Offen. DE, 3 513 070; C. A., **106**, 84181c, 1987.
- 33) H. FISCHER, N. DEREU,
Bull. Soc. Chim. Belg., **96(10)**, 757-68, 1987.
- 34) M. MAIORINO, A. ROVERI, M.COASSIN, F. URSINI,
Biochem. Pharmacol., **37(11)**, 2267-71, 1988.
- 35) A. WELTER, A. ROEMER, S. LEYCK, M. J. PARNHAM,
Ger. Offen. DE, 3 626 554; C.A., **109**, 54669 n, 1988.
- 36) I. A. COTGREAVE, U. JOHANSSON, G. WESTERGREN, P. W.
MOLDEUS, R. BRATTSAND,
Agents Actions, (Eng.), **24(3-4)**, 313-19, 1988.
- 37) R. LEURS, H. TIMMERMAN, A. BAST,
Biochem. Int., **18(2)**, 295-9 (Eng), 1989.
- 38) Y. KUREBAYASCHI, Y. TABUCHI, M. AKASAKI,
Arzneim. Forsch., **39(2)**, 250-3,1989.
- 39) G. WAGNER, P. NUHN,
Pharm. Zentralhalle, **104**, 328, 1965.

- 40) I. A. COTGREAVE, S.K. DUDDY, G. E. N. KASS, D. THOMPSON,
P. MOLDEUS,
Biochem. Pharmacol., **38(4)**, 649-56, 1989.
- 41) T. HASHIZUME, Y. SHIMOHIGASHI,
Jpn. Kokai Tokyo Koho, JP 63 27, 431; C.A. , **110**, 147872 j , 1989.
- 42) R. NOZAWA, T. YOKOTA, T. FUJIMOTO,
~~Antimicrob. Agents Chemother, **33**, 1388-1390, 1989.~~
-
- 43) J. C. LAGUNA, M. N. NAJI, L. COOK, D. L. CINTI,
Arch. Biochem. Biophys., (Eng.), **269(1)**, 272-83, 1989.
- 44) M. N. NAJI, J. C. LAGUNA, L. COOK, D. L. CINTI,
Arch. Biochem. Biophys., (Eng.), **269(1)**, 264-71, 1989.
- 45) R. S. GLASS, F. FAROOQUI, M. SABAHI, W. K. EHLER, W. KENNETH,
J. Org. Chem., **54(5)**, 1092-7, 1989.
- 46) A. WENDEL, G. TIEGS, C. WERNER, N. DEREU,
Phosphorus Sulfur, **38(1-2)**, 59-65, 1987.
- 47) L. J. GREENBERG, C. G. SHERBURNE, F. QUAGLIATA, R. M. CONDIE,
Int. J. Immunother, **4(2)**, 67-72, 1988.
- 48) N. KUEHN-VELTEN, H. SIES,
Biochem. Pharmacol., **38(4)**, 619-25, 1989.
- 49) R. NOZAWA, T. YOKOTA, T. FUJIMOTO,
Antimicrob. Agents Chemother., (Eng.), **33(8)**, 1388-90, 1989.
- 50) R. TERLINDEN, H. FISHER, A. ROEMER,
Proc. Eur. Congr. Biopharm. Pharmacokinet., **2**, 296-301, 1987.
- 51) Y. KUREBAYASHI, Y. OSADA, T. IKEDA, M. AKASAKI, H. MASAYASU,
Jpn. Kokai Tokyo Koho JP 01,132,522; C.A., **111**, 209167 q, 1989.
- 52) T. SHIBANO, M. TOMIKAWA, H. MASAYASU,
Jpn. Kokai Tokyo Koho JP 01,131,114; C. A., **111**, 209167 q , 1989.
- 53) J. TANAKA, F. YAMADA, H. MASAYASU,
Jpn. Kokai Tokyo Koho JP 01,131,113; C.A., **111**, 209186 v, 1989.
- 54) M. J. PARNHAM, J. BIEDERMANN, C. BITTER, N. DEREU, S. LEYCK,
H. WETZIG,
Agents Actions, **27(3-4)**, 306-8, 1989.

- 55) T. YOKOTA, R. NOZAWA, T. FUJIMOTO, H. MASAYASU,
Jpn.Kokai Tokyo Koho JP 01,180,825 ; C.A.,111, 225298 p, 1989.
- 56) J. LIEHR, N. DEREU,
Ger. Offen. DE 3,638,124; C.A.,109, 163519 j , 1988.
- 57) H. J. REICH, C.P. JASPERSE,
J. Amer. Chem. Soc. ,109, 5549, 1987.
- 58) G. KIRSCH,
Thèse d'état, Université de Metz , 1985.
- 59-a) K. GEWALD,
Chimia, 34, 3, 101,1980.
- 59-b) K. GEWALD,
J. Heterocyclic Chem., 5, 121, 1983.
- 60) K. GEWALD, E. SCHINKE, H. BOETTCHER,
Ber., 99, 94, 1966.
- 61) M. WIERZIBICKI,
Thèse docteur ingen., Université de Metz, 1977.
- 62) S. K. ROY,
J. Org. Chem., 38, 4211, 1973.
- 63) O. DIMROTH, R. ZOEPPRITZ,
Ber. Dtsch. Chem. Ges., 35, 995, 1902.
- 64) A. VILSMEIER, A. HAACK,
Ber. Dtsch. Chem. Ges., 60, 119, 1927.
- 65) R. WITZINGER,
J. Prackt. Chem., 154, 25, 1939.
- 66) C. JUTZ,
The VILSMEIER- HAACK- ARNOLD "acylation : C-C bond forming of
chloromethyleneiminium ions". Iminium Salts in Organic Chemistry Part.1
H. BÖHME, H. G. VIEHE. Advances in Organic. Chemistry., 9, John Wiley-
Interscience., 1976.
- 67) M. PULTZ, M. WEISSENFELS,
Z. Chem., 16, 337, 1976.
- 68) R. LESSER, A. SCHOELLER,
Ber., 47, 2505, 1914.

- 69-a) B. HELFERICH, W. KLEIN, J. LIEBIGS,
Ann. Chem., **450**, 219, 1926.
- 69-b) K. J. A. BUSCH, J. W. CLARCK, L. B. GENUGS, E. F. SCHROEDER,
W. L. EVANS,
J. Org. Chem., **1**,1,1936.
- 69-c) E. CAMPAIGNE, M. L. WILLIAM, C. P. CHARLES, E. A. DUDLEY,
Organic Syntheses, **2**, 919.
-
- 70) E. J. COREY, N. W. GILMAN, B. E. GANEM,
J. Amer. Chem. Soc., **90**, 5616, 1968.
- 71-a) W.S. LI, L. K. LIU,
Synthesis, 2935, 1989.
- 71-b) J. R. RUHOFF, C. R. NOLLER, M. PATT,
Org. Syntheses, **2**, 315-316.
- 71-c) G. PARRINELLO, J. K. STILLE,
J. Amer. Chem. Soc., **109(23)**, 7125, 1987.
- 72) E. HANNIG, H. ZIEBANDT,
Pharmazie, **22**, 626, 1967.
- 73-a) L.CHRISTIAENS, M. RENSON;
Bull. Soc. Chim. Belges, **79**, 235-243, 1970.
- 73-b) A. RUWET, M. RENSON;
Bull. Soc. Chim. Belges, **75**, 159, 1966.
- 73-c) M. RENSON, J. L. PIETTE;
Bull. Soc. Chim. Belges, **73**, 507-517, 1964.
- 74) R. LESSER, R. WEISS;
Ber.,**57 B**, 1077, 1924.
- 75-a) D. L. KLAYMAN, T.S. GRIFFIN,
J. Amer. Chem. Soc., **95(1)**, 197-9, 1973.
- 75-b) M.T. BOGERT, A. STULL;
J. Amer. Chem. Soc., **49**, 2011, 1927.
- 76-a) A. DOWNS, C. J. ADAMS;
Comprehensive Inorg. Chem., **2**, 1128, 1973.
- 76-b) H. J. BRIDGER, R. W. PITTMAN;
J. Amer. Soc., 1371, 1950.

- 76-c) R. PAETZOLD, E. WOLFRAM,
Z. Anorg. Allg. chem., **353**, 167, 1967.
- 76-d) E. W. MC CLELLAND, A. J. GAIT,
J. Chem. Soc., 921, 1926.
- 77) E. DALCANALE, F. MONTANARI,
J. Org. Chem., **51**, 567, 1986.
- 78-a) Z. RAPPORT, A. GAZIT,
J. Org. Chem., **51**, 4112, 1986.
- 78-b) E. DIDIER, Rapport de D.E.A., 1986, METZ.
- 79) S. R. LAMMERT, A. I. ELLIS, R. R. CHAUVETTE, S. KUKOLJA,
J. Org. Chem., **43**, 1243, 1978.
- 80-a) R. WEBER, M. RENSON,
Bull. Soc. Chim. Belges, **10**, 267-271, 1973.
- 80-b) J. JOSSELCK,
Chem. Ber., **91**, 2345, 1958.
- 80-c) L. LAITEM,
Thèse de doctorat, Univeristé de Liège, 1975.
- 81-a) D. G. FOSTER,
J. Amer. Chem. Soc., **55**, 822, 1933.
- 81-b) O. BEHAGHEL, H. SEIBERT,
Ber., **65**, 812, 1932.
- 82) M. H. HUBACHER, L. F. FIESER, D. J. POTTER,
Organic Syntheses, **1**, 455.

PARTIE II

A) ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Une première observation se dégage immédiatement de l'étude bibliographique de la chimie des hétérocycles séléniés. Si l'on se réfère aux séries analogues sulfurées, on ne peut qu'être surpris par le nombre faible de recherches effectuées jusqu'à ce jour dans le domaine de la chimie des composés organiques séléniés.

Plusieurs facteurs peuvent rendre compte de cet état de fait. En premier lieu, les matières premières sont d'accès difficile. Ceci est dû au comportement particulier du sélénium que nous aurons l'occasion de préciser. Les méthodes de synthèse décrites en série hétérocycliques sulfurées ne seront pas toujours transposables à la série séléniée.

Dans notre exposé bibliographique, nous nous intéresserons particulièrement à développer un aspect des hétérocycles organiques sulfurés et séléniés, en passant en revue les principales méthodes connues permettant de synthétiser plus précisément le squelette thienopyridinique et sélénolopyridinique simple, ou plus ou moins condensé.

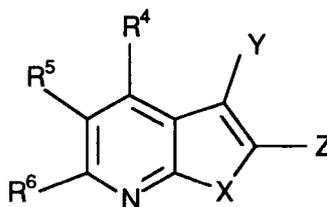
On notera tout d'abord l'intérêt théorique et synthétique présenté par de tels systèmes en raison du très grand nombre de possibilités offertes par le choix de l'hétéroatome d'une part (S,Se) et du type d'annélation d'autre part ([2,3-b], [2,3-c]).

A côté de ces deux aspects, apparaît un intérêt pharmacologique. La littérature consacrée aux dérivés amino thieno-pyridiniques substitués et des dérivés thieno-quinoléiniques, est très riche et recouvre des séries très variées, ceci s'explique en raison de leurs propriétés pharmacologiques, antianaphylactiques⁽³¹⁾, antiallergiques⁽³¹⁾ et antibactériennes^(43c-d).

**I) AMINO THIENO [2.3-b] PYRIDINES ET THIENO [2.3-b]-ISO-
QUINOLEINES SUBSTITUEES**

**I-1) 3-AMINO THIENO [2.3-b] PYRIDINES SUBSTITUEES
ET SES ANALOGUES SELENIEES**

Ces composés sont de formule générale:



Dans les tableaux 1 et 2 , nous avons porté la liste des différents composés de ce type.

Tableau 1: Thieno [2,3-b] pyridines substituées décrites dans la littérature

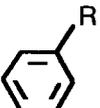
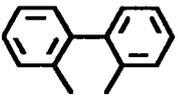
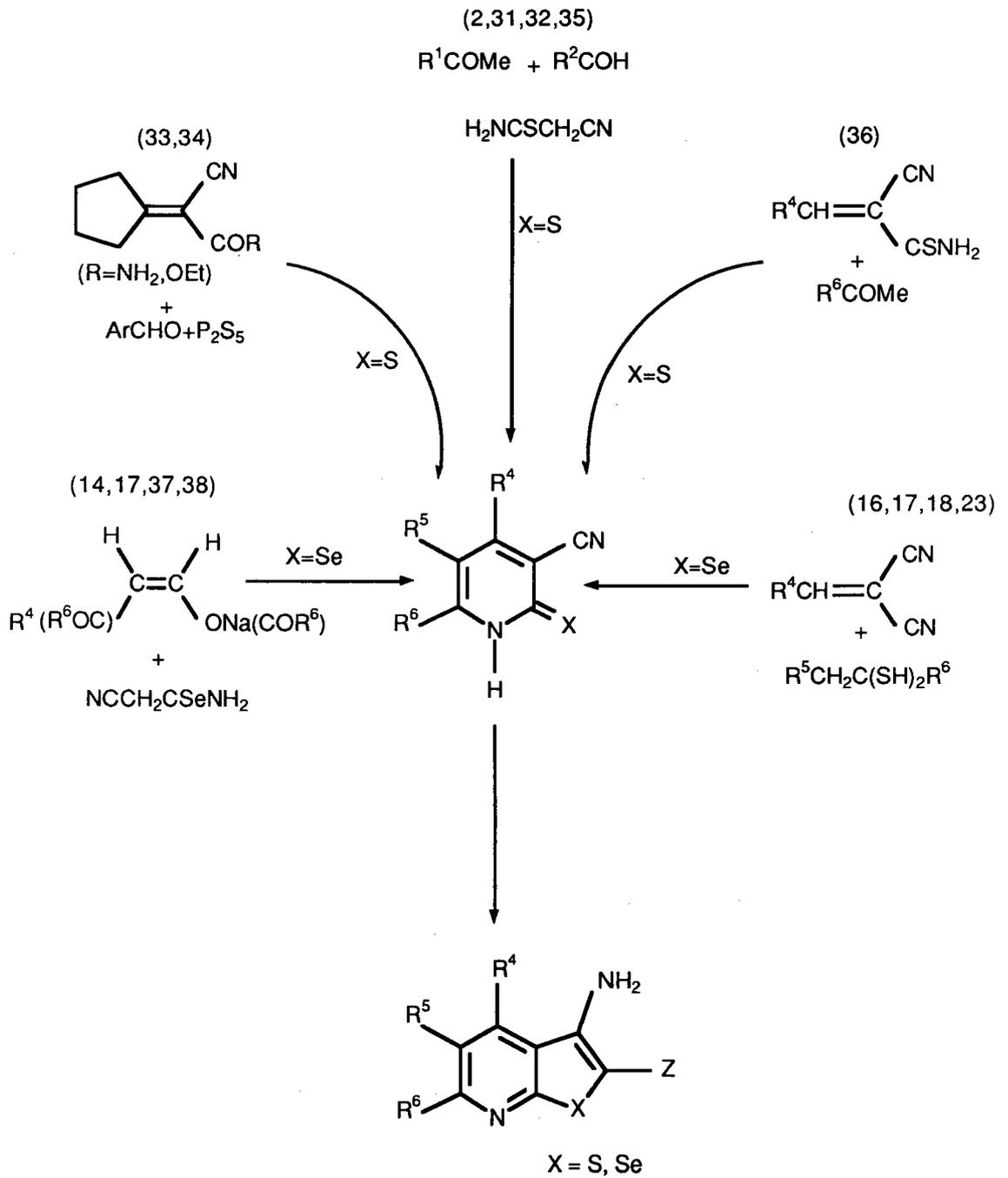
R ⁴	R ⁵	R ⁶	X	Z	Y	Références
						Nomenclatures
H	H	H	S	H	H	(1),(2),(13),(16)
Me	Me Ph	Me H				Thieno[2,3-b]pyridines
 R=F,Cl, OMe,NO ₂	 (CH ₂) ₄ (CH ₂) ₅		S	COR R=Me,H OEt,Ph,CN OK,CONH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂ -4	NH ₂	(5),(4),(23),(25) (3),(6) 3-Amino thieno[2,3-b]pyridine 2-carboxamides
H	H	Me	S	CO ₂ Et	NH ₂	(31),(21)
Me	Me	PhCl		CONR ¹ R ²		thieno[2,3-b]pyridines
PhBr	CH ₂ PhCN	PhBr		R ¹ =Et,Me,H		
3pyridyl		Ph		R ² =Et,Bu,H		
CONH ₂		naphtyl		cyclohexyl		
		OH		CH ₂ CH ₂ OH		
				R ¹ R ² = (CH ₂) ₅		
2-thienyl	H	Me	S	CO ₂ Et	NH ₂	(32)
Me		2-thienyl				Thieno[2,3-b]pyridines carboxylates
Me	H	Me	S	CONHR	NH ₂	(35)
				R=NHNH ₂		Thieno[2,3-b]pyridines 2-carbohydrazide
H	CO ₂ Et	Me	S	COPh	NH ₂	(33)
Ph	CN,Ac,Bz	Ph,H	S	Bz,CN	NH ₂	(17), (18), (36), (24), (49)
4-MeOPh	CO ₂ Et	Me,CH ₂ Ph		COR		Amino thieno [2,3-c]isoquinoléines
Me	H			R=OEt,OH, Ph		

Tableau 2: Sélénolo [2,3-b] pyridines substituées

R ⁴	R ⁵	R ⁶	X	Z	Y	Références
						Nomenclatures
Me	(CH ₂) ₄		Se	COR R=Me,H OH,OEt C ₆ H ₄ F	NH ₂	(3),(42),(37) Ethoxycarbonyl-2 Sélénolo[2,3-b]pyridines
Me H	H CO ₂ Et	1-adamantyl Me	Se	CN COR R=Ph,NH ₂ OH,OEt,Me	NH ₂	(38),(14),(41) Sélénophéno[2,3-b] pyridines
H Ph	H	Ph	Se	H,CH=CH ₂ CN,CONH ₂	NH ₂	(39),(40) Amino séléno[2,3-b] pyridines

Les différentes méthodes de synthèse de ces composés se caractérisent par un intermédiaire cyano-pyridinethione ou cyano-pyridinethiol substitué qui possède une activité cardiovasculaire(22). Le schéma 1 suivant nous résume les différentes méthodes de synthèse .

Schéma 1:



I-2) 3-AMINO THIENO [2.3-b] QUINOLEINES ET SES DERIVES

On peut remarquer qu'à priori, il existe deux possibilités pour réaliser le squelette de thieno ou sélénolo-pyridinique : ou bien on part d'une matière première bien choisie en passant par l'intermédiaire de pyridinethione sur lequel, on construit le cycle thiophénique dans le cas de la synthèse de thienopyridine ou bien on part d'un dérivé à noyau pyridinique comme la quinoléine substituée, sur lequel on greffe le cycle thiophénique.

Le schéma 2 nous montre les différentes méthodes de synthèse d' amino thieno [2,3-b] quinoléine .

Schéma 2:

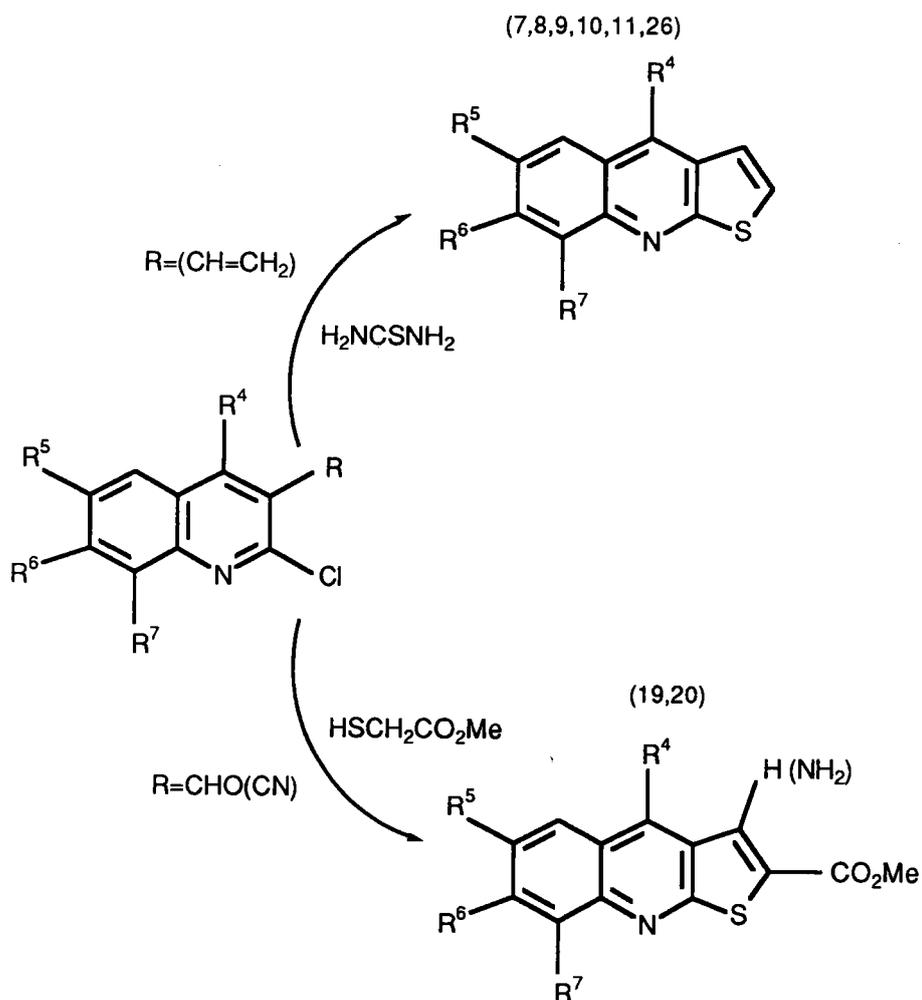


Tableau 3: Thieno [2,3-b] quinoléines décrites dans la littérature

R _i i=4,...7	Z	Y	Références
			Nomenclatures
R ⁴ =CO ₂ Et,Me Ph R ⁵ =R ⁶ =R ⁷ =H	H	H	(7), (10), (12) Thieno [2,3-b] quinoléines
R ⁶ =OMe,Me,H Br R ⁴ =R ⁵ =H R ⁷ =OMe,Me,H	H	H	(9), (11) 2,3 dihydrothieno [2,3-b] quinoléines
R ⁷ =OMe,H R ⁴ =R ⁵ =OMe,H OEt R ⁶ =H	CO ₂ Me	H,Me,Ph	(19) 2-méthoxycarbonyl thieno [2,3-b]quinoléines
R _i =H(i=4,...7)	CO ₂ Me	NH ₂	(20) thieno [2,3-b]quinoléines

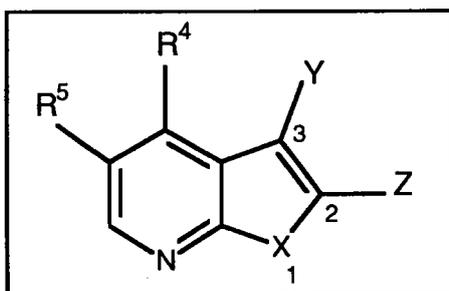
Ces différents composés ont été étudiés tant du point de vue de leur préparation, de leur réactivité chimique que de leurs propriétés pharmacologiques.

II) CONCLUSION

Ce bref exposé bibliographique a pu montrer qu'un nombre relativement restreint de méthodes permet l'élaboration plus précisément, du noyau thieno [2,3-b] sélénolo [2,3-b] pyridinique, obtenu à partir de matières différentes.

Un autre aspect qui a été évoqué, c'est l'intérêt pharmacologique de ces dérivés.

Nous avons orienté notre travail en continuité avec un thème général de recherches développé dans notre laboratoire. Ce travail a pour objectif, la synthèse de nouveaux dérivés amino thieno [2,3-b] pyridiniques et de leurs analogues séléniés de structure:



Y = NH₂, OH

X=S, Se

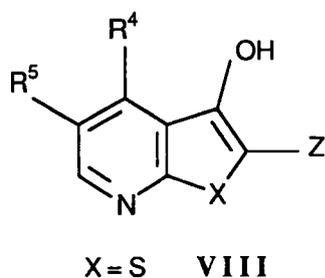
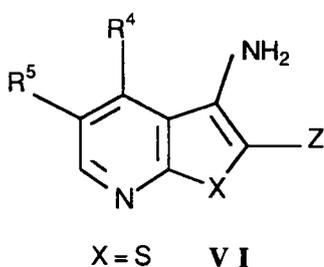
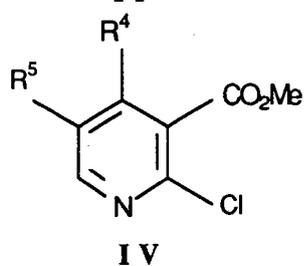
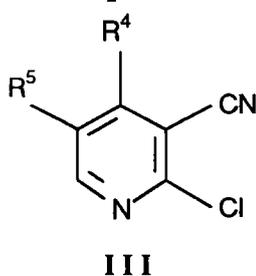
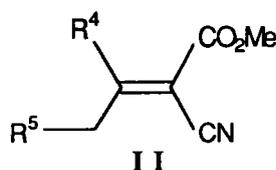
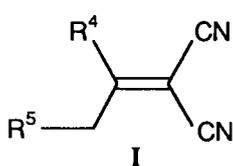
(R⁴, R⁵ = Alkyls, aryls, cycloalkyls)

Z= COR (R=OMe, OEt, Ph, Me, NH₂, ...), NO₂, CN.

◇ *Remarque* : Concernant la nomenclature de ces composés, la numérotation se fait à partir de l'atome de soufre (ou de sélénium), on désigne par R⁴ et R⁵ les substituants portés par les positions 4 et 5 des thieno ou sélénolo [2,3-b] pyridines.

INTRODUCTION

Cette partie de notre travail est consacrée à la synthèse et l'étude de la réactivité de thieno [2,3-b] et sélénolo [2,3-b] pyridines substituées **VI**, **VII**, **VIII** et **IX** en utilisant le protocole général de synthèses d'hétérocycles pentagonaux à noyau thiophénique et sélénophénique, développé depuis quelques années dans notre laboratoire⁽⁵¹⁾. Cette méthode présente l'avantage de pouvoir accéder aisément à de nombreux systèmes différemment substitués et fonctionnalisés. D'autre part, ces synthèses se font aux dépens d'alkylidènemalonitriles **I** et d'alkylidèncyanoacétates de méthyle **II**, facilement accessibles par la réaction de Knoevenagel sur les cétones α méthyléniques. Les produits obtenus à partir de cette réaction sont les produits précurseurs pour la synthèse de 2-chloro 3-cyano pyridines substituées **III** et de 2-chloro 3-méthoxy carbonyl pyridines **IV**, par la réaction de Vilsmeier- Haack.



$Z = CO_2Me, CO_2Et, COMe, COPhNO_2, NO_2, \dots$

$R^4, R^5 = \text{Alkyls, cycloalkyls, aryls,} \dots$

Les différentes méthodes de synthèses envisagées sont données dans les schémas 3, 4 et 5.

Schéma 3 : Méthode 1

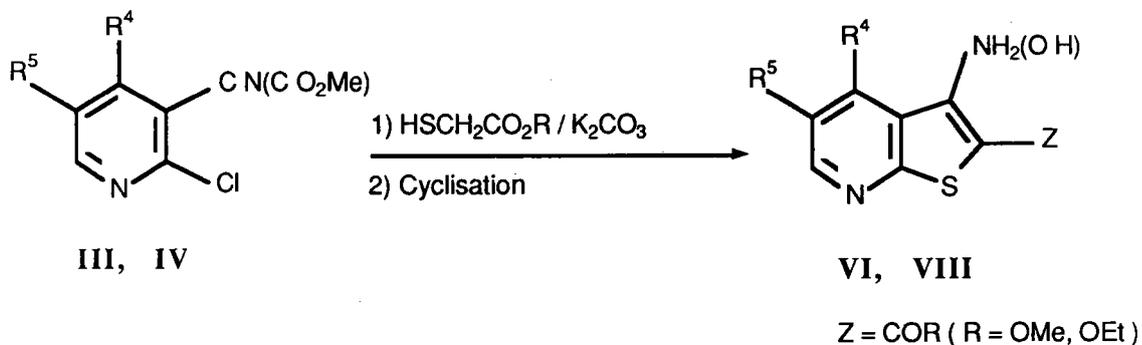


Schéma 4 : Méthode 2

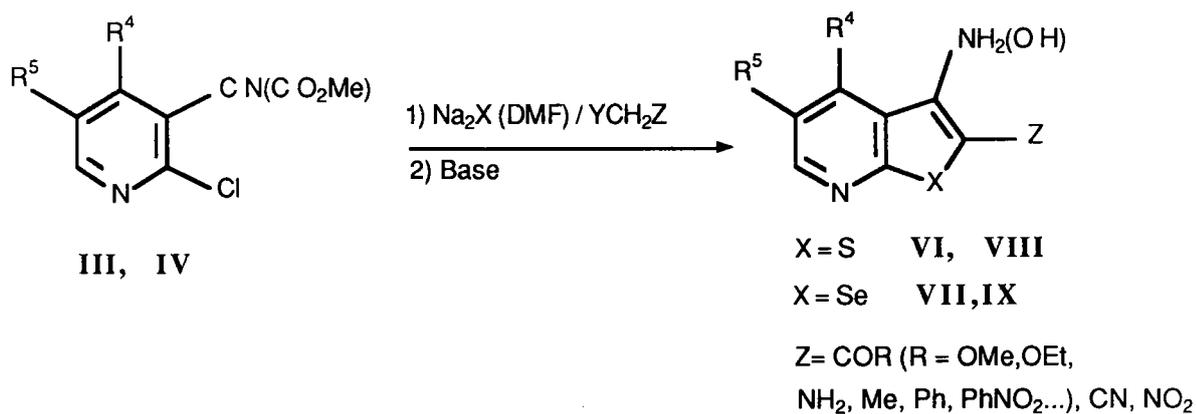
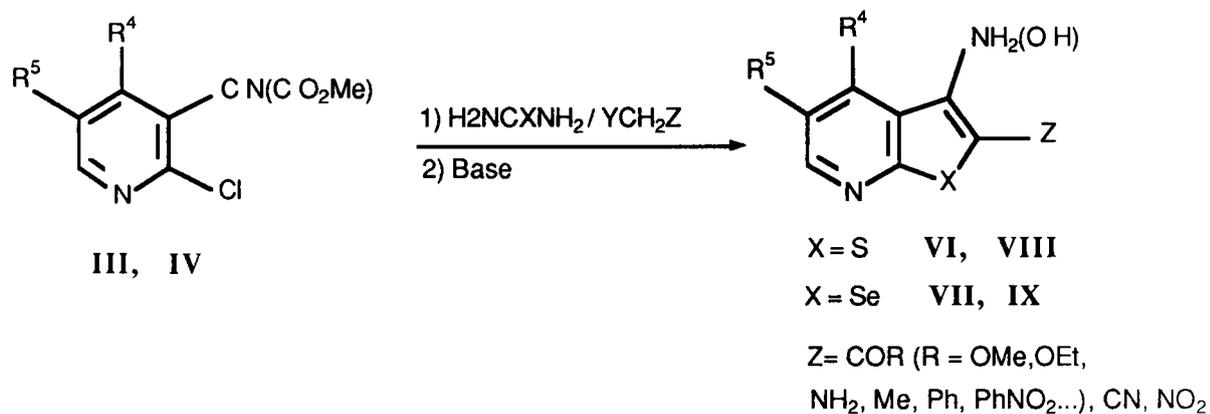
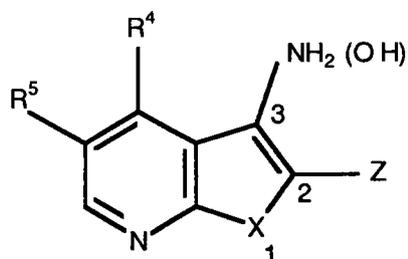


Schéma 5 : Méthode 3



Nous allons aborder l'étude de ce type d'hétérocycles d'abord de point de vue synthétique, puis de point de vue réactivité.



X = S **VI , VIII**

X = Se **VIII , IX**

Z = COR (R = OMe, OEt, PhNO₂, NH₂, Me,) CN, NO₂

R⁴, R⁵ = Alkyls, cycloalkyls, aryls...

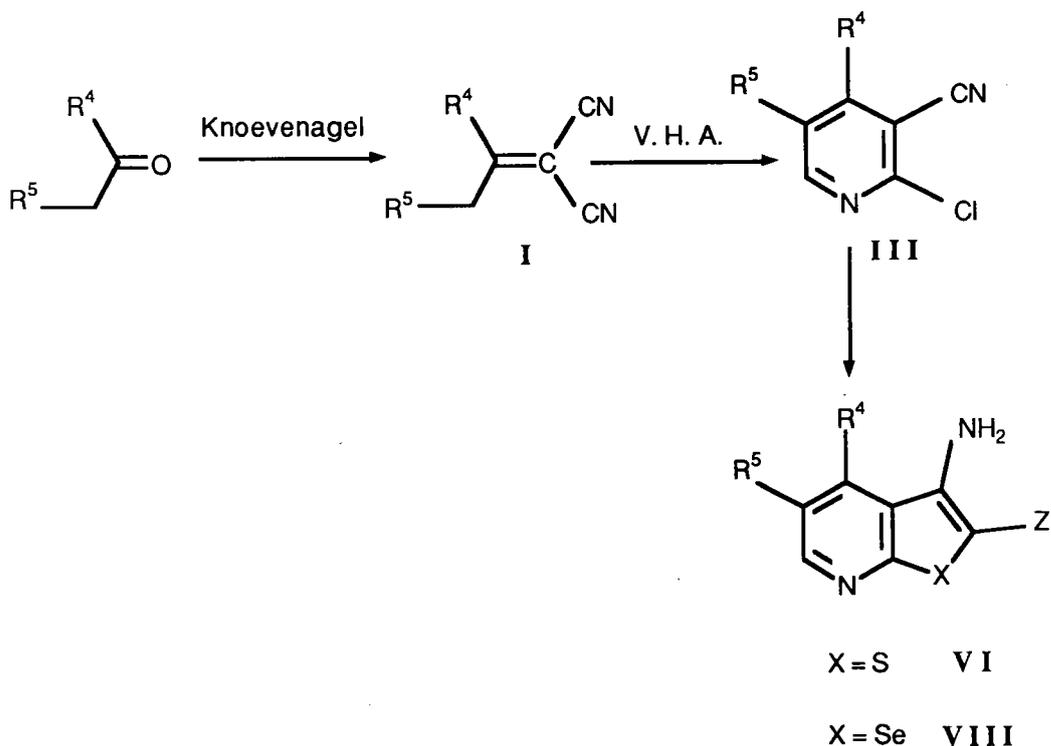
On notera que si les substituents en position 4 et 5 sont des alkyls, des aryls ou des cycloalkyls (alors que la position-6 reste non substituée), ceux introduits en position-2 représentent une assez grande variété de fonctions à caractère électroattracteur.

B) SYNTHESE DE 3-AMINO THIENO [2,3-b] PYRIDINES ET DE 3-AMINO SELENOLO [2,3-b] PYRIDINES SUBSTITUEES

I) INTRODUCTION

Les cétones α -méthyléniques sont utilisées comme point de départ pour la synthèse de 3-amino thieno [2,3-b] pyridines **VI** et de 3-amino sélénolo [2,3-b] pyridines **VIII**. Ces synthèses se font aux dépens d'alkylidènemalonitriles **I**, facilement accessibles par la réaction de Knoevenagel^(52,53) et qui par réaction de Vilsmeier-Haack⁽⁶³⁾ aboutissent directement aux 2-chloro 3-cyano-pyridines substituées **III**. Ces dérivés **III** constituent les réactifs pour la construction du système hétérocyclique (schéma 6).

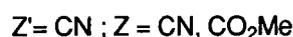
Schéma 6 :



II) SYNTHESE DES ALKYLIDENEMALONITRILES A PARTIR DES CETONES α - METHYLENIQUES PAR LA CONDENSATION DE KNOEVENAGEL ^(59,62)

La création de doubles liaisons carbone-carbone, par condensation entre carbonyles et méthylènes actifs, connaît de larges applications en synthèses organiques. Très aisée avec les composés présentant un méthylène activé par le voisinage de deux fonctions, tels les dérivés maloniques, cyanoacétiques. La transformation demeure possible lorsqu'il n'existe qu'un groupement activant : NO₂, CN, CO₂Et.

Schéma 7



Pour effectuer la condensation, on fait appel à des agents basiques:

◇ Pipéridine ou pyridine en série malonique, cyanoacétique ou acétylacétique.

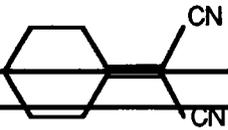
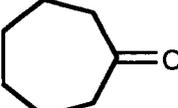
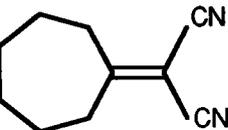
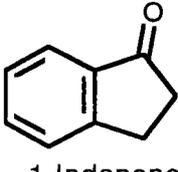
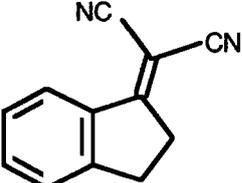
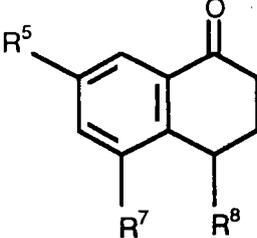
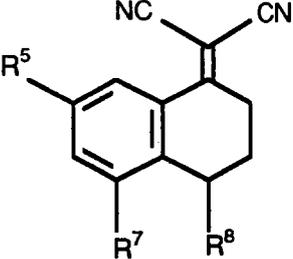
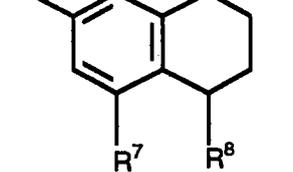
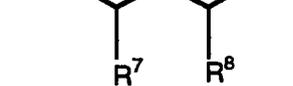
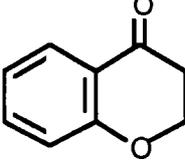
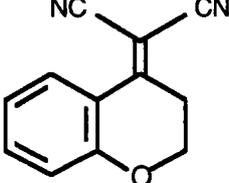
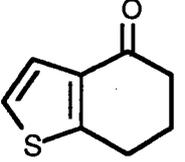
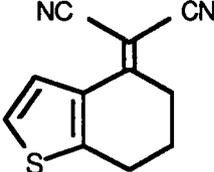
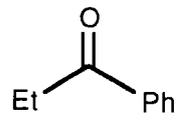
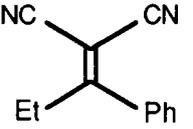
◇ Bases fortes telles l'amidure de sodium ou le tertiobutylate de potassium.

Les agents acides (HCl, H₂SO₄,...) sont moins utilisés. Pour notre part, la condensation du malonitrile avec des cétones α méthyléniques a été réalisée en présence d'acide acétique et d'acétate d'ammonium dans le benzène en utilisant la distillation azéotropique jusqu'à cessation de l'entraînement d'eau.

Cette réaction a été appliquée aux cétones α méthyléniques^(52,53) (cycliques, hétérocycliques et aliphatiques) pour aboutir aux alkylidènemalonitriles possédant un méthylène actif en α du groupement pouvant servir d'intermédiaires pour la synthèse des hétérocycles désirés.

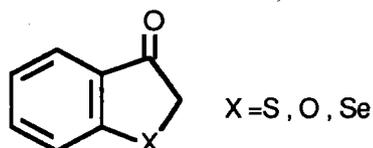
Les alkylidènemalonitriles préparés sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4: Alkyldènemalonitriles préparés I

Cétones α -méthyléniques	Alkyldènemalonitriles correspondants	Rdt
 Cyclohexanone	 I ₁	81 %
 Cycloheptanone	 I ₂	82 %
 1-Indanone	 I ₃	54 %
 α -Tétralone substituée	 I ₄	R ⁵ =R ⁷ =R ⁸ =H 99 %
	 I ₅	R ⁵ =R ⁷ =Me; R ⁸ =H 31 %
	 I ₆	R ⁵ =R ⁷ =H; R ⁸ =Me 57 %
 4-Chromanone	 I ₇	80 %
 Oxo- 4 -tétrahydro - 4,5,6,7 benzo(b)thiophène	 I ₈	55 %
 Propiophénone	 I ₉	60 %

II-1) CAS PARTICULIER DE 3-OXO DIHYDRO 2,3 BENZO (b) FURANNE ET SES ANALOGUES SELENIÉS ET SULFURÉS

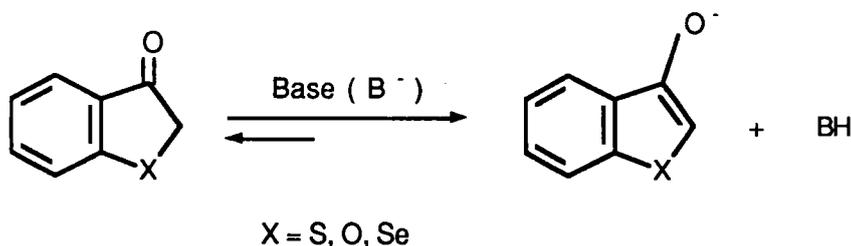
La condensation de Knoevenagel appliquée aux cétones hétérocycliques cités, n'a pas donné les résultats espérés même en essayant cette réaction dans différentes conditions(53-58).



Il s'est révélé que l'oxo-3 dihydro 2,3 benzo (b) furanne et son analogue sélénié non substitués sont inertes dans les conditions des réactions de Knoevenagel (78,80,82).

La non réactivité dans les conditions normales de Knoevenagel, peut être expliquée par le fait que le milieu basique de ces réactions favorise la réaction d'énolisation - aromatisation et supprime ainsi la forme réactionnelle (carbonyle) du composé; elles peuvent présenter un phénomène de tautomérie en existant sous forme cétonique ou énolique(82).

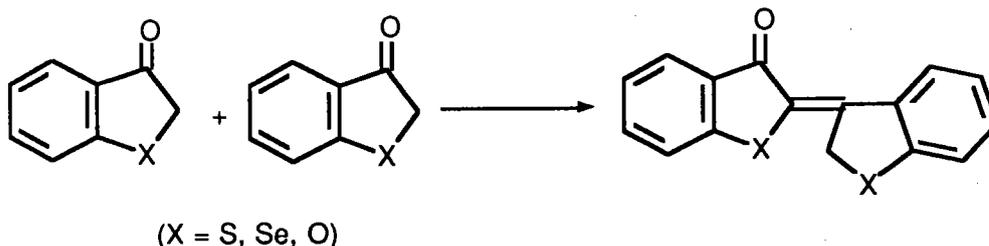
Schéma 8:



Les oxo-3 dihydro 2,3 benzo (b) furannes et analogues sulfurés et séléniés n'échappent pas aux inconvénients de la catalyse basique ou acide, en conduisant très facilement à des produits d'autocondensation(74) ou d'oxydation.

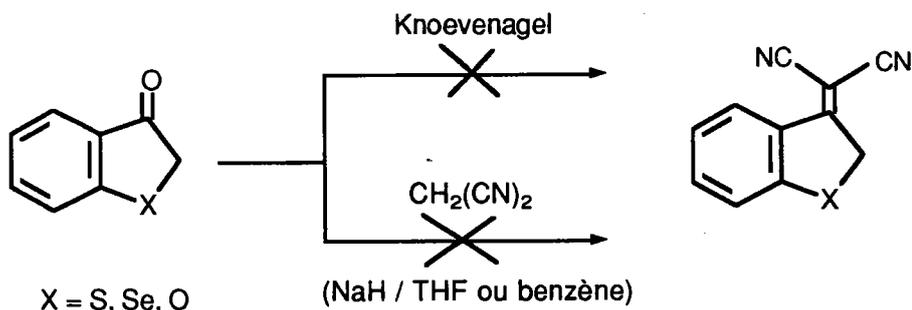
Si on modifie les conditions opératoires, en chauffant 24 heures, il se forme un produit qui est différent de produit de départ. L'analyse par R. M. N. ¹H nous a montré que le produit formé est un produit de dimérisation (schéma 9).

Schéma 9:



Nous avons aussi réalisé plusieurs essais dans d'autres conditions, mais sans succès, dans un premier temps, nous avons pensé préparer le carbanion de malonitrile en utilisant une base forte (hydrure de sodium) NaH dans différents solvants (THF, benzène); il résulte que la condensation de la cétone avec le carbanion n'a pas abouti au produit attendu (schéma10).

Schéma 10:



II-1-1) Réaction de Wittig

Nous avons pensé aussi préparer à partir de l'oxo-3 dihydro 2,3 benzo (b) furanne, l'alkylidènemalonitrile correspondant, en utilisant le réactif de Wittig.

Les phosphoranes que nous pouvons facilement préparer sont tels que $(C_6H_5)_3P=CRR'$ où $(R = CPh, R'=H)$; $(R = CO_2Et, R'=CH_3)$; $(R = CO_2Et, R'=Br)$.

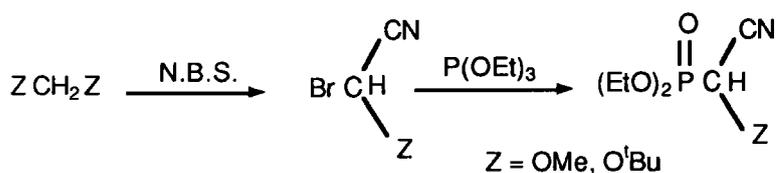
La difficulté qui se pose pour appliquer la réaction de Wittig, est de préparer le phosphorane adéquat qui permettra d'obtenir le produit désiré. Dans les différentes méthodes de préparation (79-82), celle de phosphorane $\{ (C_6H_5)_3P=C(CN)_2 \}$ n'est pas décrite.

II-1-2) Réaction de Wittig -Horner

Le principe de la réaction de Wittig-Horner consiste à former dans un premier temps le carbanion du phosphonate au moyen d'une base forte et de le faire réagir ensuite sur le carbonyle. Le mécanisme est analogue à celui des phosphoranes.

Le phosphonate est préparé généralement de la façon suivante⁽⁸¹⁾.

Schéma 11

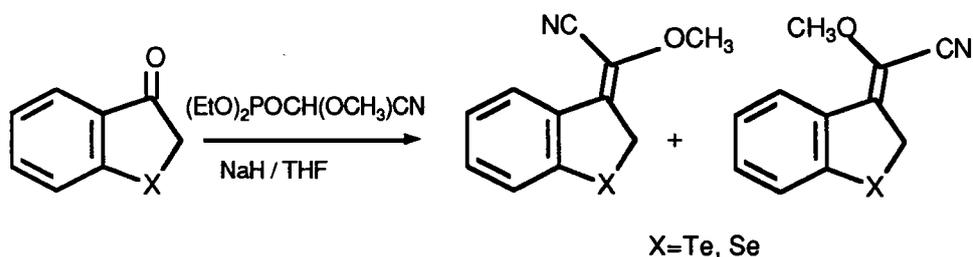


Est-il possible de préparer (EtO)₂POCH(CN)₂ ?

La présence de deux propriétés électroattractrices semble faire que le phosphorane envisagé n'est pas réalisable.

Cette réaction a été bien étudiée au laboratoire de synthèse hétérocyclique de Liège^(79,82); le phosphorane utilisé est le cyano(méthoxy)méthyl-diéthylphosphonate ((EtO)₂POCHRR', R=CN, R'=OCH₃) sur l'oxo-3-tellurophène.

Schéma 12



III) SYNTHÈSES DE 2-CHLORO 3-CYANOPYRIDINES SUBSTITUÉES A PARTIR DES ALKYLIDENEMALONITRILES

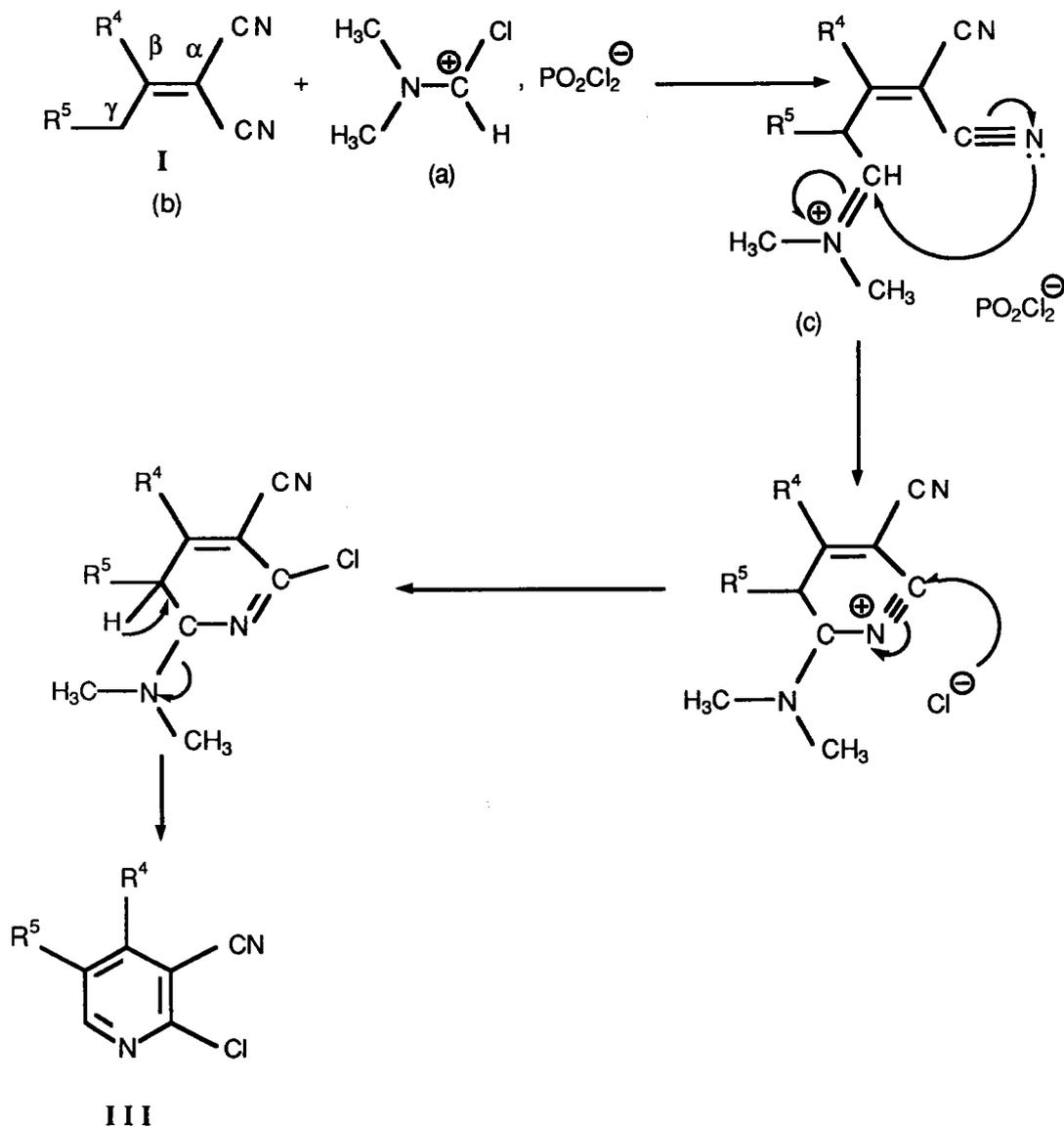
III-1) APPLICATION DE LA RÉACTION DE VILSMEIER-HAACK AUX ALKYLIDENEMALONITRILES

La formation de réactif de Vilsmeier-Haack a été déjà abordée dans la première partie pour la préparation des β chloroacroleïnes via les cétones α -méthyléniques (p.18).

Le traitement d'alkylidènemalonitriles par le réactif de Vilsmeier-Haack⁽⁶³⁾ a conduit à la formation de 2-chloro 3-cyanopyridines substituées. La cyclisation se fait régiosélectivement vers le méthylène le plus actif. Il est à noter que cette cyclisation ne se fait pas sur un groupement méthyle (cas de l'acétophénone $R^4 = \text{Ph}$, $R^5 = \text{H}$).

Notre choix s'est limité donc pour les cétones de départ α -méthyléniques ($R^4 \neq \text{Me}$; $R^4, R^5 = \text{alkyls, aryls, cycloalkyls}$).

Schéma 13: Mécanisme réactionnel proposé pour la cyclisation



Nous envisageons successivement :

◇ L'attaque du réactif de Vilsmeier formé (a) de méthylène en position -γ de l'alkylidènemalonitrile (b) .

◇ Formation de l'intermédiaire (c) suivie d'une cyclisation "in situ" pour aboutir au 2-chloro 3-cyanopyridines substituées .

Les diverses synthèses réalisées sont reportées dans le tableau 5. Les rendements varient entre 12 - 69 %.

Tableau 5 : Alkylidènemalonitriles **I** et les 2-chloro3-cyanopyridines **III** correspondants

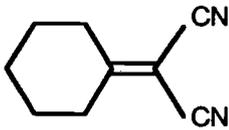
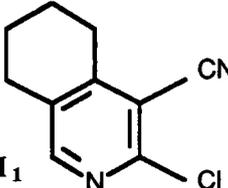
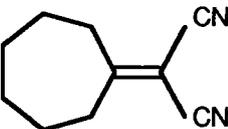
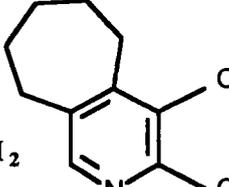
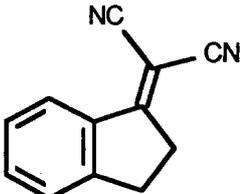
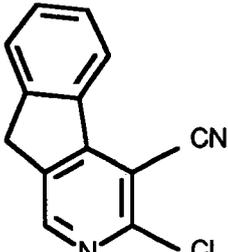
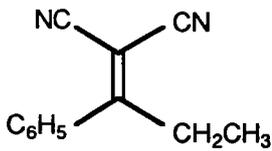
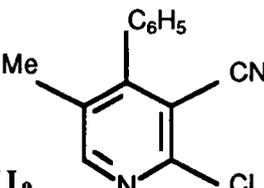
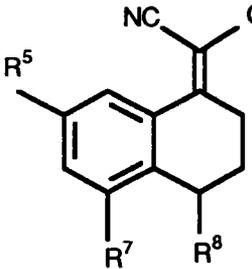
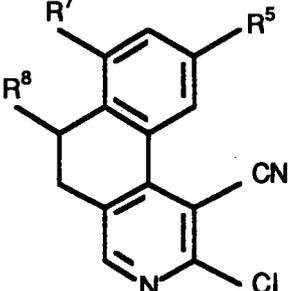
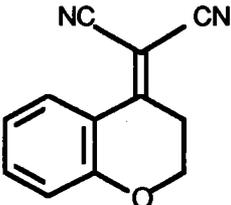
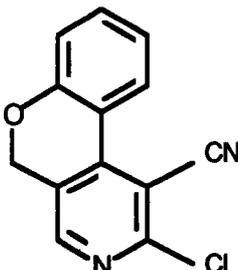
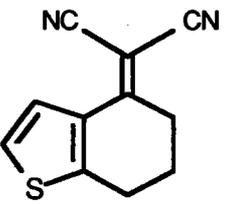
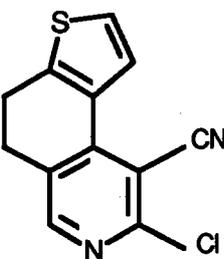
Alkylidènemalonitriles I	2- Chloro 3- cyano- pyridines substituées III	Rdt
 <p>I₁</p>	 <p>III₁</p>	20 %
 <p>I₂</p>	 <p>III₂</p>	12 %
 <p>I₃</p>	 <p>III₃</p>	56 %
 <p>I₉</p>	 <p>III₉</p>	45 %

Tableau 5 (suite): Alkylidènemalonitriles I et les 2-chloro3-cyanopyridines III correspondants

Alkylidènemalonitriles I	2- Chloro 3- cyanopyridines substituées III	Rdt
 <p>I₄, I₅, I₆</p>		<p>III₄ R⁵=R⁷=R⁸=H</p> <p>15 %</p>
		<p>III₅ R⁸=H R⁵=R⁷=CH₃</p> <p>51 %</p>
		<p>III₆ R⁸=CH₃ R⁵=R⁷=H</p> <p>65 %</p>
 <p>I₇</p>	 <p>III₇</p>	<p>15 %</p>
 <p>I₈</p>	 <p>III₈</p>	<p>69 %</p>

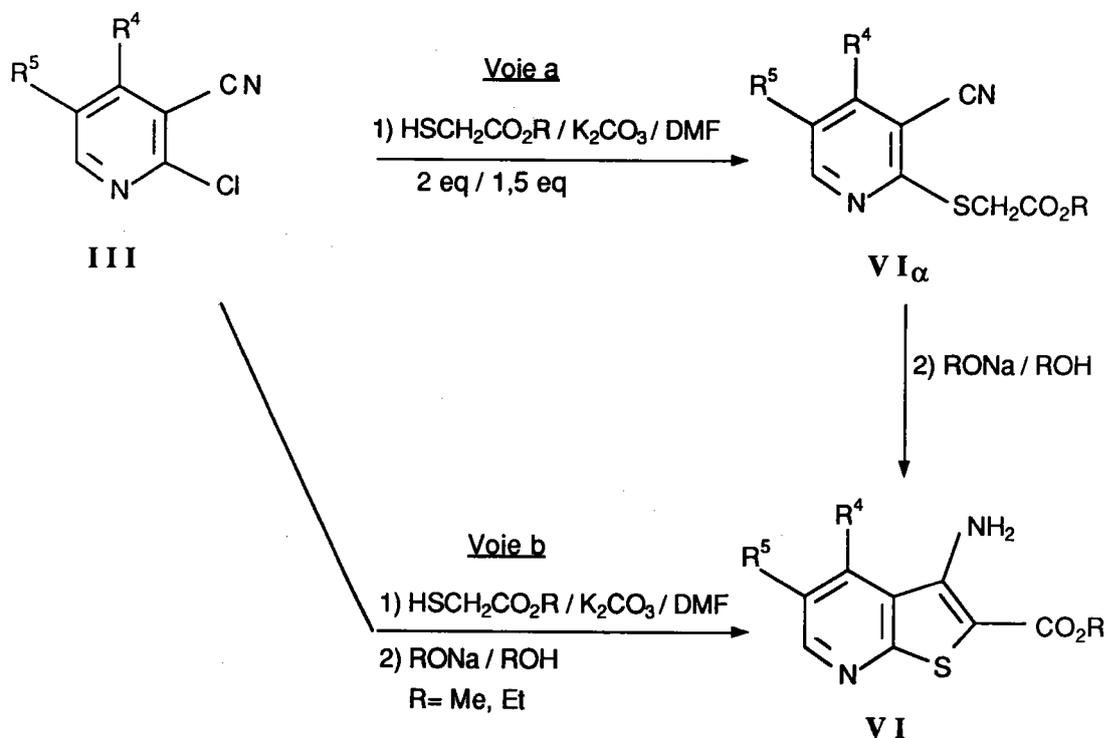
IV) SYNTHÈSE DE 3-AMINO THIENO [2.3-b] PYRIDINES ET DE 3-AMINO SELENOLO [2.3-b] PYRIDINES

IV-1) CYCLOCONDENSATION DE 2 -CHLORO 3 -CYANO PYRIDINES AVEC LE THIOGLYCOLATE D'ALKYLES

Le schéma réactionnel de synthèse est le suivant (schéma 14):

Schéma 14

Méthode 1 (p.76)



Méthode 1:

La condensation-cyclisation peut se réaliser en une ou deux opérations. Dans un premier cas (voie a) on peut isoler le dérivé **VI α** , résultat de la condensation du dérivé 2-chloro 3-cyano pyridinique dans le diméthylformamide avec le thioglycolate d'alkyles ($\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{R} / \text{R} = \text{Me, Et}$) et la cyclisation dans une seconde étape.

On peut également réaliser la cyclisation directement par une base (alcoolate de sodium), dans une étape suivant directement la condensation (voie b).

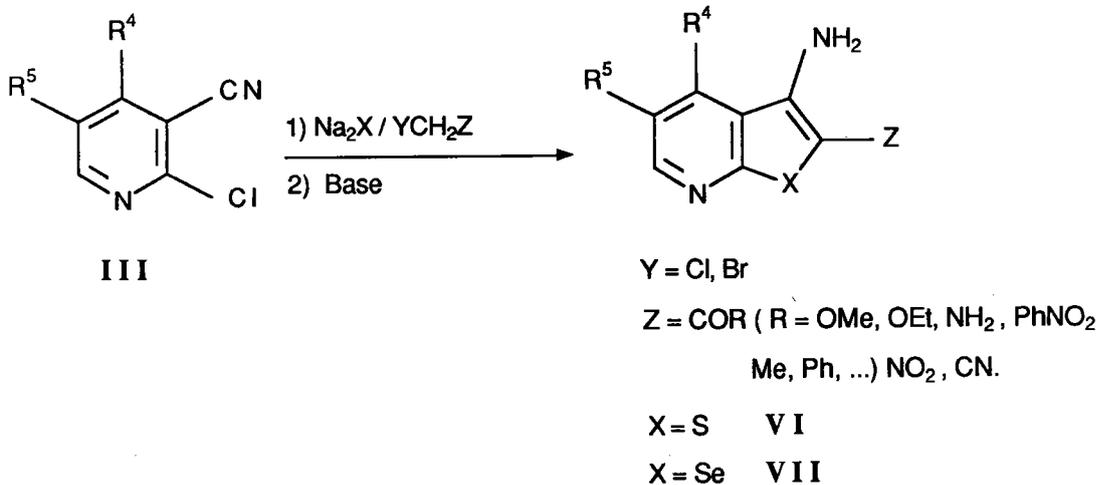
Dans les deux cas, les rendements en produits finaux cyclisés sont les mêmes.

Cette méthode de condensation des composés 2-chloro 3 -cyano pyridiniques avec les esters thioglycoliques ne peut être étendue en série séléniée par suite de difficultés d'obtention des sélénoglycolates d'alkyles.

IV-2) CYCLOCONDENSATION DE 2-CHLORO 3-CYANO PYRIDINES AVEC Na₂X ET YCH₂Z

Le schéma général de synthèse est le suivant :

Schéma 15: Méthode 2



1) Condensation du dérivé 2-chloro-3-cyanopyridinique dans un solvant approprié avec le sel de sodium de l'hétéroatome à introduire (Na₂X / X =S, Se).

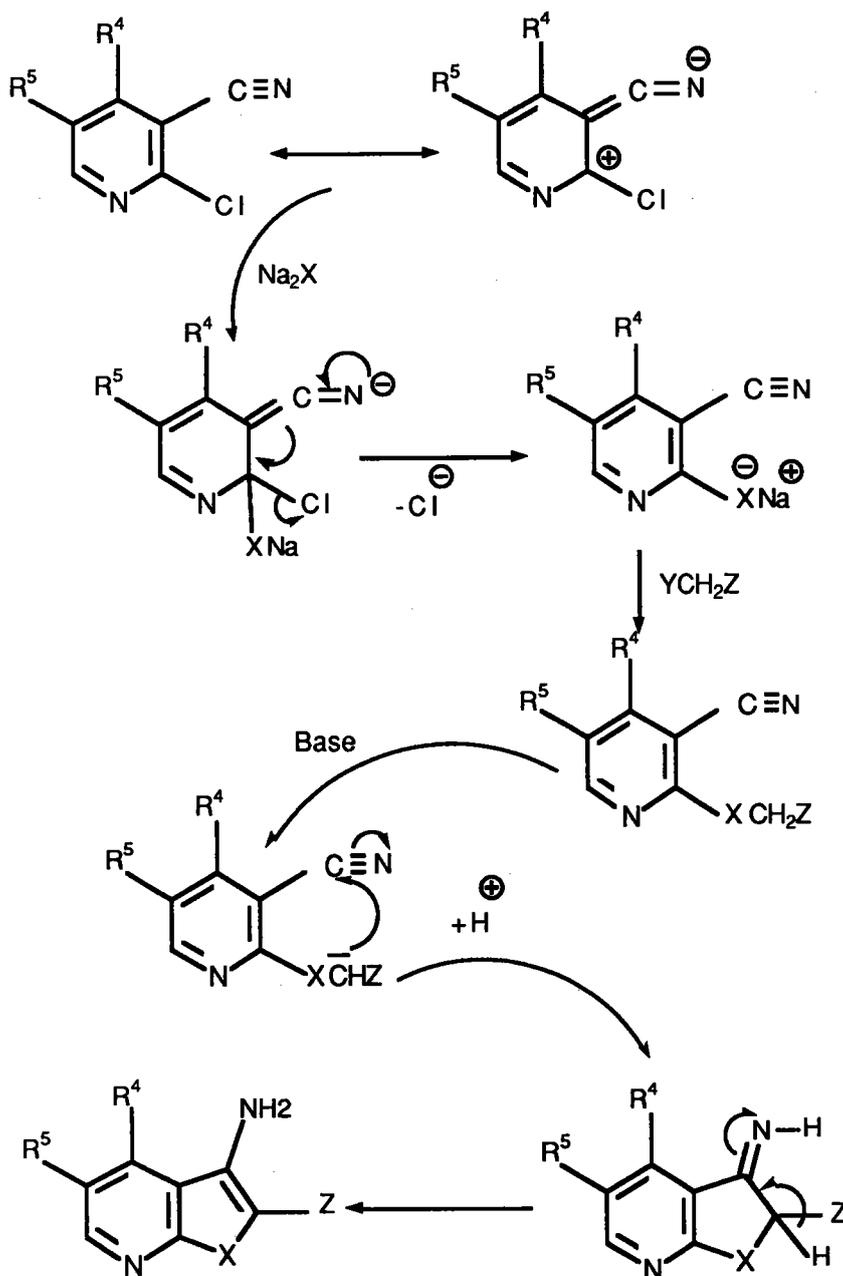
- Condensation du sel mixte de l'organo-chalcogénate obtenu avec un composé halogéné possédant un méthylène activé (porteur d'un groupement fonctionnel attracteur).

2) Cyclisation par une base (KOH aqueux, Alcoolate de sodium) pour conduire aux thiéno ou séléno [2,3-b] pyridines.

Contrairement aux techniques de Ricci⁽⁶⁵⁾ et Hauptmann^(64,77) selon lesquelles l'introduction de l'hétéroatome et du groupement Z se fait à l'aide du même réactif HSCH₂Z (Z=CO₂Me, CO₂Et), une technique a été mise au point d'abord en série séléno-phénique⁽⁶⁶⁾, puis appliquée à la série sulfurée^(67,68). Elle consiste à condenser une β chloroacroleïne, avec Na₂X⁽⁶⁹⁾ (X=S,Se), puis un halocomposé de

formule générale YCH_2Z (Z étant un groupement électro attracteur tel que $Z = COR$ ((R = OEt, OMe, Me, Ph, $PhNO_2$, NH_2 , etc...)) et $Z = CN$ et NO_2). Après cyclisation par une base, on accède au composé hétérocyclique désiré, substitué en position-2 par le groupement Z.

Schéma 16: Mécanisme de condensation de 2 - chloro 3 - cyano pyridine avec Na_2X (X=S,Se) et l'halocomposé YCH_2Z



X = S, Se

Z = CO_2Me , CO_2Et , $COMe$, $COPh$, $COPhNO_2$, $CONH_2$.

R^4, R^5 = Alkyls, cycloalkyls, aryls.

Cette condensation se fait selon :

- ◊ Un mécanisme d'addition - élimination dans un premier temps.
- ◊ Suivie d'une substitution nucléophile avec YCH_2Z .

Ainsi, selon le choix du réactif YCH_2Z , on peut avoir accès aux différents systèmes hétérocycliques fonctionnalisés en position-2 par un groupement électroattracteur, par une cyclisation de Dieckmann.

Nous avons appliqué cette méthode à la série sélénée et sulfurée, par condensation de Na_2X ($X = S, Se$) avec les composés 2-chloro 3-cyano pyridiniques, suivie de celle des dérivés de YCH_2Z . Cette méthode permet la synthèse d'un grand nombre de dérivées thiophéniques et sélénophéniques .

Le tableau suivant résume les halocomposés YCH_2Z utilisés.

Tableau 6

YCH_2Z (Z= groupements attracteurs)

Y	Z
Br	$CO_2Et, CO_2Me, COMe, CPh, NO_2, o-NO_2Ph$
Cl	$CHO, CN, CONH_2$

IV-2-1) Condensation et cyclisation avec Na_2X et YCH_2Z

Quelques soient les chloro-cyano pyridines de départ et l'halocomposé YCH_2Z , le mode opératoire est le même, moyennant de légères modifications.

Le sel de sodium Na_2X ($X=S, Se$) est mis en suspension dans le diméthylformamide, ce mélange est porté à environ 40-50 °C. Le chloro- cyano- pyridine dissous dans un minimum de DMF est ajouté goutte à goutte (le chauffage n'est pas poursuivi pendant l'addition). Après addition on laisse agiter pendant une heure. Au bout de ce temps, l'halocomposé YCH_2Z est additionné rapidement et l'agitation laissée pendant une heure. Sans isolement de l'intermédiaire, la réaction est achevée par addition au milieu réactionnel d'une base $RONa$ dans ROH ($R = Et, Me$) ou KOH aqueux.

Finalement on verse le mélange dans un grand volume d'eau; à ce stade, les produits seront traités différemment.

◇ Les produits qui précipitent, sont filtrés, séchés et recristallisés.

◇ Ceux qui ne précipitent pas, sont extraits à l'éther. Après évaporation de solvant, le résidu est trituré avec le minimum d'éther technique, le solide précipité est filtré, séché et recristallisé.

Les diverses synthèses réalisées, ainsi que les principaux paramètres spectroscopiques sont reportées dans les tableaux de la partie expérimentale (3, 4, 5, 6,7, 8). Le tableau suivant résume les différents thieno ou sélénolo [2,3-b] pyridines synthétisées.

Tableau 7: 3-Amino thieno ou sélénolo [2,3-b] pyridines substituées

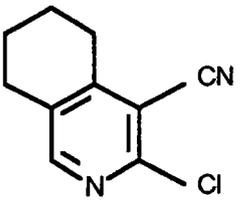
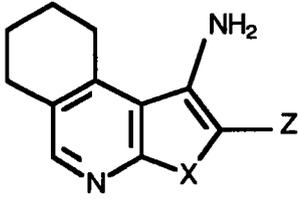
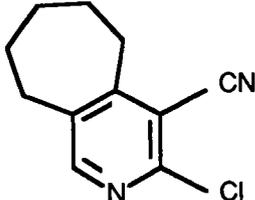
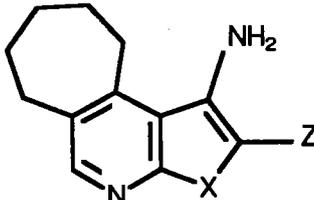
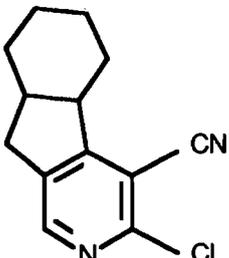
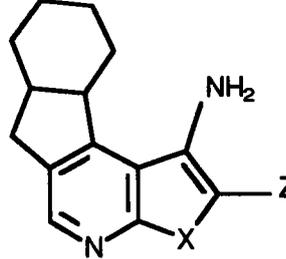
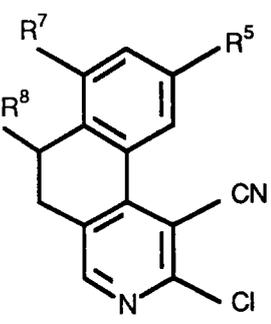
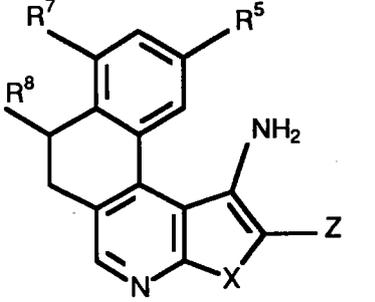
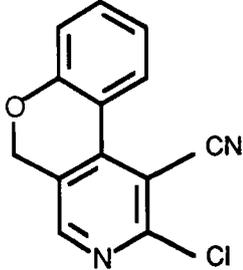
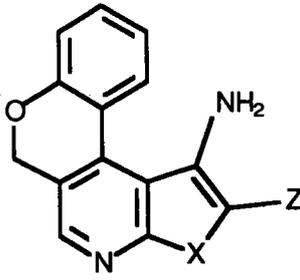
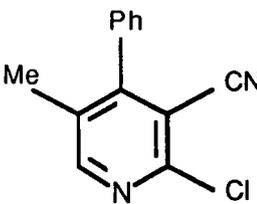
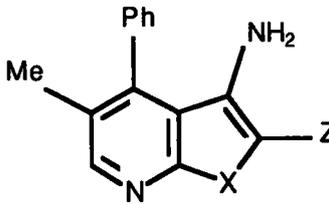
2-chloro3-cyano-pyridines III	3-Amino thieno [2,3-b] et 3-Amino sélénolo [2,3-b] pyridines VI ,VII	X	Z	Rdt
 <p>III₁</p>	 <p>VI₁ X = S 3- Amino 2-Z (5,6,7,8) tetrahydro thieno [2,3-c] isoquinoléine</p>	S	CO ₂ Et	80 %
		Se		36 %
		S	CO ₂ Me	55 %
			COMe	53 %
			CN	39 %
			CONH ₂	47 %
PhNO ₂	45 %			
 <p>III₂</p>	 <p>VI₂ X = S 3- Amino 2-Z (1,2,3,4,5) pentahydro thieno [2,3-b] pyridine</p>	S	CO ₂ Et	56 %
				Se
		S	CO ₂ Me	41 %
 <p>III₃</p>	 <p>VI₃ X = S 3-Amino 2-Z 1(H) [3,2-e] indéno thieno [2,3-b] pyridine</p>	S	CO ₂ Et	55 %
				Se
		S	CO ₂ Me	34 %

Tableau 7: (suite)

2-chloro3-cyano- pyridines III	3-Amino thieno [2,3-b] et 3-Amino sélénolo [2,3-b] pyridines VI ,VII	X	Z	Rdt
 $R^5 = R^7 = R^8 = H$ III₄ $R^5 = R^7 = CH_3 ; R^8 = H$ III₅ $R^6 = R^8 = H ; R^9 = CH_3$ III₆	 $R^5 = R^7 = R^8 = H$ VI₄ $R^5 = R^7 = CH_3 ; R^8 = H$ VI₅ $R^6 = R^8 = H ; R^9 = CH_3$ VI₆ $X = S$ VI₄ 3-Amino 2-Z 8,9-dihydro [2,3-e] naphto thieno [2,3-b] pyridine VI₆	S	CO ₂ Et	58 %
		S	CO ₂ Me	58 %
		Se	CPh	51 %
		Se	CO ₂ Et	43 %
		S	CO ₂ Et	48 %
		S	CO ₂ Me	50 %
		S	CO ₂ Me	35 %
		S	CO ₂ Et	43 %
 III₇	 $X = S$ 3-Amino 2-Z 2H-Chromèno [4,3-e] thieno [2,3-b] pyridine	Se	CO ₂ Et	24 %
		S	CO ₂ Me	25 %
		S	CO ₂ Et	55 %
 III₉	 $X = S$ 3-Amino 2-Z 4-phényl 3-méthyl thieno [2,3-b] pyridine	Se	CO ₂ Et	40 %
		S	CO ₂ Me	46 %
		S	CO ₂ Et	53 %

IV-2-2) Cas particulier des dérivés nitrés

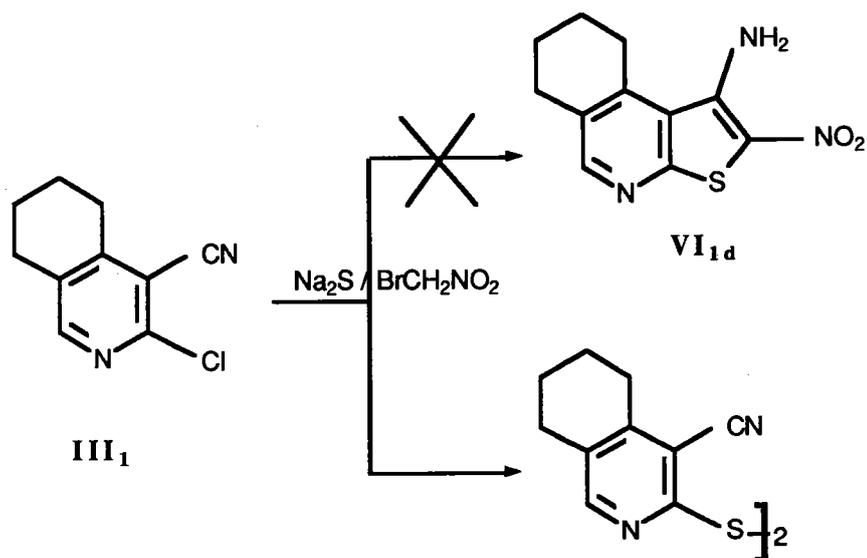
Pour réaliser les réactions de condensation de 2-chloro3-cyanopyridine substituée avec Na_2X ($\text{X}=\text{S},\text{Se}$) et l'halocomposé YCH_2Z ($\text{Y}=\text{Br},\text{Cl}$ et $\text{Z}=\text{groupements attracteurs déjà cités}$); nous avons essayé d'introduire par ce biais un groupement nitro en position-2 de l'hétérocycle thieno ou sélénolo-pyridinique. Pour ce faire, nous avons utilisé la condensation décrite précédemment en utilisant le bromonitrométhane comme halocomposé (YCH_2Z , $\text{Y}=\text{Br}$ et $\text{Z}=\text{NO}_2$). La condensation a été tentée, dans aucun cas, nous n'avons pu isolé le dérivé souhaité dans différentes conditions. (Tableau 8)

Tableau 8:

Essai	Quantité de III_1	Quantité de BrCH_2NO_2	T°C	Temps
Essai 1	1 eq	1 eq	t°ambiante	2 h
Essai 2	1 eq	1 eq	t°ambiante	4 à 12 h
Essai 3	1 eq	1 eq	60°C	2 h
Essai 4	1 eq	2 eq	60°C	4 à 12 h
Essai 5	1 eq	1,2 eq	5°C(sous N_2)	1 h
Essai 6	1 eq	2 eq	t°ambiante	4 à 12 h

Comme nous nous sommes limités au produit III_1 pour essayer cette condensation, le produit obtenu pour les essais 1 à 4 et 6 semble être le résultat d'une réaction de duplication; sauf l'essai 5 (à froid) donne un autre produit qui ne correspond pas au produit attendu.

Schéma 17



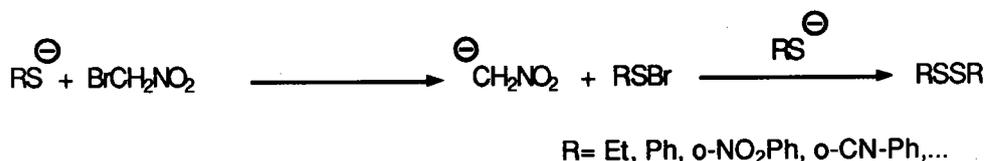
L'analyse élémentaire sur le produit isolé correspond à celle du disulfure.

Les résultats sont en accord avec la formation essentiellement de disulfure au cours de la réaction de condensation de chloro-cyano-pyridine avec le sulfure de sodium et le bromonitrométhane.

Le même résultat a été obtenu, en remplaçant le sulfure de sodium Na_2S par le séléniure de sodium Na_2Se .

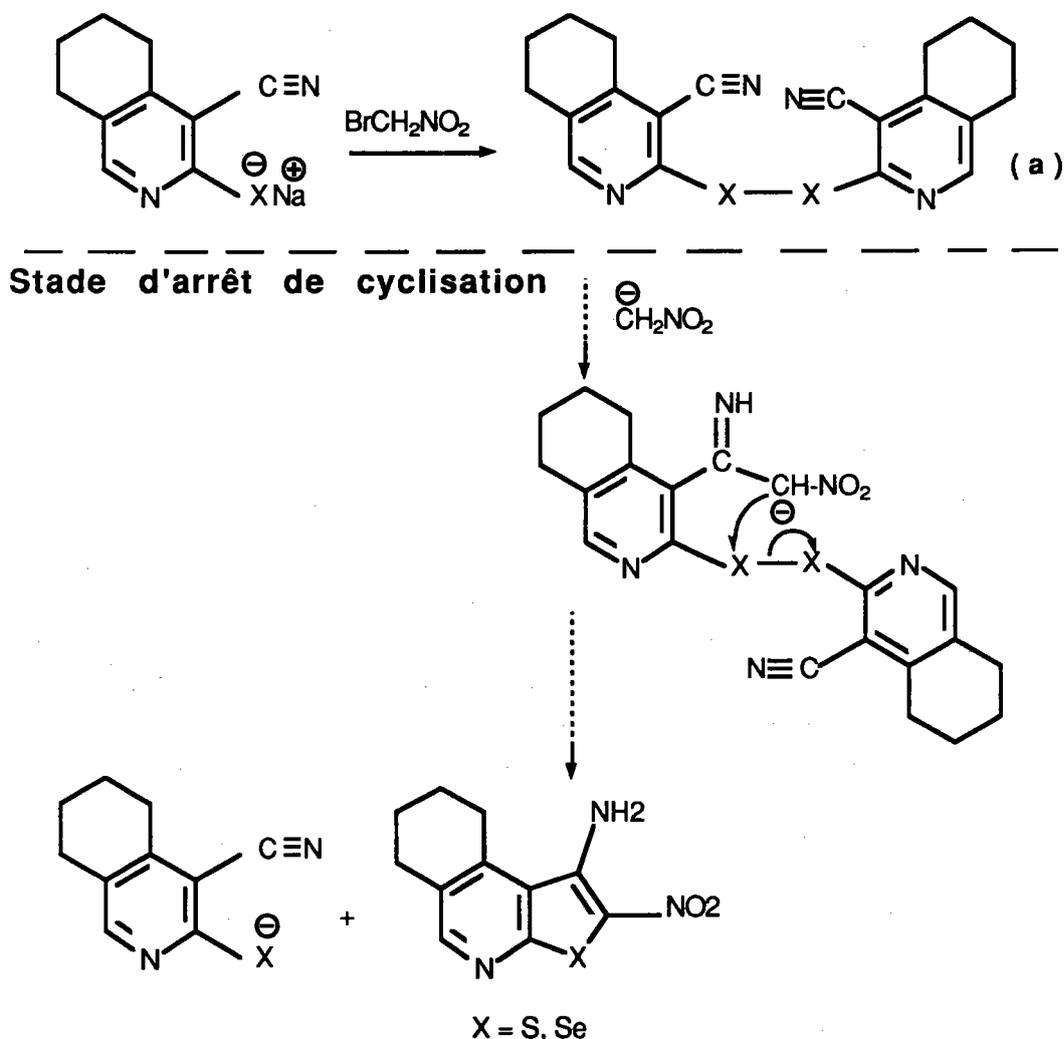
D'autre part, un article de Fishwick, Rowles et Stirling (70,71a) concernant les réactions du bromonitrométhane avec les thiolates, signalait que les thiolates simples conduisaient à des disulfures selon le bilan (schéma 18)

Schéma 18

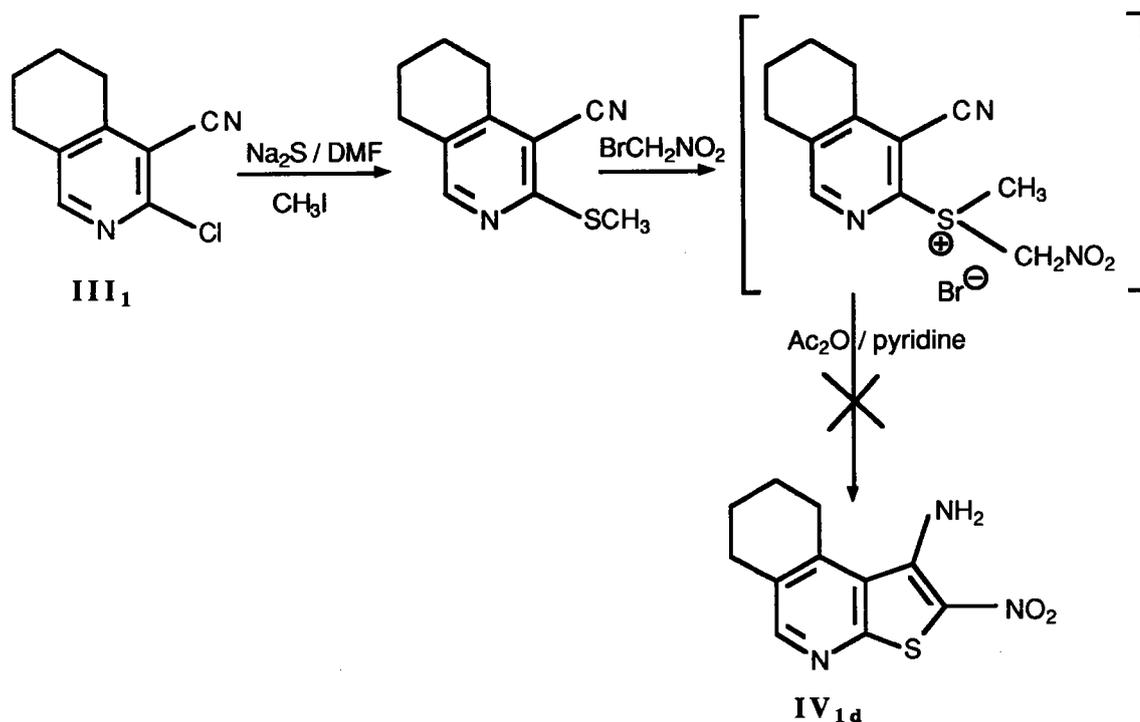


Le mécanisme réactionnel(71a) suivant , nous montre le passage par l'intermédiaire (a) /(disulfure)(schéma 19). Cet intermédiaire ne se cyclisant pas tel que le décrit Stirling.

Schéma 19 : Mécanisme de condensation de 2-chloro 3-cyanopyridine **III₁** avec Na₂X (X=S, Se) et BrCH₂NO₂(70)



Nous avons alors tenté d'utiliser la possibilité de quaternisation des thioéthers(90,91), par le bromonitrométhane(89). Cet essai a été fait sur le composé **III₁**, le schéma 20 nous montre les différentes étapes suivies.

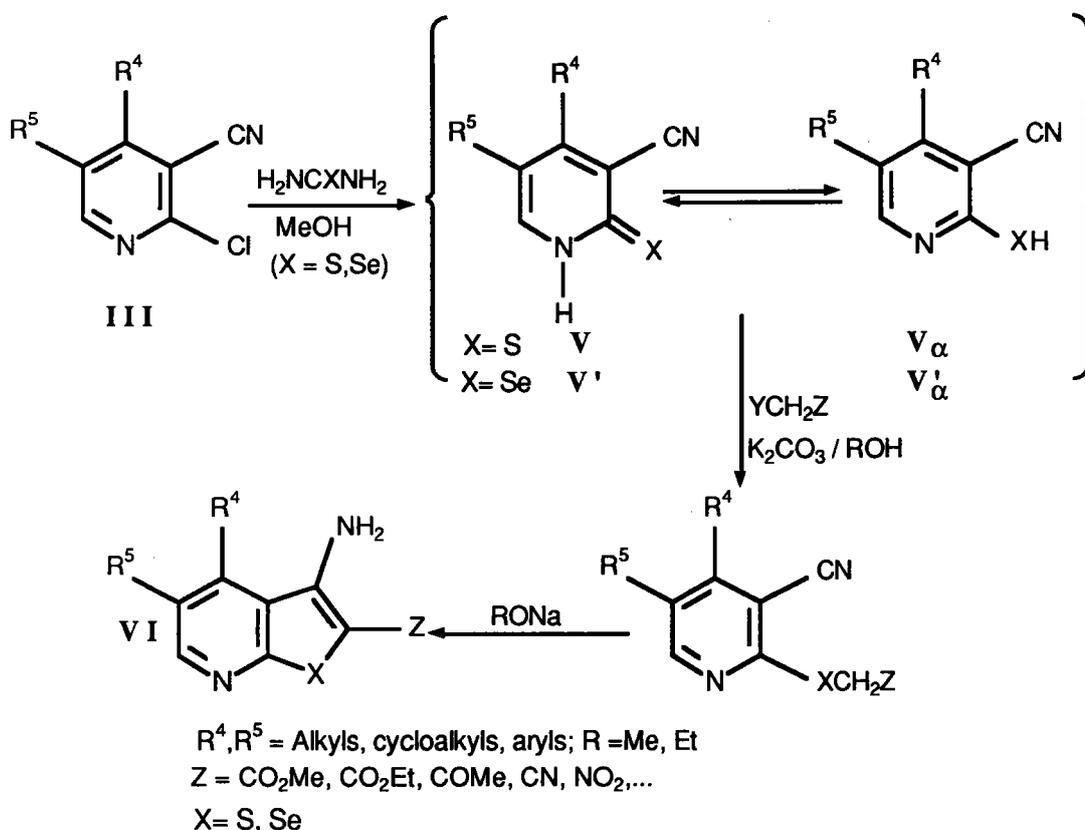
Schéma 20

Cette réaction de quaternisation suivie par une déquaternisation en présence de l'anhydride acétique et la pyridine sans isolement de produit quaternisé n'a pas abouti au produit attendu .

**VI-3) CONDENSATION DE 2 -CHLORO 3 -CYANO PYRIDINE
AVEC LA THIOUREE ET LA SELENOUREE**

Le schéma proposé est le suivant (schéma 21)

Schéma 21 : Méthode 3



Cette méthode consiste à l'introduction de l'hétéroatome X (S, Se) par l'intermédiaire de la thiourée ou la sélénourée, suivie de la substitution d'un composé halogéné et cyclisation de type Dieckmann à l'aide d'une base forte.

IV-3-1) Condensation avec la thiourée⁽⁹⁾

La condensation est réalisée dans un solvant au reflux en présence de thiourée sur la 2-chloro 3-cyanopyridine III₁. On isole le 3-cyano 2-pyridinethione V₁ qui est en équilibre tautomère avec le 3-cyano 2-pyridinethiol V_{1α} (équilibre thiolactime-thiolactame). Le dérivé est ensuite mis en réaction avec le dérivé halogéné en milieu alcool au reflux. La cyclisation est réalisée par l'addition d'une base, sans isolement de l'intermédiaire.

Cette méthode de condensation a été réalisée seulement avec le composé **III**₁, avec un rendement faible par rapport aux deux méthodes déjà décrites; cela peut s'expliquer par la formation de 3-cyano 2-pyridinethione qui conduit à un produit secondaire de N-alkylation⁽⁷³⁾. (schéma 22)

Schéma 22

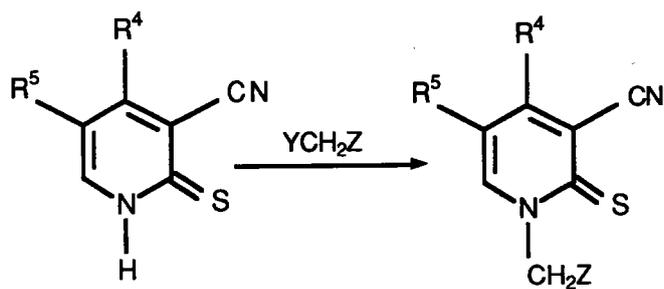
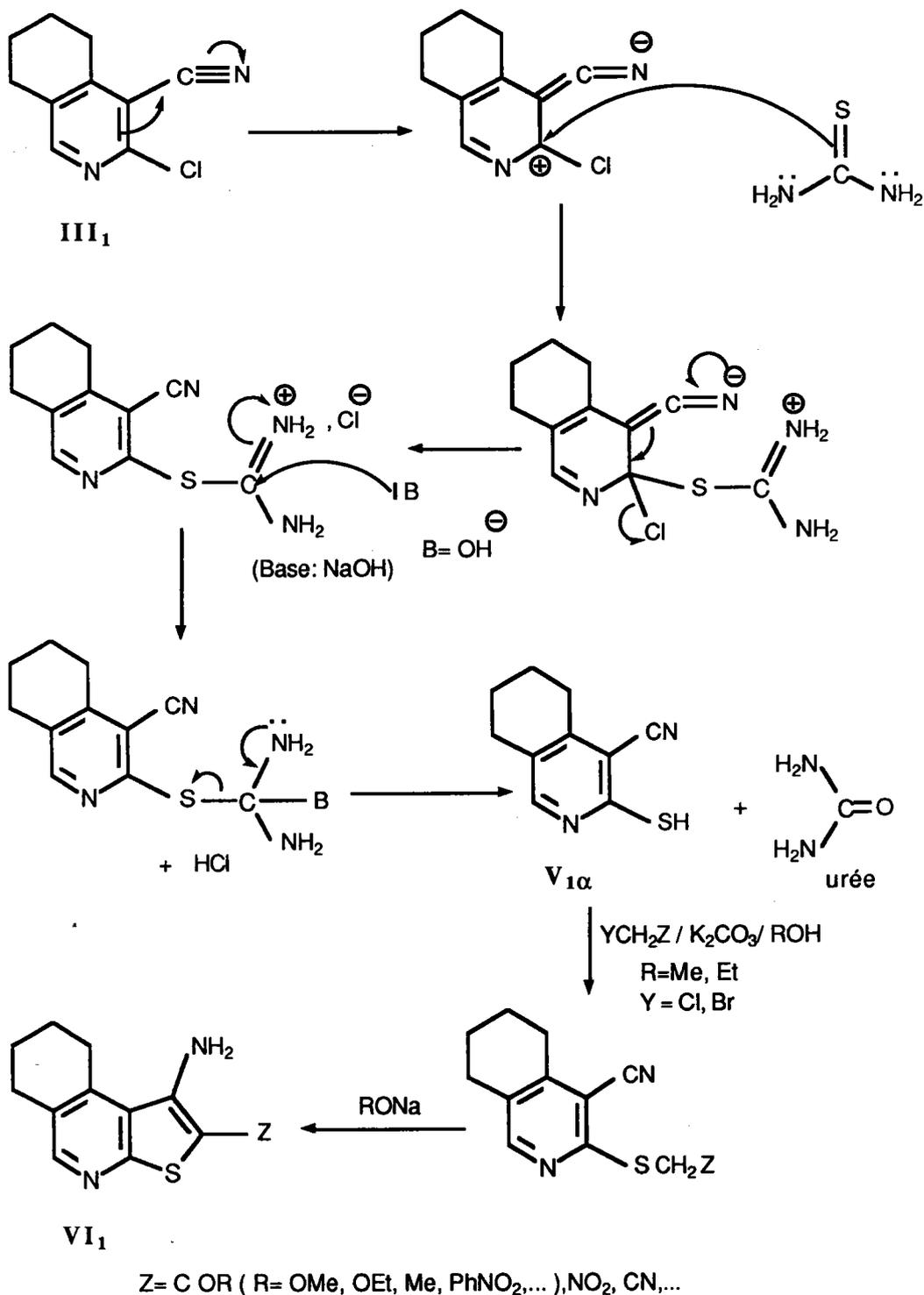


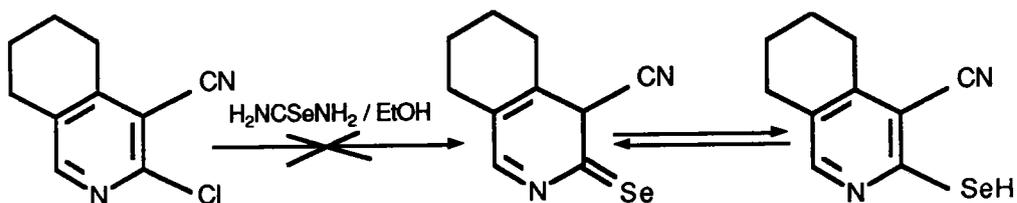
Schéma 23 Mécanisme de condensation de 2 chloro-3 cyanopyridine **III₁** avec la thiourée et YCH₂Z



IV-3-2) Condensation avec la sélénourée:

La condensation de 2-chloro 3-cyanopyridine avec la sélénourée dans les mêmes conditions que précédemment n'a pas abouti à la pyridine sélénone (ou pyridine séléol) attendu, nous récupérons que le produit de départ (nous avons utilisé la sélénourée commerciale).

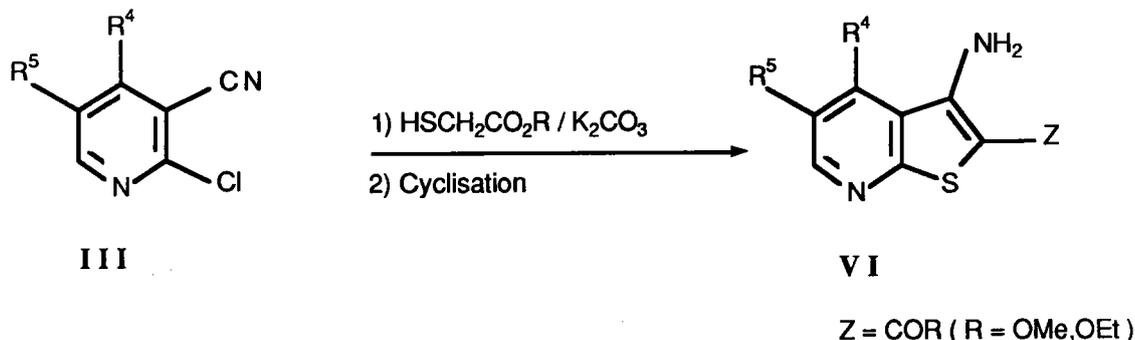
Schéma 24



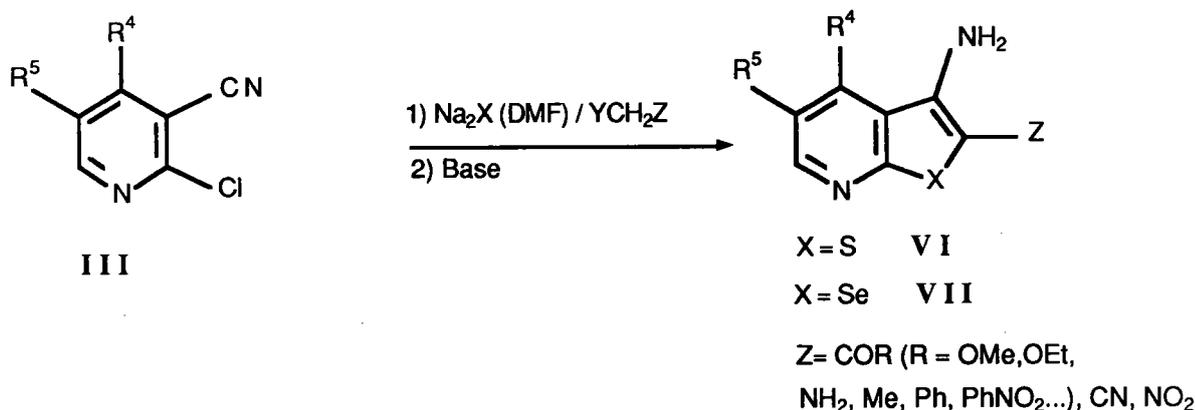
V) COMPARAISON ENTRE LES METHODES 1 ET 2

Comparons ici entre les deux méthodes utilisées (méthode1: schéma 3 et méthode 2 : schéma 4).

Méthode 1



Méthode 2



Méthode1: Cette méthode de synthèse ne peut être étendue en série sélénée par suite de difficultés d'obtention de sélénoglycolate d'alkyles HSeCH₂CO₂R (R = Et, Me).

D'autre part, elle ne permet d'introduire en position-2 que des groupements carboxy ou carbétoxy avec un rendement variant entre 53-80 %. Les autres thioglycolates (HSCH₂Z) avec des groupements attracteurs n'étant pas d'accès facile.

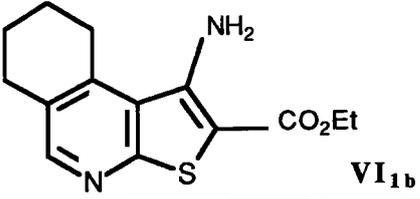
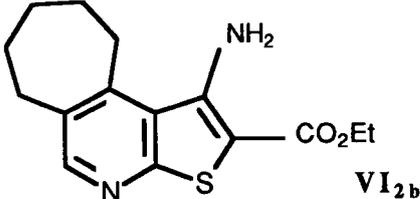
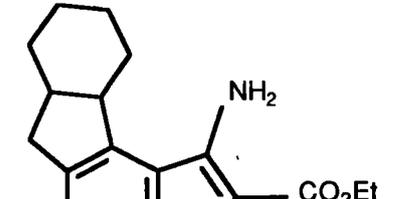
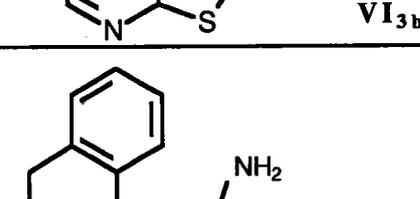
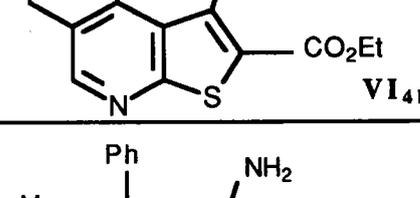
Méthode2: Cette méthode de synthèse permet l'accès aux thieno [2,3-b] pyridines et sélénolo [2,3-b] pyridines diversement fonctionnalisées en position-2 par

un groupement électroattracteur. Les rendements variant de 24-52 %.

Malgré la différence de rendement entre les deux méthodes, cette méthode 2 reste profitable (peu d'étapes, grande possibilité des substituants à introduire) .

Dans le tableau suivant, seront citées les 3-amino thieno [2,3-b] pyridines préparées (Z=CO₂Et) par les deux méthodes.

Tableau 9: Comparaison des rendements obtenus par les deux méthodes de cyclocondensation

3-Amino thieno [2,3-b] pyridines Substituées	Rdt 1	Rdt 2
 VI _{1b}	80 %	52 %
 VI _{2b}	56%	43%
 VI _{3b}	55%	39%
 VI _{4b}	58%	35%
 VI _{9b}	53%	45%

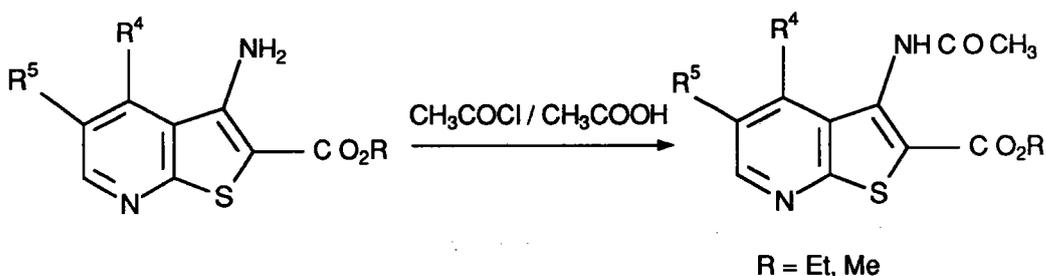
C) REACTION DES AMINO THIENO-PYRIDINES ET DES AMINO SELENOLO-PYRIDINES SUBSTITUEES

Nous présentons ici diverses réactions réalisées aux dépens des fonctions amine et ester présentes dans les structures préparées.

I) ACETYLATION ET FORMYLATION DE LA FONCTION AMINE

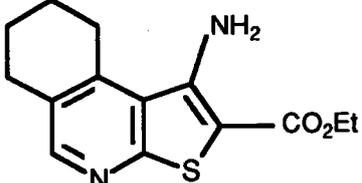
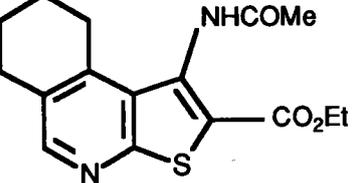
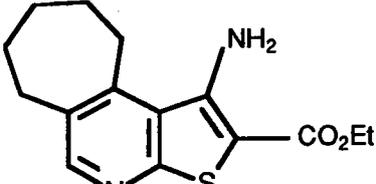
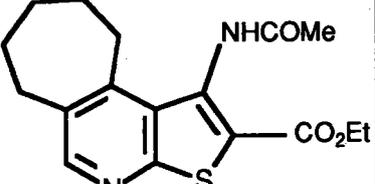
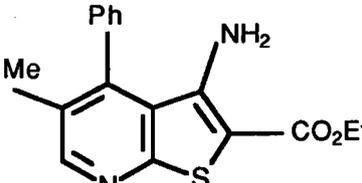
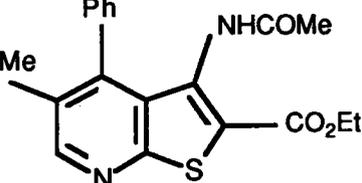
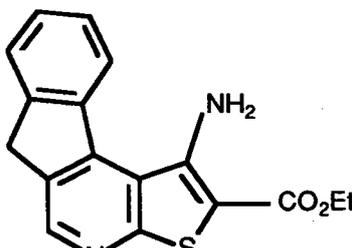
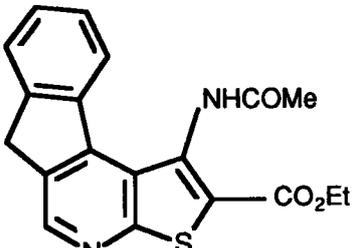
La fonction aminée en position-3 est acétylée très facilement par le chlorure d'acétyle dans l'acide acétique pour donner 3-acétamido thieno-pyridine.

Schéma 25



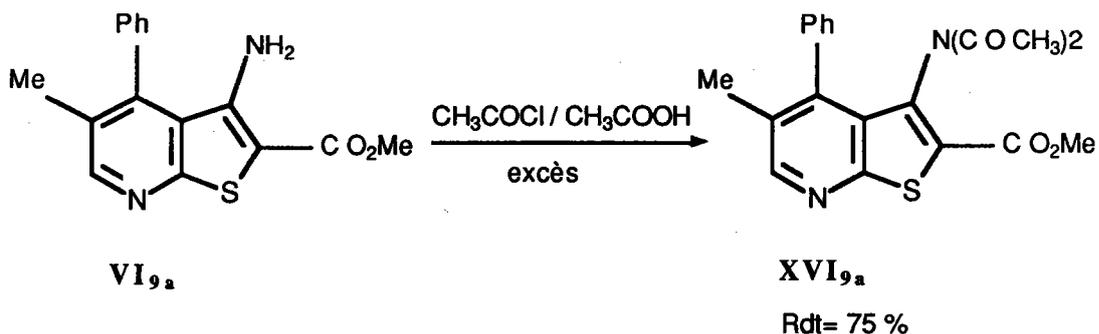
Les 3-acétamido thieno-pyridines se caractérisent par un signal NH très déblindé en R.M.N. ^1H (8,5 - 9 ppm) et par la disparition de la bande NH_2 en I.R..

Tableau 10 : Thieno [2,3-b] pyridines N-acétylées préparées

Amino thieno [2,3-b] pyridines substituées	Thieno [2,3-b]pyridines N- acétylées correspondantes	Rdt
		64 %
		59 %
		62 %
		45 %

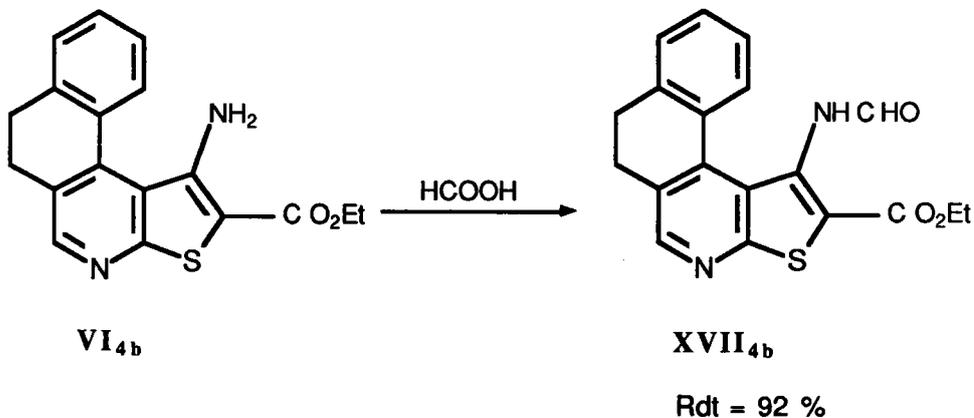
Les dérivés monoacétylés sont obtenus, par addition de la quantité stoechiométrique de chlorure d'acétyle aux composés aminés. Les dérivés diacétylés obtenus soit, à partir des dérivés aminés en chauffant avec un excès de chlorure d'acétyle dans l'acide acétique soit, à partir des dérivés monoacétylés par ajout d'un excès de chlorure d'acétyle.

Schéma 26 :



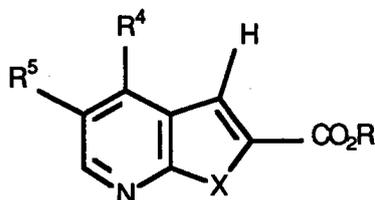
De même, la N- formylation a été réalisée par chauffage au reflux du composé aminé avec l'acide formique (schéma 27), nous avons obtenu le composé 3-formamido thieno-pyridinique correspondant que nous avons caractérisé par R.M.N.¹H (détail dans la partie expérimentale).

Schéma 27



II) DIAZOTATION ET DEAMINATION

Nous avons essayé la synthèse de dérivés du thieno-pyridines ou sélénolo-pyridines substituées de type :



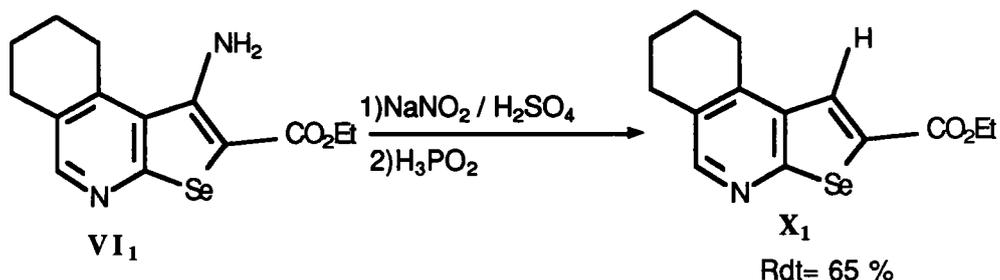
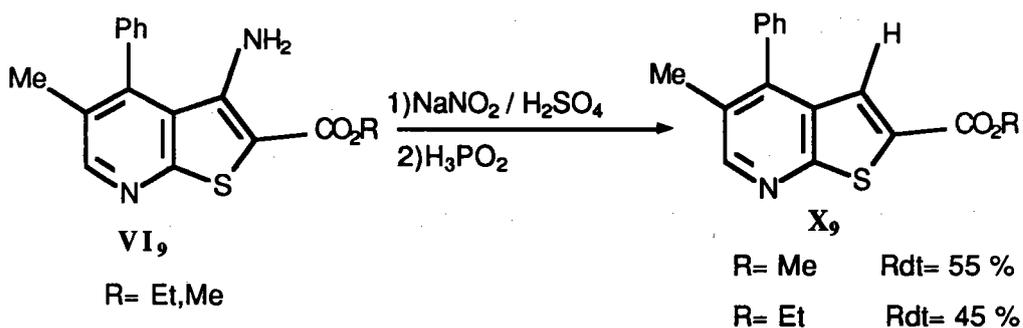
R = Me, Et

X = S, Se

R⁴, R⁵ = Alkyls, aryls, cycloalkyls,...

Cette synthèse consiste à réduire le sel de diazonium des 3-amino thieno ou sélénolo [2,3-b] pyridines, sans isolement de ce sel par l'acide hypophosphoreux H₃PO₂. La structure des composés est confirmée par les différentes méthodes d'analyses (RMN 1H, C.P.G.-SM et analyses élémentaires). Cette voie nous a permis à la fois d'étudier la réactivité de la fonction amine et d'aboutir aux nouveaux dérivés thieno ou sélénolo-pyridiniques dont la position-3 n'est pas substituée.

Schéma 28



La déamination est confirmée pour les deux types de produits, en RMN ^1H par la disparition de singulet large 5,6 ppm correspondant aux deux protons de l'amine, et l'apparition d'un singulet à 7,6 ppm correspondant au proton aromatique de la position -3.

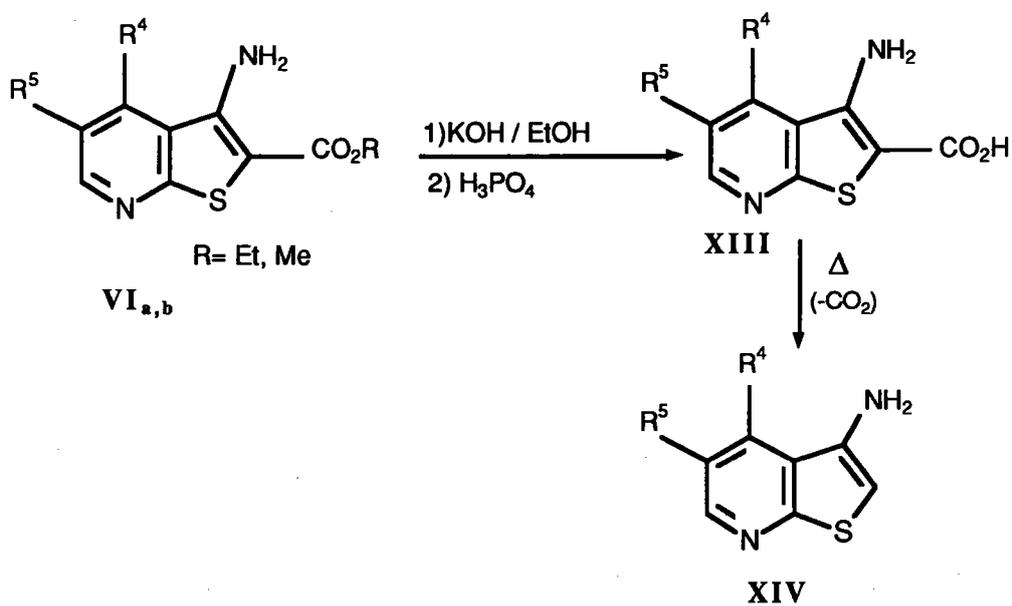
III) ETUDE DE L'HYDROLYSE ET DE LA DECARBOXYLATION

Lorsque la synthèse des dérivés **VI** se fait aux dépens du groupement attracteur $Z = \text{CO}_2\text{Me}$ ou CO_2Et , une réaction d'hydrolyse puis une décarboxylation, permet d'accéder à d'autres types de thieno [2,3-b] pyridiniques ou sélénolo [2,3-b] pyridiniques.

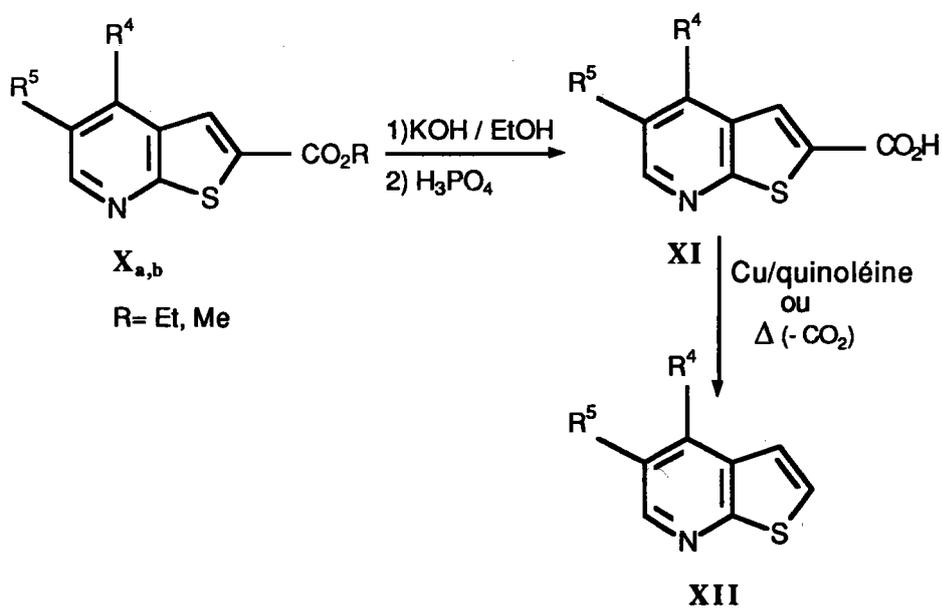
L'hydrolyse suivie d'une décarboxylation a été tentée pour deux types de composés **VI** et **X**, ce qui nous a permis d'envisager deux voies qui seront illustrées par le schéma 29.

Schéma 29

Cas des dérivés aminés XIII



Cas des dérivés non aminés X

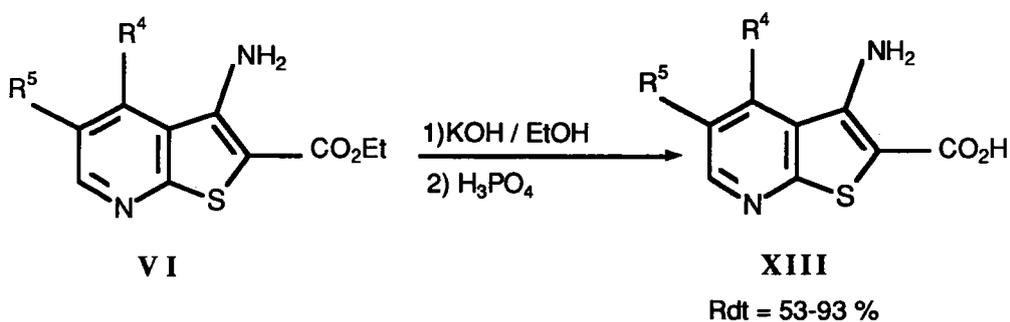


III-1) HYDROLYSE ET DECARBOXYLATION DES DERIVES

AMINES VI

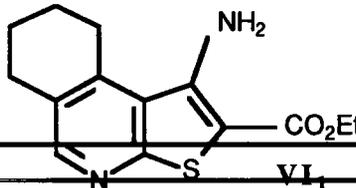
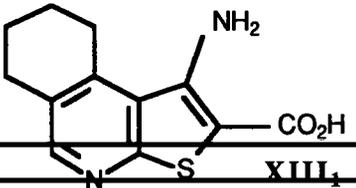
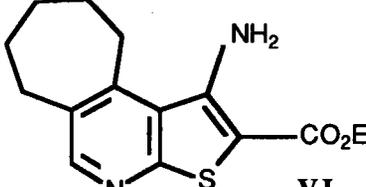
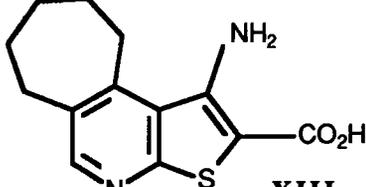
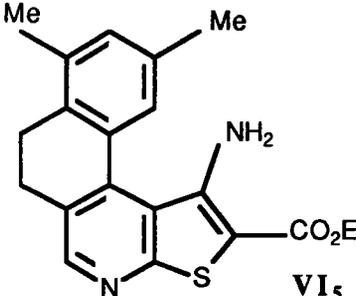
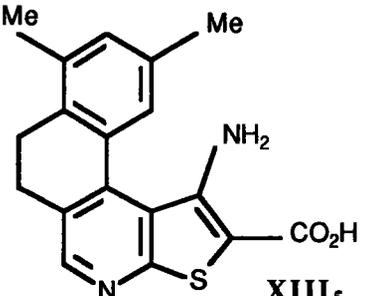
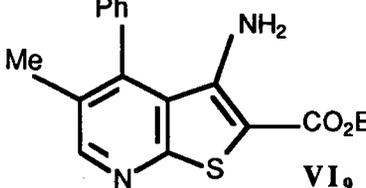
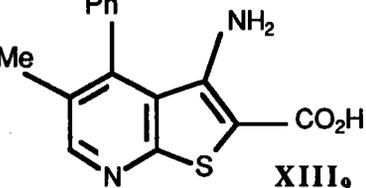
La réaction d'hydrolyse a été effectuée en milieu basique, en chauffant au reflux pendant deux heures. Elle est suivie d'une acidification par l'acide phosphorique.

Schéma 30



Les acides préparés seront cités dans le tableau 11.

Tableau 11 Les acides XIII préparés

Thieno [2,3-b] pyridines VI	Acides correspondants XIII	Rdt
 <p style="text-align: right;">VI₁</p>	 <p style="text-align: right;">XIII₁</p>	53 %
 <p style="text-align: right;">VI₂</p>	 <p style="text-align: right;">XIII₂</p>	65 %
 <p style="text-align: right;">VI₅</p>	 <p style="text-align: right;">XIII₅</p>	93 %
 <p style="text-align: right;">VI₉</p>	 <p style="text-align: right;">XIII₉</p>	57 %

La décarboxylation des acides **XIII**, a été essayée selon deux méthodes:

Méthode 1: La méthode classique par chauffage dans la quinoléine avec du bronze de cuivre comme catalyseur. Cette méthode a entraîné des difficultés pour isoler le produit attendu.

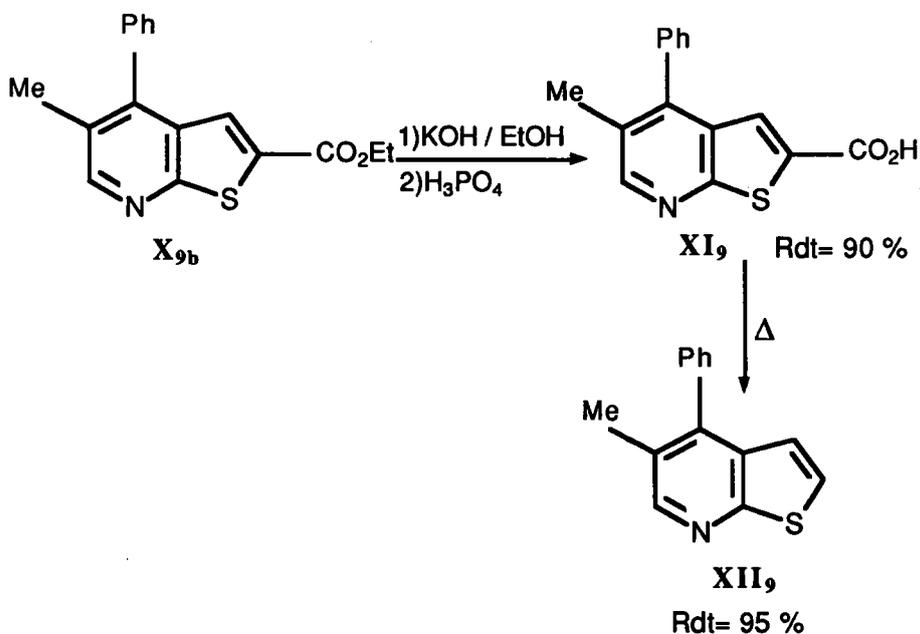
Méthode 2: Elle consiste à décarboxyler le produit à la température de fusion par simple chauffage.

Cette voie de réactivité nous a permis d'aboutir aux dérivés 3-amino non substitués en position-2.

III-2) HYDROLYSE ET DECARBOXYLATION DES DERIVES NON AMINES X

Les conditions d'hydrolyse et décarboxylation du composés **X9** sont les mêmes que pour les composés **VI**.

Schéma 31 :



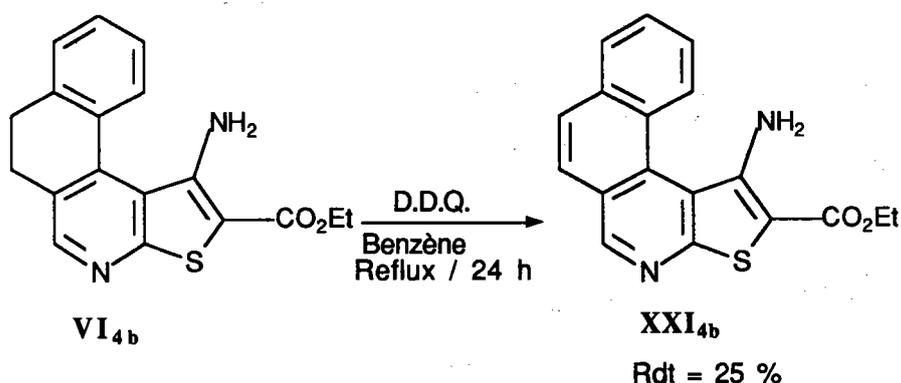
IV) ETUDE DE DESHYDROGENATION DES COMPOSES VI₁ ET VI₄

Vue l'intérêt des thieno [2,3-b] isoquinoléines(31,43c-d), il nous a paru intéressant de réaliser une aromatisation de certains dérivés que nous avons décrits, en particulier les composés VI₁ et VI₄, en faisant appel aux différentes méthodes de déshydrogénation (MnO₂, Pd / C et quinones : chloranil et D.D.Q.)

L'essai de déshydrogénation avec MnO₂(99), Pd /C(100) ou chloranile(101) n'a donné que le produit de départ.

Seule la dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone-1,4 (D.D.Q.) à reflux dans le benzène(102) entraîne une déshydrogénation avec un rendement de 25 %.

Schéma 32



En effet, les analyses par CPG-SM du produit obtenu confirme le départ des deux atomes d'hydrogène, et les données R.M.N. ¹H mettent en évidence l'augmentation du nombre de protons aromatiques.

Nous pensons que ce rendement peut être amélioré, en chauffant encore plus longtemps.

Par contre, l'essai de déshydrogénation de composé VI₁ n'a donné que le produit de départ.

V) REACTION DE 3-AMINO 2-METHOXY CARBONYL THIENO [2,3-b] PYRIDINE AVEC LE FORMAMIDE

Les proximités des fonctions NH₂ et CO₂R (R =Me, Et) dans les systèmes préparés nous ont servis à créer de nouveaux systèmes hétérocycliques. Ces réactions ont été utilisées dans d'autres systèmes de même type comme nous allons le voir dans le rappel bibliographique.

V-1) RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

L'intérêt présenté par les dérivés de 3 -amino thieno-pyridines point de départ de l'élaboration de différents systèmes polyhétérocycliques à activité pharmacologique potentielle(29,47,50), est montré par le nombre de travaux consacrés à la mise au point de leur synthèse.

Le schéma 33 et les tableaux (12 à 15) résument de façon succincte les dérivés résultants de la cyclisation de 3-amino thieno [2,3-b] pyridines par différents agents.

Schéma 33

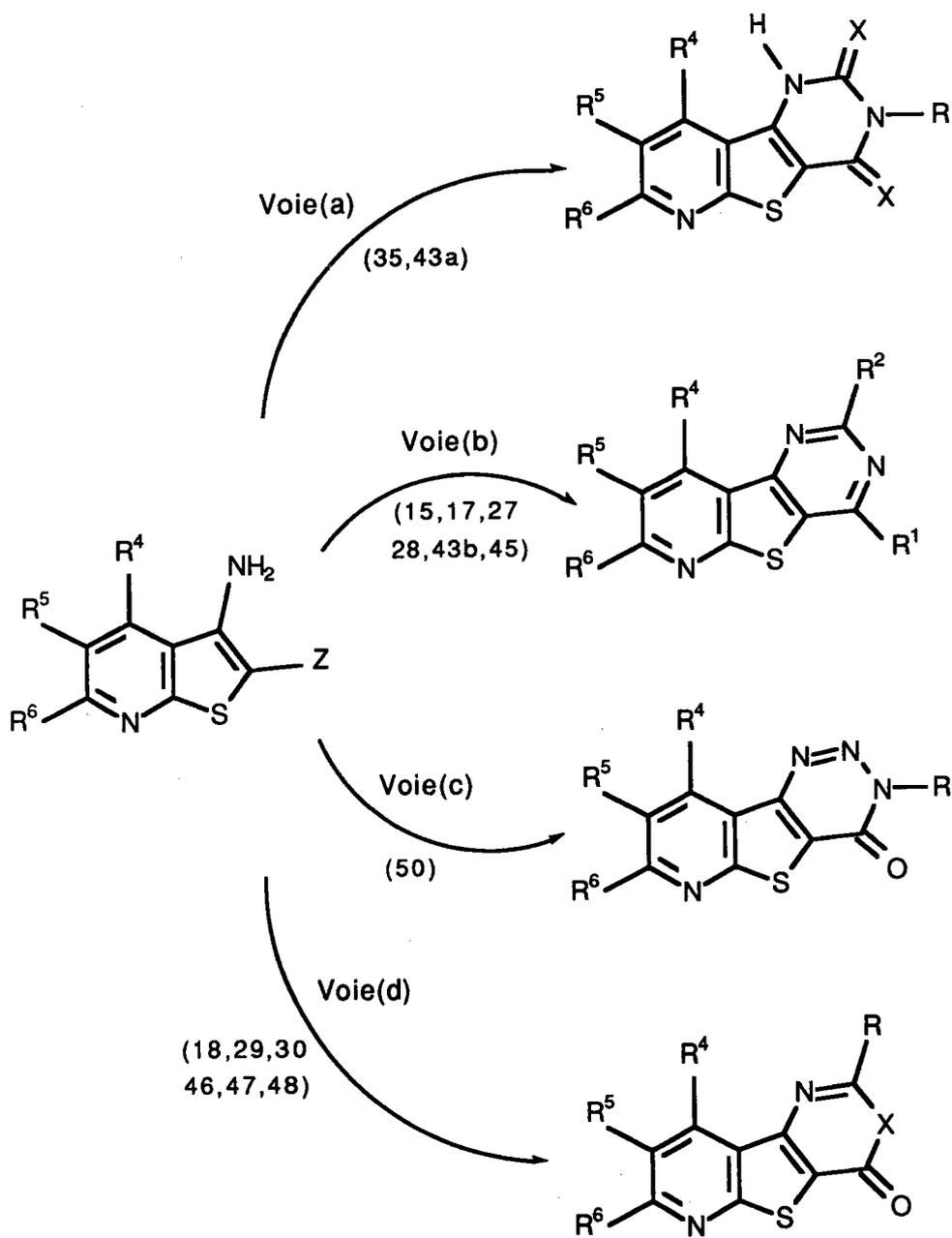
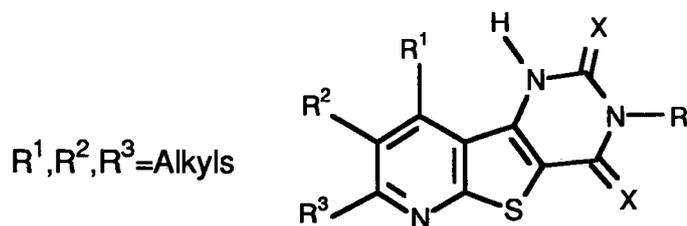
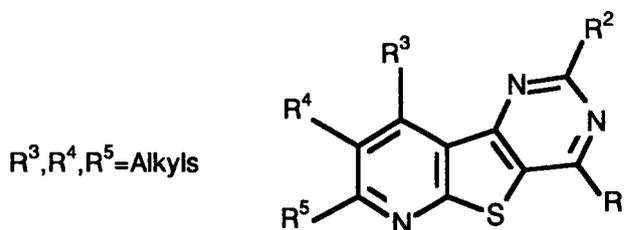


Tableau 12 (Voie (a)): Pyridothieno-quinoléine-dithiones et pyridothieno-pyrimidines



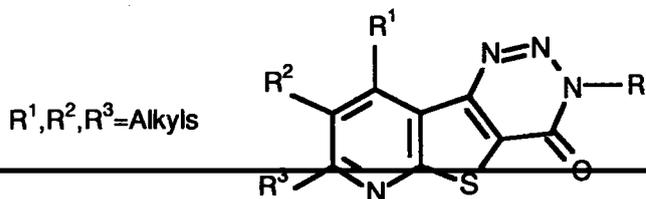
Z	Agents de cyclisation	X	R	Références
CN	CS ₂	S	H	43a
CONHR R=Ph, pyridyl	Urée , HCO ₂ H	O	NH ₂	35

Tableau 13 (Voie(b)): pyridothieno[3,2-b] pyrimidine 2-carboxylates



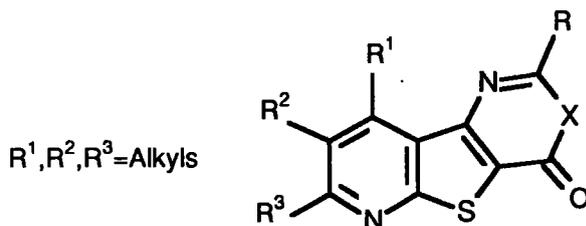
Z	Agents de cyclisation	R ¹	R ²	Références
CN	(EtO) ₃ CH	NHR	H	43b
CN	(CO ₂ R) ₂	CO ₂ R R=H, alkyls	OR	27,28,45
CO ₂ R R=Et,Me	HCONH ₂	NH ₂	H	15,17

Tableau 14 (Voie(c) : 1,2,3-Triazino[4',5':4,5] thieno[2,3-b]quinoléine-4(3H)one



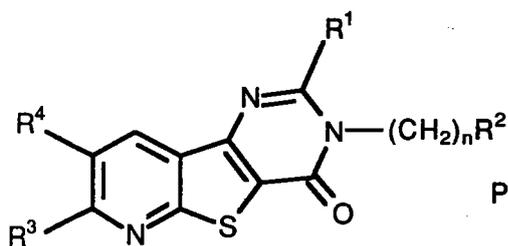
Z	Agents de cyclisation	R	Références
CONH ₂	NaNO ₂ /HOAc	H, alkyls	50

Tableau 15 (Voie (d) : Pyrido[3',2':4,5] thieno[3,2-d]pyrimidine-4(3H)one



Z	Agents de cyclisation	R	X	Références
CONH ₂	R ¹ COCl (CO ₂ R ¹) ₂ R ¹ =alkyls	CO ₂ R ² R ² =H, alkyls	NH	29,30, 46, 48
CO ₂ R ³ R ³ =alkyls	(R ¹ CO) ₂ O	Alkyls	N(CH ₂) _n R ⁴ R ⁴ =OH	47
CN, CO ₂ R R=OH, Ph OEt, NH ₂	NCCH ₂ CSNH ₂	Me	NH	18

Ces dérivés de pyridothieno-pyrimidines ont une activité antiinflammatoires (29,47), antianaphylactiques (29,47) et antiallergiques (50) .

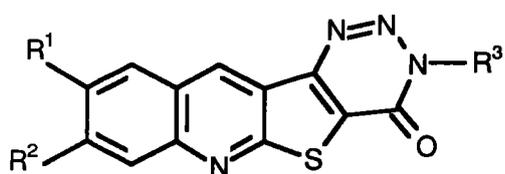


Pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d] pyrimidine-4(3H)one

$R^1, R^2, R^3, R^4 = \text{Alkyls}$

"antiinflammatoires et antianaphylactiques"

(29,47)



1,2,3-Triazino[4',5':4,5]thieno[2,3-b] quinoléine 4(3H)one

"antiallergiques"

(50)

$R^1, R^2, R^3 = \text{Alkyls}$

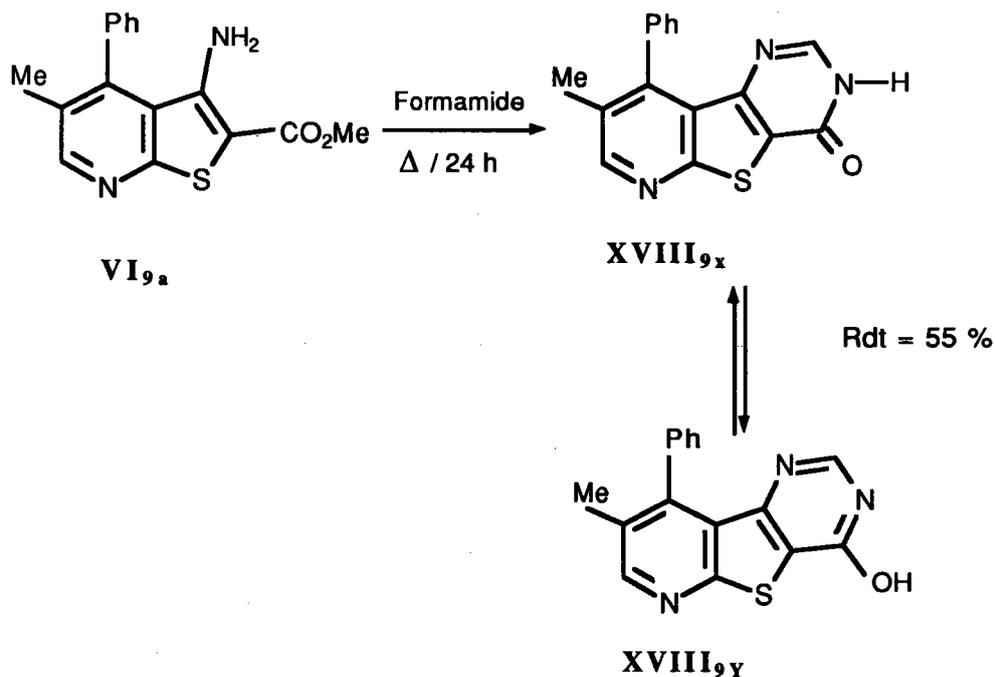
Ayant synthétisé de nouveaux dérivés de 3-amino thieno-pyridines, il nous a paru intéressant de réaliser sur un exemple (VI9), une des cyclisation avec le formamide.

V-2) CYCLISATION SUR LES AMINO THIENO- PYRIDINES VI

V-2-1) REACTION AVEC LE FORMAMIDE

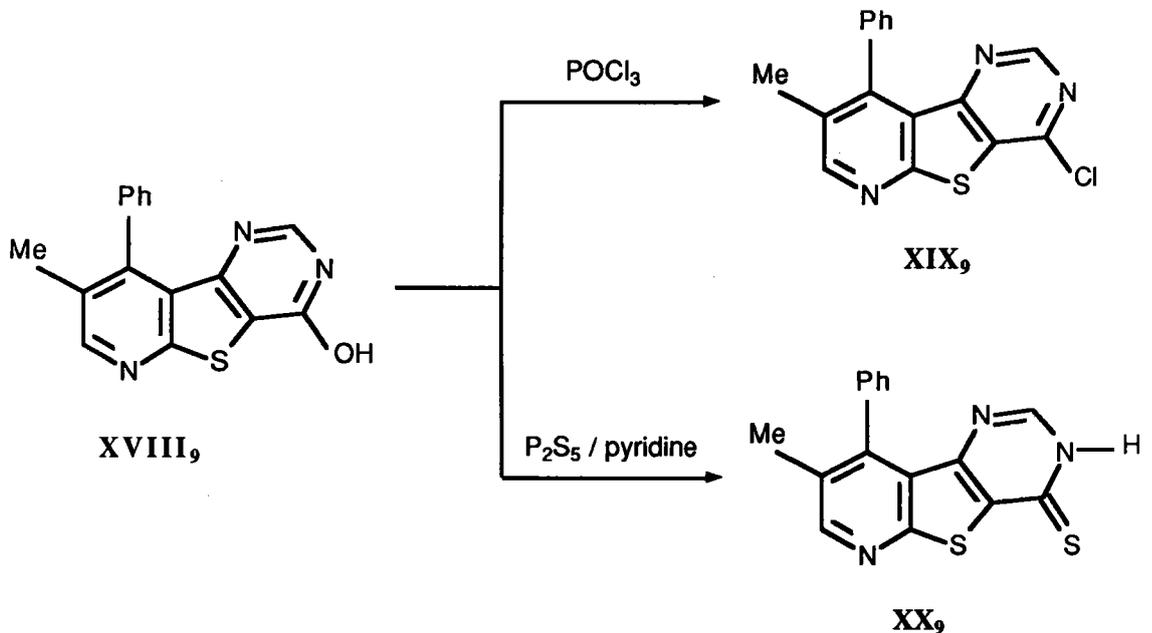
La cyclisation de 3-amino thieno-pyridine **VI_{9a}** en thieno-pyrimidone **XVIII₉**, est réalisée par le chauffage au reflux dans le formamide(20,42a-b); c'est une cyclisation intramoléculaire par une attaque nucléophile sur la fonction carbonyle. Le dérivé **XVIII_{9x}** obtenu qui présente la tautomérie lactame-lactime existe sous la forme hydroxy-thieno pyridine **XVIII_{9y}**. C'est une substance à point de fusion élevé, insoluble dans l'eau et peu soluble dans les solvants organiques. A l'état solide, la forme **XVIII_{9y}** est prépondérante, conformément au spectre I.R. qui présente une bande C=N à 1650 cm⁻¹ et une bande large entre 3100 - 3400 cm⁻¹ qui correspond à la bande O-H.

Schéma 34



Quand elle est engagée dans des réactions d'halogénéation avec l'oxychlorure de phosphore POCl_3 (42a-b) (schéma 35), la thieno-pyrimidone réagit sous la forme lactime pour conduire à la chloro-thienopyrimidine. La réaction de thionation au moyen du pentasulfure de phosphore P_2S_5 dans la pyridine (schéma36) ou la thiourée dans un milieu alcoolique(42a), aboutit à la thieno-pyrimidine-thione dont l'étude des spectres I.R. et de R.M.N. ^1H révèle la prépondérance de la forme tautomère thiolactame; le spectre I.R. ne montre pas de bande thiol vers 2550-2600 cm^{-1} alors qu'on relève une bande thione à 1200 cm^{-1} .

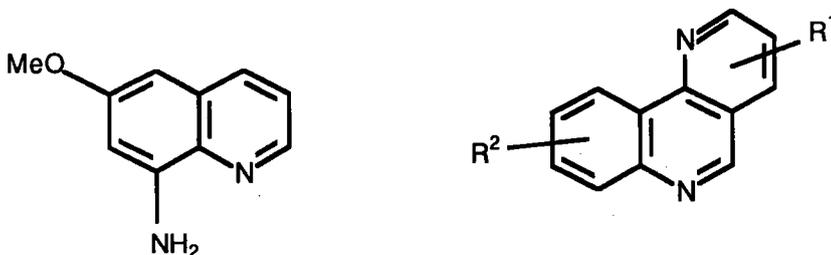
Schéma 35



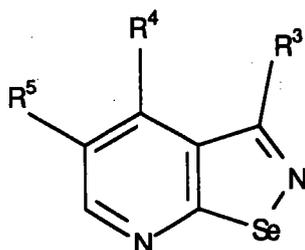
D) ESSAIS DE SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS 1,2-ISOSELENAZOLIQUES SUBSTITUÉS À PARTIR DE 2-CHLORO 3-CYANOPYRIDINES

I) INTRODUCTION

L'intérêt de dérivés quinoléiniques dans le traitement antimalarien est bien connu(103); la littérature fournit quelques composés qui présentent des propriétés antibiotiques(104) et antimalariques(102,104,106). Citons par exemple le 8-amino quinoléine(102) et les benzo [h] naphthyridines (R¹= H et Cl et R²= alkyls et cycloalkyls)(105,106).



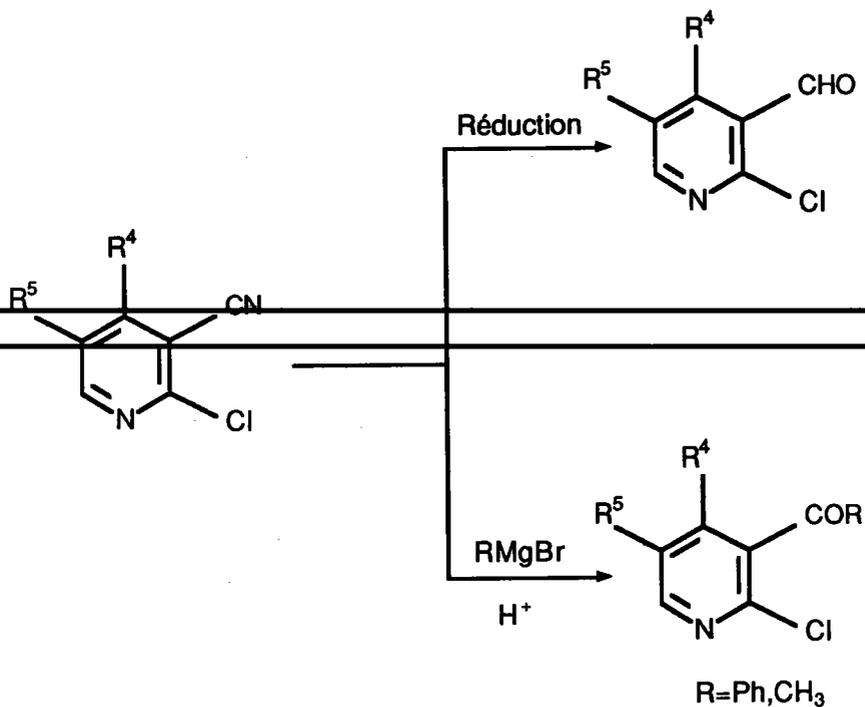
Ce qui nous a poussé de tenter la synthèse de nouveaux dérivés séléniés isostères de quinoléines, afin d'étudier l'apport de modification structurale sur la pharmacodynamie, ces dérivés sont des 1,2-isosélénezole [2,3-b] pyridines qui ont la structure suivante.



R³=R⁴=R⁵= Alkyls, aryls, cycloalkyls

Nous avons essayé la synthèse des dérivés isosélénezoliques, à partir de 2-chloro 3-cyano pyridines, en utilisant la réactivité de la fonction nitrile en la transformant au moyen des réducteurs et par des composés organomagnésiens, tel que le montre le schéma 36 .

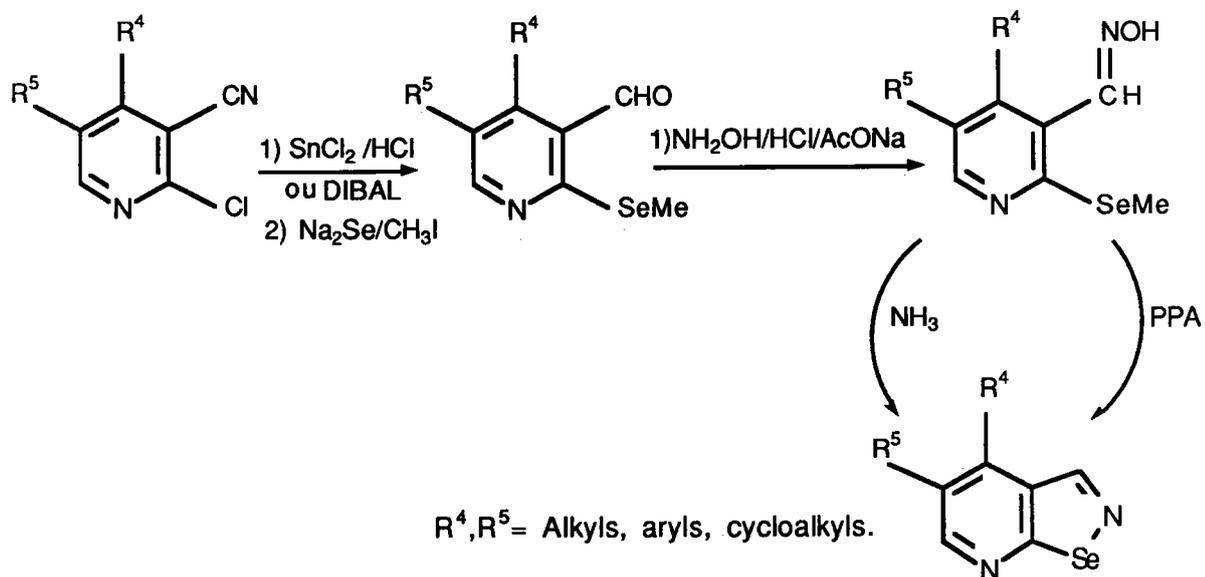
Schéma 36:



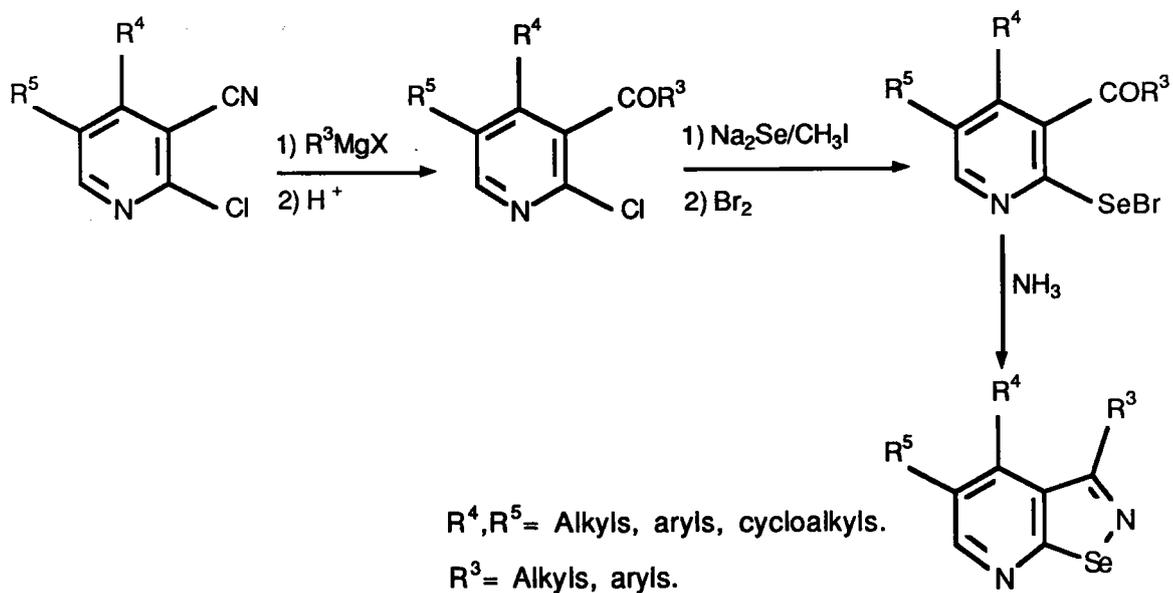
Le schéma 37 illustre les différentes voies envisagées pour la synthèse de système isosélénazolique.

Schéma 37

Voie 1:



Voie 2:

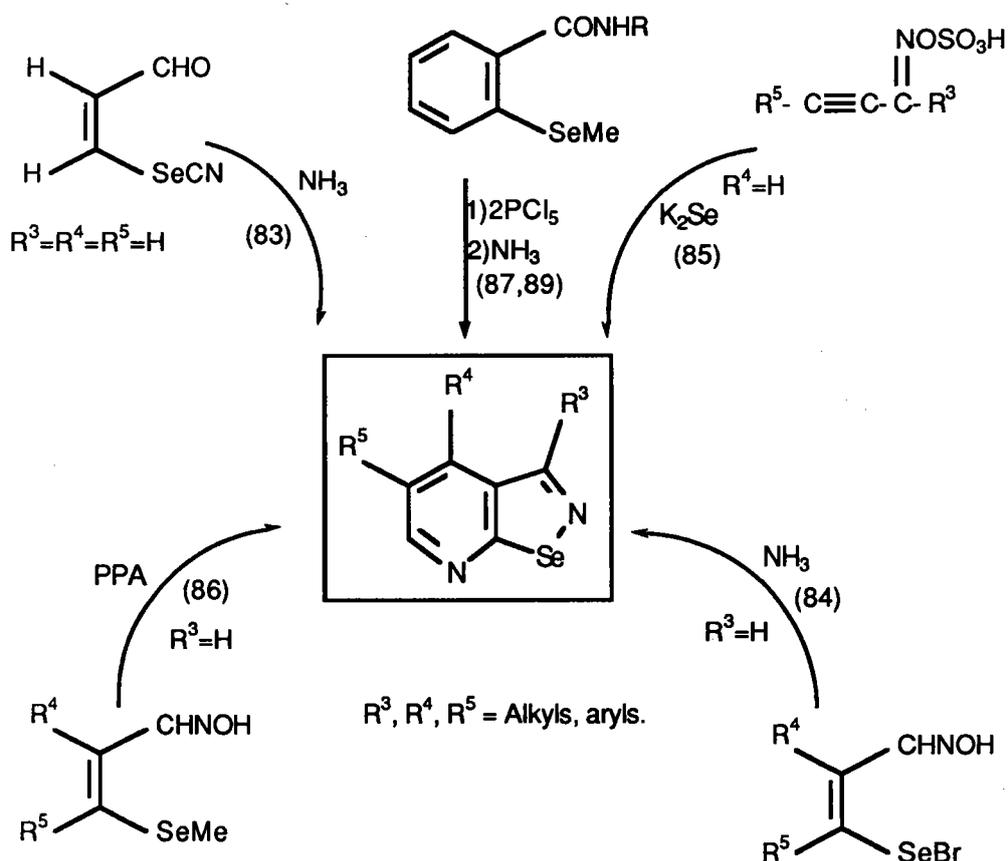


II) RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

Les isosélénazoles ont été décrits pour la première fois par Wille and coll. en 1962(83), préparés par action de l'ammoniac respectivement sur la β -sélénocynoacroleïne ou la β - cyanosélénobuténone. Une autre méthode similaire a été décrite par Renon, en 1975(84).

Le schéma suivant résume les principales méthodes de synthèse d'isosélénazoles.

Schéma 38



Les principales références sont citées dans le tableau 16 .

Tableau 16 : Les dérivés isosélénazoliques décrits dans la littérature

R ³	R ⁴	R ⁵	Références
H	H	H	(83)
H	Alkyls	Alkyls	(85)
H, Me, Ph	H, Me	H, Me	(84)
NHR R=Aryls, alkyls H, Me, Ph			(87), (89) (84)
H, Me, Ph	(CH ₂) _n , n=3,4		(84)
H	 X= S, Se		(86)

III) ESSAIS DE SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS
ISOSELENAZOLIQUES A PARTIR DE 2-CHLORO 3
CYANO-PYRIDINES SUBSTITUÉES

Il existe deux voies de synthèse pour aboutir au système isosélénazolique comme nous l'avons déjà mentionnées dans le schéma 30, dépendant des transformations du chloro-cyano-pyridine de départ.

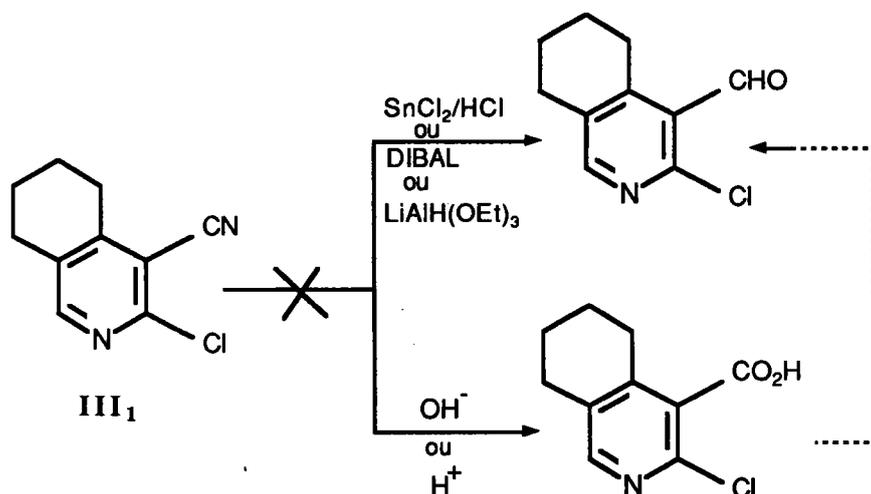
◊ Une voie qui consiste à transformer la fonction nitrile soit en acide ou soit en aldéhyde.

◊ Une seconde voie qui transforme la fonction nitrile en cétone par les organomagnésiens.

III-1) ESSAIS DE REDUCTION DE LA FONCTION NITRILE

Nous avons tenté plusieurs fois la réduction de la fonction nitrile des composés 2-chloro3-cyanopyridines, en fonction aldéhyde, mais sans succès. Cette réaction a été essayée au moyen de divers réducteurs dont le plus classique est le chlorure stanneux⁽⁹²⁾. Les alcoxyaluminohydrures de lithium⁽⁹³⁾ ou encore les hydrures de dialkylaluminium^(94,95) ont été également utilisés. Dans tous les cas, on récupère que le produit de départ. Nous nous sommes limités au composé **III₁** pour ces essais.

Schéma 39



Les acides étant plus faciles à réduire que les nitriles, nous avons essayé d'hydrolyser celui-ci, ceci est resté sans succès, en milieu acide ou en milieu basique⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾.

E) CONCLUSION

Cette partie de travail a consisté à la mise au point la synthèse de 3-amino thieno [2,3-b] pyridines et de 3-amino sélénolo [2,3-b] pyridines substituées et diversement fonctionnalisées en position-2, à partir de 2-chloro 3-cyanopyridines substituées.

La voie suivie constitue en fait une extension de la méthode générale, particulièrement étudiée dans notre laboratoire⁽⁵²⁾, d'accès aux hétérocycles pentagonaux fonctionnalisés en position-2 à partir de "β-chloroacrylonitriles" condensés avec le dérivé sodé correspondant Na₂X (X=S,Se,Te) et un halocomposé YCH₂Z (Y=Br,Cl ; Z= groupement attracteur).

Cette méthode présente beaucoup d'avantages :

* Simplicité de la méthode: à partir de 2-chloro-3-cyanopyridines substituées, une seule étape permet l'accès au noyau thieno ou sélénolo-pyridinique fonctionnalisé en position -2.

* Diversité dans son application : par le choix de la cétone de départ, on peut moduler à volonté la complexité du système thieno ou sélénolo-pyridinique.

Les produits obtenus ont été étudiés pour la réactivité des fonctions amines et esters , pour l'élaboration d'autres dérivés thieno ou sélénolo-pyridines non substituées en position -2 et -3.

Dans le cadre de la poursuite de ce travail , il serait intéressant :

* de rechercher d'autres conditions d'aromatization pour certains composés polycycliques , afin d'améliorer le rendement.

* d'étendre la réactivité des dérivés aminés via la réaction de diazotation pour introduire de nouvelles fonctionnalités.

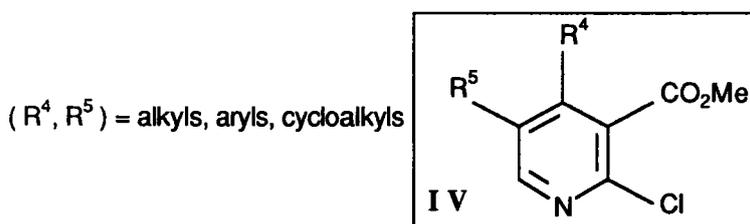
* poursuivre la synthèse des dérivés isosélénazoliques, en améliorant les réactions d'organomagnésiens sur le nitrile et en développant la réduction en aldéhyde.

* d'étendre la méthode au tellure pour envisager la synthèse des dérivés de telluro [2,3-b] pyridines.

F) SYNTHESE DES ESTERS 2-CHLORO NICOTINIQUES
SUBSTITUES EN -4 ET -5

I) INTRODUCTION

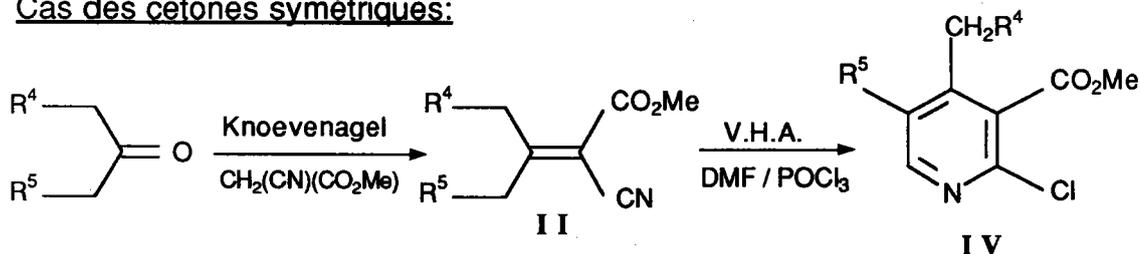
Les 2-chloro 3-cyano pyridines substituées, matières premières pour la synthèse des systèmes thiophéniques ou sélénophéniques condensés, sont préparés en deux étapes à partir de cétones α - méthyléniques . Nous avons pensé étendre ici la méthode de préparation à la synthèse d'esters chloronicotiniques substitués **IV**, en changeant les matières premières utilisées.



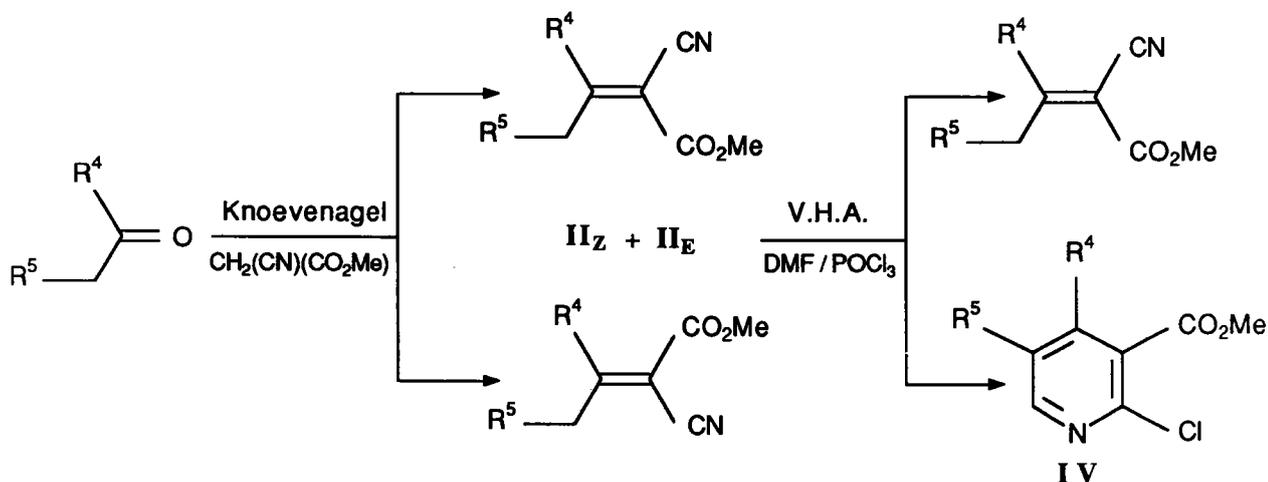
Le schéma 42 résume la synthèse proposée

Schéma 42

Cas des cétones symétriques:



Cas des cétones non symétriques:

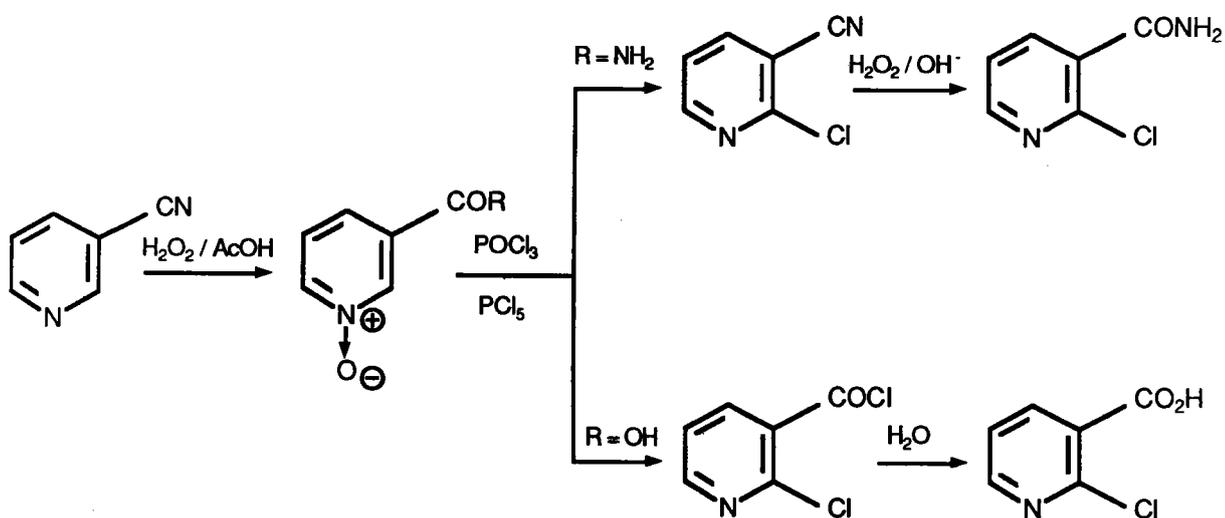


II) SYNTHESE DES ESTERS 2-CHLORO NICOTINIQUES
SUBSTITUES A L'AIDE DE LA REACTION DE VILSMIEYER-
HAACK

II-1) RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

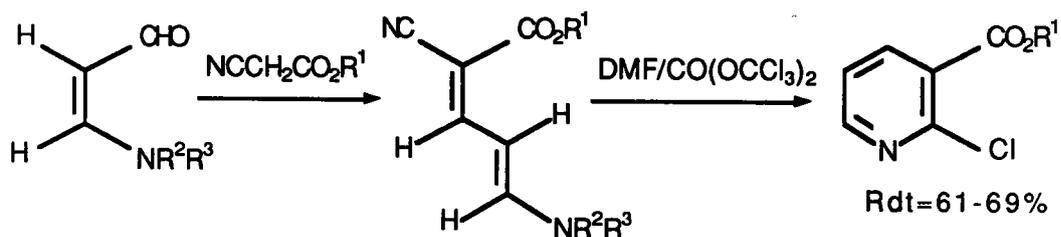
Les esters 2-chloro nicotiniques sont préparés à partir de 3-cyano pyridines de la manière suivante⁽¹⁰⁷⁾. (schéma 43)

Schéma 43:

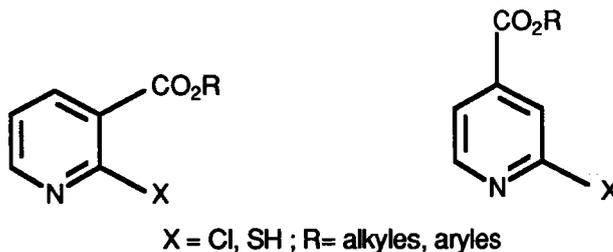


Une autre méthode a été mise au point plus récemment par Schroeder⁽⁷⁵⁾. (schéma 44).

Schéma 44:

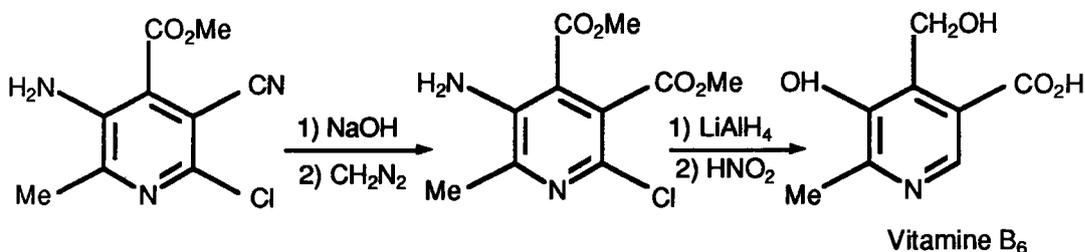


Ces esters nicotiniques -2, -3 (et -2, -4) substitués possèdent une activité antifongique(108).



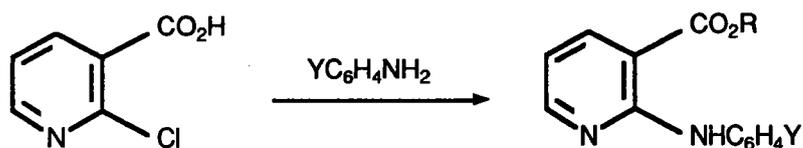
D'autres dérivés, en particulier le diméthyl 3-amino-6-chloro-2-méthyl pyridine-4,5-dicarboxylate sert à la préparation de la vitamine B₆, de la manière suivante (110). (Schéma 45).

Schéma 45:



Ils constituent aussi des réactifs pour la synthèse d'autres dérivés nicotiniques qui ont des activités anti-inflammatoires(109a-b) et analgésiques(109b) (schéma 46 et tableau 17)

Schéma 46:



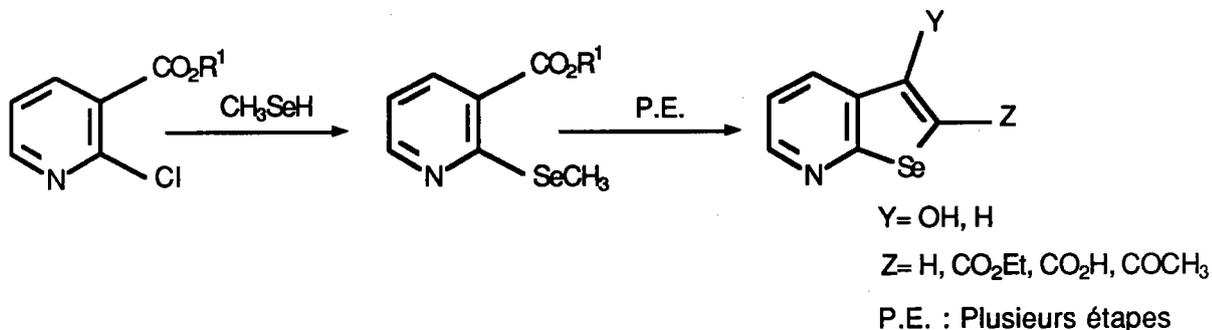
Y = 3-, 4- (F₃CO); 2-, 4- F₃C

Tableau 17

R	Y	Acivité pharmacologique	Références
H, Et	3-, 4- (F ₃ CO)	Analgésiques et antiinflammatoires	(109-b)
H	2-, 4- F ₃ C	Antiinflammatoires	(109-a)

C'est aussi une matière première pour la synthèse des hétérocycles condensés notamment les sélénolo [2,3-b] pyridines(3). Le rendement varie entre 6 - 70 %.

Schéma 47:



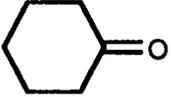
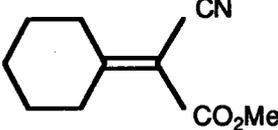
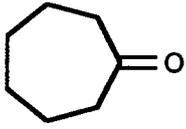
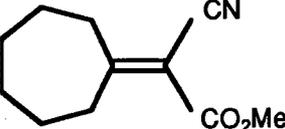
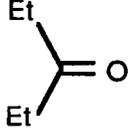
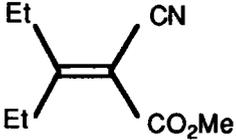
II-2) SYNTHÈSE DES ALKYLIDÈNECYANOACÉTATES DE METHYLE A PARTIR DES CÉTONES α -METHYLIENIQUES

Les alkylidèncyanoacétates de méthyle sont préparés à partir des cétones α méthyléniques, par la condensation de Knoevenagel dans les mêmes conditions opératoires que précédemment décrites(63).

On a appliqué cette méthode aux différentes cétones : cétones symétriques et cétones non symétriques .

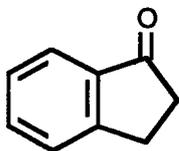
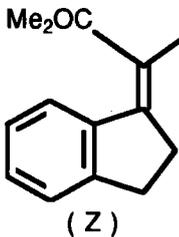
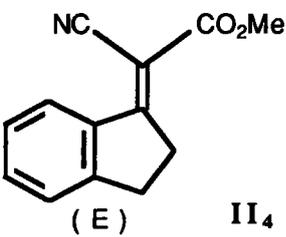
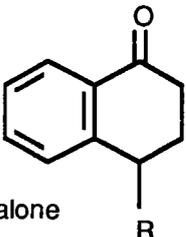
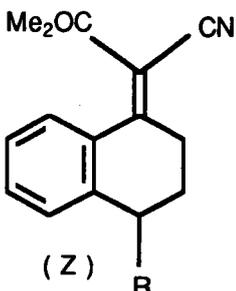
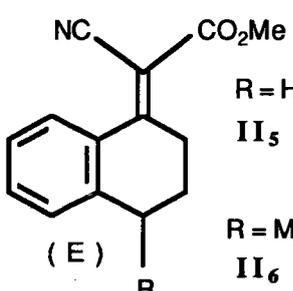
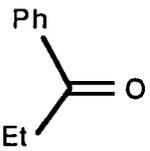
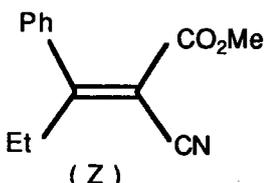
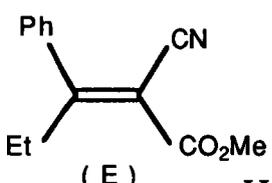
Les cétones symétriques aboutissent alkylidèncyanoacétates de méthyle symétriques qui sont purifiés par distillation.

Tableau 18: Alkylidèncyanoacétates de méthyle préparés

Cétones symétriques	Alkylidèncyanoacétates de méthyle correspondants	Rdt
	II₁ 	60 %
	II₂ 	45 %
	II₃ 	75 %

Les alkylidèncyanoacétates de méthyle obtenus à partir des cétones non symétriques, existent sous deux formes isomères (Z et E) .

Tableau 19: Alkylidèncyanoacétates de méthyle préparés

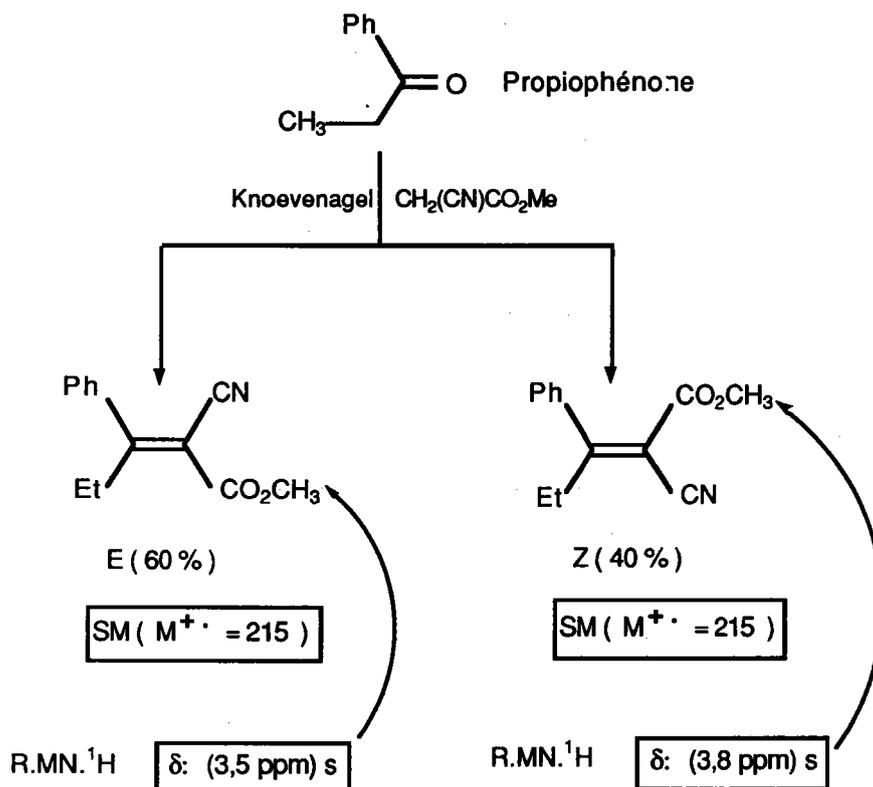
Cétones α méthyléniques	Alkylidèncyanoacétates de méthyle	Rdt
 1- Indanone	  (Z) (E) II ₄	36 %
 R = H α - Tétralone R = Me 4-Me α - Tétralone	  (Z) (E) R = H II ₅ R = Me II ₆	R = H 55 % R = Me 60 %
 Ph Et Propiophénone	  (Z) (E) II ₇	65 %

Dans le cas de propiophénone (cétone non symétrique), la réaction de Knoevenagel a donné un mélange d'isomères Z et E dans les proportions 40:60, déterminées à partir du spectre de R.M.N.¹H établi sur le mélange après distillation; et à partir de spectre de masse couplé avec un chromatogramme en phase gazeuse, donne deux pics très proches, ayant chacun une masse moléculaire $M^+ = 215$.

Nous avons pu identifier l'isomère Z et l'isomère E grâce aux déplacements chimiques en R.M.N. ¹H; dans le cas de l'isomère Z les protons du groupe O-Me subissant l'effet déblindant du noyau aromatique. (schéma 48)

La séparation de ces deux isomères était difficile par distillation et chromatographie.

Schéma 48:



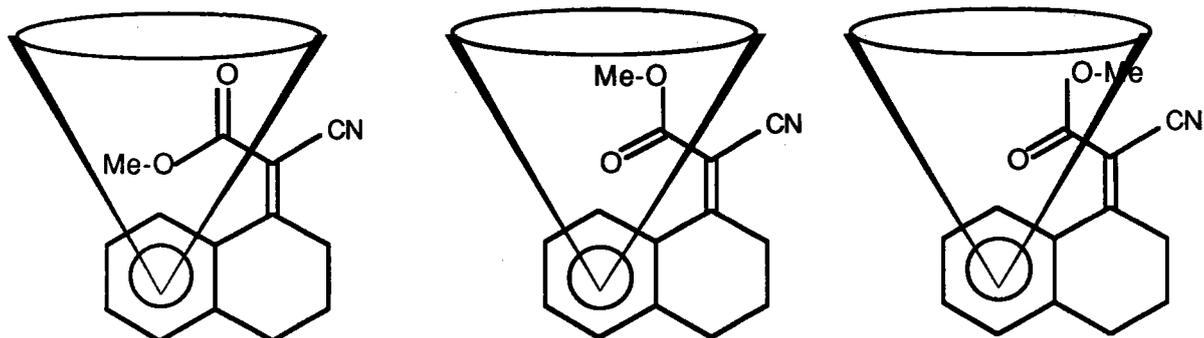
Ces deux isomères sont très difficiles à séparer, mais dans la synthèse ultérieure, l'isomère E ne réagissant pas sera éliminé lors des purifications.

La même étude a été faite pour α -tétralone, le même problème d'isomérisie se pose, ce qui entraîne aussi le même problème de séparation des isomères Z et E.

Nous avons pu distinguer entre les deux isomères. En effet pour l'isomère Z les différentes formes possibles (voir modèles; schéma 49-a) montrent que les hydrogènes du groupe O-Me ont une forte probabilité de se trouver dans le cône de blindage du noyau aromatique et donc un δ "faible" [δ observé = 3,5 ppm].

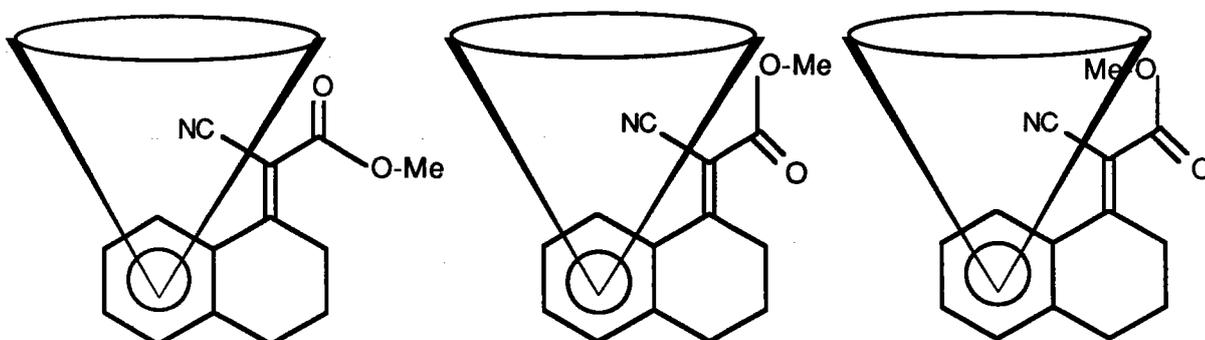
Par contre pour l'isomère E les différentes formes possibles (voir modèles , schéma 49-b) montrent que les hydrogènes du groupe O-Me ont une faible probabilité de se trouver dans le cône de blindage du noyau aromatique et donc un δ "élevé" [δ observé = 3,8 ppm].

Schéma 49-a:



R.M.N.¹H δ : s (3,5 ppm) 3 H (O-Me)

Schéma 49-b:



R.M.N.¹H δ : s (3,8 ppm) 3 H (O-Me)

Par utilisation de la R.M.N.¹H, les pourcentages Z:E ont été déterminés à 70:30 dans ce cas .

II-3) SYNTHÈSE DES ESTERS 2-CHLORO NICOTINIQUES SUBSTITUÉS A L'AIDE DE LA RÉACTION DE VILSMEIER - HAACK

L'application de la réaction de Vilsmeier-Haack à ces différents alkylidèncyanoacétates de méthyle , conduit en une seule étape aux esters 2-chloro nicotiniques correspondants avec un rendement variant entre 20-65 % comme le montre le tableau 20.

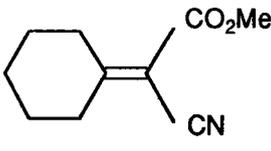
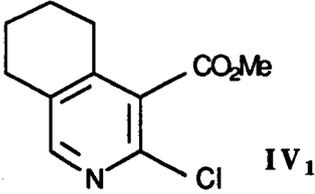
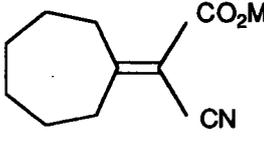
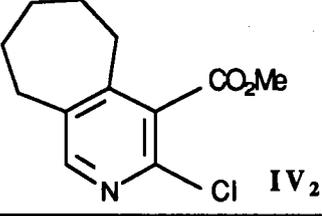
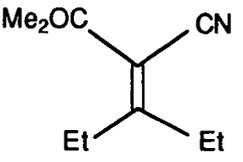
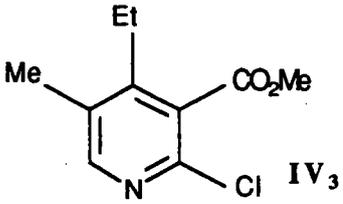
L'obtention des isomères E et Z à partir des cétones non symétriques , nous a conduit à étudier la réaction de Vilsmeier-Haack pour les deux cas d'alkylidèncyanoacétates obtenus.

II-3-1) Cas des alkylidèncyanoacétates symétriques II α

Les conditions de réaction de Vilsmeier-Haack sont les mêmes que précédemment. On forme le complexe DMF-POCl₃ à partir de diméthylformamide et d'oxychlorure de phosphore et ensuite l'alkylidèncyanoacétate de méthyle est ajouté en maintenant la température entre (0-5°C). Le mode opératoire sera détaillé dans la partie expérimentale (p.174).

Les esters 2-chloro nicotiques sont obtenus facilement; ce résultat nous amène à confirmer le mécanisme concernant l'action de réactif de Vilsmeier-Haack sur les alkylidènemalonitriles (p.85); en effet le noyau pyridinique est bien formé à partir de l'alkylidènemalonitrile lui même et non de réactif de Vilsmeier-Haack .

Tableau 20: 2-Chloro nicotines de méthyle 4,5-substitués préparés IV α :

Alkylidèncyanoacétates de méthyle	2-Chloro nicotines de méthyle correspondants	Rdt
 <p style="text-align: right;">II₁</p>	 <p style="text-align: right;">IV₁</p>	35 %
 <p style="text-align: right;">II₂</p>	 <p style="text-align: right;">IV₂</p>	50 %
 <p style="text-align: right;">II₃</p>	 <p style="text-align: right;">IV₃</p>	65 %

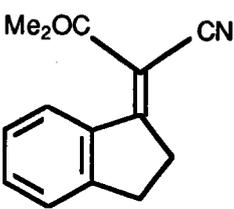
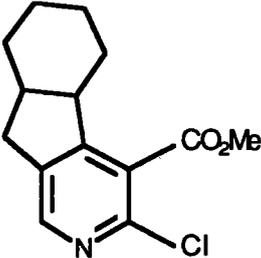
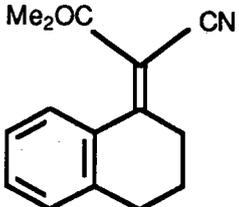
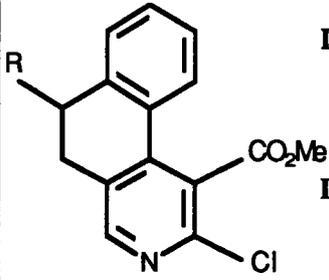
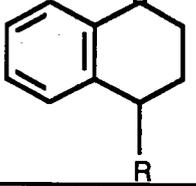
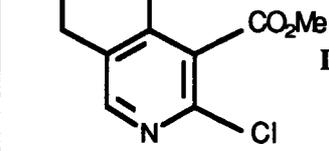
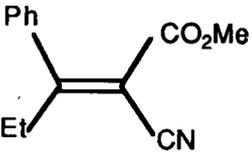
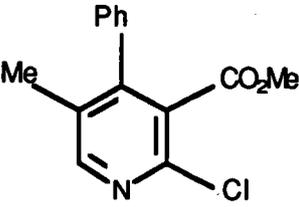
II-3-1) Cas des alkylidèncyanoacétates non symétriques II_β

Vue la difficulté de séparation des deux isomères E et Z, nous avons fait la suite de la réaction sur le mélange. Seul l'isomère Z est concerné par la cyclisation.

Les esters nicotiniques sont obtenus avec un rendement faible par rapport au mélange d'isomères. En effet, nous avons montré que l'isomère E était prédominant dans le mélange.

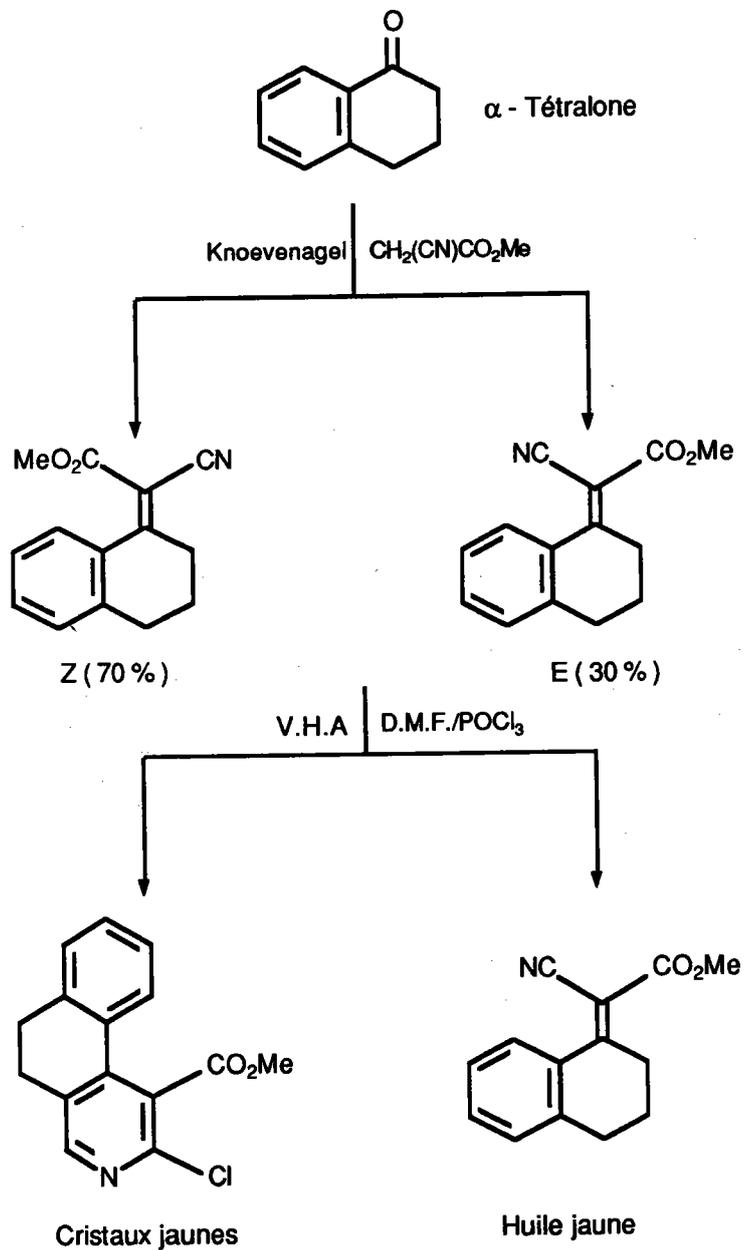
Le tableau 21 donne les rendements de la cyclisation.

Tableau 21 :

Alkylidèncyanoacétates de méthyle	2-Chloro3-nicotinate de méthyle substituées	Rdt
 II₄	 IV₄	20 %
 II₅ R = H	 IV₅	R = H 40 %
 II₆ R = CH ₃	 IV₆	R = CH ₃ 25 %
 II₇	 IV₇	35 %

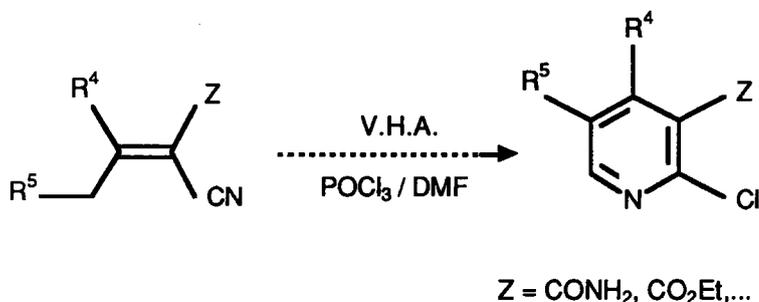
Dans le cas la propiophénone et l' α -tétralone, les chloro nicotines obtenus sont des solides, ce qui permet une séparation facile par simple filtration.

Schéma 50:



Nous pensons que la même méthode appliquée à d'autres dérivés d'alkylidènes (schéma 51), permettra l'accès de nouveaux acides 2-chloro nicotines.

Schéma 51:

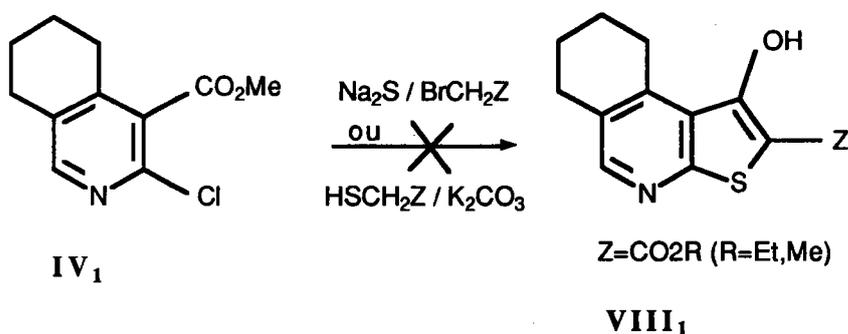


Comme nous l'avons déjà constaté, ces nouveaux esters nicotiniques permettent d'envisager la préparation de nouveaux hétérocycles notamment des hydroxy thieno [2,3-b] pyridines ou hydroxy sélénolo [2,3-b] pyridines. Le principe de la synthèse est le même, soit par condensation avec le thioglycolate d'alkyles ou avec Na₂X (X= S, Se) et l'halocomposé YCH₂Z (Y= Cl, Br; Z = groupement attracteur).

III) ESSAIS DE SYNTHÈSE DE 3-HYDROXY THIENO [2,3-b] PYRIDINES

Nous avons tenté les deux méthodes de condensation de Na_2S / YCH_2Z ou le thioglycolate de méthyle, avec le 2-chloro 3-méthoxy carbonylpyridine **IV₁** pour essayer la synthèse de 3-hydroxy thieno [2,3-b] pyridine , mais tous les essais ont échoué.

Schéma 52:



L'activation du chlore semble se faire mieux, en général, par un groupement nitrile que par un groupement ester. (Une activation supplémentaire : formation du N-oxyde) permettra peut être aux thieno et sélénolo [2,3-b] pyridines de se faire.

IV) CONCLUSION

Les résultats que nous venons de présenter appellent certaines remarques tant sur le plan de l'exploitation de la méthode que sur son originalité par rapport aux méthodes actuellement connues.

- Par ses diverses possibilités d'application et par les conditions pratiques de sa mise en oeuvre, la méthode proposée paraît intéressante.

- Grâce à cette voie de synthèse, nous avons pu mettre au point une méthode générale et rapide permettant la synthèse des esters nicotiques substitués à partir des cétones α méthyléniques. Nous pensons qu'il serait intéressant d'étudier ultérieurement l'effet des substituants en position -4 et -5 sur l'aspect pharmacologique.

Enfin, quant aux échecs constatés dans l'essai de la synthèse de 3-hydroxy thieno [2,3-b] pyridines ou 3-hydroxy sélénolo [2,3-b] pyridines, il est vraisemblable qu'ils soient dus à l'activation de chlore.

Sur le plan de l'activité pharmacologique, aucune étude n'a été réalisée sur nos produits.

PARTIE
EXPERIMENTALE

1) PREPARATION DES ALKYLIDENEMALONITRILES I

A 0,1 mole de cétone et 0,1 mole de malonitrile dans 25 ml de benzène , on ajoute 1,5 g d'acétate d'ammonium et 2 ml d'acide acétique et on porte à reflux pendant 24 h en distillant l'eau formée (Dean Stark). Après refroidissement, on verse le mélange dans de l'eau, on extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée et après évaporation du solvant le produit est purifié par distillation ou recristallisation (Tableau 1).

2) PREPARATION DES 2-CHLORO 3- CYANOPYRIDINES III

A 30 g d'oxychlorure de phosphore POCl_3 , agités et refroidis ($0-5^\circ\text{C}$), ensuite on ajoute goutte à goutte 100 ml de diméthylformamide. Lorsque tout le DMF est ajouté on laisse encore 15 minutes L'alkylidènemalonitrile dissous dans un minimum de DMF, est alors additionné goutte à goutte à une température entre $0-5^\circ\text{C}$. Après l'addition, l'ensemble est laissé agiter pendant 15 minutes à température ambiante; porté pendant 3 heures à $80^\circ\text{C}-90^\circ\text{C}$. Après refroidissement , le mélange est versé sur de l'eau glacée. On laisse reposer pendant 6 à 7 heures. Le produit obtenu est purifié par recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole ou par distillation (Tableau 2).

Tableau 1: Caractéristiques des alkylidènemalonitriles préparés I

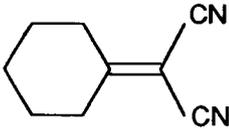
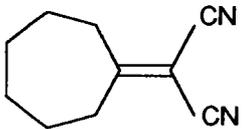
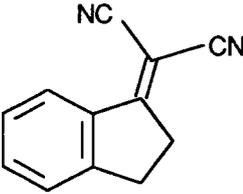
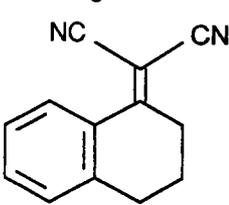
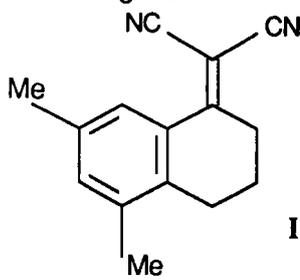
Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C/Eb°C	Rdt	R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)
$C_9H_{10}N_2$ M = 146 g/mole  I ₁	Huile jaune claire	124 °C 1,2 mmHg	81 %	m (1,5-2 ppm)6H m (2,5-2,8 ppm)4H
$C_{10}H_{12}N_2$ M = 160 g/mole  I ₂	Huile jaune claire	140 °C 5 mmHg	82 %	m (1,5-2,1ppm)8H m (2,6-3 ppm)4H
$C_{12}H_8N_2$ M = 180 g/mole  I ₃	Cristaux jaune- verdâtres	153 °C AcOEt	54 %	m (2,5-3,4ppm)4H m (7,2-7,9 ppm)4Har
$C_{13}H_{10}N_2$ M = 194 g/mole  I ₄	Cristaux jaunes	110 °C AcOEt	54 %	m (1,8 ppm)2H m (3,2 ppm) 4H m (7,3 - 8,4 ppm) 4Har
$C_{15}H_{14}N_2$ M = 222 g/mole  I ₅	Cristaux jaunes	90 °C AcOEt	31 %	m (1,9-3,2 ppm)12H s (7,2 ppm) 1Har s (7,9 ppm) 1Har

Tableau 1: (suite) Caractéristiques des alkylidènemalonitriles préparés
I

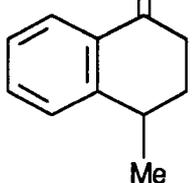
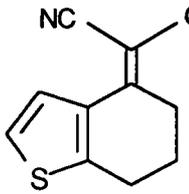
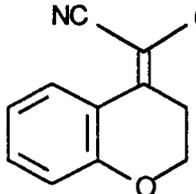
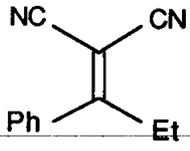
Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C/Eb°C	Rdt	R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)
$C_{14}H_{12}N_2$ M = 208 g/mole 				
 I ₆	Cristaux jaunes	73 °C AcOEt	57 %	m (1,2-3,3 ppm)8H m (7,2 - 8,2 ppm)4Har
$C_{11}H_8N_2S$ M = 200 g/mole  I ₇	Liquide incolore	140 °C 15 mmHg	55 %	m (2,1-3,2 ppm) 6H m (7-7,4 ppm) 4Har
$C_{12}H_8N_2O$ M = 196 g/mole  I ₈	Cristaux jaunes	156 °C AcOEt	80 %	t (3,1ppm) 2H t (4,3ppm) 2H m (6,8 - 8,3 ppm) 4Har
$C_{12}H_{10}N_2$ M = 182 g/mole  I ₉	Cristaux jaunes	70 °C AcOEt	60 %	t (0,8 ppm)3H q (2,9 ppm) 2H m (7,2-7,8 ppm) 5Har

Tableau 2: Caractéristiques de 2-chloro 3-cyano pyridines préparés III

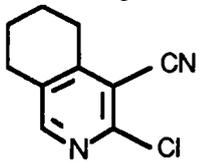
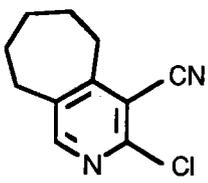
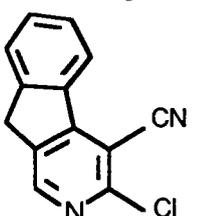
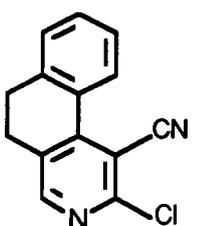
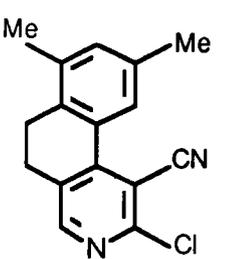
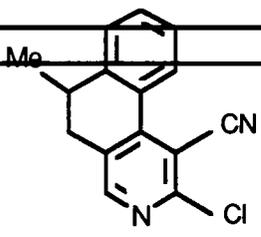
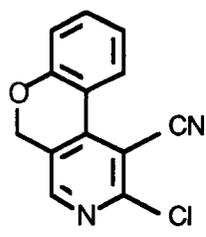
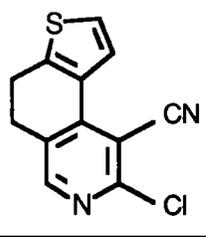
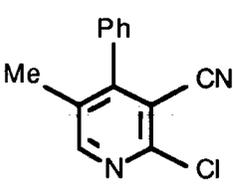
Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C/Eb°C	Rdt	R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)
C ₁₀ H ₉ N ₂ Cl M = 192,5 g/mole  III₁	Cristaux jaunes	128 °C AcOEt	20 %	m (1,6-2 ppm) 4H m (2,5-3 ppm) 4H s (8,2 ppm) 1Har
C ₁₁ H ₁₁ N ₂ Cl M = 206,5 g/mole  III₂	Huile jaune	145-150 °C 20 mmHg	12 %	m (1,7-2,2 ppm) 6H m (2,6-3,5 ppm) 4H s (8,1 ppm) 1Har
C ₁₃ H ₇ N ₂ Cl M = 226,5 g/mole  III₃	Cristaux jaunes	218 °C MeOH	56 %	s (3,4 ppm) 2H m (7,2 - 7,8 ppm) 4Har s (8,2 ppm) 1Har
C ₁₄ H ₉ N ₂ Cl M = 240,5 g/mole  III₄	Cristaux jaunes	190 °C MeOH	15 %	m (2,8-3,8 ppm) 12H m (7,2-7,5 ppm) 4Har s (8,5 ppm) 1Har
C ₁₆ H ₁₃ N ₂ Cl M = 268,5 g/mole  III₅	Cristaux jaunes	176 °C MeOH	51 %	m (2,2-2,4 ppm) 6H s (2,7 ppm) 4H s (7,1 ppm) 1Har s (8,0 ppm) 1Har s (8,2 ppm) 1Har

Tableau 2: (suite) Caractéristiques de 2-chloro 3-cyano pyridines préparés
II

Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C/Eb°C	Rdt	R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)
C ₁₅ H ₁₁ N ₂ Cl M = 254,5 g/mole				m (1,2-3,2 ppm) 6H
 III ₆	Cristaux jaunes	85 °C MeOH	65 %	m (7,3 - 7,7 ppm) 4Har s (8,2 ppm) 1Har
C ₁₃ H ₇ N ₂ OCl M = 242,5 g/mole				m (3,5 ppm) 2H m (7 - 7,8 ppm) 4Har s (8,2 ppm) 1Har
 III ₇	Cristaux jaunes	132 °C MeOH/AcOEt	29 %	
C ₁₂ H ₇ N ₂ SCl M = 246,5 g/mole				s (2,5-3,2 ppm) 4H m (7-7,3 ppm) 2Har s (8,1 ppm) 1Har
 III ₈	Cristaux jaunes clairs	174 °C EtOH	69 %	
C ₁₃ H ₉ N ₂ Cl M = 228,5 g/mole				s (2,1 ppm) 3H m (7,1-7,6 ppm) 5Har s (8,4 ppm) 1Har
 III ₉	Cristaux jaunes clairs	130 °C MeOH/AcOEt	45 %	

3) SYNTHÈSE DE 3-AMINO THIENO [2,3-b] PYRIDINES ET DE 3-AMINO SELENOLO [2,3-b] PYRIDINES SUBSTITUÉS
Tableau 3 à 8)

3-1) Préparation du séléniure de sodium

La préparation du séléniure de sodium a été donnée par ailleurs.
(page p.)

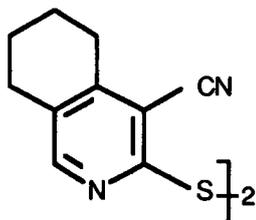
3-2) Préparation de bromonitrométhane BrCH₂NO₂

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, équipé d'une agitation magnétique, on introduit 150 g d'eau, 150 g de glace et 8 g de soude. On ajoute 13,2 g de nitrométhane. A ce mélange, on ajoute à 0°C rapidement 32 g de brome. La séparation de mono et dibromonitrométhane a été effectuée par entraînement à la vapeur d'eau. Le mononitrométhane recueilli est extrait au dichlorométhane. On sèche et on évapore le solvant. Rdt = 65 %

3-3) Essai de préparation de dérivé nitré : préparation de diséléniure

A une suspension de 0,1 mole de sulfure de sodium dans 100 ml de DMF porté à environ 50°C, on ajoute rapidement 0,1 mole du chloro-cyanopyridine III₁. Après une d'agitation, on ajoute très rapidement le bromonitrométhane dans un minimum de DMF. Après deux heures de chauffage à 60°C, on ajoute en une fois 0,1 mole d'éthylate de sodium fraîchement préparé dans l'éthanol.

Au bout de 30 minutes on verse dans un grand volume d'eau puis on filtre le produit précipité, on le sèche et on le recristallise dans l'alcool 95°.



Rdt = 65 %

C₂₀H₁₈N₄S₂

M = 378 g / mole

Aspect physique : cristaux jaunes (PF°C = 264°C)

Analyse élémentaire

	%C	%H	%N
Th	63,49	4,76	14,81
Tr	63,82	4,90	14,67

3-4) Procédure générale:
Condensation de chloro-cyano-pyridine avec Na₂X
(X= S, Se) et YCH₂Z

A une suspension de 0,1 mole de sulfure ou de séléniure de sodium dans 100 ml de DMF porté à environ 50°C, on ajoute rapidement 0,1 mole de chlorocyanopyridine. Après une heure d'agitation, on ajoute très rapidement le bromoacétate d'éthyle dans un minimum de DMF. On laisse agiter pendant une heure puis on ajoute en une fois 0,1 mole d'éthylate de sodium fraîchement préparé dans l'éthanol.

Au bout de 30 minutes on verse dans un grand volume d'eau puis on filtre le produit précipité. On le sèche et le recristallise. (Tableaux 3 à 8)

3-5) Procédure générale:
Condensation de chloro-cyano-pyridine avec le
thioglycolate d'alkyles

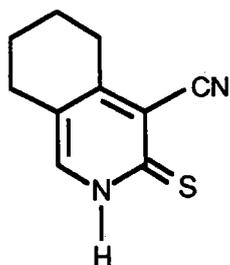
On mélange 0,01 mole de chloro cyano- pyridine, 0,02 mole de thioglycolate de méthyle (ou d'éthyle), 0,015 mole de carbonate de potassium et 200 ml de diméthylformamide. On laisse agiter le mélange 24 heures à température ambiante. On verse ce mélange dans de l'eau glacée. Le produit précipité est filtré et séché. Il est ensuite cyclisé en l'additionnant à 0,01 mole de MeONa dans 50 ml de MeOH (ou EtONa dans 50 ml d'éthanol). On agite le mélange une heure à température ambiante et le verse dans de l'eau glacée. On filtre le produit précipité et sèche . Pour les produits qui ne précipitent pas, on extrait à l'éther ou au chloroforme. Après évaporation de solvant, on triture le produit obtenu avec de l'éther. Le produit précipité, est filtré, séché et recristallisé.

Les produits sont purifiés par recristallisation dans le méthanol, l'éthanol ou dans un mélange méthanol-acétate d'éthyle.

3-6) Condensation de chloro-cyano-pyridine ave la
thiourée et YCH₂Z

3-6-1) Préparation de 3-cyano pyridine-2(1H)-thione V₁

Un mélange de 0,01 mole de chloro-cyano-pyridine et de 0,012 mole de thiourée dans 25 ml de méthanol ; ensuite on chauffe à reflux pendant 3 heures. après refroidissement, le précipité obtenu est filtré, et lavé à l'éthanol . Le solide est mis dans 15 ml d'une solution de soude 10 %, et chauffé à 80 °C pendant 15 minutes. On refroidit le mélange et on l'acidifie soit par l'acide acétique, soit par l'acide phosphorique. On filtre et on recristallise dans l'éthanol.



Rdt = 82 %

$C_{10}H_{10}N_2S$

M=190 g / mole

Aspect physique: Cristaux jaunes claires (PF = 128°C)

R.M.N. 1H

m (1,7-2,4ppm) 4 H

m (2,6-3,2ppm) 4 H

s (6 ppm) 1 H

s (8,2ppm) 1 Har

Analyses élémentaires

	% C	% H	% N
Th	63,15	5,26	14,73
Tr	62,85	5,52	15,03

3-6-2) Cyclocondensation avec $BrCH_2CO_2Et$ et une base

On mélange 0,05 mole de thione, 0,07 mole de carbonate de potassium anhydre et 0,07 mole de bromoacétate d'éthyle dans 25 ml d'éthanol. On chauffe ce mélange en agitant pendant 1,5 heures. Le solvant est évaporé et le résidu est traité par une solution de EtONa dans l'éthanol absolu à température ambiante. On verse le mélange dans de l'eau glacée. Le produit obtenu est filtré, séché et recristallisé dans l'éthanol.

L'indice a correspond à Z= CO₂Me
 // b correspond à Z= CO₂Et
 // c correspond à Z= CN
 // d correspond à Z= NO₂

L'indice e correspond à Z= COMe
 // f correspond à Z= CPh
 // g correspond à Z= PhNO₂
 // h correspond à Z= CONH₂

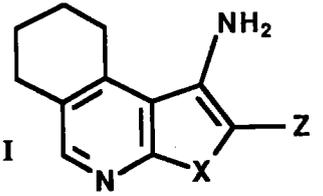
Tableau 3 :

Caractéristiques de

3- Amino 2-Z (4,5,6,7) tétrahydro thieno [2,3-c] isoquinoléine VI

&

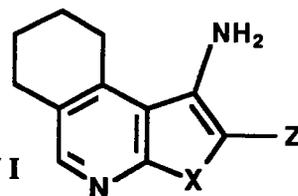
3- Amino 2-Z (4,5,6,7) tétrahydro sélénolo [2,3-c] isoquinoléine VII



Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C	Rdt	R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	Analyse élémentaire			
						C %	H %	N %
X = S VI _{1a} Z = CO ₂ Me C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S M = 262 g/mole	Cristaux jaunes	226°C MeOH	58 %	m (1,8ppm) 4H m (2,8-3,5ppm) 4H s (4ppm)3H s (6,4ppm)2H s (8,2ppm)1Har	Th	59,54	5,34	10,68
					Tr	59,14	5,11	10,52
X = S VI _{1b} Z = CO ₂ Et C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S M = 276 g/mole	Cristaux jaunes	114°C MeOH	52 % 80 %	t (1,4ppm)3H m (1,7-2ppm) 4H m (2,8-3,5ppm) 4H q (4,4ppm)2H s (6ppm)2H s (8,2ppm)1Har	Th	60,86	5,79	10,14
					Tr	60,59	4,90	10,30
X = Se VII _{1b} Z = CO ₂ Et C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ Se M = 323 g/mole	Cristaux jaunes	178°C MeOH	36 %	t (1,5ppm)3H m (1,8ppm) 4H m (2,8-3,5ppm) 4H q (4,5ppm)2H s (6,5ppm)2H s (8,2ppm)1Har	Th	52,01	4,95	8,66
					Tr	52,24	5,03	9,49
X = S VI _{1c} Z = CN C ₁₂ H ₁₁ N ₃ S M = 229 g/mole	Cristaux jaunes	210°C MeOH	39 %	m (1,5-3,3ppm)8H s (4,9ppm)2H s (8,2ppm)1Har	Th	62,88	4,80	18,34
					Tr	62,69	4,90	17,90

Tableau 3 (suite) :

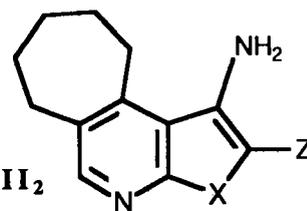
Caractéristiques de
3-amino 2-Z (4,5,6,7) tétrahydro thieno [2,3-c] isoquinoléine VI



Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF °C	Rdt	R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	Analyse élémentaire			
						C %	H %	N %
X = S VI _{1e} Z = COMe C ₁₃ H ₁₄ N ₂ OS M = 246 g/mole	Cristaux jaunes	116 °C EtOH	43 %	m (1,6-2,2ppm)4H s (2,3ppm) 3H m (2,6-3,3ppm)4H s (6,5ppm) 2H s (8,2ppm) 1Har	Th Tr	63,41 63,39	5,69 5,34	11,38 11,68
X = S VI _{1f} Z = CPh C ₁₈ H ₁₆ N ₂ OS M = 308 g/mole	Cristaux jaunes	170 °C EtOH	33 %	m (1,6-2,3ppm)4H m (2,6-3,3ppm)4H s (6,5ppm) 2H m (7,1-7,9ppm)5Har s (8,2ppm) 1Har	Th Tr	70,12 70,08	5,19 4,95	9,09 8,92
X = S VI _{1g} Z = PhNO ₂ C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂ S M = 325 g/mole	Cristaux jaunes	214 °C MeOH	35 %	m (1,7-3,3ppm) 8H s (4,5ppm) 2H m (6,9-8,4ppm) 4Har s (8,3ppm) 1Har	Th Tr	62,76 62,85	4,61 4,42	12,92 12,52
X = S VI _{1h} Z = CONH ₂ C ₁₂ H ₁₃ N ₃ OS M = 247 g/mole	Cristaux beiges	>260 °C	45 %	Insoluble dans CDCl ₃ / DMSO	Th Tr	58,29 58,05	5,26 5,55	17,00 17,32

Tableau 4 :

Caractéristiques de
 3-amino 2-Z(1,2,3,4,5) pentahydro thieno [2,3-b]pyridine VI₂
 &
 3-amino 2-Z(1,2,3,4,5) pentahydro sélénolo [2,3-b]pyridine VII₂



Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C	Rdt	R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	Analyse élémentaire			
						C %	H %	N %
X = S VI _{2a} Z = CO ₂ Me C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S M = 276 g/mole	Cristaux jaunes	163 °C MeOH	41 %	m (1,4-2,2ppm) 8H m (2,7-3,6ppm) 2H s (3,8ppm)3H s (6,0ppm)2H s (8,2ppm)1Har	Th	60,87	5,79	10,14
					Tr	61,10	6,04	9,84
X = S VI _{2b} Z = CO ₂ Et C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ S M = 290 g/mole	Cristaux jaunes	218 °C MeOH	56 % 76 %	t (1,4ppm)3H m (1,6-2,1ppm) 6H m (2,8-3,4ppm) 4H q (4,4ppm)2H s (6ppm)2H s (8,3ppm)1Har	Th	62,06	6,20	9,65
					Tr	61,85	5,96	9,31
X = Se VII _{2b} Z = CO ₂ Et C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ Se M = 337 g/mole	Cristaux jaunes	209 °C MeOH	35 %	t (1,4ppm)3H m (1,6-2,1ppm) 6H m (2,7-3,5ppm) 4H q (4,4ppm)2H s (6,2ppm)2H s (8,3ppm)1Har	Th	53,41	5,34	8,30
					Tr	53,09	5,02	8,55

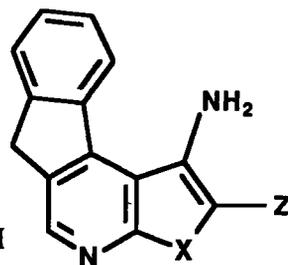
Tableau 5:

Caractéristiques de

3-Amino 8(H) [2,3-e] indéno 2-Z thieno [2,3-b]pyridine VI

&

3-Amino 8(H) [2,3-e] indéno 2-Z sélénolo [2,3-b]pyridine VII



Formule brute	Aspect	PF °C	Rdt	R.M.N. ¹ H (CDCl ₂)	Analyse élémentaire			
						C %	H %	N %
Masse moléculaire								
X = S VI _{4a} Z = CO ₂ Me C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂ S M = 296 g/mole	Cristaux oranges	157 °C MeOH	34%	s (3,3ppm)3H s (3,8ppm)2H s (6,3ppm)2H m (7,2-7,7ppm) 4Har s (8,4ppm)1Har	Th Tr	64,86 64,45	4,05 3,45	9,45 9,75
X = S VI _{4b} Z = CO ₂ Et C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ S M = 310 g/mole	Cristaux jaunes	184 °C MeOH	39 % 55 %	t (1,4ppm)3H s (3,3ppm) 2H q (4,4ppm) 2H s (6,2ppm)2H m (7,2-7,9ppm)4Har s (8,4ppm)1Har	Th Tr	65,80 65,41	4,51 4,13	9,03 8,87
X = Se VII _{4b} Z = CO ₂ Et C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ Se M = 357 g/mole	Cristaux jaunes	108 °C MeOH	24 %	q (1,4ppm)3H s (3,2ppm) 2H t (4,3ppm) 2H s (6,2ppm)2H m (7,2-7,9ppm)4Har s (8,4ppm)1Har	Th Tr	57,14 56,98	3,92 3,74	7,84 7,56

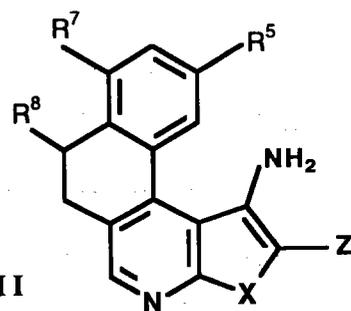
Tableau 6 :

Caractéristiques de

3-Amino 2-Z 8,9-dihydro [2,3-e] naphto thieno [2,3-b] pyridine VI

&

3-Amino 2-Z 8,9-dihydro [2,3-e] naphto sélénolo [2,3-b] pyridine VII



Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF °C	Rdt	R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	Analyse élémentaire			
						C %	H %	N %
R ⁵ =R ⁷ =R ⁸ =H X = S VI _{4a} Z = CO ₂ Me C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ S M = 310 g/mole	Cristaux jaunes	>260 °C MeOH	58%	s (3ppm) 4H s (4,2ppm) 3H s (6,5ppm) 2H m (7,5-8ppm) 4Har s (8,6ppm) 1Har	Th	65,80	4,51	9,03
					Tr	65,46	4,62	9,25
R ⁵ =R ⁷ =R ⁸ =H X = S VI _{4b} Z = CO ₂ Et C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ S M = 324 g/mole	Cristaux jaunes	156 °C MeOH	35 % 58 %	t (1,3ppm) 3H m (2,8-3ppm) 4H q (4,2ppm) 2H s (6,2ppm) 2H m (7,2-7,8ppm) 4Har s (8,5ppm) 1Har	Th	66,66	4,93	8,64
					Tr	66,44	4,35	8,47
R ⁵ =R ⁷ =R ⁸ =H X = Se VII _{4b} Z = CO ₂ Et C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ Se M = 371 g/mole	Cristaux jaunes	138 °C MeOH	43 %	t (1,4ppm) 3H m (2,8-3ppm) 4H q (4,4ppm) 2H s (6,3ppm) 2H m (7,3-7,8ppm) 4Har s (8,5ppm) 1Har	Th	58,22	4,31	7,54
					Tr	57,85	3,95	7,13
R ⁵ =R ⁷ =R ⁸ =H X = Se VII _{4f} Z = COPh C ₂₂ H ₁₆ N ₂ OSe M = 403 g/mole	Cristaux orange	215 °C MeOH	51 %	m (2,6-3ppm) 4H s (5,2ppm) 2H m (7,3-8,2ppm) 9Har s (8,4ppm) 1Har	Th	65,50	3,97	6,94
					Tr	65,29	3,84	6,63

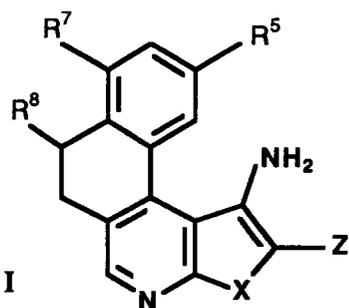


Tableau 6 (suite) :

Caractéristiques de

3-Amino 2-Z 8,9-dihydro [2,3-e] naphtho thieno [2,3-b] pyridine VI

Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C	Rdt	R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	Analyse élémentaire			
					C %	H %	N %	
R ⁵ =R ⁷ =CH ₃ R ⁸ =H VI _{5a} X = S Z = CO ₂ Me C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂ S M = 338 g/mole	Cristaux jaunes	224 °C AcOEt	50 %	m (2,2-2,4ppm) 6H s (2,7ppm)4H s (3,9ppm) 3H s (6,2ppm)2H s (7,0ppm)1Har s (7,3ppm)1Har s (8,4ppm)1Har	Th	67,45	5,32	8,28
					Tr	67,02	5,13	7,95
R ⁵ =R ⁷ =CH ₃ R ⁸ =H VI _{5b} X = S Z = CO ₂ Et C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ S M = 352 g/mole	Cristaux jaunes	190 °C AcOEt	48 %	t (1,2ppm) 3H m (2,2-2,4ppm)6H s (2,7ppm) 4H q (4,2ppm) 2H s (6,1ppm)2H s (6,9ppm)1Har s (7,2ppm)1Har s (8,3ppm)1Har	Th	68,18	5,68	7,95
					Tr	67,85	5,23	7,73
R ⁵ =R ⁷ =H R ⁸ =CH ₃ VI _{6a} X = S Z = CO ₂ Me C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ S M = 324 g/mole	Cristaux jaunes	146 °C MeOH	35 %	m (1,1-3,6ppm)6H s (3,9ppm) 3H s (6,2ppm)2H s (7,2-7,8ppm)4Har s (8,3ppm)1Har	Th	66,66	4,93	8,64
					Tr	66,42	4,75	8,34
R ⁵ =R ⁷ =H R ⁸ =CH ₃ VI _{6b} X = S Z = CO ₂ Et C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂ S M = 338 g/mole	Cristaux jaunes	198 °C AcOEt	43 %	t (1,4ppm)3H m (2,7-3,4ppm) 6H q (4,3ppm)2H s (6,5ppm)2H m (7,1-7,7ppm) 4Har s (8,4ppm)1Har	Th	67,45	5,32	8,28
					Tr	67,85	5,10	8,62

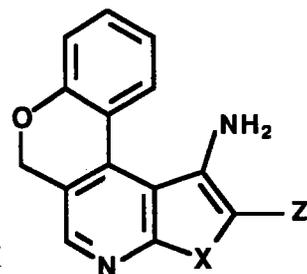
Tableau 7 :

Caractéristiques de

3- Amino 2 (H) [4,3-e] chroméno 2-Z thieno [2,3-b] pyridine V I

&

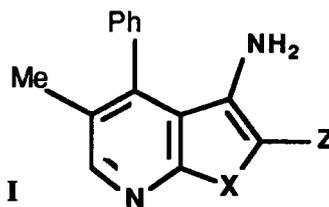
3- Amino 2 (H) 4,3-e] chroméno 2-Z sélénolo [2,3-b] pyridine V II



Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C	Rdt	R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	Analyse élémentaire			
						C %	H %	N %
X = S VI_{8a} Z = CO ₂ Me C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃ S M = 312 g/mole	Cristaux jaunes	>260 °C MeOH	25 %	s (2,6ppm)3H s (3,6ppm)2H s (6,5ppm)2H m (7,0-7,8ppm) 4Har s (8,2ppm)1Har	Th	61,53	3,84	8,97
					Tr	61,12	3,62	8,72
X = S VI_{8b} Z = CO ₂ Et C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ S M = 326 g/mole	Cristaux jaunes	184 °C MeOH	39 % 55 %	t (1,4ppm)3H s (3,3ppm) 2H q (4,4ppm) 2H s (6,2ppm)2H m (7,2-7,9ppm)4Har s (8,3ppm)1Har	Th	62,57	4,29	8,58
					Tr	62,41	4,13	8,87
X = Se VII_{8b} Z = CO ₂ Et C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ Se M = 373 g/mole	Cristaux jaunes	138 °C MeOH	24 %	q (1,5ppm)3H s (3,2ppm) 2H t (4,3ppm) 2H s (6,2ppm)2H m (7,2-7,9ppm)4Har s (8,3ppm)1Har	Th	54,69	3,73	7,50
					Tr	54,53	3,51	7,21

Tableau 8 :

Caractéristiques de
3-amino 4-phényl 5-méthyl 2-Z thieno [2,3-b] pyridine VI
&
3-amino 4-phényl 5-méthyl 2-Z séléno [2,3-b] pyridine VII

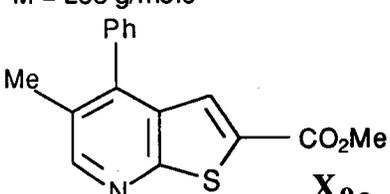
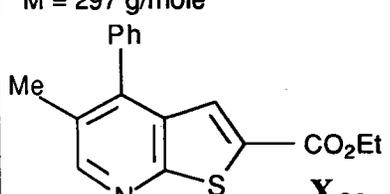


Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C	Rdt	R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	Analyse élémentaire			
					C%	H%	N%	
X = S VI _{9a} Z = CO ₂ Me C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S M = 298 g/mole	Cristaux jaunes	222 °C MeOH	46 %	s (2,1ppm)3H s (3,8ppm)3H s (5,3ppm)2H m (7,2-7,8ppm) 5Har s (8,4ppm)1Har	Th	64,42	4,69	9,39
					Tr	63,95	4,56	9,27
X = S VI _{9b} Z = CO ₂ Et C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S M = 312 g/mole	Cristaux blancs	179 °C MeOH	53 %	t (1,3ppm)3H s (2,1ppm) 3H q (4,3ppm) 2H s (5,4ppm)2H m (7,2-7,8ppm)5Har s (8,4ppm)1Har	Th	65,38	5,13	8,97
					Tr	65,13	5,25	8,79
X = Se VII _{9b} Z = CO ₂ Et C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ Se M = 359 g/mole	Cristaux jaunes	124 °C AcOEt MeOH	40 %	q (1,4ppm)2H s (2,2ppm) 3H t (4,3ppm) 3H s (5,5ppm)2H m (7,2-7,6ppm)5Har s (8,3ppm)1Har	Th	56,82	4,45	7,79
					Tr	57,02	4,32	7,54

4) DIAZOTATION ET DEAMINATION DES COMPOSES V ET VI (Va, VIa)

A une solution maintenue à 0°C, de 0,01 mole d'amino esters dans 50 ml d'acide sulfurique à 75 %, on ajoute goutte à goutte 0,02 mole de nitrite de sodium dans 10 ml d'eau. On laisse réagir à 0°C pendant 30 minutes. Cette solution est alors additionnée à 80 ml d'acide hypophosphoreux à 50 % préalablement refroidie à 0°C. On laisse réagir ainsi pendant 30 minutes. On filtre et lave à l'eau le produit ainsi obtenu et on le soumet à la recristallisation dans l'éthanol.

Tableau 9 : Caractéristiques des composés X

Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C	Rdt	R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)
$C_{16}H_{13}NO_2S$ M = 283 g/mole  X_{9a}	Cristaux jaunes	138 °C MeOH	55 %	s (2,3 ppm) 3 H s (3,9 ppm) 3 H m (7,2-7,6 ppm) 5 Har s (7,7 ppm) 1 Har s (8,6 ppm) 1 Har
$C_{17}H_{15}NO_2S$ M = 297 g/mole  X_{9b}	Cristaux jaunes	147 °C MeOH	45 %	t (1,3 ppm) 3 H s (2,2 ppm) 3 H q (4,3 ppm) 2 H m (7,2-7,7 ppm) 6 Har s (8,5 ppm) 1 Har

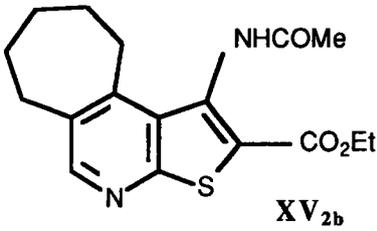
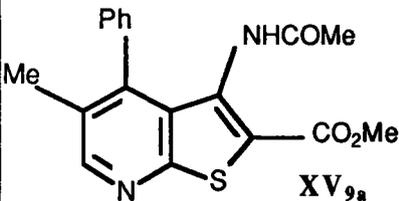
Analyses élémentaires

		C %	H %	N %
X_{9a}	Th	67,84	4,59	4,95
	Tr	68,02	3,58	4,35
X_{9b}	Th	68,68	5,05	4,71
	Tr	69,02	4,95	4,28

5) SYNTHÈSE DES ACETAMIDO DERIVES Vb ET VIb

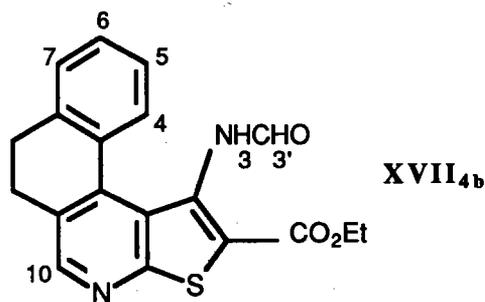
A une 0,1 mole de V ou VI, on ajoute 0,1 mole de chlorure d'acétyle (7,9 g) dans 50 ml d'acide acétique glacial. On porte le mélange à reflux pendant 15 minutes. Après retour à la température ambiante, le mélange est versé dans de l'eau glacée et le dérivé précipité séparé par filtration sous vide. Après lavage à l'eau et séchage, les dérivés sont purifiés par recristallisation.

Tableau 10: Caractéristiques des composés XV

Formule brute Masse moléculaire	Aspect	F°C	Rdt	R. M. N. ¹ H (CDCl ₃)
$C_{17}H_{20}N_2O_3S$ M=332 g/mole  XV _{2b}	Cristaux blancs	160 °C MeOH	59 %	t (1,4 ppm) 3 H m (1,5-2 ppm) 6 H m (2,8- 3,5 ppm) 4 H s (2,3 ppm) 3 H q (4,4 ppm) 2 H s (8,4 ppm) 1 Har s (8,9ppm) 1 H
$C_{18}H_{16}N_2O_3S$ M=340g/mole  XV _{9a}	Cristaux jaunes	185 °C MeOH	62 %	s (1,5 ppm) 3 H s (2,2ppm) 3 H s (3,8 ppm) 3 H m (7,1-7,6 ppm) 5 Har s (8,5ppm) 1 Har s (9,1ppm) 1 H

6) PREPARATION DE DERIVE N-FORMYLE XVII4b

0,1 mole de l'amino thieno-pyridine VI_{4b} dans 20 ml l'acide formique est porté à reflux pendant 4 heures. Après retour à la température ambiante, le mélange est versé dans de l'eau glacée et le dérivé précipité séparé par filtration sous vide. Après lavage à l'eau et séchage, le produit obtenu est purifié par recristallisation dans le méthanol.



Rdt = 85 %

C₁₉H₁₆N₂O₃S

M = 352 g / mole

Aspect physique: Cristaux jaunes (PF° = 138°C)

R.M.N.¹H

t (1,3 ppm) 3 H

m (2,6-2,8 ppm) 4 H (H8, H9)

q (4,4 ppm) 2 H

m (7,1-7,5 ppm) 4 Har (H4, H5, H6, H7)

s (7,8 ppm) 1 H (H3')

s (8,5 ppm) 1 Har (H10)

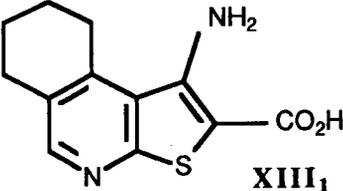
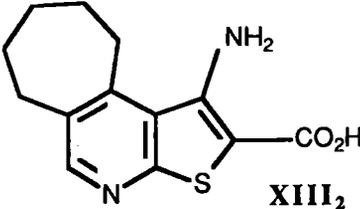
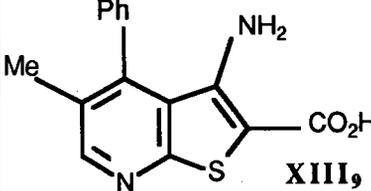
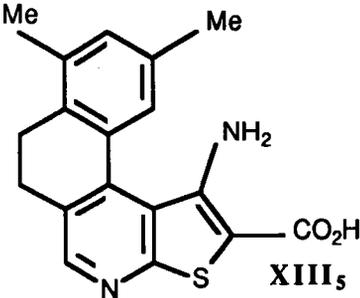
m (9,6 ppm) 1 H (H3)

7) HYDROLYSE DES ESTERS V ET VI

7-a) Hydrolyse des esters VI

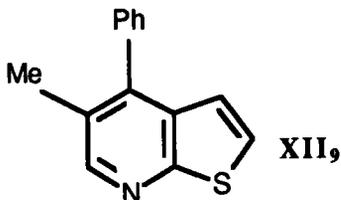
Les esters V ou VI (0,1 mole) sont chauffés à reflux pendant une heure avec de la potasse (0,11 mole) en milieu éthanol (100 ml). Au bout de ce temps, on évapore l'alcool et on verse le mélange obtenu dans de l'eau glacée et on acidifie par l'acide phosphorique dilué. L'acide précipité est filtré sous vide et purifié par recristallisation dans l'éthanol. (Tableau 11)

Tableau 11: Caractéristiques des composés XIII

Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C	Rdt	Analyse élémentaire			
				C%	H%	N%	
$C_{12}H_{12}N_2O_2S$ M=248 g/mole  XIII ₁	Cristaux beiges	236 °C	53 %	Th	58,06	4,83	11,29
				Tr	57,85	4,52	10,98
$C_{13}H_{14}N_2O_2S$ M=262 g/mole  XIII ₂	Cristaux jaunes	213 °C	65 %	Th	59,54	5,34	10,68
				Tr	59,24	4,95	10,43
$C_{15}H_{12}N_2O_2S$ M=284 g/mole  XIII ₉	Cristaux jaunes clairs	200 °C	57 %	Th	63,38	4,22	9,85
				Tr	62,85	4,01	10,11
$C_{18}H_{16}N_2O_2S$ M=324 g/mole  XIII ₅	Cristaux jaunes	214 °C	93 %	Th	66,66	4,93	8,64
				Tr	65,85	4,65	8,24

8) DECARBOXYLATION DES ACIDES XI

Le dérivé XI (0,5 g) chauffé pendant quelques minutes à fusion dans un tube à sec, quelques minutes jusqu'au point de fusion. Après refroidissement, on extrait au chloroforme, filtre sur silice. On obtient un solide jaune après évaporation de solvant .
On recristallise dans l'éthanol.



$C_{14}H_{11}NS$

M = 225 g/mole

Rdt = 95 %

Aspect physique: Cristaux jaunes (PF° = 274°C)

R.M.N. 1H

s (2,2 ppm) 3 H

s (4,5 ppm) 3 H

s (4,5 ppm) 1 H

m (7-7,8 ppm) 6 Har

s (8,5 ppm) 1 Har

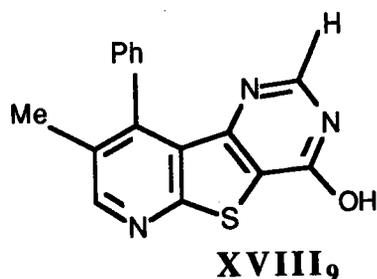
Analyse élémentaire

	C %	H %	N %
Th	74,66	4,88	6,22
Tr	74,35	4,63	5,85

9) CYCLISATION AVEC LE FORMAMIDE

A 0,001 mole de VI (0,29 g), on ajoute 150 ml de formamide ; le mélange est chauffé à reflux, en agitant pendant 12 heures. Après refroidissement de mélange obtenu, on le verse dans un b cher contenant de la glace; le produit précipite après quelques heures. On le sépare par filtration sous vide et le recristallise dans le méthanol.

Ce type de produit est faiblement soluble dans les solvants organiques comme $CDCl_3$ et DMSO deutéré , pour l'analyser en RMN 1H . Les résultats des autres méthodes analytiques (IR, CPG-SM, analyses élémentaires) sont les suivants :



Rdt = 52 %

$C_{16}H_{11}N_3OS$

M = 293 g / mole

Aspect physique: Cristaux jaunes (PF° = 190-200 °C)

IR (3100 -3400 cm^{-1} (OH), 1650 cm^{-1} (C=N))

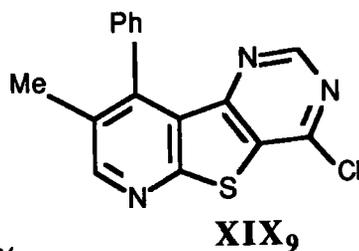
SM⁺ · = 293

Analyse élémentaire:

	% C	% H	% N
Th	65,52	3,75	14,33
Tr	65,13	3,65	14,42

10) REACTION DES THIENOPYRIMIDINES XVIII₉ AVEC POCl₃

Une solution de 1g de composé XVIII₉ dans 0,5 ml de pyridine et 10 ml d'oxychlorure de phosphore est chauffée à reflux pendant 30 minutes. Après évaporation à sec sous pression réduite, on hydrolyse le mélange avec de la glace, on ajoute de l'ammoniaque jusqu'à pH = 5 et on filtre le précipité obtenu. On recristallise dans l'éthanol.



Rdt = 96 %

C₁₆H₁₀N₃SCl

M = 311,5 g / mole

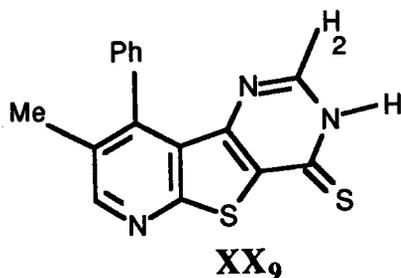
Aspect physique: Cristaux jaunes claires (PF° = 155 °C)

Analyse élémentaire:

	% C	% H	% N
Th	61,63	3,21	13,48
Tr	61,20	2,95	13,35

11) REACTION DES THIENOPYRIMIDINES XVIII₉ AVEC P₂S₅

Une solution de 0,5 g composé XVIII₉ et 1 g de P₂S₅ dans 2 ml de pyridine est chauffée à reflux pendant deux heures. Après refroidissement, on hydrolyse, on amène le pH à 6 et on filtre le précipité.



Rdt = 78 %

C₁₆H₁₁N₃S₂

M = 309 g / mole

Aspect physique: Cristaux jaunes (PF° = 140°C)

IR (1200 cm⁻¹(C=S); 3100 cm⁻¹ (NH))

R.M.N. ¹H

s (2,2 ppm) 3 H

m (7,1-7,6 ppm) 5 Har

s (8,5 ppm) 1 Har

s (9,2 ppm) 1 Har (H₂)

s (12,8 ppm) 1 H (NH)

Analyse élémentaire:

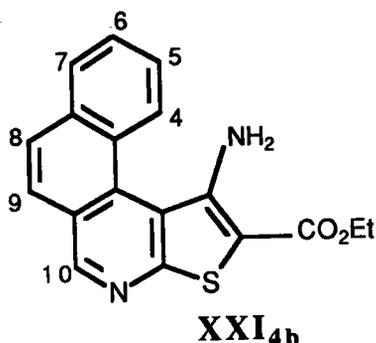
	% C	% H	% N
Th	62,13	3,55	13,59
Tr	61,85	3,23	13,28

12) REACTION DES THIENO-PYRIMIDINES XVIII₉ AVEC LA THIOUREE

Une solution de 1 g composé XVIII₉ et 0,5 g de thiourée dans 25 ml d'éthanol absolu; ensuite on chauffe à reflux pendant deux heures. Après refroidissement, on filtre le précipité et on recristallise dans l'éthanol. Rdt = 45 %.

**13) DESHYDROGENATION AU MOYEN DE LA
DICHLORODICYANO-QUINONE**

0,005 mole de composé VI_{4b} dans 25 ml de benzène; ensuite 0,01 mole de D.D.Q. est ajouté. On chauffe le mélange à reflux pendant 24 heures, la dichlorodicyanohydroquinone formée, précipite. On filtre sur célite, puis on chasse le benzène. Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol.



Rdt = 25 %

C₁₈H₁₄N₂O₂S

M = 322 g / mole

Aspect physique: Cristaux jaunes (PF° = 220°C)

SM⁺ · = 322

R.M.N. ¹H

t (1,3 ppm) 3 H

q (4,3 ppm) 2 H

s (5,6 ppm) 2 H

m (7,1-7,8 ppm) 6 Har (H_i / i = 4,5,6,7,8,9)

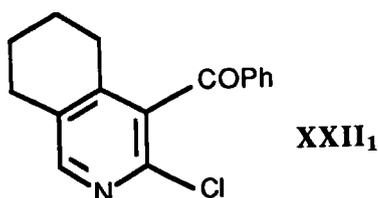
s (8,4 ppm) 1 Har (H₁₀)

Analyses élémentaires:

	% C	% H	% N
Th	67,08	4,34	8,69
Tr	66,92	4,10	8,24

14) ACTION DU BROMURE DE PHENYLEMAGNESIUM SUR 2-CHLORO 3-CYANOPYRIDINE III₁

On prépare l'organomagnésien à partir de 3,6 g. (0,155 atg.) de magnésium et 0,15 mole de bromo benzène dans 50 ml d'éther anhydre. On y ajoute ensuite goutte à goutte et en agitant, une solution de 0,5 mole de 2-chloro 3-cyano pyridine III₁ dissous dans 30 ml de THF. Après l'addition on chauffe à reflux pendant une heure en agitant. On refroidit et on hydrolyse par l'acide phosphorique dilué. On extrait la phase organique à l'éther, après évaporation de solvant, on ajoute 50 ml d'acide phosphorique concentré et on porte le mélange à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, on extrait au chloroforme, on lave par une solution de carbonate de sodium à 10 %. On sèche, filtre et on évapore le solvant. On recristallise le mélange formé dans le méthanol, on reprend le filtrat, on évapore le méthanol. On récupère la cétone qui est à nouveau recristallisée dans le méthanol.



Rdt = 9 %

C₁₆H₁₄NOCl

M = 271,5 g / mole

Aspect physique : Cristaux jaunes claires (PF° = 118°C)

SM⁺ = 271

R.M.N.¹H m (1,6-2,1ppm) 4 H
 m (2,5-3,1ppm) 4 H
 m (7,1-7,9 ppm) 5 Har
 s (8,2 ppm) 1 Har

15) PREPARATION DES ALKYLIDENECYANOACETATES DE METHYLE II

A 0,1 mole de cétone et 0,1 mole de cyanoacétate de méthyle dans 25 ml de benzène, on ajoute 1,5 g d'acétate d'ammonium et 2 ml d'acide acétique et on porte à reflux pendant 24 h en distillant l'eau formée (Dean Stark). Après refroidissement, on verse le mélange dans de l'eau, on extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée et après évaporation du solvant le produit est purifié par distillation ou recristallisation (Tableau 12 et 13).

Tableau 12 : Caractéristiques des alkylidèncyanoacétates de méthyle

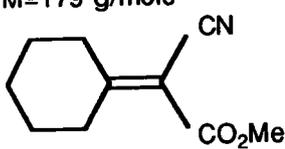
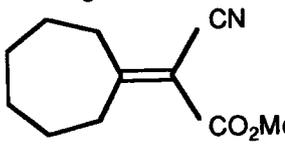
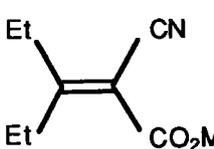
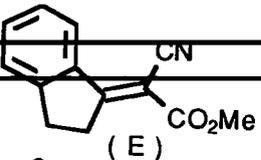
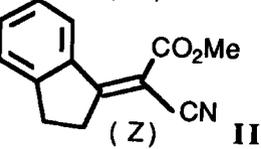
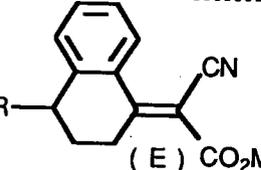
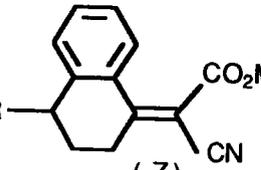
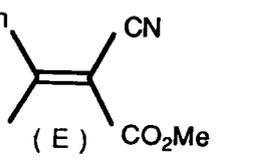
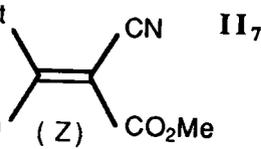
Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C /Eb°C	Rdt	R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)
$C_{10}H_{13}NO_2$ M=179 g/mole  II ₁	Huile jaune	148 °C 7,5 mmHg	60 %	m (1,4 - 2,4 ppm) 6 H m (2,4 - 3,2 ppm) 4 H s (3,7 ppm) 3 H
$C_{11}H_{15}NO_2$ M=193 g/mole  II ₂	Huile jaune	170-175 °C 20 mmHg	45 %	m (1,5 - 1,9 ppm) 8 H m (2,7 - 3,2 ppm) 4 H s (3,9 ppm) 3 H
$C_{10}H_{15}NO_2$ M=181 g/mole  II ₃	Huile jaune	138 °C 28 mmHg	75 %	m (0,9 - 1,4 ppm) 6 H m (2,3 - 3,1 ppm) 4 H s (3,9 ppm) 3 H

Tableau 13: Caractéristiques des alkyldènecyanoacétates de méthyle

Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C /Eb°C	Rdt	R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	
C ₁₃ H ₁₁ NO ₂ M = 213 g/ mole				Isomère E (70 %)	Isomère Z (30 %)
 (E)	Huile jaune	105 °C 3 mmHg	36 %	s (3,8 ppm) 3 H	s (3,5 ppm) 3 H
 (Z) II ₄				m (2,5 -3,3 ppm) 4H m (7,3 -7,9 ppm) 4H	
C ₁₄ H ₁₃ NO ₂ R=H II ₅ M = 227 g/mole	Huile jaune	210 °C 20 mmHg	II ₅ 65 %	Isomère E (40 %)	Isomère Z (60 %)
C ₁₄ H ₁₃ NO ₂ R=Me II ₆ M = 241 g/mole				s (3,8 ppm) 3 H	s (3,5 ppm) 3 H
 (E)	Huile jaune	125 - 130 °C 7,5 mmHg	II ₆ 55 %	m (1 - 3,4 ppm) 8 H m (7,1 - 7,5 ppm) 3 Har m (7,8 - 8,1 ppm) 1 Har	
 (Z)				Isomère E (30 %)	Isomère Z (70 %)
				s (3,8 ppm) 3H	s (3,5 ppm) 3H
				m (1,6 - 3,2 ppm) 4 H m (7,1 - 8,1 ppm) 4 Har	
C ₁₆ H ₁₃ NO ₂ M=251 g/mole	Huile jaune	150 - 155 °C 1 mmHg	45 %	Isomère E (30 %)	Isomère Z (70 %)
 (E)				s (3,8 ppm) 3H	s (3,5 ppm) 3H
 (Z) II ₇	t (1,2 ppm) 3 H q (1,2 ppm) 2 H m (7,2 - 8,1 ppm) 5Har				

16) PREPARATION DES 2-CHLORO 3-NICOTINATES DE METHYLE

A 30 g d'oxychlorure de phosphore, agités et refroidis (0-5°C), on ajoute goutte à goutte 100 ml de diméthylformamide. Lorsque tout le DMF est ajouté on laisse encore 15 minutes et à la même température. L'ilylidèncyanoacétate de méthyle, dissous dans un minimum de DMF, est alors additionnée goutte à goutte à une température 0-5°C. après l'addition, l'ensemble est agité pendant 15 minutes à température ambiante et ensuite chauffé à reflux pendant 3 heures. après refroidissement, le mélange est versé sur de l'eau glacée, on laisse agiter pendant 1 à 2 heures. Les produits obtenus sont extraits à l'éther, purifiés par distillation ou recristallisation. (Tableau 13).

Tableau 13 : Caractéristiques des esters nicotiques

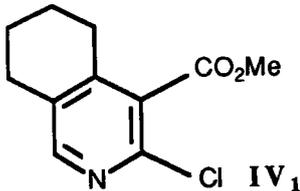
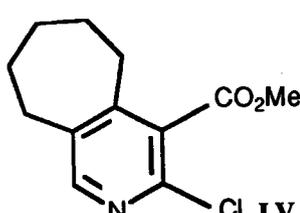
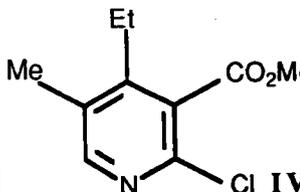
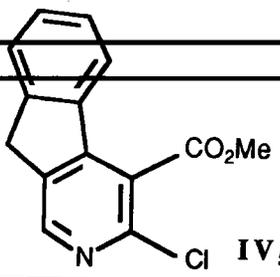
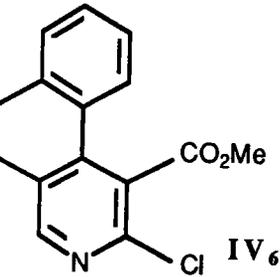
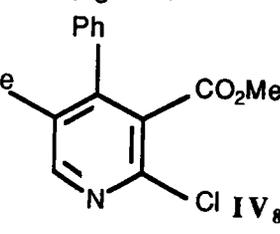
Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C/Eb °C	Rdt	R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	Analyse élémentaire			
						C %	H %	N %
$C_{11}H_{12}NO_2Cl$ M=225,5 g/mole  IV ₁	Huile jaune	135-140 °C 3,8 mmHg	55 %	m (1,7-2,1ppm) 4H m (2,5-3,5ppm) 4H s (3,8 ppm) 3H s (8,2 ppm) 1Har	Th Tr	58,53 58,13	5,32 5,02	6,20 5,95
$C_{12}H_{14}NO_2Cl$ M=239,5 g/mole  IV ₂	Huile jaune	140 °C 3 mmHg	52 %	m (1,5-3,3ppm) 10H s (3,9ppm) 3H s (8,2 ppm) 1Har	Th Tr	60,12 59,55	5,84 5,35	5,84 5,54
$C_{10}H_{12}NO_2Cl$ M=213,5g/mole  IV ₃	Huile jaune	145 °C 25 mmHg	65 %	t (1,4ppm) 3H s (2,4ppm) 3H q (2,9 ppm) 3H s (3,8 ppm) 3H s (8,2ppm) 1Har	Th Tr	56,20 56,63	5,62 5,98	6,55 6,34

Tableau 14: Caractéristiques des esters nicotiniques

Formule brute Masse moléculaire	Aspect	PF°C/Eb °C	Rdt	R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	Analyse élémentaire			
						C %	H %	N %
C ₁₄ H ₁₀ NO ₂ Cl M=259,5g/mole				m (2,9 ppm) 2H	Th	64,73	3,85	5,39
 IV ₅	Cristaux jaunes	114 °C MeOH	20 %	s (3,8ppm) 3H m (7,2 - 8 ppm) 4Har s (8,2ppm) 1Har	Tr	65,02	4,05	5,23
C ₁₅ H ₁₂ NO ₂ Cl M =273,5 g/mole				m (2,9-3,2ppm) 4H	Th	65,81	4,38	5,11
 IV ₆	Cristaux jaunes	128 °C EtOH	40 %	s (3,9ppm) 3H m (7,1- 8 ppm) 4Har s (8,7ppm) 1Har	Tr	66,02	4,10	4,95
C ₁₄ H ₁₂ NO ₂ Cl M=261,5g/mole				s (2,6ppm) 3H	Th	64,24	4,58	5,35
 IV ₈	Cristaux jaunes	120 °C MeOH	35 %	s (3,8ppm) 3H m (7,3-7,6 ppm) 5 Har s (7,8 ppm) 1Har	Tr	64,01	4,98	5,64

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIES**

- 1) E.C.TAYLOR, J. E. MACON ,
J. Org.Chem. , **52(19)**, 4280-7, 1987.
- 2) L.H. KLEMM, C. E. KLOPFENSTEIN, REINHARD ZELL ,
D.R. MC COY, R. A. KLEMM,
J. Org. Chem. ,**34(2)**, 347-354, 1969.
- 3) P. PIRSON, L.CHRISTIAENS,
Bull. Soc. Chim. Fr., **2**, 704-707, 1973.
- 4) R. NIESS, H. EIL-INGSFELD,
Ger. Offen., 2, 241, 717; C. A. , **80**,146133 u ,1974.
- 5) K. GEWALD, M. HENTSCHEL, U. ILLGEN,
J. Prakt. Chem., **316(6)**, 1030-6, 1974.
- 6) K. GEWALD, K. SEMPUKU, M. HENTSCHEL,
Ger. (East) 105-805; C. A., **82**, 16813 w, 1975.
- 7) P. SHANMUGAM, K. KANAKARAJAN, N. SOUNDARARAJAN,
Z. Naturforsch. , B : Anorg. Chem. , Org.,Chem. , **31B(9)**, 1297-8 , 1976.
- 8) P. SHANMUGAM, K. KANAKARAJAN, N. SOUNDARARAJAN,
A. GNANASCKARAN,
Synthesis ,**4**, 253-5, 1976.
- 9) P. SHANMUGAM, K. KANAKARAJAN, N. SOUNDARARAJAN,
Synthesis, **9**, 595-6, 1976.
- 10) P. SHANMUGAM, K. KANAKARAJAN, N. SOUNDARARAJAN,
Z. Naturforsch. , B : Anorg. Chem. , Org.,Chem. , **31B(12)**, 1685-8, 1976.
- 11) P. SHANMUGAM, T. K. THIRUVENGADAM, N. SOUNDARARAJAN,
Org. Prep. Proced. Int., **8(6)**, 279-82, 1976.
- 12) A. GNANASCKARAN, N. SOUNDARARAJAN, P. SHANMUGAM,
Synthesis, **9**, 612-614, 1977.
- 13) O. METH-COHN, S. RHOJATI, B. TARNOWSKI,
Tetrahedron Lett. , **50**, 4885-6, 1979.

- 14) Y. A. SHARANIN, V. Y. MORTIKOV, V. P. LITVINOV, A. M. SHESTOPALOV,
V. K. PROMONEKOV, V. D. DYACHENKO,
Khim. Geterotsikl. Soedin., **5**, 708 (Russ), 1984.
- 15) Y. A. SHARANIN, V. K. PROMONEKOV, A. M. SHESTOPALOV,
Zh. Org. Khim., **18(9)**, 2003-2005 (Russ), 1982.
- 16) Y. A. SHARANIN, A. M. SHESTOPALOV, V. K. PROMONEKOV,
~~Zh. Org. Khim., **20(9)**, 2002-11(Russ), 1984.~~
-
- 17) Y. A. SHARANIN, A. M. SHESTOPALOV, V. K. PROMONEKOV,
L. A. RODINOVSHAYA,
Zh. Org. Khim. , **20(7)**, 1539-53(Russ), 1984.
- 18) Y. A. SHARANIN, A. M. SHESTOPALOV, V. K. PROMONEKOV,
L. A. RODINOVSHAYA,
Zh. Org. Khim. , **20(11)**, 2432-41(Russ), 1984.
- 19) B. BHAT, A. P. BHADURI ,
Synthesis, **8**, 673-6, 1984.
- 20) N. B. BHAT, A. P. BHADURI,
J. Heter. Chem., **23**, 925, 1986.
- 21) H. VIEWEG, S. LEISTNER, G. WAGNER,
Pharmazie, **41(12)**, 827-830, 1986.
- 22) V. HANFELD, S. LEISTNER, G. WAGNER, D. LOHMANN, H. POPPE,
S. HEER,
Pharmazie, **44(1)**, 12-15, 1989.
- 23) V. HANFELD, S. LEISTNER, G. WAGNER,
Pharmazie, **43(11)**, 762-4, 1988.
- 24) H. VIEWEG, S. LEISTNER, G. WAGNER,
Pharmazie, **43(5)**, 358-9, 1988.
- 25) S. LEISTNER, H. VIEWEG, G. WAGNER, D. LOHMANN, G. LABAN,
Ger. (East) DD 247,002; C. A., **110**, 8188 c, 1989.
- 26) M. SENTHIL, P. SHANMUGAM, G. SATHURAPPAN,
Ind. J. Chem. Sect. B, **28B(12)**, 1017-1020 (Eng), 1989.
- 27) S. LEISTNER, H. VIEWEG, G. WAGNER, D. LOHMANN, G. LABAN,
Ger.(East) DD 258,016; C.A., **110**, 75555 h, 1989.

- 28) S. LEISTNER, H. VIEWEG, G. WAGNER, D. LOHMANN, G. LABAN,
Ger.(East) DD 258,015; C.A., **110**, 75553 f, 1989.
- 29) S. LEISTNER, H. VIEWEG, G. WAGNER, D. LOHMANN, G. LABAN,
Ger.(East) DD 257,830; C.A., **110**, 95262 p, 1989.
- 30) S. LEISTNER, H. VIEWEG, G. WAGNER, D. LOHMANN, G. LABAN,
Ger.(East) DD 258,018; C.A., **110**, 95265 s, 1989.
- 31) G. WAGNER, H. VIEWEG, S. LEISTNER, N. BOEHM, U. KRASSEL, V.
HANFELD, J. PRANTZ, R. GRUPE,
Pharmazie, **45(2)**, 102-9 (Ger), 1990.
- 32) H. VIEWEG, V. HANFELD, S. LEISTNER, G. WAGNER,
Pharmazie, **44(9)**, 639-40 (Ger), 1989.
- 33) G. E. H. ELGEMEIE, M. RAMIZ, M. MAHMOUZ,
Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., **46(1-2)**, 95-8, 1989.
- 34) A. M. K. EL DEAN, A. A. ABDEL HAFEZ, A. A. ATTALAH ,
Phosphorus, Sulfur Silicon, Relat. Elem. , **46(1-2)**, 1-6 (Eng), 1989.
- 35) K. M. HASSAN, A. M. K. EL DEAN, M. S. YOUSSEF,
Sulfur Silicon, Relat. Elem. , **47(1-2)**, 181-9 (Eng), 1990.
- 36) G. E. H. ELGEMEIE, H. A. ELFAHHAM, H. A. NABEY,
Sulfur Lett. , **9(1-2)**, 47-55 (Eng), 1989.
- 37) Y. A. SHARANIN, V. P. LITVINOV, A. M. SHETOPALOV,
V. K. PROMONENKOV, V. D. DYACHENKO,
Khim. Geterotsikl. Soedin., **5**, 708 (Russ), 1984.
- 38) E. E. APENOVA, Y. A. SHARANIN, B.M. ZOLOTAREV, V. P. LITVINOV,
Izv.Akad.Nauk. SSSR, Ser. Khim., **2**, 406-12 (Russ), 1986.
- 39) Y. A. SHARANIN, V. D. DYACHENKO, A. V. TUROV,
Zh. Obshch.Khim., **60 (12)**, 2750-5 (Russ), 1990.
- 40) Y. A. SHARANIN, V. D. DYACHENKO, V. P. LITVINOV, A. V. TUROV,
Zh. Obshch.Khim., **61(4)**, 942-7 (Russ), 1991.
- 41) V. D. DYACHENKO, Y. A. SHARANIN,
Zh. Obshch.Khim., **61(4)**, 948-51 (Russ), 1991.
- 42-a) M. ROBBA, P. TOUZOT, H. EL-KASHEF,
J. Heter. Chem. ,**17**, 923-928, 1980.

- 42-b) H. EL KASHEF, S. RAULT, M. CUGNON-SEVRICOURT, P. TOUZOT,
M. ROBBA,
J. Heter. Chem., 17, 1399, 1980.
- 43-a) A. E. ABDEL-RAHMAN, I. M. AWAD, E. A. BAKHITE,
Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. , **60 (3-4)**, 189-199, 1991.
- 43-b) R. T. TILAK, A. Y. SARVOTTIAM,
J. Indian Chem. Soc., **67(3)**, 260-2, 1990.
-
- 43-c) I. M. AWAD, A. E. ABDEL-RAHMAN, E. A. BAKHITE,
Collect. Czech. Chem. Commun., **56(8)**, 1749-60, 1991.
- 43-d) N. M. FATHY, F. ABDEL-MOTTI, F. M. ABDEL-MEGEID,
J. Pharm. Sci, **31(1-4)**, 375-83, 1990.
- 44) V. I. COHEN,
J. Heter. Chem., 15, 1415, 1978.
- 45) S. LEISTNER, H. VIEWEG, G. WAGNER, D. BRIEL, T. STROHSCHIEDT,
D. LOHMANN, G. LABAN,
Ger (East) DD 258,017; C. A., **110**, 75552 e, 1989.
- 46) S. LEISTNER, H. VIEWEG, G. WAGNER, D. LOHMANN, G. LABAN,
Ger (East) DD 258,019; C. A., **110**, 75551d, 1989.
- 47) S. LEISTNER, H. VIEWEG, G. WAGNER, T. STROHSCHIEDT, E. STENZ,
D. LOHMANN, G. LABAN,
Ger (East) DD 258,013; C. A., **110**, 75554 g, 1989.
- 48) H. VIEWEG, S. LEISTNER, U. KRASSEL, G. WAGNER, D. LOHMANN,
G. LABAN,
Ger (East) DD 258,014; C. A., **110**, 95203 v, 1989.
- 49) Y. A. SHARANIN, A. M. SCHESTOPALO, V. K. PROMONENKOV,
L. A. RODINOVSHAYA, V. P. LITVINOV,
Zh. Org. Khim. , **20(11)**, 2442-2448 (Russ), 1984.
- 50) J. R. MC CARTHY, P. J. WIDNER,
Eur. Pat. Appl. EP 126, 487; C. A., **102**, 132078 r, 1985.
- 51) G. KIRSCH, THèse d'état, Université de METZ, 1985.
- 52) R. ADAMS, A. H. BLATT, V. BOEKELHEIDE, T. L. CAIRNS, D. J. CRAM,
H. O. HOUSE,
Org. Reactions, John - Wiley & Sons, **15**, 204-223, 1967.

- 53) H. HART, Y. C. KIM,
J. Org. Chem., **31**, 2784, 1966.
- 54) F. TEXIER-BOULLET, A. FOUCAUD,
Tetrahedron Letters, **23(47)**, 4927-4928, 1982.
- 55) S. ANDREAS,
J. Amer. Chem. Soc., **87**, 3941-44, 1965.
- 56) F. S. PROUT,
J. Amer. Chem. Soc., 923-933, 1953.
- 57) J. BAGHDADCHI, C. A. PANETTA,
J. Org. Chem., **48**, 3852-3854, 1983.
- 58) D. T. MOWRY,
J. Amer. Chem. Soc., **67**, 1050, 1945.
- 59) D. S. ACKER, W. R. HERTLER,
J. Amer. Chem. Soc., **84**, 3370-3375, 1962.
- 60) M. W. ANDERSON, F. BELL, J. L. DUNCAN,
J. Chem. Soc., 4705, 1961.
- 61) M. K. KABAT, A. KUREK, J. WICHA,
J. Org. Chem., **48**, 4248-4251, 1983.
- 62) A. R. BATTERSBY, H. T. OPENSHAW, H. C. S. WOOD,
J. Chem. Soc., 2463-2470, 1953.
- 63) M. SREENIVASULU, G. S. KRISHNARAO,
Ind. J. Chem., **28B**, 584-586, 1989.
- 64) S. HAUPTMANN, M. WEISSENFELS, M. SCHOLZ, E. M. WERNER,
H. J. KOHLER, J. WEISFLOG,
Tetrahedron Letters, **11**, 1317, 1968.
- 65) A. RICCI, D. BALUCANI, C. ROSSI, A. CROISSY,
Bull. Scienc. Fac. Chim. Ind. Bologna, **27**, 279, 1969.
- 66) P. CAGNIANT, P. PERRIN, G. KIRSCH, D. CAGNIANT,
C. R. Acad. Sc., Série C, **277**, 37, 1973.
- 67) P. CAGNIANT, G. KIRSCH,
C. R. Acad. Sc., Série C, **281**, 111, 1975.
- 68) P. CAGNIANT, G. KIRSCH,
C. R. Acad. Sc., Série C, **283**, 683, 1976.

- 69) D. KALYMAN, W. H. H. GUNTHER,
Org. Selenium Compounds: Their Chemistry And Biology - John Wiley,
1973.
- 70) B. R. FISHWICK, D. K. ROWLES, C. J. M. STIRLING,
J. Chem. Soc. Chem. Commun., 834-836, 1983.
- 71) B. R. FISHWICK, D. K. ROWLES, C. J. M. STIRLING,
J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1171- 1179, 1986.
-
- 72) J. R. BECK, J. A. YAHNER,
J. Org. Chem. , 39(23), 3440-41, 1974.
- 73) D. G. MARKEES,
J. Amer. Chem. Soc., 28, 2530-33, 1963.
- 74) I. FLEMING, J. HALEY-MASON,
J. Chem. Soc. Chem. Commun., 2165, 1964.
- 75) L. SCHRODER,
Ger. Offen. DE 3 840 954; C. A. , 113, 191170 q, 1990.
- 76) H. FIESSELMANN,
Angew. Chem., 72, 573, 1960.
- 77) S. HAUPTMANN,
Tetrahedron Letters, 1317, 1968.
- 78) G. FODOK, I. TOMOSKOZI,
Tetrahedron Letters, 579, 1961.
- 79) J. M. TALBOT, Thèse de doctorat, Université de LIEGE, 1977.
- 80) A. LOUPY, K. SOGADJI, J. SEYDEN-PENNE,
Synthesis, 126-130, 1977.
- 81) S. E. DINIZO, R. W. FREERKSEN, W. E. PABST, D. S. WATT,
J. Org. Chem., 41(17), 2846-49, 1976.
- 82) M. DARI, Thèse d'état, Université de LIEGE, 1991.
- 83) F. WILLE, A. ASCHERL, G. KAUP, L. CAPELLER,
Angew. Chem. , 74, 573, 1962.
- 84) M. RENSON,
In The Chemistry Of Organic Selenium And Tellurium Compounds (Eds. S.
PATAI, Z.RAPPOPORT) Wiley- Chichester, 1, 399-516, 1986.

- 85) F. LUCCHESINI, V. BERTINI, A. DE MUNNO,
Tetrahedron, **40**, 931, 1984.
- 86) N. ONYAMBOKO, R. WEBER, A. FAUCONNIER, M. RENSON,
Bull. Soc. Chim. Belg., **92**, 53, 1983.
- 87-a) R. WEBER, M. RENSON,
J. Heter. Chem., **10**, 267, 1973.
- 87-b) R. WEBER, M. RENSON,
Bull. Soc. Chim. Fr., **78**, 1124, 1976.
- 88) A. RUWET, M. RENSON,
Bull. Soc. Chim. Belg., **79**, 593, 1970.
- 89) H. SLAGH,
U. S. P., 2632 776; C. A., **48**, 1412 c, 1954.
- 90) L. CHRISTIAENS, M. RENSON,
Bull. Soc. Chim. Belges, **77**, 153-164, 1968.
- 91) L. CHRISTIAENS, M. RENSON,
Bull. Soc. Chim. Belges, **79**, 133-41, 1970.
- 92) J. W. WILLIAMS,
Org. Syn. Coll. , **3**, 626, 1955.
- 93) H. C. BROWEN, C. P. GANG,
J. Amer. Chem. Soc., **86**, 1088, 1964.
- 94) Org. React., John-Wiley & Sons, Inc., **36**, 329, 1988.
- 95) N. COHEN, W. F. EICHEL, R. J; LOPRESTI, C. NEUKOM, G. SAUCY,
J. Org. Chem., **41(22)**, 3512-15, 1976.
- 96) E. C. KENDALL, B. MC KENZIE,
Org. Syn. Coll., **1**, 131, 1941.
- 97) R. H. KIMBALL, G. D. JEFFERSON, A. B. BIKE,
Org. Syn. Coll., **1**, 284, 1941.
- 98) R. R. READ,
Org. Syn. Coll., **1**, 321, 1941.
- 99) T. TANAKA, T. IWAKUMA, M. WAGATSUMA, I. IJIMA,
J. Org. Chem., **9**, 1355-58, 1972.
- 100) H. E. ZIMMERMAN, D.I. SCHUSTER,
J. Amer. Chem. Soc., 4527-37, 1962.

- 101) E. A. BRAUDE, A. G. BROOK, R. P. LINSTED,
J. Org. Chem. Soc. , 3569-3577, 1954.
- 102) P. P. FU, R. G. HARVEY,
J. Org. Chem., **42(14)**, 2407-10, 1977.
- 103) A. P. BHADURI,
Synlett, **10**, 560-64, 1990.
-
- 104) A. GODARD, G. QUEGUINER,
J. Het. Chem., **17**, 465, 1980.
- 105) G. Y. LESHER, U.S. PATENT, 3, 300, 499; C. A. , **66**, 95020 f, 1967.
- 106) K. A. ROSEMAN, M. M. GOULD, W. H. LINFIELD, B. E. EDWARDS,
J. Med. Chem., **13**, 230, 1970.
- 107) E. C. TAYLOR, A. J. CROUVETTI,
J. Org. Chem., **19** , 1633-9, 1954.
- 108) J. BERNASTEIN, K. A. LOSEE, U.S. 2,713, 049; C. A. , **50**, 7147 f , 1956.
- 109-a) J. DELARGE, C. L. LAPIERE,
J. Pharm. Belg., **28(3)**, 283-90 (Fr.), 1973.
- 109-b) H. NAJER, M. J. P. MANOURY, M. F. LAFEVRE, J. L. C. BINET,
193, 580; C. A., **82**, 97814 x, 1975.
- 110) B. VANDERWAL, T. J. DE BOER, H. O. HUISMAN,
Rec. Trav. Chim., **80**, 228-231, 1961.