

50376
1973
174

UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

50376
1973
174

N° 427

Michel SZYKMAN

RECHERCHES DANS LA SÉRIE DES OXADIAZOLES -1,3,4-



THÈSE

pour obtenir le titre de Docteur Troisième Cycle
présentée et soutenue le 21 décembre 1973

JURY

Président : M. C. GLACET

Rapporteur : M. C. LESPAGNOL

Examineur : M. H. SLIWA

UNIVERSITE DES SCIENCES
ET TECHNIQUES DE LILLE

DOYENS HONORAIRES de l'Ancienne Faculté des Sciences -

MM. H. LEFEBVRE, R. DEFRETIN

PROFESSEURS HONORAIRES des Anciennes Facultés de Droit et
Sciences Economiques, des Sciences et des Lettres

M. ARNOULT, Mme BEAUJEU, MM. BEGHIN, BROCHARD, CAU, CHAPPELON, CHAUDRON,
CORDONNIER, DEHEVELS, DEHORNE, DEHORS, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, HEIM
DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERIET, KOURGANOFF, LAMOTTE, LELONG,
Mme LELONG, LIEBAERT, MARTINOT-LAGARDE, MAZET, MICHEL, NORMANT, PARISELLE,
PASCAL, PAUTHENIER, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUBINE, ROUELLE, WIEMAN, ZAMANSKI.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. PARREAU

Professeur

PROFESSEURS TITULAIRES

M. BACCHUS Pierre	Astronomie
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Générale
M. BECART Maurice	Physique
M. BIAYS Pierre	Géographie
M. BONNEMAN Pierre	Chimie et Physico-Chimie Industrielle
M. BONTE Antoine	Géologie Appliquée
M. BOUGHON Pierre	Mathématiques
M. BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
M. CELET Paul	Géologie
M. CONSTANT Eugène	Physique Industrielle-Electronique
M. CORSIN Pierre	Paléobotanique
M. DECUYPER Marcel	Mathématiques Générales
M. DELATTRE Charles	Géologie Générale
M. DURCHON Maurice	Zoologie Générale et Appliquée
M. FAURE Robert	Mécanique

PROFESSEURS TITULAIRES (suite)

M. FOURET René	Physique
M. GABILLARD Robert	Radio-Electricité-Electronique
M. GLACET Charles	Chimie Organique
M. GONTIER Gérard	Mécanique
M. GUILLAUME Jean	Biologie Végétale
MC HEUBEL Joseph	Chimie Minérale
M. LANSRAUX Guy	Physique
Mme LENOBLE Jacqueline	Physique Expérimentale
M. LOMBARD Jacques	Sociologie
M. MAILLET Pierre	Sciences Economiques et Sociales
M. MONTARIOL Frédéric	Chimie Appliquée
M. MONTREUIL Jean	Chimie Biologique
M. POUZET Pierre	Informatique (Lille)
M. PROUVOST Jean	Géologie Minéralogie
Mme SCHWARTZ Marie-Hélène	Analyse Supérieure
M. TILLIEU Jacques	Physique Théorique
M. TRIDOT Gabriel	Chimie
M. VAILLANT Jean	Mathématiques
M. VIDAL Pierre	Automatique
M. VIVIER Emile	Biologie Animale
M. WERTHEIMER Raymond	Physique
M. ZEYTOUNIAN Radyadour	Mathématiques

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

M. BOUISSET Simon	Physiologie Animale
M. DELHAYE Michel	Chimie
M. DERCOURT Jean-Michel	Sciences de la Terre
M. LEBRUN André	Electronique (Lille)
M. LEHMANN Daniel	Mathématiques
M. LINDER Robert	Botanique
M. LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M. PARREAU Michel	Mathématiques Appliquées
M. SCHILTZ René	Physique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. BELLET Jean	Physique
M. BILLARD Jean	Physique
M. BODARD Marcel	Botanique
M. BOILLET Pierre	Physique
M. BONNOT Ernest	Biologie
M. BRIDOUX Michel	I.U.T. Béthune
M. CAPURON Alfred	Chimie Minérale
M. DEPRES Gilbert	I.U.T. Lille
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GRUSON Laurent	Mathématiques
M. GUILBAUT Pierre	Biologie
M. LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie
M. LACOSTE Louis	Biologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE (suite)

M. LANDAIS Jean	Chimie
Mme LEHMANN Josiane	Mathématiques
M. LOUCHEUX Claude	Chimie
M. MAES Serge	Physique
Mlle MARQUET Simone	Mathématiques
M. MONTEL Marc	Physique
M. MONTUELLE Bernard	I.U.T. Lille
M. PANET Marius	I.E.E.A.
M. SALMER Georges	I.E.E.A.
M. SEGUIER Guy	I.U.T. Béthune

MAITRES DE CONFERENCES (et chargés de fonctions)

M. ADAM Michel	Economie Politique
M. ANDRE Charles	Sciences Economiques
M. ANGRAND Jean-Pierre	Géographie
M. ANTOINE Philippe	Mathématiques
M. AUBIN Thierry	Mathématiques
M. BART André	Biologie
M. BEGUIN Paul	Mécanique des Fluides
M. BKOUCHE Rudolphe	Mathématiques
M. BOILLY Bénoni	Biologie
M. BONNEMAIN Jean-Louis	Biologie Végétale
M. BOSCO Denis	Mathématiques
M. BREZINSKI Claude	I.E.E.A.
M. BRUYELLE Pierre	Géographie et Aménagement Spatial
M. CARREZ Christian	I.E.E.A.
M. CORDONNIER Vincent	Informatique
M. CORTOIS Jean	Physique
M. COQUERY Jean-Louis	Biologie
M. COULON Jean	I.E.E.A.
Mlle DACCHARI Monique	Géographie et Aménagement Spatial
M. DEBOURSE Jean-Pierre	Sciences Economiques et Sociales
M. DEBRABANT Pierre	Sciences Appliquées
M. DELAUNAY Jean-Claude	Sciences Economiques et Sociales
M. DERIEUX Jean-Claude	Biologie (I.U.T.)
M. DOUCHAN Jean-Claude	Physique
M. DRIEUX Baudouin	I.E.E.A.
M. DUEE Gérard	Sciences de la Terre
M. DYMENT Arthur	Mathématiques
M. ESCAIG Bertrand	Physique
Mme EVRARD Micheline	Chimie (I.U.T.)
M. FONTAINE Jean-Marie	I.U.T. Lille
M. FOURNET Bernard	I.U.T. Lille
M. FROELICH Daniel	Sciences Appliquées
M. GAMBLIN André	Géographie
M. GOBLOT Rémi	Mathématiques
M. GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M. GRANELLE Jean-Jacques	Sciences Economiques
M. GUILLAUME Henri	Sciences Economiques et Sociales
M. HECTOR Joseph	S.E.N. Calais
M. HERMAN Maurice	Physique
M. HUARD DE LA MARRE Pierre	I.E.E.A.
M. JOURNEL Gérard	Sciences Appliquées
Mlle KOSMANN Yvette	Mathématiques
M. KREMBEL Jean	Chimie
M. LAURENT François	Automatique
Mlle LEGRAND Denise	Mathématiques

MAITRES DE CONFERENCES (et Chargés de Fonctions)

(suite)

Mlle LEGRAND Solange	Mathématiques
M. LENTACKER Firmin	Géographie et Aménagement Spatial
M. LEROY Jean-Marie	E.N.S.C.L.
M. LEROY Yves	Electronique (Lille)
M. LHENAFF René	Géographie
M. LOCQUENEUX Robert	Physique
M. LOUAGE Francis	Sciences Appliquées
M. MAHIEU Jean-Marie	Physique (I.U.T. Lille)
Mme MAILLET Monique	Sciences Economiques et Sociales
M. MAIZIERES Christian	I.E.E.A.
M. MALAUSSENA Jean-Louis	Sciences Economiques et Sociales
M. MESSELYN Jean	Physique
M. MIGEON Michel	Chimie (Sciences Appliquées)
M. MOTZKIN Joseph	Mathématiques
M. MONTUELLE Bernard	I.U.T. Lille
M. NICOLE Jacques	Chimie (E.N.S.C.L.)
M. PAQUET Jacques	Sciences Appliquées
M. PARSY Fernand	Mathématiques
M. PECQUE Marcel	Chimie (Béthune)
M. PERROT Pierre	Chimie
M. PERTUZON Emile	Biologie
M. PONSOLLE Louis	Chimie (Valenciennes)
M. POVY Jean-Claude	Sciences Appliquées
M. RACZY Ladislas	Physique
M. ROGALSKI Marc	Mathématiques
M. ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie Animale
M. ROY Jean-Claude	Biologie
Mme N'GUYEM VAN CHI Régine	Géographie et Aménagement Spatial
M. SIMON Michel	Psychologie
M. SLIWA Henri	Chimie
M. SMET Pierre	Physique
M. SOMME Jean	Géographie
Mlle SPIK Geneviève	Chimie Biologique
M. THERY Pierre	Calais
M. TOULOTTE Jean-Marc	Sciences Appliquées
M. TREANTON Jean-René	Sciences Economiques et Sociales
M. VANDORPE Bernard	Chimie Physique
M. VILETTE Michel	Génie Mécanique (Béthune)
M. WERNER Georges	Informatique (I.U.T. Lille)
M. WATERLOT Michel	Géologie
Mme ZINN JUSTIN Nicole	Mathématiques

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ALBERT LESPAGNOL

Officier de la Légion d'Honneur

Membre de l'Académie de Médecine

Membre correspondant de l'Académie de Pharmacie

*Membre correspondant de l'Académie Royale
de Médecine de Belgique*

Commandeur des Palmes Académiques

Commandeur de l'Ordre National du Mérite

*Nous vous sommes reconnaissant de nous avoir
accueilli dans votre Laboratoire et de nous avoir fait
profiter de votre très grand savoir et de votre immense
expérience.*

*Nous vous témoignons, ici, toute notre
gratitude pour la bienveillance que vous avez toujours
manifestée à notre égard et l'expression de notre pro-
fonde admiration et de notre respectueux attachement.*

A NOTRE PRESIDENT DE JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES GLACET

Officier des Palmes Académiques

*Nous vous remercions sincèrement de l'honneur
que vous nous faites de présider notre jury de thèse.*

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES LESPAGNOL

Chevalier des Palmes Académiques

*Nous vous exprimons notre gratitude pour
l'intérêt que vous avez pris à nos travaux et notre
profond respect.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI SLIWA

*Nous vous exprimons nos remerciements pour
avoir bien voulu accepter de siéger parmi nos Juges.*

A MONSIEUR ALAIN LEFEBVRE

Chargé de Recherches I.N.S.E.R.M.

*nous vous remercions pour l'attention
quotidienne que vous avez portée à ce travail.*

*Vos conseils constants nous ont été souvent
utiles dans l'élaboration de cette thèse.*

A MONSIEUR CLAUDE DENIS

A MADEMOISELLE ODETTE LABIAU

qui ont effectué les analyses élémentaires

A MADEMOISELLE MARTINE HUMBERT

*en remerciement pour le travail dactylographique
qu'elle a réalisé et pour la bonne volonté dont elle
a toujours fait preuve au cours de ce travail.*

A MONSIEUR GAUTHIER

(Usine UGINE KUHLMANN de La Madeleine)

*en remerciement pour votre aimable concours
car vous nous avez fourni le "Sulfan B" nécessaire
à nos expériences.*

*L'Institut de Chimie Pharmaceutique nous a attribué
une Bourse d'Etudes qui nous a permis de terminer nos travaux.
Nous en remercions son Directeur et son Conseil d'Administration.*

Cette thèse est dédiée

A mes Parents

Je voudrais que vous trouviez, ici, le témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A mes Soeurs

A ma Famille

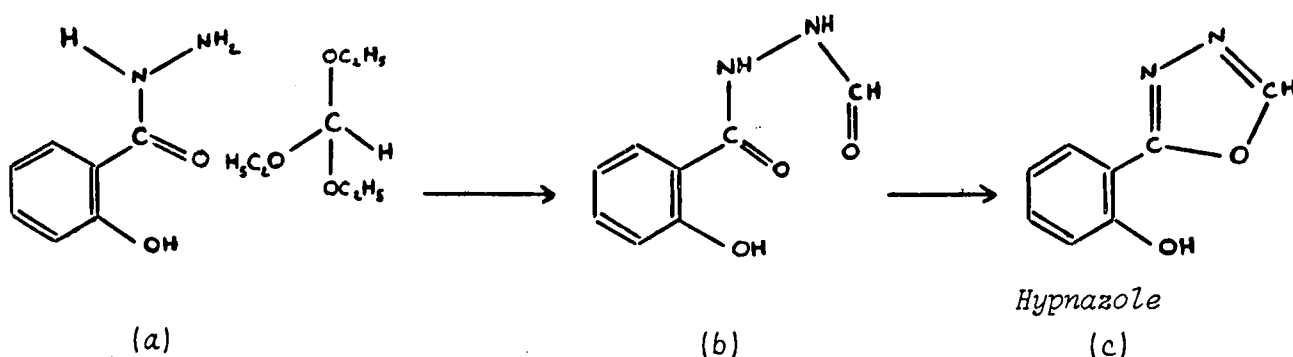
A mes Amis

A mes Camarades de Laboratoire.

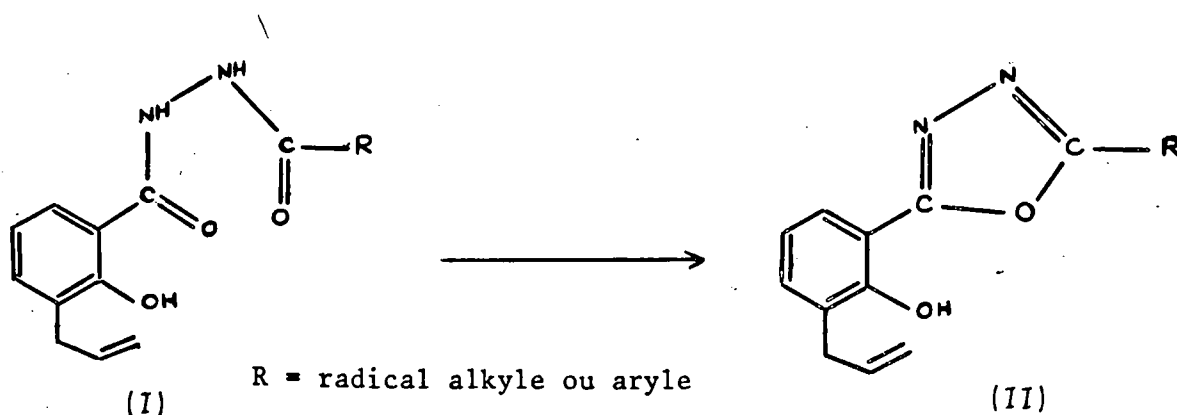
INTRODUCTION

Parmi les nombreuses séries chimiques qui ont une utilisation médicale, celle des oxadiazoles paraît n'être représentée pratiquement que par un seul composé : l'hypnazole utilisé comme neuro-sédatif.

Ce dérivé (c) s'obtient par cyclisation de la salicylhydrazide (a) sous l'action de l'ortho-formiate d'éthyle ; l'intermédiaire d'un N'-formyl N-salicylhydrazide (b) peut être envisagé.



Dans un travail précédent (D.E.A.), nous avons préparé des oxadiazoles substitués répondant à la formule générale (II) par cyclisation d'hydrazides mixtes répondant au schéma (I).



Notre travail actuel constitue le prolongement de nos précédentes recherches.

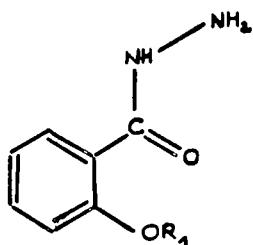
Les produits (I) et (II) sont susceptibles de présenter des propriétés stimulantes ou sédatives dignes d'intérêt de même que les matières premières nécessaires à leur obtention.

Par exemple, différents hydrazides (en particulier l'isopropyl γ pyridyl hydrazide) ont des propriétés sinon neurostimulantes, du moins antidépressives. Par contre, l'hypnazole (comme son nom l'indique) est un neuro-sédatif.

Le tableau A (voir page 3) nous donne une vue d'ensemble du travail réalisé.

Nous avons synthétisé des dérivés qui ont une structure salicylée. Ils peuvent être, a priori, antiinflammatoires. Nous avons évolué vers un dérivé dans lequel le groupement phényle est remplacé par un ensemble naph-tyle (représenté dans le tableau B) tout en conservant la structure salicy-lée. Nous avons préparé un dérivé quinoléïque en conservant une structure an-tiinflammatoire (analogie avec l'atophan). Nous avons enfin essayé d'appli-quer la règle d'isostérie qui nous a guidé vers la préparation d'un dérivé furannique.

Les hydrazides ci-dessous ont été préparés (B) à partir des esters cor-respondants traités par l'hydrazine.



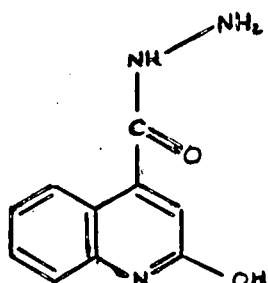
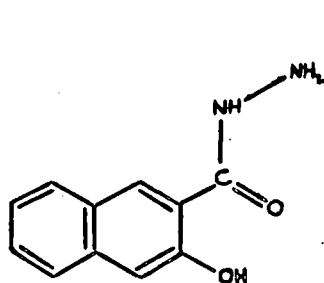
$R_1 = -CH_3$ méthyle

Nous sommes allé jusqu'à la formation de l'oxadiazole.

= $-C_2H_5$ éthyle

Nous sommes allé jusqu'à la prépara-tion de l'oxadiazole.

= $-C_3H_7$ propyle



Nous nous sommes arrêté à la forma-tion de l'hydrazide mixte, la cycli-sation en oxadiazole ne se faisant pas suivant nos conditions opéra-toires.

= $-C_4H_9$ butyle

Nous sommes allé jusqu'à la formation de l'oxadiazole.

Tableau B

Ceux où $R_1 = -CH_3$, $-C_2H_5$ sont décrits dans la littérature. (*Chemical abstracts*)

La conception pharmacodynamique inspiratrice consiste à utiliser com-me matières de départ des composés ayant une structure d'acides ortho phéno-liques (analogie avec les salicylates) ou une parenté avec les acides qui-noléïne carboxyliques dont plusieurs sont utilisés comme antiinflammatoires

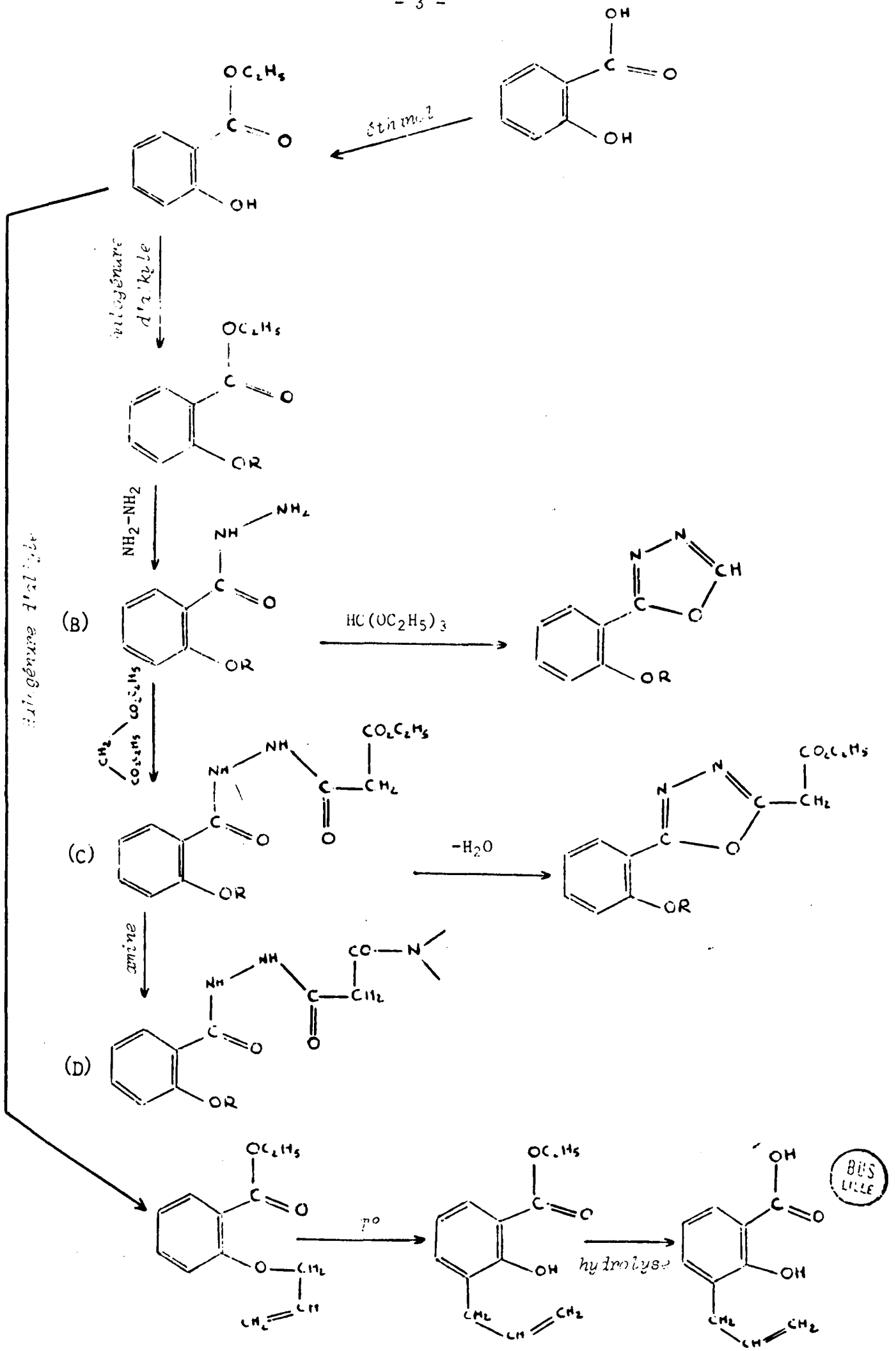
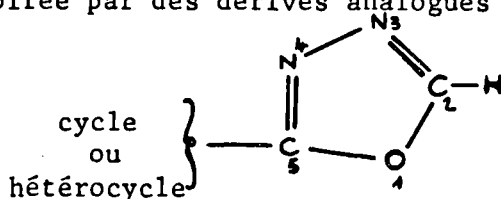


TABLEAU A

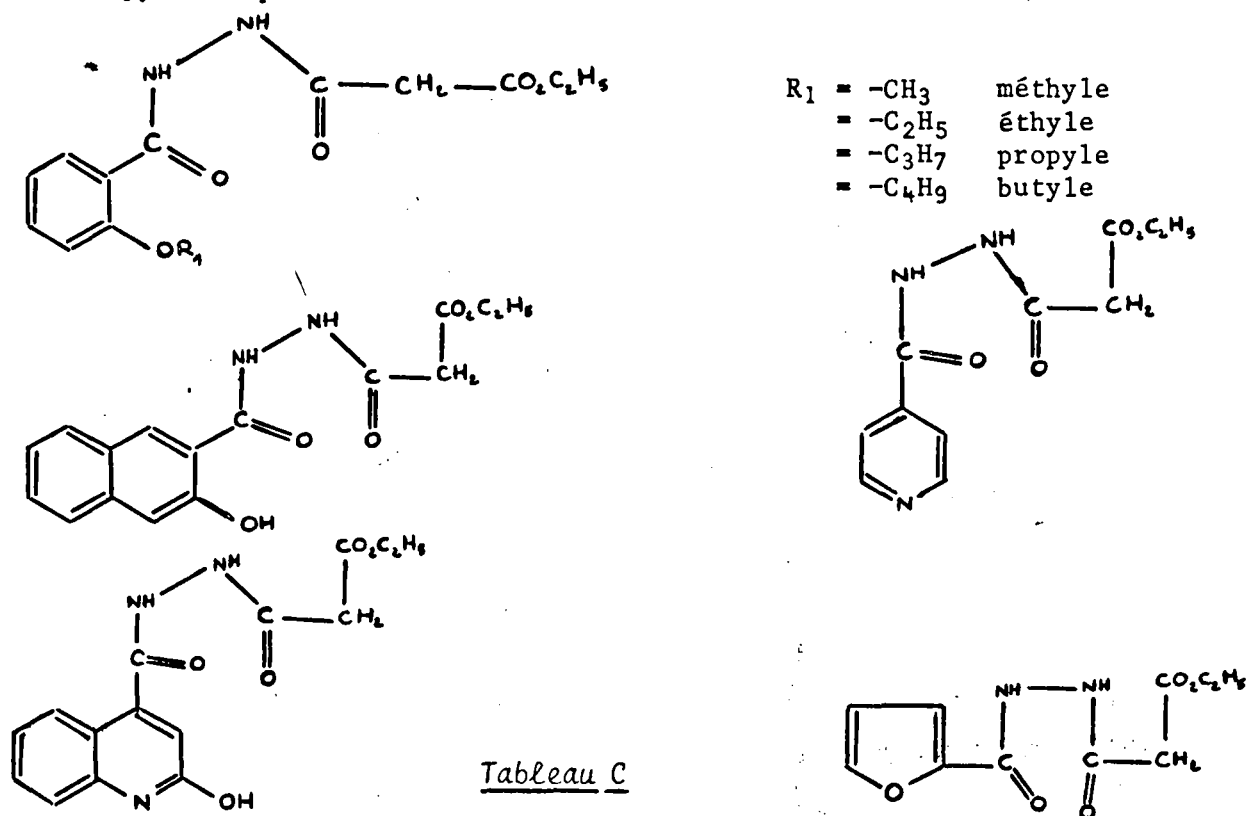
R = radical alkyle

(l'atophan et l'acide phénylquinoléine carboxylique par exemple). Nous remarquons l'analogie entre oxadiazole et pyrazole. Par exemple, le pyramidon et la phénylbutazone sont antiinflammatoires, ce qui nous conduit à associer a priori des structures antiinflammatoires (salicylée, quinoléïque) à l'oxadiazole.

Une série de dérivés ayant pour objet l'obtention de produits oxadiazoliques substitués en -2 par un "radical" de structure malonique a été inspirée par des dérivés analogues décrits par MILCENT (25)

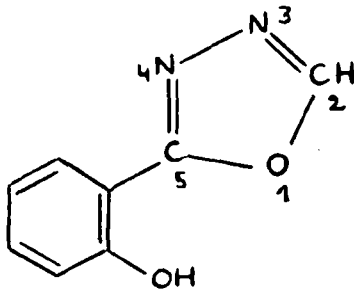


Ce projet nécessitait la préparation d'hydrazides mixtes (C) provenant d'hydrazides de la série (B). Nous avons ajouté à cette série des dérivés furannique et pyridinique. Ce dernier était décrit dans la littérature. (*Chemical abstracts*)

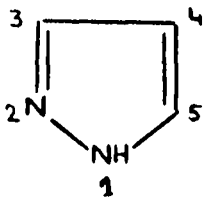


Les dérivés de cette série (C) de structure malonique ont un intérêt chimique certain, car ils permettent d'aboutir à la formation d'oxadiazoles. Nous avons choisi ceux qui se sont prêtés le plus aisément à la cyclisation en oxadiazole ou qui présentaient telle ou telle particularité structurale.

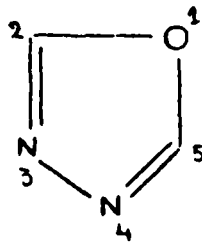
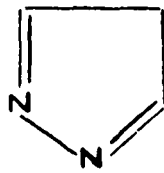
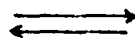
ANALOGIE ENTRE OXADIAZOLE ET PYRAZOLE



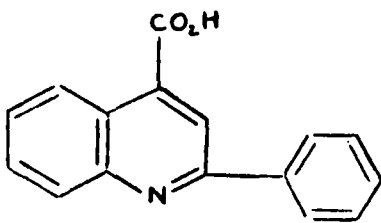
hyprazole



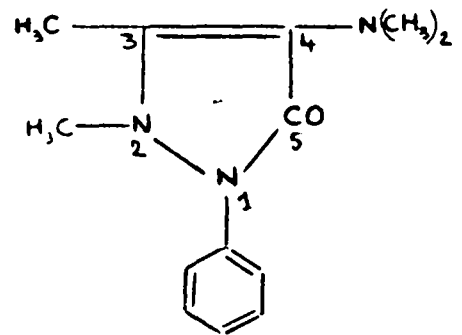
pyrazole



oxadiazole

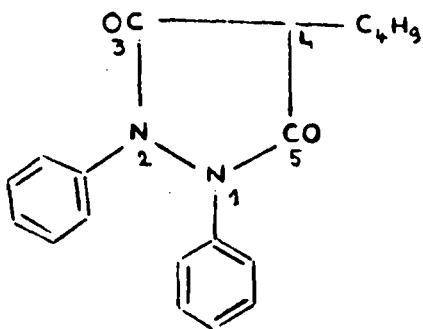


atophan

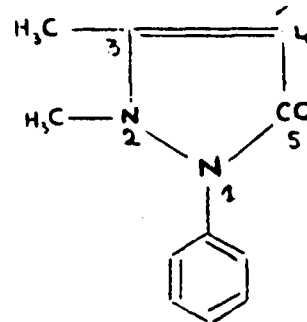


pyrimidon

Pyrazolones



phénylbutazon

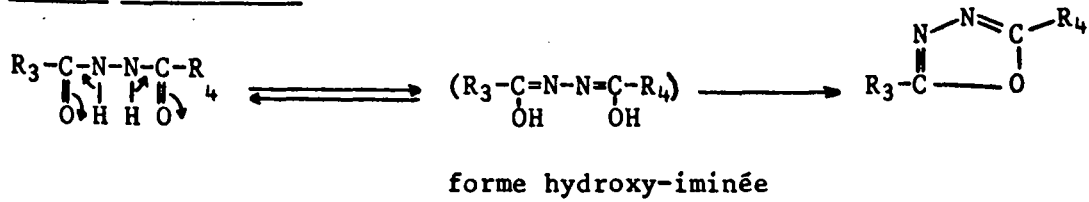


antipyrine

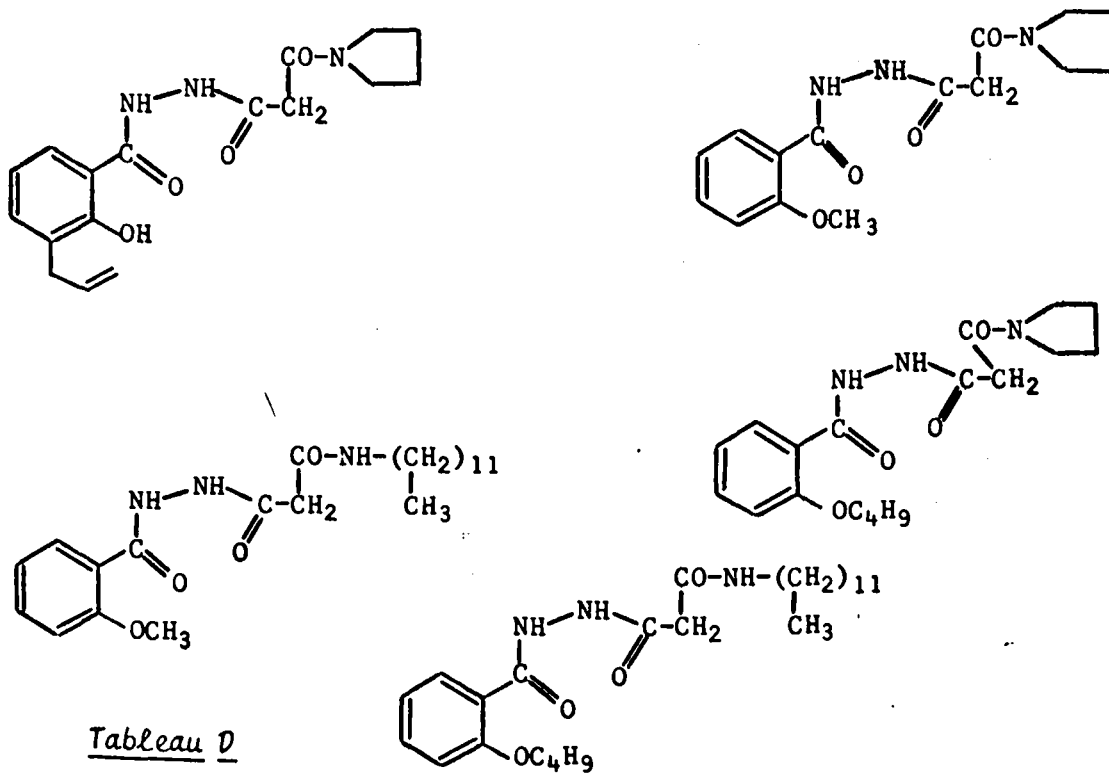


La déshydratation des hydrazides mixtes s'effectue, d'une manière générale, de la façon suivante :

Schéma réactionnel



Le tableau E (voir page 7) nous donne les oxadiazoles préparés. Les dérivés de la série (C) permettent aussi de préparer les amides correspondants (D) qui peuvent présenter un intérêt pharmacologique.

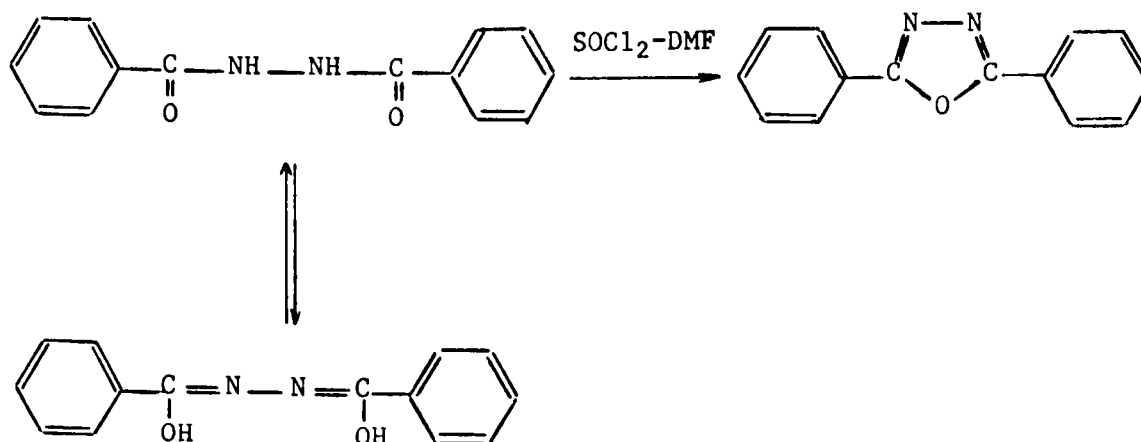


- Les dérivés de la série (C) se cyclisent en oxadiazoles selon quelques méthodes déjà décrites dans la littérature.

L'anhydride phosphorique est fréquemment utilisé dans ce genre de cyclisation et nous l'avons essayé.

Le complexe chlorure de thionyle-diméthyl formamide est également employé comme déshydratant mais nous ne l'avons pas utilisé.

Exemple donné par la littérature :



La réaction de cyclisation se schématise aisément lorsqu'on écrit l'hydrazide mixte sous une forme tautomère hydroxy-iminée.

Nous avons utilisé une méthode qui est appliquée dans d'autres séries. Nous avons employé le complexe "sulfan B" (anhydride sulfurique stabilisé par du borate de méthyle) - diméthyl formamide qui est peu utilisé dans la synthèse des oxadiazoles. Ce complexe a été préparé au laboratoire.

=====

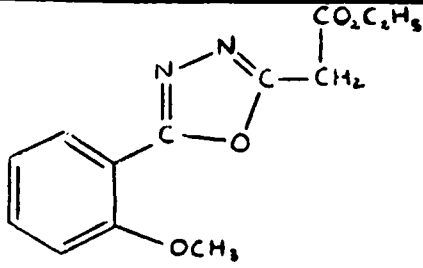
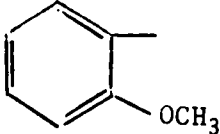
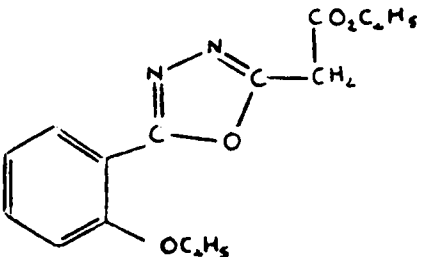
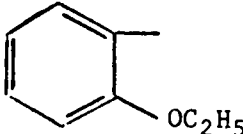
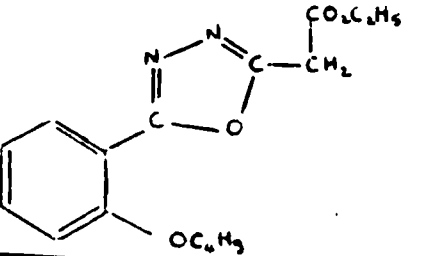
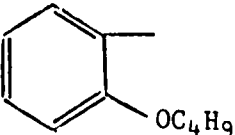
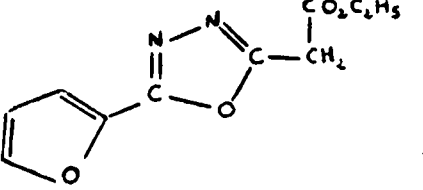
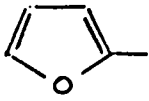
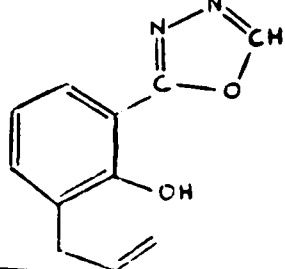
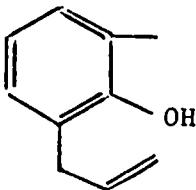
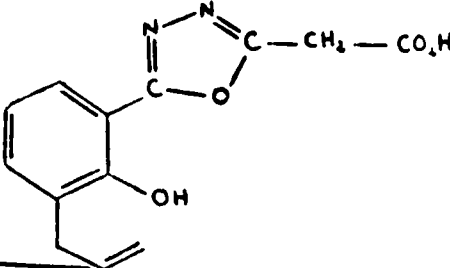
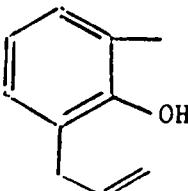
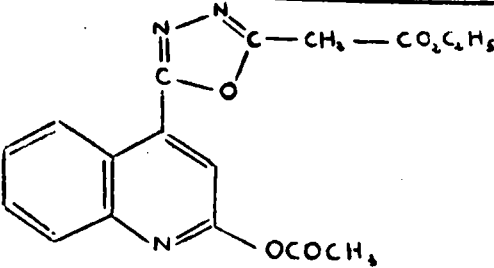
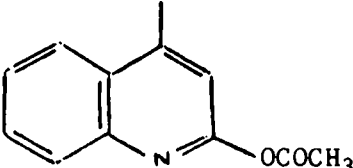

FORMULES	R_3	R_4
		$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
		$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
		$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
		$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
		$-\text{H}$
		$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$
		<div style="text-align: center;">  $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ </div>

TABLEAU E

Dans l'exposé de nos recherches, nous avons adopté le plan suivant :

CHAPITRE I : PREPARATION DES MATIERES PREMIERES. -

- 1 - Préparation du chlorure d'éthoxy-malonyle
- 2 - Préparation d'ortho-alkyloxybenzoates d'éthyle
- 3 - Préparation d'hydrazides d'acides ortho-alkyloxybenzoïques

CHAPITRE II : SYNTHESE D'ESTERS ETHYLIQUES DE N'-ACYL MONOHYDRAZIDES MALONIQUES. -

- A) Préparation de dérivés du type salicylé
- B) Préparation de dérivés du type furannique, naphtalénique et quinoléïque
- C) Généralités sur les spectres I.R. et U.V.

CHAPITRE III : SYNTHESE D'AMIDES. -

CHAPITRE IV : SYNTHESE D'OXADIAZOLES-1,3,4 -

- A) Utilisation du "sulfan B"-diméthyl formamide
- B) Utilisation de l'anhydride phosphorique
- C) Généralités sur les spectres I.R. et U.V.

CONCLUSION -

-:-:-:-

CHAPITRE I

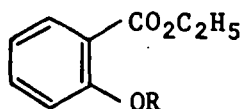
PRÉPARATION

des

MATIÈRES PREMIÈRES

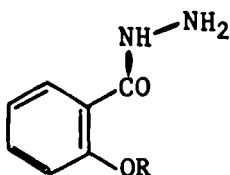
- *Préparation du chlorure d'éthoxy-malonyle. -*
- *Préparation d'ortho-alkyl oxybenzoates d'éthyle. -*
- *Préparation d'hydrazides d'acides ortho-alkyloxy benzoïques. -*

Dans une première étape, nous avons préparé des O-alkyloxybenzoates d'éthyle de formule générale :



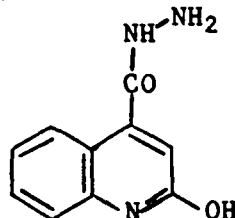
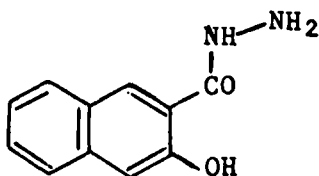
- R = -CH₃ méthyle -
- = -C₂H₅ éthyle -
- = -C₃H₇ propyle -
- = -C₄H₉ butyle -
- = -C₅H₁₁ pentyle -
- = -C₆H₁₃ hexyle -

Les composés où R = -CH₃, -C₂H₅ sont décrits dans la littérature. Parmi ces esters, les quatre premiers ont été transformés en hydrazides de formule générale :



en les traitant par l'hydrazine.

Les composés où R = -CH₃, -C₂H₅ sont décrits dans la littérature. Nous avons également synthétisé les hydrazides nouveaux ci-dessous :



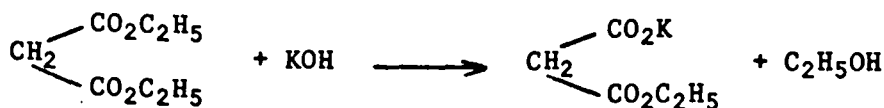
• hydroxy-3 carbazoyl-2 naphthalène

• hydroxy-2 carbazoyl-4 quinoléine

I - PREPARATION DU CHLORURE D'ETHOXY-MALONYLE

1°) Préparation du sel de potassium du monoester éthylique de l'acide malonique -

Nous avons appliqué la méthode décrite par MARGUERY (3) qui a amélioré le procédé proposé par FREUND (2) en s'arrangeant pour obtenir en petite quantité le produit secondaire de la réaction, le malonate neutre de potassium. La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

50 g (0,31 mole) de malonate d'éthyle sont introduits dans un ballon contenant 200 cm³ d'alcool absolu. D'autre part, une solution de potasse alcoolique est préparée : 17,5 g (0,31 mole) de potasse dans 100 cm³ d'alcool absolu. Cette solution est ajoutée par petites portions dans le ballon. Le mélange réactionnel obtenu se prend rapidement en masse cristalline. Après disparition de l'alcalinité, le mélange est chauffé à ébullition au réfrigérant ascendant pendant 1 H 30. Le mélange est filtré à chaud sur büchner. Le malonate d'éthyle et de potassium cristallise dans le milieu réactionnel alors que sur le filtre, il reste le malonate neutre de potassium qui s'est formé. Le produit attendu est filtré sur verre fritté et la liqueur mère est concentrée : une seconde cristallisation du produit a lieu. Il est lavé à l'éther et filtré à nouveau.

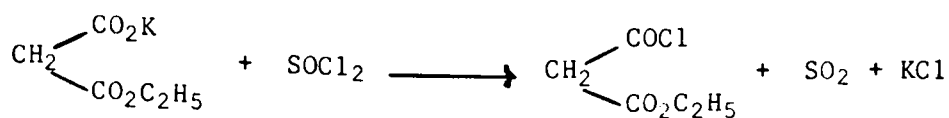
Point de fusion F = 195°C

Masse de produit : 32 g Rdt : 60 %

Le produit est suffisamment pur pour passer à l'étape suivante.

2°) Préparation du chlorure d'éthoxy-malonyle -

La méthode décrite par *WALTON* et *MORGAN* (4) est utilisée ici. Elle consiste classiquement en une action du chlorure de thionyle sur le malonate d'éthyle et de potassium. Le chlorure de thionyle est en excès par rapport au sel de départ. La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

32 g (0,18 mole) de malonate d'éthyle et de potassium sont introduits dans 50 cm³ d'éther anhydre refroidi à 0°C. Le sel se trouve en suspension dans le solvant et est mis sous agitation magnétique. Il est traité par 32 g (0,26 mole) de chlorure de thionyle ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 2 H 30. Après refroidissement, le produit est distillé sous vide.

$Eb_{15\text{mm}} = 70-72^{\circ}\text{C}$

Masse de produit : 19,8 g Rdt : 70 %

- ANALYSE -

	C	H	Cl
Calculé %	39,88	4,68	23,54
Trouvé %	40,40	4,88	23,95

pour $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3\text{Cl} = 150,561$

3°) Préparation du complexe "sulfan B"-diméthyl formamide - (14)

Le "sulfan B" est de l'anhydride sulfurique stabilisé par du borate de méthyle. Il est important d'opérer avec un matériel bien sec car l'anhydride sulfurique liquide est très avide d'eau et présente de nombreux dangers, donc une manipulation fort prudente est à observer.

- MODE OPERATOIRE -

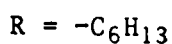
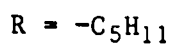
Un litre de diméthyl formamide est versé dans un ballon de 2 litres. 90 g (1,12 mole) de "sulfan B" sont introduits, goutte à goutte, par l'intermédiaire d'une ampoule à brome (robinet en téflon).

La réaction se fait à froid sous agitation mécanique, le ballon étant placé dans un bain réfrigérant (glace + sel). Après quelques heures, le complexe est formé. Il présente la propriété d'être un déshydratant efficace. Il sera employé par la suite pour déshydrater les hydrazides mixtes afin d'obtenir des oxadiazoles-1,3,4-

II - PREPARATION D'ORTHO-ALKYL OXY BENZOATES D'ETHYLE (24)

Une méthode générale, utilisée ici, consiste à condenser des halogénures d'alkyle avec le salicylate d'éthyle au niveau de la fonction phénolique. Cette réaction se fait avec de bons rendements. On opère en présence de carbonate de potassium dans l'acétone qui s'avère être un solvant adéquat. Le carbonate de potassium et l'halogénure sont en excès par rapport au salicylate d'éthyle. Il ne faut pas utiliser trop de solvant afin d'être dans les meilleures conditions opératoires. Après réaction, l'halogénure d'alkyle en excès est éliminé par évaporation et le produit final distillé.

Les premiers termes ($R = -CH_3$, $-C_2H_5$) sont connus. Il paraissait intéressant de préparer les composés suivants :



afin de synthétiser les hydrazides correspondants.

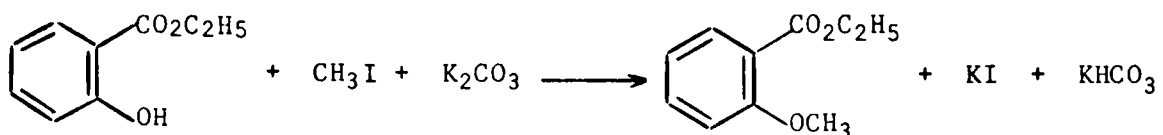
- MODE OPERATOIRE GENERAL -

On mélange le salicylate d'éthyle avec l'iodure d'alkyle ou le bromure d'alkyle, le carbonate de potassium et l'acétone. Ce mélange est soumis à l'ébullition et porté à reflux, pendant 24 heures environ. De l'eau est ensuite ajoutée au milieu réactionnel et l'halogénure de potassium formé s'y dissout. La couche supérieure huileuse est alors séparée de la couche inférieure aqueuse par décantation. On extrait plusieurs fois la couche aqueuse à l'éther et les phases étherées sont adjointes à la phase huileuse. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de sodium puis l'éther et l'acétone sont évaporés. Il reste un produit liquide qu'il suffit alors de distiller sous vide. Le test au perchlorure de fer ne donne pas de coloration violette qui soit caractéristique de la fonction phénolique (groupement hydroxylé libre).

Ce mode opératoire sera repris dans la préparation de chaque composé.

1°) Préparation de l'ortho-méthoxy benzoate d'éthyle -

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

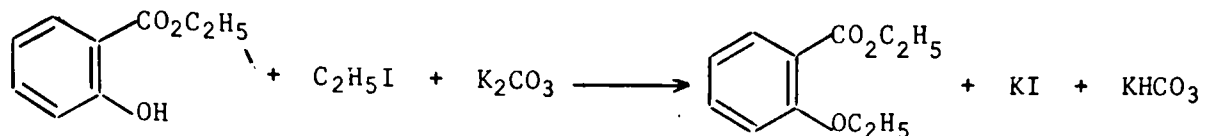
50 g (0,30 mole) de salicylate d'éthyle sont mélangés avec 65 g (0,45 mole) d'iodure de méthyle, 63 g (0,45 mole) de carbonate de potassium et environ 36 g d'acétone.

Le produit distille à 135°C sous 12 mm de mercure.

Masse de produit obtenue : 48 g Rdt : 88 %

2°) Préparation de l'ortho-éthoxy benzoate d'éthyle -

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

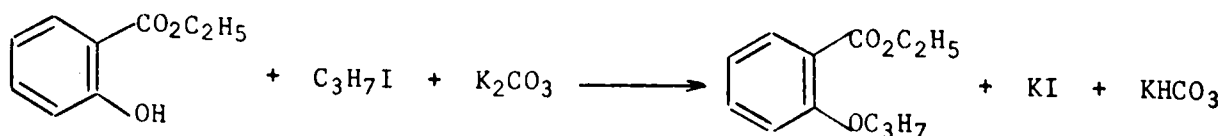
40 g (0,24 mole) de salicylate d'éthyle sont mélangés avec 56 g (0,35 mole) d'iodure d'éthyle, 50 g (0,36 mole) de carbonate de potassium et environ 30 g d'acétone.

Le produit distille à 161°C sous 30 mm de mercure.

Masse de produit obtenue : 25 g Rdt : 54 %

3°) Préparation de l'ortho-propoxy benzoate d'éthyle -

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

50 g (0,30 mole) de salicylate d'éthyle sont mélangés avec 77 g (0,45 mole) d'iodure de propyle, 63 g (0,45 mole) de carbonate de potassium et 38 g d'acétone.

Le produit distille à 176°C sous 38 mm de mercure.

Masse de produit obtenue : 35 g Rdt : 55 %

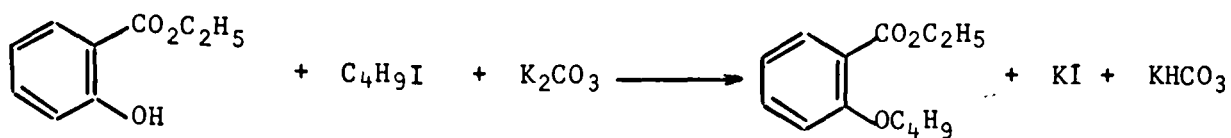
- ANALYSE -

	C	H
Calculé %	69,23	7,69
Trouvé %	69,12	7,47

pour $C_{12}H_{16}O_3 = 208,257$

4°) Préparation de l'ortho-butoxy benzoate d'éthyle -

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

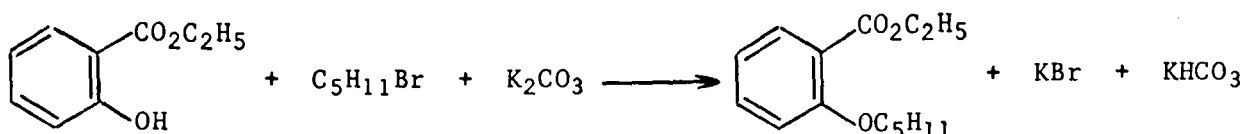
50 g (0,30 mole) de salicylate d'éthyle sont mélangés avec 82 g (0,44 mole) d'iodure de butyle, 63 g (0,45 mole) de carbonate de potassium et 38 g d'acétone.

Le produit distille à 163°C sous 18 mm de mercure.

Masse de produit obtenue : 48 g Rdt : 71 %

5°) Préparation de l'ortho-pentyloxy benzoate d'éthyle

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

50 g (0,30 mole) de salicylate d'éthyle sont mélangés avec 68 g (0,45 mole) de bromure de pentyle, 62 g (0,44 mole) de carbonate de potassium et 35 g d'acétone.

Le produit distille à Eb = 170°C sous 17 mm de mercure.

Masse de produit obtenue : 47,5 g Rdt : 67 %

Ce produit semble ne pas être décrit dans la littérature.

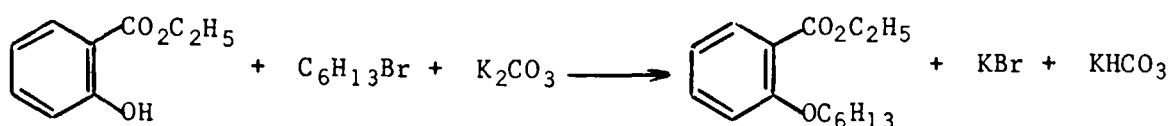
- ANALYSE -

	C	H
Calculé %	71,18	8,47
Trouvé %	71,52	8,30

pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3 = 236,311$

6°) Préparation de l'ortho-hexyl oxy benzoate d'éthyle -

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

50 g (0,30 mole) de salicylate d'éthyle sont mélangés avec 75 g (0,45 mole) de bromure d'hexyle, 62 g (0,44 mole) de carbonate de potassium et 35 g d'acétone.

Le produit distille à 181°C sous 16 mm de mercure.

Masse de produit obtenue : 52 g Rdt : 69 %

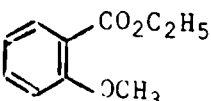
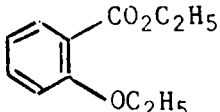
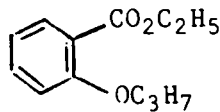
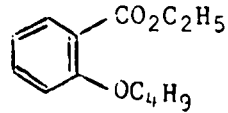
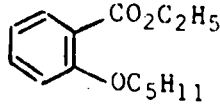
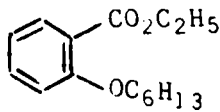
Ce produit paraît ne pas être décrit dans la littérature.

- ANALYSE -

	C	H
Calculé %	72,00	8,80
Trouvé %	72,18	8,58

pour C₁₅H₂₂O₃ = 250,338

TABLEAU RECAPITULATIF DES ESTERS PREPARES

FORMULES	POINT D'EBULLITION	RENDEMENT en %
	<p>135°C sous 12 mm Hg</p>	<p>88</p>
	<p>161°C sous 30 mm Hg</p>	<p>54</p>
	<p>176°C sous 38 mm Hg</p>	<p>55</p>
	<p>163°C sous 13 mm Hg</p>	<p>71</p>
	<p>170°C sous 17 mm Hg</p>	<p>67</p>
	<p>131°C sous 16 mm Hg</p>	<p>69</p>



III - PREPARATION D'HYDRAZIDES D'ACIDES ORTHO-ALKYLOXY BENZOIQUES

La méthode générale consiste à condenser de l'hydrazine hydratée en excès avec les esters précédents dans un solvant tel que l'alcool à 95°. Les deux premiers composés sont décrits dans la littérature.

- MODE OPERATOIRE GENERAL -

L'ester et l'hydrazine hydratée sont introduits dans l'alcool à 95°. Le mélange réactionnel est chauffé à ébullition, sous réfrigérant ascendant pendant 24 heures environ. L'alcool à 95° et l'hydrazine en excès sont évaporés. Il reste, en général, un produit pâteux qui cristallise par refroidissement. Les cristaux sont essorés sur verre fritté et lavés à l'éther. Le produit est ensuite recristallisé.

Nous suivrons ce mode opératoire dans la préparation des composés suivants.

1°) Préparation de l'ortho-méthoxy benzoyl hydrazine -

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

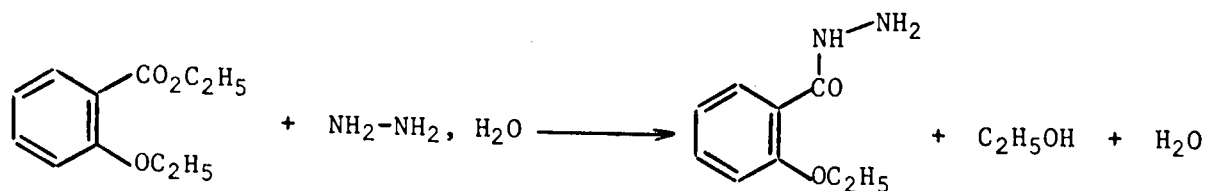
48 g (0,26 mole) d'ester sont introduits dans 30 cm³ d'alcool à 95° avec 20 g (0,40 mole) d'hydrazine hydratée. Le produit obtenu est blanc.

Point de fusion : F = 58°C

Masse de produit : 43 g Rdt : 97 %

2°) Préparation de l'ortho-éthoxy benzoyl hydrazine -

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

13 g (0,06 mole) d'ester sont introduits dans 10 cm³ d'alcool à 95° avec 5 g (0,1 mole) d'hydrazine hydratée. Le produit obtenu est blanc.

Point de fusion : F = 60°C

Masse de produit : 9 g Rdt : 75 %

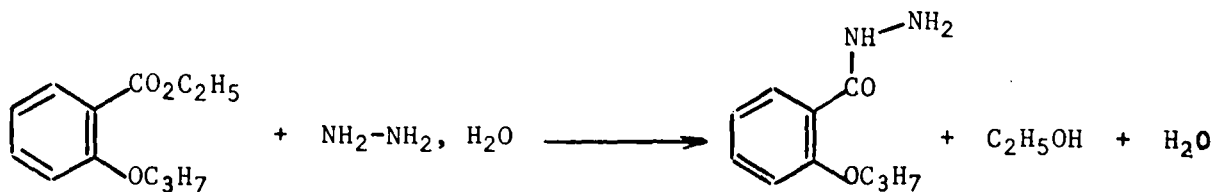
- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	60,00	6,66	15,55
Trouvé %	60,54	6,69	15,24

pour C₉H₁₂O₂N₂ = 180,187

3°) Préparation de l'ortho-propoxy benzoyl hydrazine -

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

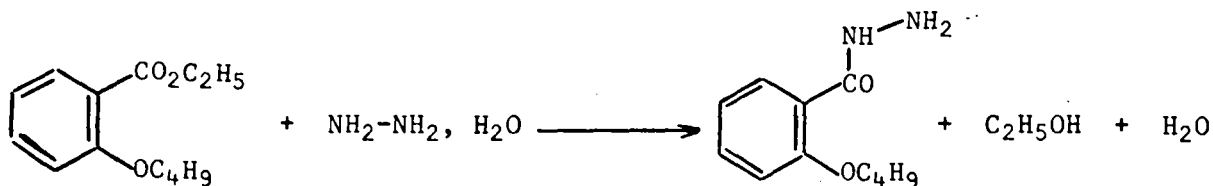
22 g (0,10 mole) d'ester sont versés dans 30 cm³ d'alcool à 95° ainsi que 8 g (0,16 mole) d'hydrazine hydratée. Le produit obtenu est blanc.

Point de fusion : F = 45°C

Masse de produit : 12 g Rdt : 58 %

4°) Préparation de l'ortho-butoxy benzoyl hydrazine -

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

48 g (0,21 mole) d'ester sont mélangés avec 16 g (0,32 mole) d'hydrazine hydratée dans 30 cm³ d'alcool à 95°. Le produit obtenu est blanc.

Point de fusion : F = 145°C

Masse de produit : 42 g Rdt : 95 %

- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	63,46	7,69	13,46
Trouvé %	63,77	7,45	13,23

pour $C_{11}H_{16}O_2N_2 = 208,261$

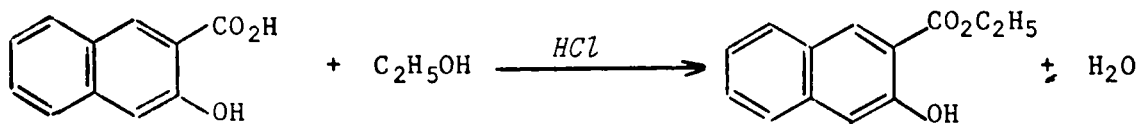
5°) Préparation de l'hydrazide de l'acide hydroxy-3 naphtoïque-2

Ce composé n'est pas décrit dans la littérature. Nous avons d'abord, à partir de l'acide, synthétisé l'ester qui est connu.

a) Préparation de l'ester éthylique de l'acide hydroxy-3 naphtoïque-2

La méthode générale employée ici consiste à faire une estérification en milieu acide.

La réaction est la suivante :



Hydroxy-3 éthoxycarbonyl-2 naphthalène

- MODE OPERATOIRE -

40 g (0,21 mole) d'acide sont dissous dans 400 cm³ d'alcool à 95° par un léger chauffage. De l'acide chlorhydrique gazeux est introduit par barbotage dans la solution. Cette dernière est portée à ébullition, au réfrigérant ascendant, pendant quelques heures. L'alcool en excès est évaporé. Le produit attendu cristallise dans l'alcool à 95° et est filtré sur verre fritté.

Point de fusion : F = 55°C

Masse obtenue : 37 g Rdt : 80 %

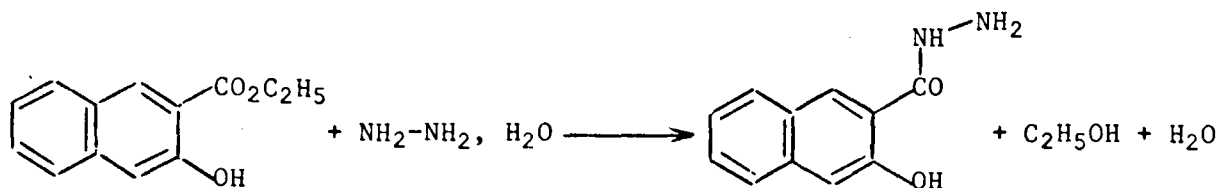
- ANALYSE -

	C	H
Calculé %	72,22	5,55
Trouvé %	72,02	5,59

pour C₁₃H₁₂O₃ = 216,236

b) Préparation de l'hydroxy-3 carbazoyl-2 naphthalène

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

17 g (0,07 mole) d'ester sont dissous dans 30 cm³ d'alcool à 95°. On y ajoute 6 g (0,12 mole) d'hydrazine hydratée. Le tout est chauffé à ébullition sous réfrigérant ascendant. Au bout d'une demi-heure, l'hydrazide commence à précipiter et la réaction est arrêtée après 4 heures de chauffage. Le produit est ensuite essoré et lavé à l'éther. Il est recristallisé dans l'alcool à 95°.

Point de fusion : 206°C

Masse obtenue : 12 g Rdt : 75 %

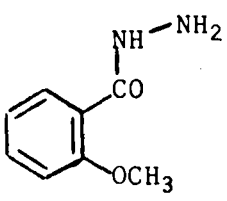
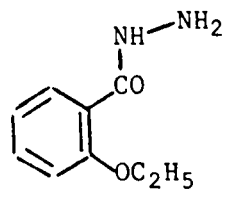
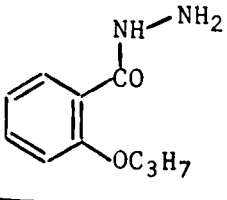
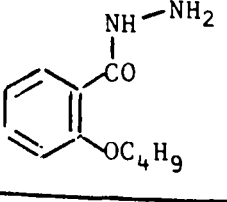
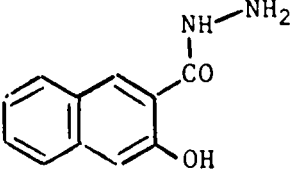
- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	65,34	4,98	13,85
Trouvé %	65,21	5,09	13,80

pour $C_{11}H_{10}O_2N_2 = 202,213$

=====

TABLEAU RECAPITULATIF DES HYDRAZIDES PREPARES

FORMULES	POINT DE FUSION	RENDEMENT en %	SOLVANT DE RECRISTALLISATION
	58°C	97	alcool à 95°
	60°C	75	alcool à 95°
	45°C	58	alcool à 95°
	145°C	95	alcool à 95°
	206°C	75	méthanol

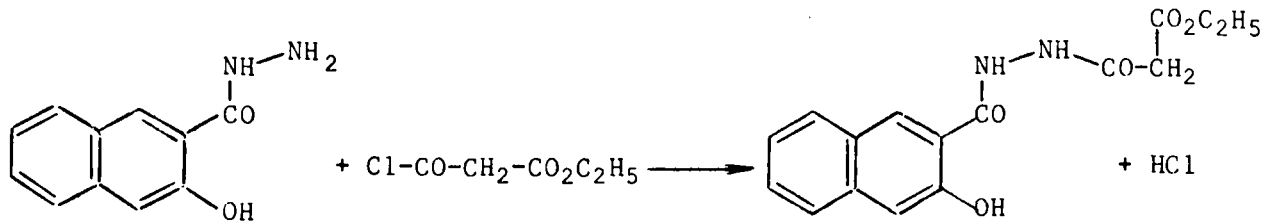
BUS
LILLE

CHAPITRE II

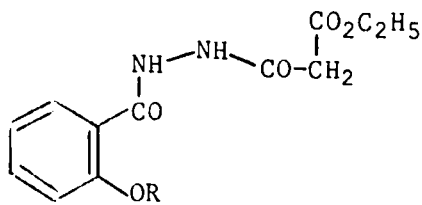
SYNTHÈSE d'ESTERS ÉTHYLIQUES de N'-ACYL MONOHYDRAZIDES MALONIQUES

- Préparation de dérivés de type salicylé. -
- Préparation de dérivés du type furannique, naphthalénique et quinoléïque. -
- Généralités sur les spectres infra-rouge et ultra-violet. -

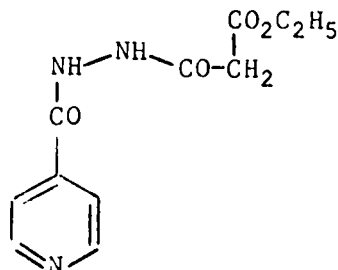
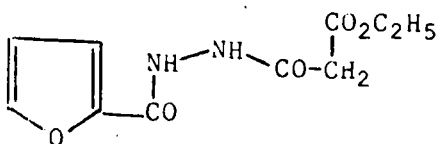
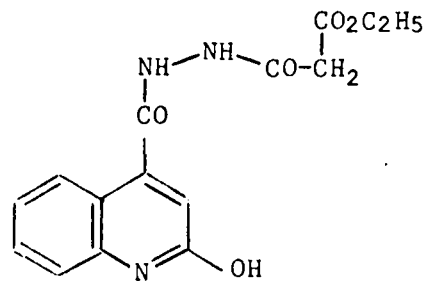
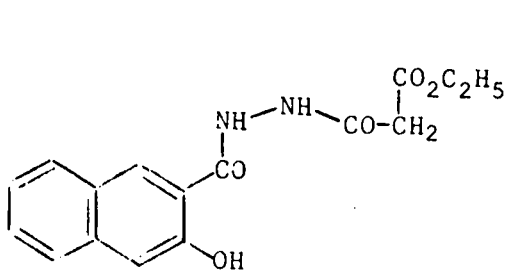
Nous avons condensé les hydrazides du chapitre I avec le chlorure d'éthoxy-malonyle ou le malonate d'éthyle. Notons que l'hydrazide suivant se condense seulement avec le chlorure d'éthoxy-malonyle.



Nous avons synthétisé les hydrazides mixtes ci-dessous. Seul, le dérivé pyridinique était connu.



- R = -CH₃ méthyle -
- = -C₂H₅ éthyle -
- = -C₃H₇ propyle -
- = -C₄H₉ butyle -



Certains d'entre eux seront transformés en oxadiazoles-1,3,4-par déshydratation.

Pour préparer ces hydrazides, il suffit de condenser les hydrazides simples avec le malonate d'éthyle. Quand le malonate d'éthyle ne convient pas, le chlorure d'éthoxy-malonyl est utilisé. Le malonate d'éthyle est employé en grand excès afin que l'hydrazide ne réagisse que sur une seule fonction ester.

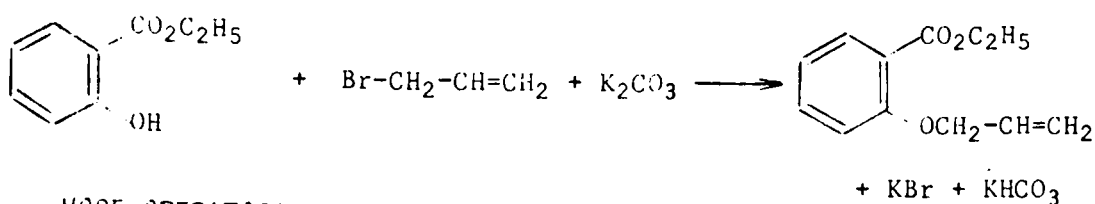
A) PREPARATION DE DERIVES DE TYPE SALICYLE

Nous rappellerons tout d'abord la préparation de l'allyl salicylhydrazide décrite dans le mémoire de "Diplome d'Etudes Approfondies" (D.E.A.)

I - PREPARATION DE L'ALLYL SALICYLHYDRAZIDE. -

a) Préparation de l'allyloxy-2 benzoate d'éthyle (31)

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

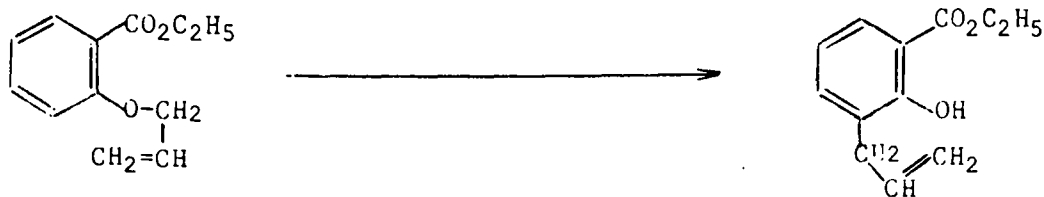
Un mélange de : 200 g de bromure d'allyle
 280 g de salicylate d'éthyle
 90 g de carbonate de potassium
 110 g d'acétone

est soumis à l'ébullition au bain-marie pendant 15 heures sous réfrigérant ascendant. A la fin de la réaction, il s'est formé une bouillie épaisse de bromure de potassium et un produit huileux surnage à la partie supérieure. On introduit de l'eau dans le milieu réactionnel : les sels minéraux se dissolvent dans l'eau. La phase huileuse est séparée de la phase aqueuse par

décantation. On extrait à l'éther la phase aqueuse. La couche étherée est jointe à la phase huileuse. L'ensemble est lavé avec de la soude à 10 % et de l'eau, puis séché sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé au bain-marie sous vide.

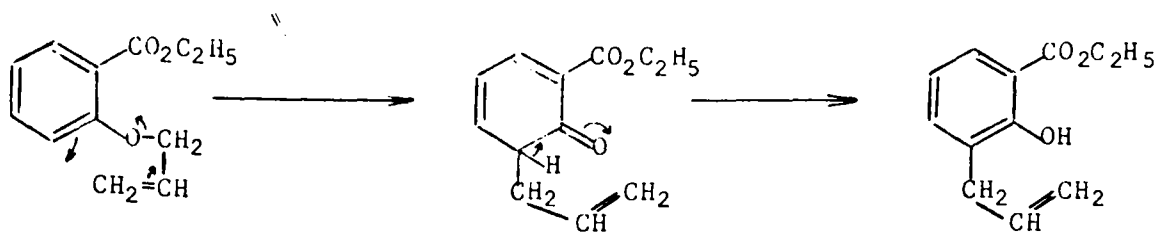
Le produit attendu distille à 153°C sous 13 mm de mercure. Rdt = 73 %

b) *Transposition de l'allyloxy-2 benzoate d'éthyle en allyl-3 salicylate d'éthyle*



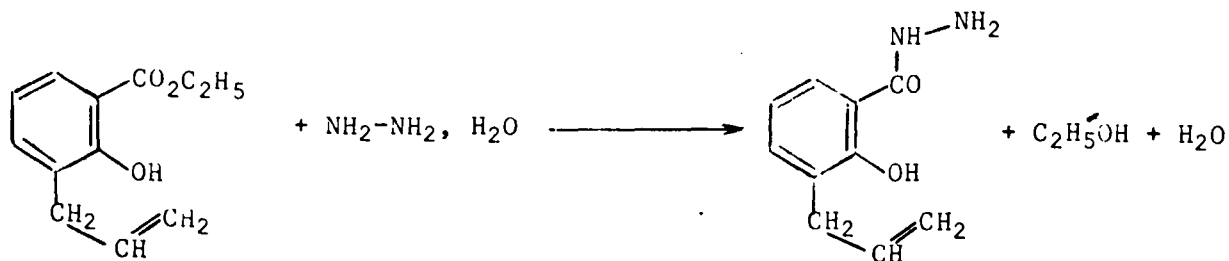
Le produit précédent est chauffé sous réfrigérant ascendant pendant 1 h 30 à 230°C. On adapte un réfrigérant descendant et on recueille la fraction qui distille entre 260°C et 278°C. Rdt = 68 %

La réaction de Claisen s'interprète ici comme une réaction intramoléculaire. On assiste à la décomposition d'un étheroxyde qui s'explique par la réaction suivante (on passe par une cétone) :



c) *Préparation de l'hydroxy-2 allyl-3 benzoyl hydrazine*

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

30 g d'allyl salicylate d'éthyle et 8 g d'hydrazine hydratée sont chauffés à ébullition sous réfrigérant ascendant pendant 3 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel se prend en masse. Le produit est essoré et dissous dans l'éthanol à chaud, d'où il cristallise par refroidissement. Son point de fusion est de 146°C Rdt = 67 %

Un échantillon du produit est testé par le perchlorure de fer. Il apparaît la coloration violette caractéristique du groupement hydroxylé libre.

- ANALYSE -

	C	H	O	N
Calculé %	62,50	6,25	14,58	16,66
Trouvé %	62,53	6,25	14,49	16,61

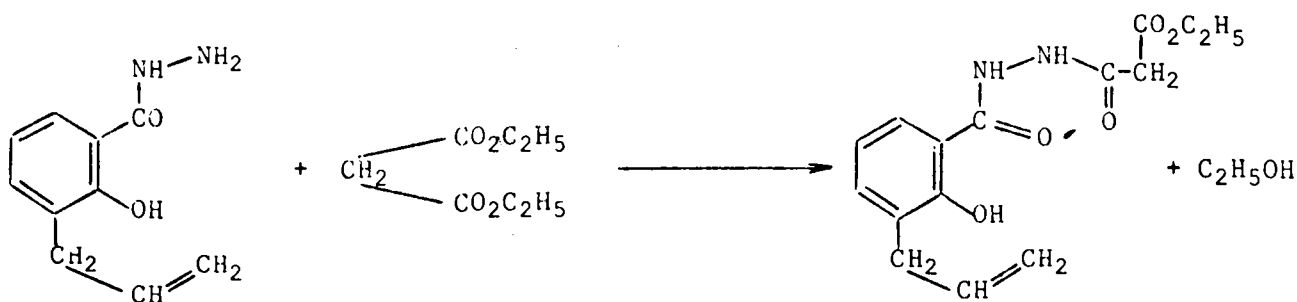
pour $C_{10}H_{12}O_2N_2 = 192,198$

II - PREPARATION DE L'ESTER ETHYLIQUE DU N'-HYDROXY-2 ALLYL-3 BENZOYL HYDRAZIDE MALONIQUE ou *(allyl-3 hydroxy-2 benzoyl)-1(éthoxy-3 malonyl)-hydrazine*

Pour synthétiser le produit qui nous intéresse, deux méthodes ont été employées.

a) *Utilisation du malonate d'éthyle*

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

10 g (0,05 mole) d'hydrazide et 50 g (0,31 mole) de malonate d'éthyle sont chauffés à ébullition, sous réfrigérant ascendant pendant 24 heures. Après refroidissement, le produit attendu cristallise. Il est filtré sur verre fritté et lavé à l'éther. Il est recristallisé dans du benzène. Son point de fusion est 118°C. Le produit est blanc et la masse obtenue est 9,6 g, soit un rendement de 60 %.

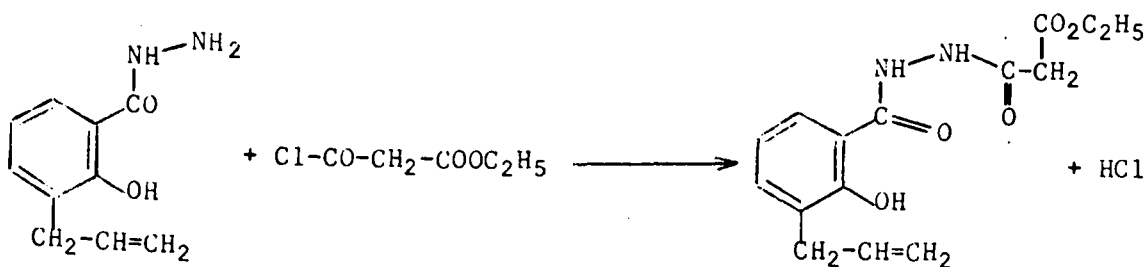
- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	58,82	5,88	9,15
Trouvé %	58,36	5,82	9,38

pour $C_{15}H_{18}O_5N_2 = 306,318$

b) Utilisation du chlorure d'éthoxy-malonyle (5)

La réaction se fait dans le benzène anhydre.



- MODE OPERATOIRE -

9,6 g (0,05 mole) d'hydrazide sont mis en suspension dans 63 cm³ de benzène anhydre et 7 g (0,04 mole) de chlorure y sont ajoutés. Le mélange est maintenu à l'ébullition sous réfrigérant ascendant. Au début, il apparaît un précipité blanc qui se décompose lentement avec dégagement d'acide chlorhydrique. Après 30 heures de chauffage, le dégagement d'acide chlorhydrique paraît avoir complètement cessé.

On filtre alors à chaud pour éliminer le peu de produit de départ qui n'a pas réagi. Le produit attendu cristallise dans le milieu réactionnel par refroidissement dans la glace. Il est essoré sur verre fritté, lavé à l'éther, recristallisé dans du benzène. On obtient un produit blanc.

F = 118°C Masse obtenue : 10 g Rdt : 66 %

- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	58,82	5,88	9,15
Trouvé %	58,99	5,84	9,48

pour $C_{15}H_{18}O_5N_2 = 306,318$

III - PREPARATION DE L'ESTER ETHYLIQUE DU N'-ORTHO-METHOXY BENZOYL MONOHYDRAZIDE MALONIQUE ou (*ortho-méthoxy benzoyl*)-1 (*éthoxy-3 malonyl*)-2 hydrazine

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

20 g (0,12 mole) d'hydrazide sont ajoutés à 115 g (0,71 mole) de malonate d'éthyle. Le mélange est chauffé à ébullition, sous réfrigérant ascendant pendant 24 heures. Après refroidissement dans la glace, le produit attendu cristallise. Il est essoré sur verre fritté et lavé à l'éther. Son point de fusion est 109°C. La masse obtenue est 18 g, soit un rendement de 54 %.

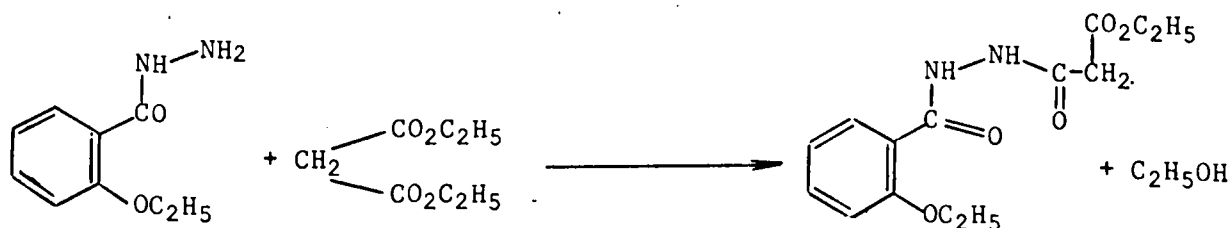
- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	55,71	5,71	10,00
Trouvé %	55,57	5,78	9,96

pour $C_{13}H_{16}O_5N_2 = 280,280$

IV - PREPARATION DE L'ESTER ETHYLIQUE DU N'-ORTHO-ETHOXY BENZOYL MONOHYDRAZIDE MALONIQUE
ou (ortho-éthoxy benzoyl)-1 (éthoxy-3 malonyl)-2 hydrazine

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

9 g (0,05 mole) d'hydrazide sont mélangés avec 48 g (0,30 mole) de malonate d'éthyle. On chauffe à ébullition, sous réfrigérant ascendant pendant 24 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel se prend en masse. Le produit est essoré sur verre fritté et lavé à l'éther de pétrole. Il est blanc, son point de fusion est de 106°C et la masse obtenue est de 12 g, soit un rendement de 82 %

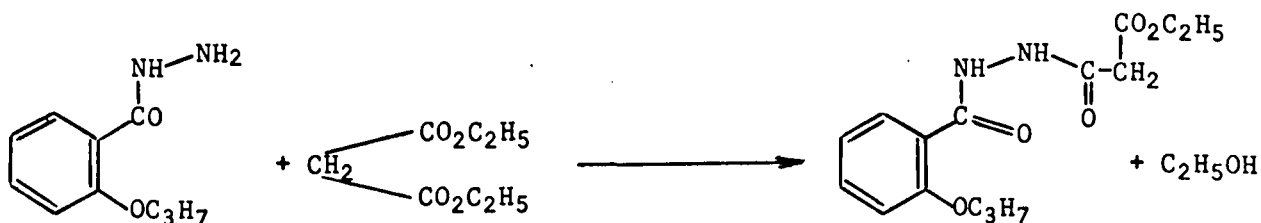
- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	57,14	6,12	9,52
Trouvé %	57,43	6,18	9,90

pour $C_{14}H_{18}O_5N_2 = 294,307$

V - PREPARATION DE L'ESTER ETHYLIQUE DU N'-ORTHO PROPOXY BENZOYL MONOHYDRAZIDE MALONIQUE ou (*ortho-propoxy benzoyl*)-1 (*éthoxy-3 malonyl*)-2 hydrazine

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

13 g (0,06 mole) d'hydrazide et 64 g (0,4 mole) de malonate d'éthyle sont chauffés à l'ébullition, sous réfrigérant ascendant pendant 20 heures. Après refroidissement, le produit attendu cristallise. Il est essoré et lavé à l'éther. Il est blanc, son point de fusion est de 95°C, la masse obtenue est de 11 g, soit un rendement de 52 %

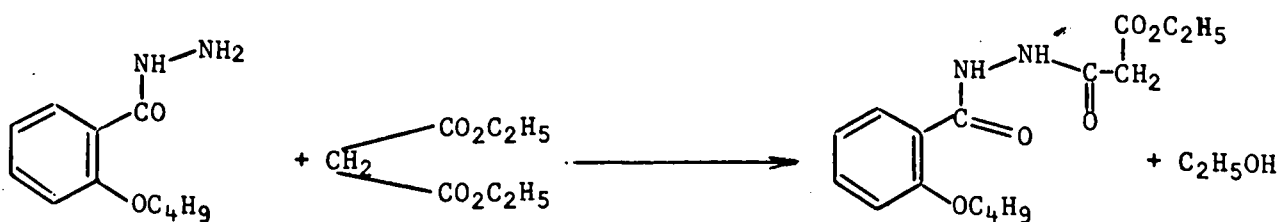
- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	58,44	6,49	9,09
Trouvé %	58,32	6,54	9,21

pour $C_{15}H_{20}O_5N_2 = 308,334$

VI - PREPARATION DE L'ESTER ETHYLIQUE DU N'-ORTHO BUTOXY BENZOYL MONOHYDRAZIDE MALONIQUE ou (*ortho-butoxy benzoyl*)-1 (*éthoxy-3 malonyl*)-2 hydrazine

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

15 g (0,07 mole) d'hydrazide sont mélangés avec 69 g (0,43 mole) de malonate d'éthyle. On chauffe à ébullition, sous réfrigérant ascendant pendant 22 heures. Par refroidissement, le produit attendu cristallise dans le milieu réactionnel. Il est essoré sur verre fritté et lavé à l'éther. Il présente un aspect blanc, son point de fusion est de 98°C, la masse obtenue est de 11,5 g, soit un rendement de 50 %.

- ANALYSE -

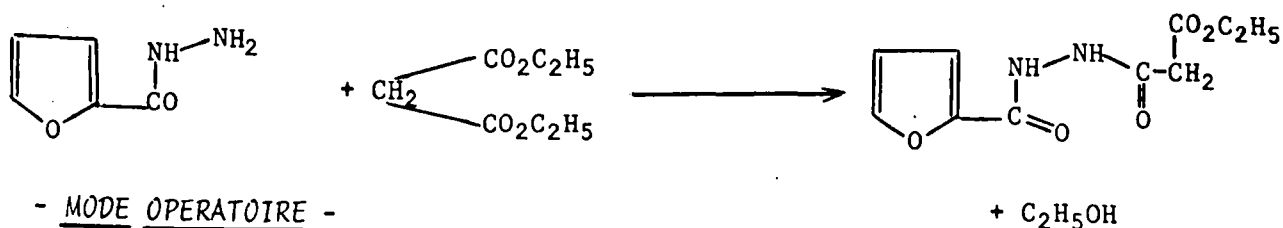
	C	H	N
Calculé %	59,62	6,83	8,69
Trouvé %	59,54	6,80	8,86

pour $C_{16}H_{22}O_5N_2 = 322,361$

B) PREPARATION DE DERIVES DU TYPE FURANNIQUE, NAPHTALENIQUE ET QUINOLEIQUE

I - PREPARATION DE L'ESTER ETHYLIQUE DU N'-FUROYL-2 MONOHYDRAZIDE MALONIQUE ou
 [(éthoxy-3 malonyl)-3 carbazoyl]-2 furanne

La réaction est la suivante :



15 g (0,11 mole) d'hydrazide de l'acide furoïque-2 ou (carbazoyl-2 furanne) sont ajoutés à 105 g de malonate d'éthyle. Le mélange est chauffé à ébullition, sous réfrigérant ascendant pendant 12 heures. Le produit attendu cristallise par refroidissement du milieu réactionnel. Il est essoré sur verre fritté et lavé à l'éther. Il est recristallisé dans un mélange éther-alcool à 95°. La masse obtenue est de 12 g, soit un rendement de 43 %. Son point de fusion est de 73°C.

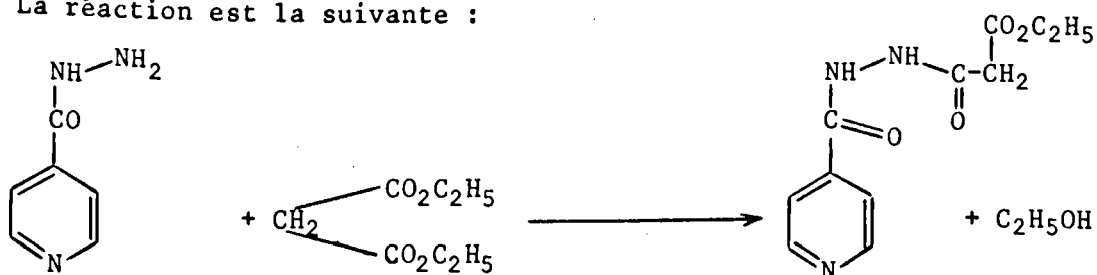
- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	50,00	5,00	11,66
Trouvé %	49,71	5,03	11,96

pour $C_{10}H_{12}O_5N_2 = 240,215$

II - PREPARATION DE L'ESTER ETHYLIQUE DU N'-ISONICOTINOYL MONOHYDRAZIDE MALONIQUE
ou [(éthoxy-3 malonyl)-3 carbazoyl]-4 pyridine

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

15 g (0,10 mole) d'hydrazide de l'acide isonicotinique (ou carbazoyl-4 pyridine) sont introduits dans 105 g (0,65 mole) de malonate d'éthyle. Le mélange est chauffé à ébullition, sous réfrigérant ascendant pendant 20 heures. Le produit attendu cristallise dans le milieu réactionnel par refroidissement. Il est essoré sur verre fritté et lavé à l'éther. Il est recristallisé dans un mélange (éther + alcool à 95°). Son point de fusion est de 150°C (152°C dans la littérature). La masse obtenue est de 13 g, soit un rendement de 48 %. Ce produit a été fait par la méthode de *MICHAELIS et BURMEISTER* (5) avec un même ordre de rendement.

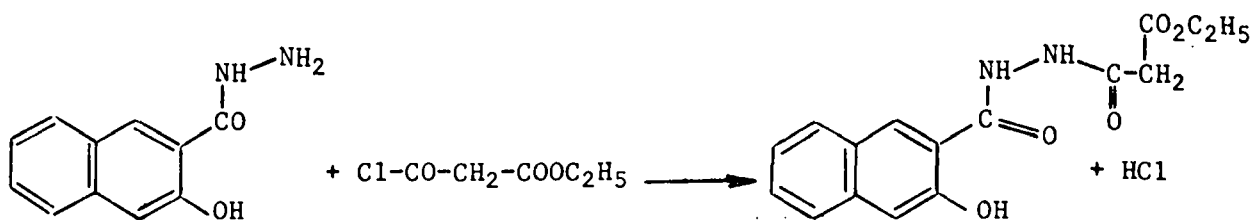
- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	52,58	5,17	16,73
Trouvé %	52,28	5,17	16,37

pour C₁₁H₁₃O₄N₃ = 251,242

III - PREPARATION DE L'ESTER ETHYLIQUE DU N'-HYDROXY-3 NAPHTOYL-2 MONOHYDRAZIDE MALONIQUE ou [(éthoxy-3 malonyl)-3 carbazoyl]-2 hydroxy-3 naphthalène (5)

La condensation du malonate d'éthyle avec l'hydroxy-3 carbazoyl-2 naphthalène a été tentée mais la réaction ne se fait pas dans les conditions opératoires utilisées. Nous avons donc utilisé le chlorure d'éthoxy-malonyle. La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

5 g (0,02 mole) d'hydrazide sont mis en suspension dans 50 cm³ de benzène anhydre et 3,7 g (0,02 mole) de chlorure d'éthoxy-malonyle y sont versés. Le mélange est chauffé à ébullition, sous réfrigérant ascendant pendant 24 heures. La réaction se termine quand il n'y a plus de dégagement d'acide chlorhydrique. Apparemment, l'hydrazide se transforme sans se dissoudre. En fin de réaction, le solide formé est filtré sur verre fritté et lavé à l'éther. Un produit blanc fondant à 191°C recristallise d'un mélange hexane-alcool à 95°.

La masse obtenue est de 3,5 g, soit un rendement de 44 %

- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	60,75	5,06	8,86
Trouvé %	60,51	5,15	8,76

pour C₁₆H₁₆O₅N₂ = 316,313

IV - PREPARATION DE L'ESTER ETHYLIQUE DU N'-HYDROXY-2 QUINOLOYL-4 MONOHYDRAZIDE MALONIQUE ou [(éthoxy-3 malonyl)-3 carbazoyl]-4 hydroxy-2 quinoléine

Nous sommes parti de l'isatine pour synthétiser le produit en question. Tout d'abord, nous décrirons les étapes intermédiaires qui permettent d'aboutir au produit recherché.

a) Préparation de l'hydroxy-2 carboxy-4 quinoléine - (19)

- Préparation de la N-acétyl isatine. -

La réaction est la suivante :



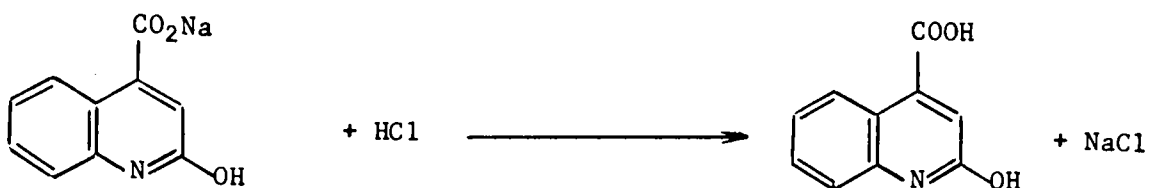
- MODE OPERATOIRE -

100 g (0,58 mole) d'isatine sont introduits dans 230 cm³ (2,45 moles) d'anhydride acétique. Sous agitation magnétique, le mélange est chauffé à ébullition, sous réfrigérant ascendant pendant 3 H 30. Par refroidissement de la solution, le produit attendu cristallise. Les cristaux obtenus sont essorés sur verre fritté et lavés à l'éther. Le point de fusion est de 142°C. La masse obtenue est de 105 g, soit un rendement de 82 %.

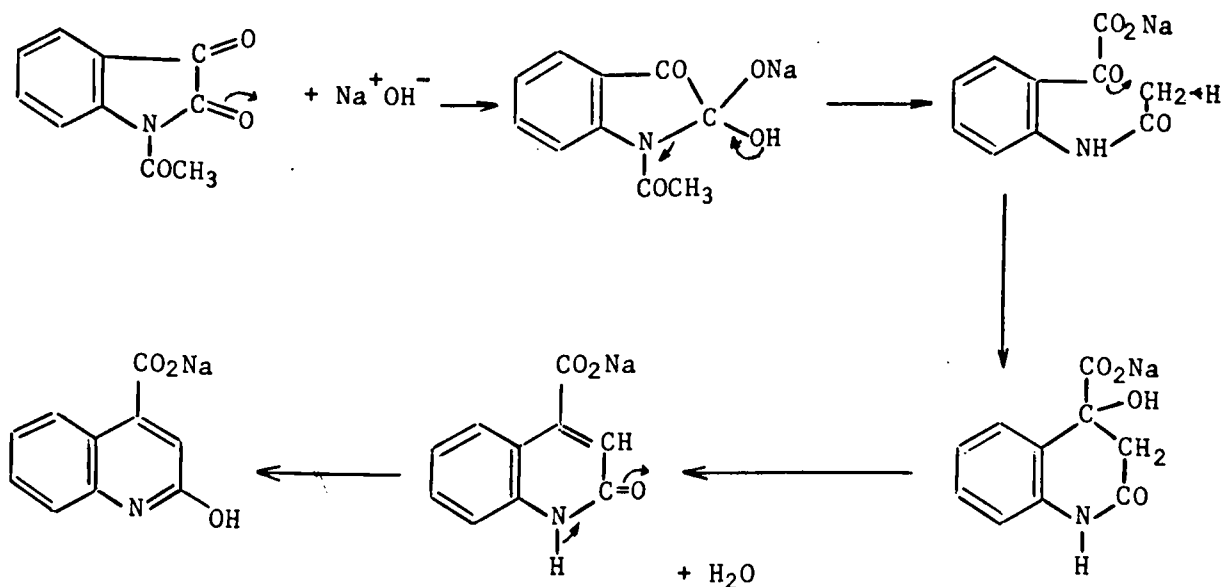
- Préparation de l'hydroxy-2 carboxy-4 quinoléine. -

La réaction est la suivante :





- Schéma réactionnel et mécanisme -



- MODE OPERATOIRE -

54 g (1,35 mole) de soude sont dissous dans 3200 cm³ d'eau. 105 g (0,55 mole) de N-acétyl isatine sont introduits dans la solution précédente. Le mélange est chauffé 2 heures à l'ébullition, sous réfrigérant ascendant à l'aide d'une agitation mécanique. Après refroidissement de la solution, on ajoute de l'acide chlorhydrique 6 N jusqu'à obtention d'un pH neutre au rouge congo. L'acide attendu précipite dans le milieu réactionnel. Le produit est filtré sur verre fritté et lavé abondamment à l'eau. L'acide contient de l'isatine qui a également précipité. Il est séparé de l'isatine en le dissolvant dans une solution de carbonate de sodium et en le reprécipitant par l'acide chlorhydrique.

Le produit est séché à l'étuve. Le point de fusion est de 347°C.
La masse obtenue est de 73,5 g, soit un rendement de 70 %.

- Dosage de l'acidité

Volume calculé : 4,23 cm³ de soude N/10

Volume trouvé : 4,25 cm³ de soude N/10

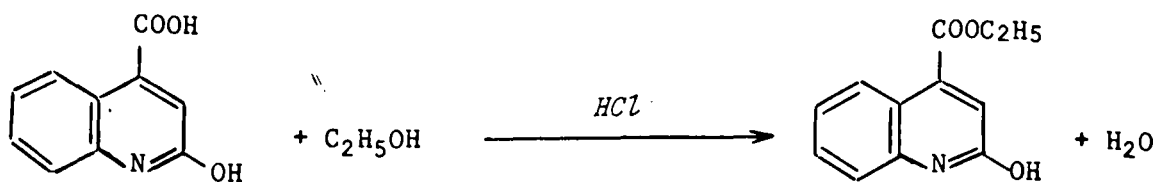
- Dosage de l'azote par la méthode Kjeldahl

N % trouvé : 7,35 %

N % calculé : 7,40 %

b) Préparation de l'hydroxy-2 éthoxycarbonyl-4 quinoléine -

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

25 g (0,13 mole) d'acide sont mis en suspension dans 400 cm³ d'alcool absolu. Un excès d'acide chlorhydrique gazeux est introduit par barbotage dans le mélange. Ce dernier est maintenu à ébullition, sous réfrigérant ascendant pendant 12 heures jusqu'à dissolution complète de l'acide. L'ester attendu cristallise par refroidissement de la solution. Il est filtré sur büchner et recristallisé dans l'alcool absolu. Son point de fusion est de 205°C (206°C dans la littérature). La masse obtenue est de 18 g, soit un rendement de 64 %.

- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	66,35	5,06	6,45
Trouvé %	66,15	5,05	6,38

pour $C_{12}H_{11}O_3N = 217,224$

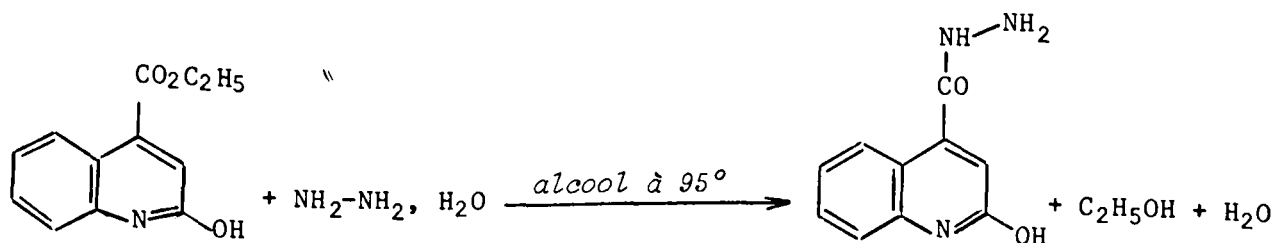
- Dosage de l'azote par la méthode Kjeldahl

N % trouvé : 6,43 %

N % calculé : 6,45 %

c) Préparation de l'hydroxy-2 carbazoyl-4 quinoléine -

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

8 g (0,03 mole) d'ester sont mis en suspension dans 70 cm³ d'alcool à 95° et on y introduit 2,66 g (0,05 mole) d'hydrazine hydratée. Le mélange est soumis à l'ébullition sous réfrigérant ascendant pendant 24 heures. On obtient une solution dans laquelle le produit attendu précipite au fur et à mesure de sa formation. En fin de réaction, le solide est filtré sur verre fritté et lavé à l'éther. Il est recristallisé dans l'alcool à 95°. Son point de fusion est de 330°C. La masse obtenue est de 3 g, soit un rendement de 40 %.

- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	59,11	4,43	20,68
Trouvé %	59,10	4,65	20,63

pour $C_{10}H_9O_2N_3 = 203,201$

Le dosage d'azote par la méthode Kjeldahl ne peut être utilisé ici, car on a 2 atomes d'azote contigus dans le groupement hydrazide qui se détruit vraisemblablement avec production (du moins partielle) d'azote et non d'ammoniac. On utilise l'analyse analogue à celle employée dans le dosage de l'isoniazide (32).

On chauffe à reflux pendant une heure 0,100 g d'hydrazide avec 30 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et 20 cm³ d'eau. 5 cm³ de chloroforme sont ajoutés et une solution d'iodate de potassium à 3,6 g/l (0,0168 mole/litre) est introduite au moyen d'une burette, goutte à goutte, en agitant vivement. La couche chloroformique se colore fortement au fur et à mesure qu'on verse la solution d'iodate de potassium puis devient incolore.

$KIO_3 = 214$

Volume de solution d'iodate utilisée : 29 cm³
1 cm³ de solution d'iodate correspond à $3,41 \cdot 10^{-3}$ g d'hydrazide.

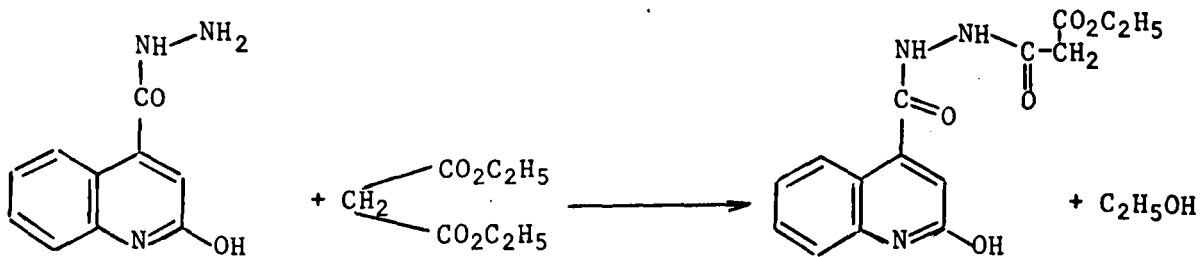
La masse d'hydrazide trouvée est de 0,0988 g.

% de pureté : 98,8 %

En milieu chlorhydrique, l'hydrazide se décompose en hydrazine et hydroxy-2 carboxy-4 quinoléine. L'hydrazine formée réduit l'iodate de potassium en iodure de potassium. En milieu acide, cet iodure est oxydé par l'iodate avec formation d'iode libre qui colore le chloroforme en violet. En présence d'un chlorure (provenant du milieu chlorhydrique) l'iode est oxydé en ion I^+ qui se stabilise sous la forme de chlorure d'iode incolore. (décoloration du chloroforme qui est le terme du dosage).

d) Préparation de [(l'éthoxy-3 malonyl)-3 carbazoyl]-4 hydroxy-2 quinoléine -

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

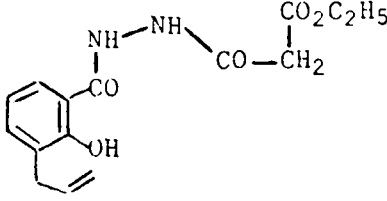
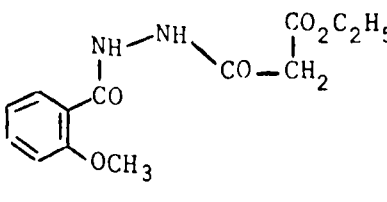
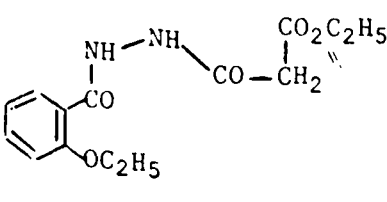
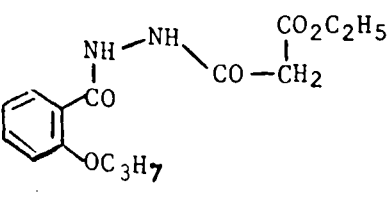
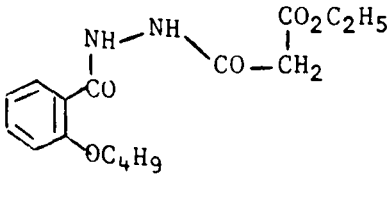
4 g (0,02 mole) d'hydrazide mélangés avec 19 g (0,12 mole) de malonate d'éthyle sont chauffés à ébullition, sous réfrigérant ascendant pendant 30 heures. L'hydrazide se transforme apparemment sans se dissoudre, dans le milieu réactionnel. En fin de réaction, le solide obtenu est essoré sur verre fritté et lavé à l'éther. Il est recristallisé dans un mélange toluène + alcool à 95°. Il est blanc et son point de fusion est de 295°C. La masse obtenue est de 4 g, soit un rendement de 64 %.

- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	56,78	4,73	13,24
Trouvé %	56,59	4,78	13,12

pour C₁₅H₁₅O₅N₃ = 317,301

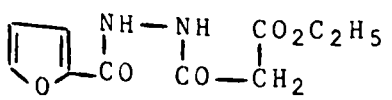
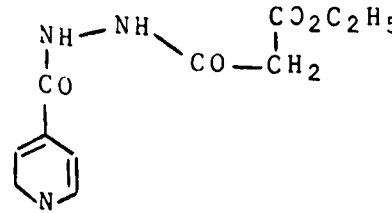
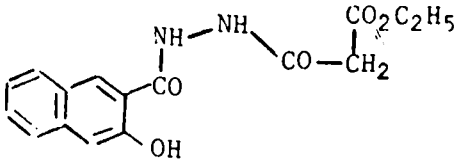
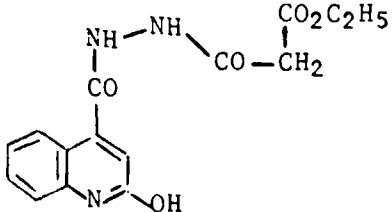
TABLEAU RECAPITULATIF DES HYDRAZIDES MIXTES PREPARES

FORMULES	POINT DE FUSION	RENDEMENT en %	SOLVANT DE RECRISTALLISATION
	118°C	60	benzène
	109°C	54	benzène
	106°C	82	benzène
	95°C	52	benzène
	98°C	50	benzène

BUS
LILLE

TABLEAU RECAPITULATIF DES HYDRAZIDES MIXTES PREPARES

(S U I T E)

FORMULES	POINT DE FUSION	RENDEMENT en %	SOLVANT DE RECRISTALLISATION
	73°C	43	éther + alcool à 95°
	150°C	48	éther + alcool à 95°
	191°C	44	hexane + alcool à 95°
	295°C	64	toluène + alcool à 95°

BUS
LILLE

C) GENERALITES SUR LES SPECTRES INFRA-ROUGE ET ULTRA-VIOLET

I - SPECTROGRAPHIE INFRA-ROUGE

Les composés préparés présentent les mêmes groupements fonctionnels et ont donc des ressemblances importantes au niveau des bandes correspondant à ces groupements.

En ce qui concerne le groupement ester, nous avons, en général, une bande à $\nu = 1740 \text{ cm}^{-1}$.

Dans le cas du groupement hydrazide, nous trouvons un complexe de deux bandes, l'une plus importante de 1620 cm^{-1} à 1650 cm^{-1} , l'autre plus faible vers 1680 cm^{-1} .

Le tableau F reproduit les valeurs du nombre d'onde des bandes relatives aux groupements fonctionnels principaux des molécules synthétisées.

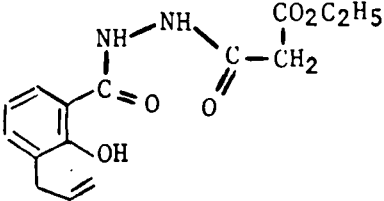
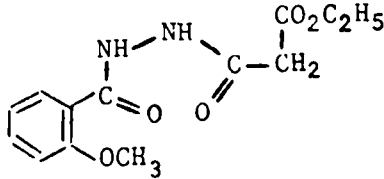
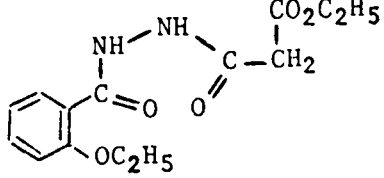
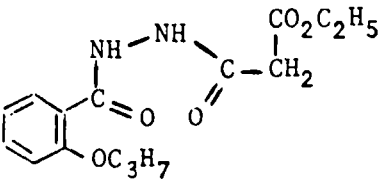
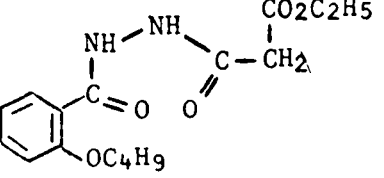
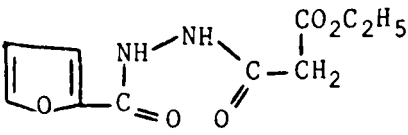
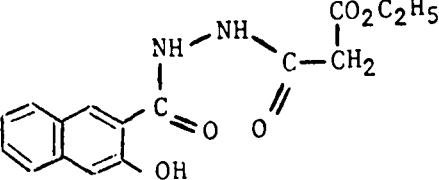
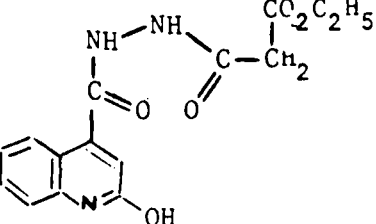
Nous avons fait figurer, en fin de chapitre, les spectres infra-rouge correspondant aux composés préparés.

Nous remarquons, dans nos spectres, que la seconde bande du groupement hydrazide est beaucoup moins importante que la première.

Les remarques précédentes sont confirmées par les indications de la littérature. (L.J. BELLAMY - *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*).

{ Groupement : une bande entre 1730 cm^{-1} et 1750 cm^{-1}
 ester

{ Groupement : deux bandes entre 1630 cm^{-1} et 1680 cm^{-1} (il se comporte comme
 hydrazide le groupement amide secondaire).

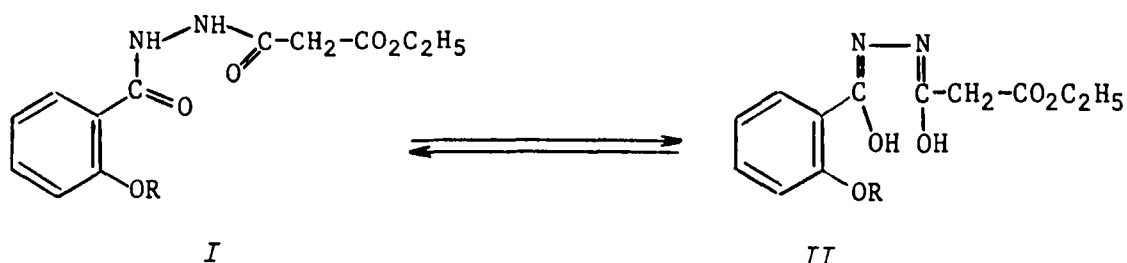
FORMULES	GROUPEMENT ESTER	GROUPEMENT HYDRAZIDE
	<p>1740 cm^{-1}</p>	<p>1650 cm^{-1} 1680 cm^{-1}</p>
	<p>1730 cm^{-1}</p>	<p>1620 cm^{-1} 1680 cm^{-1}</p>
	<p>1720 cm^{-1}</p>	<p>1620 cm^{-1} 1680 cm^{-1}</p>
	<p>1730 cm^{-1}</p>	<p>1620 cm^{-1} 1680 cm^{-1}</p>
	<p>1740 cm^{-1}</p>	<p>1620 cm^{-1} 1680 cm^{-1}</p>
	<p>1740 cm^{-1}</p>	<p>1650 cm^{-1} 1700 cm^{-1}</p>
	<p>1740 cm^{-1}</p>	<p>1620 cm^{-1} 1660 cm^{-1}</p>
	<p>1740 cm^{-1}</p>	<p>1620 cm^{-1} 1660 cm^{-1}</p>

305
LILLE

II - SPECTROGRAPHIE ULTRA-VIOLET

Nous constatons que les spectres des composés naphthalénique, furannique et quinoléique diffèrent évidemment de ceux des dérivés salicyliques.

Les spectres des dérivés salicyliques sont, comme on s'y attendait, pratiquement superposables entre eux. Ils ne se différencient guère de ceux de la salicylamide, ce qui tend à montrer que le groupement fonctionnel acylhydrazide n'introduit pas de résonance supplémentaire qui correspondrait à la structure II, tautomère de l'hydrazide I.



Nous avons préparé une solution au 1/50 000 dans l'alcool à 95° en partant d'un échantillon de 0,1 g pour chaque produit.

La valeur du coefficient d'extinction moléculaire correspondant au maximum d'absorption est représentée dans le tableau G pour chaque composé.

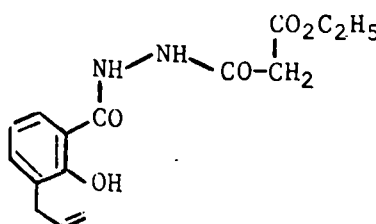
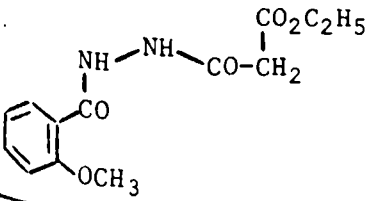
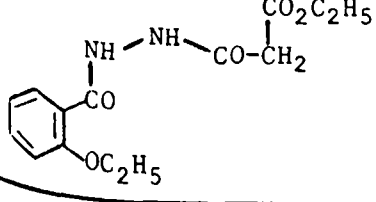
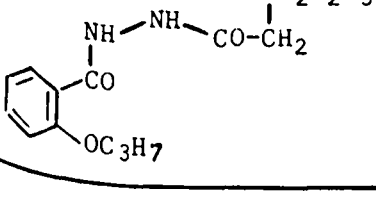
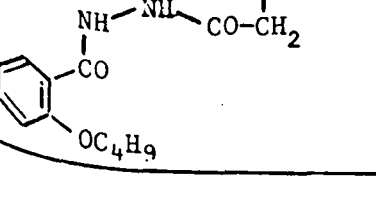
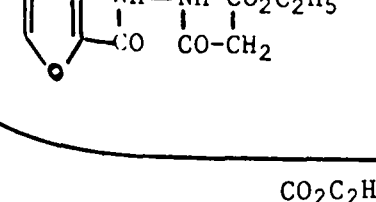
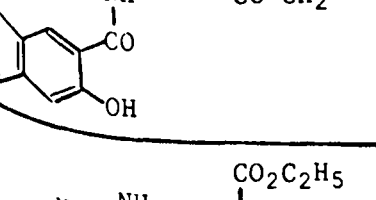
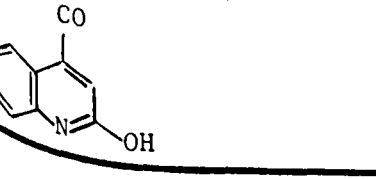
I_0	intensité de la lumière incidente
I	intensité de la lumière transmise
A	densité optique
c	concentration moléculaire
λ_{\max}	absorption maximum
ϵ_{\max}	coefficient d'extinction moléculaire correspondant au maximum d'absorption.

Nous avons appliqué la loi de *BEER et LAMBERT* pour faire nos calculs.

Les spectres ultra-violet qui correspondent aux composés préparés figurent en fin de chapitre.

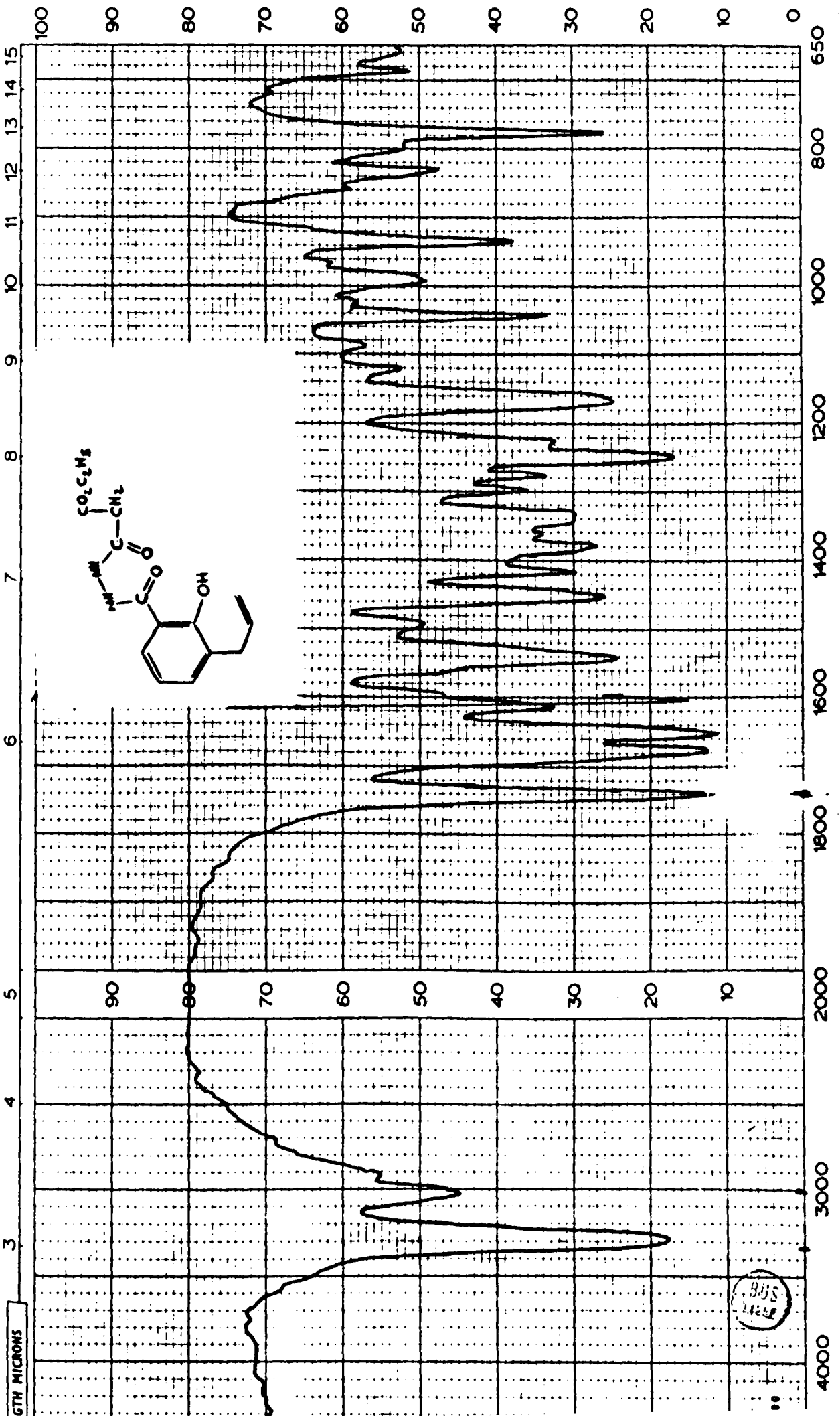
Dans certains spectres, nous avons des petites vagues au maximum mal défini, ce qui laisserait supposer une résonance entre le groupement carbonylé et le noyau avoisinant, d'une part, et une résonance entre les deux groupements carbonylés, d'autre part.

=====

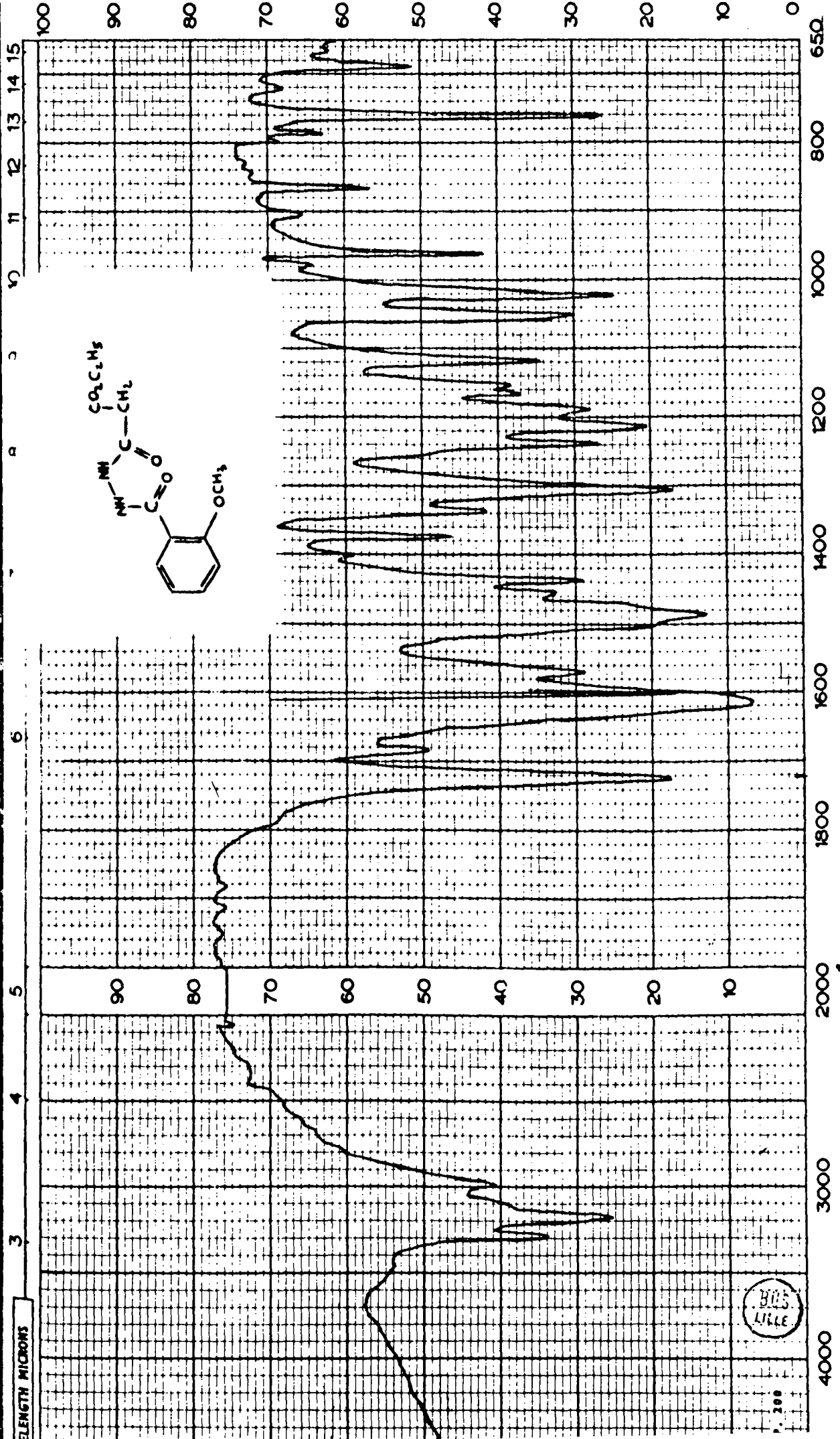
FORMULES	λ max en nm	$A = \log \frac{I_0}{I}$	C en mole/litre	ϵ max.
	213 245 312	1,36 0,54 0,34	$6,53 \cdot 10^{-3}$	209 83 52
	211 235 255 à 295	1,16 0,68 palier à 0,38	$7,14 \cdot 10^{-3}$	163 95
	213 234	1,22 0,72	$6,80 \cdot 10^{-3}$	179 106
	211 234	1,11 0,51	$6,49 \cdot 10^{-3}$	173 79
	211 235 265	1,18 0,66 0,58	$6,21 \cdot 10^{-3}$	190 106 93
	255	1,31	$8,33 \cdot 10^{-3}$	158
	241	2,56	$6,32 \cdot 10^{-3}$	406
	231 277 338	1,72 0,40 0,38	$6,30 \cdot 10^{-3}$	273 63 60

BUS
LILLE

TABEAU G

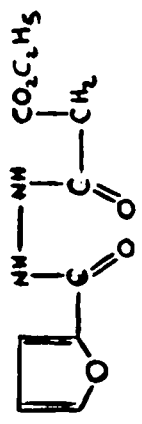
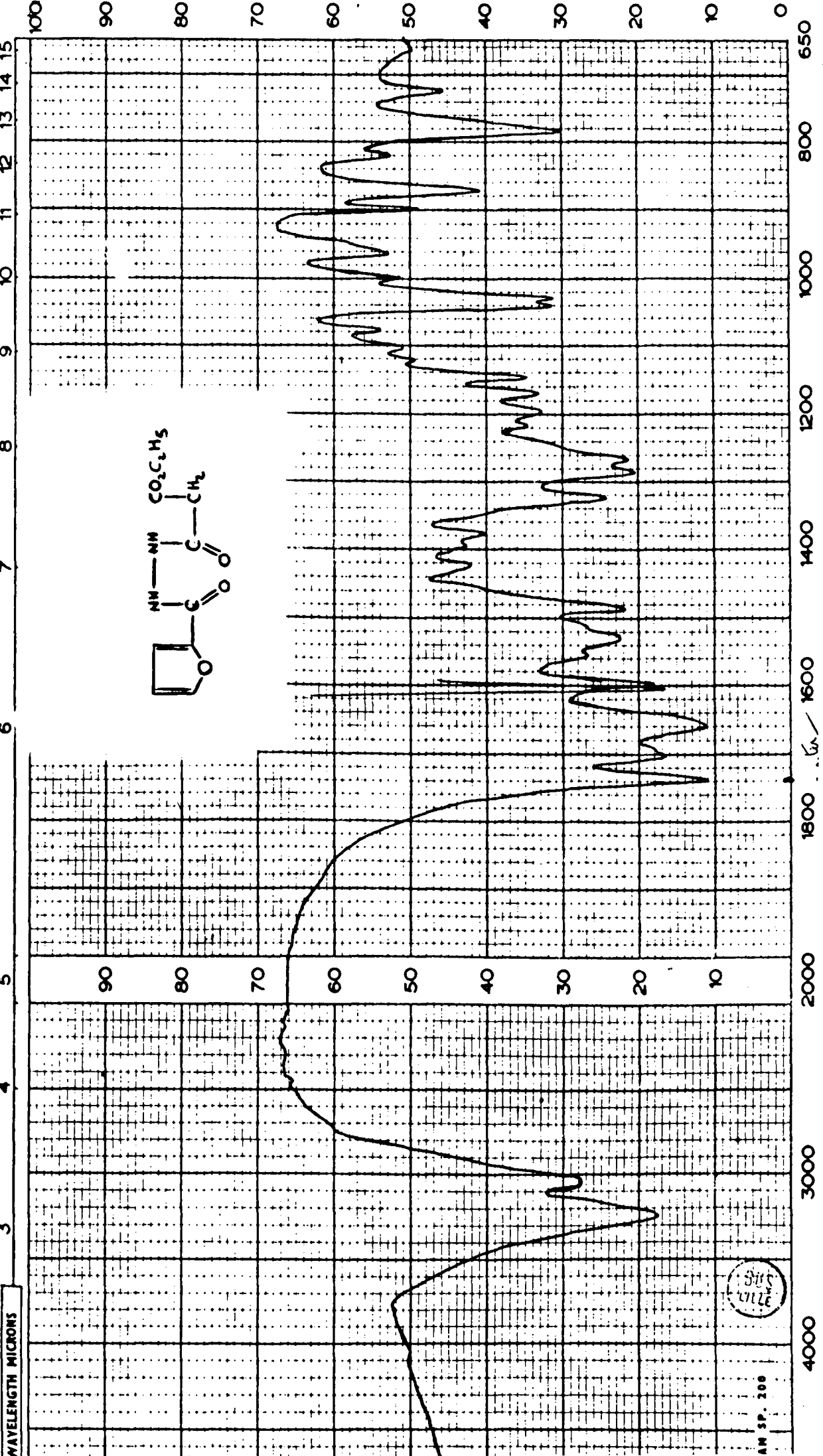


BUS
Laser



BIO'S
LITTLE

PERKINELMER SPECTROPHOTOMETER

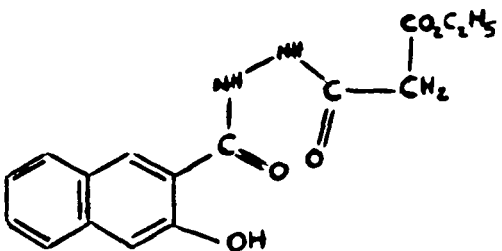
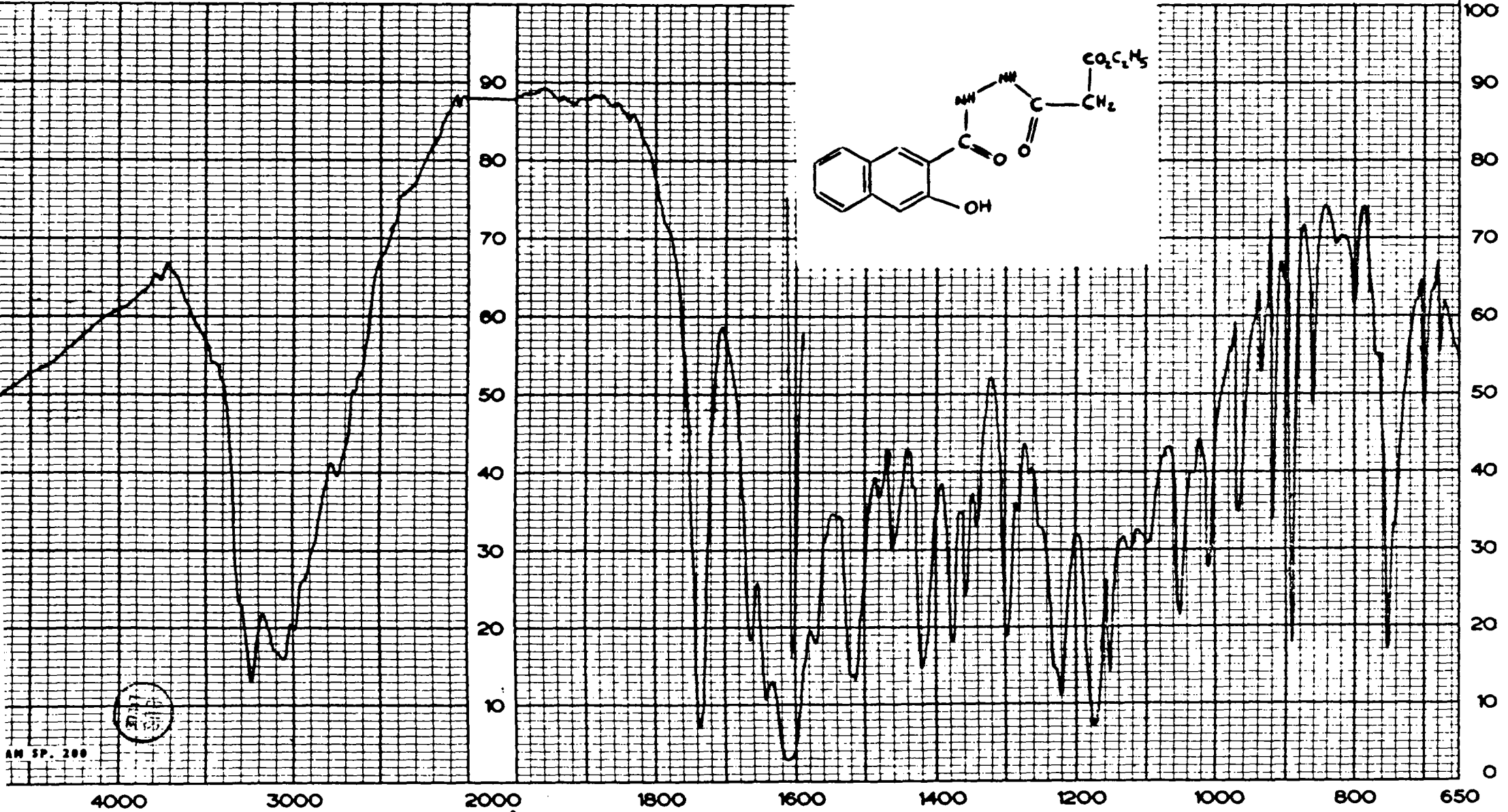


S.M.S. LITTLE

AM SP. 200

WAVELENGTH MICRONS

3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15



AM SP. 200



LENGTH MICRONS

3

4

5

9

10

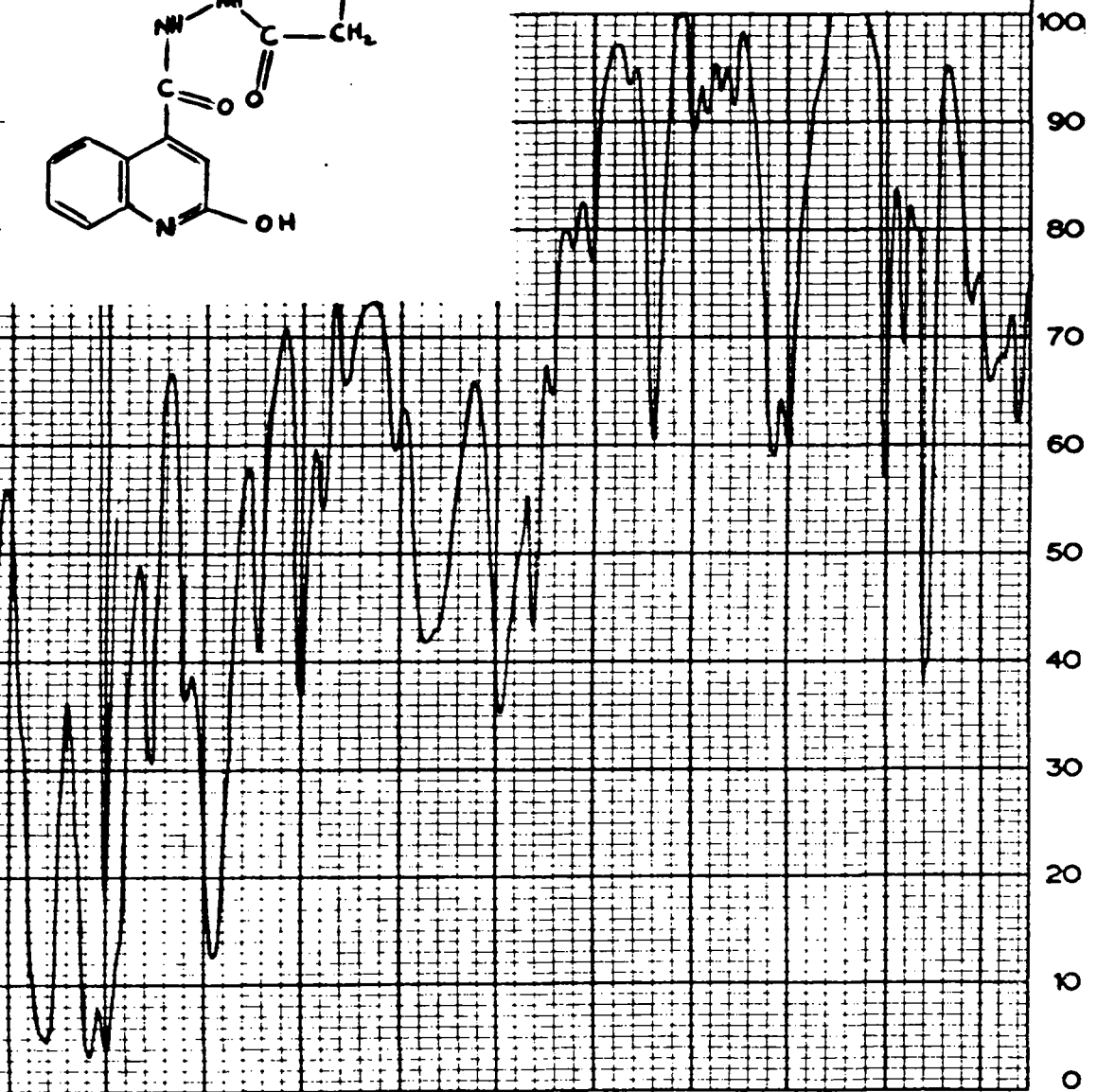
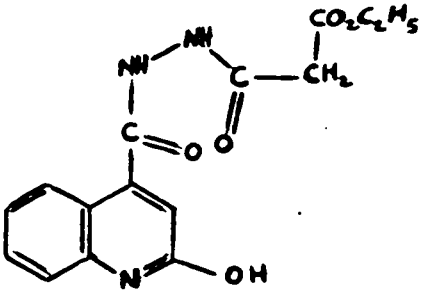
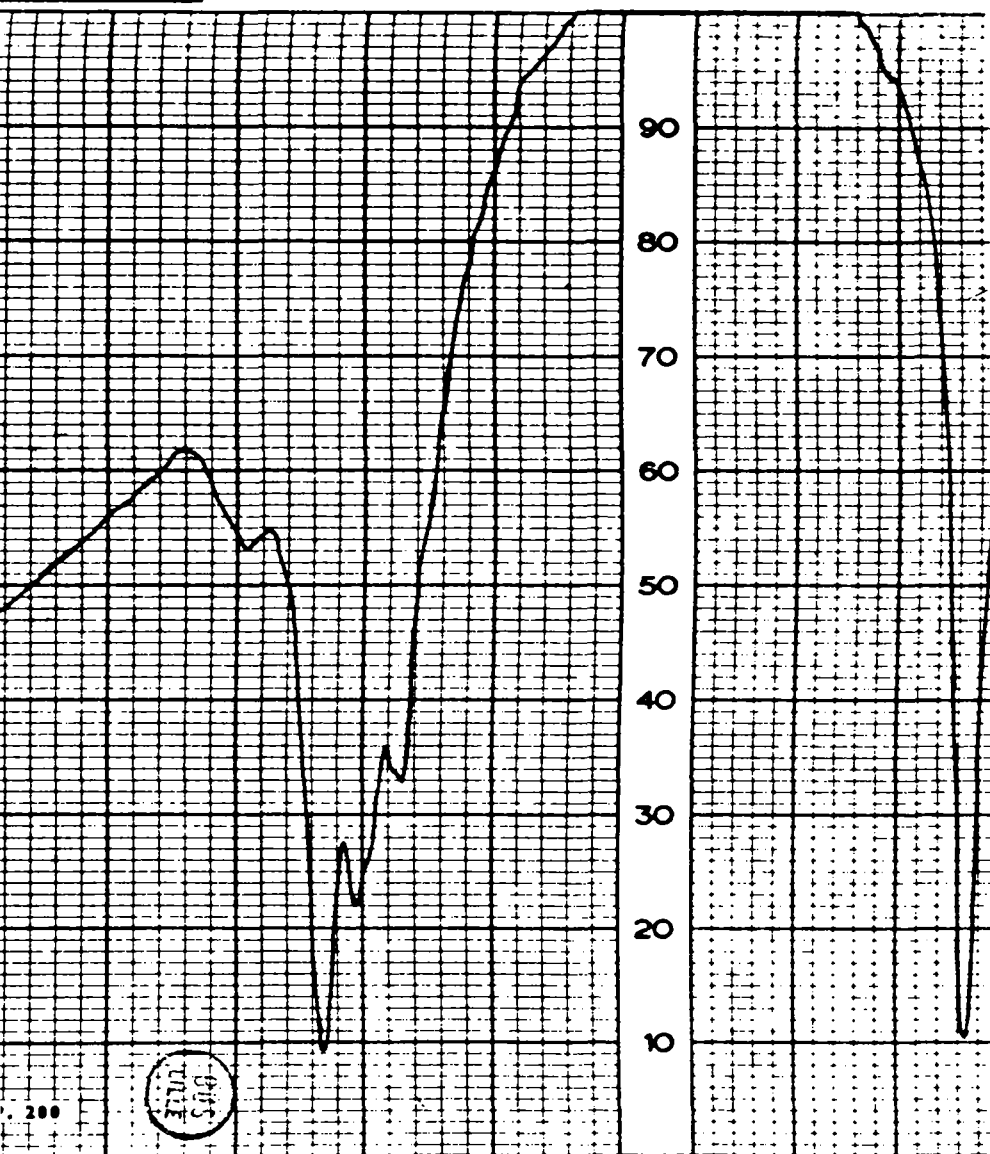
11

12

13

14

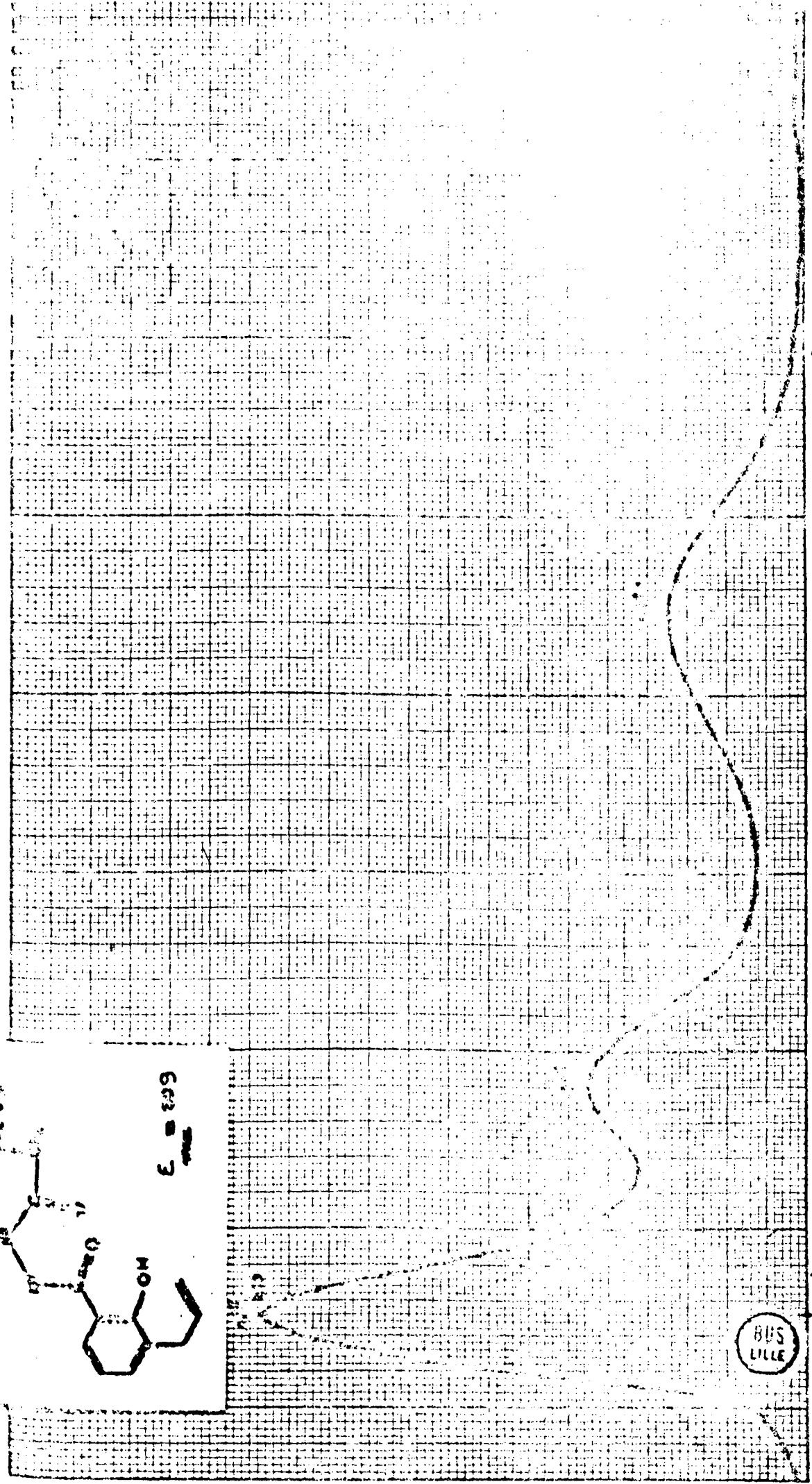
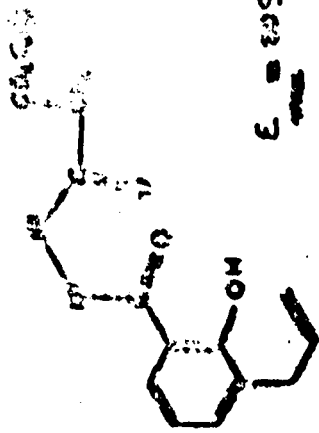
15

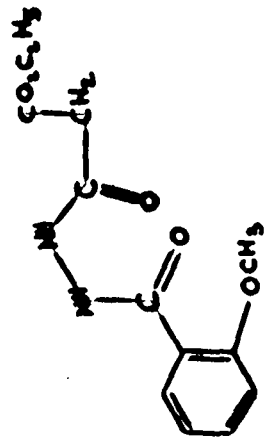
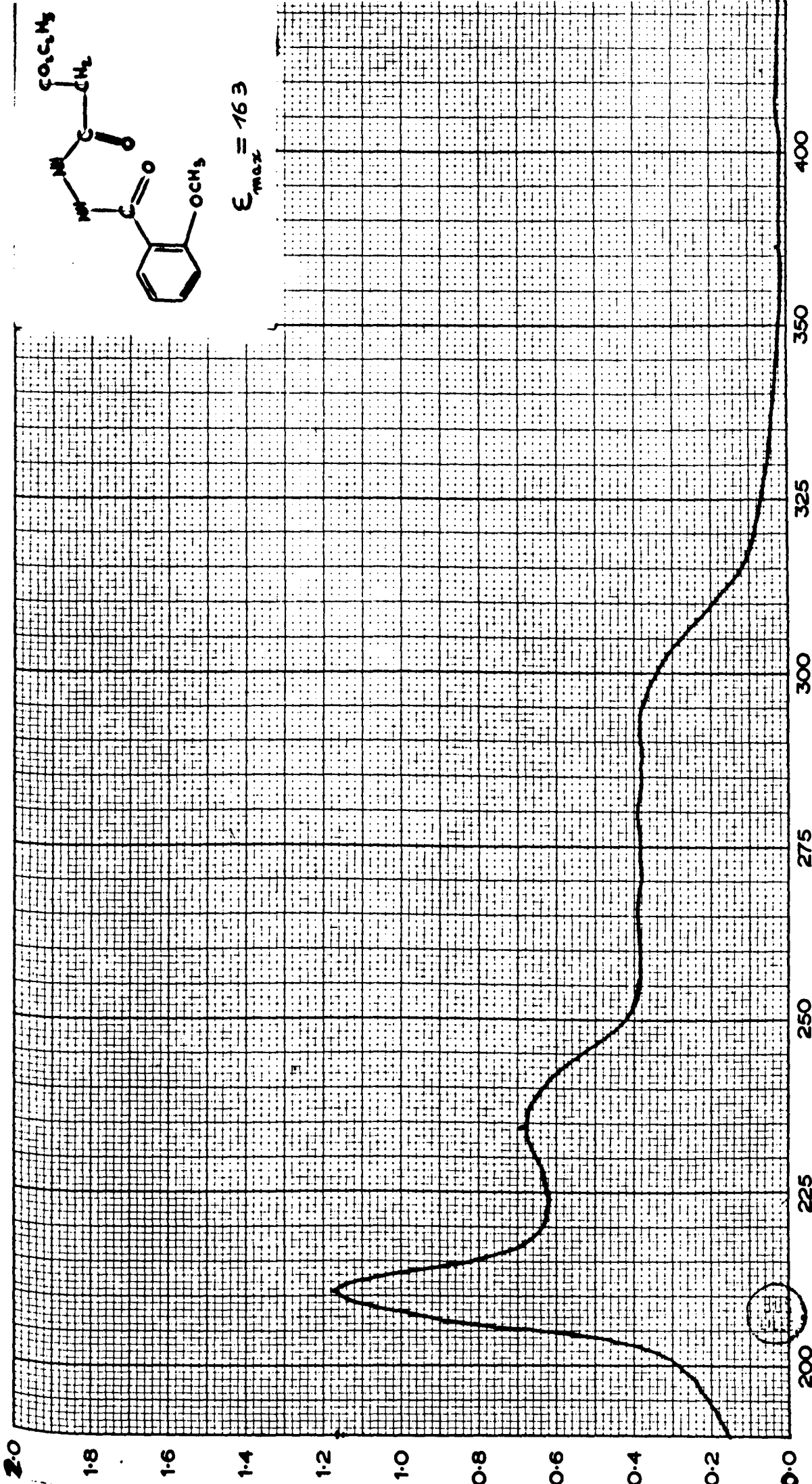


200

505
505
505

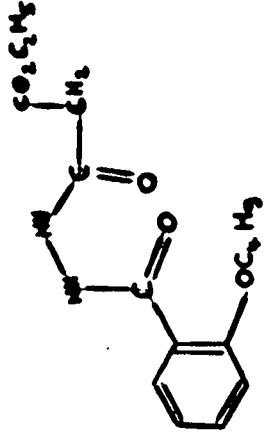
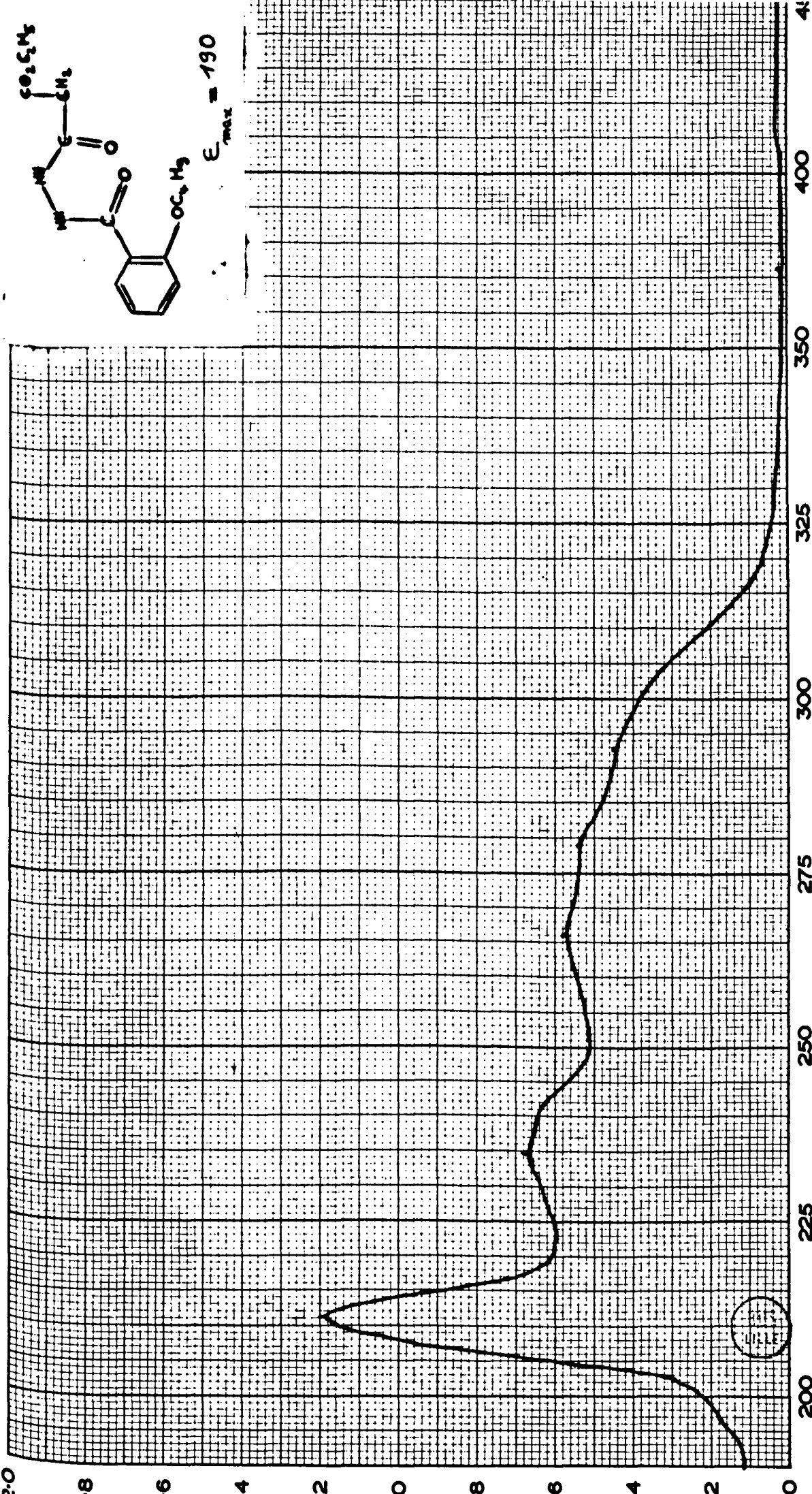
4000 3000 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800 650





$\epsilon_{max} = 163$

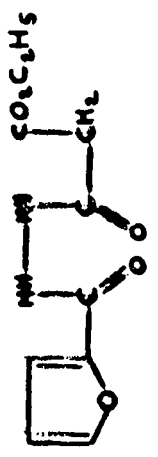
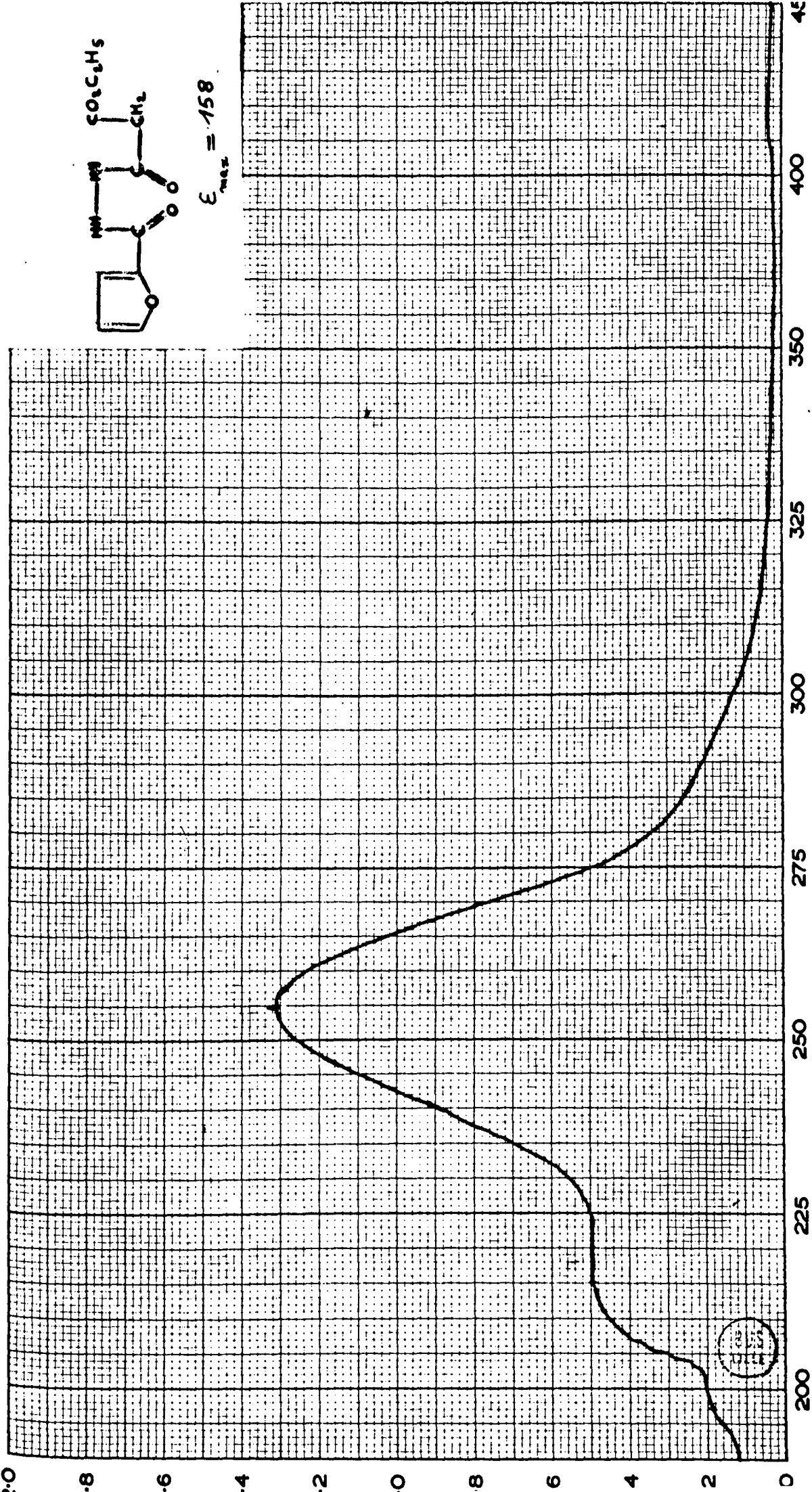
wavelength millimicrons



$E_{max} = 190$

wavelength millimicrons

UNICAM SP-800

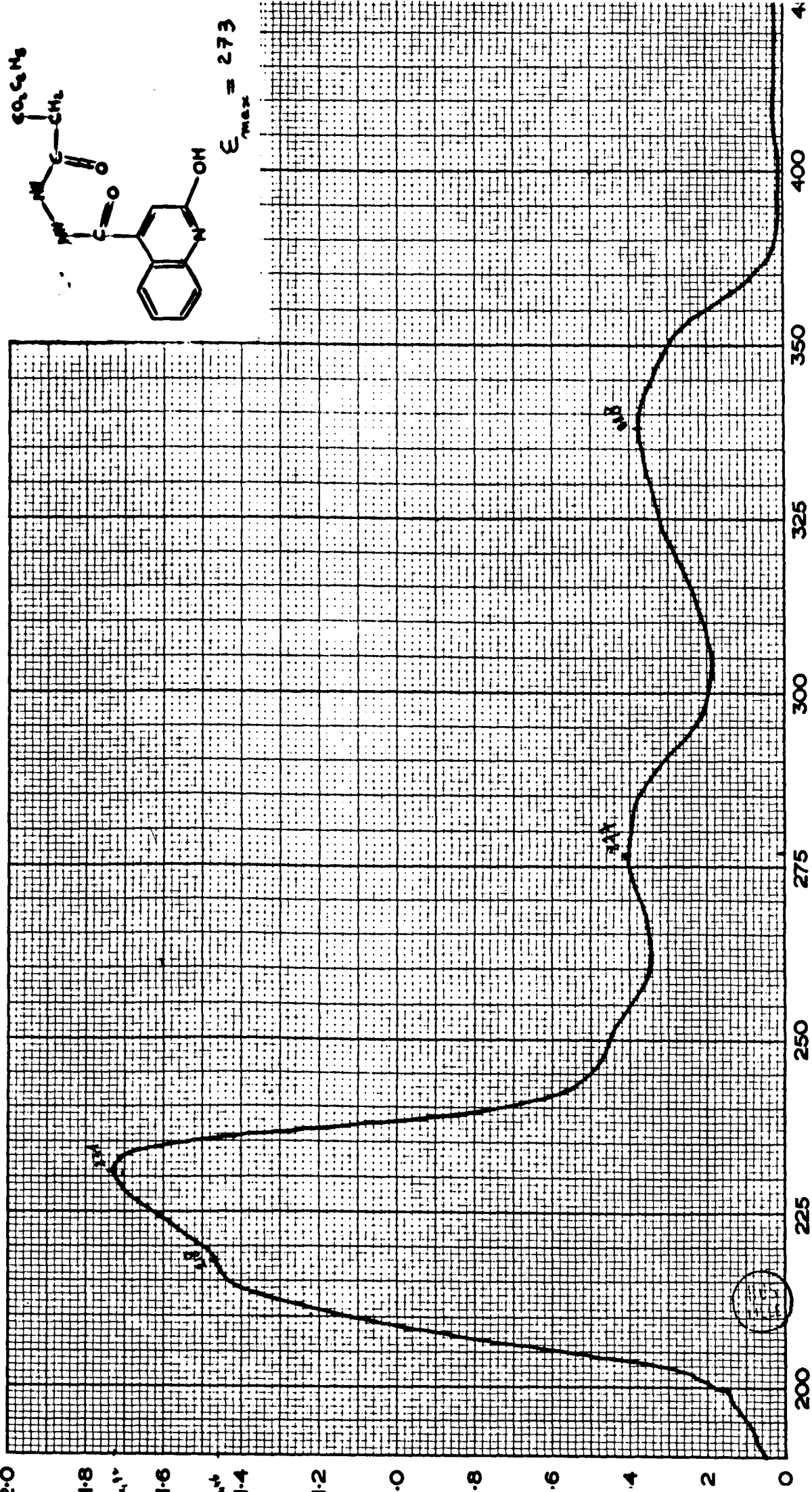


$$\epsilon_{max} = 158$$

ULTRAVIOLET PHOTOMETER

UNICAM SP800

UNICAM INSTRUMENTS LTD. CAMBRIDGE ENGLAND

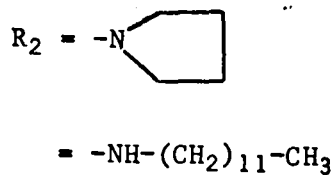
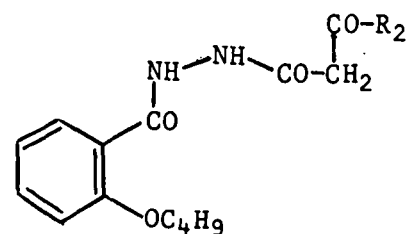
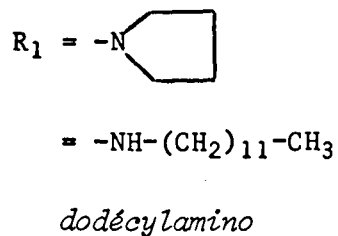
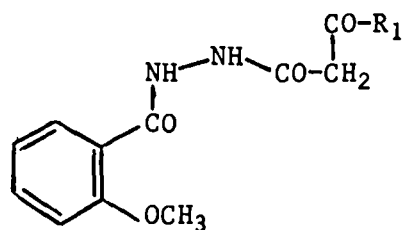
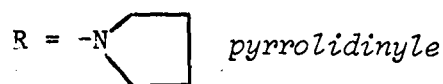
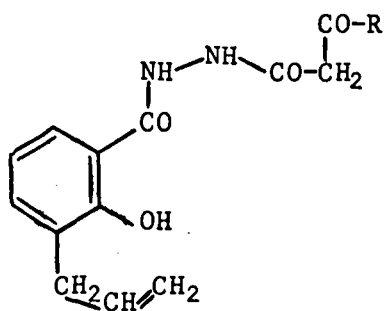


wavelength millimicrons

CHAPITRE III

SYNTHÈSE d'AMIDES

A partir des hydrazides mixtes, nous avons synthétisé les amides qui figurent dans le tableau ci-dessous.



Les condensations ont été effectuées soit sans solvant, soit dans l'alcool absolu en utilisant un excès d'amine.

- MODE OPERATOIRE GENERAL -

L'ester est mélangé avec l'amine. Le mélange est chauffé à ébullition, sous réfrigérant ascendant au moyen d'un bain d'huile pendant quelques heures. On obtient soit une huile qui se prend en masse dans l'éther, soit un produit pâteux qu'il suffit de cristalliser dans l'éther. Le produit est lavé à l'éther pour bien éliminer l'amine en excès. Il est recristallisé dans un solvant convenable ou dans un mélange de solvants.

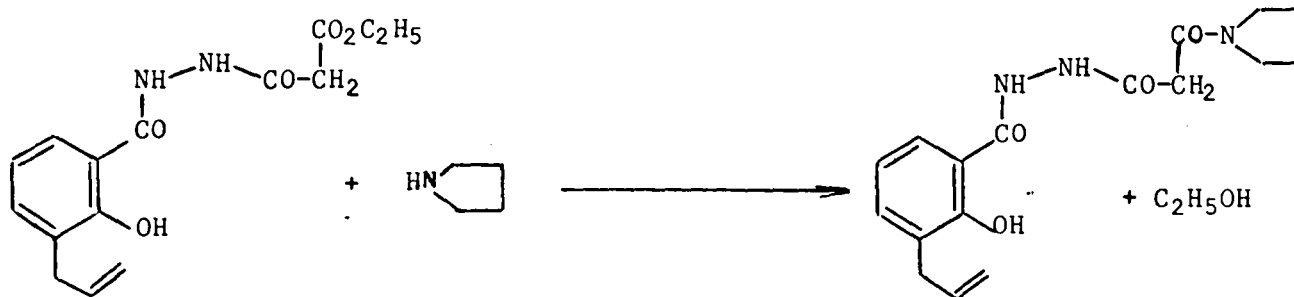
- GENERALITES SUR LES SPECTRES INFRA-ROUGE -

Les spectres présentent tous une bande d'absorption à $\nu = 1650 \text{ cm}^{-1}$, correspondant au groupement amide.

Remarquons la disparition de la bande correspondant au groupement ester du produit de départ. Un spectre est figuré en fin de chapitre.

I - PREPARATION DE L'AMIDE PYRROLIDINIQUE DU N'-O-HYDROXY ALLYL-3 BENZOYL MONOHYDRAZIDE MALONIQUE ou *(allyl-3 hydroxy-2 benzoyl)-1 (pyrrolidino-3 malonyl)-2 hydrazine.*

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

Après chauffage de 4 g (0,013 mole) d'ester avec 2,1 g (0,029 mole) de pyrrolidine, on obtient une huile qui se prend en masse dans l'éther. Après lavage par l'éther, le produit est recristallisé dans un mélange benzène-alcool à 95°.

Point de fusion : F = 189°C

Masse obtenue : 2 g

Rdt : 46 %

- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	61,63	6,34	12,68
Trouvé %	61,12	6,37	12,57

pour $C_{17}H_{21}O_4N_3 = 331,372$

- SPECTROGRAPHIE ULTRA-VIOLET -

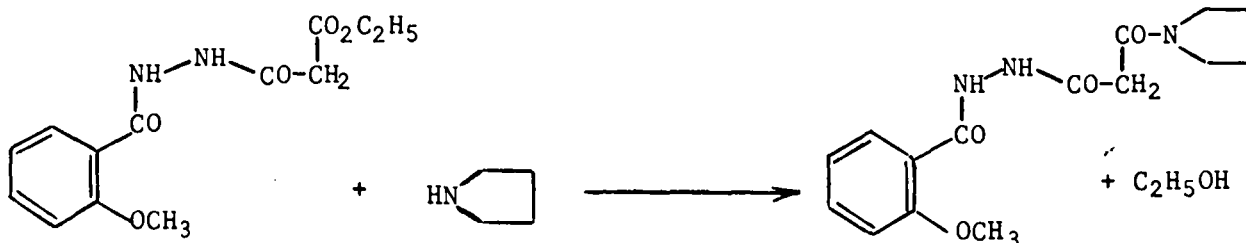
Une solution au 1/50 000 est préparée dans l'alcool à 95°. Le calcul du coefficient d'extinction moléculaire correspondant au maximum d'absorption ($\lambda = 213 \text{ nm}, 246 \text{ nm}, 312 \text{ nm}$) donne :

densité optique 1,38 - 0,54 - 0,32
 traversée optique 1 cm
 concentration moléculaire $6,04 \cdot 10^{-3}$ mole/litre
 ϵ_{max} 228 - 89 - 53

BUS
LILLE

II - PREPARATION DE L'AMIDE PYRROLIDINIQUE DU N'-O-METHOXY BENZOYL MONOHYDRAZIDE MALONIQUE ou (*orthométhoxy benzoyl*)-1 (*pyrrolidino-3malonyl*)-2 hydrazine

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

Après chauffage de 2 g (0,007 mole) d'ester avec 1 g (0,014 mole) de pyrrolidine, il se forme un solide pâteux qui cristallise dans l'éther. Après lavage par l'éther, le produit est recristallisé dans un mélange cyclohexane-alcool à 95°. On obtient un produit blanc qui fond à 168°C.

Masse obtenue : 1 g Rdt = 48 %

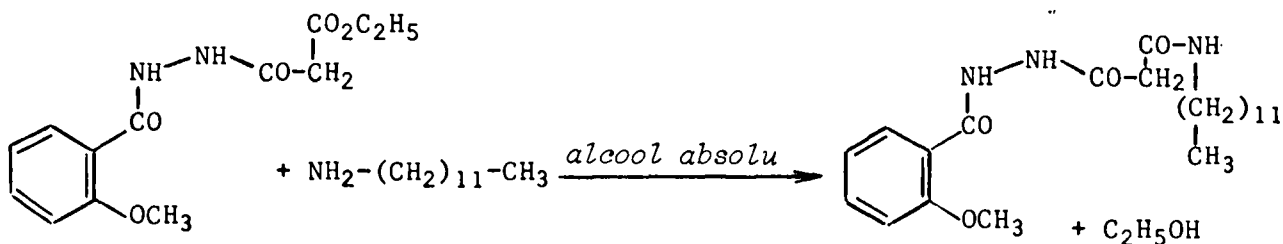
- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	59,01	6,22	13,77
Trouvé %	59,39	6,25	13,71

pour $C_{15}H_{19}O_4N_3 = 305,334$

III - PREPARATION DE L'AMIDE DODECYLAMINIQUE DU N'-O-METHOXY BENZOYL MONOHYDRAZIDE MALONIQUE ou (orthométhoxy benzoyl)-1 (dodécylamino-3 malonyl)-2 hydrazine

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

2 g (0,007 mole) d'ester sont mélangés avec 2 g (0,01 mole) de dodécylamine dans 10 cm³ d'alcool absolu. Un produit blanc cristallise dans le milieu. Il est essoré sur verre fritté. Après lavage par l'éther, il est

recristallisé dans un mélange cyclohexane-alcool à 95°.

Produit blanc. F = 145°C Masse obtenue : 1,6 g Rdt : 53 %

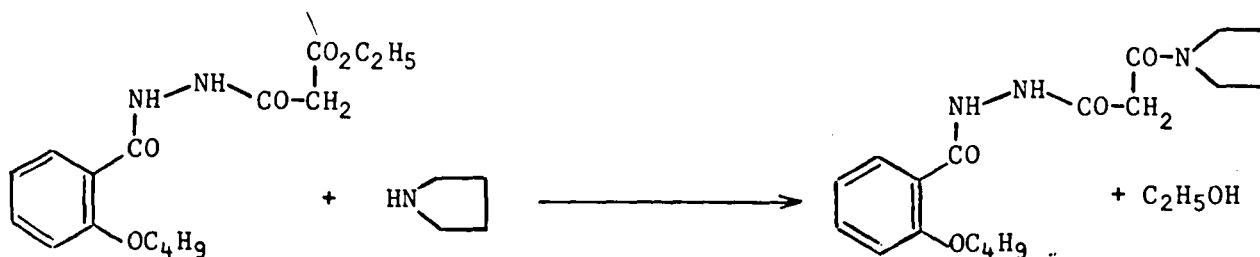
- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	65,87	8,83	10,02
Trouvé %	65,75	8,80	10,10

pour $C_{23}H_{37}O_4N_3 = 419,566$

IV - PREPARATION DE L'AMIDE PYRROLIDINIQUE DU N'-O-BUTOXY BENZOYL MONCHYDRAZIDE MALONIQUE ou (*orthobutoxy benzoyl*)-1 (*pyrrolidino-3 malonyl*)-2 hydrazine

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

On chauffe 1 g (0,003 mole) d'ester avec 0,35 g (0,005 mole) de pyrrolidine. Il se forme un solide pâteux qui cristallise dans l'éther. Après lavage par l'éther, il est recristallisé dans un mélange cyclohexane-alcool à 95°.

Produit blanc. F = 121°C Masse obtenue : 0,9 g Rdt : 89 %

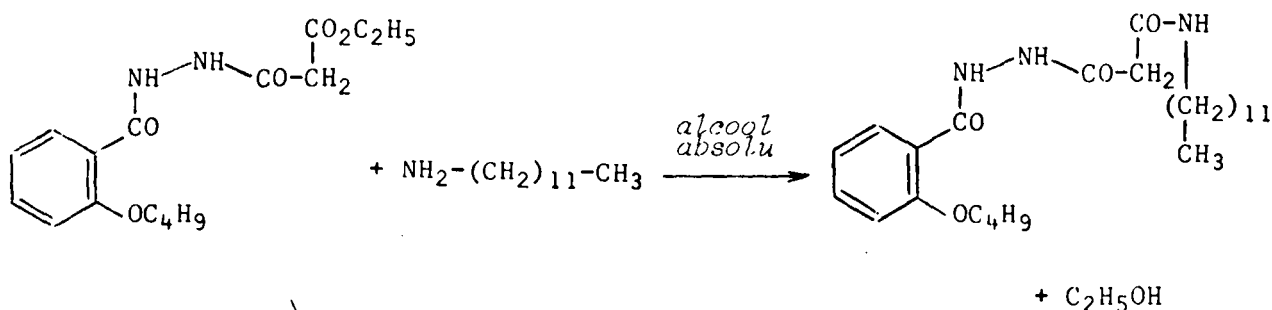
- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	62,24	7,20	12,10
Trouvé %	62,17	7,21	11,92

pour $C_{13}H_{25}O_4N_3 = 347,415$

V - PREPARATION DE L'AMIDE DODECYLAMINIQUE DU N'-O-BUTOXY BENZOYL MONOHYDRAZIDE MALONIQUE ou (orthobutoxy benzoyl)-1 (dodécylamino-3 malonyl)-2 hydrazine

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

1 g (0,003 mole) d'ester est mélangé avec 0,85 g (0,0045 mole) de dodécylamine dans 10 cm³ d'alcool absolu. Après évaporation de l'alcool le produit attendu cristallise. Il est lavé par l'éther et recristallisé dans un mélange cyclohexane-alcool à 95°.

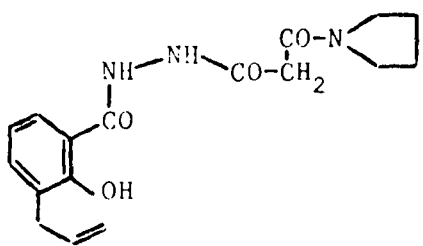
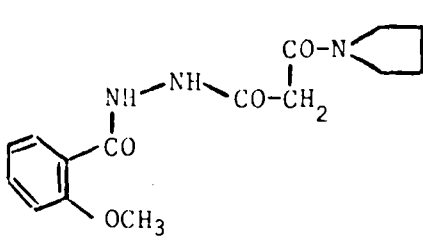
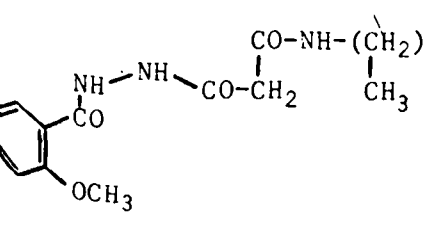
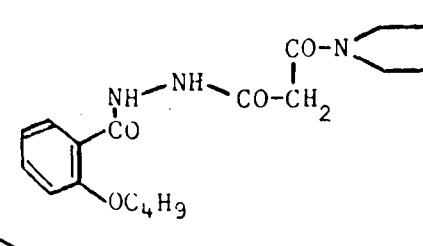
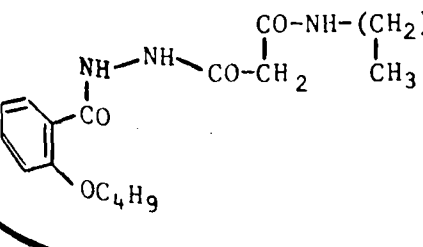
Produit blanc F = 127°C Masse obtenue : 0,3 g Rdt : 25 %

- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	67,67	9,32	9,11
Trouvé %	67,38	9,04	9,08

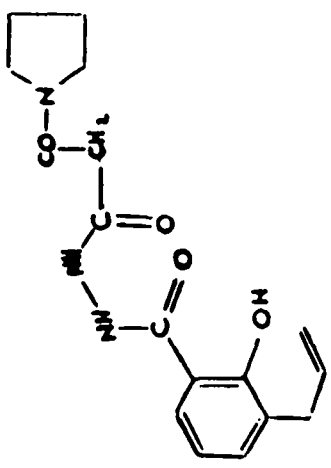
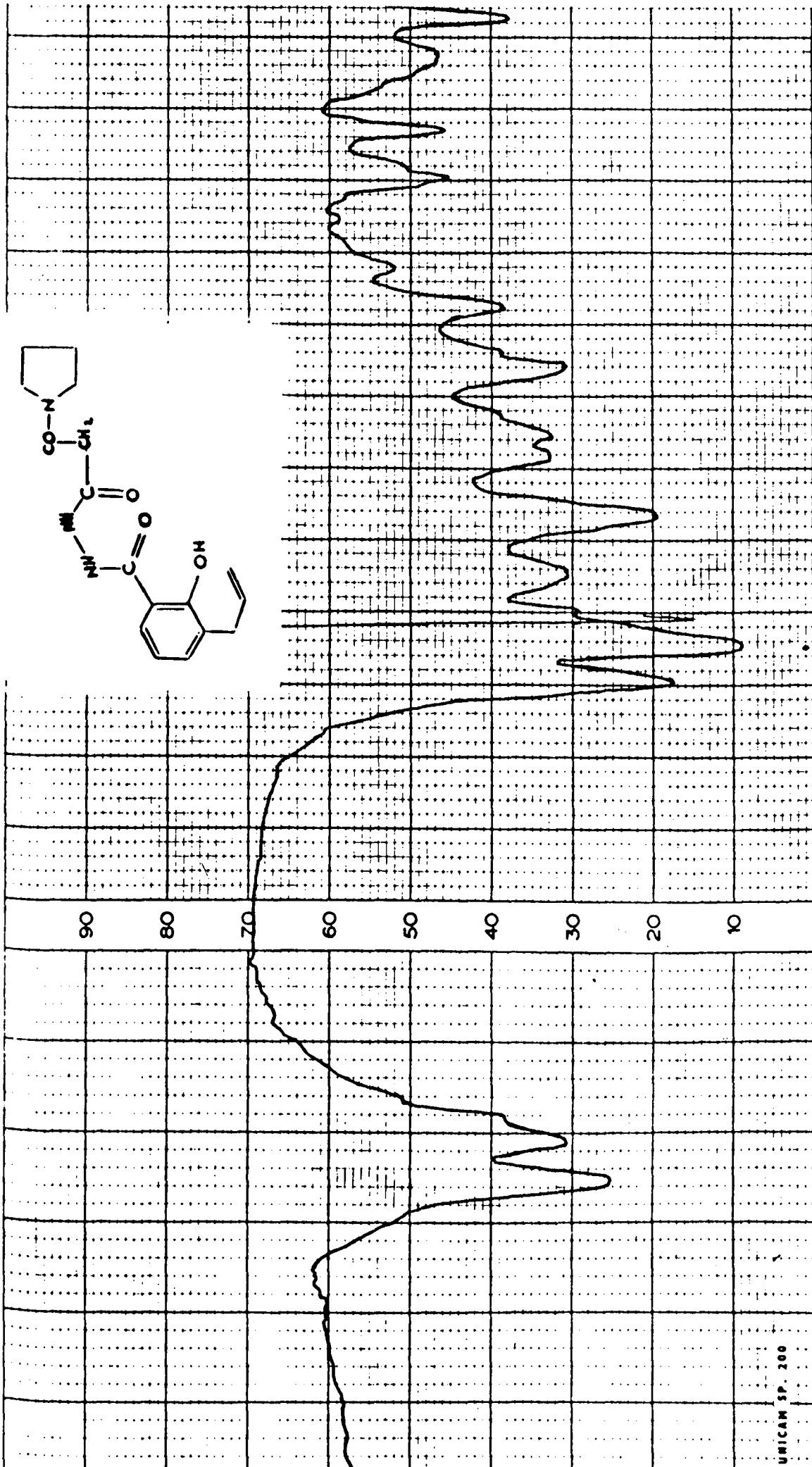
pour $C_{26}H_{43}O_4N_3 = 461,647$

TABLEAU RECAPITULATIF DES AMIDES PREPARES

FORMULES	POINT DE FUSION	RENDEMENT en %	SOLVANT DE RECRISTALLISATION
 <p>Chemical structure: A benzene ring with a vinyl group (-CH=CH₂) at the 1-position and a hydroxyl group (-OH) at the 2-position. At the 3-position, there is a carbonyl group (-CO-) attached to a hydrazide group (-NH-NH-CO-CH₂-N-cyclopentylmethyl).</p>	189° C	46	benzène + alcool à 95°
 <p>Chemical structure: A benzene ring with a methoxy group (-OCH₃) at the 3-position. At the 1-position, there is a carbonyl group (-CO-) attached to a hydrazide group (-NH-NH-CO-CH₂-N-cyclopentylmethyl).</p>	168° C	48	cyclohexane + alcool à 95°
 <p>Chemical structure: A benzene ring with a methoxy group (-OCH₃) at the 3-position. At the 1-position, there is a carbonyl group (-CO-) attached to a hydrazide group (-NH-NH-CO-CH₂-NH-(CH₂)₁₁-CH₃).</p>	145° C	53	cyclohexane + alcool à 95°
 <p>Chemical structure: A benzene ring with a nonyloxy group (-OC₄H₉) at the 4-position. At the 1-position, there is a carbonyl group (-CO-) attached to a hydrazide group (-NH-NH-CO-CH₂-N-cyclopentylmethyl).</p>	121° C	89	cyclohexane + alcool à 95°
 <p>Chemical structure: A benzene ring with a nonyloxy group (-OC₄H₉) at the 4-position. At the 1-position, there is a carbonyl group (-CO-) attached to a hydrazide group (-NH-NH-CO-CH₂-NH-(CH₂)₁₁-CH₃).</p>	127° C	25	cyclohexane + alcool à 95°

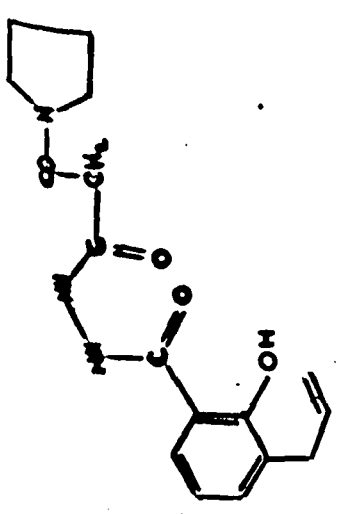
BUS
LILLE

WAVELENGTH MICRONS



UNICAM SP. 200

BUS LILLE



$$A = \log \frac{I_0}{I}$$

I_0

I

c

l

E

densité optique ou intensité de l'absorption

intensité de la lumière incidente

intensité de la lumière transmise

concentration molaire

traçabilité optique

coefficient d'extinction molaire

$$E_{max} = 2.28$$

2.0

1.4

1.4

1.4

1.2

1.0

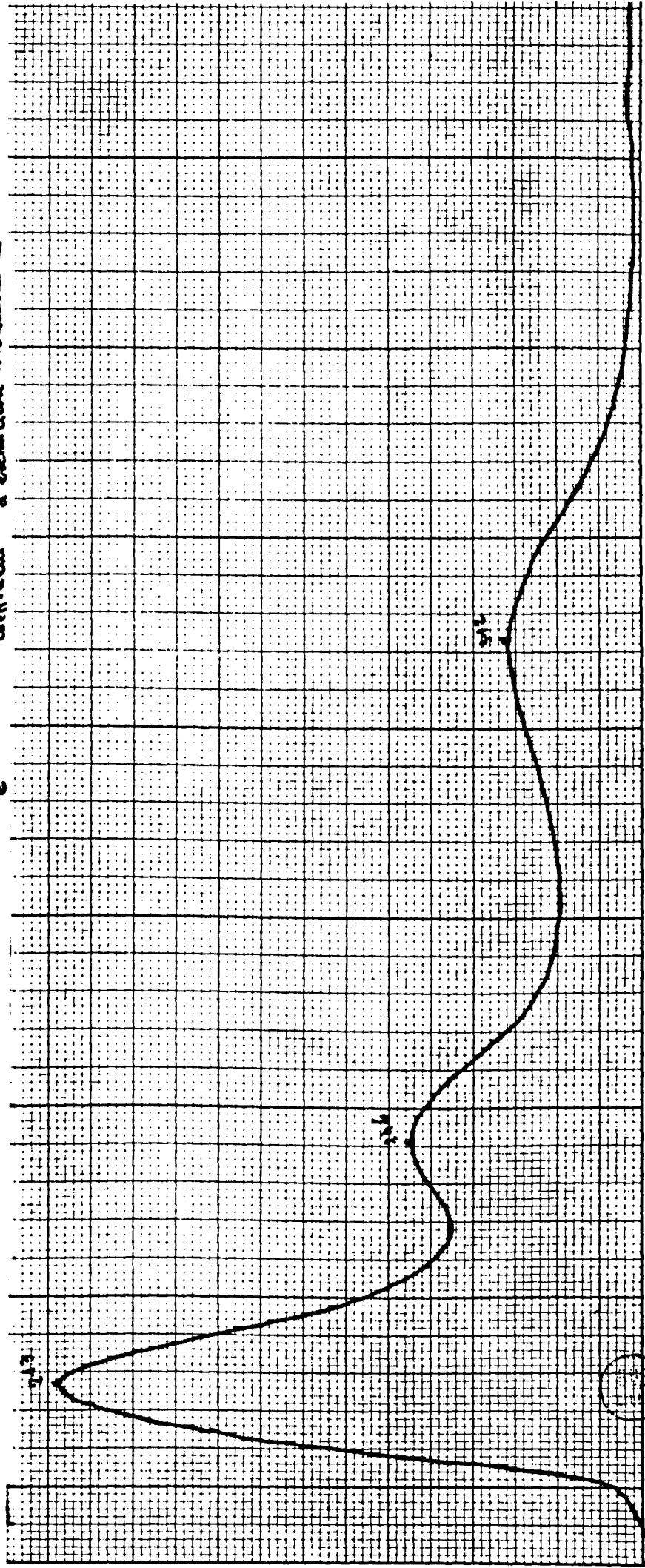
0.8

0.6

0.4

0.2

0.0



200

225

250

275

300

325

350

400

wavelength millimicrons

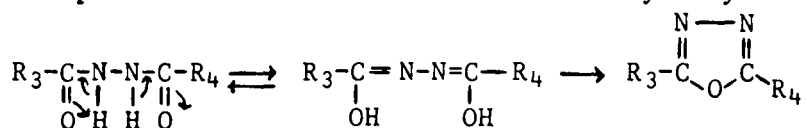
CHAPITRE IV

SYNTHÈSE d'OXADIAZOLES -1,3,4-

- *Utilisation du complexe "sulfan B"-diméthyl-formamide. -*
- *Utilisation de l'anhydride phosphorique. -*
- *Généralités sur les spectres infra-rouge et ultra-violet. -*

Nous avons cyclisé quelques hydrazides mixtes du chapitre II par déshydratation en utilisant l'anhydride phosphorique ou le complexe "sulfan B"-diméthylformamide.

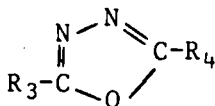
La réaction de cyclisation se schématise aisément lorsqu'on écrit les produits sous une forme tautomère hydroxy-iminée.



L'utilisation de ce complexe apporte un aspect nouveau à ce genre de cyclisation.

C'est un déshydratant aussi efficace que le complexe chlorure de thionyle-diméthylformamide utilisé dans la littérature.

Les produits que nous avons préparés se présentent sous la formule générale ci-dessous :

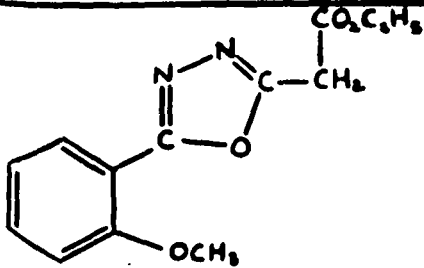
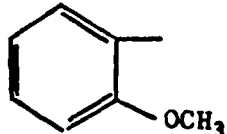
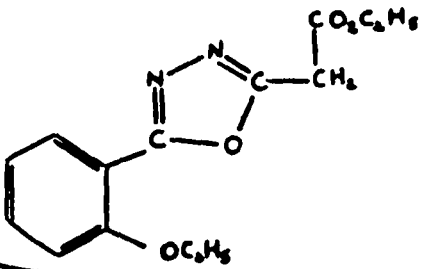
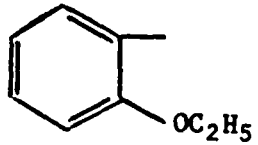
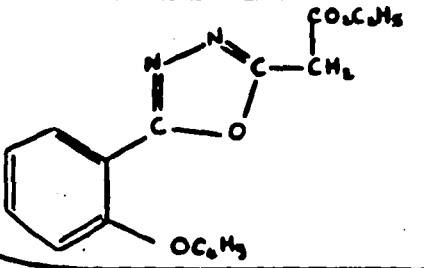
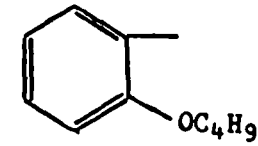
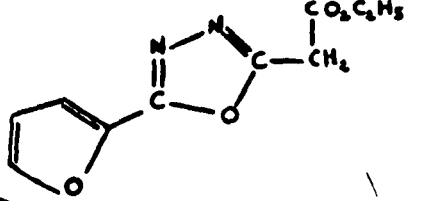
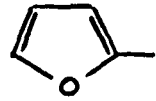
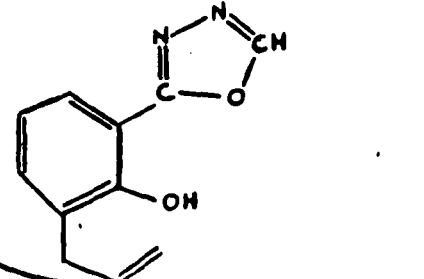
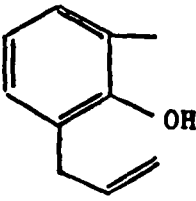
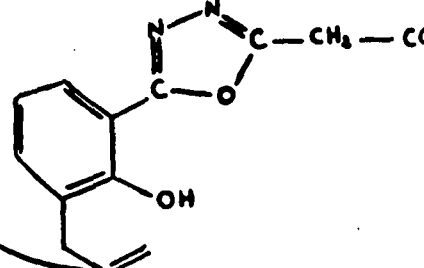
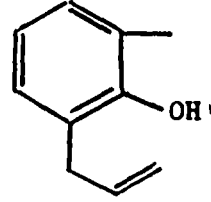
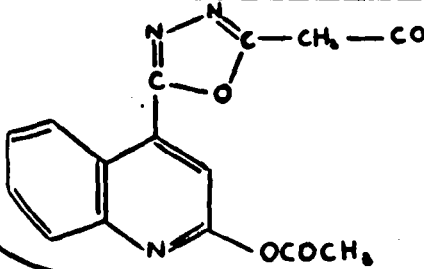
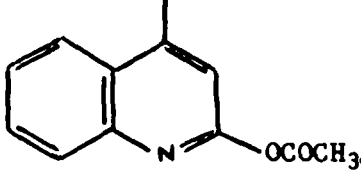



et nous les avons rassemblés dans le tableau qui suit (voir page 55)

A) UTILISATION DU COMPLEXE "SULFAN B"-DIMETHYL FORMAMIDE (15)

Dans les préparations que nous décrivons ci-après, nous avons obtenu les oxadiazoles -1,3,4- par action d'un complexe de "Sulfan B" avec la diméthylformamide dont l'obtention est décrite dans le chapitre I.

Les conditions opératoires utilisées conduisent à une solution qui contient environ 1 mole de "Sulfan B" par litre. Le titre exact étant déterminé par dosage acidimétrique.

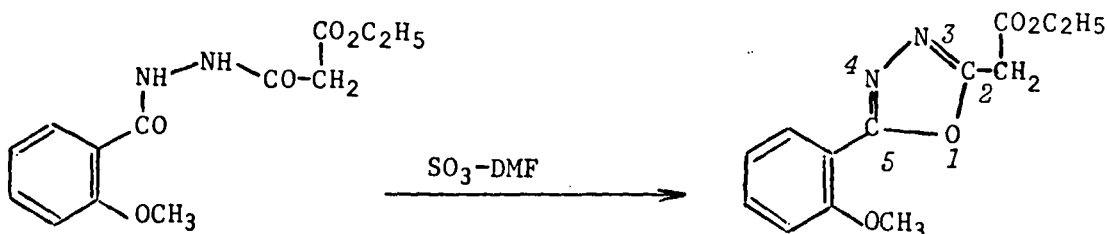
FORMULES	R_3	R_4
		$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
		$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
		$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
		$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
		$-\text{H}$
		$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$
		<div style="text-align: center;">  $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ </div>

TABEAU E

Dans les réactions de conversion des hydrazides en oxadiazoles-1,3,4,- nous avons employé 3 moles environ de "Sulfan B", ce qui correspond à 3 litres environ de complexe pour une mole d'hydrazide.

I - PREPARATION DE L' (O-METHOXY PHENYL)-5 (CARBETHOXY METHYL)-2 OXADIAZOLE-1,3,4-
(15)

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

8 g (0,028 mole) d'ester sont dissous dans 85 cm³ de complexe "sulfan B"-diméthylformamide. La solution est chauffée au bain-marie pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé et neutralisé par du bicarbonate de sodium. Le diméthylformamide est évaporé. Le résidu est repris par l'eau et on extrait plusieurs fois à l'éther la phase aqueuse. Les phases étherées sont réunies et la phase organique résultante est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium à 10 % et de l'eau. La phase étherée est séchée sur sulfate de sodium et l'éther est évaporé. Il reste un liquide légèrement visqueux qui est distillé sous vide : Eb = 240°C sous 0,08 mm de mercure. La masse obtenue est de 3,2 g, soit un rendement de 43 %.

- ANALYSE -

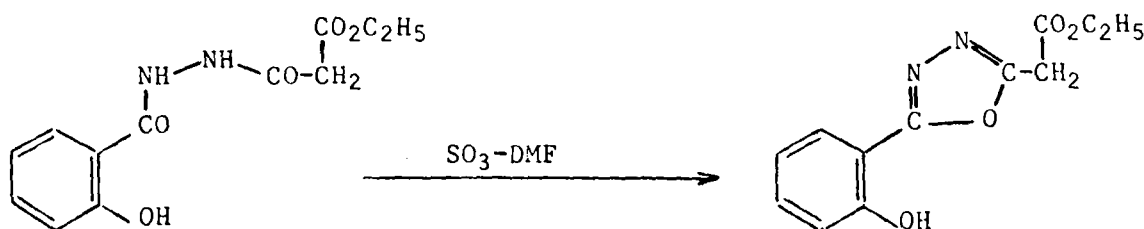
	C	H	N
Calculé %	59,54	5,34	10,68
Trouvé %	59,19	5,44	10,98

pour C₁₃H₁₄O₄N₂ = 262,265

II - PREPARATION DE L' (O-HYDROXY PHENYL)-5 (CARBETHOXY METHYL)-2 OXADIAZOLE-1,3,4-

Ce produit fut synthétisé en utilisant l'anhydride phosphorique (6). Nous l'avons fait en employant le complexe "sulfan B"-diméthylformamide (15) pour comparer les rendements.

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

12 g (0,048 mole) d'ester sont dissous dans 145 cm³ de complexe "sulfan B"-diméthylformamide. La solution est chauffée 2 heures au bain-marie. Le milieu réactionnel est hydrolysé et neutralisé par du bicarbonate de sodium. Le diméthylformamide est évaporé. Le reste est repris par l'eau et on extrait plusieurs fois à l'éther la phase aqueuse. Les phases étherées sont réunies. La phase organique résultante est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium à 10 % et de l'eau. Elle est séchée sur sulfate de sodium et l'éther est évaporé. Il reste un solide qui est recristallisé dans l'éther.

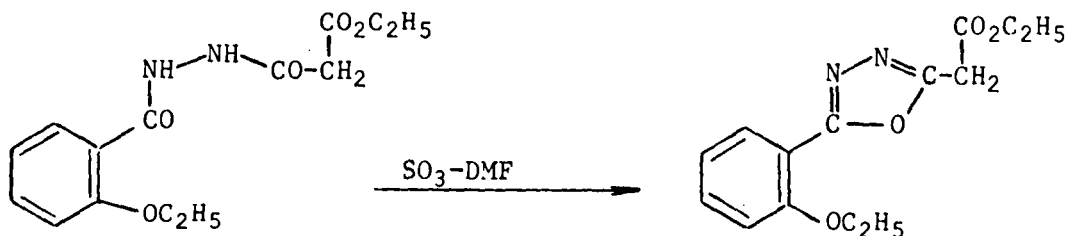
Son point de fusion est de 95°C. La masse obtenue est de 6,6 g, soit un rendement de 60 % (rendement analogue à celui obtenu en utilisant l'anhydride phosphorique (6)).

- ANALYSE -

	C	H	O	N
Calculé %	58,06	4,83	25,80	11,29
Trouvé %	58,35	4,81	24,89	11,37

III - PREPARATION DE L' (O-ETHOXY PHENYL)-5 (CARBETHOXY METHYL)-2 OXADIAZOLE-1,3,4-

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

8 g (0,027 mole) d'ester sont dissous dans 80 cm³ de complexe "sulfan B"-diméthylformamide. La solution est chauffée au bain-marie pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé et neutralisé par du bicarbonate de sodium. Le diméthylformamide est évaporé. Le résidu est repris par l'eau et la phase aqueuse est extraite plusieurs fois à l'éther. Les phases éthérées sont réunies. La phase organique résultante est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium à 10 % et de l'eau. Elle est séchée sur sulfate de sodium et l'éther est évaporé. Il reste une huile qui, triturée dans un peu d'éther, se prend en masse pulvérulente. Le produit est recristallisé dans l'éther.

Son point de fusion est de 54°C masse obtenue : 3 g Rdt : 40 %

- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	60,86	5,79	10,14
Trouvé %	61,20	5,79	9,79

pour C₁₄H₁₆O₄N₂ = 276,292

B) UTILISATION DE L'ANHYDRIDE PHOSPHORIQUE (25)

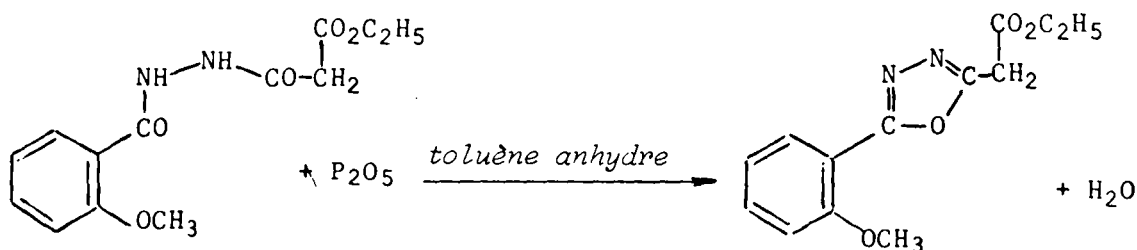
Dans les préparations que nous décrivons ci-après, nous avons obtenu les oxadiazoles-1,3,4-par action de l'anhydride phosphorique.

Les conditions opératoires conduisent à l'utilisation de trois fois plus d'anhydride phosphorique que d'ester de départ en poids.

Les réactions se font généralement dans le toluène anhydre ou le xylène anhydre.

I - PREPARATION DE L'(O-METHOXY PHENYL)-5 (CARBETHOXY METHYL)-2 OXADIAZOLE-1,3,4-

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

5 g (0,017 mole) d'ester sont dissous dans 50 cm³ de toluène anhydre à chaud et 15 g d'anhydride phosphorique sont introduits dans la solution. Le mélange réactionnel est chauffé à ébullition, sous réfrigérant ascendant pendant 3 H 30 sous une forte agitation mécanique.

Après refroidissement, le milieu réactionnel est hydrolysé. La phase toluénique est séparée de la phase aqueuse par décantation. On extrait plusieurs fois la phase aqueuse au toluène et les phases toluéniques sont réunies. La phase organique résultante est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium à 10 % et de l'eau. Elle est séchée sur sulfate de sodium et le toluène est évaporé. Il reste un liquide légèrement visqueux qui distille à 210°C sous 0,06 mm de mercure. La masse obtenue est de 2,1 g soit un rendement de 45 %.

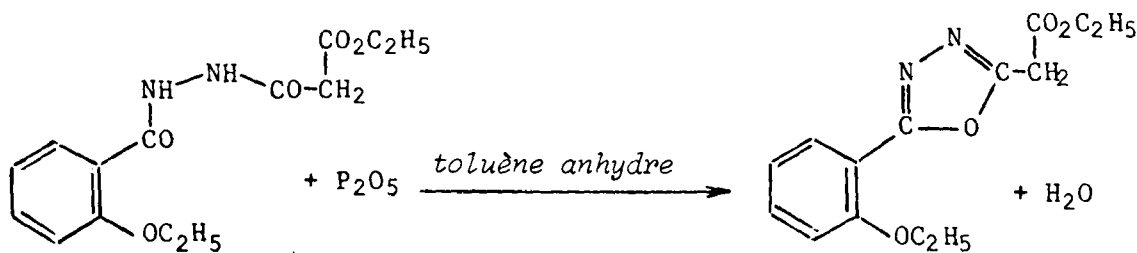
- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	59,54	5,34	10,68
Trouvé %	59,75	5,45	10,72

pour $C_{13}H_{14}O_4N_2 = 262,265$

II - PREPARATION DE L' (O-ETHOXY PHENYL)-5 (CARBETHOXY METHYL)-2 OXADIAZOLE-1,3,4-

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

8 g (0,027 mole) d'ester sont dissous dans 80 cm³ de toluène anhydre à chaud et 24 g d'anhydride phosphorique sont ajoutés à la solution. Le mélange est chauffé à l'ébullition, sous réfrigérant ascendant, sous une énergique agitation mécanique, pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé. La phase aqueuse formée est séparée de la phase toluénique par décantation. On extrait la phase aqueuse au toluène et les phases toluéniques sont réunies. La phase organique est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium à 10 % et de l'eau. Elle est séchée sur sulfate de sodium et le toluène est évaporé. Il reste un produit huileux qui est trituré dans l'éther et se prend en masse pulvérulente. Il est recristallisé dans l'éther. Son point de fusion est de 54°C. La masse obtenue est de 3,3 g, soit un rendement de 44 %.

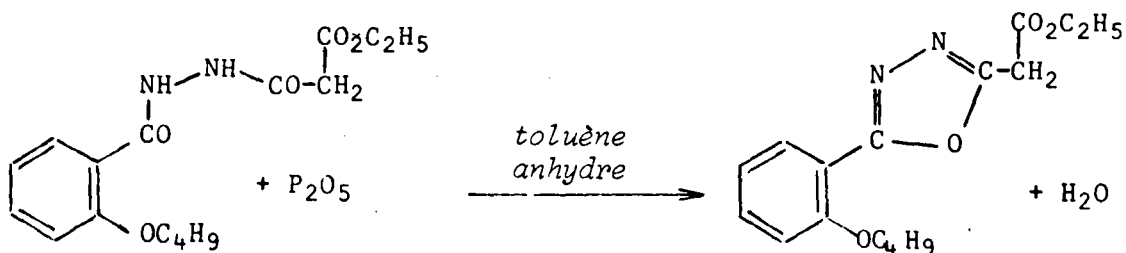
- ANALYSE -

		C	H	N
Calculé	%	60,86	5,79	10,14
Trouvé	%	61,30	5,88	10,37

pour $C_{14}H_{16}O_4N_2 = 276,292$

III - PREPARATION DE L' (O-BUTOXY PHENYL)-5 (CARBETHOXY METHYL)-2 OXADIAZOLE-1,3,4-

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

4 g (0,012 mole) d'ester sont dissous dans 40 cm³ de toluène anhydre et 12 g d'anhydride phosphorique sont introduits dans la solution. Le mélange est chauffé à ébullition, sous réfrigérant ascendant sous une forte agitation mécanique pendant 2 h 30. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé. La phase toluénique est séparée de la phase aqueuse par décantation. On extrait la phase aqueuse au toluène. Les phases toluéniques sont réunies. La phase organique est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium à 10 % et de l'eau. Elle est séchée sur sulfate de sodium et le toluène est évaporé. Il reste un produit huileux qui est trituré dans l'éther et se prend en masse pulvérulente. Il est recristallisé dans l'éther. Son point de fusion est de 33°C. La masse obtenue est de 1,5 g, soit un rendement de 39 %.

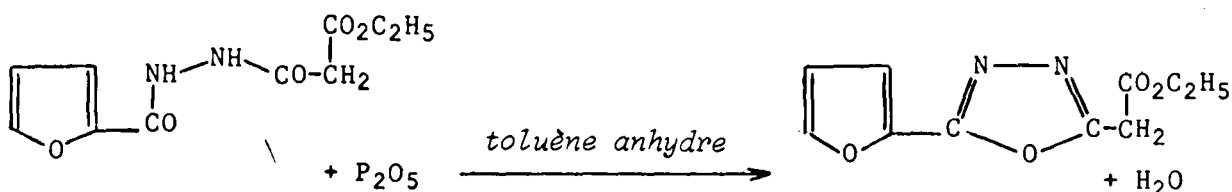
- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	63,15	6,53	9,21
Trouvé %	62,99	6,55	8,90

pour $C_{16}H_{20}O_4N_2 = 304,346$

IV - PREPARATION DU (FURYL-2)-5 (CARBETHOXY METHYL)-2 OXADIAZOLE-1,3,4-

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

3 g (0,012 mole) d'ester sont dissous dans 40 cm³ de toluène anhydre à chaud et 12 g d'anhydride phosphorique sont ajoutés dans la solution. Le mélange est chauffé à ébullition, sous réfrigérant ascendant sous une énergique agitation mécanique pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé. La phase toluénique est séparée de la phase aqueuse par décantation. On extrait la phase aqueuse au toluène et les phases toluéniques sont rassemblées. La phase organique est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium à 10 % et de l'eau. Elle est séchée sur sulfate de sodium et le toluène est évaporé. Il reste une huile qui est triturée dans l'éther

et se prend en masse pulvérulente. Le produit est recristallisé dans l'éther.

Son point de fusion est de 113°C. La masse obtenue est de 1,1 g, soit un rendement de 41 %.

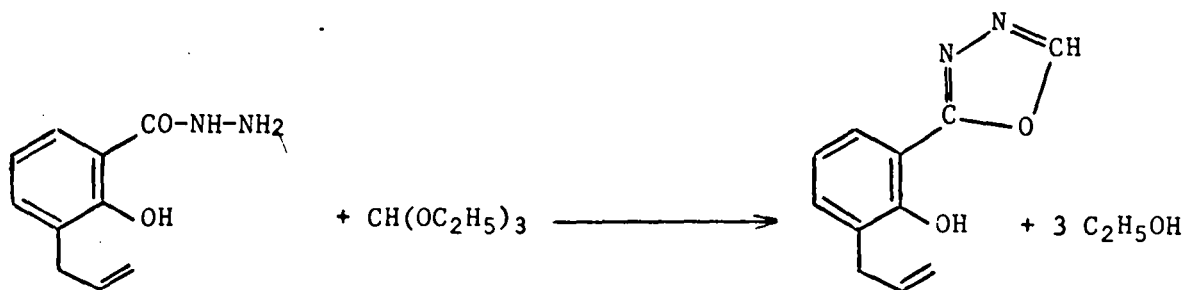
- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	54,05	4,50	12,61
Trouvé %	54,42	4,55	13,01

pour $C_{10}H_{10}O_4N_2 = 222,200$

V - PREPARATION DE L' (O-HYDROXY ALLYL-3 PHENYL)-5 OXADIAZOLE-1,3,4-

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

9 g d'allyl salicyl hydrazide et 14 g d'orthoformiate d'éthyle sont mélangés et l'ensemble est chauffé à reflux, sous réfrigérant ascendant dans l'alcool à 95°. Après 15 heures, un solide cristallise dans le milieu réactionnel et est isolé sur entonnoir en verre fritté. Il est recristallisé dans l'éthanol, essoré et séché. Son point de fusion est de 86°C. Rdt : 68 %

Cette réaction (27) a été effectuée avec d'autres hydrazides, selon la littérature, en diluant l'orthoformiate d'éthyle en excès dans un solvant tel que le xylène. Dans un second procédé, l'orthoformiate d'éthyle est utilisé comme solvant.

Ces deux procédés ont un intérêt industriel, car on élimine l'éthanol formé au fur et à mesure que la réaction se déroule.

Le temps de chauffage est de 5 heures environ par distillation continue (on recueille presque tout l'éthanol). Le procédé est rapide et de bons rendements sont obtenus (70 à 80 %).

Au laboratoire, (27) l'orthoformiate d'éthyle est utilisé en excès pendant 15 heures, en chauffant à reflux. Le temps de réaction est plus long, mais les rendements sont équivalents aux précédents. Cette même réaction a été faite dans l'alcool.

On teste un échantillon du produit par le perchlorure de fer ; il y a coloration violette caractéristique du groupement xydroxyle libre.

- ANALYSE -

	C	H	O	N
Calculé %	65,34	4,95	15,84	13,86
Trouvé %	65,43	5,23	16,02	13,73

pour $C_{11}H_{10}O_2N_2 = 202,213$

VI - PREPARATION DE L'(ACETOXY-2 QUINOLYL-4)-5 (CARBETHOXY METHYL)-2 OXADIAZOLE-1,3,4-

L'hydrazide mixte possédant un noyau quinoléine dans sa structure, ne se dissout ni dans le toluène, ni dans le xylène. Nous avons quand-même essayé de le cycliser par l'anhydride phosphorique dans les dits solvants, mais ce fut un échec car l'on retrouve la matière de départ.

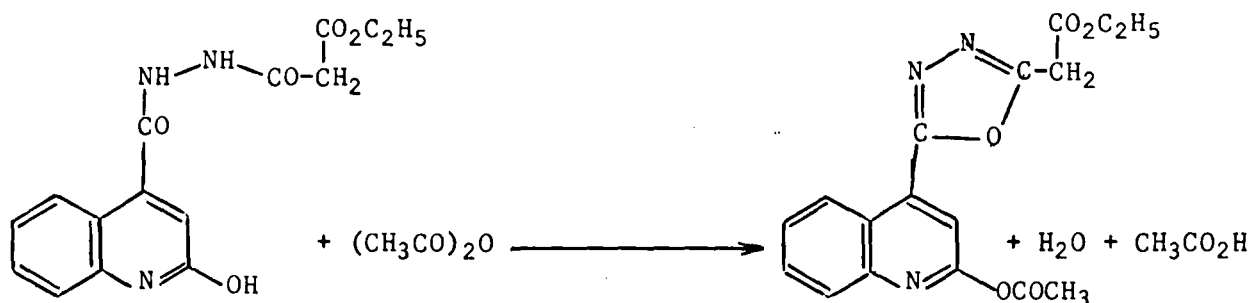
L'utilisation du complexe "sulfan B"-diméthyl formamide ne nous mène pas plus à l'oxadiazole désiré.

Nous avons alors synthétisé l'oxadiazole-1,3,4- possédant un noyau du type quinoléine en position -5 en recherchant d'autres méthodes qui présentaient cependant des difficultés car l'hydrazide mixte correspondant est insoluble dans de nombreux solvants. Néanmoins, il est solu-

ble dans le diméthylformamide et nous avons tenté de le déshydrater par l'anhydride phosphorique dans ce solvant, mais les résultats de l'analyse ne correspondent pas au produit attendu, de nombreux essais ayant été faits

L'hydrazide mixte étant soluble dans l'anhydride acétique, nous avons essayé de le cycliser dans ce solvant. L'expérience montre que l'anhydride acétique, outre la réaction de cyclisation, réagit également au niveau de la fonction phénolique.

La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

2 g d'hydrazide mixte sont introduits dans 30 cm³ d'anhydride acétique. Le mélange est chauffé à ébullition sous réfrigérant ascendant pendant 21 heures. On laisse refroidir la solution et l'anhydride acétique est évaporé. Il reste un produit pâteux qui cristallise dans l'éther. On l'essore sur verre fritté et on le lave à l'éther pour éliminer l'anhydride acétique restant et l'acide acétique formé. Il est recristallisé dans un mélange cyclohexane-diméthylformamide. Son point de fusion est de 260°C et la masse de produit obtenu est de 1 g, soit un rendement de 47 %.

- ANALYSE -

	C	H	O	N
Calculé %	59,82	4,39	23,46	12,31
Trouvé %	59,59	4,57	24,06	12,52

pour C₁₇H₁₅O₅N₃ = 341,323

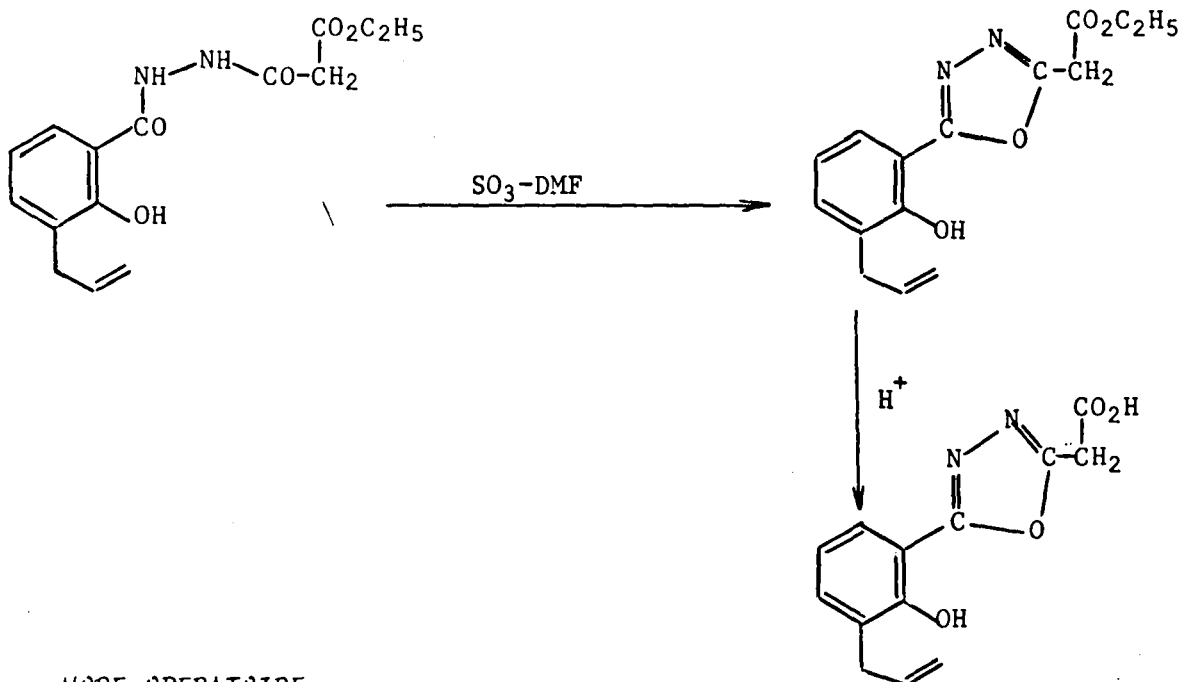
- SPECTROGRAPHIE EN INFRA-ROUGE

Nous constatons que le groupement aryl alkyl étheré ($-O-C \overset{O}{\parallel}$) pourrait se situer à $\nu = 1250 \text{ cm}^{-1}$. On remarque la disparition de la bande OH qui existait dans le spectre infra-rouge du produit de départ à $\nu = 3400 \text{ cm}^{-1}$.

VII - PREPARATION DE L' (O-HYDROXY ALLYL-3 PHENYL) -5 (CARBOXY METHYL) -2 OXADIAZOLE-1,3,4-

- Utilisation de SO_3 -DMF

Le produit de départ se cyclise en oxadiazole-1,3,4-mais la fonction ester est hydrolysée lors de l'acidification. On obtient finalement l'acide. La réaction est la suivante :



- MODE OPERATOIRE -

12 g (0,039 mole) d'ester sont dissous dans 117 cm^3 de "sulfan B"-diméthylformamide. La solution est chauffée 2 heures au bain-marie. Le milieu réactionnel est hydrolysé. Il s'avère que l'ester n'est pas stable en milieu acide et l'on obtient l'acide correspondant. Le diméthylformamide est évaporé. Le résidu est repris par l'eau et on extrait plusieurs fois à l'éther la phase aqueuse.

Les phases étherées sont réunies. La phase organique résultante est lavée avec de l'eau. Elle est séchée sur sulfate de sodium et l'éther est évaporé. Il reste un solide qui est recristallisé dans l'éther. Son point de fusion est de 82°C. La masse obtenue est de 5 g, soit un rendement de 49 %.

- ANALYSE -

	C	H	N
Calculé %	60,00	4,61	10,76
Trouvé %	60,00	4,78	10,85

pour $C_{13}H_{12}O_4N_2 = 260,249$

- DOSAGE D'ACIDITE -

NaOH N/10 calculé : 3,84 cm³
NaOH N/10 trouvé : 3,89 cm³

- SPECTROGRAPHIE INFRA-ROUGE -

Le groupement hydroxylé de la fonction acide est représenté par des bandes d'absorption à $\nu = 2650 \text{ cm}^{-1}$ et 3000 cm^{-1} . Le groupement carbonylé de la fonction acide peut correspondre aux pics situés à $\nu = 1560 \text{ cm}^{-1}$ et 1730 cm^{-1} .

On pourrait attribuer les bandes d'absorption à $\nu = 1330 \text{ cm}^{-1}$ et 1420 cm^{-1} au couplage entre le carbonyle et l'hydroxyle de la fonction acide.

Conclusion : Finalement, nous remarquons que l'utilisation de l'anhydride phosphorique ou du complexe "sulfan B"-diméthyl formamide nous donne pratiquement des rendements équivalents dans la synthèse de certains oxadiazoles-1,3,4-

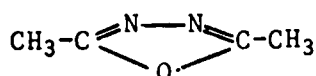
TABEAU RECAPITULATIF D'OXADIAZOLES -1,3,4- PREPARES

FORMULES	SO ₃ -DMF			P ₂ O ₅		
	Eb ou F	Rdt %	Solvant Recrist.	Eb ou F	Rdt %	Solvant Recrist.
	Eb = 240° sous 0,08mm Hg	43		Eb = 210°C sous 0,06mm Hg	45	
	F = 95°C	60	Ether			
	F = 54°C	40	Ether	F = 54°C	44	Ether
				F = 33°C	39	Ether
				F = 113°C	41	Ether
	F = 82°C	49	Ether			

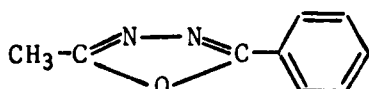
C) GENERALITES SUR LES SPECTRES INFRA-ROUGE ET ULTRA-VIOLET

I - SPECTROGRAPHIE DANS L'INFRA-ROUGE DE L'HETEROCYCLE OXADIAZOLE-1,3,4-

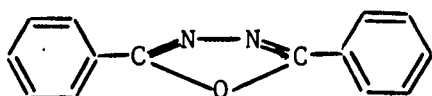
MILONE et BORELLO (10) ont fait une étude du spectre infra-rouge relatif au cycle oxadiazole -1,3,4- à partir de 3 composés.



diméthyl-2,5 oxadiazole-1,3,4-



méthyl-2 phényl-5 oxadiazole-1,3,4-



diphényl-2,5 oxadiazole-1,3,4-

Les bandes d'absorption caractéristiques sont situées à :

1015 - 1050 cm^{-1}

1340 - 1390 cm^{-1}

1590 - 1700 cm^{-1}

Nous avons retrouvé sur nos composés une bande d'absorption très nette dans ces régions. Pour certains, il y a présence d'une bande faible supplémentaire à 2330 cm^{-1} que l'on pourrait attribuer à la liaison -C=N- du cycle (non mentionnée dans la littérature).

Dans les spectres de nos composés, nous trouvons également un pic à $\nu = 1740 \text{ cm}^{-1}$ qui correspond au groupement ester.

Nous avons figuré dans le tableau H les valeurs du nombre d'onde des bandes d'absorption relatives à l'hétérocycle oxadiazole et au groupement ester de nos composés.

Les spectres infra-rouge de nos composés sont réunis en fin de chapitre.

II - SPECTROGRAPHIE ULTRA-VIOLET

La cyclisation introduit une différence très nette entre l'oxadiazole et l'hydrazide mixte correspondant, car nous observons l'apparition de nouvelles absorptions qui n'existaient pas dans les spectres des hydrazides.

En ce qui concerne les dérivés salicylés, nous avons apparition de deux vagues correspondant aux longueurs d'onde $\lambda = 252$ nm et $\lambda = 300$ nm. Pour le dérivé furannique, nous constatons une vague importante de longueur d'onde $\lambda = 271$ nm.

Le spectre du dérivé quinoléique présente une absorption à la longueur d'onde $\lambda = 225$ nm.

Le tableau I donne la valeur du coefficient d'extinction moléculaire correspondant au maximum d'absorption pour chaque composé.

Nous avons préparé une solution au 1/50 000 dans l'alcool à 95° à partir d'un échantillon de 0,1 g pour chaque produit.

Nous avons, à chaque fois, $l = 1$ cm pour la traversée optique. Les spectres des dérivés salicylés sont pratiquement superposables et différents de ceux des dérivés furannique et quinoléique.

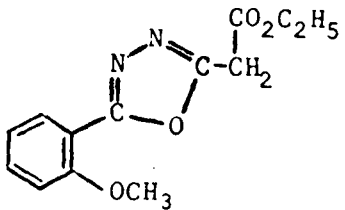
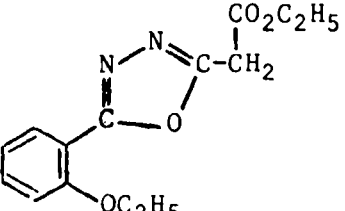
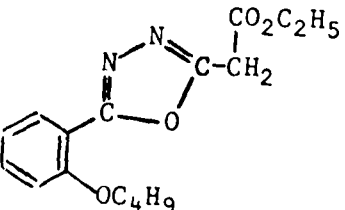
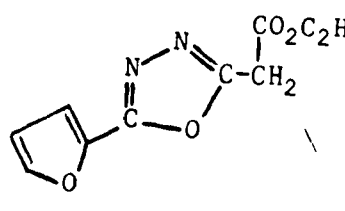
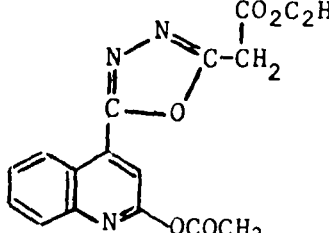
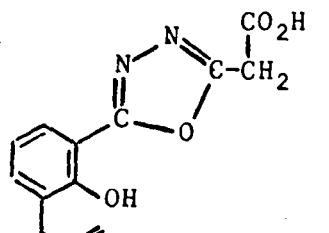
FORMULES	GROUPEMENT ESTER	HETEROCYCLE OXADIAZOLIQUE-1,3,4-
	1740 cm ⁻¹	1040 cm ⁻¹ 1340 cm ⁻¹ 1600 cm ⁻¹
	1740 cm ⁻¹	1040 cm ⁻¹ 1340 cm ⁻¹ 1600 cm ⁻¹
	1740 cm ⁻¹	1040 cm ⁻¹ 1340 cm ⁻¹ 1600 cm ⁻¹
	1740 cm ⁻¹	1040 cm ⁻¹ 1360 cm ⁻¹ 1620 cm ⁻¹
	1740 cm ⁻¹	1020 cm ⁻¹ 1390 cm ⁻¹ 1670 cm ⁻¹
	1740 cm ⁻¹	1010 cm ⁻¹ 1390 cm ⁻¹ 1630 cm ⁻¹

TABLEAU H



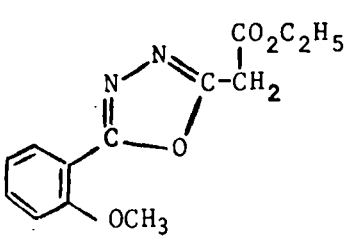
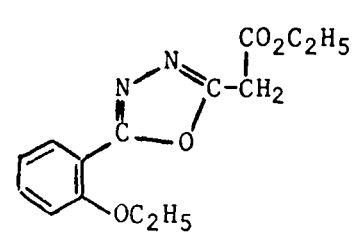
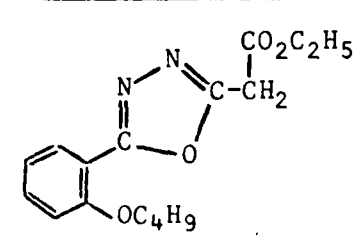
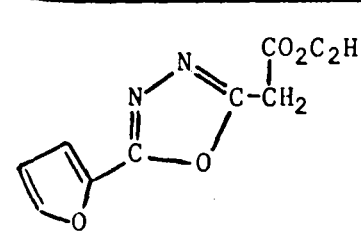
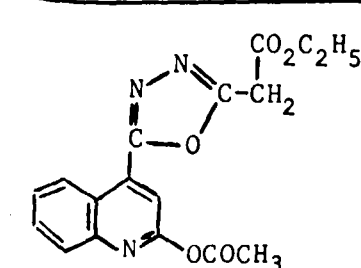
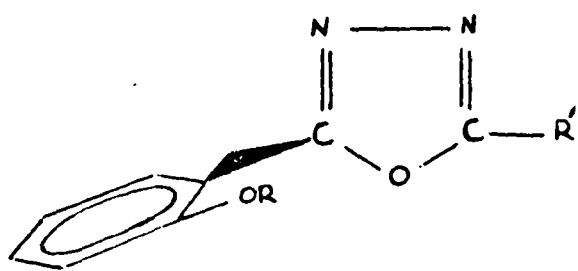
FORMULES	λ max en nm	$A = \log \frac{I_0}{I}$	C en mole/litre	ϵ max.
	217 253 301	1,48 1,16 0,58	$7,6 \cdot 10^{-3}$	194 153 76
	218 250 301	1,18 0,86 0,42	$7,2 \cdot 10^{-3}$	164 119 58
	219 250 303	1,10 0,74 0,34	$6,5 \cdot 10^{-3}$	169 114 52
	271 218	1,93 0,34	$9,0 \cdot 10^{-3}$	214 38
	227 275 340	1,12 0,24 0,20	$5,8 \cdot 10^{-3}$	193 41 34

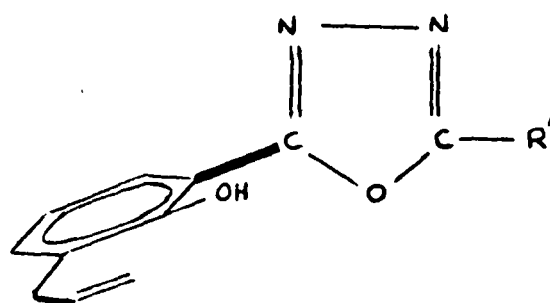
TABLEAU I



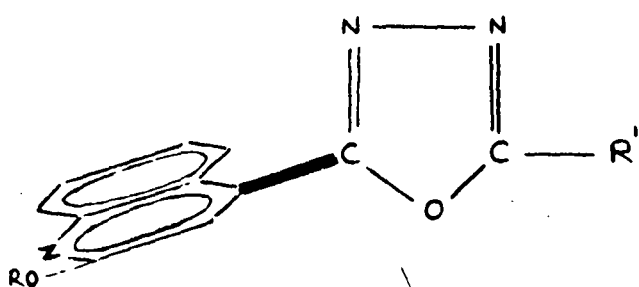
CONSIDERATIONS SUR LA RESONANCE DES DEUX NOYAUX ENTRE EUX DANS LA MOLECULE



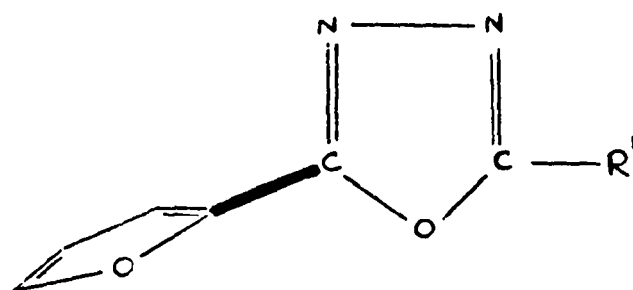
(a)



(b)



(c)



(d)

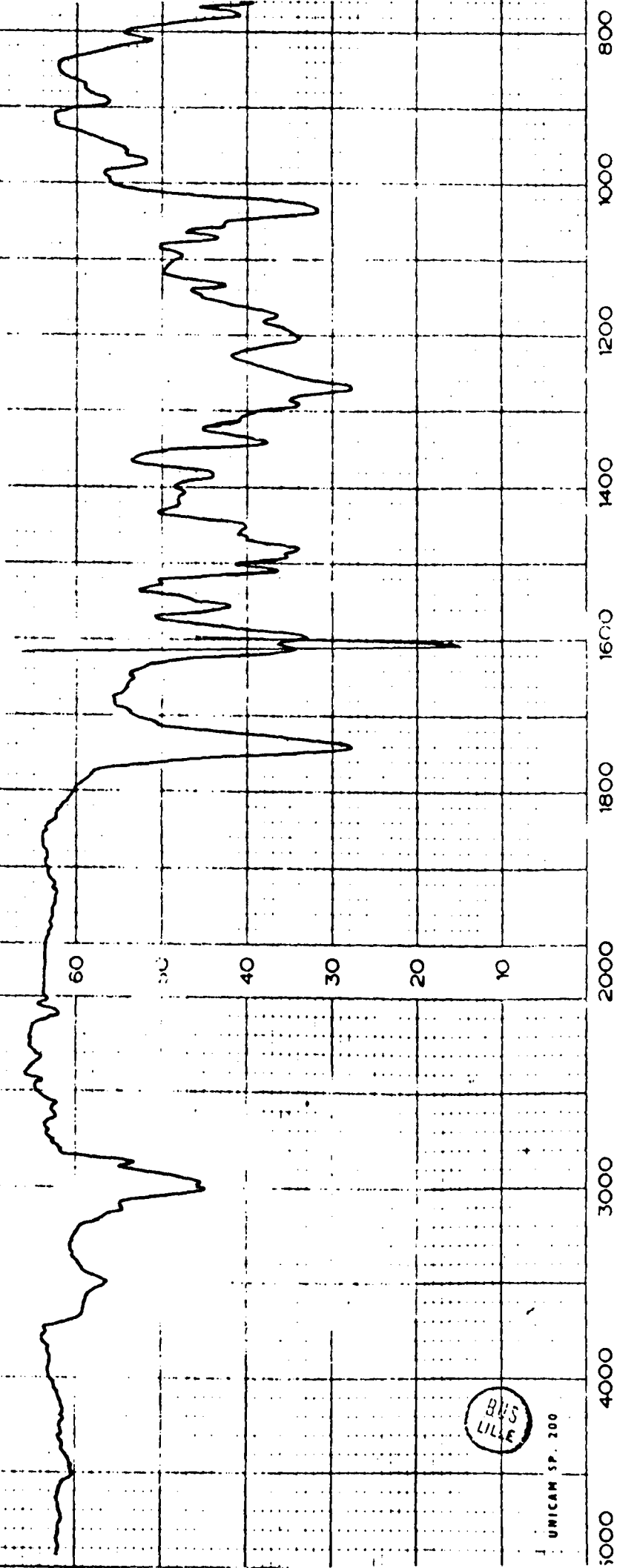
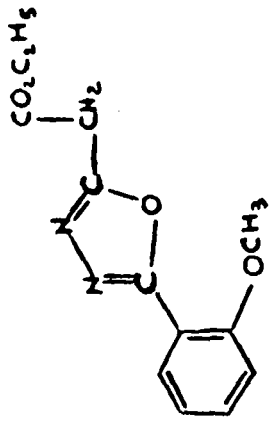
Nous avons dans les molécules représentées ci-dessous un système résonant supplémentaire dû à la formation du cycle oxadiazolique. Le noyau oxadiazolique est associé à un noyau benzénique ou à un hétérocycle tel que la quinoléine ou le furanne.

D'après les résultats spectraux, il est peu probable que les deux noyaux soient conjugués dans la molécule. Vraisemblablement, les noyaux seraient non coplanaires, comme l'indiquent les figures précédentes.

Les spectres ultra-violet de nos composés sont rassemblés en fin de chapitre.

UNICAM SP. 200

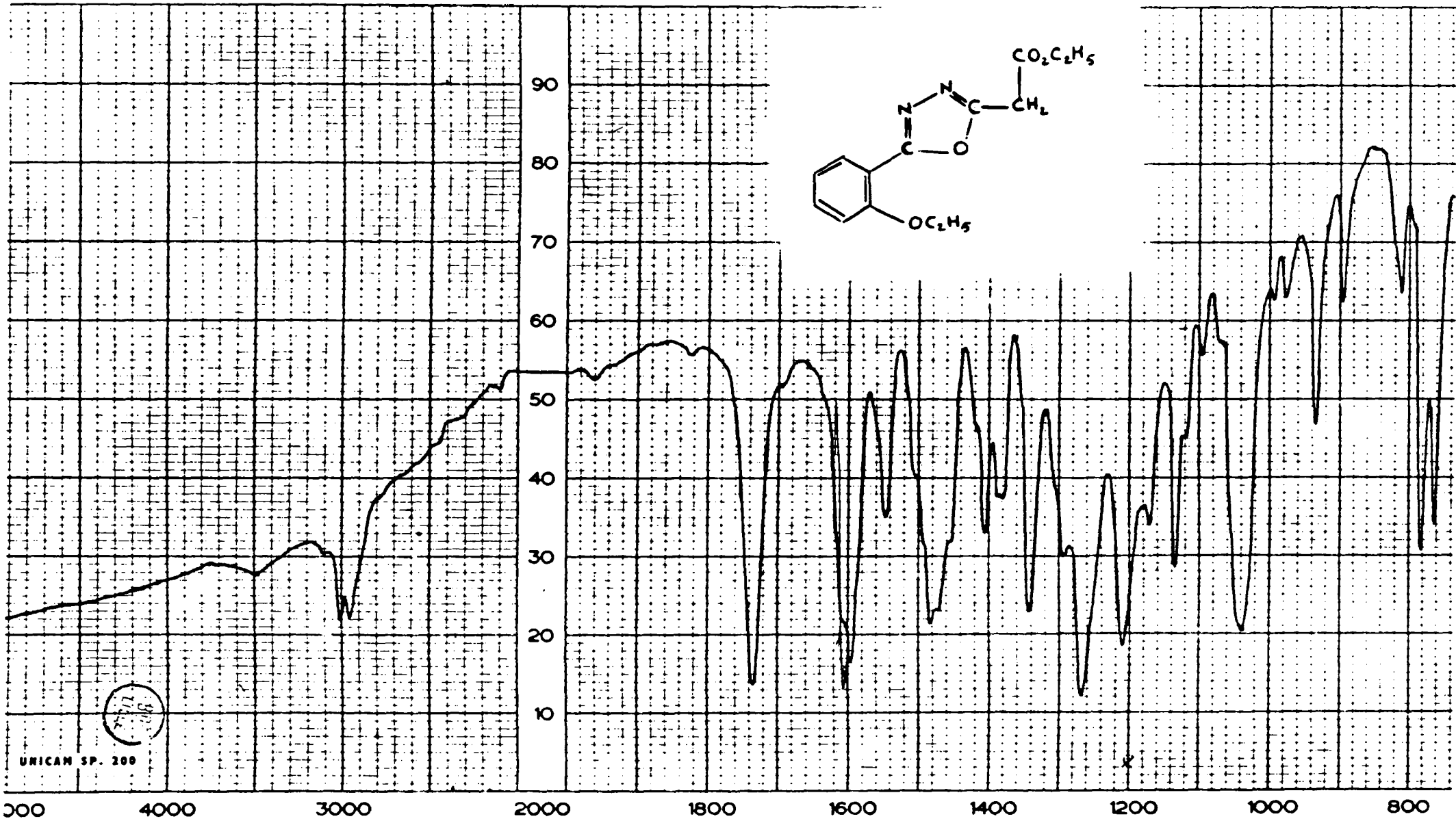
WAVELENGTH MICRONS 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12



BUS
LILLE

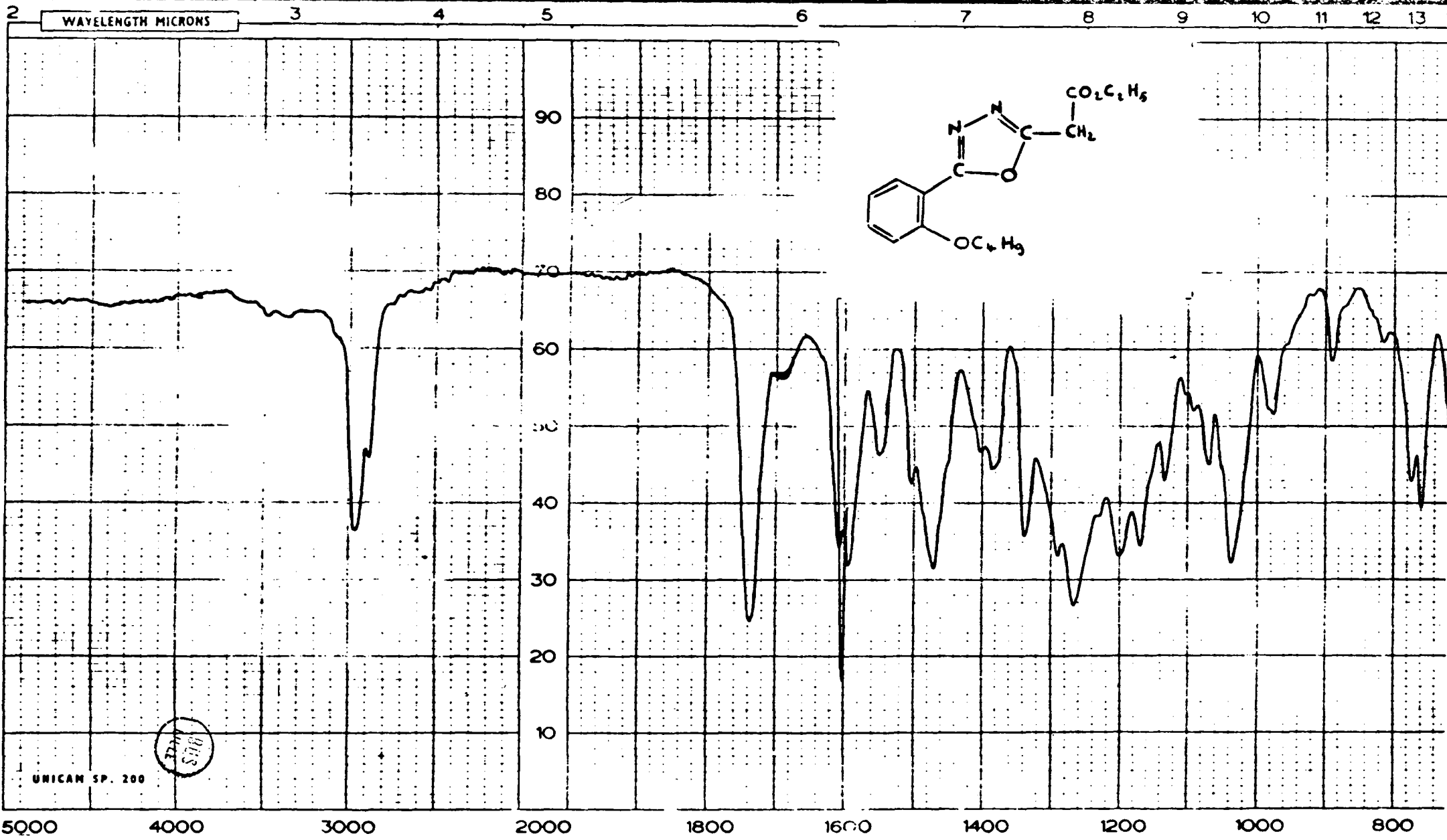
UNICAM SP. 200

WAVELENGTH MICRONS 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13



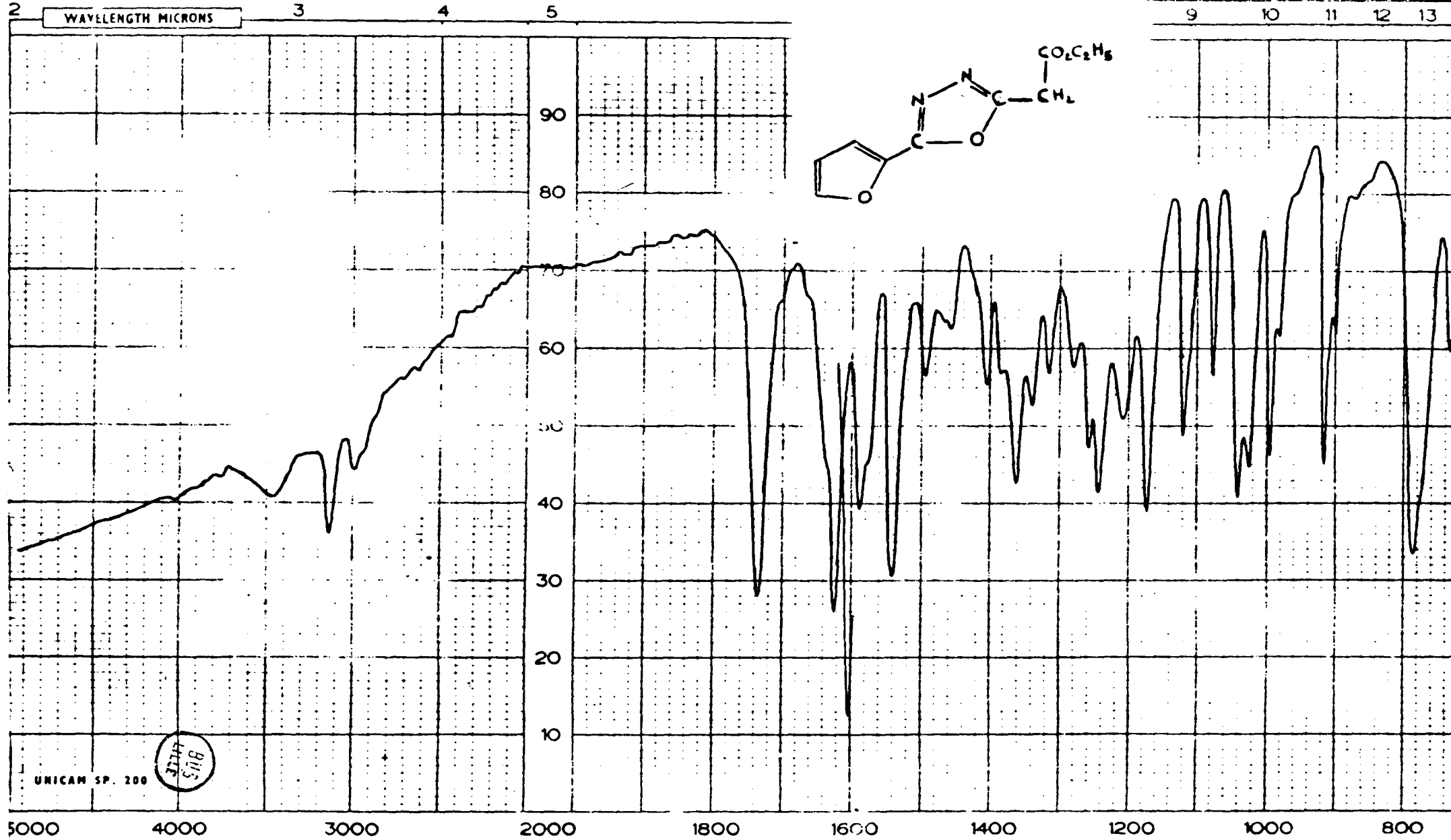
UNICAM SP. 200

UNICAM SP. 200



UNICAM
SP. 200

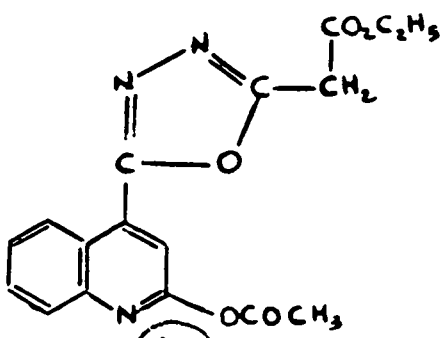
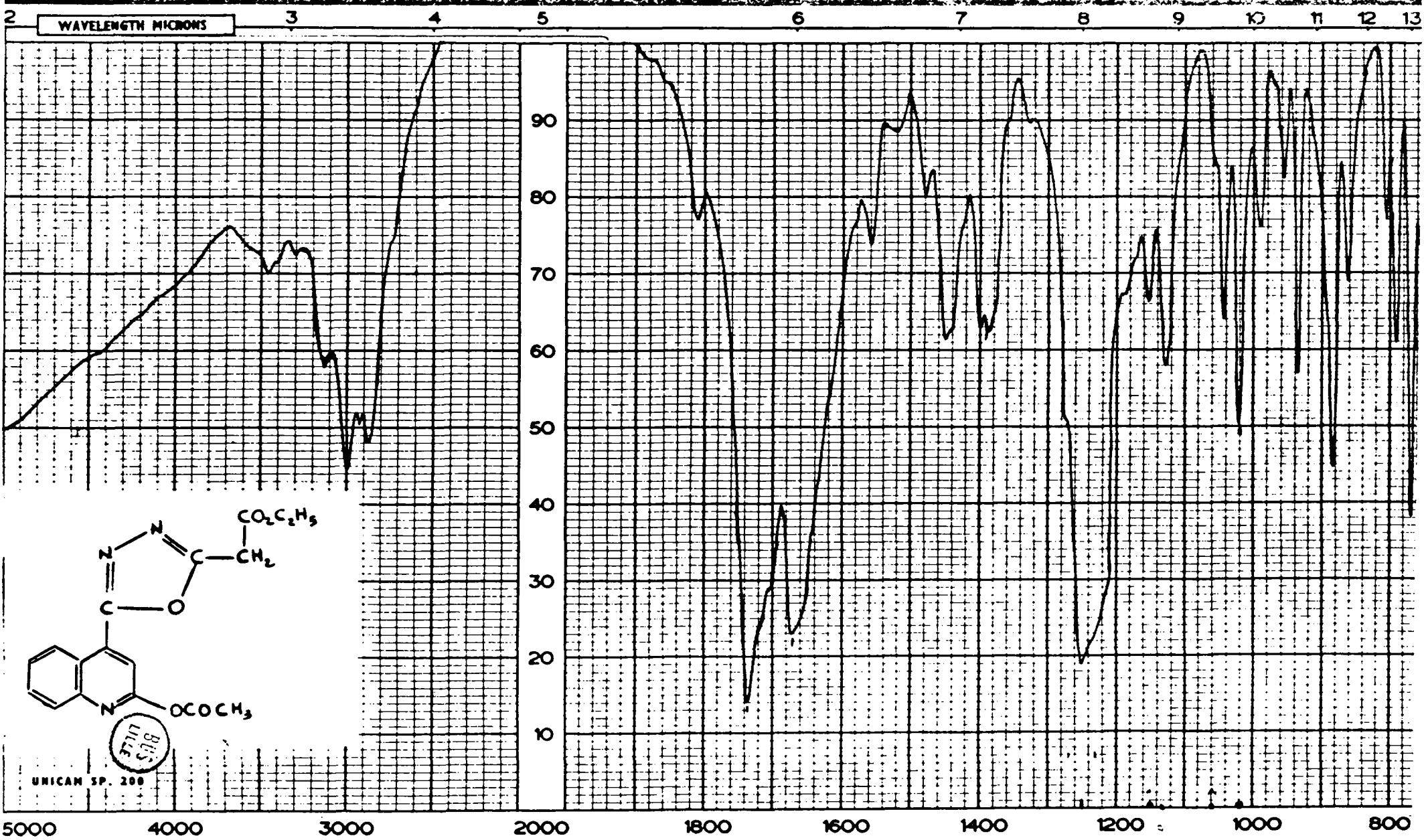
UNICAM SP. 200



5000 4000 3000 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800

UNICAM SP. 200

Bios
4/11/68



UNICAM SP. 200

UNICAM SP. 200

WAVELENGTH MICRONS

3

4

5

6

7

8

9

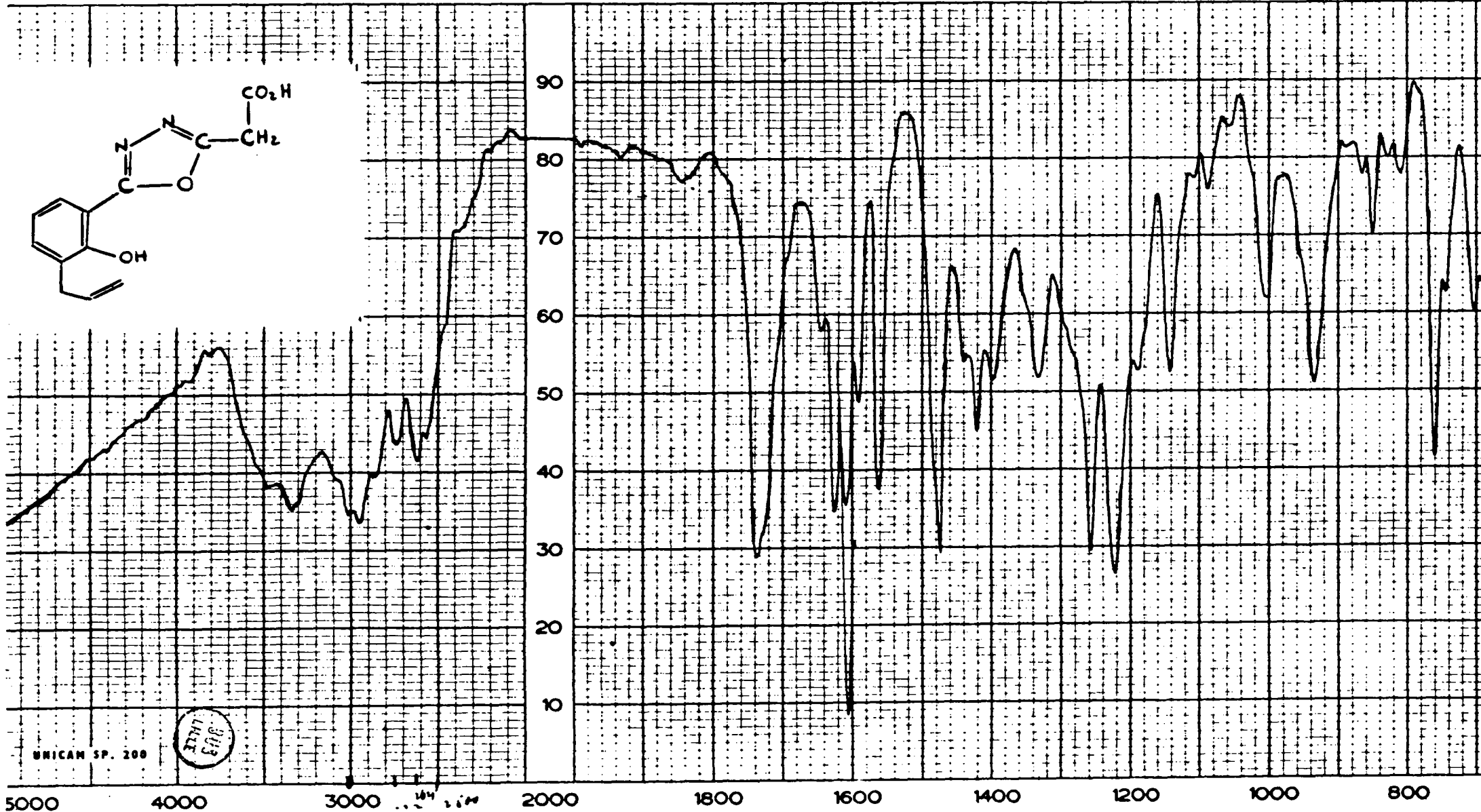
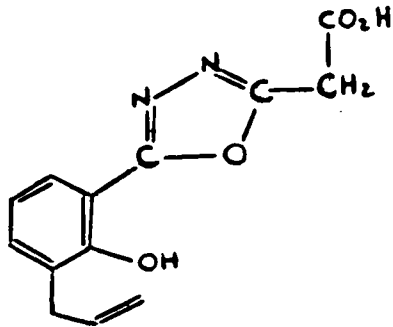
10

11

12

13

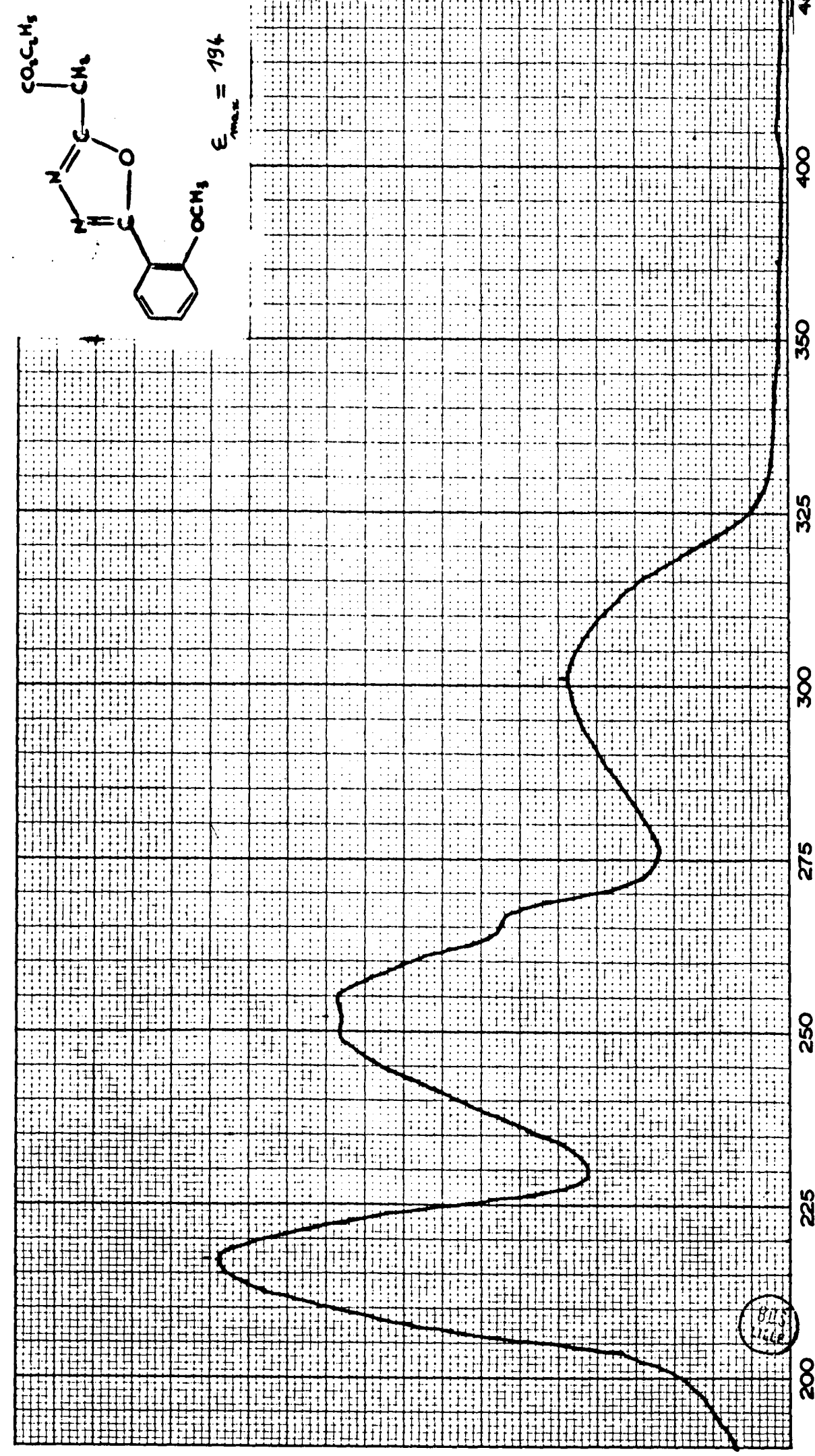
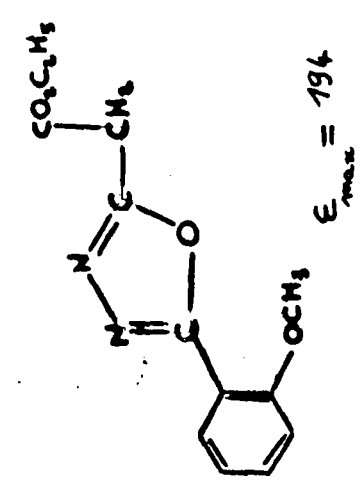
14



UNICAM SP. 200

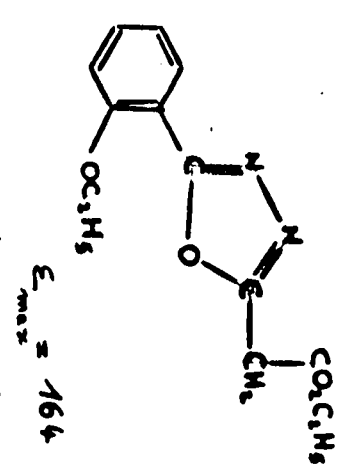
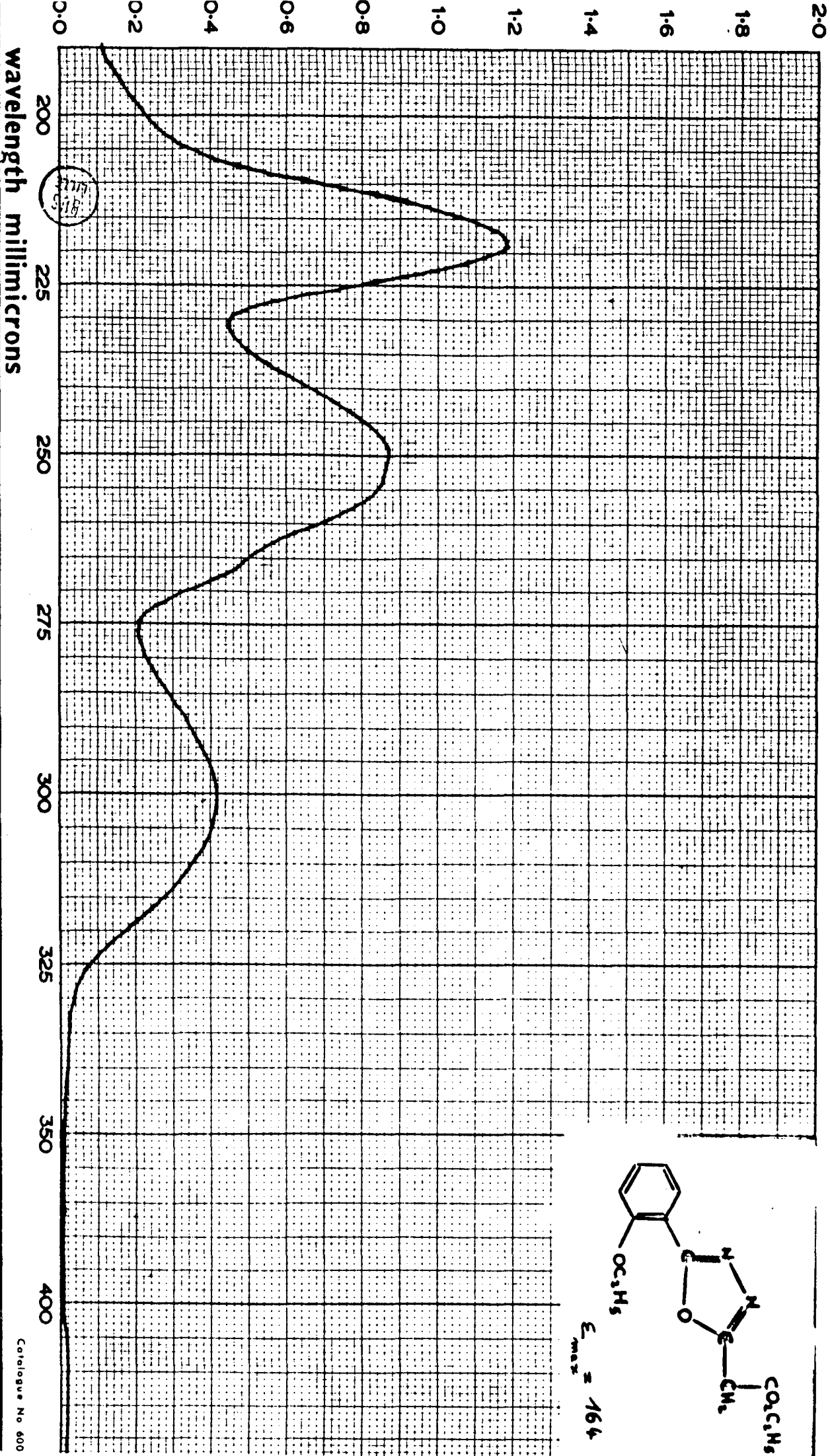


CAVIL SP 800

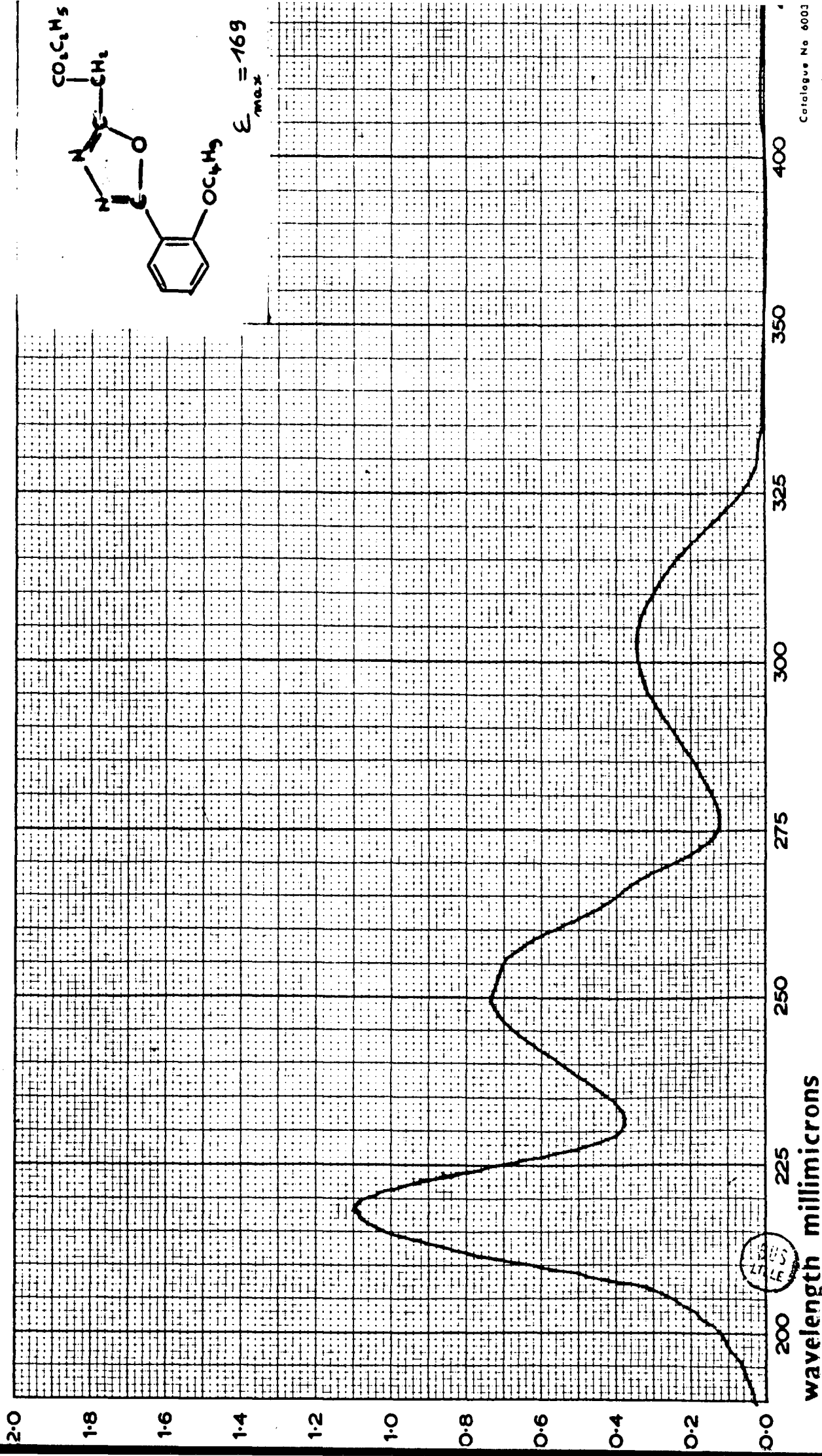


wavelength millimicrons

Catalogue No 60038

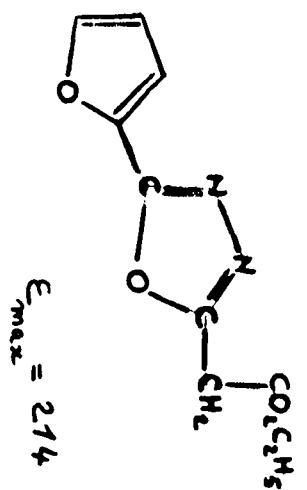
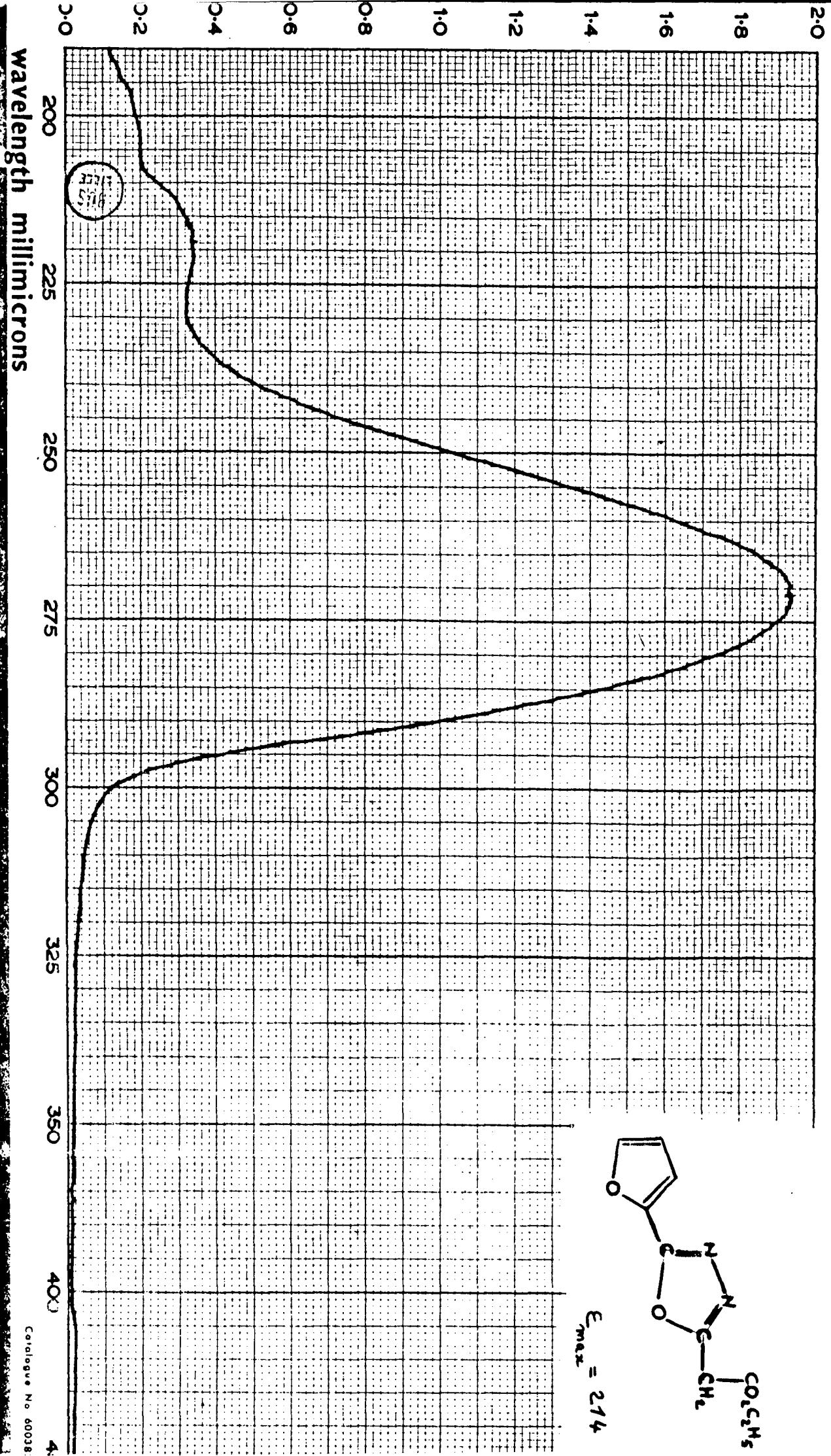


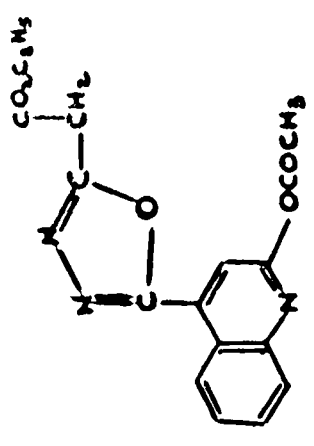
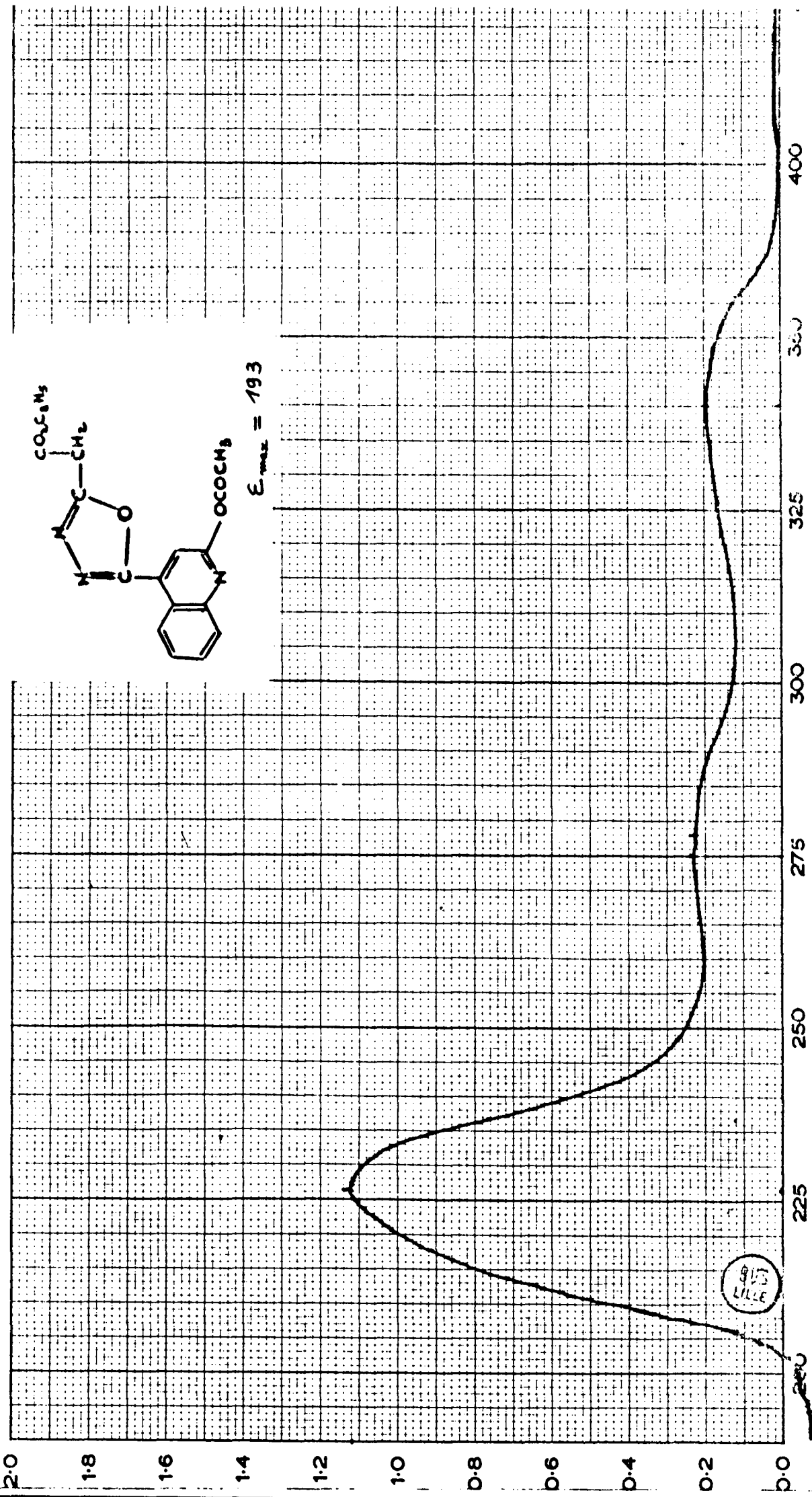
100-117 (REV. 10-15-57) 301



100-117 (REV. 10-15-57) 301

wavelength millimicrons





$\epsilon_{max} = 193$

QUS
LILLE

wavelength millimicrons

CONCLUSION

Selon la littérature, de très nombreux oxadiazoles du type -1,3,4- ont été préparés. L'intérêt médicamenteux que peuvent avoir ces oxadiazoles-1,3,4- nous a conduit à la synthèse de quelques produits nouveaux dont le point de fusion est en général assez bas, ce qui est caractéristique des oxadiazoles-1,3,4.

D'autre part, nous avons pu constater la stabilité et le comportement chimique de ces composés. Une étude spectrale en infra-rouge et en ultra-violet nous a permis de vérifier la structure de ces produits.

L'étude pharmacodynamique est limitée et montre une activité plutôt faible de l'oxadiazole essayé : l'allyl hypnazole. Toutefois, tous les tests pharmacodynamiques n'ont pas été faits. La synthèse d'hydrazides mixtes et de quelques amides correspondants, ne manque pas d'intérêt également.

Par extension de notre étude, au moyen de considérations chimiques et de la synthèse médicamenteuse, nous remarquons que ces produits peuvent offrir un intérêt en chimie pharmaceutique.

=====

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - HOFF - D. ch. G. 7, 1572
- 2 - FREUND - D. ch. G. 17, 780
- 3 - MARGUERY - Bull. Soc. chim. 1905, 33, 544
- 4 - E. WALTON et G MORGAN - J. chem. Soc. (2), 1931, 1744
- 5 - A. MICHAELIS et R. BURMEISTER - Ber, 1892, 25, 1506-1511
- 6 - STOLLE et FOERSTER - J. prakt. Chem. 1904, 69 (2), 382
STOLLE - J. prakt. Chem. 1903, 68, 130
- 7 - R. QUELET et R. MILCENT - C.R. Acad. Scie, 1965, 261, 5520
et C.R. Acad. Scie, 1966, 262, 1583
- 8 - FREUND et GOLDSMITH - Ber, dt sch chem Ges, 1888, 21, 1240 et 2456
- 9 - STOLLE - Ibid, 1899, 32, 797
STOLLE - Ber dt sch chem. Ges, 1912, 45, 282
- 10 - MILONE et BORELLO - Gazz. chim. Ital. 1952, 81, 677-686
- 11 - AINSWORTH - J. am. chem. Soc. 1955, 77, 1148
AINS WORTH - J. am. chem. Soc. 1956, 78, 1636
- 12 - R. DELABY - Q. TSATSAS et X. LUSINCHI - C.R. acad. Scie.
1956, 242, 2644
- 13 - C. DERAPPE - R. RIPS - O. ALBERT - M. AMOUSSEAU - Chim. thér.
1968, 3, 181
- 14 - GARBRECHT - 24, 370 -
- 15 - E. BALTAZZI - E.A. DAVIS - chem. and Ind. 1962, 929 et 1653
E. BALTAZZI et J. WYSOCKI - chem. and Ind. 1963, juin 29, 1080-1081
- 16 - GREKOV A.P. - KULAKOVA L.N. et SHVAIKA O.P. - Zhur. obshckeï Khim.
chem. Abs. 1960, 54, 13108 1959, 29, 3054

- 17 - HAYES F.N. - ROGERS B.S. et OTT. D.G. - J. amer. chem. Soc.
1955, 77, 1850
- 18 - AINSWORTH - C, 2, 733, 245, chem. Abs. 1956, 50, 12115
- 19 - THOMAS - L. JACOBS - S. WINSTEIN - GUSTAVE - B. LINDEN -
organic syntheses collective, 3, 456-458
- 20 - CAMPBELL et KERWIN - J. am. chem. Soc. 1946, 68, 1837
- 21 - BORSCHÉ et JACOBS - Ber. 1914, 47, 354
- 22 - M. GOLFIER et R. MILCENT - Bull. Soc. chim. de France, 1973, 1,
254-258
- 23 - JAMES E. - OLIVIER et JERRY - B. STOKES - Canadian Journal of chemistry
1971, 49, 2898-2899
- 24 - Madame LEFEBVRE - Sur quelques benzoxazolones substituées -
Doctorat en pharmacie - 1944, 32-33
- 25 - R. MILCENT - ann. Chim. 1967, 2, 169 à 181
- 26 - M. RAMON BURGADA - C.R. Acad. Scie. 1964, 258, 1532
- 27 - J. MAILLARD, M. VINCENT et M. BERNARD - Bull. Soc. chim. 1961, 529
Bull. Soc. chim. 1962, 1580-1591
- 28 - J.C. THURMAN - Chem. and Ind. 1964, 2, 752
- 29 - H. GEHLEN, K.H. UTEG et J. VIERWEG - Archiv. der Pharmazie, 1968, 15 juin
105
- 30 - KIYOSHI FUTAKI et SENJI TOGA - 1960, 8, 908
- 31 - CLAISEN - Ber d. ch. Ges. (Beilstein ou Org. Synth). 45, 3165
- 32 - Ann. pharm. Fses. 1952, 10, 708-711
Propharmacopocia - Note technique sur l'isoniazide -
- 33 - L. CLAISEN, U.O. EISLEB - 1913, A. 401, 29

=====

SOMMAIRE

INTRODUCTION	p. 1
CHAPITRE I : PREPARATION DES MATIERES PREMIERES -	
I - Préparation du chlorure d'éthoxy-malonyle....	p. 8
II - Préparation d'ortho-alkyl oxybenzoates d'éthyle.....	p. 11
III - Préparation d'hydrazides d'acides ortho- alkyloxy benzoïques.....	p. 17
CHAPITRE II : SYNTHESE D'ESTERS ETHYLIQUES DE N'-ACYL MONOHYDRAZIDES MALONIQUES -	
A) Préparation de dérivés de type salicylé.....	p. 25
I - Préparation de l'allyl salicylhydrazide.....	p. 25
II - Préparation de l'ester éthylique du N'-hydroxy-2 allyl-3 benzoyl monohydrazide malonique.....	p. 27
III - Préparation de l'ester éthylique du N'-ortho-méthoxy- benzoyl monohydrazide malonique.....	p. 29
IV - Préparation de l'ester éthylique du N'-ortho-éthoxy- benzoyl monohydrazide malonique.....	p. 30
V - Préparation de l'ester éthylique du N'-ortho-propoxy- benzoyl monohydrazide malonique.....	p. 31
VI - Préparation de l'ester éthylique du N'-ortho-butoxy- benzoyl monohydrazide malonique.....	p. 31
B) Préparation de dérivés du type furannique, naphtalénique et quinoléïque.....	p. 32
I - Préparation de l'ester éthylique du N'-furoyl-2 monohydrazide malonique.....	p. 32
II - Préparation de l'ester éthylique du N'-isonicotinoyl monohydrazide malonique.....	p. 33
III - Préparation de l'ester éthylique du N'-hydroxy-3 naphtoyl-2 monohydrazide malonique.....	p. 34
IV - Préparation de l'ester éthylique du N'-hydroxy-2 quinoloyl-4 monohydrazide malonique.....	p. 35

C) Généralités sur les spectres infra-rouge et ultra-violet.....	p. 42
I - Spectrographie infra-rouge.....	p. 42
II - Spectrographie ultra-violet.....	p. 44

CHAPITRE III : SYNTHÈSE D'AMIDES

I - Préparation de l'amide pyrrolidinique du N'-O-hydroxy allyl-3 benzoyl monohydrazide malonique...	p. 48
II - Préparation de l'amide pyrrolidinique du N'-O-méthoxy benzoyl monohydrazide malonique.....	p. 49
III - Préparation de l'amide dodécylaminique du N'-O-méthoxy benzoyl monohydrazide malonique.....	p. 50
IV - Préparation de l'amide pyrrolidinique du N'-O-butoxy benzoyl monohydrazide malonique.....	p. 51
V - Préparation de l'amide dodécylaminique du N'-O-butoxy benzoyl monohydrazide malonique.....	p. 52

CHAPITRE IV : SYNTHÈSE D'OXADIAZOLES-1,3,4-

A) Utilisation du complexe "sulfan B"-diméthylformamide.....	p. 54
I - Préparation de 1'(O-méthoxy phényl)-5 (carbéthoxyméthyl)-2 oxadiazole-1,3,4.....	p. 56
I - Préparation de 1'(O-hydroxy phényl)-5 (carbéthoxyméthyl)-2 oxadiazole-1,3,4.....	p. 57
III - Préparation de 1'(O-éthoxy phényl)-5 (carbéthoxyméthyl)-2 oxadiazole-1,3,4.....	p. 58
B) Utilisation de l'anhydride phosphorique....	p. 59
I - Préparation de 1'(O-méthoxy phényl)-5 (carbéthoxyméthyl)-2 oxadiazole-1,3,4.....	p. 59
II - Préparation de 1'(O-éthoxy phényl)-5 (carbéthoxyméthyl)-2 oxadiazole-1,3,4.....	p. 60

III - Préparation de 1'(O-butoxy phényl)-5 (carbéthoxy-méthyl)-2 oxadiazole-1,3,4.....	p. 61
IV - Préparation du (furyl-2)-5 (carbéthoxy méthyl)-2 oxadiazole-1,3,4.....	p. 62
V - Préparation de 1'(O-hydroxy allyl-3 phényl)-5 oxadiazole-1,3,4.....	p. 63
VI - Préparation de 1'(acétoxy-2 quinolyl-4)-5 (carbéthoxy-méthyl)-2 oxadiazole-1,3,4.....	p. 64
VII - Préparation de 1'(O-hydroxy allyl-3 phényl)-5 (carboxy-méthyl)-2 oxadiazole-1,3,4.....	p. 66
C) Généralités sur les spectres infra-rouge et ultra-violet.....	
I - Spectrographie dans l'infra-rouge de l'hétérocycle oxadiazole-1,3,4.....	p. 69
II - Spectrographie ultra-violet.....	p. 70
CONCLUSION	p. 74
BIBLIOGRAPHIE	p. 75

