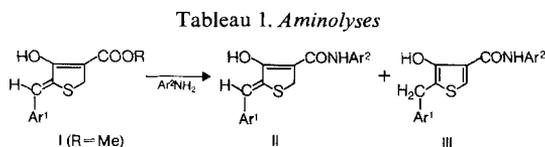


à température ambiante et l'énamino-anilide **2b** à température élevée [4]; le β -céto-anilide **1b** paraît encore inconnu.

Action des arylamines sur les esters I (Tabl. 1). - L'ester **3** [4], traité par la *p*-bromoaniline dans le xylène à l'ébullition, donne après chromatographie 37% d'anilide **6**, dont la structure II correspond à celle de l'ester de départ, et 9% d'un isomère **7** avec une structure thiophénique (type III; voir ci-dessous la discussion sur la structure des arylamides). L'anilide **6**, jaune orangé, et l'anilide **7**, jaune pâle, diffèrent par leurs caractéristiques spectroscopiques (*cf.* Tabl. 2 et 3); ils donnent des colorations différentes en présence de FeCl_3 : brune pour **6** et bleu foncé pour **7**. Avec la *p*-toluidine dans les mêmes conditions, l'ester **3** fournit 41% d'anilide **8** (type II) et seulement 1-2% d'anilide **9** (type III). L'ester **4**¹⁾ a été traité par la *p*-chloroaniline: l'anilide **10** (type II) a été isolé avec un rendement de 47% et des traces d'anilide **11** (type III) ont été décelés par CCM. Mais, avec l'amino-2-méthyl-6-pyridine très basique, l'ester **3** ne donne que le produit de type III, **12** (55%).

Ainsi les arylamines ont réagi avec les esters I en touchant seulement la fonction ester et donnant des β -céto-arylamides, ou plutôt des β -hydroxy-arylamides comme nous le montrons ci-dessous; les énamino-esters et les énamino-arylamides n'ont jamais été isolés.



Ester I	Ar ¹	Ar ²	Arylamides (Rdt.)	
			II	III
3	Ph	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	6 (37%) ^{a)}	7 (9%) ^{a)}
3	Ph	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	8 (41%) ^{a)}	9 (1-2%) ^{b)}
4	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	10 (47%) ^{a)}	11 (< 1%) ^{b)}
3	Ph		-	12 (55%) ^{a)}

a) Rdt. en produit purifié.

b) Rdt. estimé par CCM.

1) Les synthèses des esters **4** et **13** sont analogues à celles de **3** [4].

Structure des arylamides II et III. - Les spectres $^1\text{H-RMN}$. des arylamides **6-12** et de leurs dérivés *O*-méthylés **6a-12a** permettent de classer ces composés en deux séries, présentées séparément dans les *Tableaux 2* et *3*. En particulier, le groupe H-C= donne un signal à 6,75-7,15 ppm pour les amides **6, 8, 10, 6a, 8a, 10a** (*Tabl. 2*), ainsi que pour les esters de départ **3** et **4**, l'ester éthylique **5** [2] et les dérivés *O*-benzoylés **3a** et **4a**, et à 7,60-8,30 ppm pour les amides **7, 9, 11, 12, 7a, 9a, 11a, 12a** (*Tabl. 3*). Lorsque le spectre est pris dans le chloroforme, le groupe H-C= présente un couplage avec le groupe CH_2 pour le premier groupe ($J=1-1,5$ Hz), ce qui n'est jamais le cas pour le deuxième groupe. Ces différences sont trop importantes pour envisager une isomérisation *cis/trans* entre les deux séries de composés.

Les spectres UV. des deux séries d'amides diffèrent également de façon systématique. Les deux fortes bandes d'absorption entre 340 et 375 nm caractéri-

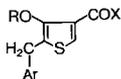
Tableau 2. Spectres $^1\text{H-RMN}$. et UV. des benzylidène-5-dihydro-2,5-thiophènes-(Z)

Ar	R	X	$^1\text{H-RMN}$. ^{a)}			UV. (EtOH) λ_{max} nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$)	
			H-C(2)	CH ₂	OH		
3	Ph	H	OMe	7,13, <i>t</i> ^{b)}	3,96, <i>d</i> ^{b)}	10,95	240 (9,0), 285 (7,3), 347 (27,9), 364 (25,7)
4	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	H	OMe	7,10, <i>t</i> ^{b)}	4,06, <i>d</i> ^{b)}	10,97	245 (10,3), 286 (7,5), 351 (31,9), 369 (29,4)
5	Ph	H	OEt	7,12, <i>t</i> ^{b)}	3,98, <i>d</i> ^{b)}	11,03	240 (9,3), 286 (7,4), 349 (29,2), 366 (27,1)
3a	Ph	PhCO	OMe	6,76, <i>t</i> ^{b)}	4,23, <i>d</i> ^{b)}	-	238 (20,9), 263 (16,0), 362 (19,6), 374 (ép.)
4a	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	PhCO	OMe	6,77, <i>t</i> ^{b)}	4,27, <i>d</i> ^{b)}	-	237 (21,0), 265 (18,0), 362 (21,9), 378 (ép.)
6	Ph	H	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ NH	7,07, <i>s</i>	4,25, <i>s</i>	~ 13. él.	236 (20,1), 357 (36,9), 373 (32,5)
8	Ph	H	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ NH	7,11, <i>s</i>	4,25, <i>s</i>	~ 13. él.	231 (18,2), 353 (35,7), 368 (ép.)
10	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	H	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ NH	7,10, <i>s</i>	4,26, <i>s</i>	~ 13. él.	239 (19,9), 357 (36,8), 375 (32,7)
6a	Ph	Me	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ NH	6,76, <i>t</i> ^{b)}	4,16, <i>d</i> ^{b)}	4,00 ^{c)}	236 (17,4), 267 (16,0), 344 (ép.), 361 (22,7)
8a	Ph	Me	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ NH	6,75, <i>t</i> ^{b)}	4,17, <i>d</i> ^{b)}	3,94 ^{c)}	232 (15,4), 261 (14,1), 340 (ép.), 355 (22,3)
10a	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	Me	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ NH	6,85, <i>s</i>	4,25, <i>s</i>	3,90 ^{c)}	235 (17,1), 265 (16,4), 346 (ép.), 357 (25,6)

a) Dans $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ pour **6, 8, 10** et **10a**, sinon CDCl_3 .

b) $J=1-1,5$ Hz.

c) Signal de OCH_3 .

Tableau 3. Spectres ¹H-RMN. et UV. des benzyl-5-thiophènes

	Ar	R	X	¹ H-RMN. ^{a)}			UV. (EtOH) λ _{max} nm (ε · 10 ⁻³)
				H-C(2)	CH ₂	OH	
7	Ph	H	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ NH	8,25	4,06	10, 27 ou 10,36 ^{b)}	227 (ép.), 282 (21,6)
9	Ph	H	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ NH	8,30	4,05	10,48	225 (ép.), 281 (17,1)
11	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	H	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ NH	8,22	4,03	10,10 ou 10,33	221 (ép.), 280 (20,8)
7a	Ph	Me	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ NH	7,97	4,12	3,89 ^{c)}	275 (23,4)
9a	Ph	Me	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ NH	7,95	4,12	3,86 ^{c)}	274 (18,4)
11a	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	Me	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ NH	7,99	4,10	3,88 ^{c)}	272 (22,2)
12	Ph	H		7,62	4,08	~9, él.	269 (14,5), 292 (22,4)
12a	Ph	Me		8,05	4,15	3,93 ^{c)}	
18	Ph	H	OMe	7,75	4,07	8,68	251 (8,6), 305 (2,5)
19	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	H	OMe	7,75	4,02	8,66	251 (9,8), 305 (3,0)
18a	Ph	PhCO	OMe	7,98	4,03	-	232 (23,1), 275 (ép.)
19a	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	PhCO	OMe	7,99	4,00	-	227 (32,6), 278 (ép.)

a) Dans (CD₃)₂SO pour 7, 9 et 11, sinon CDCl₃.

b) Les signaux OH et NH sont presque confondus.

c) Signal de OCH₃.

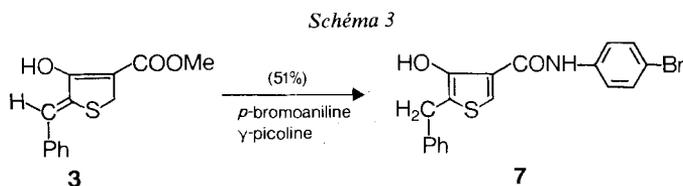
sant les amides du *Tableau 2* font défaut pour les amides du *Tableau 3*, mais se retrouvent en revanche pour les esters 3, 4 et 5. Les arylamides II (6, 8, 10) possèdent donc la même structure benzylidénique que les esters de départ 3 et 4, caractérisée par la présence d'un système fortement conjugué très probablement de configuration *Z* au niveau du groupe HC=C. Les arylamides III (7, 9, 11, 12) seraient les isomères benzylthiophéniques des arylamides II; la structure de ces composés a été confirmée par synthèse (voir ci-dessous).

La configuration *Z* des arylamides II et des esters de départ a été établie sans ambiguïté par l'étude de l'effet *Overhauser* nucléaire (NOE) sur les dérivés *O*-méthylés 6a et 7a. Dans le cas de 6a, l'irradiation des protons du groupe OCH₃ (4,00 ppm) entraîne en effet un NOE positif de 20% sur l'intensité du signal du groupe H-C= situé à 6,76 ppm; les deux groupes concernés se trouvent donc en position *cis*. En revanche, dans le cas de 7a, l'irradiation des protons du groupe OCH₃ (3,89 ppm) n'entraîne aucun NOE, ni sur le signal du groupe H-C= situé à 7,97 ppm, ni sur celui du groupe CH₂ situé à 4,12 ppm; l'effet *Overhauser* nucléaire ne permet donc pas de confirmer la structure benzylthiophénique des arylamides III.

Finalement, les spectres IR. et ¹H-RMN. des arylamides II et des esters de départ I démontrent que ces composés existent sous forme énolique et non sous

forme cétonique, comme indiqué dans notre introduction d'après les formules données dans la littérature pour des esters I [1] [2]. Les spectres IR. de ces composés comportent en effet dans la région 2400-3200 cm^{-1} une bande très large correspondant à un groupe OH fortement lié. Dans les spectres $^1\text{H-RMN.}$, on relève la présence d'un signal élargi dû au groupe OH, vers 13 ppm pour les amides et vers 11 ppm pour les esters; de plus, ces spectres ne présentent aucun signal attribuable au proton d'un groupement $-\text{CO}-\text{CH}(\text{COX})-$ ²⁾.

Isomérisations. - L'ester **3** donnant exclusivement l'amide de type III (*cf.* *Tabl. 1*) avec l' amino-2-méthyl-6-pyridine, une base relativement forte, nous avons examiné l'influence d'un catalyseur basique sur l'aminolyse des esters I. L'ester **3** a été traité par la *p*-bromoaniline dans le xylène bouillant en présence de γ -picoline, la réaction étant suivie par CCM. Nous avons constaté l'apparition de l'anilide **6** puis sa transformation progressive en anilide **7**, finalement isolée comme seul produit de la réaction avec un rendement de 51% (*Schéma 3*).

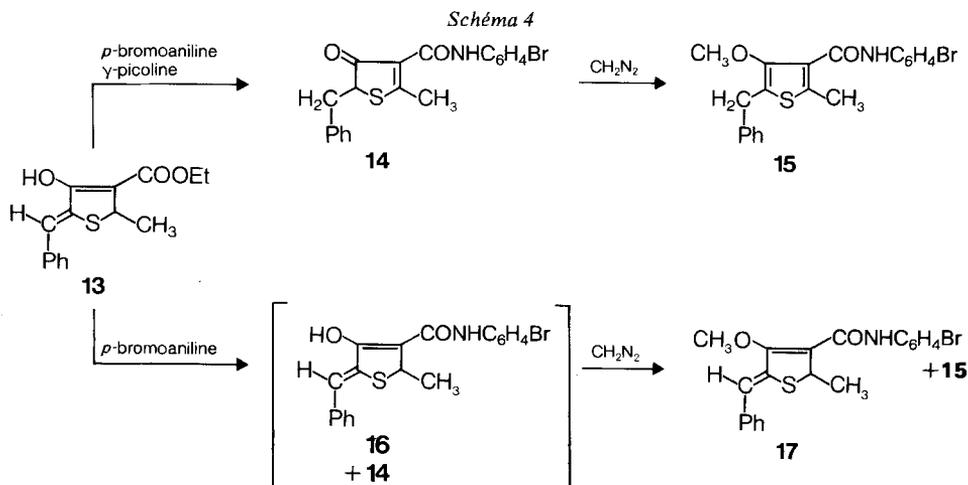


Nous avons alors vérifié que les arylamides II (**6**, **8**, **10**) étaient effectivement isomérisées en arylamides III (respectivement **7**, **9**, **11**) en présence de bases telles que la γ -picoline et la *p*-diméthylamino-pyridine (voir *Tabl. 4*). Les esters **3** et **4**, en revanche, n'étant pas isomérisés, les arylamides III sont donc formés par isomérisation des arylamides II dans les aminolyses effectuées en l'absence de catalyseur basique.

Cet accès facile aux arylamides thiophéniques a été utilisé pour préparer l'anilide **15** à partir de l'ester **13**¹⁾ (*Schéma 4*). Fait étonnant, le traitement de **13** par la *p*-bromoaniline en présence de γ -picoline n'a pas donné l'hydroxythiophénecarboxanilide attendue, mais le produit **14** sous la forme cétonique (voir spectre $^1\text{H-RMN.}$ dans la partie expérimentale); la réaction de **14** avec le diazométhane a néanmoins fourni le dérivé méthoxylé souhaité **15**. D'après les spectres UV., IR. et $^1\text{H-RMN.}$ de **15**, ce dérivé, dont la structure est établie sans ambiguïté, s'intègre parfaitement dans la série des composés du *Tableau 3*; il est en particulier étroitement apparenté aux dérivés méthoxylés **7a**, **9a** et **11a**. Les arylamides III possèdent donc bien la structure benzylthiophénique préalablement postulée.

A titre de comparaison, l'isomère benzylidénique **17** de **15** a été préparé (*Schéma 4*). Le traitement de **13** par la *p*-bromoaniline en l'absence de γ -picoline a fourni un mélange contenant essentiellement **16** et **14**, mélange qui a été

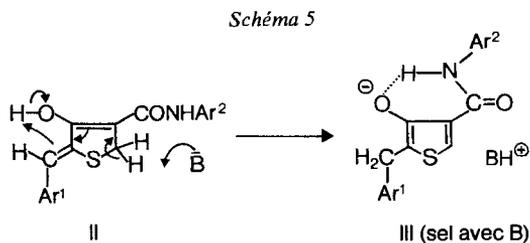
²⁾ *Rees & Sugden* [2] attribuent une structure cétonique à l'ester éthylique **5** d'après une interprétation manifestement erronée des spectres IR. et $^1\text{H-RMN.}$ L'ester **5** se comporte comme les esters **3** et **4** (*Tabl. 2*) et existe donc essentiellement sous forme énolique.

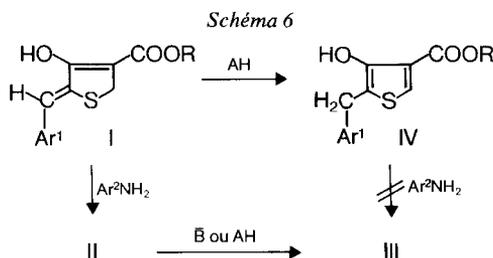


méthylé par le diazométhane. Le dérivé méthoxylé **17** a finalement été isolé par chromatographie; ses caractéristiques spectrales confirment sa parenté étroite avec les dérivés méthoxylés **6a**, **8a** et **10a**.

Tandis que les arylamides **II** sont facilement isomérisés en présence de γ -picoline, leurs dérivés *O*-méthylés ne subissent aucune transformation dans les mêmes conditions. La fonction énolique serait donc responsable d'une acidocatalyse, probablement intramoléculaire; la prototropie **II** \rightarrow **III** se déroulerait selon un processus concerté, dans lequel un proton serait arraché du groupe SCH_2 par la base **B** et un autre simultanément cédé au groupe $\text{H}-\text{C}=\text{C}$ par la fonction énolique (Schéma 5). Ce processus serait, de plus, grandement favorisé par la création d'une liaison hydrogène intramoléculaire $\text{C}-\text{O}^- \cdots \text{H}-\text{N}$ dans l'anion correspondant à **III**; l'absence de ce facteur favorable dans le cas des esters **I** pourrait expliquer, du moins en partie, leur inaptitude à l'isomérisation.

Le groupe énolique intervenant comme donneur de protons dans l'isomérisation «basique» des arylamides **II**, nous nous sommes naturellement demandé si un acide fort catalyserait éventuellement la même transformation, ce que confirme l'expérience. En chauffant dans le xylène bouillant les arylamides **6**, **8** et **10** en présence d'une quantité catalytique d'un acide fort tel que l'acide (\pm)camphresulfonique-10 ou l'acide *p*-toluènesulfonique, on obtient avec des rendements généralement supérieurs à 60% les amides thiophéniques correspondants **7**, **9** et

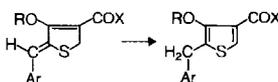




11; le xylène est avantageusement remplacé par l'éthanol, à condition de prolonger la durée de la réaction (voir *Tabl. 4*). Cette isomérisation «acide» s'effectue non seulement sur les arylamides **II**, mais également sur les dérivés *O*-méthylés correspondants (p. ex. **10a** → **11a**), sur les énol-esters **I** (p. ex. **3** → **18**) et leurs dérivés *O*-benzoylés (p. ex. **3a** → **18a**). Cette transformation est particulièrement utile puisqu'elle permet de synthétiser facilement les esters hydroxythiophéniques encore inconnus **IV** (*Schéma 6*). Nous avons vainement tenté d'obtenir les arylamides thiophéniques **III** en traitant les esters **IV** dans les conditions d'aminolyse utilisées avec les esters **I**; les amides **III** ne restent donc accessibles que par la voie **I** → **II** → **III**.

Le *Tableau 4* présente une sélection des isomérisations effectuées dans des conditions standard (procédés A, B₁ et B₂).

Tableau 4. *Isomérisations*



Produit de départ	Ar	R	X	Produit obtenu	Procédé ^{a)} et rdt. ^{b)}
6	Ph	H	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ NH	7	{ A: 50% B ₁ : 62%
8	Ph	H	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ NH	9	{ A: 32% B ₂ : 67%
10	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	H	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ NH	11	{ A: 50% B ₂ : 64%
10a	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	Me	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ NH	11a	{ A: 0% B ₁ : 62%
3	Ph	H	OMe	18	{ A: 0% B ₁ : 78%
4	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	H	OMe	19	{ A: 0% B ₁ : 70%
3a	Ph	PhCO	OMe	18a	{ A: 0% B ₁ : 89%

^{a)} A: γ -picoline (1 équiv.), xylène, 3 h sous reflux. B₁: acide (\pm)camphresulfonique-10 (0,1 équiv.), xylène, 2 h sous reflux. B₂: acide *p*-toluènesulfonique (0,5 équiv.), éthanol, 20 h sous reflux.

^{b)} Produit purifié.

Les caractéristiques spectrales des nouveaux esters IV, **18** et **19**, ainsi que celles de leurs dérivés *O*-benzoylés **18a** et **19a**, ont été consignées dans le *Tableau 3*. Ces caractéristiques correspondent parfaitement aux valeurs attendues.

Nous exprimons notre reconnaissance aux Drs *M. Grosjean* et *W. Arnold* pour la prise et l'interprétation des spectres UV., IR. et ¹H-RMN.

Partie expérimentale³⁾

Généralités. Les points de fusion (F.) ont été déterminés en tubes capillaires ouverts dans l'appareil de *Tottoli* et ne sont pas corrigés. Les CCM. ont été effectuées sur plaques de silice F 254 *Merck*. Spectres UV. (éthanol): λ_{\max} au ép. (épaulement) en nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$). Spectres IR.: ν_{\max}^{KBr} en cm^{-1} . Les spectres ¹H-RMN. ont été enregistrés le plus souvent avec l'appareil *Varian A-60*, sinon avec les appareils *Bruker WP 80 CW* ou *Varian HA-100*; référence interne: tétraméthylsilane (TMS). Les valeurs δ sont données en ppm (TMS=0) et les constantes de couplage *J* en Hz; abréviations utilisées: *s* singulet, *d* doublet, *t* triplet, *qa* quadruplet, *m* multiplet et él. élargi; les signaux correspondant aux protons aromatiques ne sont pas indiqués. Les microanalyses ont été effectuées dans notre Laboratoire analytique sous la direction du Dr. *A. Dirscherl*.

Benzylidène-5-hydroxy-4-dihydro-2,5-thiophénecarboxylate-3 de méthyle-(Z) (**3**). Le procédé [1] a été adapté à une échelle 80 fois plus grande. Au mélange chauffé à 50° de 20 g (0,125 mol) d'oxo-4-tétrahydrothiophénecarboxylate-3 de méthyle [4]⁴⁾ et de 40 g (0,38 mol) de benzaldéhyde fraîchement distillé, on ajoute goutte à goutte 2 ml de pipéridine et chauffe 15 min. à 100° la solution jaune clair ainsi obtenue. Après refroidissement dans un bain de glace, on essore et recristallise directement dans le méthanol: 17,7 g (57%) de paillettes jaunes, F. 156–158° ([1] F. 158–159°). CCM.: Rf 0,48 (CHCl₃), tache brune sous l'effet de FeCl₃. - IR.: 2400–3200 (OH lié), 1659 (CO ester conjugué).

Dérivé O-benzoylé (**3a**). A la suspension de 2,48 g (10 mmol) d'énol-ester **3** dans 10 ml de pyridine on ajoute goutte à goutte à 10–15° 1,75 ml (15 mmol) de chlorure de benzoyle et poursuit l'agitation 1 h à température ordinaire. On verse alors dans 75 ml d'eau glacée et agite encore 30 min. On essore, lave à l'eau et reprend dans 30 ml de CH₂Cl₂. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl puis séchée. Le résidu de l'évaporation est recristallisé dans l'acétonitrile: 2,95 g (88%) de cristaux jaune pâle, F. 150–152°. - IR.: 1749 (CO benzoylé), 1720 (CO ester conjugué).

C₂₀H₁₆O₄S (352,4) Calc. C 68,17 H 4,58 S 9,10% Tr. C 68,12 H 4,51 S 8,90%

Benzylidène-5-bromo-4'-hydroxy-4-dihydro-2,5-thiophénecarboxanilide-3-(Z) (**6**) et *benzyl-5-bromo-4'-hydroxy-4-thiophénecarboxanilide-3* (**7**). A la suspension de 5 g (20 mmol) d'ester **3** dans 120 ml de xylène⁵⁾, on ajoute 6,9 g (40 mmol) de *p*-bromoaniline et chauffe 8 h sous reflux. Après refroidissement, on essore, garde le filtrat et lave successivement avec de petites quantités de toluène et d'éther. Le produit brut (3,0 g) est alors recristallisé dans 140 ml d'éthanol. Rdt.: 2,4 g (37%)⁶⁾ de l'anilide **6**; poudre cristalline jaune orangé, F. 194–196° (déc.). CCM.: Rf 0,32 (CHCl₃), tache brune sous l'effet de FeCl₃. - IR.: 3420 (NH), 2400–3200 (OH lié), 1642 (CO), 1525 (amide II).

C₁₈H₁₄BrNO₂S Calc. C 55,68 H 3,63 N 3,61 S 8,26%
(388,3) Tr. „ 55,76 „ 3,48 „ 3,81 „ 8,46%

Le filtrat xylénique obtenu ci-dessus est lavé avec HCl 0,5N puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage et évaporation à sec sous pression réduite, on obtient un résidu solide, que l'on chromatographie sur 40 fois son poids de gel de silice (CHCl₃). On élue successivement 0,9 g de produit de départ, environ 0,1 g de **6** encore impur⁷⁾ et finalement 0,8 g de **7**, que l'on recristallise

³⁾ Avec la collaboration technique de *B. Kistler*.

⁴⁾ Produit F. 38°, recristallisé dans l'hexane.

⁵⁾ Mélange d'isomères (*Fluka*).

⁶⁾ Rdt. calculé en tenant compte du produit de départ récupéré par chromatographie du filtrat xylénique.

⁷⁾ Cette petite quantité de **6** n'a pas été purifiée.

dans 8 ml d'éthanol. Rdt.: 0,6 g (9%)⁶ d'anilide 7; poudre cristalline jaune pâle, F. 163-165°. CCM.: Rf 0,23 (CHCl₃), tache bleue avec FeCl₃. - IR.: 3378 (NH), 2400-3000 (OH lié), 1651 (CO), 1540 (amide II).

C ₁₈ H ₁₄ BrNO ₂ S	Calc.	C 55,68	H 3,63	N 3,61	S 8,26%
(388,3)	Tr.	„ 55,69	„ 3,54	„ 3,76	„ 8,41%

Synthèse sélective de 7 en présence de γ -picoline. En répétant la synthèse ci-dessus en présence de 1,9 g (20 mmol) de γ -picoline et en chauffant sous reflux 4 h, on obtient, après chromatographie et recristallisation dans l'éthanol, 4,0 g (51%) d'anilide 7.

Dérivé O-méthylé 6a. A la suspension de 0,78 g (2 mmol) d'anilide 6 dans 22 ml de CH₂Cl₂/méthanol 10:1, on ajoute à 0-5° une solution éthérée de diazométhane (4 mmol dans 16ml) et agite 1 h à température ordinaire. On évapore à sec sous pression réduite et délaie le résidu dans de l'éther: 0,6 g (73%) de cristaux jaunes, F. 169-171°. Pour l'analyse, on recristallise dans l'éthanol: cristaux feutrés jaunes, F. 170-172°. - IR.: 3346 (NH), 1662 (CO), 1525 (amide II).

C ₁₉ H ₁₆ BrNO ₂ S	Calc.	C 56,73	H 4,01	Br 19,86	N 3,48	S 7,97%
(402,3)	Tr.	„ 56,77	„ 4,01	„ 19,86	„ 3,58	„ 8,10%

Dérivé O-méthylé 7a. Préparé dans les conditions décrites pour 6a et purifié par chromatographie sur gel de silice (CHCl₃) puis par cristallisation dans l'éthanol. Poudre cristalline presque incolore, F. 78-80°. - IR.: 3350 (NH), 1681 (CO), 1539 (amide II).

C ₁₉ H ₁₆ BrNO ₂ S	Calc.	C 56,73	H 4,01	Br 19,86	N 3,48	S 7,97%
(402,3)	Tr.	„ 56,72	„ 4,05	„ 19,62	„ 3,54	„ 8,08%

Isomérisation de 6 en 7. - Procédé A. A la suspension de 0,97 g (2,5 mmol) d'anilide 6 dans 15 ml de xylène⁵, on ajoute 0,23 g (2,5 mmol) de γ -picoline et chauffe 3 h sous reflux. Après refroidissement, on lave avec HCl 0,5N puis avec une solution saturée de NaCl, sèche et évapore à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur 40 g de gel de silice (CHCl₃) puis par recristallisation dans l'éthanol: 0,48 g (50%) d'anilide 7.

Procédé B₁. A la suspension de 0,97 g (2,5 mmol) d'anilide 6 dans 15 ml de xylène⁵, on ajoute 58 mg (0,25 mmol) d'acide (\pm)camphresulfonique-10 et chauffe 2 h sous reflux. Après refroidissement et évaporation à sec sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur 40 g de gel de silice (CHCl₃) puis recristallisé dans l'éthanol: 0,60 g (62%) d'anilide 7.

Benzylidène-5-hydroxy-4-méthyl-4'-dihydro-2,5-thiophènicarboxanilide-3-(Z) (8). On chauffe 8 h sous reflux la solution de 5 g (20 mmol) de 3 et 4,3 g (40 mmol) de *p*-toluidine dans 120 ml de xylène⁵. Après refroidissement, on essore, garde le filtrat et recristallise le produit brut (3,6 g) dans 100 ml d'acétate d'éthyle: 2,4 g (41%)⁶ d'aiguilles jaune orangé, F. 198-200° (déc.). CCM.: Rf 0,23 (CHCl₃), tache brune avec FeCl₃. - IR.: 3416 (NH), 2400-3200 (OH lié), 1633 (CO), 1520 (amide II).

C ₁₉ H ₁₇ NO ₂ S	Calc.	C 70,56	H 5,30	N 4,33	S 9,91%
(323,4)	Tr.	„ 70,71	„ 5,47	„ 4,30	„ 10,04%

Le résidu obtenu par évaporation du filtrat xylénique est chromatographié sur 40 fois son poids de gel de silice (CHCl₃). On élue d'abord environ 0,8 g de produit de départ que l'on recristallise dans le méthanol (0,6 g de 3, F. 156-158°), puis 0,25 g d'un mélange environ 1:1 de 8 et de son isomère 9 (voir ci-dessous), facilement identifiables en CCM. par la différence de coloration données avec FeCl₃. On en déduit pour 9 un rdt. approximatif de 1-2%.

Dérivé O-méthylé 8a. Préparé dans les conditions décrites pour 6a et purifié par chromatographie sur gel de silice (éther/hexane 1:1) puis par cristallisation dans l'éthanol. Poudre cristalline jaune, F. 117-119°. - IR.: 3346 (NH), 1661 (CO), 1531 (amide II).

C ₂₀ H ₁₉ NO ₂ S	Calc.	C 71,19	H 5,68	N 4,15	S 9,50%
(337,4)	Tr.	„ 71,09	„ 5,67	„ 4,17	„ 9,43%

Benzyl-5-hydroxy-4-méthyl-4'-thiophènicarboxanilide-3 (9). - *Procédé B₂.* A la suspension de 0,81 g (2,5 mmol) d'anilide 8 dans 20 ml d'éthanol on ajoute 0,24 g (1,25 mmol) d'acide *p*-toluènesulfonique monohydraté et chauffe 20 h sous reflux. Après refroidissement, on évapore à sec et purifie le résidu par chromatographie sur 40 g de gel de silice (CHCl₃) puis par recristallisation dans l'éthanol: 0,54 g

(67%) de cristaux feutrés jaune pâle, F. 175–177°. CCM.: Rf 0,16 (CHCl₃), tache bleue avec FeCl₃. - IR.: 3368 (NH), 2400–3000 (OH lié), 1649 (CO), 1543 (amide II).

C ₁₉ H ₁₇ NO ₂ S	Calc.	C 70,56	H 5,30	N 4,33	S 9,91%
(323,4)	Tr.	„ 70,46	„ 5,31	„ 4,30	„ 9,92%

Dérivé O-méthylé 9a. Préparé dans les conditions décrites pour **6a** et purifié par recristallisation dans l'éthanol. Poudre cristalline presque incolore, F. 66–68°. - IR.: 3320 (NH), 1672 (CO), 1546 (amide II).

C ₂₀ H ₁₉ NO ₂ S	Calc.	C 71,19	H 5,68	N 4,15	S 9,50%
(337,4)	Tr.	„ 71,14	„ 5,90	„ 4,12	„ 9,61%

p-Chlorobenzylidène-5-hydroxy-4-dihydro-2,5-thiophènicarboxylate-3 de méthyle-(Z) (4). En traitant, comme décrit ci-dessus pour la préparation de **3**, 20 g (0,125 mol) d'oxo-4-tétrahydrothiophène-carboxylate-3 de méthyle par 53 g (0,38 mol) de *p*-chlorobenzaldéhyde, on obtient un produit que l'on recristallise 2 fois dans l'acétate d'éthyle: 19,2 g (54%) d'aiguilles jaune citron, F. 171–173°. CCM.: Rf 0,49 (CHCl₃), tache brune avec FeCl₃. - IR.: 2400–3200 (OH lié), 1666 (CO ester conjugué).

C ₁₃ H ₁₁ ClO ₃ S	Calc.	C 55,22	H 3,92	Cl 12,54	S 11,34%
(282,7)	Tr.	„ 55,37	„ 4,10	„ 12,49	„ 11,29%

Dérivé O-benzoylé 4a. Préparé dans les conditions décrites pour **3a** et purifié par recristallisation dans l'éthanol. Cristaux jaune pâle, F. 184–186°. - IR.: 1743 (CO benzoylé), 1719, 1700 (CO ester conjugué).

C ₂₀ H ₁₅ ClO ₄ S	Calc.	C 62,10	H 3,91	Cl 9,16	S 8,29%
(386,9)	Tr.	„ 62,07	„ 3,83	„ 9,16	„ 8,30%

Chloro-4'-p-chlorobenzylidène-5-hydroxy-4-dihydro-2,5-thiophènicarboxanilide-3-(Z) (10). On chauffe 8 h sous reflux 5,6 g (20 mmol) d'ester **4** et 5,1 g (40 mmol) de *p*-chloroaniline dans 120 ml de xylène⁵. Le précipité obtenu après refroidissement est essoré et recristallisé dans 300 ml d'acétate d'éthyle: 3,0 g (47%)⁶ de cristaux jaune orangé, F. 211–214° (déc.). CCM.: Rf 0,42 (CHCl₃), tache brune avec FeCl₃. - IR.: 3430 (NH), 2400–3200 (OH lié), 1637 (CO), 1520 (amide II).

C ₁₈ H ₁₃ Cl ₂ NO ₂ S	Calc.	C 57,15	H 3,46	Cl 18,74	N 3,70	S 8,48%
(378,3)	Tr.	„ 57,11	„ 3,56	„ 18,94	„ 3,70	„ 8,52%

A partir du filtrat xylénique, on obtient par chromatographie sur gel de silice (CHCl₃) 0,8 g de produit de départ. En revanche, le dérivé thiophénique **11** (voir ci-dessous) n'a pas pu être isolé en quantité appréciable, bien qu'il ait été décelé par CCM. (rdt. estimé: < 1%).

Dérivé O-méthylé 10a. Préparé dans les conditions décrites pour **6a** et purifié par recristallisation dans l'acétonitrile. Cristaux feutrés jaunes, F. 240–242°. - IR.: 3352 (NH), 1660 (CO), 1526 (amide II).

C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ NO ₂ S	Calc.	C 58,17	H 3,85	Cl 18,07	N 3,57	S 8,17%
(392,3)	Tr.	„ 58,25	„ 3,91	„ 18,14	„ 3,73	„ 8,26%

Chloro-4'-chlorobenzyl-5-hydroxy-4-thiophènicarboxanilide-3 (11). Préparé selon le procédé B₂ à partir de 0,94 g (2,5 mmol) d'anilide **10**. Rdt.: 0,60 g (64%) de cristaux jaune pâle, F. 179–181°, après recristallisation dans l'éthanol. CCM.: Rf 0,39 (CHCl₃), tache bleue avec FeCl₃. - IR.: 3368 (NH), 2400–3000 (OH lié), 1650 (CO), 1541 (amide II).

C ₁₈ H ₁₃ Cl ₂ NO ₂ S	Calc.	C 57,15	H 3,46	Cl 18,74	N 3,70	S 8,48%
(378,3)	Tr.	„ 57,16	„ 3,65	„ 18,70	„ 3,76	„ 8,43%

Dérivé O-méthylé 11a. Préparé dans les conditions décrites pour **6a** et purifié par recristallisation dans l'éthanol. Poudre cristalline presque incolore, F. 124–126°. - IR.: 3350 (NH), 1665 (CO), 1553 (amide II).

C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ NO ₂ S	Calc.	C 58,17	H 3,85	Cl 18,07	N 3,57	S 8,17%
(392,3)	Tr.	„ 57,99	„ 3,83	„ 18,03	„ 3,56	„ 8,19%

Isomérisation de 10a en 11a. En traitant selon le procédé B₁ 0,39 g (1 mmol) du dérivé O-méthylé **10a**, on obtient, après chromatographie et recristallisation dans l'éthanol, 0,24 g (62%) d'un produit, F. 124–126°, identique au dérivé méthylé **11a** préparé ci-dessus (F. mixte et spectres IR.).

Benzyl-5-hydroxy-4-[N-(méthyl-6-pyridyl-2)]-thiophénecarboxamide-3 (12). On chauffe 4 h sous reflux 2,5 g (10 mmol) de **3** et 2,2 g (20 mmol) d' amino-2-méthyl-6-pyridine dissous dans 60 ml de xylène⁵. Après refroidissement, on lave avec HCl 0,5N puis avec une solution saturée de NaCl, sèche et évapore à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur 400 g de gel de silice (CH₂Cl₂/acétate d'éthyle 4:1) puis par recristallisation dans l'éthanol: 1,8 g (55%) de cristaux jaune pâle, F. 166-168°. CCM.: Rf 0,55 (CH₂Cl₂/AcOEt 4:1), tache bleue avec FeCl₃. - IR.: 3294 (NH), 2400-3000 (OH lié), 1631 (CO), 1565, 1550 (amide II).

C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	Calc. C 66,65	H 4,97	N 8,64	S 9,88%
(324,4)	Tr. „ 66,66	„ 4,92	„ 8,63	„ 9,88%

Dérivé O-méthylé 12a. Préparé dans les conditions décrites pour **6a** et purifié par recristallisation dans l'éthanol. Poudre cristalline presque incolore, F. 114-116°. - IR.: 3304 (NH), 1671 (CO), 1537 (amide II).

C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	Calc. C 67,43	H 5,36	N 8,28	S 9,47%
(338,4)	Tr. „ 67,24	„ 5,34	„ 8,26	„ 9,49%

Benzylidène-5-hydroxy-4-méthyl-2-dihydro-2,5-thiophénecarboxylate-3 d'éthyle-(Z) (13). En traitant, comme décrit ci-dessus pour la préparation de **3**, 23 g de méthyl-2-oxo-4-tétrahydrothiophénecarboxylate-3 d'éthyle [5¹⁸] par 40 g de benzaldéhyde en présence de 2 ml de pipéridine, on obtient un produit huileux, que l'on chromatographie sur 900 g de gel de silice (CHCl₃/hexane 1:1). La première fraction fournit 8,9 g de cristaux jaune pâle, F. 56-57°, après trituration dans un peu d'hexane. CCM.: Rf 0,51 (CHCl₃), tache brune avec FeCl₃. - UV.: 240 (9,1), 289 (7,8), 347 (29,3), 365 (27,2). - IR.: 2400-3200 (OH lié), 1647 (CO ester conjugué). - ¹H-RMN. (CDCl₃): 11,26 (s, 1 H, OH); 7,17 (s, 1 H, HC=); 4,51 (qa, J=6,5, 1 H, CH-CH₃); 4,33 (qa, 2 H, CH₂-CH₃); 1,59 (d, J=6,5, 3 H, CH-CH₃); 1,35 (t, 3 H, CH₂-CH₃).

C ₁₅ H ₁₆ O ₃ S (276,4)	Calc. C 65,19	H 5,84	S 11,60%	Tr. C 65,14	H 5,73	S 11,55%
----------------------------------------------------------	---------------	--------	----------	-------------	--------	----------

Benzyl-5-bromo-4'-méthyl-2-oxo-4-dihydro-4,5-thiophénecarboxanilide-3 (14). A la solution de 2,8 g (10 mmol) d'ester **13** dans 60 ml de xylène⁵ on ajoute successivement 0,95 g (10 mmol) de γ -picoline et 3,45 g (20 mmol) de *p*-bromoaniline, puis chauffe 4 h sous reflux. Après refroidissement, on lave avec HCl 0,5N puis avec une solution saturée de NaCl, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur 60 g de gel de silice (CHCl₃) puis par recristallisation dans l'acétate d'éthyle: 2,5 g (61%) de cristaux jaunes, F. 144-146°. CCM.: Rf 0,31 (CHCl₃), tache jaune ne virant pas avec FeCl₃. - UV.: 227 (ép.), 274 (23,1). - IR.: 3292, 3256 (NH), 1680 (CO amide), 1649 (CO cétone conjuguée), 1550 (amide II). - ¹H-RMN. (CDCl₃): 10,6 (s él., 1 H, NH); 4,12 (m, 1 H, CH-CH₂); 3,60 et 2,93 (d×d, J=4 et 14, 1 H et d×d, J=10,5 et 14, 1 H, CH-CH₂); 2,88 (s, 3 H, CH₃).

C ₁₉ H ₁₆ BrNO ₂ S	Calc. C 56,73	H 4,01	Br 19,86	N 3,48	S 7,97%
(402,3)	Tr. „ 56,72	„ 4,10	„ 19,51	„ 3,49	„ 7,97%

Benzyl-5-bromo-4'-méthoxy-4-méthyl-2-thiophénecarboxanilide-3 (15). On traite, comme indiqué pour la préparation de **6a**, 0,80 g (2 mmol) d'anilide **14** par 4 mmol de diazométhane. On obtient un produit brut huileux, que l'on chromatographie sur 40 g de gel de silice (CHCl₃) puis recristallise dans très peu d'éthanol: 0,30 g (36%) de cristaux incolores, F. 118-120°. - UV.: 278 (23,8). - IR.: 3316 (NH), 1660 (CO), 1530 (amide II). - ¹H-RMN. (CDCl₃): 9,25 (s él., 1 H, NH); 4,07 (s, 2 H, CH₂); 3,83 (s, 3 H, OCH₃); 2,70 (s, 3 H, CCH₃).

C ₂₀ H ₁₈ BrNO ₂ S	Calc. C 57,70	H 4,36	Br 19,19	N 3,36	S 7,70%
(416,3)	Tr. „ 57,55	„ 4,43	„ 19,09	„ 3,35	„ 7,67%

Benzylidène-5-bromo-4'-méthoxy-4-méthyl-2-dihydro-2,5-thiophénecarboxanilide-3-(Z) (17). A la solution de 1,4 g (5 mmol) d'ester **13** dans 30 ml de xylène⁵, on ajoute 1,73 g (10 mmol) de *p*-bromoaniline et chauffe 10 h sous reflux. Après refroidissement, on lave avec HCl 0,5N puis avec une solution saturée de NaCl, sèche et évapore à sec sous pression réduite. Le résidu huileux est chromatographié sur 60 g de gel de silice (CHCl₃). Après élution d'une faible quantité de produit de

⁸) Produit redistillé, Eb. 120-122°/13 Torr, n_D²⁵ 1,497, pureté estimée par CG. environ 70%.

départ, on isole le produit principal sous forme d'une huile jaune, que l'on délaie avec un peu d'éther additionné d'hexane et abandonne durant la nuit au congélateur à -20° . Les cristaux formés sont essorés et lavés avec un peu d'hexane: 0,8 g de produit, F. 110–116°, mélange paraissant contenir principalement ($^1\text{H-RMN.}$) les isomères **14** et **16** (voir *Schéma 4*). Ce mélange est méthylé par 4 mmol de diazométhane en utilisant le mode opératoire décrit pour la préparation de **6a**. Après chromatographie sur gel de silice (CHCl_3) suivie d'une recristallisation dans l'éthanol, on obtient 0,21 g (10%) de cristaux jaunes, F. 148–150°. - UV.: 235 (17,8), 268 (16,3), 340 (23,0), 358 (ép.). - IR.: 3282 (NH), 1640 (CO), 1529 (amide II). - $^1\text{H-RMN.}$ (CDCl_3): 9,17 (s él., 1 H, NH); 6,78 (d, $J=1$, 1 H, H-C=); 4,71 (qa $\times d$, $J=1$ et 7, 1 H, CH-CH₃); 3,97 (s, 3 H, OCH₃); 1,65 (d, $J=7$, 3 H, CH-CH₃).

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2\text{S}$	Calc. C 57,70	H 4,36	Br 19,19	N 3,36	S 7,70%
(416,3)	Tr. ,, 57,85	,, 4,35	,, 19,23	,, 3,32	,, 7,73%

Benzyl-5-hydroxy-4-thiophénecarboxylate-3 de méthyle (18). Préparé selon le procédé B₁ à partir de 1 g (4 mmol) d'ester **3**. Rdt.: 0,78 g (78%) de cristaux presque incolores, F. 55–57°, après recristallisation dans très peu d'éthanol. CCM.: Rf 0,48 (CHCl_3), tache bleue avec FeCl_3 . - IR.: 3354 (OH), 1692 (CO ester).

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ (248,3)	Calc. C 62,89	H 4,87	S 12,91%	Tr. C 62,56	H 4,91	S 12,58%
--------------------------------------------------------	---------------	--------	----------	-------------	--------	----------

Dérivé O-benzoylé 18a. Préparé dans les conditions décrites pour **3a** et recristallisé dans l'éthanol. Fines aiguilles incolores, F. 103–104°. - IR.: 1747 (CO benzoylé), 1717 (CO ester méthylique).

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ (352,4)	Calc. C 68,17	H 4,58	S 9,10%	Tr. C 68,23	H 4,50	S 8,78%
--------------------------------------------------------	---------------	--------	---------	-------------	--------	---------

p-Chlorobenzyl-5-hydroxy-4-thiophénecarboxylate-3 de méthyle (19). Préparé selon le procédé B₁ à partir de 1,1 g (4 mmol) d'ester **4**. Rdt.: 0,77 g (70%) de cristaux presque incolores, F. 61–63°, après recristallisation dans très peu d'éthanol. CCM.: Rf 0,49 (CHCl_3), tache bleue avec FeCl_3 . - IR.: 3350 (OH), 1703 (CO ester).

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClO}_3\text{S}$	Calc. C 55,22	H 3,92	Cl 12,54	S 11,34%
(282,7)	Tr. ,, 55,30	,, 3,87	,, 12,55	,, 11,26%

Dérivé O-benzoylé 19a. Préparé dans les conditions décrites pour **3a** et recristallisé dans l'éthanol. Cristaux incolores, F. 99–101°. - IR.: 1747 (CO benzoylé), 1721 (CO ester méthylique).

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClO}_4\text{S}$	Calc. C 62,10	H 3,91	Cl 9,16	S 8,29%
(386,9)	Tr. ,, 62,38	,, 4,02	,, 9,06	,, 8,32%

Isomérisation de 3a en 18a. On chauffe 2 h sous reflux 1,4 g (4 mmol) du dérivé benzoylé **3a** et 93 mg (0,4 mmol) d'acide (\pm)camphresulfonique-10 dissous dans 24 ml de xylène⁵ (procédé B₁). Après refroidissement et évaporation à sec sous pression réduite, le résidu est recristallisé dans 5–6 ml d'éthanol: 1,25 g (89%) d'un produit, F. 103–104°, identique au dérivé benzoylé **18a** préparé ci-dessus (F. mixte et spectres IR.).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] R. B. Woodward & R. H. Eastman, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 2229 (1946).
- [2] G. D. Rees & J. K. Sugden, *Pharmac. Acta Helv.* **48**, 157 (1973).
- [3] B. K. Blount, W. H. Perkin & S. G. P. Plant, *J. Chem. Soc.* **1929**, 1983.
- [4] O. Hromatka, D. Binder & K. Eichinger, *Monatsh. Chem.* **105**, 1164 (1974).
- [5] T. Takaya, S. Kosaka, Y. Otsuji & E. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **41**, 2086 (1968).