

376  
969  
77

université de Lille  
faculté des sciences

50.376  
1969  
année scolaire 1969 - 1970  
77

fixer sur

jean-pierre henichart  
ingénieur e. n. s. c. l.

études chimiques  
relatives à  
des acides  $\gamma$  - cétoniques  
des acides  $\alpha$  - alcools  
des aldéhydes  $\beta$  - cétoniques  
dérivés de chalcones

thèse de doctorat d'état ès sciences physiques  
présentée et soutenue publiquement le 13 décembre 1969.



commission d'examen :

président : m. le professeur C. GLACET

rapporteur : m. le professeur A. LESPAGNOL

examineur : mme le professeur R. DRAN

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DES SCIENCES

Doyen : M. R. DEFRETIN

Assesseurs : MM. J. HEUBEL, A. LEBRUN

Doyens honoraires : MM. H. LEFEBVRE, M. PARREAU

Professeurs honoraires : MM. ARNOULT, BEGHIN, BROCHARD, CAU, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, DEHEUVELS, DEHORNE, DOLLE, FLEURY, P. GERMAIN, KAMPE DE FERIET, KOURGANOFF, LAMOTTE, LELONG, Mme LELONG, MM. MAZET, Michel NORMANT, PARISELLE, PASCAL, PAUTHENIER, ROIG, ROSEAU, ROUBINE, ROUELLE, WIEMAN, ZAMANSKY.

PROFESSEURS :

|   |                |
|---|----------------|
| Astronomie et Calcul numérique .....      | MM. P. BACCHUS |
| Catalyse .....                            | J.P. BEAUFILS  |
| Chimie Analytique Industrielle .....      | P. BONNEMAN    |
| Spectroscopie Moléculaire .....           | M. BECART      |
| Psychophysiologie .....                   | V. BLOCH       |
| Géologie Appliquée .....                  | A. BONTE       |
| Mathématiques .....                       | P. BOUGHON     |
| Physiologie Générale .....                | S. BOUISSET    |
| Physiologie Végétale .....                | R. BOURIQUET   |
| Géologie Dynamique .....                  | P. CELET       |
| Hyperfréquences et semi-conducteurs ..... | E. CONSTANT    |
| Palynologie .....                         | P. CORSIN      |
| Mathématiques .....                       | M. DECUYPER    |
| Mathématiques .....                       | P. DEDECKER    |
| Biologie Marine .....                     | R. DEFRETIN    |

|   |       |                     |
|---|-------|---------------------|
| Automatique et Calcul Analogique .....                      | M.M.  | R. DEHORS           |
| Géologie Régionale .....                                    |       | C. DELATRE          |
| Sédimentologie .....  |       | P. DELEAU           |
| Spectroscopie Raman.....                                    |       | M. DELHAYE          |
| Géologie structurale .....                                  |       | J.M. DERCOURT       |
| Mathématiques .....   |       | R. DESCOMBES        |
| Endocrinologie des Invertébrés .....                        |       | M. DURCHON          |
| Physique des Solides Rayons X .....                         |       | R. FOURET           |
| Géopropagation et Résonnances magnétiques .....             |       | R. GABILLARD        |
| Chimie Organique .....                                      |       | C. GLACET           |
| Mécanique des Fluides .....                                 |       | G. GONTIER          |
| Ecologie des Vertébrés .....                                |       | H. HEIM DE BALSAC   |
| Chimie Minérale I .....                                     |       | J. HEUBEL           |
| Botanique .....   |       | M. HOCQUETTE        |
| Spectrométrie des Liquides et Mesures<br>Automatiques ..... |       | A. LEBRUN           |
| Optique Atmosphérique .....                                 | Melle | J. LENOBLE          |
| Cytogénétique .....   | M.M.  | R. LINDER           |
| Chimie de la Combustion .....                               |       | M. LUCQUIN          |
| Chimie .....  |       | E. MARION           |
| Mécanique des Fluides .....                                 |       | A. MARTINOT-LAGARDE |
| Mathématiques .....   | Melle | S. MARQUET          |
| Métallurgie .....   | MM.   | F. MONTARIOL        |
| Physico-Chimie Biologique .....                             |       | J. MONTREUIL        |
| Physique des Ultra-Sons .....                               |       | M. MORIAMEZ         |
| Chimie .....  |       | G. MOUVIER          |
| Mathématiques .....   |       | M. PARREAU          |
| Mécanique des Cristaux .....                                |       | J.P. PEREZ          |
| Mathématiques .....   |       | PHAM MAU QUAN       |
| Calcul numérique .....                                      |       | P. POUZET           |
| Minéralogie .....   |       | J. PROUVOST         |
| Catalyse .....  |       | J. SAVARD           |
| Spectroscopie Générale .....                                |       | R. SCHILTZ          |

|   |     |               |
|---|-----|---------------|
| Entomologie .....   | M.  | F. SCHALLER   |
| Mathématiques .....   | Mme | M.H. SCHWARTZ |
| Physique Théorique .....                                    | MM. | J. TILLIEU    |
| Chimie Minérale Appliquée .....                             |     | G. TRIDOT     |
| Mathématiques pures .....                                   |     | J. VAILLANT   |
| Automatique Théorique et Appliquée .....                    |     | P. VIDAL      |
| Prostitologie et Microscopie Electronique .....             |     | E. VIVIER     |
| Géologie Stratigraphique.....                               |     | G. WATERLOT   |
| Spectroscopie Hertzienne et Electronique<br>Quantique ..... |     | R. WERTHEIMER |

MAITRES DE CONFERENCES :

|   |     |                      |
|---|-----|----------------------|
| Mathématiques pures .....                                   | MM. | T. AUBIN             |
| Mécaniques pures .....                                      |     | P. BEGUIN            |
| Spectroscopie Hertzienne et Electronique<br>Quantique ..... |     | J. BELLET            |
| Mathématiques .....   |     | J. BENABOU           |
| Stases Anisotropes .....                                    |     | J. BILLARD           |
| Spectroscopie I.R. ....                                     |     | P. BOILLET           |
| Mathématiques .....   |     | BUI TRONG LIEU       |
| Biologie Animale .....                                      |     | A. CAPURON           |
| Calcul Numérique .....                                      |     | C. CARREZ            |
| Physique .....  |     | J. CORTOIS           |
| Chimie Minérale II .....                                    |     | P. DEVRAINNE         |
| Mathématiques .....   | Mme | S. DIXMIER           |
| Chimie Organique II .....                                   | Mme | R. DRAN              |
| Photochimie .....   | MM. | P. GOUDMAND          |
| Physiologie Comparée .....                                  |     | P. GUILBAULT         |
| Microbiologie .....   |     | J. GUILLAUME         |
| Calcul Numérique .....                                      |     | P. HUARD DE LA MARRE |
| Endocrinologie des Arthropodes .....                        |     | R. JOLY              |
| Chimie Organique Physique .....                             |     | A. LABLACHE-COMBIER  |

|   |     |                |
|---|-----|----------------|
| Cryptogamie .....   | MM. | L. LACOSTE     |
| Physique .....  |     | G. LAMBERT     |
| Chimie Organique III.....                                   |     | J. LANDAIS     |
| Mathématiques .....   |     | F. LAURENT     |
| Mathématiques.....  |     | D. LEHMANN     |
| Mathématiques .....   | Mme | J. LEHMANN     |
| Chimie Macromoléculaire .....                               | MM. | C. LOUCHEUX    |
| Spectroscopie Hertzienne et Electronique<br>Quantique ..... |     | S. MAES        |
| Chimie Biologique .....                                     |     | M. MONSIGNY    |
| Optique des Rayons X .....                                  |     | M. MONTEL      |
| Electrotechnique .....                                      |     | M. PANET       |
| Mathématiques .....   |     | F. PARSY       |
| Chimie .....  |     | L. PONSOLLE    |
| Hyperfréquences et semi-conducteurs .....                   |     | L. RACZY       |
| Calcul numérique .....                                      |     | F. ROBERT      |
| Défauts dans les Cristaux .....                             |     | G. SAADA       |
| Radioélectricité et Electronique .....                      |     | G. SALMER      |
| Biochimie Cellulaire .....                                  |     | E. SEGARD      |
| Mathématiques .....   | Mme | N. ZINN-JUSTIN |

A notre Maître,

Monsieur le Professeur A. LESPAGNOL,

Professeur de Pharmacie Chimique  
Membre de l'Académie de Médecine  
Membre correspondant de l'Académie de Pharmacie  
Membre correspondant de l'Académie Royale de  
Médecine de Belgique  
Commandeur de l'Ordre National du Mérite  
Commandeur des Palmes Académiques  
Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a accueilli dans son Laboratoire  
et nous a fait profiter de sa grande  
expérience.

Nous lui témoignons ici l'expression  
de notre respectueuse et profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Ch. GLACET,

que nous remercions sincèrement de l'honneur  
qu'il nous fait de présider notre jury de  
thèse.

A Madame le Professeur R. DRAN,

qui a bien voulu accepter de siéger parmi  
nos juges.

A Monsieur le Professeur Ch. LESPAGNOL,

qui nous a fait bénéficier de ses nombreux  
conseils.

Cette thèse est dédiée

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MA SOEUR

A MES BEAUX - PARENTS

A TOUS MES AMIS DU LABORATOIRE.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service  
Central de Microanalyse du Centre National de la Recherche Scientifique.

**I N T R O D U C T I O N**

L'idée initiale de ce travail consista en la préparation d'homologues de l'acide lévulinique (acide  $\gamma$  cétonique) dont les usages dans la préparation de dérivés indoliques médicamenteux se sont récemment affirmés. Tout en ne perdant pas de vue l'étude pharmacodynamique qui est, d'ailleurs, à peine ébauchée, nous avons réalisé à partir de ces produits et des matières premières qui y conduisent un assez grand nombre de réactions dont les cétones éthyléniques et les acides  $\gamma$  carbonylés sont si prodigues.

Les produits de départ des préparations que nous avons effectuées sont, en effet, des chalcones de formule générale  $\text{Ar-CO-CH=CH-Ar}'$ . Ce sont des corps particulièrement réactifs : leur structure présente une double liaison conjuguée avec celle d'un groupement carbonyle. Elles constituent, de ce fait, une matière de base intéressante dans la préparation de nombreux produits.

Ainsi, l'addition d'acide cyanhydrique sur la double liaison éthylénique conduit à un nitrile dont l'hydrolyse permet d'aboutir à l'acide  $\gamma$  cétonique correspondant (tableau 1 (A)).

L'oxydation de la double liaison par l'eau oxygénée donne lieu à la formation d'un époxyde, cette réaction n'étant pas cependant générale. En milieu alcalin, par une transposition de type "benzilique", cet époxyde se réarrange en acide  $\alpha$ -alcool (tableau 1 (B)). En milieu acide, par un mécanisme très différent, il se transpose en aldéhyde  $\beta$  cétonique (\*) (tableau 1 (C)).

Acides  $\gamma$  cétoniques (A), acides  $\alpha$ -alcools (B), aldéhydes  $\beta$  cétoniques (C), dont le point de départ commun est la chalcone, constituent, eux-mêmes, des matières premières pour la synthèse de produits nouveaux dont la structure permet d'espérer des propriétés médicamenteuses. La préparation de ces composés de base est exposée dans le premier

---

(\*) H.O. HOUSE, J. Amer. Chem. Soc., 76, 2298, (1956)

chapitre.

Dans une seconde partie, nous décrivons des produits d'esté-  
rification des acides  $\alpha$  alcools et  $\beta$  cétoniques par différents amino-  
alcools (\*). Ces nouveaux amino-esters sont décrits ici sous forme de  
chlorhydrates. Nous avons préparé également quelques iodométhylates.  
Leurs propriétés spasmolytiques ont été étudiées et présentent un cer-  
tain intérêt.

Quelques réactions des acides  $\gamma$  cétoniques et des nitriles  
correspondants font l'objet du chapitre troisième :

- Cyclisation en lactones et en lactames.
- Condensation avec la phénylhydrazine, les phénylhydrazones ob-  
tenues se cyclisant soit en pyridazinones, soit en indoles, suivant les  
conditions opératoires.
- Réduction de la fonction cétone, suivie d'une cyclisation en  
tétralone, celle-ci étant ultérieurement transformée en dérivé du  
chrysène.
- Cyclisation des nitriles  $\gamma$  cétoniques en pyrroles ou en aza-  
méthines.

La dernière partie de notre travail est consacrée à l'étude  
de réactions particulières des aldéhydes  $\beta$  cétoniques (v. tableau 1 (C))  
et notamment à la formation de pyrazoles.

Nous avons fait figurer dans un tableau (tableau 2) le schéma  
donnant la trame de notre travail.

---

(\*) A. LESPAGNOL, J.P. HENICHART, J.C. CAZIN, Soc. Pharm. Lille, 1968, n°1  
A. LESPAGNOL, J.P. HENICHART, J.C. CAZIN, Soc. Pharm. Lille, 1968, n°2

TABLEAU 1

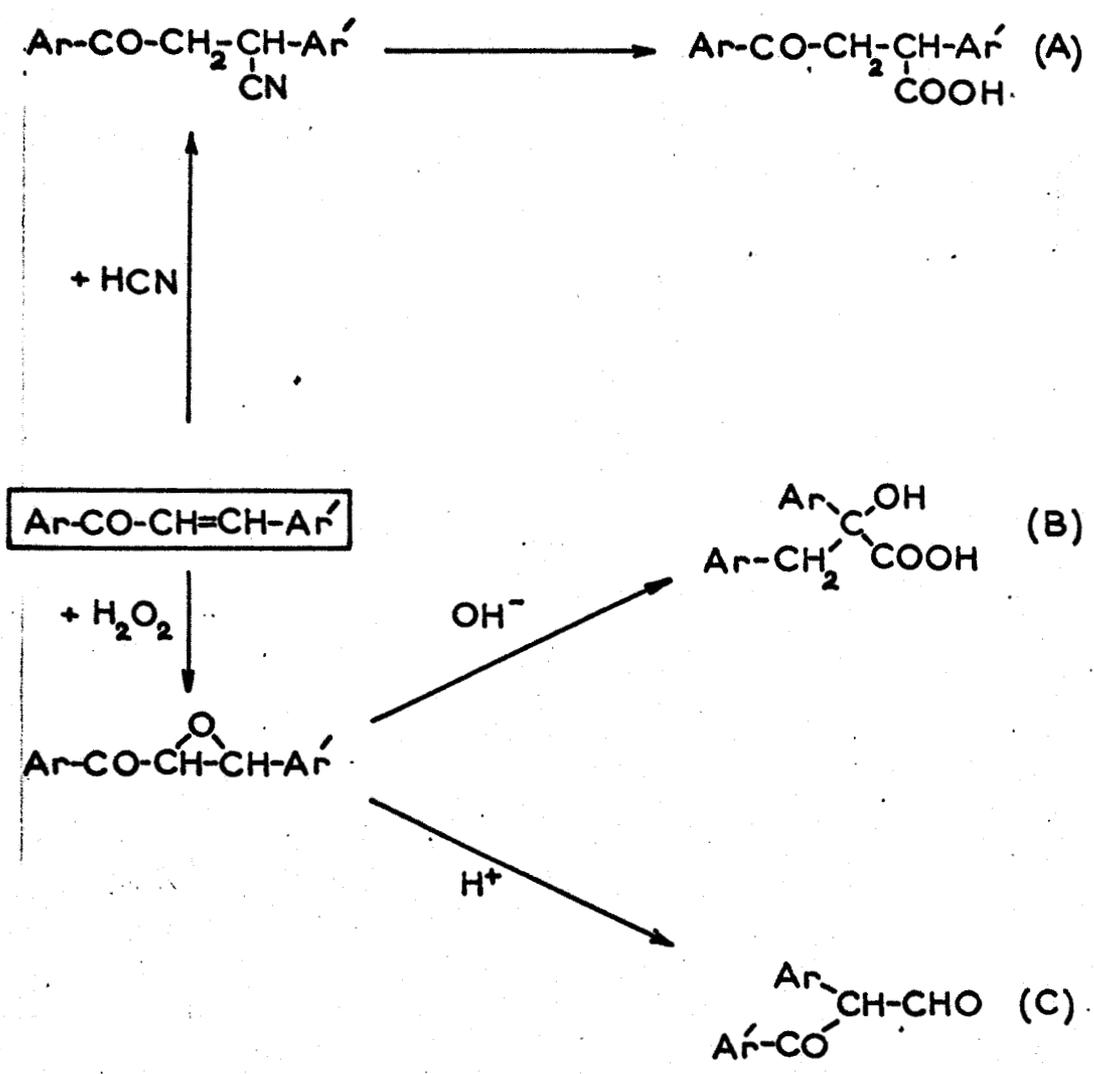
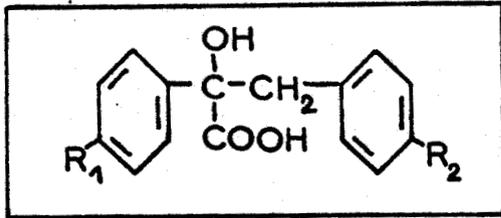
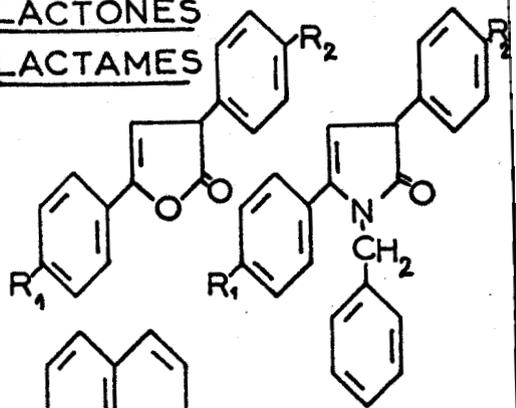


TABLEAU 2

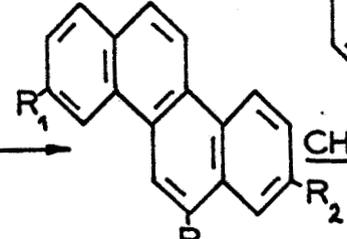
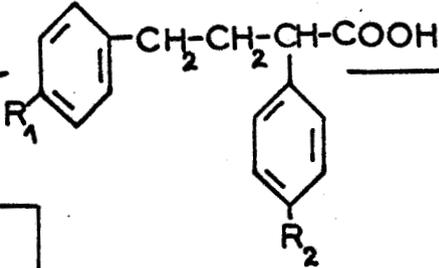
ESTERS D'AMINOALCOOLS



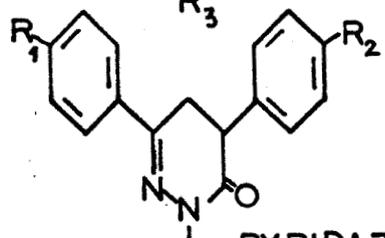
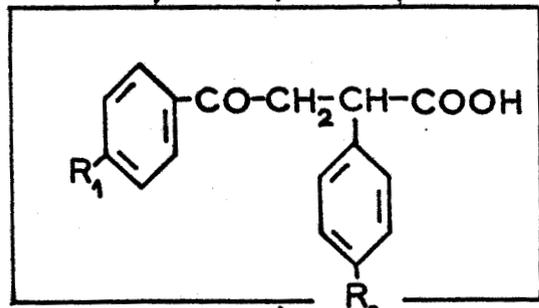
LACTONES  
LACTAMES



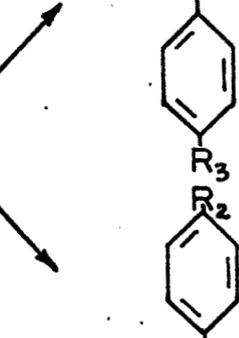
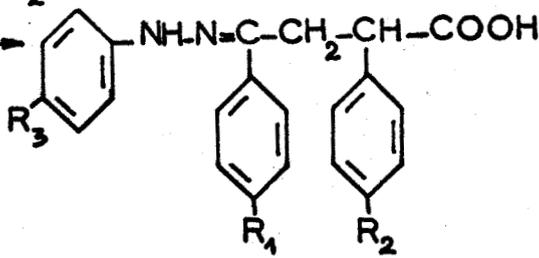
CHRYSENSÈNES



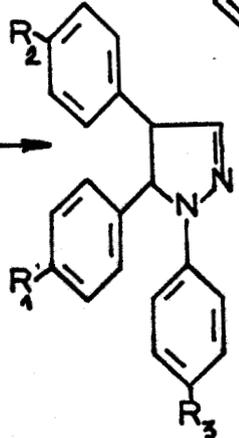
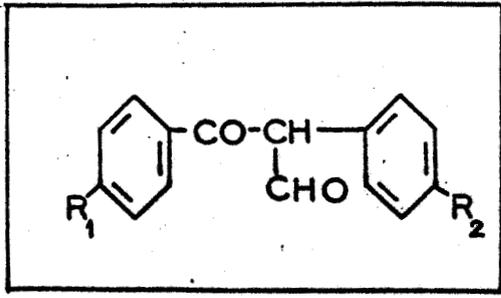
PYRIDAZINES



INDOLES



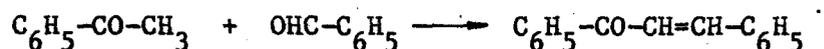
PYRAZOLES



MATIERES de DEPART

## PREPARATION DES CHALCONES

La chalcone est le résultat d'une crotonisation entre l'aldéhyde benzoïque et l'acétophénone :



Par extension, on désigne sous le nom de chalcone les corps de formule générale :



Ar et Ar' sont des radicaux aryles.

Cette réaction classique est quelquefois catalysée par des catalyseurs acides (acide chlorhydrique, trifluorure de bore) (\*) mais le plus souvent des catalyseurs alcalins (alcoolates de sodium, soude) sont utilisés.

L'éthylate de sodium nous a donné d'excellents rendements.

### MODE OPERATOIRE GENERAL

A un mélange d'acétophénone (1 mole), de benzaldéhyde (1 mole) (les noyaux benzéniques de ces deux molécules étant éventuellement plus ou moins substitués) et d'alcool à 95° (200 ml), on ajoute, sous agitation et en refroidissant extérieurement, une solution d'éthylate de sodium (8g de sodium dans 200 ml d'éthanol).

L'agitation est poursuivie pendant trois heures environ, la température étant rigoureusement maintenue en-dessous de 30°C.

. De telles conditions de température s'avèrent nécessaires afin d'éviter la formation de réactions secondaires.

---

(\*) R.E. LYLE, L.P. PARADIS, J. Amer. Chem. Soc., 77, 6667, (1955)

Après repos de douze heures, le produit de la réaction qui s'est pris en masse est essoré puis lavé à l'eau jusqu'à neutralité.

Le solvant de recristallisation est l'éthanol dans la totalité des cas.

#### PREPARATION PARTICULIERE

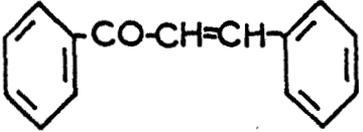
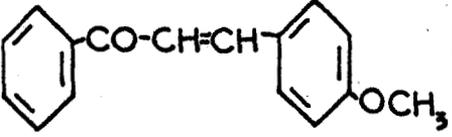
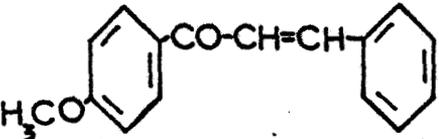
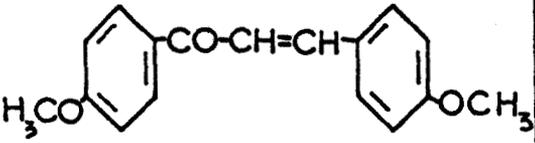
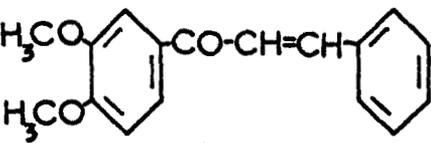
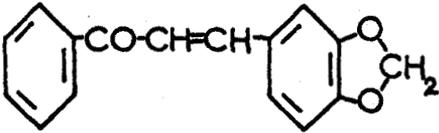
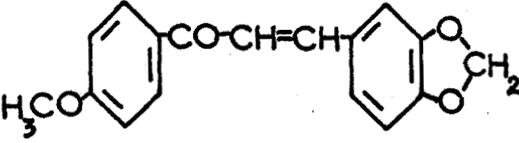
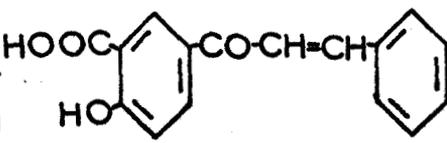
Une chalcone un peu particulière mais dont la préparation repose exactement sur le même principe a donné lieu à une légère variante.

Un mélange de 10 ml de benzaldéhyde (1/10 mole) et de 18g de méthyl-(carboxy-3 hydroxy-4 phényl) cétone (1/10 mole) dans 200 ml d'alcool est agité en refroidissant. On y ajoute progressivement 200 ml de potasse à 40 %. L'agitation est poursuivie pendant deux heures. On laisse en contact pendant une nuit, après quoi on dilue à l'eau glacée et on acidifie par l'acide chlorhydrique.

Le précipité de (carboxy-3 hydroxy-4 phényl) styryl cétone est recristallisé dans l'alcool.

Rendement : 75 %                      F = 238°C (avec décomposition).

TABLEAU 3

| PRODUITS DE DÉPART                                  | CHALCONES  | Rt  | F    |
|---|--|-----|------|
| Acétophénone<br>Benzaldéhyde                        |    | 90% | 57°  |
| Acétophénone<br>Anisaldéhyde                        |    | 82% | 78°  |
| p.Méthoxy-<br>Acétophénone<br>Benzaldéhyde          |    | 85% | 106° |
| p.Méthoxy-<br>Acétophénone<br>Anisaldéhyde          |   | 88% | 103° |
| Diméthoxy-3,4<br>Acétophénone<br>Benzaldéhyde       |  | 80% | 85°  |
| Acétophénone<br>Pipéronal                           |  | 80% | 118° |
| p.Méthoxy-<br>Acétophénone<br>Pipéronal             |  | 87% | 131° |
| Carboxy-3 hydroxy-4<br>Acétophénone<br>Benzaldéhyde |  | 75% | 238° |

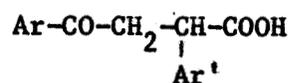
\* La diméthoxy-3,4 acétophénone a été préparée par réaction de Friedel et Craft entre le vétratole et le chlorure d'acétyle.

\*\* La carboxy-3 hydroxy-4 acétophénone a été préparée par transposition de Fries de l'aspirine.

B.I.C.  
LILLE

PREPARATION DES ACIDES  $\gamma$  CÉTONIQUES

Les quelques acides  $\gamma$  cétoniques de formule générale

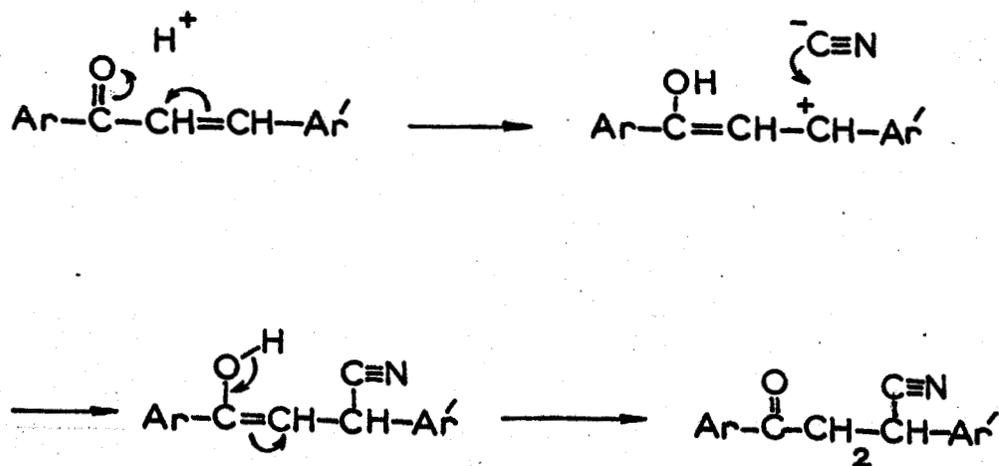


ont été préparés par la voie suivante :

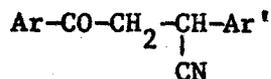


PREPARATION DES NITRILES

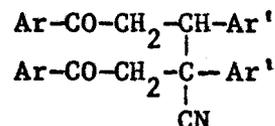
Le passage de la chalcone au nitrile, par addition d'acide cyanhydrique, se fait par le mécanisme réactionnel suivant :



L'addition d'une solution aqueuse de cyanure de potassium à un mélange de chalcone, en solution dans l'alcool, et d'acide acétique à 35°C conduit avec un bon rendement au nitrile attendu (I) (\*) à la condition, toutefois, de mettre en excès le cyanure de potassium afin d'éviter la formation de cyano-4 tétra-aryl-1,3,4,6 dione-1,6 hexane (II)



(I)



(II)

D'autres auteurs (\*\*\*) ont proposé pour réaliser cette addition l'emploi d'acide sulfurique 7 N et le chauffage à reflux du mélange en solution hydro-alcoolique.

Ces méthodes ne sont, cependant, pas générales ; elles échouent dans quelques cas ou donnent des rendements moyens.

Le mode opératoire suivant nous a donné d'excellents résultats dans tous les cas (\*\*\*).

Au mélange de cyanhydrine de l'acétone (10 moles) et d'une solution de chalcone (4 moles) dans le méthanol, on ajoute une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10 % (1 mole). On chauffe à reflux trois à quatre heures et le produit cristallise par refroidissement de la solution concentrée.

Les différents nitriles préparés figurent dans le tableau 4.

On caractérise facilement le "pic nitrile" par spectrophotométrie infra-rouge. Nous rapportons, d'ailleurs, ici les spectres I.R. de quelques-uns des nitriles préparés.

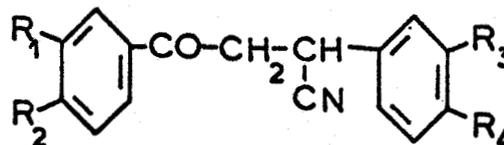
---

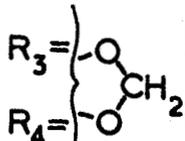
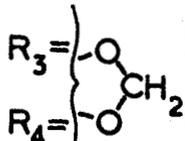
(\*) ALLAN, KIMBALL, Org. Synth., Coll. Vol. II, p. 498

(\*\*) W. DAVEY, D.J. TIVEY, J. Chem. Soc., p. 1230, (1958)

(\*\*\*) BETTS, DAVEY, J. Chem. Soc., 4193, (1958)

NITRILES



| Composés   | Rt<br>% | F<br>°C     | Analyse élémentaire |       |      |      |       |
|--|---------|-------------|---------------------|-------|------|------|-------|
|  |         |             | C%                  | H%    | N%   | O%   |       |
| R <sub>1</sub> =H    R <sub>3</sub> =H<br>R <sub>2</sub> =H    R <sub>4</sub> =H   | 94      | 127         |                     |       |      |      |       |
| R <sub>1</sub> =H    R <sub>3</sub> =H<br>R <sub>2</sub> =H    R <sub>4</sub> =OCH <sub>3</sub>  | 83      | 118         |                     |       |      |      |       |
| R <sub>1</sub> =H    R <sub>3</sub> =H<br>R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> R <sub>4</sub> =H   | 72      | 65          |                     |       |      |      |       |
| R <sub>1</sub> =H    R <sub>3</sub> =H<br>R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> R <sub>4</sub> =OCH <sub>3</sub>  | 65      | 117         |                     |       |      |      |       |
| R <sub>1</sub> =OCH <sub>3</sub> R <sub>3</sub> =H<br>R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> R <sub>4</sub> =H   | 70      | 164         | * Calc.             | 73,22 | 5,76 | 4,75 | 16,27 |
|  |         |             | Tr.                 | 72,91 | 5,76 | 4,78 | 16,35 |
| R <sub>1</sub> =H    R <sub>3</sub> = <br>R <sub>2</sub> =H    R <sub>4</sub> =  | 86      | 135         | * Calc.             | 73,12 | 4,66 | 5,02 | 17,20 |
|  |         |             | Tr.                 | 72,94 | 4,77 | 4,99 | 17,33 |
| R <sub>1</sub> =COOH    R <sub>3</sub> =H<br>R <sub>2</sub> =OH    R <sub>4</sub> =H   | 62      | 182<br>Déc. | * Calc.             | 69,15 | 4,41 | 4,75 | 21,69 |
|  |         |             | Tr.                 | 69,20 | 4,49 | 4,56 | 21,76 |

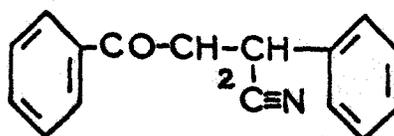
(\*) Ces nitriles semblent n'avoir jamais été préparés auparavant, aussi avons-nous fait figurer une analyse élémentaire complète.

## ETUDE SPECTROMETRIQUE DES NITRILES

Nous avons entrepris l'étude spectrométrique en infra-rouge de quelques nitriles  $\gamma$  cétoniques.

Nous nous sommes inspiré pour ces identifications des ouvrages de H.A. SZYMANSKI (\*) et J.L. BELLAMY (\*\*). Le spectrophotomètre utilisé est du type "UNICAM" S.P. 200

Structure commune :



Sur chacun des spectres, on a pu mettre en évidence l'existence des noyaux aromatiques. On distingue, en effet, :

- les pics correspondant aux vibrations d'allongement des liaisons  $\text{=C-H}$  vers  $3000 - 3030 \text{ cm}^{-1}$
- des liaisons  $\text{C=C}$  : quatre pics caractéristiques
  - . près de  $1600 \text{ cm}^{-1}$
  - . près de  $1580 \text{ cm}^{-1}$

Ce qui est, le plus souvent, un épaulement à cette fréquence devient ici un véritable pic, ceci pouvant être rapporté au fait que le noyau phényl est conjugué avec une double liaison  $\text{C=O}$  (groupement benzoyl).

- . près de  $1500 \text{ cm}^{-1}$

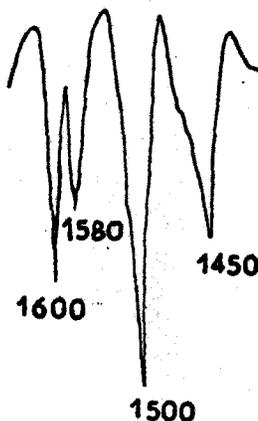
pic dont l'intensité d'absorption est supérieure à celle des trois autres.

- . à  $1450 \text{ cm}^{-1}$

(\*) H.A. SZYMANSKI - Interpreted inf. spectra - Plenum Press, New-York 1964

(\*\*) J.L. BELLAMY - The infra-red spectra of complex molecules - Methuen, London 1956.

L'allure générale de ces quatre pics est la suivante :



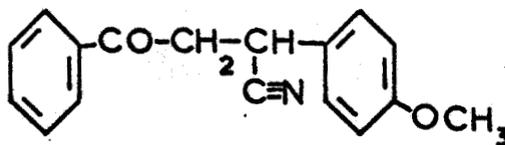
- les pics correspondant aux vibrations de déformation en dehors du plan.

Chacun des quatre composés étudiés comporte un noyau aromatique monosubstitué. On retrouve ainsi sur les quatre spectres :

- . une bande à  $760\text{ cm}^{-1}$
- . une bande à  $690\text{ cm}^{-1}$  (ce pic étant spécifique des noyaux benzéniques monosubstitués)
- le pic situé à  $1070\text{ cm}^{-1}$  est également caractéristique des noyaux benzéniques.

Les autres groupements fonctionnels communs aux quatre composés se manifestent par :

- un pic à  $1660\text{ cm}^{-1}$  attribuable à la fonction cétone.  
(on constate un glissement vers les basses fréquences dû à la présence d'un noyau benzénique conjugué avec la double liaison  $\text{C}=\text{O}$ ).
- pic à  $2245\text{ cm}^{-1}$  correspondant au groupement nitrile  
(là encore, un léger déplacement est constaté. Il serait dû à la présence du noyau phényle en  $\alpha$ ).
- un pic de faible intensité à  $2900\text{ cm}^{-1}$  attribué au groupement  $-\text{CH}_2-$   
(vibration d'allongement  $\text{C}-\text{H}$ ).



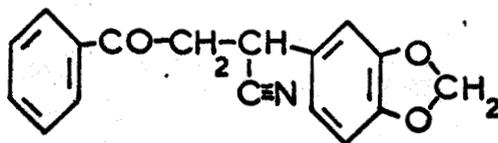
Tous les pics indiqués précédemment existent sur le spectre de ce composé. Mais d'autres s'ajoutent qui correspondent au substituant méthoxy.

- Certains pics caractérisent sa position :

- pic à  $840\text{ cm}^{-1}$  correspondant aux vibrations de déformation en dehors du plan des liaisons C-H. Ce pic est caractéristique des substitutions 1-4 dans les composés aromatiques (2 H libres adjacents).
- pics à  $1000, 1030, 1100$  et  $1180\text{ cm}^{-1}$  caractéristiques également d'une disubstitution 1-4.

- D'autres bandes correspondent à sa nature :

- à  $1260\text{ cm}^{-1}$ , pic caractéristique de la liaison =C-O-
- à  $2800\text{ cm}^{-1}$ , pic correspondant au groupement méthoxy lui-même.

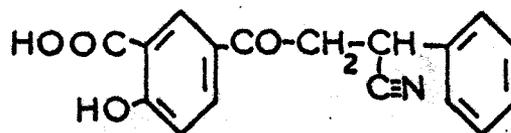


- La trisubstitution 1,2,4 se manifeste par un pic à  $860\text{ cm}^{-1}$  et deux autres vers  $980, 1000\text{ cm}^{-1}$ .

- Le groupement méthylène-dioxy est caractérisé :

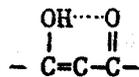
- par un pic dédoublé à  $930\text{ cm}^{-1}$  qui correspond généralement à la liaison C-O dans un composé comportant un pont méthylène-dioxy.
- par le renforcement très net du pic à  $2900\text{ cm}^{-1}$  correspondant au groupement  $-\text{CH}_2-$ .

A ce groupement, correspond également le pic à  $1480\text{ cm}^{-1}$  (vibration de déformation C-H).



On retrouve les pics correspondant à une trisubstitution 1,2,4 du noyau benzénique mais les changements les plus notables sont dûs au noyau salicylique.

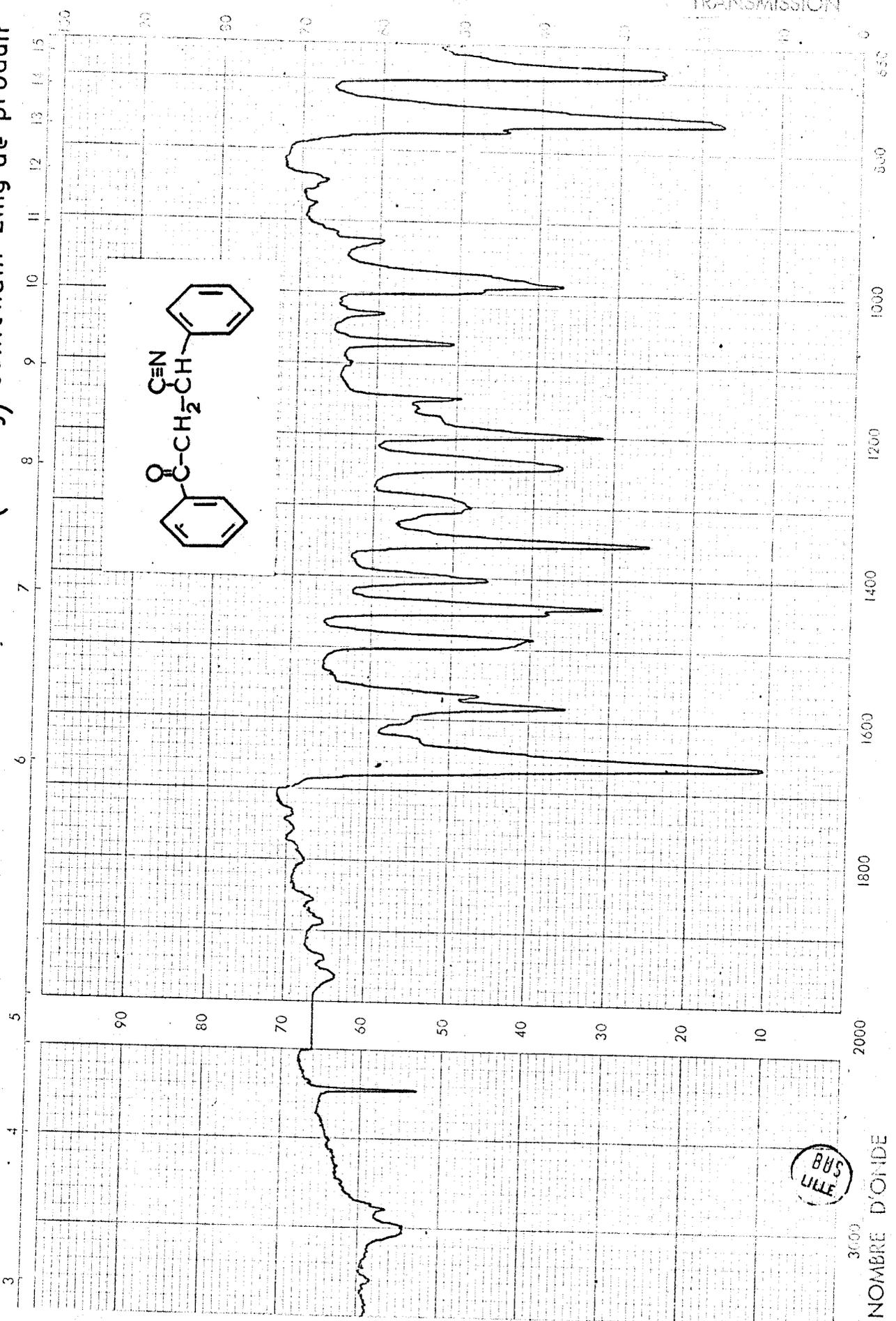
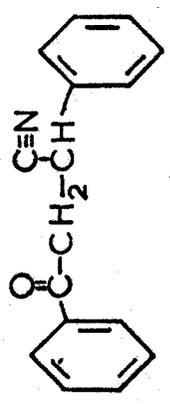
- Très large bande vers  $3000 - 3300\text{ cm}^{-1}$  correspondant habituellement à une liaison H intramoléculaire



- A  $1650\text{ cm}^{-1}$ , pic correspondant au noyau salicylique.
- A  $1200\text{ cm}^{-1}$ , pic correspondant à la fonction phénol libre (vibration de déformation O-H dans le plan).

UNICAM SP 200 (I.R.)

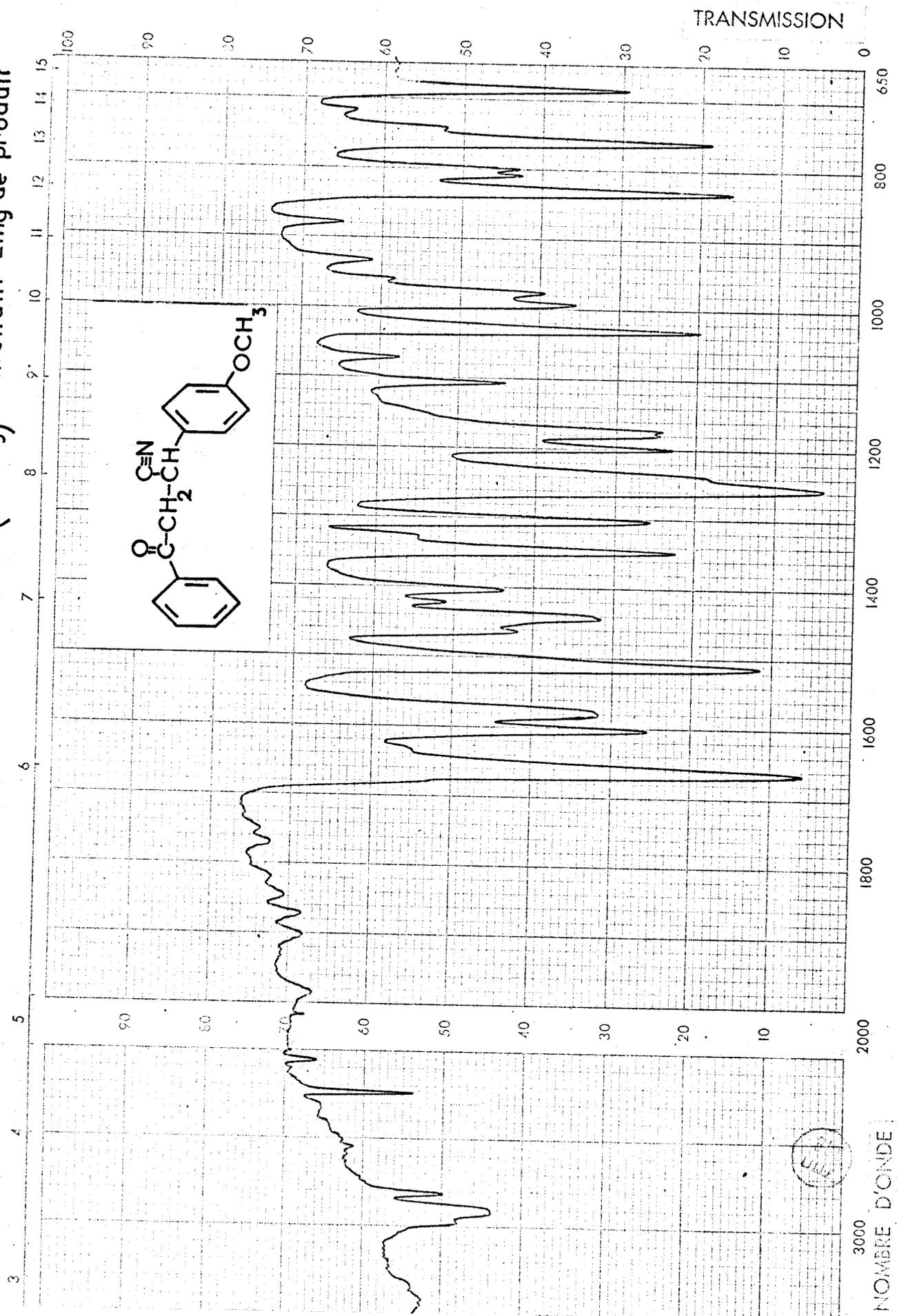
Phase: pastille de KBr (250 mg) contenant 2mg de produit



3600  
NOMBRE D'ONDE

UNICAM SP 200 (I.R.)

Phase: pastille de KBr (250mg) contenant 2mg de produit

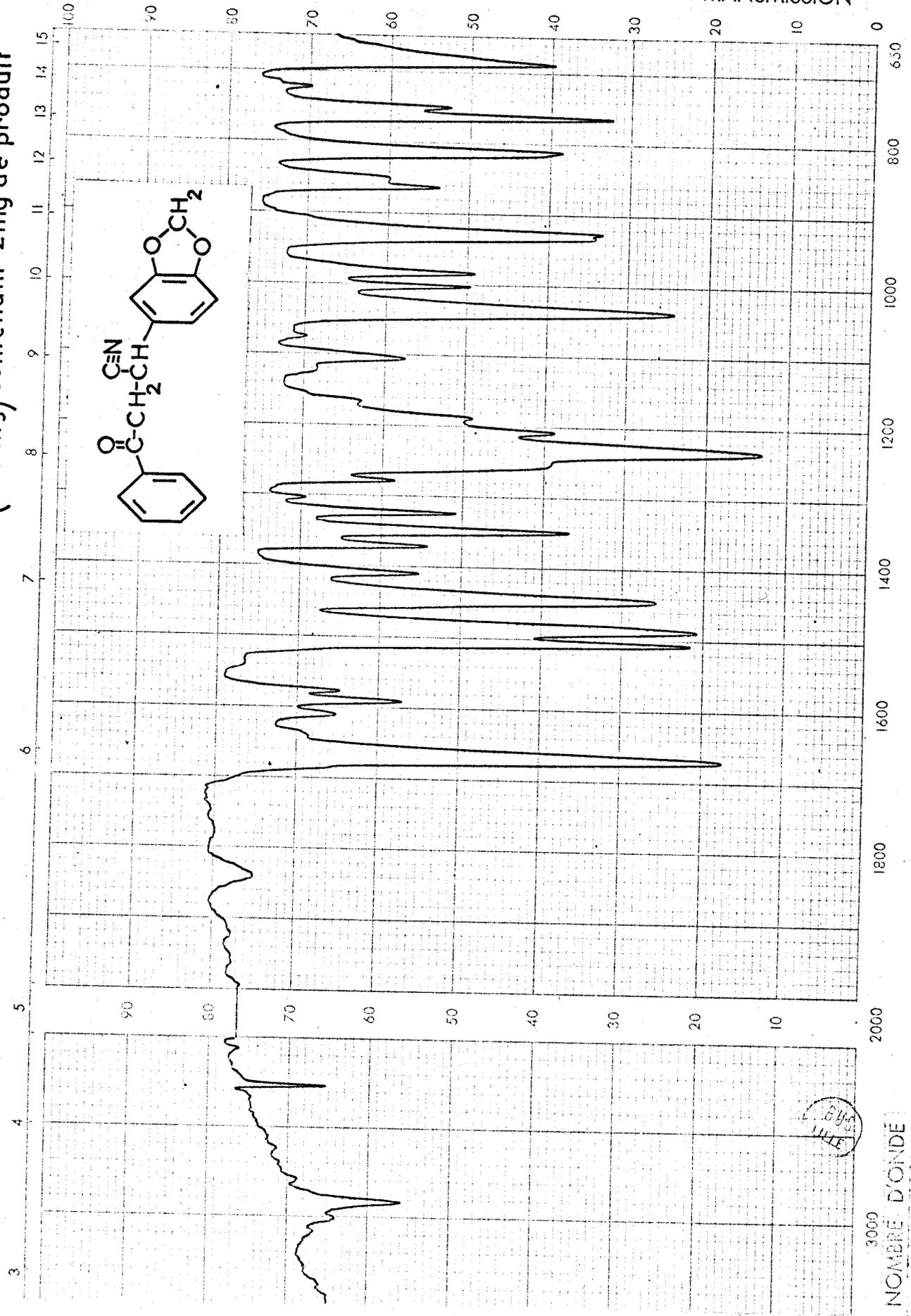


NOMBRE D'ONDE



UNICAM SP 200 (I.R.)

Phase: pastille de KBr (250 mg) contenant 2 mg de produit

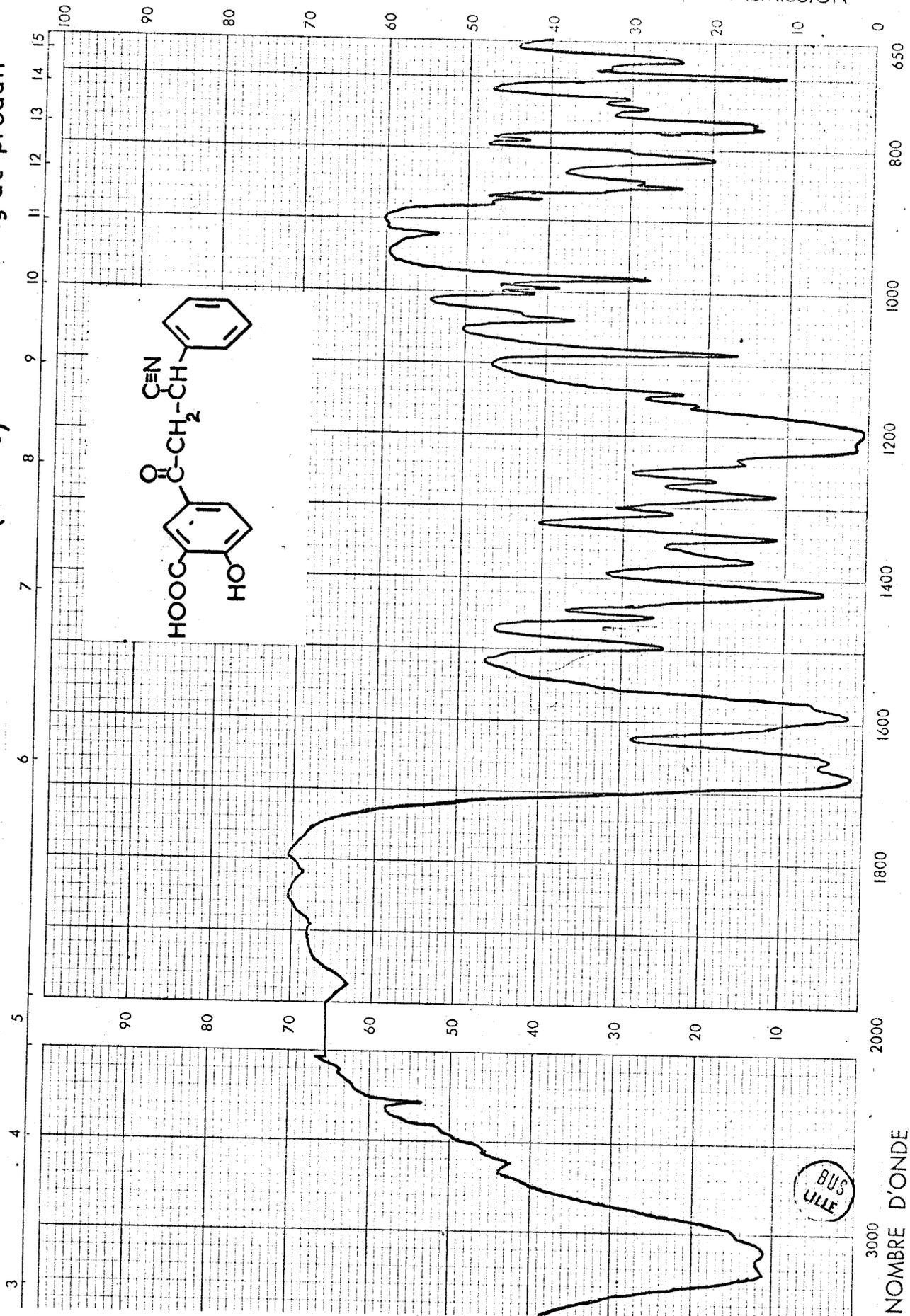


UNICAM  
LILLE

3000  
NOMBRE D'ONDE

UNICAM SP 200 (I.R.)

Phase: pastille de KBr (250 mg) contenant 2 mg de produit

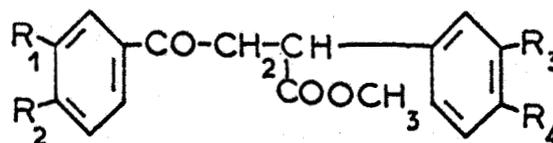


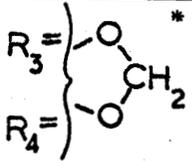
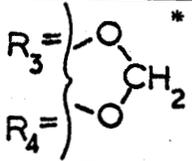
3000  
NOMBRE D'ONDE

BUS ULE



ESTERS



| Composés   | Rt  | F<br>(°C) | Analyse élémentaire<br>C% H% O% |       |            |
|--|-----|-----------|---------------------------------|-------|------------|
| R <sub>1</sub> =H R <sub>3</sub> =H<br>R <sub>2</sub> =H R <sub>4</sub> =H   | 97% | 101       |                                 |       |            |
| R <sub>1</sub> =H R <sub>3</sub> =H<br>R <sub>2</sub> =H R <sub>4</sub> =OCH <sub>3</sub>  | 80% | 107       |                                 |       |            |
| R <sub>1</sub> =H R <sub>3</sub> =H<br>R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> R <sub>4</sub> =H  | 82% | 103       |                                 |       |            |
| R <sub>1</sub> =H R <sub>3</sub> =H<br>R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> R <sub>4</sub> =OCH <sub>3</sub>   | 95% | 96        |                                 |       |            |
| R <sub>1</sub> =OCH <sub>3</sub> R <sub>3</sub> =H *<br>R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> R <sub>4</sub> =H   | 88% | 101       | Calc.                           | 69,51 | 6,10 24,39 |
|  |     |           | Tr.                             | 69,54 | 6,00 24,49 |
| R <sub>1</sub> =H R <sub>3</sub> =  *<br>R <sub>2</sub> =H R <sub>4</sub> =  | 85% | 121       | Calc.                           | 69,23 | 5,13 25,64 |
|  |     |           | Tr.                             | 68,38 | 5,15 25,42 |
| R <sub>1</sub> =COOH R <sub>3</sub> =H *<br>R <sub>2</sub> =OH R <sub>4</sub> =H   | 90% | 152       |                                 |       |            |

(\*) non décrits dans la littérature.



PASSAGE DES ESTERS AUX ACIDES

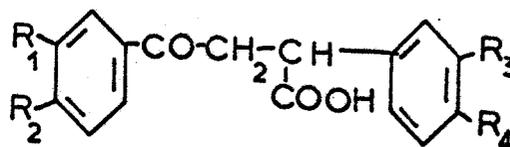
Saponification - Hydrolyse.

On chauffe 0,1 mole de l'ester formé en présence de 100 ml d'éthanol et de 100 ml de soude 2 N, à reflux pendant deux heures. On ajoute, alors, un excès (120 ml) d'acide chlorhydrique 2 N et on laisse douze heures à température du laboratoire.

On filtre et on recristallise dans l'éthanol.

Les différents acides préparés figurent dans le tableau 6.

ACIDES



| Composés   | Rt  | F<br>(°C) | Analyse élémentaire      |              |                |
|--|-----|-----------|--------------------------|--------------|----------------|
|  |     |           | C%                       | H%           | O%             |
| R <sub>1</sub> =H R <sub>3</sub> =H<br>R <sub>2</sub> =H R <sub>4</sub> =H                               | 95% | 153       |                          |              |                |
| R <sub>1</sub> =H R <sub>3</sub> =H<br>R <sub>2</sub> =H R <sub>4</sub> =OCH <sub>3</sub>                | 87% | 160       |                          |              |                |
| R <sub>1</sub> =H R <sub>3</sub> =H<br>R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> R <sub>4</sub> =H                | 93% | 165       |                          |              |                |
| R <sub>1</sub> =H R <sub>3</sub> =H<br>R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> R <sub>4</sub> =OCH <sub>3</sub> | 97% | 170       |                          |              |                |
| R <sub>1</sub> =OCH <sub>3</sub> R <sub>3</sub> =H<br>R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> R <sub>4</sub> =H | 85% | 138       | Calc. 68,79<br>Tr. 68,74 | 5,73<br>5,80 | 25,48<br>25,54 |
| R <sub>1</sub> =H R <sub>3</sub> =<br>R <sub>2</sub> =H R <sub>4</sub> =                                 | 83% | 141       | Calc. 68,46<br>Tr. 68,19 | 4,70<br>4,77 | 26,84<br>26,64 |
| R <sub>1</sub> =COOH R <sub>3</sub> =H<br>R <sub>2</sub> =OH R <sub>4</sub> =H                           | 79% | 120       |                          |              |                |

(\*) non décrits dans la littérature.

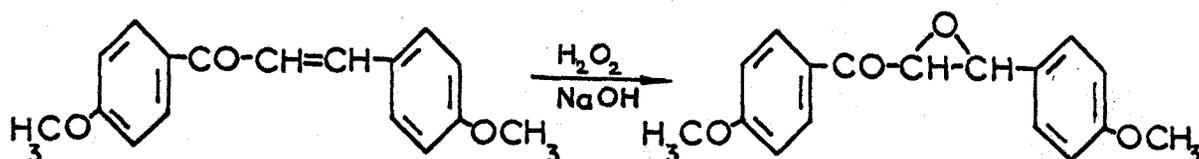
BUS  
LILLE

ACTION DE L'EAU OXYGENEE SUR LA CHALCONE -

REARRANGEMENT DE L'EPOXYDE FORME

PREPARATION DES EPOXYDES

Céto-1 époxy-2,3 bis-p.anisyl-1,3 propane.-



L'oxydation de la double liaison d'une chalcone est très facilement réalisée par action de l'eau oxygénée en milieu alcalin (\*).

Mode opératoire :

A une solution de 20g de p.anisyl p.méthoxy-styryl cétone dans 150 ml d'alcool et 50 ml d'acétone à 40°C, on ajoute 15 ml de soude 4 N et 23 ml d'eau oxygénée à 28 %. La température est maintenue à 40°C pendant quarante minutes. Le mélange est, alors, refroidi et on recueille les cristaux qu'on lave à l'alcool dilué et qu'on recristallise dans l'alcool.

Rendement : 95 %

F = 124°C (avec décomposition).

Nous avons préparé par le même procédé d'autres époxydes.

---

(\*) E. ROHRMANN, R.G. JONES, H.A. SHONLE, J. Amer. Chem. Soc., 66/2, 1856, (1944).

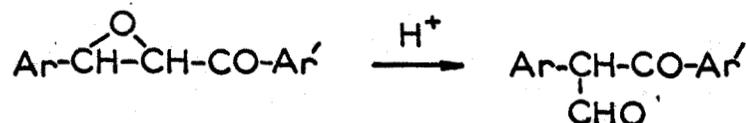
Les conditions de réactions varient très peu suivant les chalcones de départ. En fait, seules les quantités de solvants diffèrent. (Le pipéronylidène p.méthoxy acétophénone étant, en particulier, relativement peu soluble dans l'alcool.

Nous réunissons dans un tableau (tableau 7) quelques détails expérimentaux et les caractéristiques physiques des époxydes formés.

#### REARRANGEMENTS DE L'EPOXYDE

Les cétones  $\alpha$ ,  $\beta$  époxydées se réarrangent différemment suivant qu'elles sont mises au contact de catalyseurs acides ou basiques.

- La transposition de l'époxyde en milieu acide conduit à un aldéhyde  $\beta$  cétonique suivant un mécanisme que nous détaillons plus loin.



- En milieu alcalin, au contraire, il s'agit d'un réarrangement de type benzilique d'une  $\alpha$  dicétone qui se forme intermédiairement.

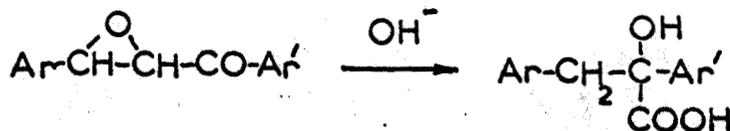
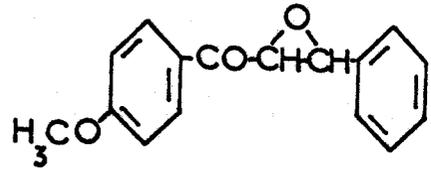
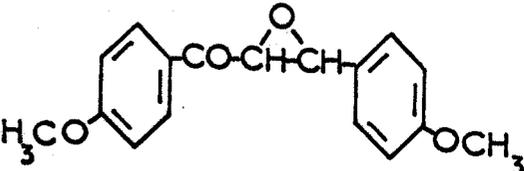
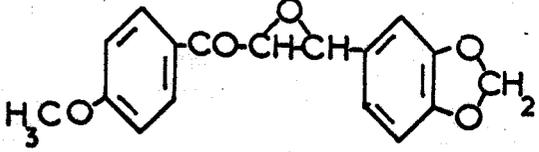


TABLEAU 7

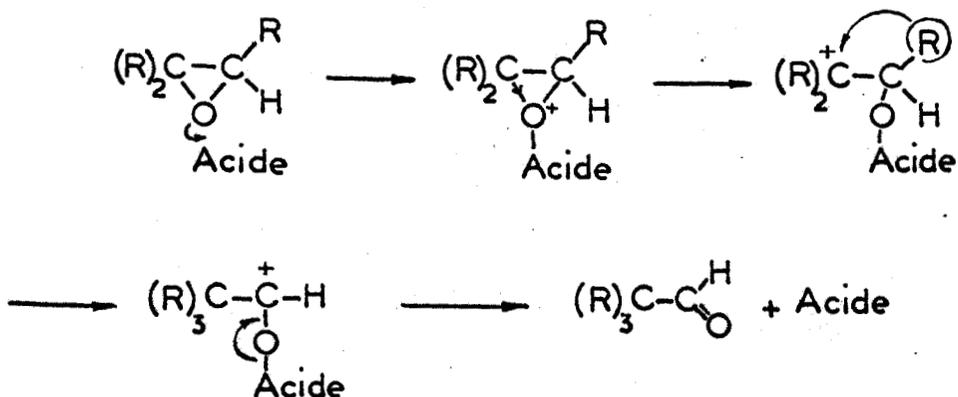
## EPOXYDES

| Composés  | Rt  | F<br>(°C)   | Solvant de<br>recristallisation |
|---|-----|-------------|---------------------------------|
|    | 77% | 75          | Ethanol<br>(cristaux blancs)    |
|  | 95% | 124<br>déc. | Ethanol                         |
|  | 82% | 104         | Ethanol                         |

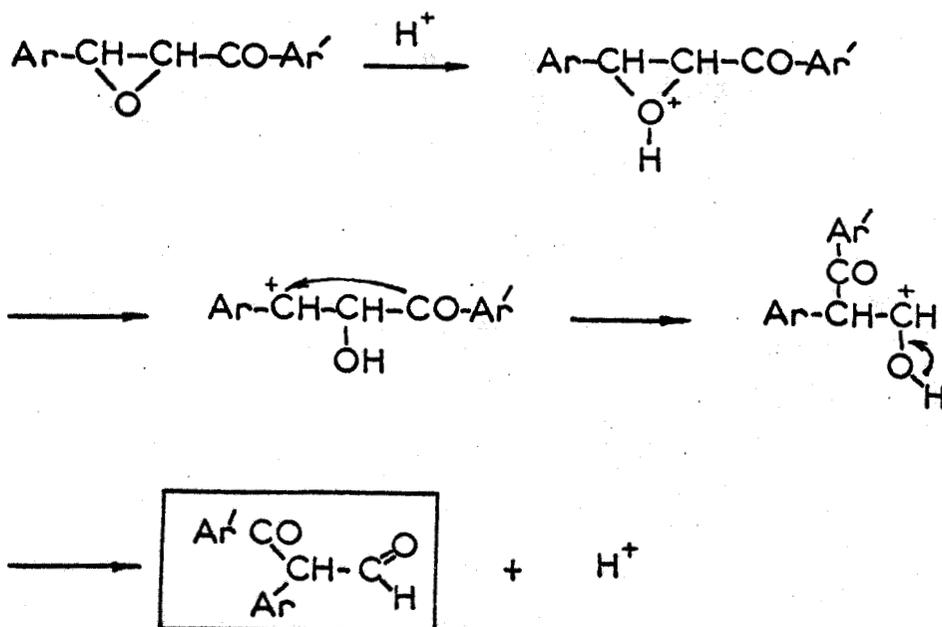
BUS  
1111

a) en milieu acide.-

La transformation des oxydes d'éthylène en dérivés carbonylés sous l'influence d'un catalyseur acide procède classiquement par une transposition de carbonium.



Dans le cas particulier des oxydes d'aryl-1 aroyl-2 éthylène, il s'agit d'une migration du substituant aroylé.

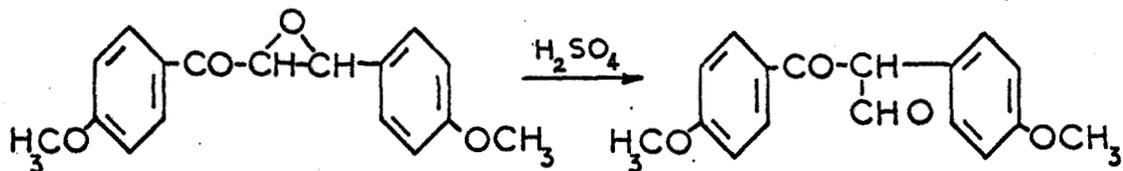


H.O. HOUSE a, d'ailleurs, tenté de donner la preuve de ce mécanisme à l'aide de molécules marquées (\*).

Préparation des aldéhydes  $\beta$  cétoniques.

Nous avons suivi la méthode proposée par Algar et Mc Kenna (\*\*) pour la préparation de ces aldéhydes.

A titre d'exemple, nous reportons ici le mode opératoire concernant la di-(p.anisyl)-1,2 propane dione-1,3.



On ajoute lentement et sous agitation 4g de céto-1 époxy-2,3 bis p.anisyl-1,3 propane bien pulvérisé à un mélange d'acide sulfurique concentré (100 ml) et d'eau (50 ml) refroidi à température du laboratoire.

Le mélange devient rapidement rouge sombre.

L'agitation est maintenue pendant une demi-heure, après quoi la solution est versée sur de la glace pilée. On extrait à l'éther ; la solution étherée est lavée à l'eau et agitée avec 600 ml de soude caustique à 1 %. La solution alcaline, jaune, est séparée puis acidifiée à l'acide acétique donnant un précipité cristallin jaunâtre.

Le produit est filtré, lavé à l'eau, séché. Recristallisation dans l'acétone.

Rendement : 65 %                      F = 135-136°C.

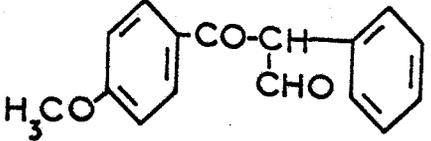
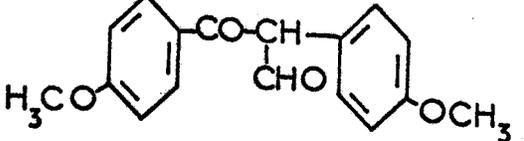
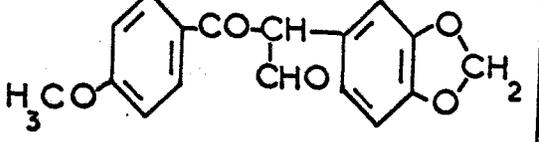
Les aldéhydes préparés par ce procédé figurent avec leurs caractéristiques dans le tableau 8.

(\*) H.O. HOUSE, J. Amer. Chem. Soc., 76, 2298, (1956)

(\*\*) J. ALGAR, J. Mc KENNA, Proc. Royal Irish Acad., 49 B, 225, (1943-1944)

TABLEAU 8

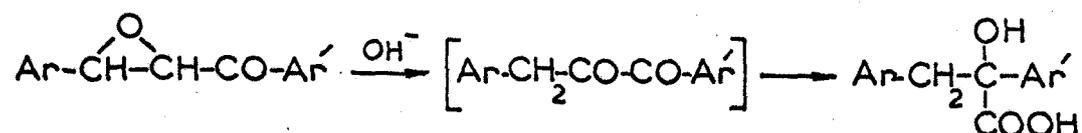
## ALDEHYDES

| Composés   | Rt  | F<br>(°C) | Aspect              |
|--|-----|-----------|---------------------|
|  <p>Chemical structure: 4-methoxybenzaldehyde benzoin. It consists of a benzoin molecule where the phenyl ring is replaced by a 4-methoxyphenyl group. The structure shows a central carbon atom bonded to a benzoyl group (CO-), a hydroxyl group (OH), a hydrogen atom (H), and a 4-methoxyphenyl group (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>).</p>   | 50% | 84        | Aiguilles<br>jaunes |
|  <p>Chemical structure: 4-methoxybenzaldehyde benzoin. It consists of a benzoin molecule where both phenyl rings are replaced by 4-methoxyphenyl groups. The structure shows a central carbon atom bonded to a benzoyl group (CO-), a hydroxyl group (OH), a hydrogen atom (H), and a 4-methoxyphenyl group (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>).</p>   | 65% | 136       | Aiguilles<br>jaunes |
|  <p>Chemical structure: 4-methoxybenzaldehyde benzoin. It consists of a benzoin molecule where the phenyl ring is replaced by a 4-methoxyphenyl group and the hydroxyl group is replaced by a methylene group (-CH<sub>2</sub>-) which is part of a cyclic acetal structure. The structure shows a central carbon atom bonded to a benzoyl group (CO-), a hydrogen atom (H), a 4-methoxyphenyl group (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), and a methylene group (-CH<sub>2</sub>-) which is part of a cyclic acetal structure.</p> | 47% |           | Huile rouge         |



b) en milieu alcalin.-

Au contact prolongé d'un agent alcalin, l'époxyde évolue vers la formation d'une  $\alpha$  dicétone qui se réarrange par une transposition du type "benzilique" en acide  $\alpha$  alcool.

Acide p.anisyl p.méthoxybenzyl glycolique.

Nous avons suivi le mode opératoire décrit par E. ROHRMANN (\*).

Un mélange de 11,5g de céto-1 époxy-2,3 bis p.anisyl-1,3 propane, 50 ml d'alcool à 95° et 13 ml de soude à 30 % est porté à reflux pendant quatre vingt dix minutes.

La solution rouge clair est refroidie, diluée à 500 ml d'eau et filtrée. L'acide précipite du filtrat par acidification.

Rendement : 85 %

F = 174°C (Déc.)

Par cette méthode, nous avons préparé quelques autres acides alcools. (voir tableau 9).

## REMARQUES.-

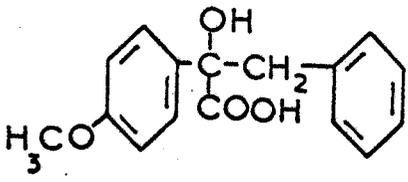
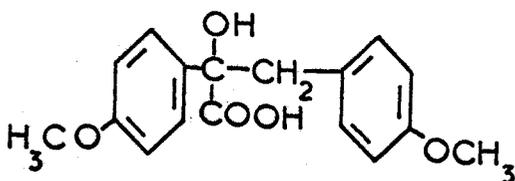
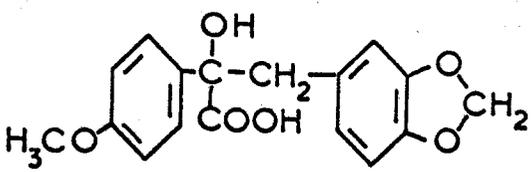
1) L'oxydation des chalcones par l'eau oxygénée en milieu alcalin n'est pas générale. Certains auteurs (\*\*\*) ont montré que la m.nitrophényl p.méthoxy-styryl cétone, par exemple, ne donnait pas d'oxydes. Ces mêmes auteurs ont, d'autre part, prouvé que certains époxydes de chalcones ne subissaient pas de réarrangements, que ce soit en milieu alcalin ou en milieu acide.

(\*) E. ROHRMANN, R.G. JONES, H.A. SHONLE, J. Amer. Chem. Soc., 66, 1856, (1944).

(\*\*\*) W.A. HUTCHINS, D.C. MOTWARI, K.D. MUDBHATKAL, T.S. WHEELER, J. Chem. Soc., 1882, (1938)

TABLEAU 9

## ACIDES · ALCOOLS

| Composés  | Rt  | F<br>(°c)   | Solvant de<br>recristallisation |
|---|-----|-------------|---------------------------------|
|  <p>Chemical structure: A central carbon atom is bonded to a hydroxyl group (OH), a carboxylic acid group (COOH), a methoxy group (H<sub>3</sub>CO), and a phenyl ring. This central carbon is also bonded to a methylene group (-CH<sub>2</sub>-) which is attached to another phenyl ring.</p>                     | 85% | 180<br>déc. | Ethanol                         |
|  <p>Chemical structure: A central carbon atom is bonded to a hydroxyl group (OH), a carboxylic acid group (COOH), a methoxy group (H<sub>3</sub>CO), and a 4-methoxyphenyl ring. This central carbon is also bonded to a methylene group (-CH<sub>2</sub>-) which is attached to another 4-methoxyphenyl ring.</p> | 90% | 174<br>déc. | Ethanol                         |
|  <p>Chemical structure: A central carbon atom is bonded to a hydroxyl group (OH), a carboxylic acid group (COOH), a methoxy group (H<sub>3</sub>CO), and a 4-methoxyphenyl ring. This central carbon is also bonded to a methylene group (-CH<sub>2</sub>-) which is attached to a 1,3-dioxolane ring.</p>         | 82% | 169         | Ethanol                         |

BUS  
LILLE

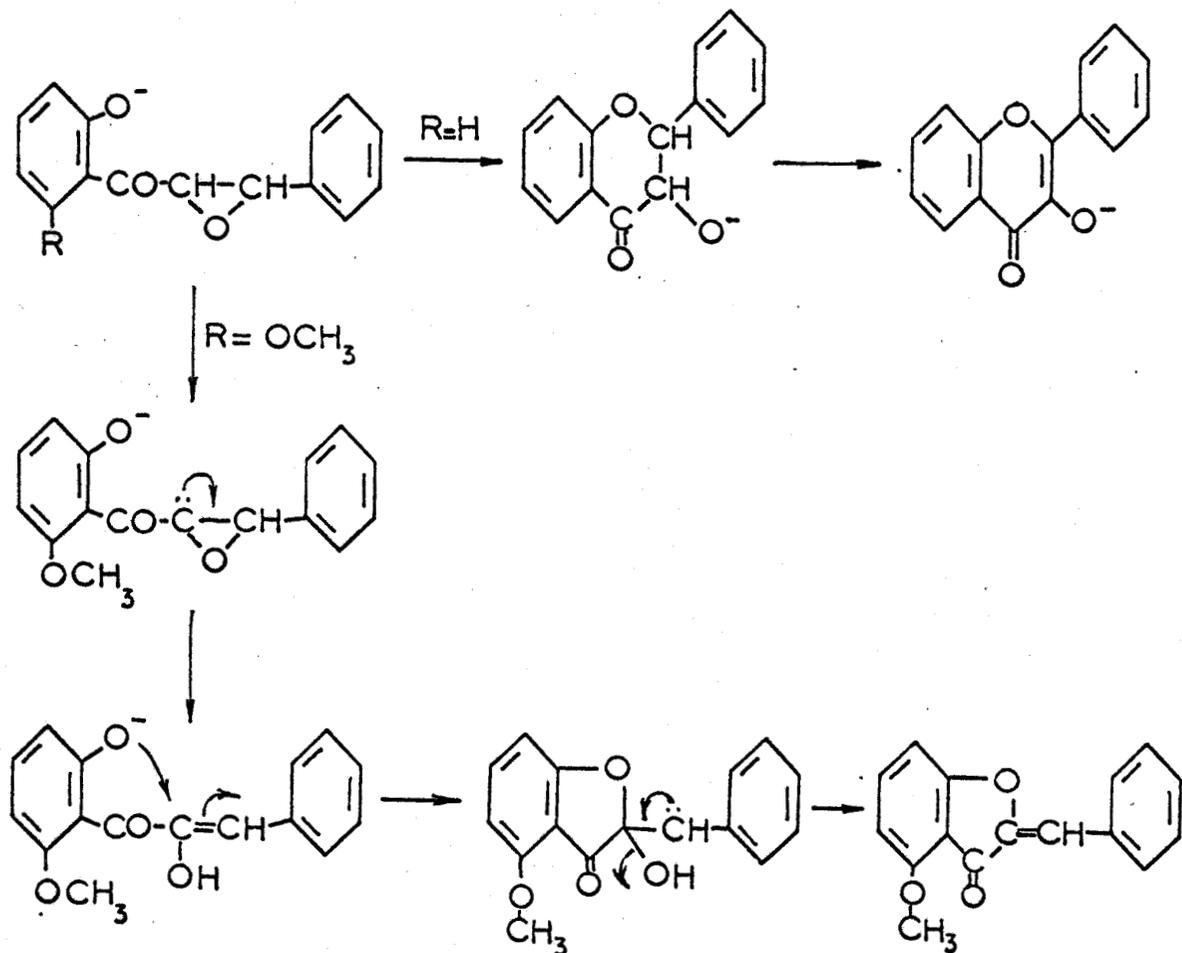
2) Dans le cas particulier des hydroxy-2 chalcones, l'oxydation par l'eau oxygénée en milieu alcalin conduit à une cyclisation en flavonols.

Mais GEISSMAN (\*) a montré qu'il fallait distinguer deux cas :

- si la chalcone n'est pas substituée en position 6', le produit de l'oxydation est un flavonol,

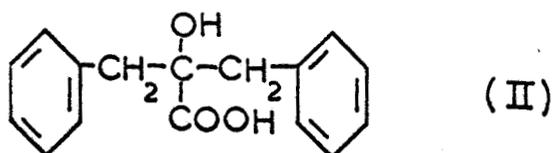
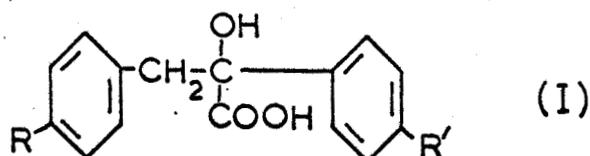
- dans le cas contraire, quand un groupement méthoxy est présent dans la position 6', le produit principal est une benzalcoumaranone.

Cet auteur propose, d'ailleurs, pour expliquer ce phénomène, le mécanisme suivant :



(\*) T.A. GEISSMAN, D.K. FUKUSHIMA, J. Amer. Chem. Soc., 70, 1686, (1948)

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de préparer l'acide dibenzylglycolique (II) dont la structure n'est pas très différente de celle des acides alcools précédemment cités (I).



Le produit de départ est la dibenzylcétone. La cyanhydrine correspondante, préparée par addition d'acide cyanhydrique sur la double liaison de la fonction cétone, est hydrolysée par l'acide sulfurique à 60 %, à chaud.

Nous avons ainsi préparé quelques produits, acides  $\alpha$  alcools, acides  $\gamma$  cétoniques, aldéhydes  $\beta$  cétoniques, pour la plupart déjà décrits dans la littérature qui constituent ici des matières de départ pour la synthèse de composés nouveaux.

L'étude de ces dérivés peut se diviser de la façon suivante :

- Préparation d'esters d'amino-alcools.
- Cyclisations dues aux positions relatives des fonctions acides et cétones des acides  $\gamma$  cétoniques.
- Réactions particulières des aldéhydes  $\beta$  cétoniques.

PREPARATION D'ESTERS

D'AMINO - ALCOOLS

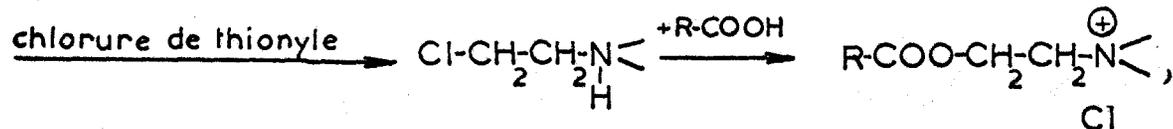
Nous avons signalé, dans l'introduction, quelle considérations pharmacologiques nous avaient poussé à préparer des esters : de nombreux produits médicamenteux, aux propriétés antispasmodiques bien connues, sont, en effet, des esters d'amino-alcools et d'acides particuliers comportant, le plus souvent, un ou plusieurs noyaux benzéniques.

Nous rappelons brièvement la préparation des différents amino-alcools et celle des amines chlorées avant de décrire le procédé général d'obtention des amino-esters.

Ceux-ci figurent, dans le tableau 11, avec leurs principales caractéristiques physiques.

## MODE D'ESTERIFICATION

On traite une amine chlorée du type  $\text{Cl}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}<$  par les acides en présence d'alcool isopropylique anhydre (\*). La suite des réactions correspond au schéma suivant :

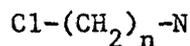


Cette préparation nécessite donc l'obtention des amines halogénées que nous indiquons ci-après.

---

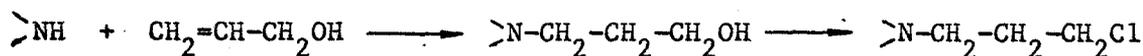
(\*) A. LESPAGNOL, D. BAR, Ch. LESPAGNOL : Quelques aspects de la Chimie des Médicaments, p. 151, Masson Ed. Paris (1966)

## PREPARATION DES AMINO - ALCOOLS ET DES AMINES CHLOREES



Les amines chlorées dont la formule est telle que  $n = 2$  s'obtiennent en traitant par le chlorure de thionyle les amino-alcools résultant soit de l'action de la monochlorhydrine du glycol, soit de l'action de l'oxyde d'éthylène, respectivement sur la diéthylamine, la pipéridine (\*), la pyrrolidine, la morpholine (\*\*).

Les amines chlorées dont la formule est telle que  $n = 3$  se préparent en traitant par le chlorure de thionyle les amino-alcools obtenus suivant une méthode décrite par O. HROMATKA (\*\*\*) et qui consiste à fixer une amine secondaire sur la double liaison de l'alcool allylique.



En ce qui concerne le chlorhydrate de diéthylamino-chloréthane et le chlorhydrate de diéthylamino-chloropropane, il est évident que nous n'avons pas dû préparer les amino-alcools correspondants.

Nous donnons le détail de la préparation du chlorhydrate de pipéridino-chloréthane, d'une part (les autres amines chlorées pour lesquelles  $n = 2$  se préparent de la même façon) et du chlorhydrate de pipéridino-chloropropane, d'autre part (amines chlorées pour lesquelles  $n = 3$ ).

(\*) A. LADENBURG, Ber., 14, 1877, (1881)

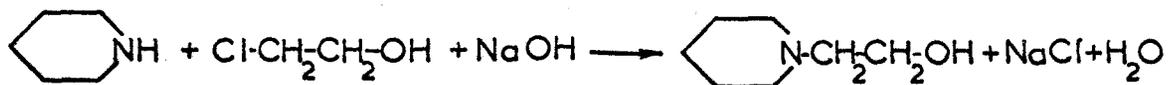
(\*\*) HANNART, INGOLD, J. Chem. Soc., (1927), 1013

(\*\*\*) O. HROMATKA, Ber., 75 B, 131-138, (1942)

Chlorhydrate de pipéridino-chloro-éthane.-

- Pipéridino-éthanol.

On peut condenser la pipéridine avec l'oxyde d'éthylène (\*) ou faire agir la chlorhydrine du glycol sur cette amine (\*\*). On opère en milieu sodique pour neutraliser l'acide chlorhydrique formé.



Dans une fiole conique munie d'un agitateur magnétique, on introduit une solution de 85 g (1 mole) de pipéridine dans 300 ml d'alcool absolu et 40g (1 mole) de soude en pastilles.

Par le réfrigérant, on ajoute 80,5g (1 mole) de chlorhydrine du glycol. La réaction est exothermique et un précipité de chlorure de sodium apparaît. On chauffe deux heures à reflux. Après avoir essoré le précipité, on évapore l'alcool puis on distille sous vide.

Le pipéridino-éthanol passe entre 95 et 98°C sous 13 mm Hg.

Rendement : 70 %.

- Chlorhydrate de pipéridino-chloréthane.

Dans une fiole conique munie d'un agitateur magnétique, on introduit une solution de 130g de chlorure de thionyle (1,1 mole) dans 300 ml de toluène. On refroidit dans un bain de glace et on ajoute, goutte à goutte, une solution de 1 mole de pipéridino-éthanol dans 150 ml de toluène. La réaction est vive et exothermique.

(\*) KRASSUSKI, KOSSENKO, J. Prakt. Chem., 115, 2, 326, (1927)

(\*\*) LADENBURG, Ber., 14, 1877, (1881)

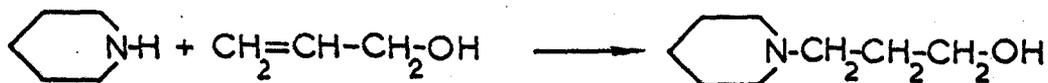


Après une heure d'agitation à température ordinaire et une heure en chauffant à reflux, on évapore l'excès de chlorure de thionyle et le toluène. Le produit brut est essoré, lavé à l'acétone et recristallisé dans l'alcool absolu.

Rendement : 85 %

F = 210-211°C.

Chlorhydrate de pipéridino-chloro-propane.-

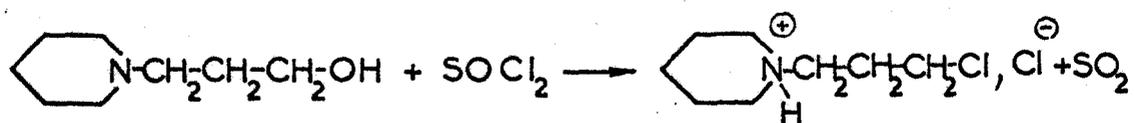


On chauffe à 110°C pendant quatre vingts heures le mélange de pipéridine (1 mole) et d'une solution d'allylate de sodium (23g de sodium dans 174g d'alcool allylique).

L'excès d'alcool allylique est, ensuite, enlevé par extraction par l'éther en milieu acide (80 ml d'eau, 300 ml d'acide chlorhydrique concentré). La solution aqueuse est additionnée de 560g de potasse à 40 %. On procède à plusieurs extractions étherées puis chloroformiques ; on sèche sur sulfate de sodium et on évapore. On distille le résidu huileux (\*) (\*\*).

(\*) L.P. KYRIDES et coll., J. Amer. Chem. Soc., 72, 745, (1950)

(\*\*) J. DEPREY, Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie, Lille 1962.



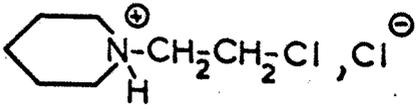
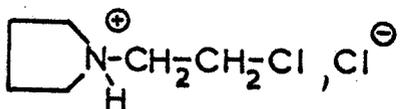
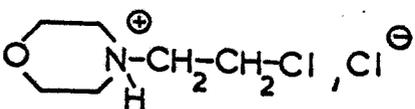
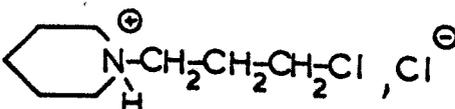
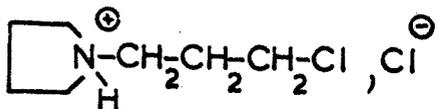
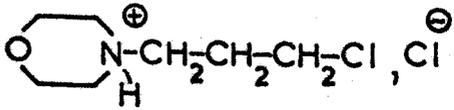
Pour passer à l'amine chlorée, on ajoute, goutte à goutte, une solution toluénique de chlorure de thionyle à l'amino-alcool dissous dans le toluène, la température étant maintenue à 10°C. On chauffe ensuite à reflux, on évapore le solvant et l'excès de chlorure de thionyle. Le chlorhydrate attendu se prend en masse.

Rendement : 70 %

F = 217-218°C.

Les autres amines chlorées, préparées par les mêmes procédés, figurent dans le tableau 10.

AMINES CHLORÉES  
(chlorhydrates)

|   | <u>F(°C)</u> | <u>Rt</u> |
|---|--------------|-----------|
| $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}^{\oplus} \text{H} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{Cl}, \text{Cl}^{\ominus}$                        | 211          | 83%.      |
|    | 234          | 85%.      |
|    | 171          | 55%.      |
|   | 186          | 80%.      |
| $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}^{\oplus} \text{H} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{Cl}, \text{Cl}^{\ominus}$ | 82           | 89%.      |
|    | 217          | 70%.      |
|    | 139          | 52%.      |
|    | 170          | 72%.      |

BMS  
LUL

## CONDENSATION AVEC LES ACIDES

Pour la suite des opérations, il est commode de transformer les chlorhydrates précédents en l'amine chlorée (base) correspondante. A cet effet, on prépare une solution aqueuse saturée de chlorhydrate et on y ajoute, peu à peu, en refroidissant, une solution de soude en pastilles dans l'eau (proportions équimoléculaires). La base libérée est séparée par décantation, séchée sur sulfate de sodium et filtrée.

Les amines chlorées ont été condensées avec l'acide dibenzylglycolique et l'acide  $\alpha$ -phényl  $\beta$ -benzoyl propionique par la méthode suivante.

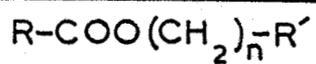
On chauffe à reflux 1/30 mole d'acide et 1/30 mole d'amine chlorée, en solution dans l'alcool isopropylique anhydre pendant quinze à quarante-huit heures.

On évapore, ensuite, la majeure partie du solvant et l'huile résiduelle est triturée dans l'éther anhydre jusqu'à cristallisation. On obtient ainsi les chlorhydrates.

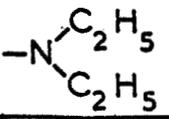
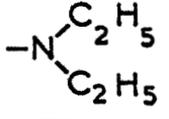
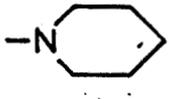
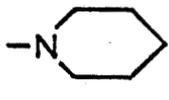
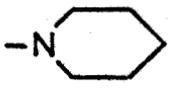
Nous avons préparé quelques iodométhylates par le mode opératoire qui suit.

Le chlorhydrate est dissous dans l'eau et traité par une solution de carbonate de sodium. La base est extraite par l'éther. Après dessiccation sur sulfate de sodium anhydre, le solvant est évaporé. On ajoute, alors, 50 ml d'acétone anhydre et un excès (10 ml) d'iodure de méthyle. Le mélange s'échauffe légèrement. On chauffe alors à reflux pendant deux heures. Quand la réaction est terminée, on ajoute de l'éther anhydre. Le produit huileux qui se sépare cristallise après trituration.

Ces nouveaux amino-esters, qu'ils soient à l'état de chlorhydrates ou qu'ils soient sous la forme d'iodométhylates, figurent avec leurs caractéristiques physiques dans le tableau II.

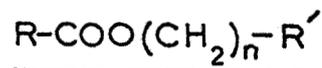


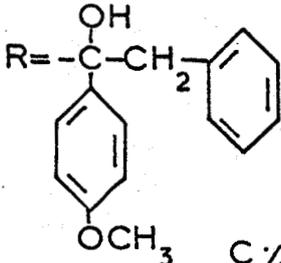
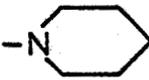
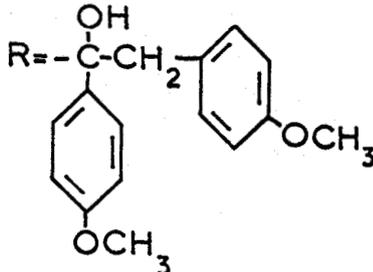
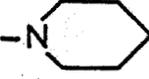
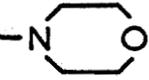
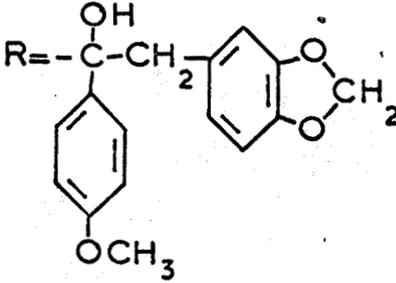
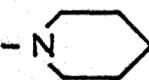
## d'ACIDES CETONIQUES

| R'  | n | Sels               | Rt  | F<br>°c | Analyse élémentaire  |
|---|---|--------------------|-----|---------|--|
| $R = \begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{---CO---} \\   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \qquad \qquad \qquad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ |   |                    |     |         |  |
| C% H% N% O% Cl% I%  |   |                    |     |         |  |
|    | 2 | Chl. <sup>te</sup> | 65% | 117 b   | Calc. 67,78 7,19 3,60 12,32 9,11<br>Tr. 67,69 7,34 3,62 12,43 9,28 |
|    | 2 | Iod. <sup>te</sup> | 92% | 105 a   | Calc. 55,76 6,06 2,83 9,70 25,65<br>Tr. 55,88 6,03 2,87 9,78 25,40 |
|    | 2 | Chl. <sup>te</sup> | 64% | 163 b   | Calc. 68,74 6,97 3,49 11,95 8,84<br>Tr. 68,35 6,99 3,56 12,14 8,64 |
|    | 2 | Iod. <sup>te</sup> | 90% | 123 a   | Calc. 56,80 5,92 2,76 9,47 25,05<br>Tr. 56,95 5,94 2,54 9,50 24,96 |
|    | 3 | Chl. <sup>te</sup> | 72% | 102 c   | Calc. 69,31 7,22 3,37 11,55 8,54<br>Tr. 68,54 7,38 3,33 11,86 8,28 |

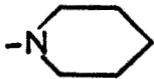
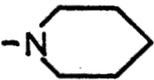
BUS  
LILLE

## d'ACIDES ALCOOLS

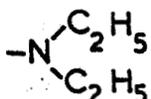
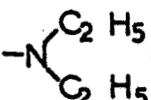
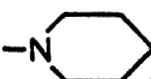
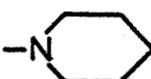
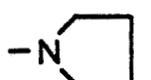
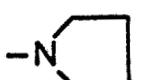
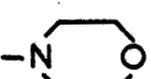
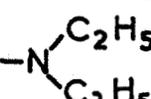
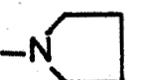


| R'   | n | Sels              | Rt  | F     | Analyse  |
|--|---|-------------------|-----|-------|--|
|     |   |                   |     |       |  |
|  |   |                   |     |       | C% H% N% O% Cl% I%   |
|     | 2 | Chl <sup>te</sup> | 82% | 163 a | C. 65,78 7,20 3,34 15,24 8,44<br>T. 65,56 7,18 3,33 15,26 8,45 |
|   |   |                   |     |       |  |
|   | 2 | Chl <sup>te</sup> | 75% | 159 a | C. 63,92 7,38 3,10 17,74 7,86<br>T. 64,12 7,34 3,14 17,76 7,86 |
|   | 3 | Chl <sup>te</sup> | 72% | 153 a | C. 61,73 7,12 3,00 20,56 7,59<br>T. 60,32 6,96 2,95 20,54 7,53 |
|  |   |                   |     |       |  |
|   | 2 | Chl <sup>te</sup> | 84% | 200 a | C. 62,12 6,52 3,02 20,69 7,64<br>T. 61,93 6,66 3,28 20,46 7,54 |

BUS  
LILLE

| R'  | n | Sels              | Rt   | F     | Analyse   |
|---|---|-------------------|------|-------|---|
|   |   |                   |      |       | $R = -\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$           |
|   |   |                   |      |       | C% H% N% O% Cl% I%  |
|    | 2 | Chl <sup>te</sup> | 74 % | 160 α | C. 65,79 7,15 3,34 15,26 8,46<br>T. 66,80 7,21 3,32 14,98 8,29  |
|   |   |                   |      |       | $R = -\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$       |
|   |   |                   |      |       | C% H% N% O% Cl% I%  |
|  | 2 | Chl <sup>te</sup> | 81 % | 171 α | C. 65,01 6,93 3,03 17,34 7,69<br>T. 65,21 6,94 3,27 17,51 7,71  |
|   |   |                   |      |       | $R = -\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_2)\text{O})\text{CH}_2\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$ |
|   |   |                   |      |       | C% H% N% O% Cl% I%  |
|  | 2 | Chl <sup>te</sup> | 76 % | 140 α | C. 64,64 6,33 3,14 17,94 7,95<br>T. 64,02 6,36 3,07 18,00 8,12  |

BUS  
LILLE

| R'   | n | Sels              | Rt  | F     | Analyse                           |       |      |      |       |      |       |
|--|---|-------------------|-----|-------|-----------------------------------|-------|------|------|-------|------|-------|
| $R = \begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ -\text{C}-\text{CH}_2- \\   \\ \text{CH}_2- \end{array} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ |   |                   |     |       | C%    H%    N%    O%    Cl%    I% |       |      |      |       |      |       |
|   | 2 | Chl <sup>te</sup> | 61% | 162 a | C.                                | 67,43 | 7,66 | 3,58 | 12,26 | 9,06 |       |
|  |   |                   |     |       | T.                                | 67,12 | 7,76 | 3,72 | 12,00 | 9,21 |       |
|   | 2 | Iod <sup>te</sup> | 80% | 137 a | C.                                | 55,53 | 6,44 | 2,82 | 9,66  |      | 25,55 |
|  |   |                   |     |       | T.                                | 55,70 | 6,57 | 2,92 | 9,73  |      | 25,21 |
|   | 2 | Chl <sup>te</sup> | 90% | 176 b | C.                                | 68,40 | 7,43 | 3,47 | 11,90 | 8,80 |       |
|  |   |                   |     |       | T.                                | 67,14 | 7,46 | 3,61 | 11,51 | 9,04 |       |
|    | 2 | Iod <sup>te</sup> | 95% | 167 a | C.                                | 56,58 | 6,29 | 2,75 | 9,43  |      | 24,95 |
|  |   |                   |     |       | T.                                | 56,65 | 6,40 | 2,50 | 9,60  |      | 24,66 |
|   | 2 | Chl <sup>te</sup> | 85% | 198 a | C.                                | 67,78 | 7,19 | 3,60 | 12,32 | 9,11 |       |
|  |   |                   |     |       | T.                                | 67,54 | 7,35 | 3,80 | 12,21 | 9,30 |       |
|   | 2 | Iod <sup>te</sup> | 86% | 154 a | C.                                | 55,76 | 6,06 | 2,83 | 9,70  |      | 25,65 |
|  |   |                   |     |       | T.                                | 56,25 | 6,19 | 2,62 | 9,74  |      | 24,82 |
|   | 2 | Chl <sup>te</sup> | 82% | 151 a | C.                                | 65,10 | 6,90 | 3,46 | 15,78 | 8,76 |       |
|  |   |                   |     |       | T.                                | 64,78 | 7,19 | 3,52 | 15,60 | 8,76 |       |
|   | 3 | Chl <sup>te</sup> | 69% | 98 a  | C.                                | 68,06 | 7,89 | 3,45 | 11,84 | 8,76 |       |
|  |   |                   |     |       | T.                                | 67,94 | 8,02 | 3,55 | 12,03 | 8,83 |       |
|   | 3 | Chl <sup>te</sup> | 73% | 160 b | C.                                | 68,98 | 7,66 | 3,35 | 11,50 | 8,50 |       |
|  |   |                   |     |       | T.                                | 69,04 | 7,97 | 3,30 | 11,35 | 8,45 |       |
|   | 3 | Chl <sup>te</sup> | 65% | 147 c | C.                                | 68,40 | 7,43 | 3,47 | 11,90 | 8,80 |       |
|  |   |                   |     |       | T.                                | 68,64 | 7,47 | 3,48 | 11,85 | 8,77 |       |

Solvants de recristallisation

- a: Ethanol
- b: Acétone
- c: Benzène

BUS  
MILE

Ces estérifications constituent la première partie de notre travail.

Certains dérivés ont fait l'objet de communications (\*) (\*\*) car leur étude pharmacodynamique a montré qu'ils possédaient une activité spasmolytique musculotrope deux à vingt fois plus importante que celle du chlorhydrate de papavérine utilisé comme témoin.

-:-:-:-

---

(\*) A. LESPAGNOL, J.P. HENICHART, J.C. CAZIN, Soc. Pharm. Lille, 1968, n°1  
(\*\*) A. LESPAGNOL, J.P. HENICHART, J.C. CAZIN, Soc. Pharm. Lille, 1968, n°2

CYCLISATIONS

des

ACIDES  $\gamma$  CÉTONIQUES

CYCLISATIONS

des

ACIDES  $\gamma$  CETONIQUES





Et, en effet, quand nous avons traité nos acides céto-4 diaryl-2,4 butanoïques par l'anhydride acétique, nous avons abouti à un mélange de lactones isomères.

Ce produit brut est dissous dans l'alcool bouillant. Par refroidissement, des aiguilles incolores cristallisent qui, recristallisées dans l'alcool, donnent un produit fondant vers 300°C.

Le filtrat, additionné d'eau, donne un solide plus abondant qui, filtré et séché, fond vers 100°C.

On peut donc supposer, comme on l'a dit plus haut, que ce dernier produit (A), obtenu avec le meilleur rendement, a la structure (I) ; le produit le moins abondant (B) aurait, alors, la structure (II).

Nous avons essayé de confirmer cette hypothèse par une étude spectrophotométrique.

#### Mode opératoire.-

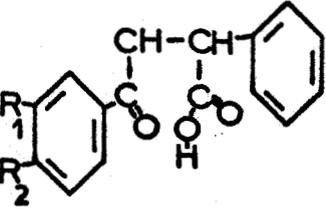
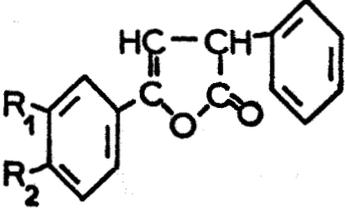
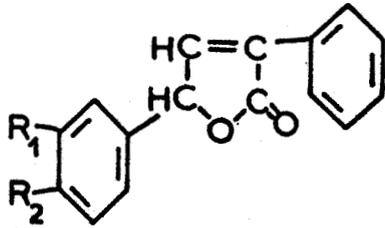
On porte à reflux pendant trois heures un mélange de 12,7g (1/20 mole) d'acide  $\alpha$ -phényl  $\beta$ -benzoyl propionique et de 25 ml d'anhydride acétique. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans l'eau glacée, puis abandonné à température du laboratoire pendant une heure. Le produit brut est filtré puis dissous dans l'éthanol bouillant.

La lactone (B) est insoluble. Par concentration du filtrat, on isole la lactone (A).

Cette réaction a été appliquée à deux autres acides cétoniques.

La préparation de telles lactones insaturées nous a semblé intéressante du point de vue pharmaceutique : la présence d'un noyau salicylique à côté d'un ensemble lactonique permettait d'espérer des propriétés antibiotiques. Nous reportons quelques résultats relatifs à une étude pharmacodynamique dans ce domaine, dans la conclusion.

TABLEAU 12

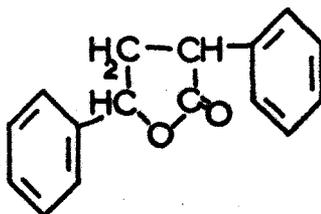
| PRODUITS DE DEPART  | LACTONES INSATUREES  |      |  |  |              |  |
|---|--|------|--|--|--------------|--|
|  |  <p style="text-align: center;">A (I)</p> |      |  |  <p style="text-align: center;">B (II)</p> |              |  |
| $R_1 = H$<br>$R_2 = H$  | Rt   | F    | Analyse  | Rt   | F            | Analyse  |
|   | 45%  | 108° |  | 15%  | 283°         |  |
| $R_1 = OCH_3$<br>$R_2 = OCH_3$  | 53%  | 75°  | Calc. Tr.<br>C%: 72,96 72,81<br>H%: 5,44 5,24<br>O%: 21,60 21,46 | 12%  | 245°<br>déc. | Calc. Tr.<br>C%: 72,96 72,93<br>H%: 5,44 5,21<br>O%: 21,60 21,61 |
| $R_2 = OH$ *<br>$R_1 = COOH$  |  |      |  | 22%  | 310°         | Calc. Tr.<br>C%: 68,91 68,78<br>H%: 4,08 4,16<br>O%: 27,00 27,06 |

(\*) Nous n'avons isolé qu'un seul produit auquel nous attribuons la forme (II) en raison de son point de fusion. La recristallisation s'effectue dans le méthanol.

BUS  
LILLE

DIPHENYLBUTYROLACTONE

Nous avons préparé la diphényl-2,4 butyrolactone (III) afin de pouvoir comparer son spectre I.R. à celui de chacune des lactones insaturées correspondant aux structures (I) et (II) ( $R_1 = R_2 = H$ ).



La préparation de ce composé n'offre pas de difficultés particulières. Nous avons suivi le mode opératoire décrit par BERGMANN, ESCHINAZI et SCHAPIRO (\*) et qui repose sur le principe de la réaction de Merwein, Verley, Pondorf.

Une solution de 5,4g (1/50 mole) d' $\alpha$ -phényl  $\beta$ -benzoyl propionate de méthyle et de 3g d'isopropylate d'aluminium dans l'isopropanol (10 ml) est chauffée à ébullition pendant deux heures. Après distillation de l'acétone formée et du solvant, on ajoute de la soude (5g) et de l'isopropanol (10 ml) et le mélange est chauffé à reflux pendant deux heures. Après distillation du solvant, le résidu est transformé en une pâte épaisse par addition de 5 ml d'eau. La pâte est, alors, versée lentement dans l'acide sulfurique concentré, le tout étant bien agité et la température maintenue à 0°C.

La masse brune est transvasée dans un récipient muni d'un réfrigérant à reflux et on ajoute du tétrachlorure de carbone (10 ml), puis une petite quantité d'eau. Le mélange s'échauffe et le solvant bouillant extrait immédiatement la lactone formée de la couche aqueuse.

La lactone cristallise par trituration de la solution chloroformique avec le méthanol.

---

(\*) F. BERGMANN, H.E. ESCHINAZI, D. SCHAPIRO, J. Amer. Chem. Soc., 64, 557, (1942)

Recristallisation dans l'isopropanol.

F = 110°C.

Spectre infra-rouge.

### ETUDE SPECTROSCOPIQUE DES LACTONES

Nous avons assez arbitrairement attribué à la lactone (A) insaturée, soluble dans l'alcool, la structure (I).

Par une étude spectroscopique, nous avons tenté de confirmer cette hypothèse.

En fait, les spectres infra-rouges des deux isomères diffèrent assez peu. Nous n'avons pas noté les différences signalées par L.J. BELLAMY (\*) pour l'absorption due à la fonction C=O des  $\gamma$  lactones selon leurs structures :

|  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| $\gamma$ -lactones saturées                      | : 1780 - 1760 $\text{cm}^{-1}$    |
| $\gamma$ -lactones $\alpha$ - $\beta$ insaturées | : 1760 - 1740 $\text{cm}^{-1}$    |
| $\gamma$ -lactones $\beta$ - $\gamma$ insaturées | : près de 1800 $\text{cm}^{-1}$ . |

Dans nos composés, le "pic lactone" est situé, dans les trois cas, vers 1740-1750  $\text{cm}^{-1}$ , cependant la précision de l'appareil "UNICAM" utilisé ne nous permet pas une très fine appréciation.

Nous avons noté sur les spectres des deux lactones insaturées isolées, les caractéristiques communes suivantes :

- A 3050  $\text{cm}^{-1}$  : le pic caractéristique des vibrations de valence des liaisons =C-H des noyaux benzéniques et de la double liaison éthylénique.
- A 1440  $\text{cm}^{-1}$  et 1490  $\text{cm}^{-1}$  : les pics correspondant aux vibrations de valence des liaisons C=C dans les noyaux benzéniques.
- A 900  $\text{cm}^{-1}$ , 960  $\text{cm}^{-1}$ , 1300  $\text{cm}^{-1}$  et 3100  $\text{cm}^{-1}$  : ceux des doubles liaisons >C=CH- .

---

(\*) J.L. BELLAMY - The infra-red spectra of complex molecules - Methuen London (1956).

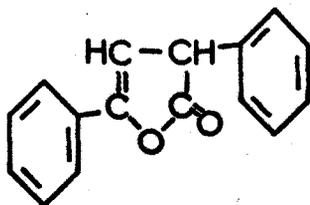
- A  $690\text{ cm}^{-1}$ ,  $740\text{ cm}^{-1}$  et  $1050\text{ cm}^{-1}$  : les pics caractéristiques de noyaux benzéniques monosubstitués.
- A  $1740\text{ cm}^{-1}$  : celui du  $>\text{C}=\text{O}$  lactonique.

Il apparaît entre les spectres des deux dérivés une différence qui nous semble significative : un seul spectre présente un pic à  $1275\text{ cm}^{-1}$  signalé par SZYMANSKI comme caractéristique du groupement  $=\text{C}-\text{O}$  qui existe sur la lactone de formule (I) et non sur l'autre.

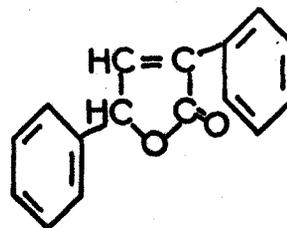
Cette formule serait donc bien attribuable au composé (A), soluble dans l'alcool et de bas point de fusion.

Une autre différence, moins nette toutefois, apparaît près de  $1610\text{ cm}^{-1}$  où le composé (B) présente un pic d'intensité moyenne qui pourrait correspondre à l'ensemble conjugué  $>\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$  qu'on remarque sur la formule (II).

Ces faits paraissent en faveur de l'hypothèse de structure que nous avons avancée : la formule (I) correspondant au produit (A), la formule (II) au produit (B).



A (I)



B (II)

Pour les autres lactones, dont les noyaux benzéniques sont substitués, nous notons les pics supplémentaires correspondant précisément aux substituants, à savoir :

- Quand  $R_1 = R_2 = -\text{OCH}_3$   
A  $825\text{ cm}^{-1}$  et  $890\text{ cm}^{-1}$  : pics correspondant à une trisubstitution 1,2,4 sur le noyau benzénique (déformation C-H en dehors du plan).

A 1170  $\text{cm}^{-1}$  : pic correspondant à cette même trisubstitution (déformation C-H dans le plan).

A 1030  $\text{cm}^{-1}$  : le pic correspondant aux groupements  $-\text{O}-\text{CH}_3$ .

A 1260  $\text{cm}^{-1}$  : le pic correspondant à  $-\text{O}-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-$

A 2800  $\text{cm}^{-1}$  : le pic correspondant aux groupements méthoxy.

- Quand  $R_1 = \text{OH}$        $R_2 = \text{COOH}$

A 3100  $\text{cm}^{-1}$  : le pic existant sur les autres spectres devient beaucoup plus large (liaison H intramoléculaire).

A 1200  $\text{cm}^{-1}$  : le pic correspondant au groupement phénol (vibration de déformation O-H dans le plan).

A 1680  $\text{cm}^{-1}$  - 1700  $\text{cm}^{-1}$  : le pic correspondant au noyau salicylique.

Nous avons tenté, ensuite, une identification des deux isomères (A) et (B) en utilisant leur différence d'absorption en lumière ultra-violette.

Le spectre de la lactone (A) à laquelle nous avons attribué la formule développée (I) présente deux pics d'absorption : le premier à 207  $\text{m}\mu$ , le second à 260  $\text{m}\mu$ .

Le spectre de la lactone (B) présente également deux pics situés à 215  $\text{m}\mu$ , et 260  $\text{m}\mu$ .

On peut considérer que les pics correspondant aux longueurs d'onde 260  $\text{m}\mu$  appartiennent aux bandes d'absorption du type B dues à la présence de noyaux benzéniques. Les bandes correspondant aux longueurs d'onde 207 et 215  $\text{m}\mu$  seraient, alors, du type K correspondant aux doubles liaisons conjuguées.

Pour la formule (I), si la double liaison du cycle lactonique est conjuguée avec un des noyaux benzéniques, elle ne l'est pas avec la double liaison  $\text{C}=\text{O}$ . Par contre, c'est le cas dans la structure (II) et cela se traduirait, d'une part, par un léger effet bathochrome (déplacement du pic d'absorption de 207 à 215  $\text{m}\mu$ ), d'autre part, par un

effet hyperchrome, l'augmentation de l'intensité d'absorption à cette longueur d'onde étant très nette.

D'autres expériences (réactions colorées de Legal, Legal-Tollens, etc...) ont été réalisées en analogie avec les données de la littérature à propos de problèmes analogues (angelica-lactones, aglucones des hétérosides cardiotoniques). Elles n'ont pas montré de différences significatives entre nos lactones (A) et (B).

En conclusion, les deux études spectrométriques nous ont confirmé les points suivants :

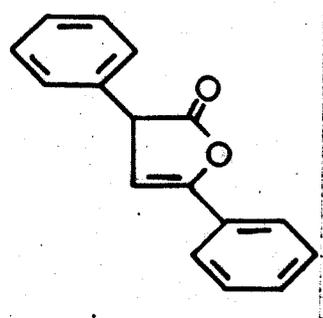
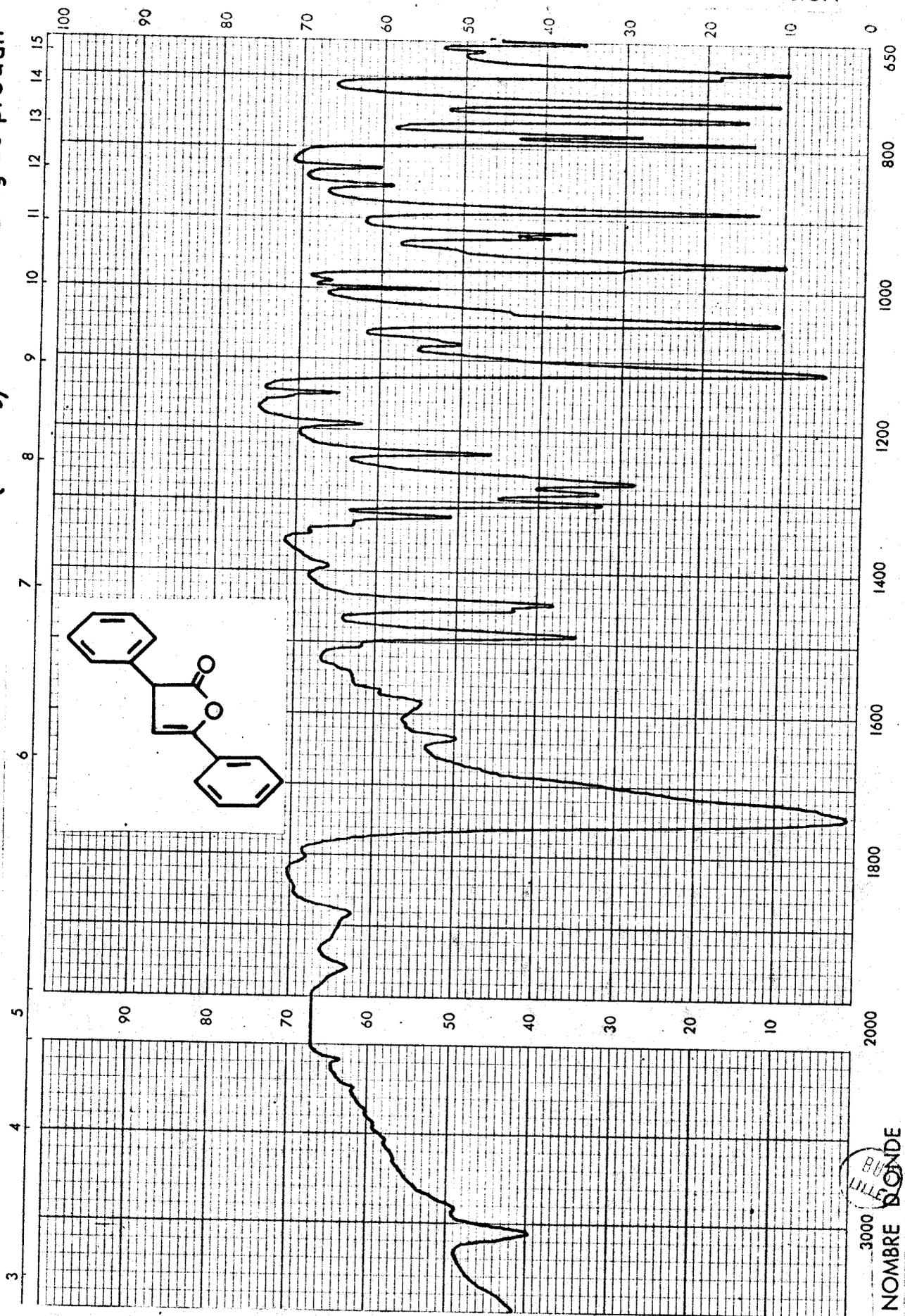
- existence des fonctions lactones (pics à  $1740\text{ cm}^{-1}$  en I.R.)
- existence probable d'un groupement  $=\text{C}-\text{O}-$  dans la formule de la lactone (A) (pic à  $1275\text{ cm}^{-1}$  en I.R.)
- existence de doubles liaisons conjuguées ( $-\text{CH}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ) dans la lactone (B), ceci se traduisant en spectrométrie ultra-violette par un effet bathochrome et, surtout, par un effet hyperchrome.

Ces faits paraissent pouvoir confirmer les structures proposées au début de ce chapitre.

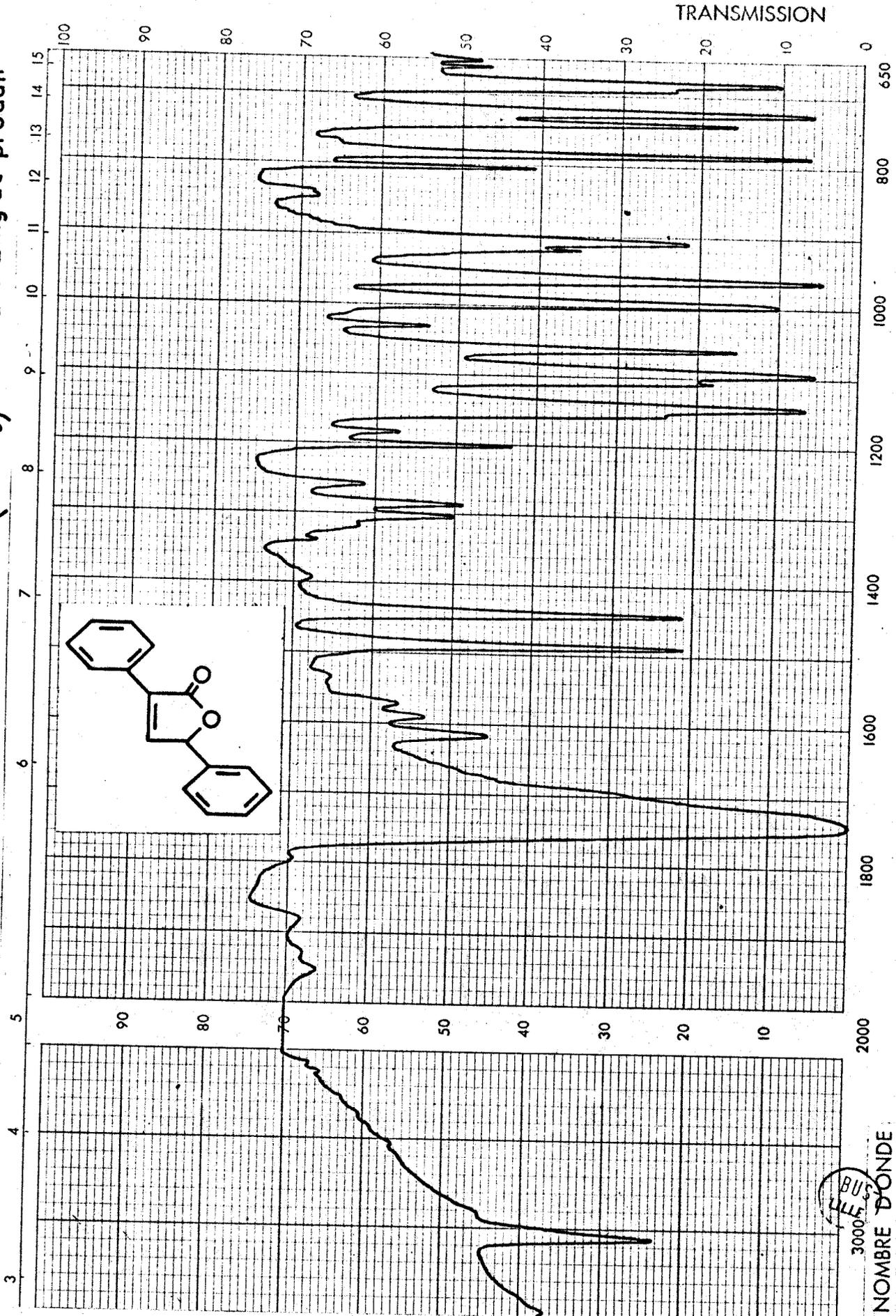
TRANSMISSION

Phase: pastille de KBr (250 mg) contenant 2mg de produit

UNICAM SP 200 (I.R.)



3000  
NOMBRE D'ONDE  
BU  
LILLE

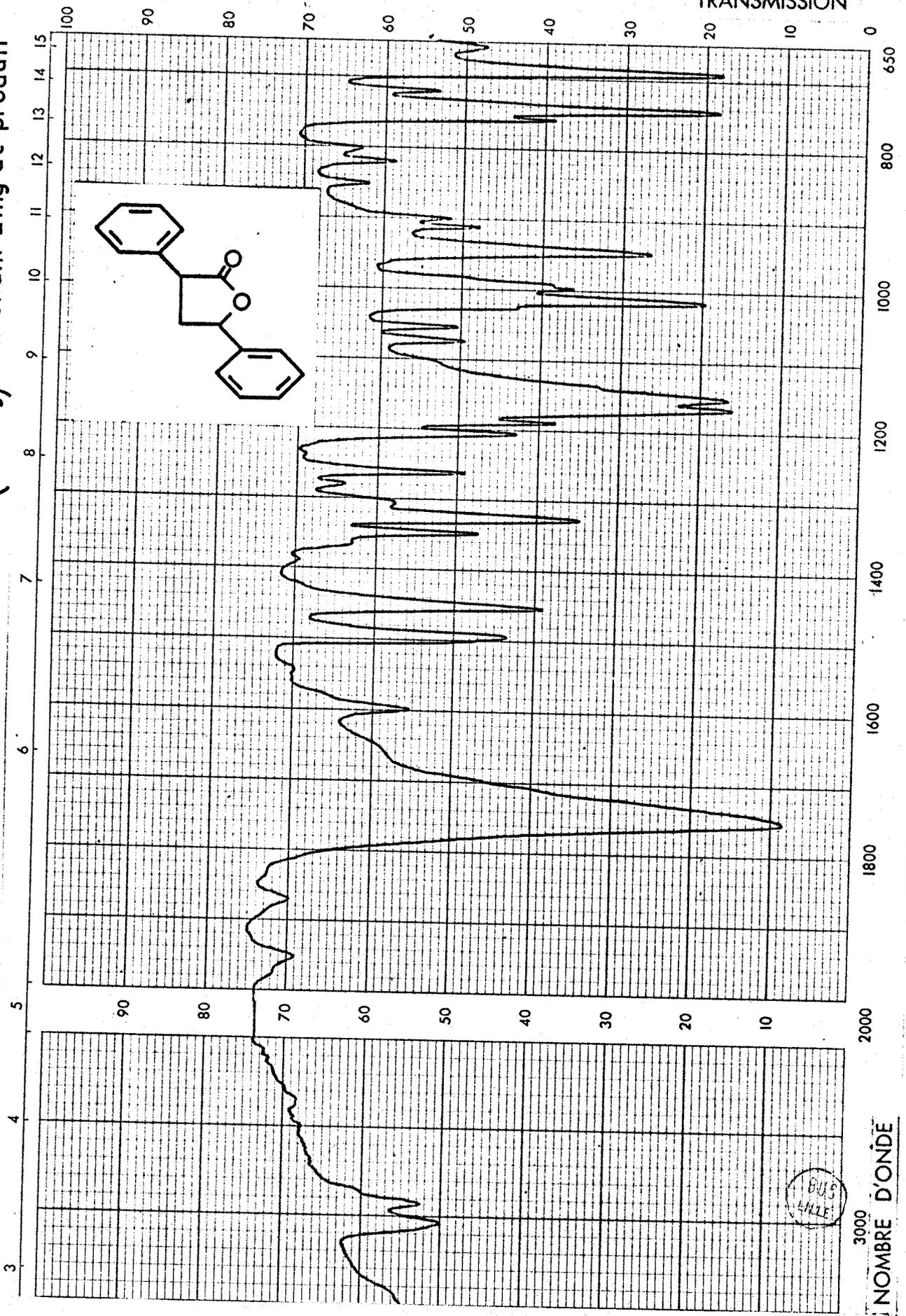
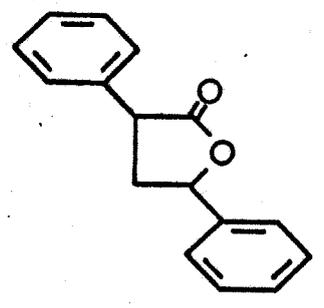


BUS  
LILLE

3000  
NOMBRE D'ONDE

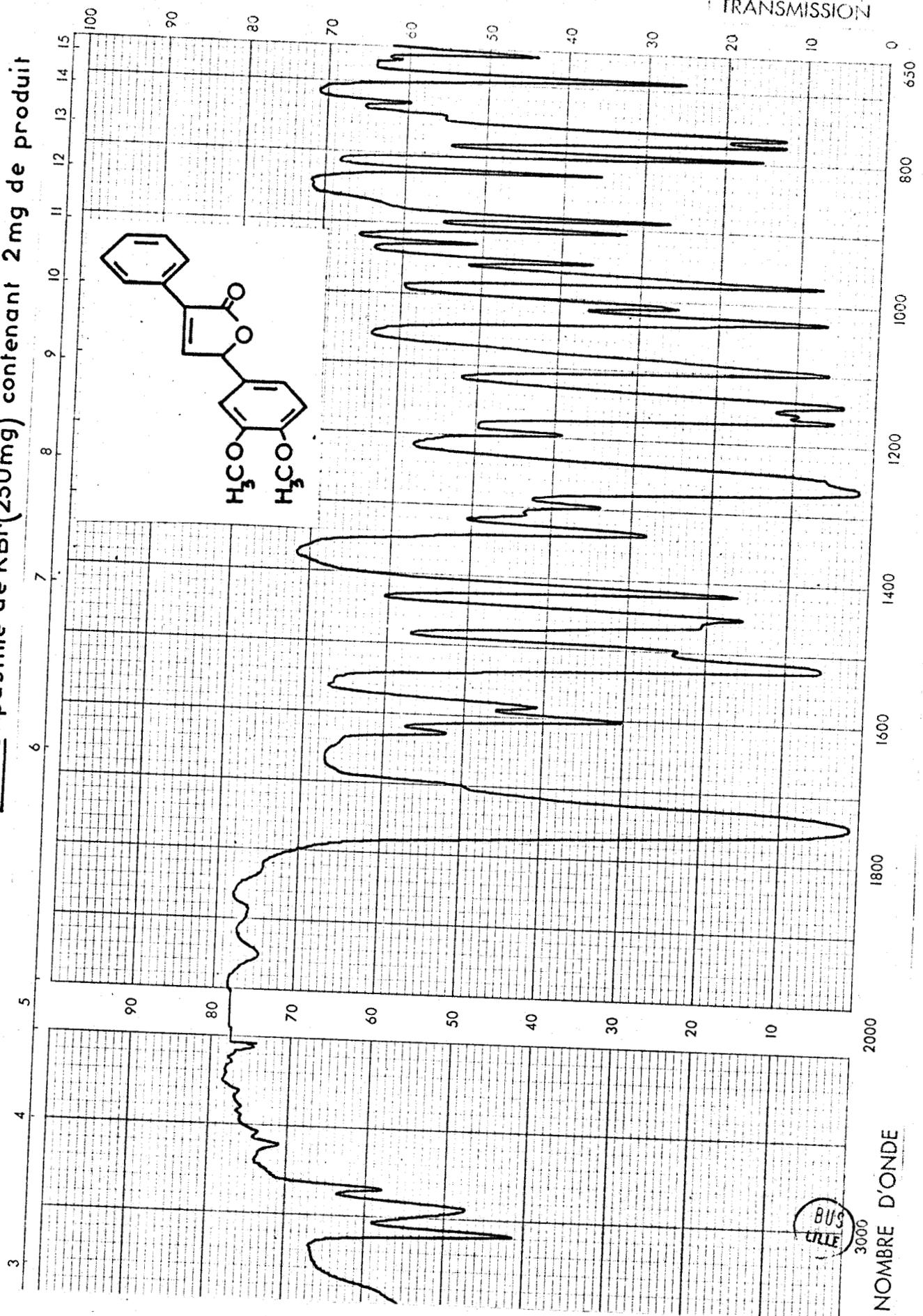
UNICAM SP 200 (I.R.)

Phase: pastille de KBr(250 mg) contenant 2 mg de produit



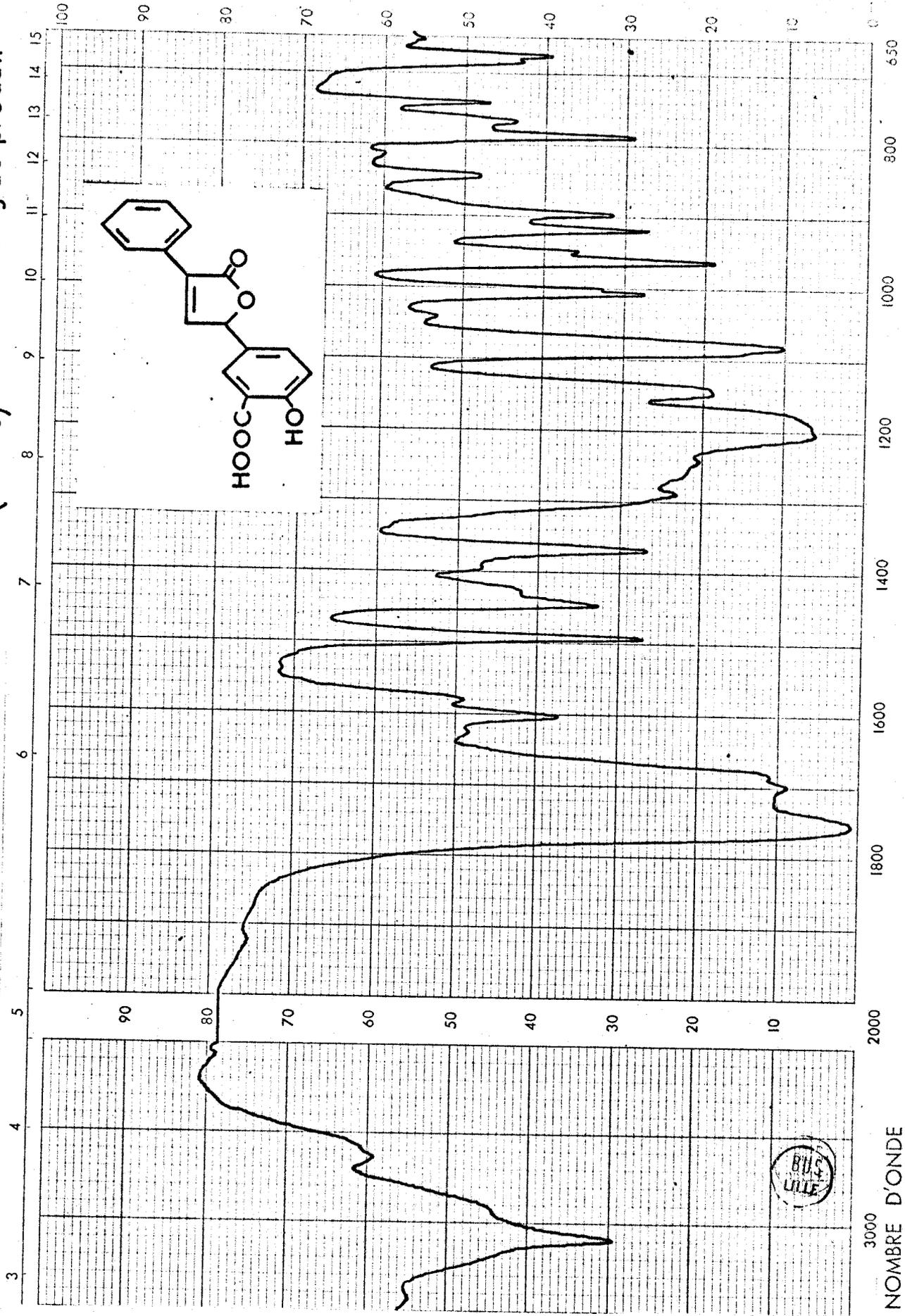
3000  
NOMBRE D'ONDE

BIUS  
LILLE



UNICAM SP 200 (I.R.)

Phase: pastille de KBr(250mg) contenant 2mg de produit



3000  
NOMBRE D'ONDE

1800

1600

1400

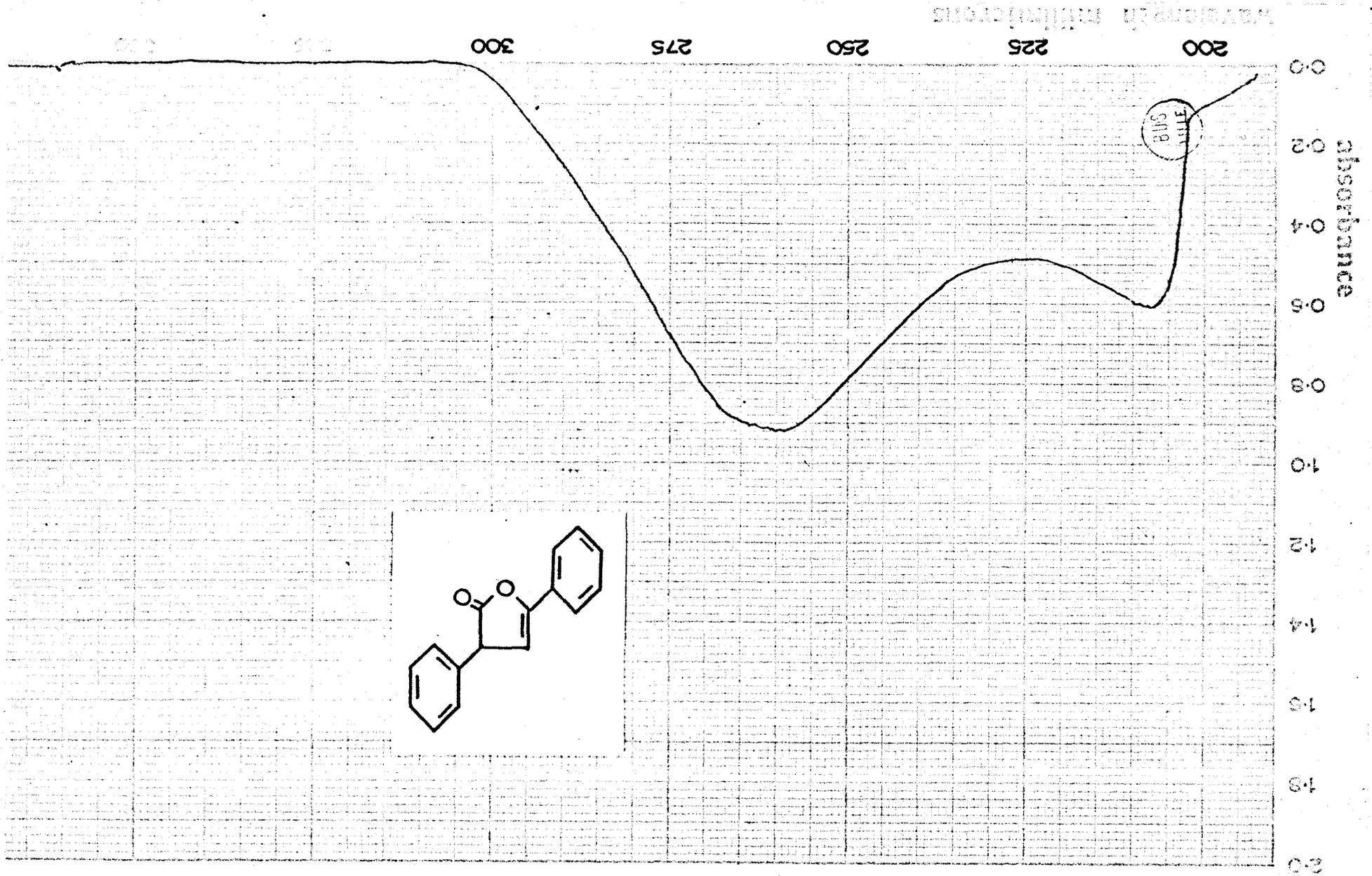
1200

1000

800

650



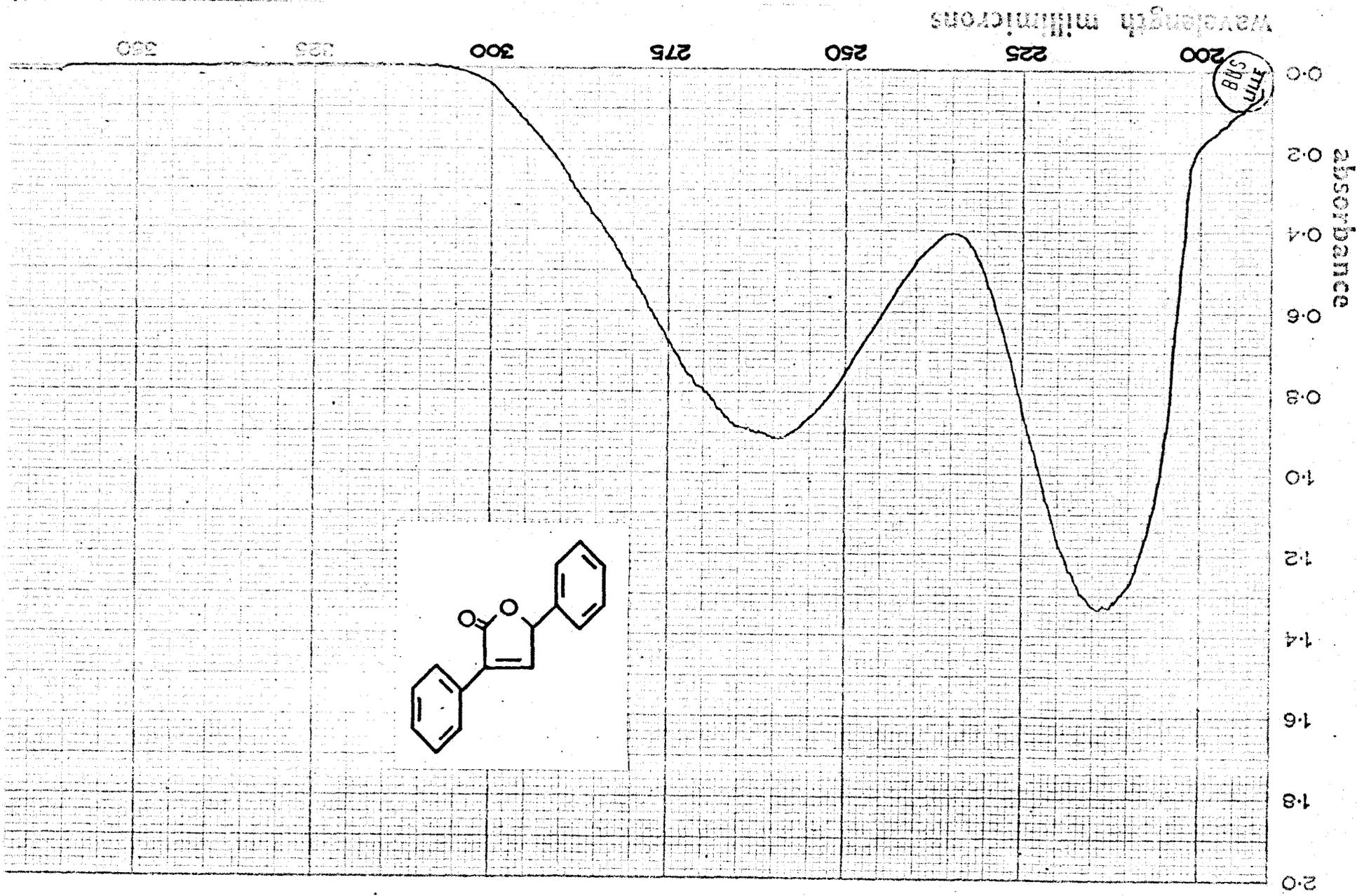


UNICAM SP 800 (U.V.)

Concentration:  $\frac{1}{50000}$  dans alcool à 95°

JUNICAM SP 800 (U.V.)

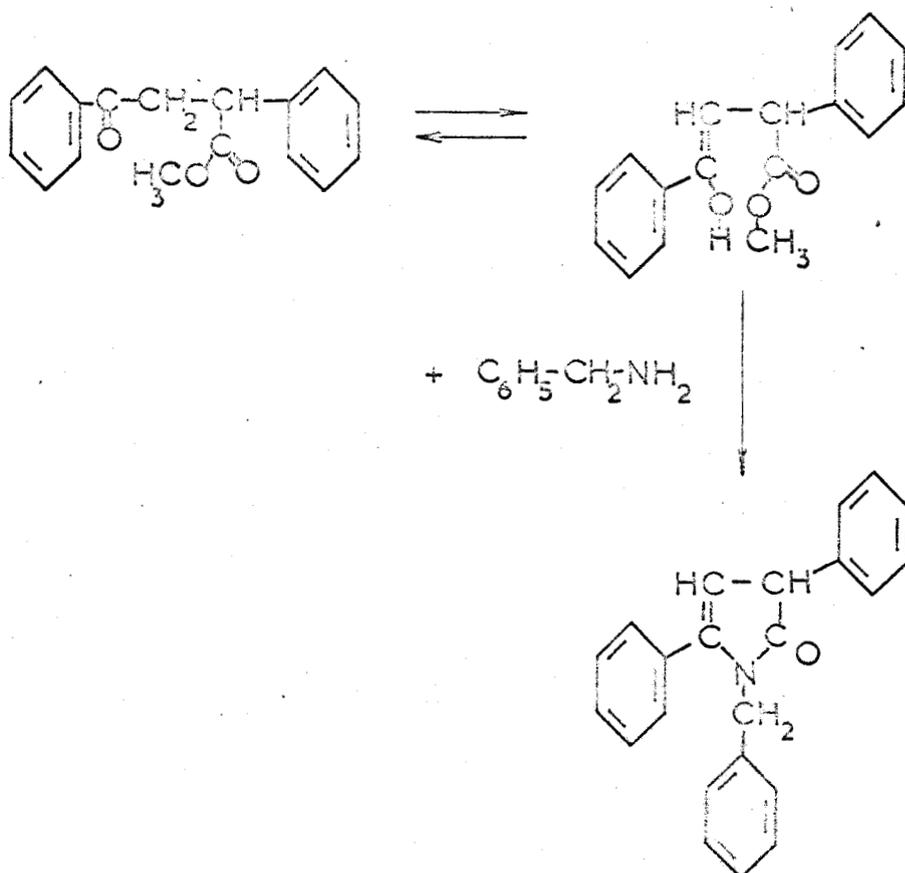
Concentration:  $\frac{1}{50000}$  dans l'alcool à 95°



## LACTAMES

Nous avons envisagé la préparation de benzylamides des acides  $\gamma$  cétoniques pour passer ultérieurement aux amino-alcools correspondants (réduction par  $\text{Al Li H}_4$ ) car ces derniers auraient pu présenter des propriétés pharmacodynamiques intéressantes.

Mais l'action de la benzylamine à chaud sur l'ester de l'acide  $\gamma$  cétonique a conduit, dans tous les cas, à une cyclisation en lactame.



Mode opératoire

Une solution de 2,7g (1/100 mole) d' $\alpha$ -phényl  $\beta$ -benzoyl propionate de méthyle et d'un excès de benzylamine (2 ml) dans le xylène est portée à reflux sous agitation. Le chauffage est maintenu pendant vingt-quatre heures.

Après refroidissement, des cristaux incolores se forment. (On peut accélérer la cristallisation en triturant une partie aliquote de la solution réactionnelle avec l'éther de pétrole ; les cristaux obtenus servent, alors, de germes de cristallisation pour la totalité de la solution).

Récrystallisation dans l'éthanol.

Rendement : 76 %

F = 127°C.

Analyse :

|           | C %   | H %  | N %  | O %  |
|-----------|-------|------|------|------|
| Calculé : | 84,92 | 5,85 | 4,31 | 4,92 |
| Trouvé :  | 84,82 | 5,85 | 4,30 | 5,07 |

## TETRALONE et CHRYSÈNE

La synthèse du noyau chrysène à partir de l'acide  $\alpha$ -phényl  $\beta$ -benzoyl propionique a déjà été signalée (\*). Nous avons repris cette étude en l'élargissant aux acides  $\alpha$ -aryl  $\beta$ -aroyl propioniques car les dérivés méthoxylés du chrysène peuvent constituer l'objet d'une étude pharmacodynamique intéressante dans le domaine de la recherche contre le cancer.

La suite des réactions est figurée dans le tableau 13.

Dans une première étape, la fonction cétone de l'acide  $\gamma$  cétonique est réduite par une réaction de Clemmensen. L'acide butyrique formé est, alors, cyclisé en aryl-tétralone.

Une réaction de Réformatsky, appliquée à la fonction cétone, fournit un dérivé de l'acide aryl-naphtalène-acétique qui, cyclisé, conduit au dérivé attendu du chrysène.

Acide phényl-4 (p.méthoxy-phényl)-2 butyrique

E.L. MARTIN (\*\*) a constaté qu'on obtenait, en général, de meilleurs résultats dans la réduction de dérivés carbonylés par la méthode de Clemmensen en ajoutant du toluène au mélange réactionnel : cette modification étant particulièrement utile dans la préparation d'acides  $\gamma$  aryl-butyriques.

Un mélange de 20g de zinc, 2g de chlorure mercurique, 1 ml d'acide chlorhydrique concentré et de 30 ml d'eau est agité pendant cinq minutes. La solution est décantée et les autres réactifs sont ajoutés dans

(\*) M.S. NEWMAN, J; Amer. Chem. Soc., 60, 2947, (1938)

(\*\*) E.L. MARTIN, J. Amer. Chem. Soc., 58, 1438, (1936)

l'ordre suivant : 15 ml d'eau, 35 ml d'acide chlorhydrique concentré, 20 ml de toluène et 10g d'acide  $\alpha$ -(p.méthoxyphényl)  $\beta$ -benzoyl propionique. Le mélange est chauffé à reflux pendant vingt-quatre heures, trois fractions de 10 ml d'acide chlorhydrique concentré étant ajoutées à intervalles de six heures environ. Le mélange est, alors, refroidi à la température du laboratoire. La couche toluénique est séparée et la couche aqueuse est extraite à l'éther. Après évaporation des solvants, le produit est recristallisé dans l'alcool dilué.

Rendement : 76 %                      F = 90°C.

Analyse :

|             | C     | H    | O     |
|-------------|-------|------|-------|
| Calculé % : | 75,55 | 6,67 | 17,78 |
| Trouvé % :  | 75,17 | 6,68 | 17,69 |

Céto-1 (p.méthoxyphényl)-2 tétrahydro-1,2,3,4 naphtalène

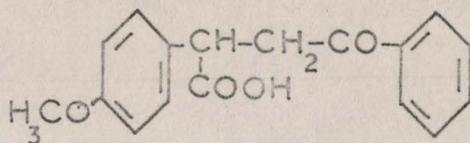
La synthèse de cette tétralone est réalisée par cyclisation du chlorure de l'acide précédent en présence de chlorure d'aluminium (réaction de Friedel-Craft).

L'acide phényl-4 (p.méthoxyphényl)-2 butyrique (9g soit 1/30 mole) est converti en chlorure d'acide avec 8g de pentachlorure de phosphore. Après évaporation de tous les composés volatils, l'huile résiduelle est dissoute dans 40 ml de benzène (exempt de thiofène) et 5,5g de chlorure d'aluminium sont ajoutés en vingt minutes.

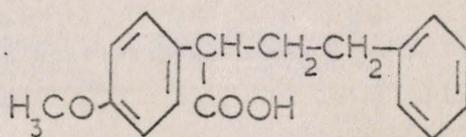
Après agitation pendant une heure à température du laboratoire, le mélange réactionnel rouge sombre est chauffé à 40°C pendant trois heures, puis versé sur la glace additionnée d'acide chlorhydrique dilué. La couche benzénique est séparée, le solvant évaporé, après quoi la matière organique est reprise par l'alcool chaud. Le produit cristallise au bout de quelques jours. Il est recristallisé dans l'alcool.

Rendement : 73 %                      F = 80°C.

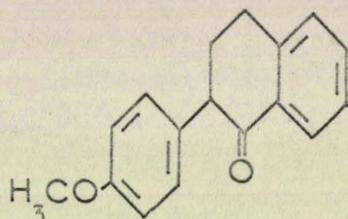
TABLEAU 13



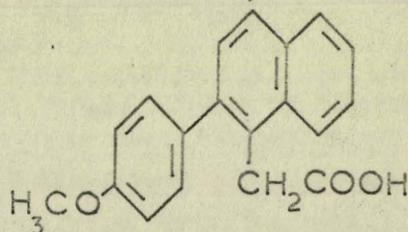
Acide ceto-4 phényl-4 (p-méthoxy phényl)-2 butyrique



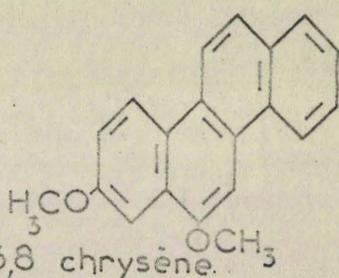
Acide phényl-4 (p-méthoxyphényl)-2 butyrique



Céto-1 (p-méthoxyphényl)-2 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène



Acide (p-méthoxyphényl)-2 naphthalene-1 acétique

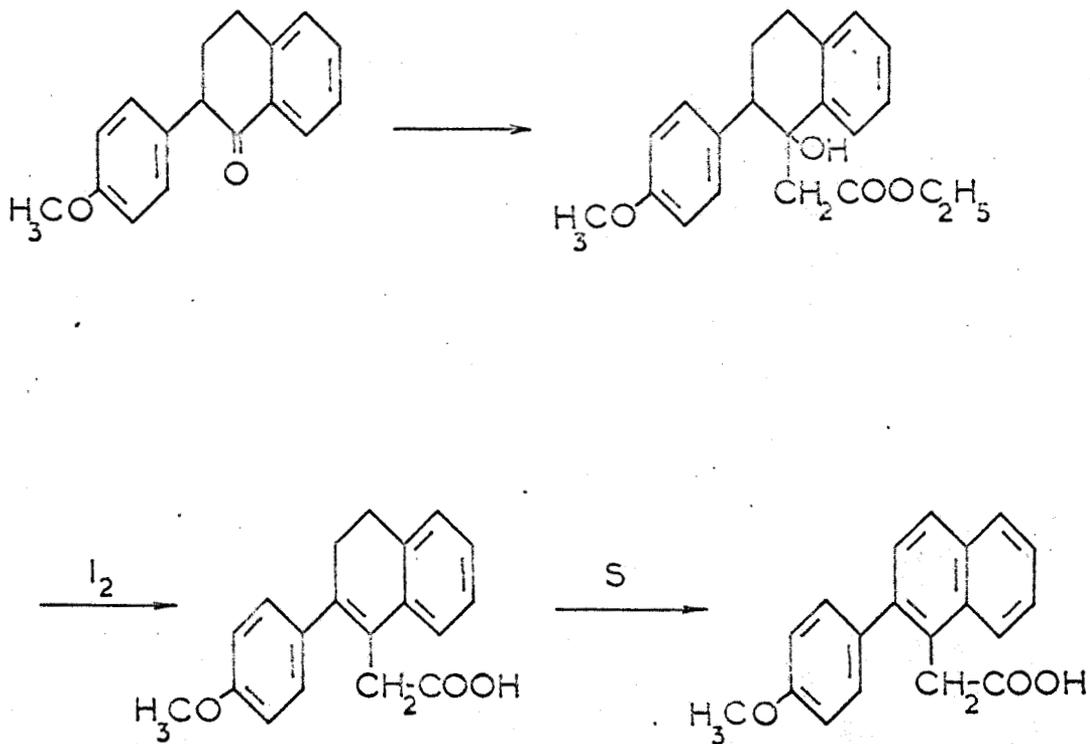


Diméthoxy-6,8 chrysène.



Acide (p.méthoxyphényl)-2 naphthalène-1 acétique

Le schéma réactionnel est le suivant :



Un mélange de 5g de tétralone, 5g de zinc en poudre, 8g de bromacétate d'éthyle, 20 ml de benzène (exempt de thiofène) et d'un peu de sel de cuivre d'acétylacétate d'éthyle est chauffé jusqu'à ce que la réaction s'amorce ; la chaleur de réaction est, alors, suffisante pour maintenir le reflux du solvant.

Après trente minutes, le mélange réactionnel est refroidi, puis additionné d'acide chlorhydrique dilué. La couche benzénique est séparée, le solvant évaporé et le résidu est déshydraté par chauffage avec un cristal d'iode à  $210^{\circ}C$  pendant trente minutes sous 100 mm de pression.

L'huile résiduelle est saponifiée par la potasse alcoolique.  
Le produit est recristallisé dans le benzène.

A 2,95g (1/100 mole) d'acide (p.méthoxyphényl)-2 dihydro-3,4 naphthalène-1 acétique, on ajoute 0,32g de soufre. Le mélange est chauffé à 220°C pendant quatre-vingt -dix minutes ( $H_2S$  se dégage pendant les premières vingt minutes).

Le produit de réaction est recristallisé dans le benzène.

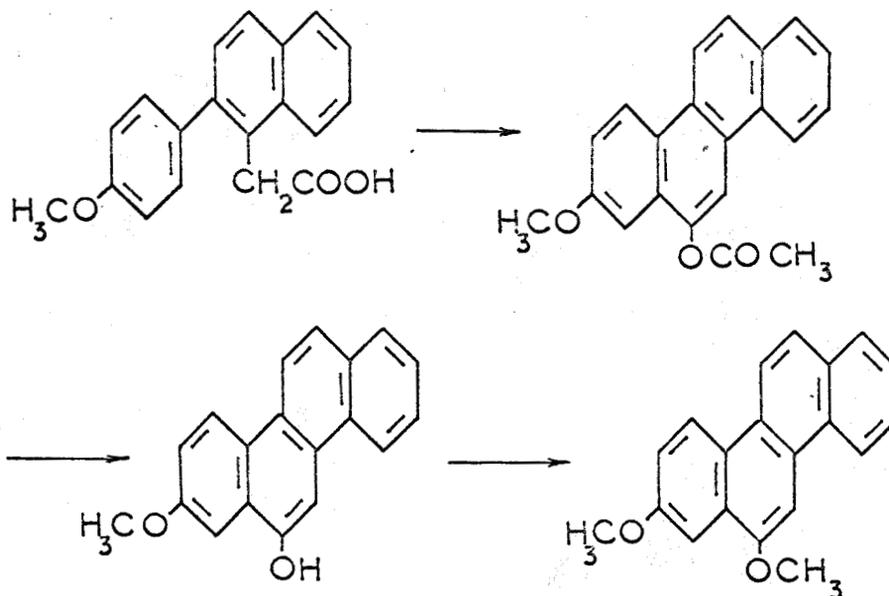
Rendement : 65 %

F = 210°C.

Dosage d'acidité : M calculé = 292

M trouvé = 301

#### Diméthoxy (6,8) Chrysène



Une solution de 1,8g d'acide (p.méthoxyphényl)-2 naphthalène-1 acétique dans 8 ml d'anhydride acétique et 8 ml d'acide acétique à laquelle on ajoute une petite quantité de chlorure de zinc anhydre est chauffée à reflux pendant une heure, refroidie et diluée par l'eau.

Par refroidissement, des aiguilles d'acétate de (méthoxy-8 chrysényle)-6 cristallisent. L'acétate est converti en méthoxy-8 chrysénol-6 par chauffage avec la potasse alcoolique pendant cinq minutes.

La solution est reprise par l'acide chlorhydrique dilué. Le produit se sépare en aiguilles incolores.

Le méthoxy-8 chrysénol-6 est méthylé, ensuite, en diméthoxy-6,8 chrysène par action du sulfate de méthyle en présence de potasse hydroalcoolique.

Par refroidissement de la solution dans un bain de glace, de fins cristaux se forment. Recristallisation dans le benzène.

Rendement global : 53 %                      F = 224°C.

Analyse :

|           | C %   | H %  | O %   |
|-----------|-------|------|-------|
| Calculé : | 83,33 | 5,56 | 11,11 |
| Trouvé :  | 83,05 | 5,39 | 10,85 |

## ACTION D'ARYLHYDRAZINES SUR LES ACIDES $\gamma$ CÉTONIQUES

C'est l'introduction en thérapeutique de nouveaux dérivés de l'indole qui nous a amené à tirer parti de la relative facilité de condensation des acides  $\gamma$  cétoniques avec la phénylhydrazine ou, plus généralement, avec les arylhydrazines. Si la cyclisation de Fischer constitue le centre de notre étude, la formation d'arylhyazones et de triarylpyrazinones n'en est pas pour autant dépourvue d'intérêt.

### PREPARATION DES ARYLHYDRAZINES

Nous avons préparé la p.chloro-phénylhydrazine et la p.sulfamido-phénylhydrazine par une méthode calquée sur le procédé classique d'obtention de la phénylhydrazine.

#### p.sulfamido-phénylhydrazine.-

A 17,2g (1/10 mole) d' amino-4 sulfamido-1 benzène dissous dans 20 ml d'acide chlorhydrique concentré et 80 ml d'eau, on ajoute à 0°C une solution de 7,1g de nitrite de sodium dans 25 ml d'eau. On neutralise, d'autre part, 65 ml de solution commerciale de bisulfite de sodium par addition de lessive de soude et on refroidit à 0°C. La solution du sel de diazonium obtenue précédemment est, alors, ajoutée lentement et sous agitation. La liqueur prend une teinte orangée.

Après douze heures, on ajoute à la solution qui s'est déjà décolorée quelque peu, 10g de zinc et 30 ml d'acide acétique, à chaud. La réduction terminée, on filtre, on concentre au tiers et on ajoute 50 ml d'acide chlorhydrique concentré. L'hydrolyse du dérivé sulfoné se

poursuit en concentrant à douce ébullition. Le chlorhydrate de p.sulfamido-phénylhydrazine cristallise par refroidissement. Le produit se présente sous forme de paillettes blanches, très solubles dans l'eau.

Rendement : 77 %      F = 195°C.

La base est obtenue par alcalinisation par le carbonate de sodium en solution aqueuse.

#### p.chloro-phénylhydrazine.-

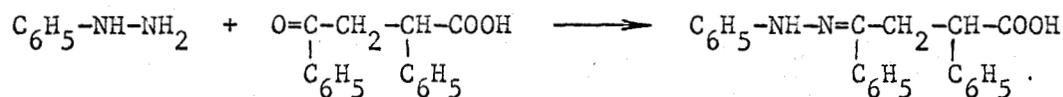
Le même procédé (réduction du diazoïque) est utilisé, la quantité d'eau employée comme solvant (700 ml) étant la seule condition opératoire vraiment différente.

F = 220°C (pour le chlorhydrate).

#### ARYLHYDRAZONES

Quand on agite à froid pendant douze heures un mélange d'arylhydrazine et d'acide  $\gamma$ -cétonique en solution dans l'acide acétique, en proportions équimoléculaires, il se forme un précipité de la phénylhydrazone correspondante.

Pour la réaction suivante :



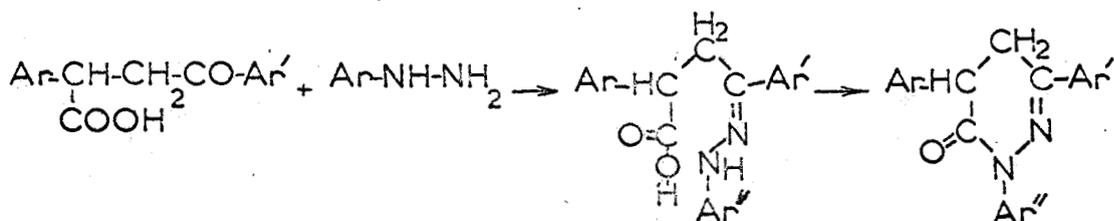
2,6g d'acide en solution dans l'acide acétique sont additionnés à 1,2g de phénylhydrazine. On agite à froid le mélange pendant douze heures environ. On verse, ensuite, la solution sur de la glace pilée ; le produit précipite, on l'essore, on le lave à l'eau et on le sèche.

Recristallisation dans l'éther.

F = 122-123°C.

TRIARYL - PYRIDAZINONES

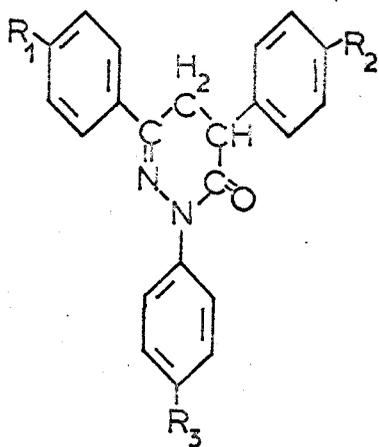
A chaud, par contre, l'action d'arylhyaazines sur les acides  $\gamma$  cétoniques donne des tétrahydro-oxopyridazines.



Le mélange arylhydrazine-acide cétonique, en quantités équimoléculaires, dans le minimum d'acide acétique, est porté à ébullition pendant quinze minutes. Le produit qui précipite par refroidissement est recristallisé dans l'alcool.

De cette manière, nous avons préparé quelques nouveaux produits à noyau pyridazinique possédant, en outre, un groupement sulfamidé. Des substances de structure voisine ont été étudiées au laboratoire (\*) et semblent posséder un pouvoir inhibiteur de l'anhydrase carbonique notable. On est en droit d'attendre de la part des produits sulfamidés décrits dans le tableau 14 une action comparable.

(\*) A. LESPAGNOL, D. BAR, F. ERB, J. DELHOMENIE, Bull. Soc. Chim. Fr., p. 1166, (1960).

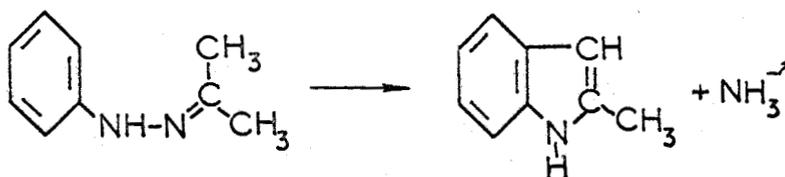


|  | Rt   | F<br>(°c)   | Analyse élémentaire |       |       |       |       |      |
|--|------|-------------|---------------------|-------|-------|-------|-------|------|
|  |      |             | C%                  | H%    | N%    | O%    | S%    |      |
| R <sub>1</sub> = H<br>R <sub>2</sub> = H<br>R <sub>3</sub> = H   | 82 % | 123         | Calc.               | 80,96 | 5,56  | 8,58  | 4,90  | -    |
| Tr.  |      |             | 81,10               | 5,57  | 8,46  | 5,09  | -     |      |
| R <sub>1</sub> = H<br>R <sub>2</sub> = H<br>R <sub>3</sub> = SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                               | 56 % | 260         | Calc.               | 65,17 | 4,72  | 10,36 | 11,84 | 7,91 |
| Tr.  |      |             | 65,60               | 4,59  | 10,14 | 11,82 | 7,83  |      |
| R <sub>1</sub> = H<br>R <sub>2</sub> = OCH <sub>3</sub><br>R <sub>3</sub> = SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                | 65 % | 265<br>déc. | Calc.               | 63,43 | 4,86  | 9,65  | 14,69 | 7,36 |
| Tr.  |      |             | 63,49               | 4,81  | 9,50  | 14,78 | 7,26  |      |
| R <sub>1</sub> = OCH <sub>3</sub><br>R <sub>2</sub> = OCH <sub>3</sub><br>R <sub>3</sub> = SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | 70 % | 202         | Calc.               | 61,92 | 4,98  | 9,02  | 17,18 | 6,88 |
| Tr.  |      |             | 62,00               | 4,93  | 9,10  | 17,54 | 7,06  |      |

BUS  
LILLE

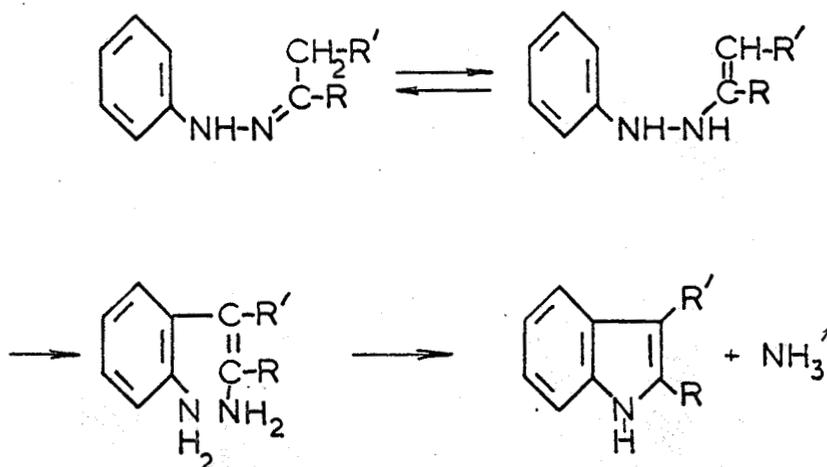
PASSAGE AUX INDOLES PAR LE PROCÉDE DE FISCHER

Sous sa forme primitive, la réaction de Fischer consiste à cycliser des phénylhydrazones d'aldéhydes ou de cétones en présence de chlorure de zinc pour obtenir des dérivés indoliques avec élimination d'ammoniac.



Mécanisme de la réaction de Fischer.-

Plusieurs mécanismes ont été proposés par REDDELIEN (\*), BAMBERGER (\*\*), COHN (\*\*\*) notamment. Mais seul le mécanisme avancé par ROBINSON (\*\*\*\*), pour des raisons que nous exposons ci-après, est retenu actuellement :



(\*) REDDELIEN, Ann., 388, 179, (1912)

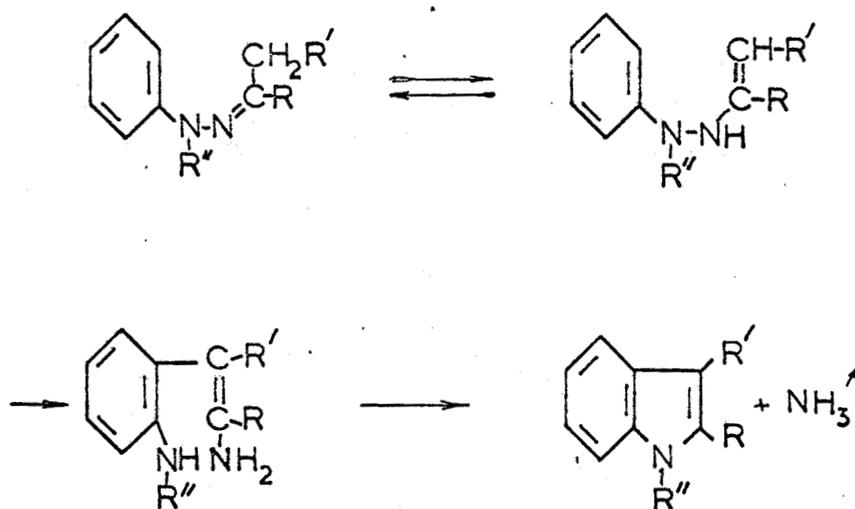
(\*\*) BAMBERGER et LANDAU, Ber., 52, 1097, (1919)

(\*\*\*) COHN; Die Carbazolgruppe Thieme, Leipzig, p.12, (1919)

(\*\*\*\*) ROBINSON et ROBINSON, J. Chem. Soc., 113, 639, (1918)

125, 827, (1924)

Il est le seul, en effet, à expliquer la formation de N-alkyl-indoles à partir d'hydrazines secondaires :



ALLEN et WILSON (\*) ont, d'ailleurs, appuyé cette hypothèse en montrant, à l'aide de molécules marquées (isotope  $N^{15}$ ), que l'atome d'azote éliminé avec l'ammoniac est l'azote le plus éloigné du noyau benzénique dans la molécule de phénylhydrazine.

Le procédé de Fischer a été utilisé pour la synthèse de nombreux dérivés et le chlorure de zinc a été remplacé par d'autres catalyseurs : le chlorure cuivreux, le bromure cuivreux, le chlorure de platine, le chlorure de cobalt ont été employés. La réaction a, également, été catalysée par le fluorure de bore et, plus récemment, par l'acide polyphosphorique.

La nature du solvant et la température influent également beaucoup sur la réaction qui n'est pas générale (ainsi la synthèse de l'indole correspondant à l'acétaldéhyde-phénylhydrazone par le procédé de

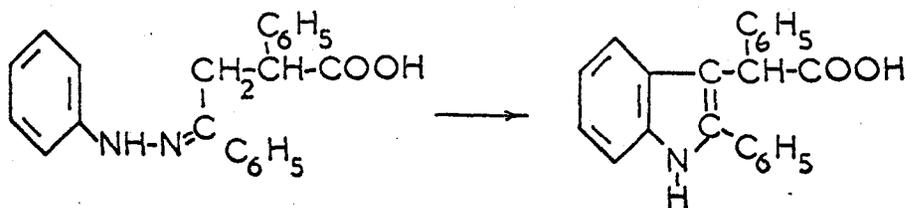
(\*) ALLEN et WILSON, J. Amer. Chem. Soc., 65, 611, (1943)

Fischer n'a pas encore été accomplie).

Le plus souvent, l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique employés comme catalyseurs sont utilisés en solution alcoolique.

Dans un domaine proche de celui auquel nous nous intéressons, SHAW a préparé l'acide méthyl-2 méthoxy-5 indol-3 acétique en partant de la phénylhydrazone du lévulinate d'éthyle. Cette hydrazone est chauffée à reflux pendant une heure avec l'acide chlorhydrique alcoolique 2 N. Le méthyl-2 méthoxy-5 indol-3 acétate d'éthyle est purifié et on passe, ensuite, à l'acide correspondant.

En traitant l'acide  $\alpha$ -phényl  $\beta$ -benzoyl propionique par la phénylhydrazine et en soumettant la phénylhydrazone obtenue à l'action des agents de cyclisation précédemment signalés, nous étions en droit d'attendre la réaction figurée ci-dessous :



Nous avons tenté, sans succès, la cyclisation des phénylhydrazones en présence d'acide chlorhydrique dans l'alcool à différentes concentrations comme l'avait fait SHAW.

A des concentrations voisines de celles qui ont été indiquées pour la condensation indolique de la phénylhydrazone du lévulinate d'éthyle, la cyclisation ne se produit pas.

A des concentrations supérieures, l'hydrazone se coupe pour redonner l'ester méthylique de l'acide  $\alpha$ -phényl  $\beta$ -benzoyl propionique. La cyclisation ne se produit pas, non plus, avec le chlorure de zinc, dans l'alcool ou dans d'autres solvants organiques.

En utilisant le chlorure de zinc sans solvant et en chauffant à une

température de l'ordre de 190°C, le mélange chlorhydrate de phénylhydrazine -  $\alpha$ -phényl  $\beta$ -benzoyl propionate de méthyle, nous avons finalement réalisé la fermeture du cycle indolique.

Nous avons, généralement, mis en oeuvre 1/200 mole de chlorhydrate de phénylhydrazine (7,5g) et la quantité équimoléculaire des acides aryl-aroyle-propioniques en présence de 13,5g de chlorure de zinc. Le chauffage est maintenu à 190°C pendant environ trente minutes.

Pour purifier le produit, on le dissout dans l'éther après l'avoir broyé et on élimine le chlorhydrate de phénylhydrazine et le chlorure de zinc par de l'eau acidulée.

On sépare la couche étherée et l'on concentre cette solution.

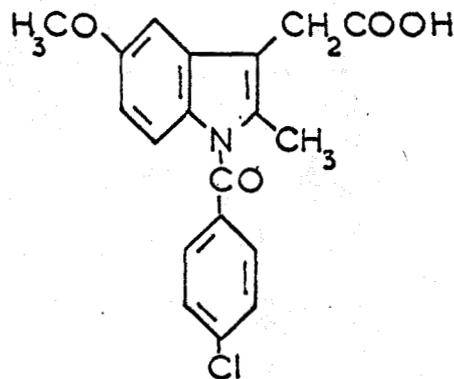
Le produit précipite par addition progressive d'éther de pétrole.

Recristallisation dans l'alcool.

Produits préparés : tableau 15

#### GREFFAGE D'UN RADICAL SUR L'AZOTE

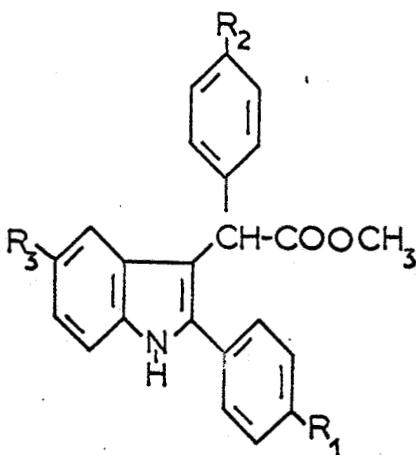
L'indométhacine de formule :



est également un dérivé de l'acide indolacétique. Il s'est révélé comme un médicament anti-inflammatoire de grand intérêt.

Nous avons tenté de greffer sur l'azote, de la même manière, un radical acyle.

TABLEAU 15

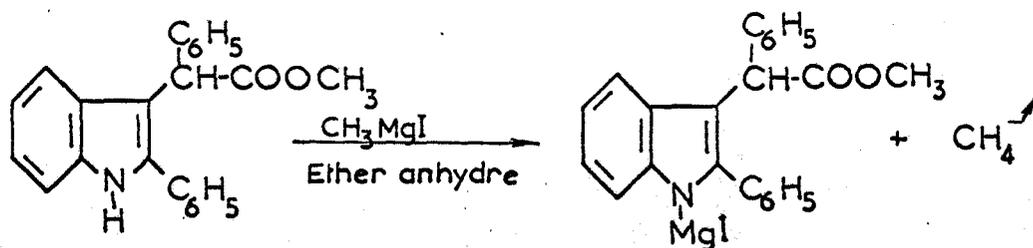


|  | Rt  | F<br>(°c) | Analyse élémentaire |       |      |      |       |      |
|--|-----|-----------|---------------------|-------|------|------|-------|------|
|  |     |           | C%                  | H%    | N%   | O%   | Cl%   |      |
| R <sub>1</sub> = H<br>R <sub>2</sub> = H<br>R <sub>3</sub> = H                               | 62% | 162       | Calc.               | 80,94 | 5,57 | 4,11 | 9,38  |      |
|  |     |           | Tr.                 | 81,17 | 5,48 | 4,15 | 9,34  |      |
| R <sub>1</sub> = H<br>R <sub>2</sub> = H<br>R <sub>3</sub> = Cl                              | 78% | 156       | Calc.               | 73,50 | 4,79 | 3,73 | 8,52  | 9,45 |
|  |     |           | Tr.                 | 73,50 | 4,97 | 3,88 | 8,68  | 9,24 |
| R <sub>1</sub> = H<br>R <sub>2</sub> = OCH <sub>3</sub><br>R <sub>3</sub> = H                | 64% | 184       | Calc.               | 77,62 | 5,67 | 3,77 | 12,93 |      |
|  |     |           | Tr.                 | 75,85 | 5,68 | 3,78 | 12,91 |      |
| R <sub>1</sub> = OCH <sub>3</sub><br>R <sub>2</sub> = OCH <sub>3</sub><br>R <sub>3</sub> = H | 69% | 176       | Calc.               | 74,81 | 5,74 | 3,49 | 15,96 |      |
|  |     |           | Tr.                 | 74,01 | 5,72 | 3,61 | 15,68 |      |

BUS  
1111

La condensation des indoles dont nous avons indiqué la préparation précédemment avec le chlorure de benzoyle ne s'est pas réalisée, quel que soit le catalyseur employé. Nous avons utilisé successivement, afin de former le dérivé sodé intermédiaire, la soude, l'amidure de sodium, l'hydrure de sodium, le sodium, toujours sans succès.

Nous avons tenté également de mener à bien la condensation par l'intermédiaire d'un dérivé magnésien.



Si nous avons pu constater un abondant dégagement de méthane et en déduire ainsi la formation de ce dérivé, l'étape suivante : condensation avec le chlorure de benzoyle, ne s'est pas réalisée.

Ces différents échecs sont peut-être imputables à la trop grande facilité d'hydrolyse du dérivé intermédiaire (nous avons, cependant, toujours opéré sous azote). Ils sont peut-être dûs, également, à un empêchement stérique.



Une suspension de 6,6g (1/40 mole) d' $\alpha$ -phényl  $\beta$ -benzoyl propionitrile dans 50 ml de méthanol et une spatule de nickel de Raney sont placées dans un autoclave. On introduit l'hydrogène sous une pression de 10 atm. et, à une température de l'ordre de 90°C, on agite pendant trois heures.

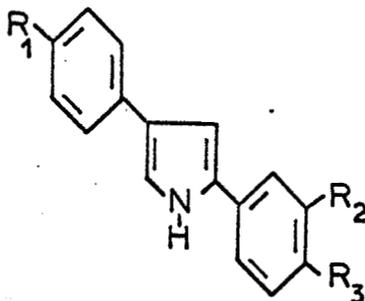
La solution est, alors, filtrée et le solvant est éliminé par distillation réduite.

La diphényl-2,4 pyrroline qui se présente sous forme d'un liquide vert est introduite dans un ballon. On y ajoute 2g de sélénium et le mélange est chauffé au bain d'huile à 250°C pendant cinq heures, sous courant d'azote (on opère sous une hotte bien ventilée).

Le produit est extrait par 30 ml de toluène bouillant. La solution toluénique verte est filtrée pour retenir le sélénium encore en suspension. Par refroidissement du filtrat, des cristaux verts de diphényl-2,4 pyrrole se séparent.

De la même manière, nous avons préparé deux autres diaryl-2,4 pyrroles dont nous donnons les caractéristiques dans le tableau 16.

TABLEAU 16

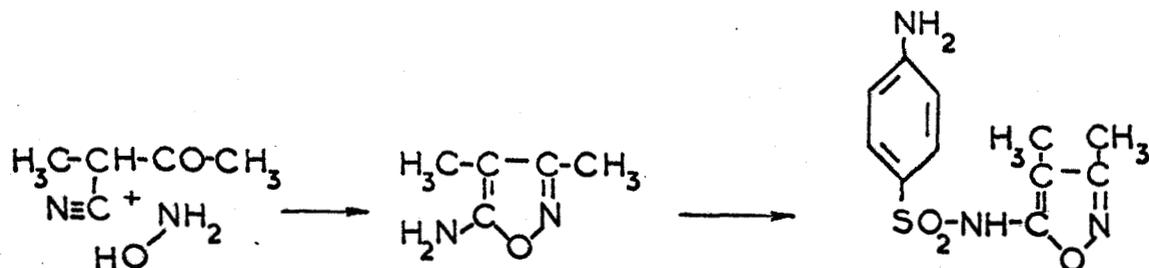


|   | Rt   | F<br>(°C) | Analyse élémentaire      |              |              |                |
|---|------|-----------|--------------------------|--------------|--------------|----------------|
|   |      |           | C%                       | H%           | N%           | O%             |
| R <sub>1</sub> =H<br>R <sub>2</sub> =H<br>R <sub>3</sub> =H                               | 45 % | 176       |                          |              |              |                |
| R <sub>1</sub> =OCH <sub>3</sub><br>R <sub>2</sub> =H<br>R <sub>3</sub> =H                | 56 % | 185       | Calc. 81,93<br>Tr. 82,08 | 6,02<br>6,09 | 5,62<br>5,46 | 6,43<br>6,57   |
| R <sub>1</sub> =H<br>R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub><br>R <sub>3</sub> =OCH <sub>3</sub> | 59 % | 158       | Calc. 77,42<br>Tr. 77,63 | 6,09<br>6,15 | 5,02<br>4,96 | 11,47<br>11,59 |

BUS  
LILLE

Action de l'hydroxylamine sur les nitriles

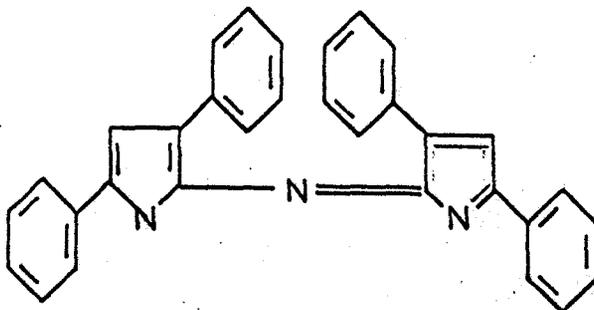
La Gantrisine est un sulfamide dont la formule inclut le noyau isoxazole



Nous avons pensé qu'il aurait pu être intéressant d'introduire de la même façon un noyau oxazine que l'on aurait pu cycliser à partir de l' $\alpha$ -phényl  $\beta$ -benzoyl propionitrile.



Mais, dans la plupart des cas, la condensation entre l' $\alpha$ -phényl  $\beta$ -benzoyl propionitrile et l'hydroxylamine conduit, avec des rendements variables, non pas à une amino oxazine, mais à une azaméthine.



Bis-(diphényl-3,5 pyrrole)-2 azaméthine

Le nitrile et le chlorhydrate d'hydroxylamine, chauffés dans l'alcool, donnent une coloration bleu foncé. E.B. KNOTT (\*) a utilisé l'éthylène-glycol et la formamide comme solvants pour former le colorant avec des rendements de 10 à 20 %.

Dans l'alcool butylique à reflux, en chauffant pendant deux heures, nous avons obtenu l'azaméthine avec un rendement de l'ordre de 40 %.

La cyclisation en oxazine est pourtant possible à partir de l'acide. Elle a été réalisée par KOHLER et GOODWIN (\*\*\*) qui ont préparé intermédiairement un dérivé bromé.

L' $\alpha$ -phényl  $\beta$ -benzoyl propionate de méthyle est bromé par addition lente de la quantité équimoléculaire de brome à une solution de 5,4g (1/50 mole) de l'ester dans 25 ml de chloroforme sous agitation constante. La solution doit être amenée à ébullition après l'addition de brome pour empêcher la précipitation prématurée du dérivé bromé. L'ester bromé cristallise par refroidissement.

(\*) E.B. KNOTT, J. Chem. Soc., 1196, (1947/2)

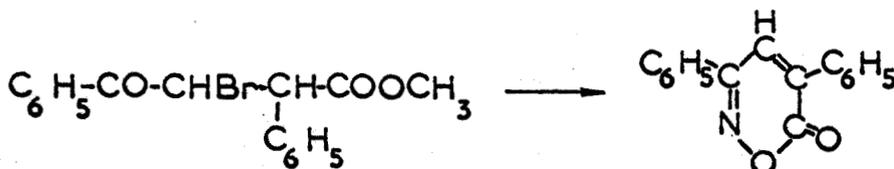
(\*\*) E.P. KOHLER, R.C. GOODWIN, J. Amer. Chem. Soc., 44, 224, (1927)

En fait, il se forme deux dérivés monobromés qui cristallisent tous les deux en aiguilles et qui fondent respectivement à 78°C et à 108°C.

L'ester a pu se bromer sur le carbone benzylique en  $\alpha$  de la fonction ester. Il peut s'agir également de deux stéréo-isomères. Le chauffage dans le méthanol transforme l'isomère qui fond à 78°C en celui qui fond à 108°C.

Une solution de 5g de bromo-ester et de 1,5g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 40 ml de potasse méthanolique à 5 % est portée à ébullition pendant une heure. On évapore jusqu'à ce que l'oxazine commence à cristalliser. Le produit se sépare en aiguilles et est facilement purifié par recristallisation dans le méthanol.

F = 156°C.



Nous avons montré dans ce chapitre avec quelle facilité les acides  $\gamma$  cétoniques ou leur nitrile pouvaient donner des produits de cyclisation, en raison des positions relatives des fonctions cétone et acide (ou nitrile).

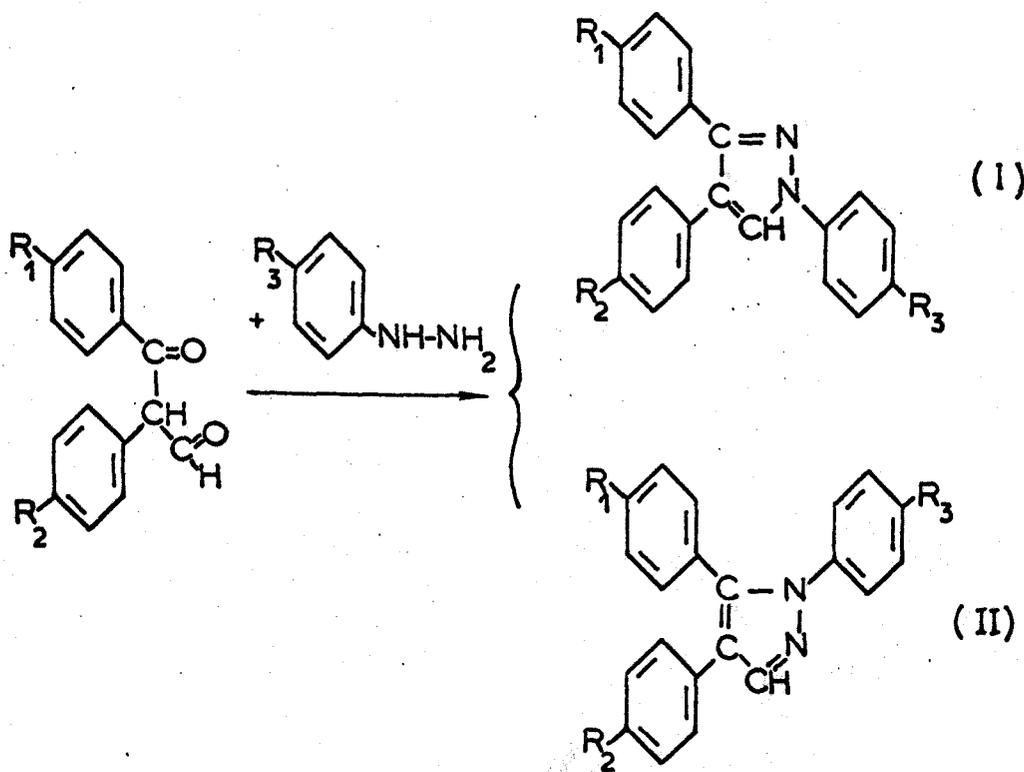
Dans le chapitre suivant, nous nous intéressons aux aldéhydes  $\beta$  cétoniques.

REACTIONS PARTICULIERES  
des ALDEHYDES & CETONIQUES

## PYRAZOLES

Les aldéhydes  $\beta$  cétoniques se condensent facilement avec la phénylhydrazine pour former des pyrazoles.

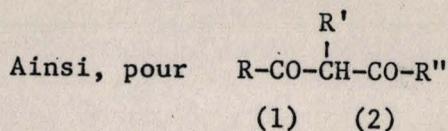
Mais, en raison de la structure des aldéhydes cétoniques, il semble qu'il pourrait se former deux isomères :



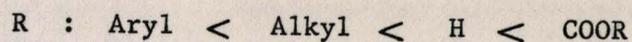
Les proportions relatives de (I) et (II) pourraient dépendre des produits de départ et des conditions opératoires, mais certains auteurs (\*), après examen de nombreux résultats, ont énoncé une règle empirique : tout se passe comme si le composé  $\beta$  dicarboxylé réagissait par le carbonyle le plus réactif (prévisible à partir des effets mésomères

(\*) J. ELGUERO, R. JACQUIER, Bull. Soc. Chim. France, 9, p. 2832, (1966)

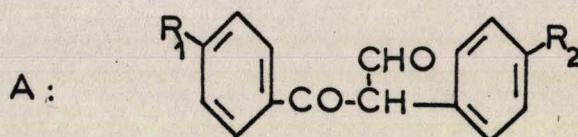
et inductifs des substitutions).



le carbonyle (1) aura une activité croissante suivant la nature de R :

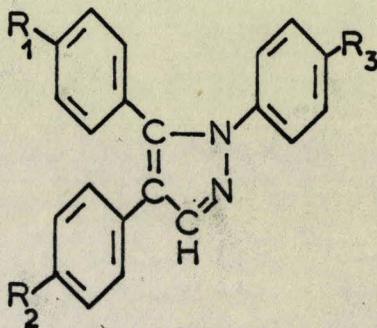


Donc, en ce qui concerne le composé  $\beta$  dicarboxylé (A), la fonction



carbonyle la plus réactive est, sans doute, la fonction aldéhyde. On pouvait s'attendre à une formation plus importante d'isomère (II) que d'isomère (I).

En fait, les réactions que nous avons réalisées en condensant des arylhydrazines avec les aldéhydes cétoniques du type ci-dessus ne nous ont donné, chaque fois, qu'un seul composé auquel les considérations précédentes nous font attribuer la structure (II).



Les conditions expérimentales ont été les suivantes :

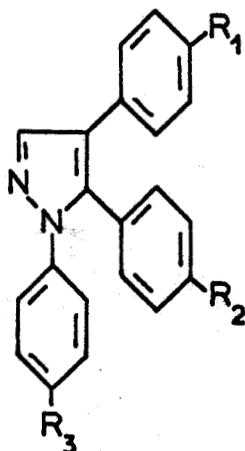
Une solution du mélange aldéhyde - arylhydrazine en proportions équimoléculaires dans le minimum d'acide acétique est portée à ébullition pendant dix minutes.

Le pyrazole cristallise par refroidissement.  
Recristallisation dans l'alcool.

Les produits préparés figurent dans le tableau 17.

-:-:-:-

TABLEAU 17



|  | Rt   | F<br>(°C) | Analyse élémentaire |       |      |       |       |      |
|--|------|-----------|---------------------|-------|------|-------|-------|------|
|  |      |           | C%                  | H%    | N%   | O%    | S%    |      |
| R <sub>1</sub> = H<br>R <sub>2</sub> = OCH <sub>3</sub><br>R <sub>3</sub> = H  | 62 % | 183       | Calc.               | 80,98 | 5,52 | 8,59  | 4,91  |      |
|  |      |           | Tr.                 | 81,24 | 5,61 | 8,48  | 4,82  |      |
| R <sub>1</sub> = H<br>R <sub>2</sub> = OCH <sub>3</sub><br>R <sub>3</sub> = SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                | 43 % | 252       | Calc.               | 65,16 | 4,72 | 10,36 | 11,84 | 7,91 |
|  |      |           | Tr.                 | 64,43 | 4,65 | 10,13 | 11,72 | 8,16 |
| R <sub>1</sub> = OCH <sub>3</sub><br>R <sub>2</sub> = OCH <sub>3</sub><br>R <sub>3</sub> = SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |      |           | Non cristallisé     |       |      |       |       |      |

BUS  
11.11.11

u

CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons pour but de préparer des dérivés nouveaux qui, en raison de similitudes de structure avec certains produits connus, auraient pu posséder des propriétés médicamenteuses intéressantes.

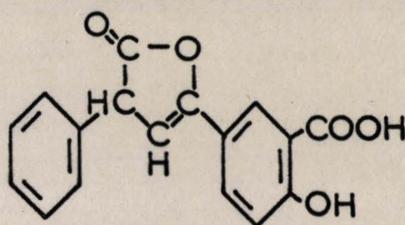
Ces synthèses qui nous ont fait envisager de nombreuses techniques opératoires ont, pour la plupart, un point de départ commun : la chalcone.

Nous avons ainsi préparé quelques acides-alcools et quelques acides-cétoniques qui, estérifiés par des amino-alcools particuliers, ont fourni une première série de nouveaux dérivés. L'étude pharmacodynamique de ces esters a été effectuée et a donné des résultats intéressants quant à l'activité spasmolytique. Ces études figurent dans des publications citées précédemment.

Nous signalerons, toutefois, que les dérivés étudiés possèdent une activité spasmolytique musculotrope deux à vingt fois supérieure à celle du chlorhydrate de papavérine, les iodométhylates se révélant, dans la plupart des cas, plus actifs que les chlorhydrates correspondants et le nombre de chaînons carbonés (2 ou 3) entre la fonction ester et la fonction amine n'apportant pas de modification notable de l'activité.

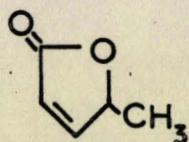
Dans le chapitre suivant, nous décrivons différents produits de cyclisation des acides  $\gamma$  cétoniques. Nous avons préparé, en particulier, des lactones insaturées et des dérivés de l'acide indolacétique.

Un ensemble lactonique, associé à un groupement salicylique, paraissait intéressant dans le domaine antimicrobien. C'est pourquoi, la lactone de structure suivante a été essayée à l'Institut Pasteur.

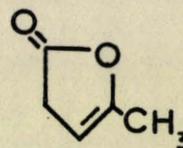


Son action sur le staphylocoque est assez faible en milieu solide mais on étudie actuellement l'activité de son sel de sodium en solution. Le nitrile, préparé intermédiairement, avait été également étudié en solution aqueuse et avait donné des résultats favorables.

Il serait intéressant, d'autre part, d'étudier l'activité cardio-tonique des autres lactones insaturées puisqu'on trouve une structure semblable dans les Angelica-lactones :

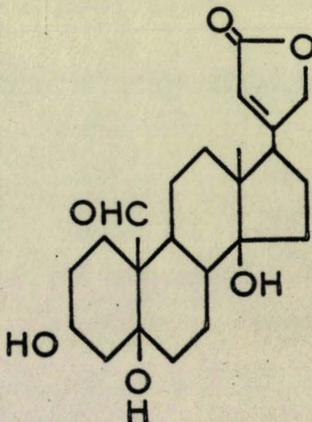


$\Delta^{\alpha\beta}$  angelica-lactone



$\Delta^{\beta\gamma}$  angelica lactone

et dans la Strophanthidine :



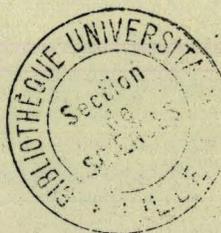
Les dérivés nouveaux de l'acide indolacétique ont fait l'objet d'une communication (\*) mais leur étude pharmacodynamique est en cours.

L'introduction récente en thérapeutique de médicaments ayant cette structure nous porte à croire que les quelques produits préparés ici seraient susceptibles d'une action antiinflammatoire.

Nous avons préparé, enfin, un certain nombre de produits dérivés de la p.-hydrazino-phényl sulfamide. Nous avons réalisé la fermeture de différents hétérocycles par deux voies différentes à partir de chalcones (voir tableau 18).

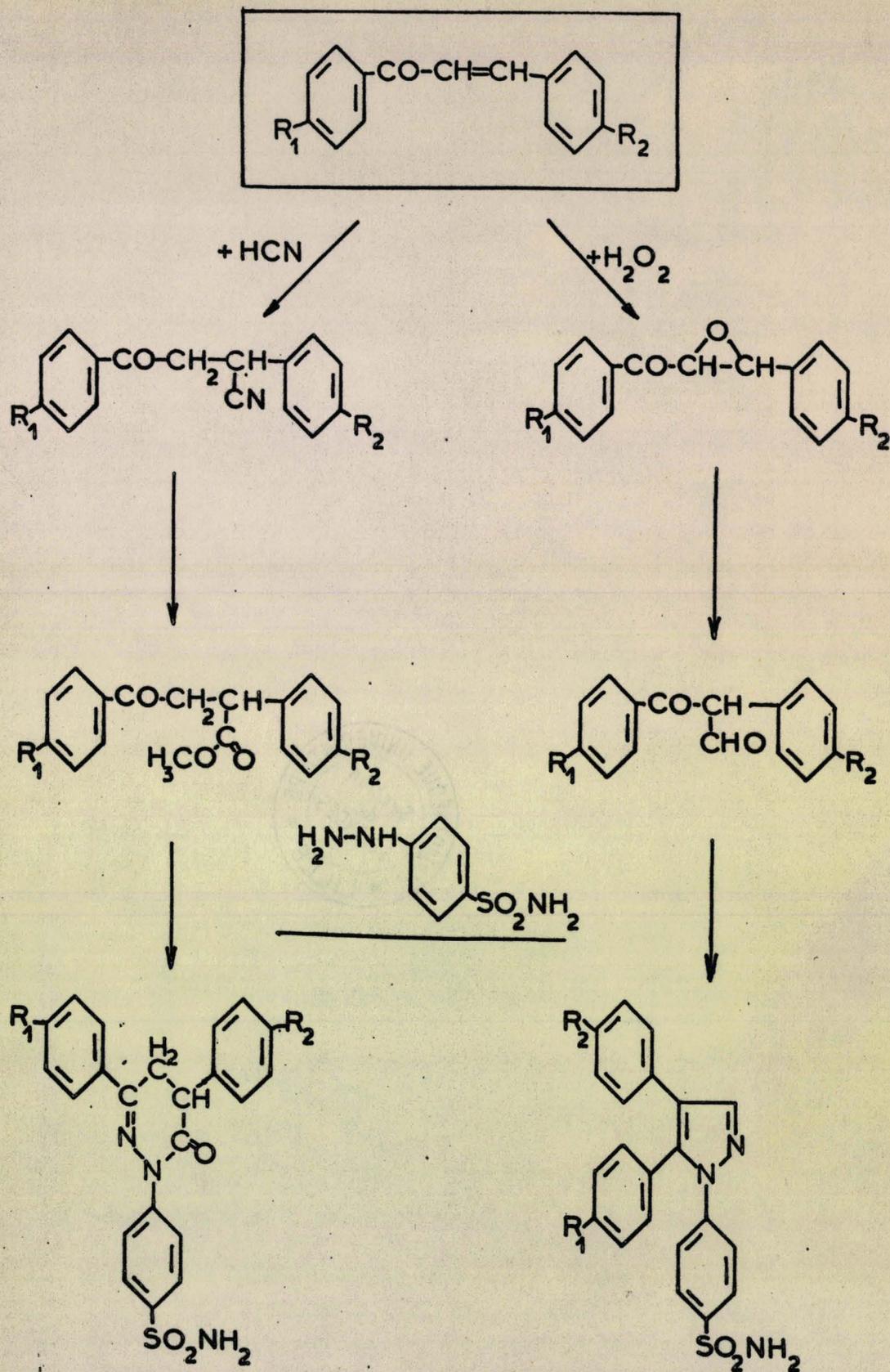
L'étude pharmacodynamique sera entreprise ultérieurement.

Ainsi, tout en cherchant à donner une "unité chimique" à notre travail, la préparation des chalcones - matières de départ - constituant un tronçon commun, nous avons abordé différentes réactions classiques de la chimie organique pour aboutir à des dérivés nouveaux dont l'étude pharmacodynamique a apporté des résultats encourageants dans des domaines très divers.



---

(\*)A. LESPAGNOL, Ch. LESPAGNOL, J.P. HENICHART, C. R. Acad. Sc. Paris, 268, 1528, (1969)



BUS  
LLE