

- [3] *A. Rauk, S. Wolfe & I.G. Csizmadia*, *Canad. J. Chemistry* **47**, 113 (1969).
[4] *A. Rauk, S. Wolfe, L. M. Tel & I.G. Csizmadia*, *J. chem. Soc. 1970 B*, in press.
[5] *G. Barbarella*, unpublished.
[6] *R.F. Fraser & F.I. Schuber*, *Canad. J. Chemistry* **48**, 633 (1970).
[7] *F.V. Brutcher & J.W. Bauer*, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 2233 (1962).
[8] *K.S. Pitzer & W.E. Donath*, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 3219 (1959).
[9] *B.T. Kilbourn & D. Felix*, *J. chem. Soc. 1969 A*, 163.
[10] *W.H. Fink & L.C. Allen*, *J. chem. Physics* **46**, 2261 (1967).

35. Préparation de quelques dérivés de l'acétylamino-5-thiophèncarbaldéhyde-2

par **Bernard Miche de Malleray**

51, rue Decamps, F-75 Paris 16ème

(8 IV 69)

Résumé. L'acétylamino-5-thiophèncarbaldéhyde-2, dont la préparation a été améliorée, a été condensé avec des corps à méthylène actif. Certains des produits obtenus ont servi à préparer des acides aminés thiophéniques, puis finalement le monochlorhydrate d'homolysine, corps nouveau. La condensation de l'acétylamino-5-thiophèncarbaldéhyde-2 avec l'acide malonique a fourni non pas l'acide propionique β -aminé correspondant, mais l'acide (acétylamino-5-thénylidène-2)-malonique.

La préparation de l'acétylamino-5 thiophèncarbaldéhyde-2 (IV) selon *Campaigne & Archer* [1] ou *Cymerman-Craig & Willis* [2], ayant donné des rendements décevants, j'ai apporté diverses modifications à cette synthèse, ce qui a permis d'obtenir l'aldéhyde cherché, avec un rendement global de 62,80%.

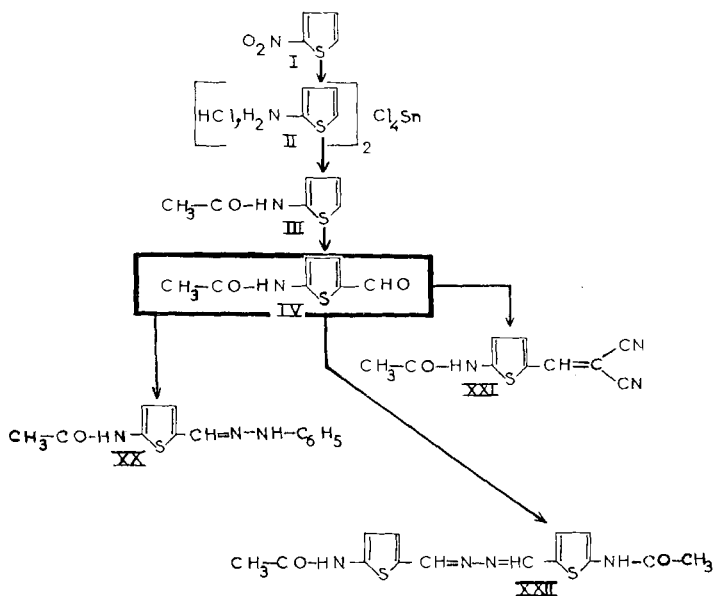
Voici les étapes de cette synthèse (cf. Schéma 1): le nitro-5 thiophène (I) obtenu selon *Hartough* [3] par nitration du thiophène, est réduit par l'étain + l'acide chlorhydrique, selon *Steinkopf* [4]. L'hexachlorostannate d' amino-5-thiophène (II) obtenu ainsi est transformé par acylation de sa suspension dans un mélange d'eau, d'éther éthylique et d'anhydride acétique selon *Lew & Noller* [5], en acétylamino-5-thiophène (III), qu'on obtient mélangé à des sels d'étain et qu'on purifie par extraction avec un mélange chloroforme-benzène à 50%. Formylé selon *Vilsmeier-Haack*, III fournit l'acétylamino-5-thiophèncarbaldéhyde-2 (IV), avec un rendement de 61 à 64%. L'aldéhyde IV a été caractérisé par sa phénylhydrazone XX et sa transformation en thénylidènemalononitrile XXI et en l'azine XXII. Contrairement aux indications de *Campaigne & Archer* [1], le composé IV ne réduit pas la liqueur de *Fehling*: le caractère d'aldéhyde aromatique est donc conservé.

Réactions à partir de l'acétylamino-5-thiophèncarbaldéhyde-2 (IV) condensé avec des composés à groupe méthylène actif (cf. Schéma 2):

Acide β -(acétylamino-5-thiényl-2) acrylique (V): en présence de pyridine additionnée d'une faible quantité de pipéridine, servant de solvant et de catalyseur, la condensation de IV avec l'acide malonique (réaction de *Knoevenagel* [6] modifiée selon *Doebner* [7]) conduit à l'acide V, inconnu. La structure proposée est en accord avec les résultats spectrographiques.

Acide (acétylamino-5-thénylidène-2)-malonique (sel acide d'ammonium) (VI): la condensation de IV avec l'acide malonique, en présence d'ammoniaque alcoolique, d'après la méthode de *Rodionov & Malevinskaya* [8], n'a pas fourni l'acide β -(acétylamino-5-thénylidène-2)- β -amino-propionique attendu, mais le sel acide d'ammonium de l'acide (acétylamino-5-thénylidène-2)-malonique (VI), d'après l'analyse centésimale et le spectre de RMN. du produit. *Mamaev et al.* [9] ont montré que, dans ce type de réaction, on obtenait la β -(thiényl-2)- β -alanine (à partir du thiophénecarbaldéhyde-2), avec un meilleur rendement, en remplaçant l'ammoniaque par l'acétate d'ammonium. Mais en utilisant ce procédé, j'ai obtenu, à nouveau, l'acide VI.

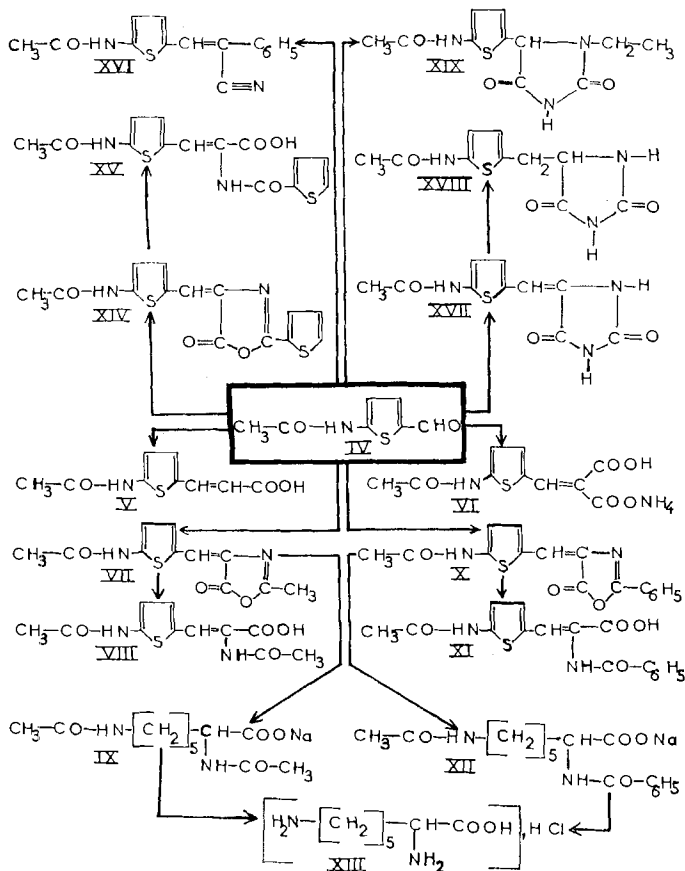
Schéma 1



Méthyl-2-(acétylamino-5-thénylidène-2)-4-oxazolone-5 (VII): les méthyl-2-oxazolones-5, déjà décrites par *Ploechl* [10], peuvent être considérées comme les anhydrides des acides α -acétylaminés. *Erlenmeyer* [11] a préparé des alcoylidène-4-oxazolones par condensation d'un aldéhyde avec une acylglycine en présence d'acétate de sodium et d'anhydride acétique et a constaté leur intérêt comme produits intermédiaires dans la synthèse des acides α -aminés. L'oxazolone VII a été préparé de manière analogue, mais son rendement est inférieur à 30%. Par hydrolyse alcaline, VII a fourni l'acide β -(acétylamino-5-thénylidène-2)- α -acétylamino-acétique (VIII).

Monochlorhydrate de DL-homolysine (XIII): par chauffage d'une solution méthanolique de VII avec du nickel *Raney* activé, en présence d'un peu de soude caustique, on obtient un sirop orange contenant vraisemblablement le diacétylamino-2,7-heptanoate de sodium (IX), formé par réduction désulfurante. Par chauffage de ce sel dans une solution chlorhydrique, puis neutralisation, on obtient le monochlorhydrate de DL-homolysine (XIII) qui n'est pas connu. La structure proposée est en

Schéma 2



accord avec les données de l'analyse centésimale et les données spectrographiques (RMN. et IR.).

Phényl-2-(acétylamino-5-thénylidène-2)-4-oxazolone-5 (X): obtenue à partir de IV et d'acide hippurique dans l'anhydride acétique, en présence d'acétate de sodium, au bain-marie bouillant¹⁾, elle a donné par hydrolyse, avec un bon rendement, l'acide β-(acétylamino-5-thénylidène-2)-hippurique (XI), corps nouveau qui ne se distingue du VIII que par le fait que la fonction amine en α est bloquée par benzoylation et non par acétylation. Dans les mêmes conditions que précédemment, la réduction désulfurante de l'oxazolone X fournit le benzoylamino-2-acétylamino-7-heptanoate de sodium XII, transformé par hydrolyse chlorhydrique, de nouveau, en chlorhydrate de DL-homolysine (XIII).

Thiényl-2-(acétylamino-5-thénylidène-2)-4-oxazolone-5 (XIV): obtenue par action de la thiénylglycine (préparé à partir du chlorure de l'acide thiophénecarboxylique-2

¹⁾ *Fabrichnyi et al.* [12] en ont publié un mode de préparation simplifié. Il m'a été impossible d'obtenir ce composé en suivant scrupuleusement leur technique, car, contrairement au procédé général, ils ne mentionnent pas l'utilisation d'anhydride acétique: or, les divers constituants solides, sans solvant, ne réagissent pas à la température du bain-marie bouillant.

sur la glycine) sur l'acétylamino-5-thiophèncarbaldéhyde-2 (IV). Par hydrolyse alcaline, XIV fournit par ouverture du cycle oxazolone l'acide β -(acétylamino-5-thénylidène-2)- α -thénolamino-acétique (XV).

α -phényl- β -(acétylamino-5-thényl-2)-acrylonitrile (XVI): préparé par condensation de IV avec le cyanure de benzyle, en milieu pyridinique; la structure proposée XVI est en accord avec les données analytiques et spectroscopiques. Une hydrolyse sélective du groupe nitrile de XVI n'a pas pu être réalisée, le groupe acétylamino étant lui-même sensible à l'hydrolyse.

(Acétylamino-5-thénylidène-2)-hydantoïne (XVII): l'hydantoïne est condensée avec IV en présence d'acétate de sodium et d'acide acétique, en absence d'anhydride acétique afin d'éviter l'acétylation du groupe NH du cycle hydantoïnique. La structure de XVII est en accord avec l'analyse centésimale et le spectre de RMN. Hydrogéné à la température ambiante, en présence de nickel Raney non activé, XVII subit uniquement une hydrogénation de la double liaison et fournit l'(acétylamino-5-thényl-2)-hydantoïne (XVIII), dont le spectre de RMN. confirme la structure.

Ethyl-1-(acétylamino-5-thényl-2)-hydantoïne (XIX): ce composé est obtenu en trois stades par la méthode de Long *et al.* [14] qui ont préparé l'hydantoïne correspondant au thiophèncarbaldéhyde-2. Traité par l'éthylamine, IV fournit l'(acétylamino-5-thénylidène-2)-éthylamine qui est transformée en α -aminonitrile correspondant, par addition d'acide cyanhydrique. L' α -(acétylamino-5-thényl-2)- α -amino-acétonitrile, traité par l'acide cyanique fournit l'éthyl-1-(acétylamino-5-thényl-2)-5-hydantoïne (XIX). Les divers intermédiaires n'ont pas été isolés. La structure proposée XIX est en accord avec l'analyse centésimale et les spectres de RMN. et IR.

Partie expérimentale

Les spectres de RMN. ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Varian A-60, sur des solutions dans le diméthylsulfoxyde hexadeutérier à 99,2%, avec comme référence interne, le tétraméthylsilane. Les déplacements chimiques δ sont mesurés en ppm, à $\pm 0,02$ ppm près. Dans les dérivés à cycle thiophénique les constantes de couplage entre les protons de ce cycle trouvées sont conformes à celles données par Jackman & Sternhell [16].

Les spectres IR. ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer 257, soit sur des suspensions dans l'huile de vaseline entre deux fenêtres de chlorure de sodium, soit sur des pastilles de bromure de potassium.

1. *Acétylamino-5-thiophène (III)*: l'hexachlorostannate d'acétylamino-5-thiophène préparé par réduction selon Steinkopf [4] du nitro-5-thiophène (I) [3], est acétylé selon Lew & Noller [5], et le composé obtenu, purifié par extraction au Kumagawa, avec un mélange chloroforme-benzène à 50%. Spectre de RMN.: $\delta = 2,08$, s(CH₃-CO); $\delta = 6,70$, q(H-C(4)); $\delta = 6,90$, q(H-C(3)); $\delta = 6,90$, q(H-C(2)); $\delta = 11,2$, s(NH). Spectre IR. (pastille de KBr): 3240 et 3180 (ν_{NH}); 1650 et 1580 ($\nu_{\text{C=O}}$ amide I et II); 1530 et 1040 ($\nu_{\text{C=C}}$ thiophène) cm⁻¹.

2. *Acétylamino-5-thiophèncarbaldéhyde-2 (IV)*. - 2.1. *Préparation de IV*: dans un ballon tricol de 500 ml, muni d'un agitateur mécanique, on introduit 21,15 g (0,15 mole) d'acétylamino-5-thiophène (III) cristallisé, 27 g (0,20 mole) de N-méthylformanilide préparé suivant [15] et 58,40 g (0,80 mole) de diméthylformanilide distillé. On refroidit le ballon par un bain de glace-sel. Lorsque le mélange, bien agité, est à 0°, on ajoute goutte à goutte: 33,66 g (0,22 mole) d'oxychlorure de phosphore, tout en veillant à ce que la température ne dépasse pas + 10°. A la pâte obtenue ainsi, on ajoute 40 ml de benzène, agite pendant une heure, et ajoute 80 g d'acétate de sodium avec un peu d'eau. On élimine la phase benzénique et filtre la couche aqueuse qu'on abandonne au froid jusqu'à cristallisation. On cristallise dans l'éthanol à 95°: 15,5 à 16,5 g (61 à 64,6%) de IV, F. 181-182°. Spectre de RMN.: $\delta = 2,20$, s(CH₃-CO); $\delta = 6,77$, d(H-C(4)); $\delta = 7,75$, d(H-C(3));

$\delta = 9,95$, *s* (H-C=O); $\delta = 12$, *s* (NH). Spectre IR. (en pastille de KBr), λ_{\max} : 3240 et 3200 (ν_{NH}); 1645 et 1560 (ν_{HN} amide I et II); 1685 ($\nu_{\text{C=O}}$ aldéhyde) cm^{-1} .

2.2. *Dérivés caractéristiques de IV.* - *Phénylhydrazone XX*: on porte au bain-marie le mélange de 1,44 g de chlorhydrate de phénylhydrazine, 2,50 g d'acétate de sodium dissous dans 15 ml d'eau et 1,69 g de IV dissous dans le minimum d'éthanol. On filtre à froid le composé formé et le cristallise deux fois dans l'éthanol à 98°, F. 255-256°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$	Calc. C 60,28	H 5,06	N 16,23	S 12,38%
(259,18)	Tr. ,, 60,38	,, 5,00	,, 15,89	,, 12,26%

Malononitrile XXI: on chauffe à reflux 3,38 g de IV, 1,34 g de malononitrile et 30 ml d'éthanol absolu. On ajoute deux gouttes de pipéridine et on porte cinq minutes à ébullition. A froid, on filtre le composé formé et le cristallise dans un mélange éthanol-eau, F. 276-277°.

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$	Calc. C 55,29	H 3,22	N 19,35	S 14,74%
(217,15)	Tr. ,, 55,18	,, 3,22	,, 19,20	,, 14,69%

Azine XXII: à une solution chaude de 2,60 g de sulfate d'hydrazine dans 18 ml d'eau et 3 ml d'ammoniaque concentrée, on ajoute progressivement 6,76 g de IV. On filtre le composé formé, le lave à l'eau et le cristallise deux fois dans l'éthanol à 98°, F. 334-336°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$	Calc. C 50,34	H 4,23	N 16,78	S 19,20%
(334,24)	Tr. ,, 50,23	,, 4,25	,, 16,68	,, 19,17%

3. *Dérivés de l'acétylamino-5-thiophèncarbaldéhyde-2 (IV).* - 3.1. *Acide β -(acétylamino-5-thiényl-2)-acrylique (V)*: dans un ballon de 500 ml, on introduit 16,9 g (0,10 mole) de IV dissous dans le minimum de pyridine, 20,8 g (0,20 mole) d'acide malonique, 50 ml de pyridine séché sur potasse caustique et 2 ml de pipéridine. On plonge le ballon surmonté d'un réfrigérant 2h¹/₂ dans un bain-marie à 95°, puis on porte le mélange à l'ébullition pendant 10 min. On verse le contenu du ballon sur de la glace et on acidifie par de l'acide chlorhydrique concentré dilué par son volume d'eau. On filtre et lave les cristaux à l'eau froide. On cristallise dans l'eau: 17 g (80,50%) de V, F. 236°. Spectre de RMN.: $\delta = 2,15$, *s* ($\text{CH}_3\text{-CO}$); $\delta = 6,70$, *d* (H-C(4)); $\delta = 7,30$, *d* (H-C(3));

Ha

$\delta = 6,05$, *d* (-C=C-); $\delta = 7,75$, *d* (-C=C-); $\nu_{\text{Ha,Hb}} = 16$ Hz (*trans*); $\delta = 11,60$, *s* (N-H). Spectre IR. (pastille de KBr), λ_{\max} : 3240 et 3200 ($\nu_{\text{N-H}}$); 2700 et 2500 (ν_{OH}); 1700 ($\nu_{\text{C=O}}$ acide); 1650 et 1560 (ν_{NH} amide I et II) cm^{-1} .

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$	Calc. C 51,23	H 4,30	N 6,64	S 15,22%
(211,12)	Tr. ,, 51,29	,, 4,42	,, 6,82	,, 15,48%

3.2. *Acide (acétylamino-5-thénylidène-2)-malonique (sel acide d'ammonium) (VI)*: dans un ballon de 500 ml, on introduit 7,60 g (0,045 mole) de IV, 4,94 g (0,047 mole) d'acide malonique, puis 20 ml d'un mélange de 80 ml d'éthanol absolu et 20 ml d'ammoniaque (*d* = 0,89). Après 4 h d'ébullition à reflux au bain-marie, on filtre le composé formé qu'on lave avec de l'éthanol et de l'éther. Après 3 cristallisations dans l'eau: 9,30 g (90,60%) de VI, F. 239°. Spectre de RMN.: $\delta = 2,12$, *s* ($\text{CH}_3\text{-CO}$); $\delta = 6,72$, *d* (H-C(4)); $\delta = 7,43$, *d* (H-C(3)); $\delta = 8,15$, *s* (-C=C-); $\delta = 7$ à 9,5 signal très large à

H α

cause des 6 H mobiles (NH, OH, NH₄⁺). Spectre IR. (pastille de KBr), λ_{\max} : 3200 ($\nu_{\text{NH}_4^+}$); 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$ acide); 1660 (ν_{NH} amide I); 1450 et 1590 (ν_{COO^-} très large) cm^{-1} .

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	Calc. C 44,11	H 4,41	N 10,29	S 11,77%
(272,11)	Tr. ,, 44,16	,, 4,51	,, 10,32	,, 11,71%

3.3. *Méthyl-2 (acétylamino-5-thénylidène-2)-4-oxazolone-5 (VII) et dérivés.* - 3.3.1. *Préparation de VII*: on porte au bain-marie bouillant, pendant 3h, 20,28 g (0,12 mole) de IV, 19,68 g (0,24 mole) d'acétate de sodium anhydre, 28,96 g (0,24 mole) d'acétylglycine, 80 ml d'anhydride acétique; on broie le produit obtenu avec 100 ml d'éthanol, filtre et le lave avec de l'éthanol. On maintient le composé 20 min dans de l'eau ouillante, puis on filtre, sèche et cristallise dans un mélange benzène-heptane; 8 g (26,66%) de VII, F. 278-279°. Spectre de RMN.: $\delta = 2,15$, *s* ($\text{CH}_3\text{-CO}$); $\delta = 6,75$, *d* (H-C(4)); $\delta = 7,60$, *d* (H-C(3)); $\delta = 7,32$, *s* (H-C(α)); $\delta = 2,37$, *s* (N=C-CH₃); $\delta =$

11,70, *s* (NH). Spectre IR. (pastille de KBr): 3280 et 3200 (ν_{NH}); 1770 ($\nu_{\text{C=O}}$ oxazolone); 1655 et 1565 ($\nu_{\text{C=O}}$ amide I et II); 1500 ($\nu_{\text{C=C}}$ thiophène) cm^{-1} .

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	Calc. C 52,84	H 4,03	N 11,20	S 12,83%
(250,14)	Tr. ,, 52,43	,, 4,00	,, 10,95	,, 12,90%

3.3.2. *Acide β -(acétylamino-5-thénylidène-2)- α -acétylamino-acétique (VIII)*: on porte au bain-marie bouillant, pendant 2 h, le mélange de 7,50 g (0,03 mole) de VII, 4,96 g (0,04 mole) de carbonate de sodium et 300 ml d'eau. On ajoute un peu de noir végétal à la solution chaude, la refroidit et l'acidifie par addition d'acide acétique. On cristallise deux fois dans l'éthanol dilué: 5,50 g (68,40%) de VIII, F. 317–318°. Spectre de RMN.: $\delta = 2,05$ et $2,10$, *s* ($\text{CH}_3\text{-CO}$); $\delta = 6,65$, *d* ($\text{H-C}(4)$); $\delta = 7,27$, *d* ($\text{H-C}(3)$); $\delta = 7,65$, *s* (H-C=C); $\delta = 8$, *s* (COOH); $\delta = 8,90$, et $11,20$, *s* (N-H). Spectre IR. (pastille de KBr): 3220 et 3180 (ν_{NH}); 2600 (ν_{OH}); 1680 ($\nu_{\text{C=O}}$ acide); 1660 et 1625–1560 et 1530 ($\nu_{\text{C=O}}$ amide I et II); 1500 ($\nu_{\text{C=C}}$ thiophène) cm^{-1} .

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	Calc. C 49,23	H 4,47	N 10,43	S 11,94%
(268,13)	Tr. ,, 49,02	,, 4,52	,, 10,07	,, 11,84%

3.3.3. *Diacétylamino-2,7-heptanoate de sodium (IX)*: dans un ballon tricol de 1 l avec agitateur et thermomètre, placé dans un bain-marie, on introduit 15 g (0,06 mole) de VII, 400 ml de méthanol, 80 g de nickel Raney activé et 10 pastilles de soude caustique. Après 12 h de chauffe à reflux, on filtre la solution chaude, et lave le nickel avec du méthanol bouillant, puis on évapore le méthanol au bain-marie. Un sirop contenant IX reste au fond du ballon.

3.3.4. *Monochlorhydrate de DL-homolysine (XIII)*: on porte à ébullition avec 75 ml d'acide chlorhydrique 2N, pendant 3 h, le sirop contenant le diacétylamino-2,7-heptanoate de sodium (IX), puis on évapore l'acide chlorhydrique au bain-marie, sous vide. Le sirop obtenu est repris dans de l'éthanol absolu bouillant. On filtre (élimination du chlorure de sodium formé) et ajoute progressivement au filtrat un mélange bouillant d'éthanol absolu et de pyridine. A froid, un produit blanc cristallise. On le dissout dans le minimum d'eau bouillante et ajoute à la solution 500 ml d'éthanol à 95° bouillant, tout en agitant. Après une nuit au froid, on filtre le produit, le lave avec de l'éthanol absolu froid: 2,18 g (18%) de XIII, F. 274–275°, homogène à la chromatographie sur couche mince. Spectre de RMN. (dans l'eau lourde avec le sel de sodium de l'acide (triméthylsilyl)-3-propanoïque, comme référence interne): $\delta = 3,78$, 1 proton, *t* ($\text{H-C}(2)$); $\delta = 3,05$, 2 protons, *t* ($\text{H}_2\text{-C}(7)$); $\delta = 1,5$ à $2,3$, 8 protons (massif). Spectre IR. (pastille de KBr): 2100 (ν_{OH}); 1640 (ν_{COO^-}); 1580 ($\nu_{\text{NH}_3^+}$ et ν_{NH_2} déformation) cm^{-1} .

$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	Calc. C 42,79	H 8,72	N 14,25	Cl 18,05%
(196,50)	Tr. ,, 42,47	,, 8,87	,, 14,46	,, 17,76%

Contrôle chromatographique du monochlorhydrate de DL-homolysine (XIII) sur couche mince de «Kieselgel Merck» (v. figure), solutions déposées:

Solution A: 10 mg de IX en cours d'hydrolyse + 50 ml d'eau distillée,

Solution B: 10 mg de monochlorhydrate de DL-homolysine purifié + 50 ml d'eau distillée,

Solution C: 1 ml de solution B + 20 ml d'eau distillée,

Solution D: 10 mg de monochlorhydrate de DL-lysine + 50 ml d'eau distillée,

Solution E: 10 mg de glycine + 50 ml d'eau distillée.

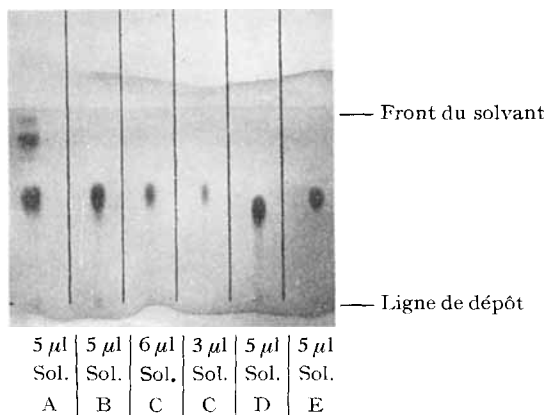
Solvant de migration: 70 ml d'ammoniac ($d = 0,92$) + 6 ml d'eau distillée + 140 ml d'éthanol absolu. Migration du solvant sur 11–11,5 cm. Détection des taches par pulvérisation d'une solution de ninhydrine (0,3 g de ninhydrine dissous dans 100 ml de *n*-butanol, puis addition à 3 ml d'acide acétique), suivie d'un passage à l'étuve à 110° pendant 10 minutes.

3.4. *Phényl-2-(acétylamino-5-thénylidène-2)-4-oxazolone-5 (X) et dérivés.* - 3.4.1. *Préparation de X*: on porte pendant 3 h au bain-marie bouillant, le mélange de 16,9 g (0,10 mole) de IV, 16,4 g (0,20 mole) d'acétate de sodium anhydre, 35,80 g (0,20 mole) d'acide hippurique et 50 ml d'anhydride acétique. On broie le mélange avec 80 ml d'éthanol, filtre et lave avec de l'éthanol. On maintient le produit 20 min dans de l'eau bouillante, puis filtre et sèche. On cristallise deux fois dans l'éthanol absolu: 14 g (45%) de X, F. 275–276°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	Calc. C 61,53	H 3,84	N 8,97	S 10,27%
(312,19)	Tr. ,, 61,48	,, 3,96	,, 8,90	,, 10,22%

3.4.2. *Acide β -(acétylamino-5-thénylidène-2)-hippurique (XI)*: on porte 2 h au bain-marie bouillant, le mélange de 9,36 g (0,03 mole) de X, 4,96 g de carbonate de sodium et 300 ml d'eau

distillée. On ajoute du noir végétal à la solution bouillante, filtre la solution chaude, la refroidit et l'acidifie par addition d'acide acétique. On cristallise deux fois dans une solution d'acide acétique à 20% : 8,3 g (82%) de XI, F. 185–186°. Spectre de RMN.: $\delta = 2,05$, s ($\text{CH}_3\text{-CO}$); $\delta =$



Contrôle chromatographique de XIII

6,65, *d* (H-C(4)); $\delta = 7,27$, *d* (H-C(3)); $\delta = 7,75$, *s* (H-C=C); $\delta = 7,50$, *s* (OH); $\delta = 9,60$ à 11,30, *s* (NH); $\delta = 8$ à 7,50, 5 protons aromatiques. Spectre IR. (pastille de KBr): 1650 à 1620 et 1560 à 1510 ($\nu_{\text{C=O}}$ amide I et II); 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$ acide); 1600 ($\nu_{\text{C=C}}$ phényl) cm^{-1} .

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	Calc.	C 58,18	H 4,24	N 8,48	S 9,69%
(330,18)	Tr.	., 57,89	., 4,51	., 8,28	., 9,53%

La réduction désulfurante de X réalisée dans les conditions de celle de VII, fournit du benzoyl-amino-2-acétylamino-7-heptanoate de sodium (XII) brut.

3.4.3. *Monochlorhydrate de DL-homolysine (XIII)*: on porte XII 10 h à l'ébullition dans 60 ml d'acide chlorhydrique concentré, 40 ml d'eau distillée. On élimine par le benzène, l'acide benzoïque formé. Le composé XIII est obtenu de la manière décrite précédemment.

3.5. *Thiényl-2-(acétylamino-5-thénylidène-2)-4-oxazolone-5 (XIV) et dérivés.* – 3.5.1. *Préparation de XIV*: on porte 3 h au bain-marie bouillant le mélange de 6,76 g (0,04 mole) de IV, 9,25 g (0,05 mole) de thénylglycine, 11,04 g (0,08 mole) de carbonate de potassium et 20 ml d'anhydride acétique. On verse le mélange chaud dans un mortier, puis à froid on le broie avec de l'éthanol, le filtre et enfin le maintient 20 min dans de l'eau bouillante. On le filtre et le sèche. On cristallise deux fois dans l'éthanol absolu: 8,20 g (63%) de XIV, F. 314–315°. Spectre de RMN.: $\delta = 2,15$, *s* ($\text{CH}_3\text{-CO}$); $\delta = 6,70$, *d* (H-C(4)); $\delta = 7,65$, *d* (H-C(3)); $\delta = 7,55$, *s* (H-C=C); $\delta = 7,30$, *q* (H-C(4')); $\delta = 8,05$, *d* (H-C(3')); $\delta = 7,75$, *d* (H-C(5')); $\delta = 11$, *s* (NH). Spectre IR. (pastille de KBr): 3250 et 3200 (ν_{NH}) cm^{-1} .

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$	Calc.	C 52,82	H 3,20	N 8,81	S 20,15%
(318,23)	Tr.	., 52,65	., 3,39	., 8,78	., 19,97%

3.5.2. *Acide β -(acétylamino-5-thénylidène-2)-thénylamino-acétique (XV)*: on chauffe I h à reflux 6,36 g (0,02 mole) de XIV et 4,25 g (0,04 mole) de carbonate de sodium avec 350 ml d'eau. On filtre la solution chaude, la refroidit et l'acidifie par l'acide acétique. On cristallise deux fois dans l'éthanol à 95°: 3,82 g (56,84%) de XV, F. 266–267°. Spectre de RMN.: $\delta = 2,05$, *s* ($\text{CH}_3\text{-CO}$); $\delta = 6,65$, *d* (H-C(4)); $\delta = 7,30$, *d* (H-C(3)); $\delta = 7,75$, *s* (H-C=C); $\delta = 8$, *d* (H-C(3')); $\delta = 7,25$, *q* (H-C(4')); $\delta = 7,70$, *d* (H-C(5')); $\delta = 7,30$, *s* (COOH); $\delta = 9,50$ et 11,30, *s* (NH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$	Calc.	C 50,00	H 3,57	N 8,33	S 19,05%
(336,22)	Tr.	., 49,97	., 3,60	., 7,93	., 19,02%

3.6. α -phényl- β -(acétylamino-5-thényl-2)-acrylonitrile (XVI): on porte 4 h au reflux au bain-marie, la solution de 3,38 g (0,02 mole) de IV dans le minimum d'éthanol à 98°, additionnée de 4,68 g (0,04 mole) de cyanure de benzyle et de 15 gouttes de pipéridine. On filtre à chaud, le produit

crystallise à froid. On cristallise, trois fois, dans l'éthanol à 98°, (noir végétal); 4,2 g (78,3%) de XVI, F. 203–204°. Spectre de RMN.: $\delta = 2,15, s$ ($\text{CH}_3\text{-CO}$); $\delta = 6,75, d$ (H-C(4)); $\delta = 8,07, s$ (H-C=C); $\delta = 7,2$ à $7,7$, (H et phényl en massif), $\delta = 11,7, s$ (NH). Spectre IR. (pastille de KBr): 3250 à 3190 (ν_{NH}); 2200 ($\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$); 1655 et 1560 ($\nu_{\text{C=O}}$ amide I et II); 1500 et 1050 ($\nu_{\text{C=C}}$ thiophène); 1590 (ν phényl) cm^{-1} .

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (268,21)	Calc. C 67,16 Tr. „	H 14,48 „	N 10,45 „	S 11,96% „
		4,46	10,35	11,94%

3.7. (*Acétylamino-5-thénylidène-2*)-hydantoïne (XVII) et dérivés. – 3.7.1. Préparation de XVII: on chauffe à reflux 4 h 8,45 g (0,05 mole) de IV, 6 g (0,06 mole) d'hydantoïne, préparé d'après la méthode d'Andreassch [13], 16,4 g (0,20 mole) d'acétate de sodium anhydre, 30 ml d'acide acétique et 10 gouttes d'anhydride acétique. On verse le mélange chaud dans un mortier, laisse refroidir et broie le produit en présence d'éthanol. On filtre, lave l'insoluble avec de l'éther éthylique, puis avec de l'eau. On cristallise deux fois dans l'acide acétique: 8,60 g (67%) de XVII, F. 338–339°. Spectre de RMN.: $\delta = 2,10, s$ ($\text{CH}_3\text{-CO}$); $\delta = 6,72, d$ (H-C(4)); $\delta = 7,45, d$ (H-C(3)); $\delta = 6,50, s$ (H-C=C); $\delta = 10$ à $11,50$ (3NH). Spectre IR. (pastille de KBr): 3250 à 3100 (ν_{NH}); 1765 et 1710 ($\nu_{\text{C=O}}$ hydantoïne) 1645 et 1580 ($\nu_{\text{C=O}}$ amide I et II); 1510 et 1055 ($\nu_{\text{C=C}}$ thiophène) cm^{-1} .

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (251,13)	Calc. C 47,85 Tr. „	H 3,61 „	N 16,74 „	S 12,78% „
		3,35	16,44	12,98%

3.7.2. (*Acétylamino-5-thiénylméthyl-2*)-5-hydantoïne (XVIII): on dissout dans 100 ml de soude caustique 1 N 10,04 g (0,04 mole) de XVII. Dans cette solution agitée magnétiquement, à la température ordinaire, on ajoute progressivement 12 g d'alliage nickel-aluminium. Après 12 h d'agitation, on filtre et lave le filtre avec de l'eau bouillante. On acidifie la solution refroidie, par de l'acide chlorhydrique dilué, un composé foncé précipite. On cristallise deux fois dans un mélange chloroforme-éthanol: 6,10 g (60%) de XVIII, F. 339–340°. Spectre de RMN.: $\delta = 2,10, s$ ($\text{CH}_3\text{-CO}$); $\delta = 6,70, d$ (H-C(3)); $\delta = 6,50, d$ (H-C(4)); $\delta = 3,15, d$ (CH_2); $\delta = 4,35, t$ (C-H); $\delta = 8,05, 10,50$ et $11, s$ (NH). Spectre IR. (pastille de KBr): 3280 et 3220 (ν_{NH}); 1770 et 1715 ($\nu_{\text{C=O}}$ hydantoïne); 1650 et 1580 ($\nu_{\text{C=O}}$ amide I et II); 1540 et 1030 ($\nu_{\text{C=C}}$ thiophène) cm^{-1} .

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (253,13)	Calc. C 47,47 Tr. „	H 4,38 „	N 16,61 „	S 12,67% „
		4,34	16,32	12,55%

3.8. *Ethyl-1*-(*acétylamino-5-thiényl-2*)-5-hydantoïne (XIX). – 3.8.1. (*Acétylamino-5-thénylidène-2*)-éthylamine: dans un erlenmeyer, on agite magnétiquement le mélange de 16,9 g (0,10 mole) de IV et de 25 ml d'éthylamine (à 33%). Rapidement, le mélange s'échauffe et se prend en masse. On rajoute 10 ml d'éthylamine (à 33%) et abandonne le mélange une nuit au froid.

3.8.2. α -(*Acétylamino-5-thiényl-2*)- α -amino-acétonitrile: dans un ballon tricol de 500 ml avec agitateur mécanique et thermomètre, on ajoute à 45 ml d'acide acétique, 7,80 g (0,12 mole) de cyanure de potassium de manière à ce que la température ne dépasse pas + 5°. Puis on refroidit à 0° pour y ajouter le mélange obtenu sous 3.8.1. Le nitrile brut n'est pas isolé.

3.8.3. *Ethyl-1*-(*acétylamino-5-thiényl-2*)-5-hydantoïne (XIX): au mélange obtenu sous 3.8.2., refroidi à – 5°, on ajoute 9,6 g (0,12 mole) de cyanate de potassium. On agite une nuit à la température ambiante, puis refroidit à 0° pour y ajouter goutte à goutte 35 ml d'acide chlorhydrique conc. On porte enfin le ballon au bain-marie à 70° pendant 30 min et on verse la solution sur de la glace: un composé gris précipite qu'on lave bien à l'eau froide. On cristallise deux fois dans l'éthanol: 18,5 g (69,70%) de XIX, F. 237–238°. Spectre de RMN.: $\delta = 2,07, s$ ($\text{CH}_3\text{-CO}$); $\delta = 3,25, q$ (CH_2); $\delta = 1, t$ (CH_3); $\delta = 6,95, d$ (H-C(3)); $\delta = 6,50, d$ (H-C(4)); $\delta = 6,65, s$ (CH-N); $\delta = 11,50, s$ (NH). Spectre IR. (pastille de KBr): 3340 à 3170 (ν_{NH}); 1675, 1660, 1650 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1530 et 1040 ($\nu_{\text{C=C}}$ thiophène) cm^{-1} .

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (267,14)	Calc. C 49,48 Tr. „	H 4,91 „	N 15,74 „	S 12,01% „
		5,08	15,91	11,95%

BIBLIOGRAPHIE

- [1] E. Campaigne & W. L. Archer, J. Amer. chem. Soc. 75, 989 (1953).
 [2] J. Cymerman Craig & D. Willis, J. chem. Soc. 1955, 1071.
 [3] H. D. Hartough, dans «Thiophene and its Derivatives» p. 512., Interscience Publishers, New York 1952.

- [4] *W. Steinkopf*, Liebigs Ann. Chem. 403, 17 (1914).
[5] *H. Y. Lew & C. R. Noller*, J. Amer. chem. Soc. 72, 5715 (1950).
[6] *E. Knoevenagel*, Ber. deutsch. chem. Ges. 31, 2596 (1898).
[7] *O. Doebner*, Ber. deutsch. chem. Ges. 33, 2140 (1900).
[8] *V. M. Rodionov & E. F. Malevinskaya*, Ber. deutsch. chem. Ges. 59, 2952 (1926).
[9] *V. P. Mamaev, N. N. Suvorov & E. M. Rokhlin*, Dokl. Akad. Nauk S.S.S.R. 101, 269 (1955).
[10] *J. Ploechl*, Ber. deutsch. chem. Ges. 17, 1616 (1884).
[11] *E. Erlenmeyer*, Liebigs Ann. Chem. 275, 1 (1893).
[12] *B. P. Fabrichnyi, E. A. Krasnyanskaya & I. F. Shalavina*, Z. obshch. Chim. 33, 2697 (1963).
[13] *R. Andreasch*, Mh. Chem. 23, 803 (1902).
[14] *L. M. Long, C. A. Miller & G. Chen*, J. Amer. chem. Soc. 71, 669 (1949).
[15] *C. F. H. Allen & J. Van Allen*, dans «Organic Syntheses», coll. Vol. III, p. 590, J. Wiley and Sons, New York 1955.
[16] *L. M. Jackman & S. Sternhell*, dans «Applications of Nuclear Magnetic Resonance, Spectroscopy in Organic Chemistry», Vol. 5, Pergamon Press, London 1968.

36. Préparation de quelques dérivés du nitro-5-thiophèncarbaldéhyde-2

par **Bernard Miche de Malleray**

51, rue Decamps, F-75-Paris 16ème

(3 IX 70)

Résumé. Deux nitro-thénylidène-oxazolones obtenues à partir du nitro-5-thiophèncarbaldéhyde-2 ont été réduites et acétylées en une seule étape en méthyl-2-(acétylamino-5-thénylidène-2)-4-oxazolone-5 et en phényl-2-(acétylamino-5'-thénylidène-2')-4-oxazolone-5 respectivement, déjà obtenues par une autre voie [1].

Le nitro-5-thiophèncarbaldéhyde-2 (IV) a été préparé en quatre étapes: la formylation du thiophène à l'aide de diméthylformamide et d'oxychlorure de phosphore selon *Campaigne & Archer* [2] a fourni le thiophèncarbaldéhyde-2 (I) dont la fonction aldéhyde a été bloquée par la méthode de *Patrick & Emerson* [3]; le thiophèncarbaldéhyde-2-diacétate (II) ainsi obtenu a été nitré selon la méthode de *Patrick & Emerson* [3] en nitro-5-thiophèncarbaldéhyde-2-diacétate (III); hydrolysé par l'acide chlorhydrique, III a fourni finalement le nitro-5-thiophèncarbaldéhyde-2 (IV).

A partir du nitro-5-thiophèncarbaldéhyde-2 (IV), la méthyl-2-(nitro-5-thénylidène-2)-4-oxazolone-5 (V) est obtenue avec un rendement de 84% par réaction avec un excès d'acétylglycine et d'acétate de sodium.

Par hydrolyse en milieu aqueux carbonaté, l'oxazolone V fournit l'acide α -(nitro-5-thénylidène-2)- α -acétylamino-acétique (VI). D'autre part, l'oxazolone V a été réduite et acétylée en une seule étape en méthyl-2-(acétylamino-5-thénylidène-2)-4-oxazolone-5 (VII).

Pour préparer la phényl-2-(nitro-5-thénylidène-2)-4-oxazolone-5 (VIII) on procède comme pour l'oxazolone V, mais en remplaçant l'acétylglycine par l'acide hippurique.

L'hydrolyse de l'oxazolone VIII en solution basique bouillante conduit à l'acide β -(nitro-5-thiényl-2)- α -benzoylamino-acrylique.