

50376
1974
5

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

Année 1974

N° 292

50376
1974
5

Recherches
dans la série de la
N,N-diphényl hydrazine



Thèse présentée le 12 Janvier 1974

pour l'obtention du grade de

Docteur ès Sciences Physiques

par

Annie MARCINCAL-LEFEBVRE

Commission d'Examen

Monsieur le Professeur Ch. GLACET, *Président*

Mademoiselle le Professeur D. BAR, *Rapporteur*

Monsieur le Professeur H. SLIWA, *Examinateur*

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, DEHEUELS, 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 I

M. P A R R E A U 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
M. FOURET René	Physique
M. GABILLARD Robert	Radio-Electricité - Electronique
M. GLACET Charles	Chimie Organique

M.	GONTIER Gérard	Mécanique
M.	GUILLAUME Jean	Biologie Végétale
M.	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.	DEPREZ Gilbert	I.U.T. Lille
M.	DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
M.	GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M.	GRUSON Laurent	Mathématiques
M.	GUILBAULT Pierre	Biologie
M.	LABLACHE-COMBIER Alain,	Chimie
M.	LACOSTE Louis	Biologie
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.	BOSCQ Denis	Mathématiques
M.	BREZINSKI Claude	I.E.E.A.
M.	BRUYELLE Pierre	Géographie et Aménagement Spatial
M.	CARREZ Christian	I.E.E.A.
M.	COQUERY Jean-Louis	Biologie
M.	CORDONNIER Vincent	Informatique
M.	CORTOIS Jean	Physique
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.	DOUKHAN Jean-Claude	Physique
M.	DRIEUX Baudouin	I.E.E.A.
M.	DYMENT Arthur	Mathématiques
M.	ESCAIG Bertrand	Physique
Mme	EVRARD Micheline	Chimie (I.U.T.)
M.	FONTAINE Jacques-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
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.	MONTUELLE Bernard	I.U.T. Lille
M.	MOTZKIN Joseph	Mathématiques
Mme	N'GUYEN VAN CHI Régine,	Géographie et Aménagement Spatial
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
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.	WATERLOT Michel	Géologie
M.	WERNER Georges	Informatique (I.U.T. Lille)
Mme	ZINN JUSTIN Nicole	Mathématiques

RECHERCHES DANS LA SERIE
DE LA
N, N-DIPHENYL HYDRAZINE

Les travaux que nous avons poursuivis dans cette série chimique s'inscrivent dans un cadre de motivations pharmaceutiques que nous présentons brièvement.

° °
°

Bien que composé minéral, l'hydrazine fut d'abord connue par ses dérivés de substitution organiques, et c'est d'ailleurs à partir de tels corps que l'hydrazine fut obtenue pour la première fois par Curtius et Jay.

Les propriétés réactives de la fonction hydrazine, en particulier les condensations faciles avec les carbonyles, les esters, les chlorures d'acides, sont depuis longtemps mises en pratique : La phénylhydrazine et ses dérivés de substitution sur le cycle benzénique, la semicarbazide, les réactifs de Girard

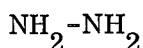
et Sandulesco (*) entre autres, sont couramment utilisés pour l'isolement ou l'identification des sucres réducteurs, du camphre, des hormones stéroïdes comme l'œstrone, etc ...

Si les hydrazines et leurs dérivés ont été assez longtemps négligés en thérapeutique, ils ont pourtant suscité au cours des dernières années un intérêt indéniable (1 a).

L'hydrazine elle-même, ainsi que ses dérivés monosubstitués, méthyl hydrazine et éthyl hydrazine, sont doués de propriétés convulsivantes depuis longtemps reconnues.

La phényl hydrazine, méthémoglobinisant énergique, entraîne de graves lésions des globules rouges. En raison de cette propriété et en dépit de sa toxicité elle fut néanmoins essayée dans le traitement de la maladie de Vaquez.

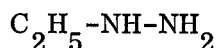
L'hydrazide acétique de la phényl hydrazine fut, sous le nom d'hydracétine, présentée en Allemagne comme analgésique antipyrétique. Deux autres hydrazines, l'"Orthine" et l'"Antithermine" furent également essayées, mais sans plus de succès en raison de leur incontestable nocivité.



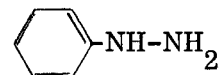
Hydrazine



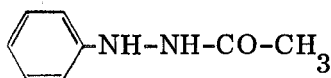
Méthyl hydrazine



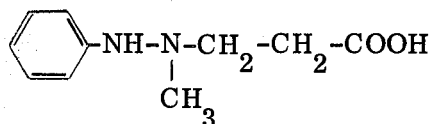
Éthyl hydrazine



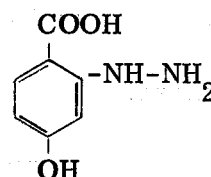
Phényl hydrazine



Hydracétine



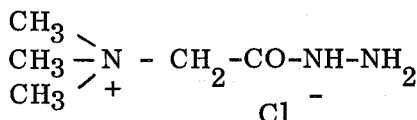
Antithermine



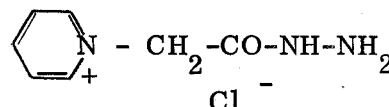
Orthine

Dans une tout autre voie, Benoit et Bovet en 1942 entreprirent l'étude

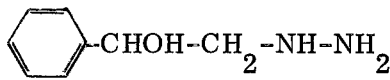
((*)) Réactifs de Girard et Sandulesco :



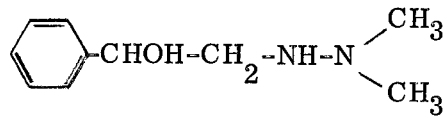
et



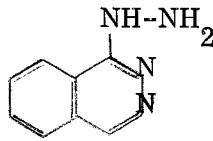
pharmacologique de la N-(phényl-2 hydroxy-2) éthyl hydrazine (A) et de la N-(phényl-2 hydroxy-2) éthyl N'-diméthyl hydrazine (B). Le premier de ces dérivés accusa des effets hypertenseurs, tandis que le second se révéla, au contraire, hypotenseur et sympatholytique. Enfin, l'hydrazino-1 phtalazine ou Apressoline et la dihydrazino-1,4 phtalazine ou Népressol, doués de propriétés hypotensives et adrénolytiques, ont été et sont encore utilisés en thérapeutique.



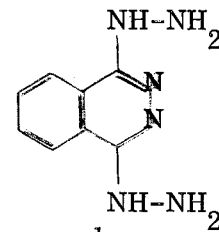
A



B

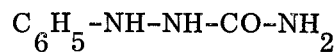


Apressoline



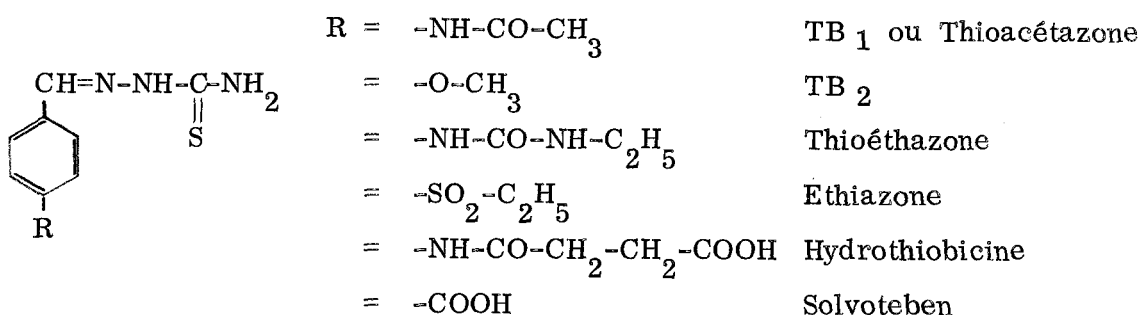
Népressol

La semicarbazide présente une toxicité beaucoup moindre que l'hydrazine, bien que douée de propriétés convulsivantes comme d'autres hydrazides. Dès 1902 d'ailleurs, Lumière et Chevrotier avaient signalé les propriétés antithermiques de quelques semicarbazides aromatiques. La phénylcarbamide ou Cryogénine qui n'est autre que la phényl semicarbazide, est encore utilisée comme antithermique léger.

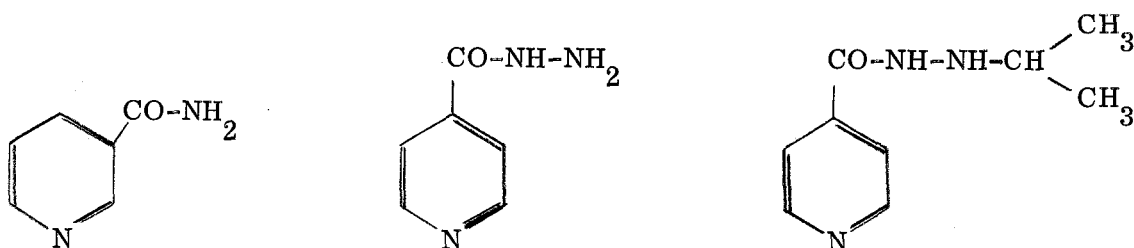


Cryogénine

Les recherches de tuberculostatiques activement menées à partir de 1940 allaient attirer l'attention sur la valeur thérapeutique de semicarbazides, de thiosemicarbazides et d'hydrazides. L'étude systématique des thiosemicarbazones fournit un certain nombre de tuberculostatiques dont le chef de file est le TB₁ de Domagk ou thioacétazone. Les formules des principaux composés de cette série sont schématisées ci-après :



Transposées à la série pyridique en raison de l'action favorable de la vitamine PP (amide nicotinique) sur la tuberculose, les synthèses de thiosemicarbazones de l'acide isonicotinique devaient, de façon fortuite, amener à étudier un dérivé intermédiaire, l'hydrazide de l'acide isonicotinique ou I. N. H. ou Isoniazide, qui depuis 1952 constitue un des médicaments antituberculeux les plus efficaces. En même temps que l'Isoniazide, apparaissait son dérivé de substitution, l'Iproniazide ou Marsilid qui jouissait des mêmes propriétés. Bien que préconisé encore actuellement dans certaines formes de tuberculoses, telle la tuberculose osseuse, l'Iproniazide, en raison de quelques incidents secondaires, n'eut qu'une carrière assez éphémère comme tuberculostatique.

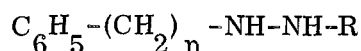


Vitamine PP

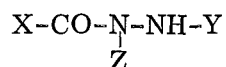
Isoniazide
I. N. H.
RimifonIproniazide
Marsilid

Si la carrière de l'Iproniazide comme tuberculostatique fut brève, elle permit néanmoins de déceler une nette action euphorisante de ce médicament chez les malades en traitement, action qui se retrouve d'ailleurs, mais à un degré moindre, dans le cas de l'Isoniazide. Ces propriétés stimulantes furent

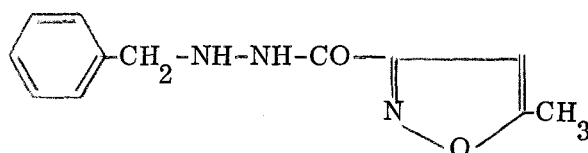
attribuées à l'action inhibitrice de ces dérivés vis-à-vis des monoaminoxydases (*) et ces propriétés se retrouvent dans de nombreuses hydrazides et hydrazines, d'où les synthèses effectuées depuis 1959 en vue de préparer des hydrazines et plus particulièrement des aryl alcoyl hydrazines de formule générale



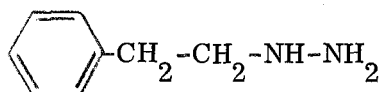
et des hydrazides de formule



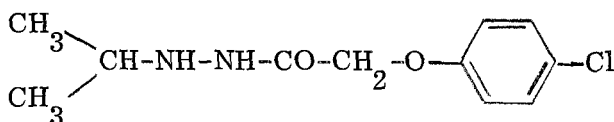
pour lesquelles X-CO- est constitué par le groupement carbonyle d'acides aromatiques, hétérocycliques, aliphatiques ou encore d'acides aminés ; Y- est constitué par des chaînes alcoylées ou aryl alcoylées, notamment des chaînes isopropyle et benzyle, ou encore benzoylcarbaminoyl éthyle ; Z- peut être un hydrogène ou un radical isopropyle. Parmi les dérivés ayant reçu une application thérapeutique, citons le Marplan, la Phénelzine ou Nardelzine, le Sursum, le Tersavide, etc...



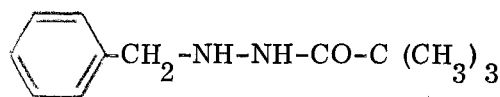
Isocarboxazide
Marplan



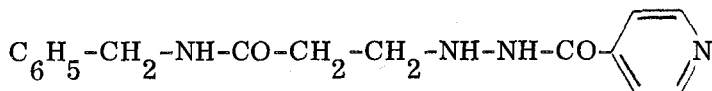
Phénelzine
Nardelzine



Iproclozide
Sursum



Tersavide

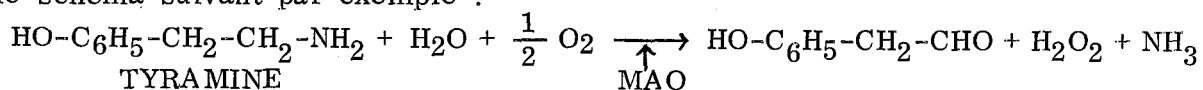


Nialamide

° °

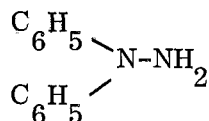
Nous avons, dans ce travail, entrepris la synthèse de dérivés de la

(*) La monoaminoxydase (MAO) est une enzyme qui régularise dans l'organisme le taux de stockage de diverses amines à action sur le système nerveux central, telles la Norépinéphrine et la Dopamine, en détruisant l'excès d'amines synthétisées ; ces amines sont ainsi transformées en aldéhydes correspondants, selon le schéma suivant par exemple :



Les Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase (ou IMAO) augmentent le taux de ces amines dans l'organisme en inhibant la MAO (1 b).

N, N-diphényl hydrazine



chez lesquels on pouvait espérer retrouver les propriétés des IMAO (Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase) (*).

Cette série de composés chimiques semble n'avoir été que fort peu prospectée, car la littérature ne mentionne qu'un nombre assez restreint de tels dérivés. Les dérivés décrits sont pour la plupart des hydrazides, des hydrazones (3) et des semicarbazides. Par ailleurs un certain nombre de publications sont relatives à l'étude de l'oxydation par des oxydes métalliques de dérivés du type de la N, N-diphényl N'-picryl hydrazine en l'hydrazyle correspondant, tel que $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}-\text{N}'$ -picryl (4). On signale également des réactions de Friedel et Crafts intramoléculaires permettant d'accéder à des systèmes hétérocycliques (5) et l'emploi de diphényl hydrazinoborane dans la réduction de dérivés carbonylés (6).

Nous avons pour notre part apporté une modeste contribution à l'étude de ces composés en préparant des dérivés N'- substitués de la N, N-diphényl hydrazine et accessoirement quelques dérivés de la N-benzyl N-phényl hydrazine.

Nous avons groupé dans un premier chapitre les dérivés obtenus par réaction de chlorures d'acides ou de dérivés halogénés sur la N, N-diphényl hydrazine. La fixation de restes acyles halogénés a permis de passer aux diphényl hydrazides aminés et alkoxylés.

Dans un deuxième chapitre nous décrivons la réduction d'hydrazone et d'hydrazides en hydrazines par l'hydrure de lithium aluminium.

Enfin des réactions de la fonction hydrazone ont été étudiées. Les réactions d'addition d'acide cyanhydrique, de réactifs de Grignard et de Réformatsky ont été réalisées au niveau de la fonction hydrazone ; nous avons noté un comportement anormal de dérivés magnésiens vinyliques.

Les dérivés sont décrits avec mention de leurs caractéristiques spectrales nécessaires à la confirmation de la structure avancée.

(*) La N, N-diphényl hydrazine a montré une forte activité inhibitrice sur un autre système enzymatique (la succinoxydase) (2).

S O M M A I R E

GENERALITES

Matières premières
Purification
Identification

CHAPITRE I - REACTIONS DE LA FONCTION HYDRAZINE

A - Préparation d'hydrazides

- I - Action de chlorures d'acide sur la N,N-diphényl hydrazine
- II - Passage aux aminoacyl hydrazines par action d'amines sur les chloroacyl hydrazines
- III - Action de solutions alcooliques de potasse sur les chloroacyl hydrazines

B - Préparation d'hydrazines substituées par action de dérivés halogénés sur la N,N-diphényl hydrazine N'-sodée

C - Préparation d'hydrazones par action de dérivés carbonylés

CHAPITRE II - REDUCTION D'HYDRAZONE ET D'HYDRAZIDES

A - Réduction de la N,N-diphényl N'-éthylidène hydrazine

B - Réduction d'hydrazides

CHAPITRE III - REACTIONS DE LA FONCTION HYDRAZONE

A - Addition d'acide cyanhydrique

B - Réaction d'organo halogéno magnésiens

- I - Additions normales d'organo halogéno magnésiens
- II - Réaction de magnésiens vinyliques

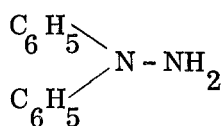
C - Réaction de Réformatsky appliquée à une hydrazone

G E N E R A L I T E S

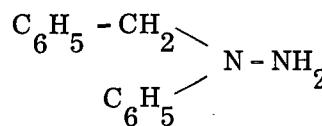
MATIERES PREMIERES

La N,N-diphényl hydrazine I et la N-benzyl N-phényl hydrazine II peuvent être préparées respectivement à partir de la diphényl amine et de la N-phényl benzylamine par nitrosation, puis réduction des nitrosamines par le zinc et l'acide acétique (7) ou par l'hydrure de lithium aluminium (8). Nous les avons tout d'abord préparées au laboratoire de cette façon, puis nous avons utilisé le chlorhydrate de N,N-diphényl hydrazine, produit devenu commercial.

Ces hydrazines sont mises en réaction sous forme de base ; les bases sont préparées à partir de leur sel par action d'une solution ammoniacale et extraction étherée. Les solutions étherées sont lavées, séchées et les bases sont distillées sous pression réduite et conservées sous azote à l'abri de la lumière.



I



II

N, N-diphényl hydrazine I :

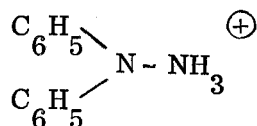
$$\text{Eb}_{0,3} = 128-130^\circ\text{C}$$

$$\text{F (oxalate)} = 146-148^\circ\text{C (dcps)}$$

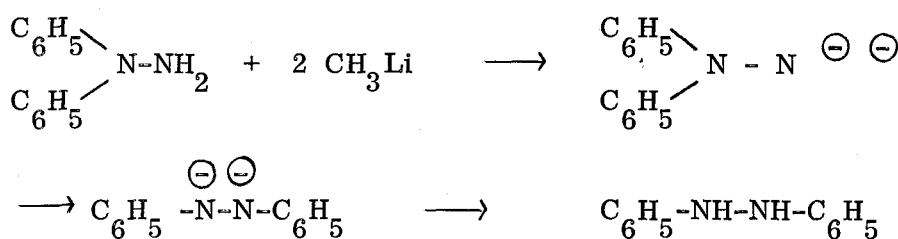
Chromatographie : gel de silice-benzène

$$\text{pK}_b = 10,20 \text{ (dioxanne aqueux) (9) .}$$

En milieu acide, le proton se fixe sur l'atome d'azote non substitué d'après une étude infra-rouge de Evans et Kynaston (10) :



La N,N-diphényl hydrazine peut subir un réarrangement anionique en hydrazobenzène sous l'action du méthyl lithium (11) :



IR : principales bandes caractéristiques en cm^{-1} (échantillon liquide en film sur pastille de KBr) :

3340 (ν_{NH}); 3030 et 3060 (ν_{CH}); 1590 ($\nu_{\text{C=C}}$) et (δ_{NH_2}) bande assez large; 1485 et 1455 ($\nu_{\text{C=C}}$); 750 et 690 (déformation de benzènes monosubstitués).

RMN : $\delta_{\text{NH}_2} = 3,7$ ppm (singulet) (en solution dans CCl_4)

N-benzyl N-phényl hydrazine II :

$\text{Eb}_{0,15} = 126-128^\circ\text{C}$

F (chlorhydrate) = 183°C

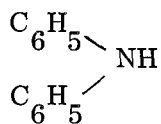
IR (liquide sur pastille de KBr) (Unicam SP 200) (cm^{-1}) :

3420 (ν_{NH}); 3050 (ν_{CH} aromatique); 2850-2900 (ν_{CH} aliphatique); 1600, 1500, 1450 ($\nu_{\text{C=C}}$); 760 et 700 (δ_{CH} : benzènes monosubstitués).

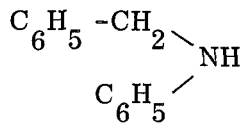
PURIFICATION ET CONSERVATION - ALTERATION

D'une façon générale les composés préparés sont peu stables. La décomposition s'effectue principalement par rupture de la liaison N-N de l'hydrazine, conduisant à la diphénylamine III ou à la N-phényl benzylamine IV

dans le cas de dérivés de la benzylphénylhydrazine :



III



IV

III : F (base) = 54°C ; F (chte) = 179-181°C

Chromatographie : silice - benzène

IR (5 % dans une pastille de KBr) :

3400; 3380; 3030; 1590; 1515; 1490; 1450; 745; 700.

RMN : $\delta_{\text{NH}} = 5,5$ ppm

IV : F (base) = 35-36°C

Ces produits de décomposition sont obtenus lors des réactions, ou lors de distillations de certains dérivés particulièrement instables ou insuffisamment purifiés au préalable, soit enfin par action d'acide chlorhydrique dilué.

C'est la raison pour laquelle un certain nombre de composés ont été purifiés par chromatographie sur colonne ou par recristallisation de l'oxalate dans le cas de composés aminés (*); de préférence à la distillation ou au passage par les chlorhydrates.

Bien que plus stables, lorsqu'ils sont purs, que les hydrazines dissymétriques de départ, les composés préparés doivent être conservés en dessiccateur ou sous azote à l'abri de la lumière. Ils se colorent en effet en violet ou en vert par exposition à l'air de quelques minutes à quelques heures ; les impuretés, la lumière et la chaleur accélèrent cette coloration.

(*) La fonction hydrazine N-NH_2 donne un oxalate.

Les dérivés de la forme $\text{N-NH-(CH}_2)_n\text{-N}$ donnent en général un dichlorhydrate et un monooxalate.

Solvants et réactifs - La purification préalable des solvants et des réactifs est indispensable à l'obtention de produits purs dans de bonnes conditions. En particulier les éthers (éther éthylique et THF) ne doivent pas contenir de peroxydes qui colorent immédiatement les solutions en violet (*).

IDENTIFICATION

Les composés ont été identifiés par leur analyse centésimale, chromatographie sur couche mince, spectrométrie (12) et lorsque cela a été nécessaire, le poids moléculaire a été déterminé.

Les microanalyses ont été effectuées au laboratoire de microanalyse du CNRS.

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés avec un spectromètre Beckman IR 20 A à double faisceau (vitesse d'enregistrement 24 mn de 4000 à 250 cm⁻¹). Occasionnellement, un appareil Unicam SP 200 a été utilisé, lorsque cela est précisé.

Echantillonnage : les échantillons solides sont pastillés dans le bromure de potassium : 1,5 mg pour 200 mg de KBr.

les liquides huileux sont étalés en film entre deux pastilles de KBr.

lorsque la substance est conservée sous forme d'oxalate ou de chlorhydrate, la base est préparée extemporanément par action d'une solution ammoniacale et extraction par le tétrachlorure de carbone; la phase organique est lavée, séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite.

(*) Lors de la transformation de la N,N-dinaphtyl N'-picryl hydrazine en radical hydrazyle, les auteurs (4) notent la formation des radicaux par l'apparition d'une coloration violette et ont vérifié ce fait par RPE.

Les spectres IR des composés préparés comportent les bandes caractéristiques de la structure de benzènes monosubstitués (*) :

3000 à 3100 cm^{-1} environ : $\nu = \text{C-H}$, bandes assez faibles, quelquefois à peine discernables.

1600 cm^{-1} (F), 1500 (F) et 1450 (m) environ : $\nu_{\text{C=C}}$; 750 cm^{-1} (F) et 700 cm^{-1} (F) : bandes de déformation de noyaux benzéniques monosubstitués.

Les composés possédant une chaîne alkyle absorbent vers 3000-2800 cm^{-1} .

Les hydrazides possèdent, de façon assez constante, une bande moyenne vers 1530-1510 cm^{-1} , qui n'est parfois qu'un épaulement vers 1510 cm^{-1} ; cette bande est vraisemblablement due à la déformation CNH du groupement $-\text{CO}-\text{NH}-$, car elle n'apparaît pas dans les spectres des autres composés.

Les spectres des éthers et des composés ayant un groupement morpholine ont une bande très forte vers 1100 cm^{-1} due à la vibration du groupement C-O.

Les spectres de RMN ont été effectués avec un appareil Jéol C 60 HL (**).

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthyl silane (TMS) utilisé comme référence interne ($\delta_{\text{TMS}} = 0$).

Les signaux des groupements NH d'hydrazine sont repérés par action de D_2O : le signal correspondant disparaît. Dans le cas de groupements NH d'hydrazide l'échange isotopique est facilité par l'addition de triéthylamine.

Les échantillons sont en solution saturée dans le tétrachlorure de carbone ou le deutériochloroforme. Les composés se trouvant sous forme de sels sont transformés extemporanément en base et extraits par le tétrachlorure de carbone pour analyse. Les solutions sont lavées, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous courant d'azote.

(*) Abréviations utilisées pour qualifier les intensités d'absorption : TF (très forte); F (forte); m (moyenne) et f (faible).

(**) Les spectres de RMN ont été effectués dans le laboratoire de Physique de l'U.E.R. de Pharmacie de Lille, sous la direction de Mademoiselle le Professeur Garot, à qui nous adressons nos remerciements.

Les points de fusion, non corrigés, ont été déterminés par la méthode du tube capillaire ou lorsque cela est précisé, au banc de Köfler.

La pureté et l'identité des composés préparés ont été vérifiées par chromatographie sur couche mince Merck de silice ou d'alumine contenant un indicateur de fluorescence. La révélation est effectuée par les vapeurs d'iode : taches de coloration variable selon les types de composés ; elle est complétée par lecture en lumière UV.

C H A P I T R E I

REACTIONS DE LA FONCTION HYDRAZINE : N-NH_2

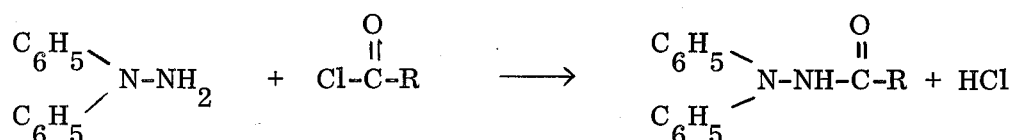
- A - Préparation d'hydrazides par l'intermédiaire de chlorures d'acide.
- B - Préparation d'hydrazines substituées par action de dérivés halogénés sur la N, N-diphényl hydrazine N'-sodée.
- C - Préparation d'hydrazones par action de dérivés carbonylés.

A - PREPARATION D'HYDRAZIDES

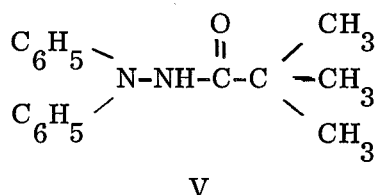
- I Action de chlorures d'acide sur la N,N-diphényl hydrazine
- II Passage aux aminoacyl hydrazines par action d'amines sur les chloroacyl hydrazines
- III Action de solutions alcooliques de potasse sur les chloroacyl hydrazines

I - ACTION DE CHLORURES D'ACIDE SUR LA N,N-DIPHENYL HYDRAZINE

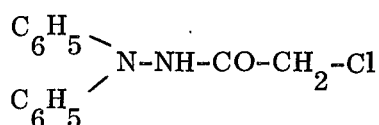
La N,N-diphényl hydrazine réagit sur les chlorures d'acide en solution acétique ou dans un mélange éther-pyridine.



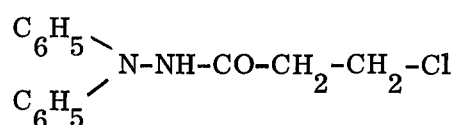
Le chlorure de triméthylacétyle (chlorure de pivaloyle) conduit à la N,N-diphényl N'-triméthyléthanoyl hydrazine V



Les chlorures de chloroacétyle et de chloro-3 propionyle permettent d'obtenir respectivement la N,N-diphényl N'-chloro éthanoyl hydrazine VI et la N,N-diphényl N'-(chloro-3 propanoyl) hydrazine VII.



VI



VII

Les réactions sont effectuées, soit en solution acétique avec deux équivalents de diphényl hydrazine, soit en solution éther-pyridine avec un équivalent de diphényl hydrazine. En opérant à la température ordinaire on obtient un mélange de dérivés mono et di-acylés. La formation de dérivé diacylé est totalement évitée en versant sous agitation et goutte à goutte un équivalent de chlorure d'acide dans la solution de diphényl hydrazine, refroidie dans un bain de glace.

Les caractères des hydrazides V, VI et VII sont rassemblés dans les tableaux 1, 2 et 3.

TABLEAU 1

Composé	Rdt %	F°C (solvant de cristallisation)	Analyse centésimale		C %	H %	N %	O %	Cl %
V	70	196 (isopropanol)	$C_{17}H_{20}N_2O$ (268,36)	calculé trouvé	76,09 75,80	7,51 7,58	10,44 10,33	5,96 6,07	
VI	95	166-168 (alcool à 95°)	$C_{14}H_{13}N_2OCl$ (260,72)	calculé trouvé	64,50 64,70	5,03 5,09	10,75 10,88	6,14 6,33	13,60 13,60
VII	77	151 (alcool à 95°, puis éthanol 2 v. cyclohexane 8 v.)	$C_{15}H_{15}N_2OCl$ (274,75)	calculé trouvé	65,57 65,59	5,50 5,55	10,20 10,09	5,82 5,91	12,90 12,74

TABLEAU 2

	Spectres IR (en pastille de KBr) (cm^{-1})
V	3240 (ν_{NH}) (F); 3030 (f); 2960 (m); 1660 ($\nu_{C=O}$) (TF); 1590 (F); 1525 (m); 1495 (F); 1455 (f); 750 (F); 690 (F).
VI	3260 (ν_{NH}) (F); 3020 (m); 2960 et 2830 (très faibles); 1690 ($\nu_{C=O}$) (TF); 1600 (F); 1530 (m); 1500 (F); 1460 (m); 755 (F); 695 (F).
VII	3200 (ν_{NH}) (m); 3030 (m); 2920 (très faible); 1665 ($\nu_{C=O}$) (TF); 1590 (F); 1540 (m); 1500 (F); 755 (F); 695 (F).



TABLEAU 3

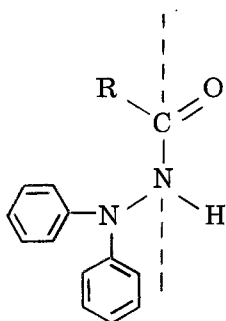
Spectres RMN (δ en ppm)				
Composé	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \backslash \text{N}- \\ \text{C}_6\text{H}_5 / \end{array}$	-NH-	- R	
<u>en solution dans CDCl_3</u>				
V	Z - 7,5	8,1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 1,3 (singulet)	
VI	Z - 7,4 E - 7,4	8,65 7,65 (#)	$-\text{CH}_2\text{Cl}$ 4,15 (70 %) 4,3 (30 %)	
VII	Z - 7,5 E - 7,5	8,35 (40 %) 7,8 (60 %)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$ $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$ 2,65 (triplet) 2,9 (triplet)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$ 3,8 (triplet) 40 % J = 6,3 Hz 3,75 (triplet) 60 % J = 6,6 Hz
<u>en solution dans DMSO</u>				
V	Z - 7,5	8,65	1,2 (singulet)	
VII	Z - 7,75	11	2,85 (triplet) 4,05 (triplet)	100 % J = 6,3 Hz

(#) La position du signal n'est pas certaine, car celui-ci est au pied du massif des protons benzéniques.

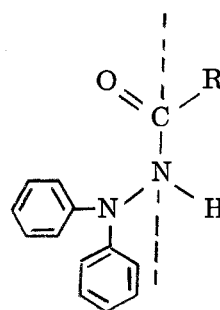
ETUDE DE LA STRUCTURE DES HYDRAZIDES V, VI et VII par RMN

Les spectres de RMN dans le deutériochloroforme, des composés VI et VII mettent en évidence la présence pour chacun de ces composés, de deux isomères dans des proportions que les intégrations des courbes permettent d'estimer (fig. 1) (Tableau 3).

D'après les travaux de divers auteurs (13, 14 et 15), nous pouvons attribuer les deux séries de signaux enregistrés aux formes isomères E et Z (*) des hydrazides.

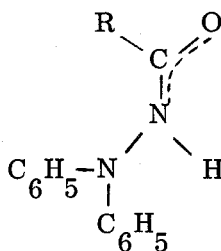


Configuration E



Configuration Z

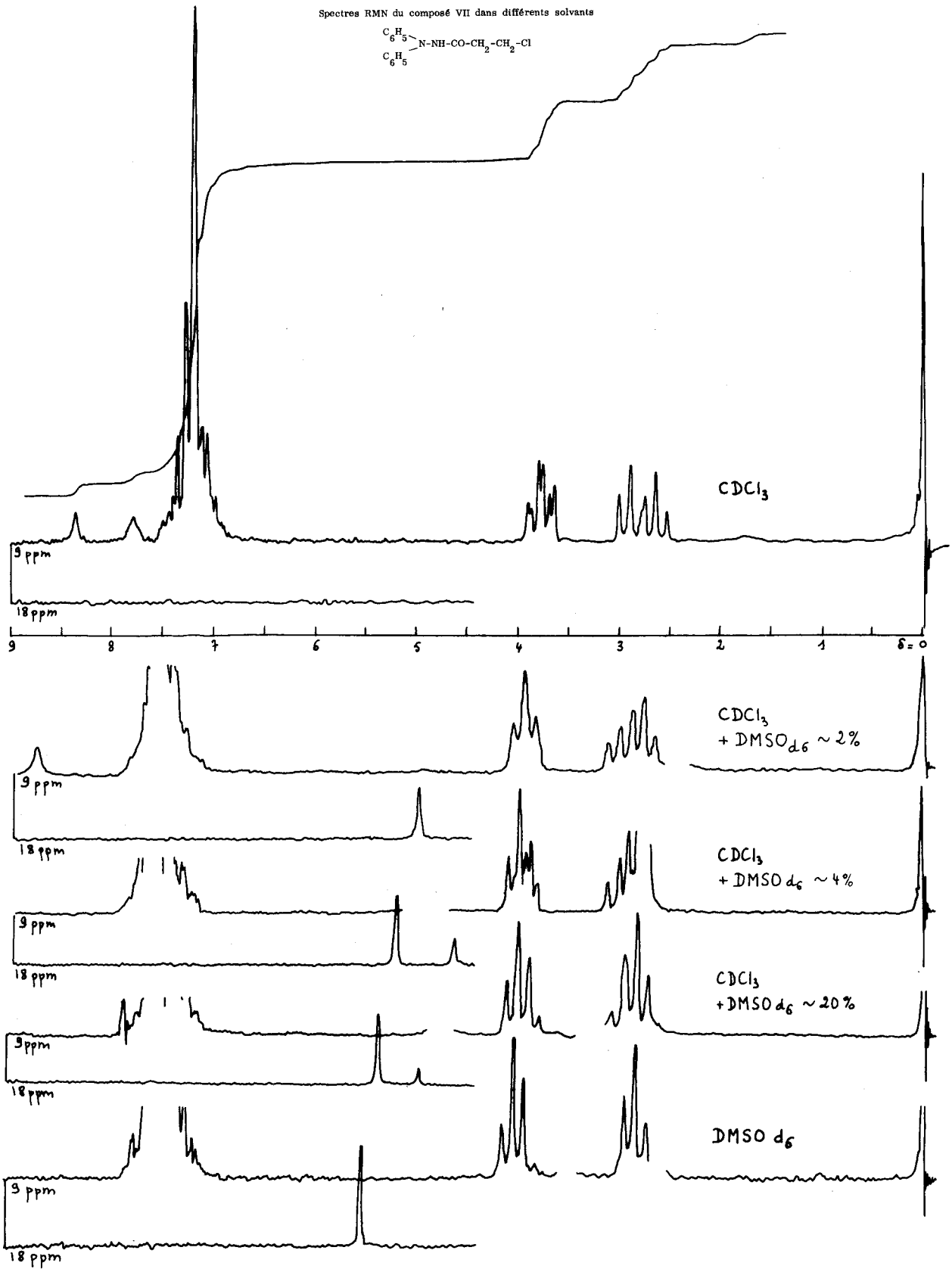
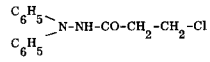
Cette isomérisie de configuration EZ est due, comme pour les amides, au caractère partiel de double liaison de la liaison C-N :



-
- (*) Configuration E (de Entgegen : opposé) :
 le groupement (C₆H₅)₂N- et l'atome d'oxygène se trouvent de part et d'autre de la liaison C-N
 Configuration Z (de Zusammen : ensemble) :
 ces mêmes groupements se trouvent du même côté de la liaison C-N.

Fig. 1

Spectres RMN du composé VII dans différents solvants



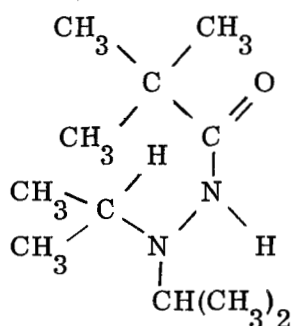
Dans un premier temps, les différents signaux correspondant aux groupements -NH et -CO-R de chacun des isomères sont repérés par les valeurs des intégrations de chacun d'eux, lorsque cela est possible, et dans le cas du dérivé VII ($R = -CH_2-CH_2-Cl$) les constantes de couplage, qui diffèrent très légèrement d'un isomère à l'autre, confirment les attributions.

Dans un deuxième temps les signaux des isomères Z leur sont attribués en tenant compte de certains critères et observations formulés par Walter (13), Anthoni (14) et Bouchet (15). Dans tous les cas cités, ces auteurs montrent que $\delta_Z^{NH} > \delta_E^{NH}$ et que les solvants polaires déplacent l'équilibre $\frac{E}{Z}$ en faveur de la forme Z ; parmi ces exemples se trouvent des dérivés de la N,N-diphényl hydrazine, les dérivés N'-formylé et N'-acétylé. Le seul critère des valeurs relatives de δ^{NH} ne nous a pas semblé suffisant, car les composés VI et VII (de même que des produits aminés ou alcoxylés étudiés en fin de ce chapitre) présentent un groupement -CO-R, où R contient un hétéroatome, ce qui n'était jamais le cas dans les composés décrits par les auteurs précédents. Aussi avons-nous vérifié que les solvants polaires favorisent effectivement l'isomère Z :

Dans le deutério diméthylsulfoxyde (DMSO d_6), solvant plus polaire que $CDCl_3$, le composé VII n'existe plus que dans une seule configuration. Tous les signaux sont déplacés vers les champs faibles, mais de façon variable, aussi ignore-t-on quel est le signal disparu ; nous avons donc utilisé des solutions chloroformiques du composé VII contenant des quantités croissantes de DMSO ; on voit ainsi diminuer peu à peu le signal NH le moins déblindé au profit du signal NH le plus déblindé, tandis que l'ensemble des signaux se déplace vers les champs faibles (fig. 1). Il semble donc que les signaux des composés VI et VII puissent être attribués selon le tableau 3.

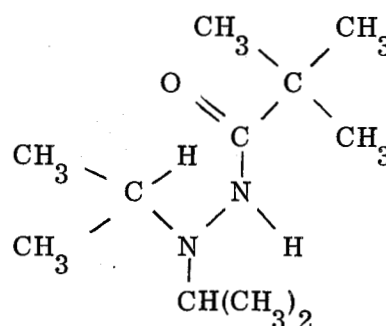
Le composé V, où R est une chaîne tertibutylique, ne donne lieu qu'à une seule série de signaux en solution dans le deutériochloroforme, de

même que dans le DMSO (le produit n'est pas soluble dans les solvants non polaires). Nous pouvons vraisemblablement attribuer ces signaux à la forme Z. En effet Anthoni (14) en étudiant les N,N-diisopropyl hydrazines possédant sur l'azote N' un reste acyle -CO-R, a constaté qu'en passant d'un dérivé, où R est peu encombrant (-H ou -CH₃), à des dérivés, où R est plus encombrant (-CH(CH₃)₂ et -C(CH₃)₃), les proportions d'isomères E diminuent jusqu'à s'annuler, lorsque R = -C(CH₃)₃ VIII (*), du fait de la gêne stérique provoquée par R dans cette configuration, ce qui conduit de préférence à la configuration Z :



Configuration E gênée

0 %



VIII : Configuration Z

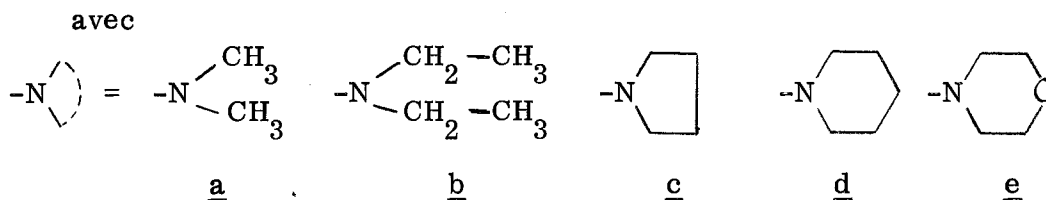
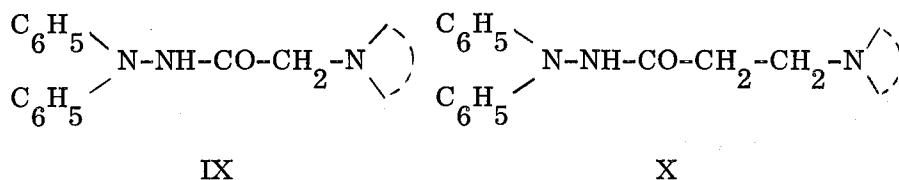
100 %

Dans le cas de dérivés de la diphenyl hydrazine, lorsque R = -H et R = -CH₃, les proportions de E sont de 65 % en solution chloroformique (15). De plus, lorsqu'on compare des dérivés ayant le même substituant -CO-R, on constate que la structure diphenyl hydrazinique ne favorise pas la forme E et l'on peut donc penser que le composé V se trouve dans la configuration Z.

(*)	R = H	} 85 % E	} en solution dans CDCl ₃		
	= CH ₃				
	= CH(CH ₃) ₂			} 50 % E	40° C
	= C(CH ₃) ₃			} 0 % E	conc. : 7 à 10 %

II - PASSAGE AUX AMINO ACYL HYDRAZINES

La N, N-diphényl N'-chloroéthanoyl hydrazine VI et la N, N-diphényl N'-(chloro-3 propanoyl) hydrazine VII réagissent avec les amines pour donner respectivement les N, N-diphényl N'-amino éthanoyl hydrazines IX et les N, N-diphényl N'-(amino-3 propanoyl) hydrazines X. Les amines opposées aux composés VI et VII sont la diméthylamine, la diéthylamine, la pyrrolidine, la pipéridine et la morpholine.



Ces produits ont été obtenus sous forme de cristaux incolores, plus stables que les composés chlorés de départ. Ils donnent un oxalate.

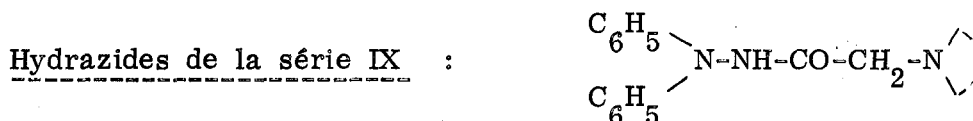
Les caractères des produits préparés sont rassemblés dans les tableaux 4, 5, 6 et 7.

TABLEAU 4

Composé	Rdt %	F° C (solvant de re-cristallisation)	Analyse centésimale		C %	H %	N %	O %
IX a	50	118 (eau 1 v. (alcool à 95° 3 v))	$C_{16}H_{19}N_3O$ (269,35)	calculé trouvé	71,35 71,17	7,11 7,26	15,60 15,37	5,94 5,97
IX b	57	94 (eau 1 v. (alcool à 95° 3 v))	$C_{18}H_{23}N_3O$ (297,40)	calculé trouvé	72,70 72,76	7,80 7,88	14,13 14,12	5,38 5,19
IX c	71	148 (alcool à 95°)	$C_{18}H_{21}N_3O$ (295,38)	calculé trouvé	73,19 73,42	7,17 7,15	14,23 14,35	5,42 5,37
IX d	91	119 (alcool à 95°)	$C_{19}H_{23}N_3O$ (309,41)	calculé trouvé	73,76 74,41	7,49 7,52	13,58 12,95	5,17 4,89
IX e	92	126 (alcool à 95°)	$C_{18}H_{21}N_3O_2$ (311,38)	calculé trouvé	69,43 69,29	6,80 6,78	13,49 13,50	10,28 10,37
X a	88	141 (cyclohexane)	$C_{17}H_{21}N_3O$ (283,37)	calculé trouvé	72,06 72,08	7,47 7,54	14,83 14,62	5,65 5,62
X b	77	125 (cyclohexane)	$C_{19}H_{25}N_3O$ (311,43)	calculé trouvé	73,28 73,51	8,09 8,20	13,49 13,48	5,14 5,10
X c	95	139 (alcool à 95°)	$C_{19}H_{23}N_3O$ (309,41)	calculé trouvé	73,755 73,73	7,49 7,65	13,58 13,59	5,17 5,19
X d	80	154 (alcool à 95°)	$C_{20}H_{25}N_3O$ (323,44)	calculé trouvé	74,27 74,06	7,79 7,88	12,99 13,06	4,95 5,20
X e	68	141 (alcool à 95°)	$C_{19}H_{23}N_3O_2$ (325,41)	calculé trouvé	70,13 69,94	7,12 7,24	12,91 12,80	9,83 9,62

Spectres IR des composés IX et X (en pastille de KBr) (cm^{-1})	
Vibrations caractéristiques de la série : $\left\{ \begin{array}{l} \nu_{\text{NH}} : 3280-3170 \\ \nu_{\text{C=O}} : 1685-1660 \text{ (TF)} \end{array} \right.$	
Bande moyenne ou faible vers 1530 cm^{-1} qui est vraisemblablement la bande de déformation CNH de l'hydrazide (29).	
IX a	3170 (f); 3060 (f); 2960 (f); 2860 (f); 2820 (f); 2770 (f); 1685 (TF); 1590 (F); 1550 (f); 1500 (F); 1460 (m); 750 (F); 700 (F).
IX b	3260 (F); 3000 (très faible); 2960 (m); 2810 (f); 1685 (F); 1595 (F); 1520 (m); 1500 (F); 1465 (m); 760 (F); 700 (F).
IX c	3180 (f); 3060 (f); 2950 (f); 2800 (m); 1685 (TF); 1595 (F); 1545 (f); 1500 (F); 1460 (f); 750 (F); 700 (F).
IX d	3230 (m); 3050 (très faible); 3020 (très faible); 2930 (m); 2850 (f); 2780 (f); 2750 (f); 1680 (F); 1595 (F); 1500 (TF); 1450 (épaulement); 750 (F); 700 (F).
IX e	3220 (m); 3030 (très faible); 2970 (f); 2940 (f); 2860 (f); 2800 (f); 1680 (F); 1595 (F); 1500 (TF); 1460 (épaulement); 1115 (F) ($\nu_{\text{C-O}}$); 750 (F); 695 (F).
X a	3250 (F); 3020 (f); 2970 (f); 2940 (f); 2850 (f); 2810 (m); 2760 (m); 1665 (TF); 1585 (F); 1535 (m); 1490 (F); 1450 (m); 750 (F); 695 (F).
X b	3280 (F); 2960 (m); 2930 (f); 2820 (m); 2780 (f); 1660 (F); 1585 (F); 1510 (m); 1490 (F); 1455 (f); 750 (F); 690 (F).
X c	3260 (m); 3200 (m); 3030 (m); 2970 (m); 2800 (m); 2780 (m); 1665 (TF); 1595 (F); 1550 (f); 1520 (f); 1495 (F); 1460 (m); 745 (F); 695 (F).
X d	3260 (F); 3000 (f); 2940 (F); 2850 (f); 2830 (f); 2780 (m); 1670 (TF); 1595 (F); 1515 (m); 1490 (F); 1455 (m); 750 (F); 700 (F).
X e	3230 (m); 3010 (f); 2960 (m); 2850 (f); 2800 (m); 1670 (TF); 1595 (F); 1535 (m); 1500 (F); 1120 (F) ($\nu_{\text{C-O}}$); 750 (F); 695 (F).

Spectres RMN (en solution dans CDCl_3) (fig. 2 et 3) (tableaux 6 et 7)



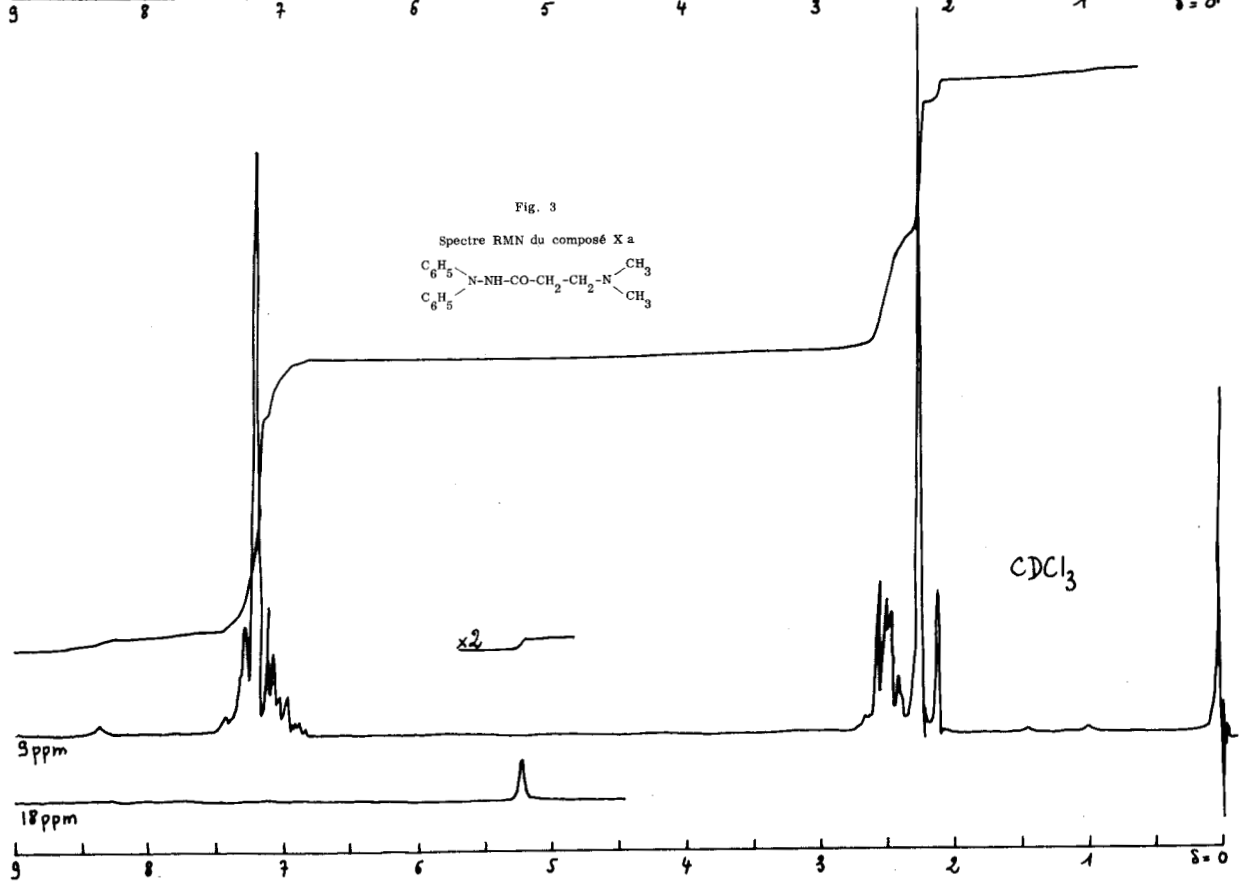
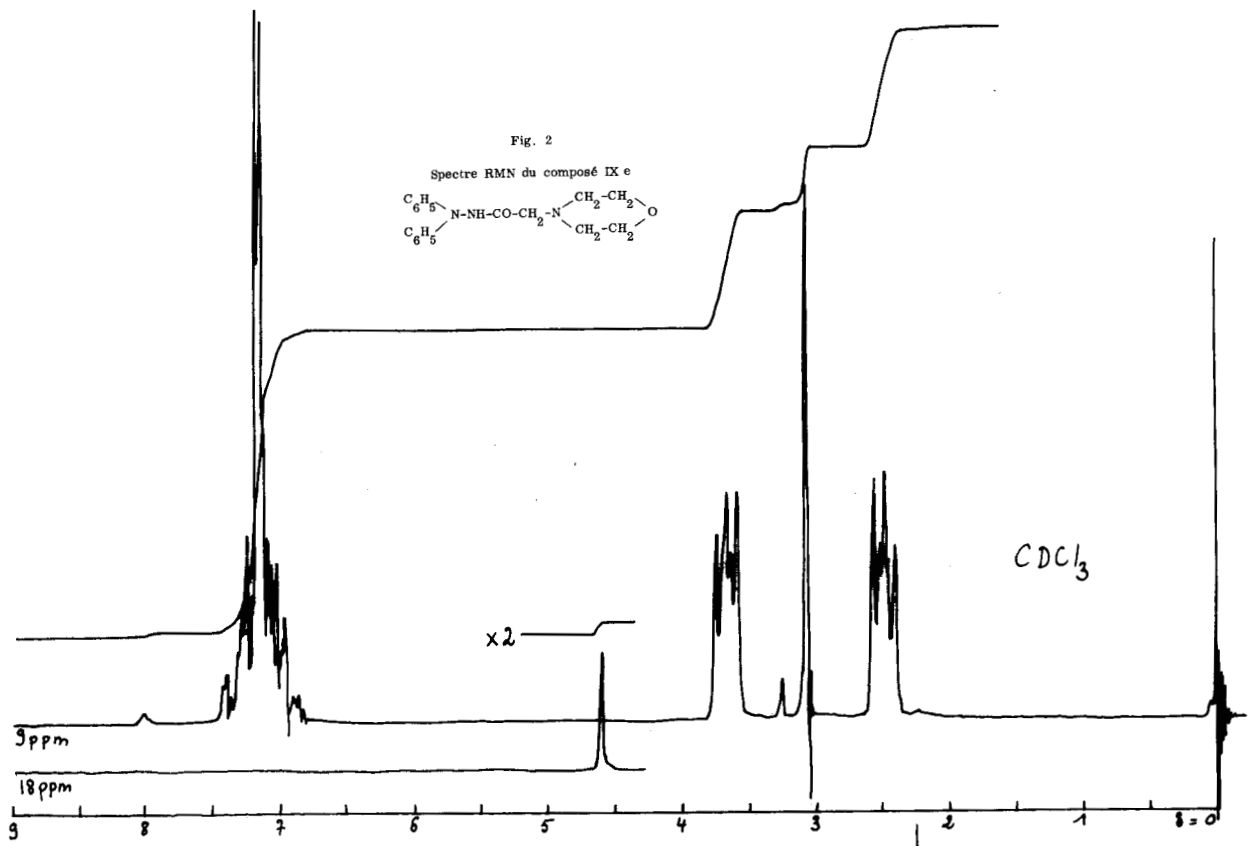
Pour tous les composés de cette série le proton du groupement -NH- donne un signal entre 9,15 et 9,4 ppm et, dans 3 cas sur 5, un signal faible ou même très faible entre 7,65 et 8 ppm ; d'autre part, le groupement $\text{-CO-CH}_2\text{-N}$ donne un singulet entre 3,1 et 3,3 ppm accompagné d'un signal faible vers 3,25 - 3,5 ppm d'une intensité sensiblement double de celle du signal NH le plus faible (lorsque celui-ci apparaît) ; ce qui permet d'envisager, malgré leur faible intensité, l'attribution des signaux à 7,65 - 8 et 3,25 - 3,5 ppm à la forme E par analogie avec le composé VI. La forme E n'apparaît dans les composés IX que dans la proportion de 10 % au maximum (cas de IX e) ; le groupement NH correspondant à cette forme résonne à peu près au même champ que le NH du dérivé chloré VI de départ dans la configuration E ($\Delta\delta = 0,35$ ppm au maximum). Par contre les groupements NH des composés IX dans la configuration Z résonnent régulièrement vers des champs un peu plus faibles que celui de VI dans cette même configuration Z : $\Delta\delta = 0,5$ à $0,75$ ppm.

Les signaux correspondant aux protons benzéniques et au groupement aminé -N ne permettent pas de distinguer les isomères. Le glissement chimique entre les signaux des groupements $\text{-CH}_2\text{-}$ correspondant aux formes E et Z est du même ordre de grandeur que celui du dérivé chloré de départ.







Dans la série des hydrazides X nous trouvons deux signaux correspondant aux protons NH des isomères Z et E, l'un vers 10 - 10,65 ppm et

l'autre vers 8 ppm. Le groupement $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ résonne vers 2,5 ppm en un massif que nous n'avons pu analyser. Par contre, le groupement $-\text{N}$ dans les dérivés X a et X b apparaît nettement dédoublé confirmant la présence d'isomères E et Z indiquée par le dédoublement du signal correspondant au NH.



SPECTRE DE RMN DANS CDCl_3 (en ppm)

	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}^-$ massif	$-\text{NH}-$ 2 singulets	$-\text{CH}_2-$ 2 singulets	$-\text{N}-$
IX a	Z	6,9 - 7,45	9,2	 2,32 (singulet) 6 protons
	E	"	?	2,3 (?)
IX b	Z	6,85 - 7,4	9,4	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 2,55 (quadruplet)(4 pr.) 1,05 (triplet) (6 protons) $J = 6,9 \text{ Hz}$
	E	"	7,6 (très faible)	"
IX c	Z	6,9 - 7,45	9,15	 2,7 (4 protons) 1,8 (4 protons) (multiplets)
	E	"	?	"
IX d	Z	6,9 - 7,45	9,25	 2,4 - 2,5 (4 protons) 1,5 (6 protons)
	E	"	7,65 (très faible)	"
IX e	Z	6,85 - 7,4	9,2	 2 massifs de 4 protons centrés sur 3,7 et 2,5 ppm
	E	"	8 (10 %)	"
			3,25 (10 % environ)	

SPECTRES RMN DES COMPOSES X EN SOLUTION DANS CDCl₃ (en ppm)

TABLEAU 7

Composé	(C ₆ H ₅) ₂ N- massif	-NH- singulet	-CO-CH ₂ -CH ₂ -N $\left(\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array}\right)$
Z	6,9 - 7,45	10,45 (85 %)	-CO-CH ₂ -CH ₂ -N $\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}\right)$
X a	"	8,4 (15 %)	2,25 (singulet) (85 %)
			2,1 (singulet) (15 %)
Z	6,85 - 7,4	10,65 (90 %)	-R de $\left(\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array}\right)$ R
E	"	8,15 (10 %) (**)	0,95 (90 %) triplet : J = 7,2 Hz
X b			0,9 (10 %) triplet : J = 7,2 Hz
Z	6,8 - 7,35	10,5	1,7 massif de 4 prot.
E	"	8,15 (***)	"
X c			"
Z	6,9 - 7,45	10,6	1,5 massif de 6 prot.
E	"	7,9 (très faible)	"
X d			"
Z	6,8 - 7,35	10	3,6 massif de 4 prot.
E	"	8 (***)	"
X e			"

(*) On distingue le quadruplet des CH₂ des groupements éthyles (J = 7,2 Hz) ; ils sont légèrement déformés, mais on ne distingue pas les signaux des isomères E et Z dans ce massif.

(**) Pourcentages de E et Z à ± 5 %.

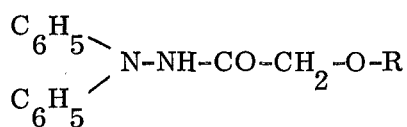
(***) Signal faible et élargi repéré par la courbe d'intégration.



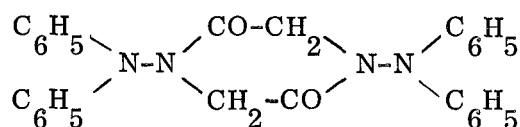
III - ACTION DE SOLUTIONS ALCOOLIQUES DE POTASSE
 SUR LES CHLORACYL HYDRAZINES

1° Dérivés de la N,N-diphényl N'-chloréthanoyl hydrazine

La N,N-diphényl N'-chloréthanoyl hydrazine VI a réagi en milieu alcalin sur le méthanol et sur l'éthanol en donnant les éthers correspondants XI, à côté d'une certaine quantité de dérivé XII.



XI



XII

R = -CH₃ : XI a

= -C₂H₅ : XI b

Les caractéristiques de ces produits sont rassemblées ci-après :

Composé	Rdt %	F°C (solvant de recristallisation)	Analyse		C %	H %	N %	O %
XI a	61	144 (isopropanol)	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂	calc.	70,29	6,29	10,93	12,48
			(256,30)	tr.	70,20	6,22	10,79	12,44
XI b	53	125 (isopropanol)	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂	calc.	71,09	6,71	10,36	11,84
			(270,33)	tr.	71,29	6,72	10,18	11,90
XII	25	210 (méthanol)	C ₂₈ H ₂₄ N ₄ O ₂	calc.	74,98	5,39	12,49	7,13
			(448,53)	tr.	74,91	5,46	12,60	7,39

Caractéristiques spectrales des composés XI :

Spectres IR (en pastille de KBr) (cm⁻¹)

Fonction hydrazide : vibration du groupement NH à 3220-3230 cm⁻¹.

: vibration du groupement C=O à 1680-1685 cm⁻¹.

Fonction éther : Vibration du groupement C-O à 1120-1125 cm⁻¹.

XI a : 3220 (F) (ν_{NH}); 3050 (très faible); 3000 (f); 2930 (f); 2880 (f); 2820 (f);
1680 (TF) ($\nu_{\text{C=O}}$); 1595 (F); 1515 (f); 1500 (TF); 1455 (m);
1120 (F) ($\nu_{\text{C-O}}$); 755 (F); 705 (F); 695 (F).

XI b : 3230 (m) (ν_{NH}); 3060 (f); 2980 (m); 2890 (f); 1685 (TF) ($\nu_{\text{C=O}}$);
1595 (F); 1500 (TF); 1450 (m); 1125 (TF) ($\nu_{\text{C-O}}$); 755; 700.

Spectres de RMN (solution saturée dans CDCl_3) (ppm)

Ces éthers présentent un spectre de RMN analogue à celui des amines IX, et de la même façon que pour les dérivés IX, on note la présence de deux isomères E et Z. L'isomère le plus abondant possède un NH dont le signal est toujours le plus déblindé des deux, mais la différence de glissement chimique entre les deux signaux NH est plus faible que dans la série IX.

Composé	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N-}$	-NH-	-CO-CH ₂ -O-	-O-R
XI a	6,9 à 7,45	8,7 (90 %)	4 (90 %)	-O-CH ₃ 3,4 (singulet)
	"	7,95 (10 %)	4,2 (10 %)	"
XI b	6,9 à 7,45	8,8	4,05	-O-C ₂ H ₅ 3,55 (quadruplet) et 1,2 (triplet) } J = 7 Hz
	"	7,95 environ (?)	4,25 (env. 7 %)	"

Caractéristiques spectrales du composé XII :

Spectre IR (en pastille de KBr) (cm^{-1})

Ce composé ne possède pas de bande de vibration NH, ni de bande de vibration C-O d'éther vers 1100 cm^{-1} . On trouve une bande C=O à 1680 cm^{-1} .

3060 (f); 2960 (très faible); 2880 (très faible); 1680 (TF); 1590 (F); 1490 (TF);
1450 (m); 745 (F); 690 (F).

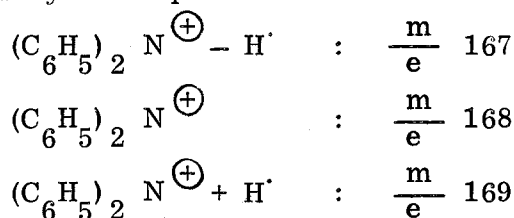
Spectre de RMN (solution saturée dans CDCl_3)

Le spectre RMN du composé XII présente un massif de protons aromatiques

de 7 à 7,5 ppm et un singulet à 4,45 ppm ; les proportions relatives sont dans un rapport de 5/1. Le spectre de ce composé n'est pas modifié par addition de D_2O à l'échantillon.

Ces résultats permettent d'envisager une structure de pipérazine dione pour ce composé, structure qui est compatible avec l'analyse centésimale, le spectre IR et la position du singulet à 4,45 ppm en RMN, et qui a été confirmée par le spectre de masse (fig. 4) : Le spectre de masse du composé XII possède en effet un pic moléculaire $\frac{m}{e}$ 448 intense.

Les pics $\frac{m}{e}$ 167, 168, 169 sont les plus intenses ; ils correspondent aux coupures des liaisons hydraziniques N-N avec libération des ions :



Les pics $\frac{m}{e}$ 77 et 51 sont caractéristiques des structures benzéniques : ions $C_6H_5^{\oplus}$ et $C_4H_3^{\oplus}$; ce dernier dérivant du précédent par perte d'une molécule d'acétylène (16) : $C_6H_5^{\oplus} - H-C \equiv C-H \rightarrow C_4H_3^{\oplus}$.

D'autres pics apparaissent avec une intensité moyenne ou faible.

Nous avons fait figurer sur le schéma suivant les coupures possibles du composé XII en ions dont les valeurs des masses correspondent à des pics trouvés sur le spectre :

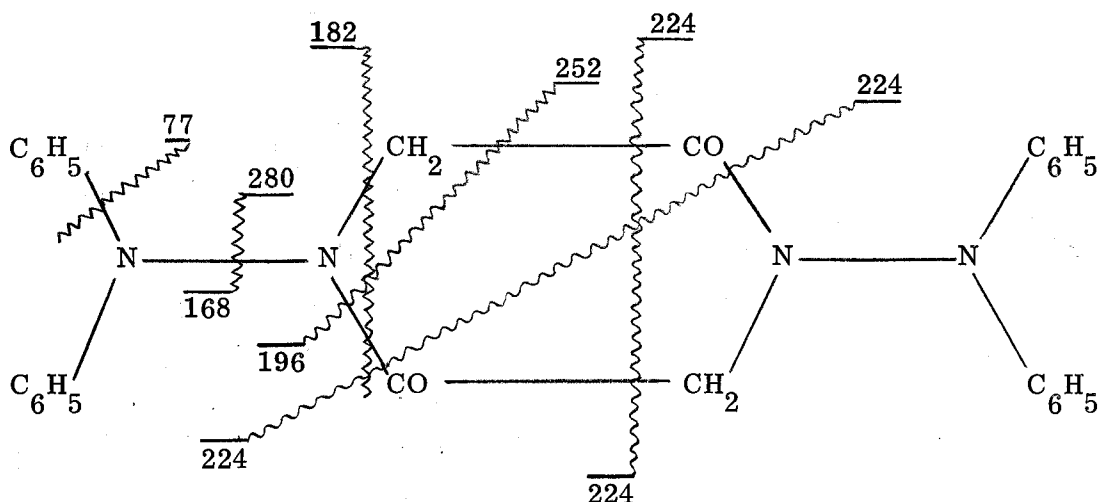
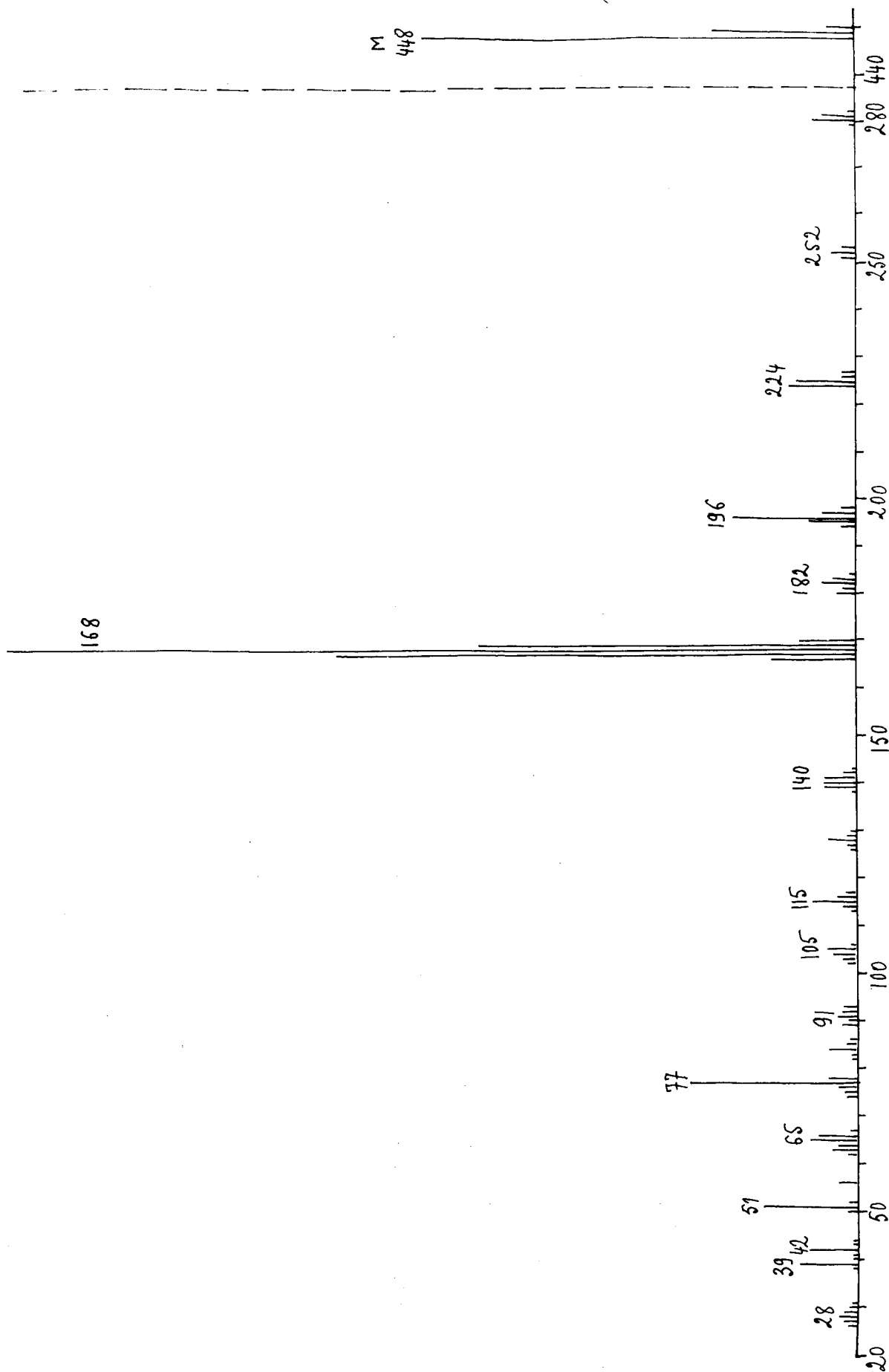


Fig. 4

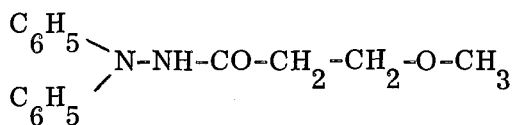
Spectre de masse du composé XII

BUS
LILLE

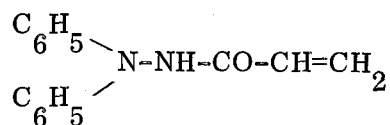
2° Dérivés de la N, N-diphényl N'-(chloro-3 propanoyl) hydrazine

Comme son homologue VI la N, N-diphényl N'-(chloro-3 propanoyl) hydrazine VII réagit sur le méthanol en milieu alcalin pour fournir après quelques minutes d'ébullition l'éther XIII.

En effectuant la réaction exclusivement à froid on isole, à côté du dérivé XIII et avec un rendement pouvant atteindre 50 %, un produit dont le spectre de RMN correspond à la structure XIV ; il possède en effet des signaux analogues à ceux du groupement $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$ de l'acrylate d'éthyle.



XIII



XIV

Composé XIII :

Rendement : 76 %

F = 133-134°C (isopropanol-cyclohexane)

IR (en pastille de KBr) (cm^{-1}) : 3260 (TF) (ν_{NH}); 3060 (f); 3020 (m); 2930 (f); 2880 (m); 2830 (f); 1670 (TF) ($\nu_{\text{C=O}}$); 1590 (TF); 1520 (F); 1495 (TF); 1110 (F) ($\nu_{\text{C-O}}$); 750 (F); 690 (F).

RMN (en solution saturée dans CDCl_3) :

6,85 à 7,45 ppm : $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}-$

8,7 ppm (singulet) et 7,9 ppm (singulet) : $-\text{NH}-$

2,35 à 2,8 ppm : massif de deux protons : $-\text{CO}-\text{CH}_2-$

3,2 à 3,75 ppm : massif de 5 protons : $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$.

Le signal correspondant au groupement NH est constitué de deux singulets à 7,9 ppm (30 %) et à 8,7 ppm (70 %) ; ceci est le seul signal permettant de mettre en évidence l'isomérisie E Z de l'hydrazide XIII.

En solution dans le DMSO d_6 , le spectre de ce composé est modifié de la façon suivante (fig. 5) :

10,9 ppm :	-NH (singulet)	
2,55 ppm :	-CO-CH ₂ - (triplet)	}
3,75 ppm :	-CH ₂ -O- (triplet)	
		J = 6 Hz
3,4 ppm :	-O-CH ₃ (singulet)	

Ces signaux doivent correspondre à la forme Z du composé, favorisée par le solvant.

Des signaux de faible intensité apparaissent à 10,4 ppm et 3,3 ppm et sont peut-être les signaux de la forme E ; leur glissement chimique correspond en effet à ce qui est obtenu avec d'autres hydrazides étudiées, mais l'intensité de ces signaux est trop faible pour que ceux-ci puissent être analysés.

Composé XIV (fig. 6) :

F = 158°C (isopropanol)

IR : le spectre IR du composé XIV montre la présence d'un groupement -CO-NH (absorptions fortes à 3240 cm^{-1} et à 1670 cm^{-1}) et d'une double liaison autre que celle des noyaux benzéniques de la structure diphényl hydrazinique (absorption à 1635 cm^{-1}).

D'autre part il n'apparaît pas de bande d'absorption en dessous de 3000 cm^{-1} de CH saturé ni de bande forte de vibration C-O vers 1100 cm^{-1} comme dans le spectre du composé XIII :

3240 (F); 3050 (f); 3020 (m); 1670 (F); 1635 (m); 1590 (F); 1530 (m);
1500 (F); 1460 (m); 750 (F); 700 (F).

RMN : Le groupement -CH=CH₂ donne lieu aux signaux suivants :

5,7 ppm (1 proton); 6,35 ppm (1 proton); 6,45 ppm (1 proton).

On peut rapprocher ces signaux de ceux de l'acrylate de méthyle (17) :



Fig. 5

Spectres RMN du composé XIII

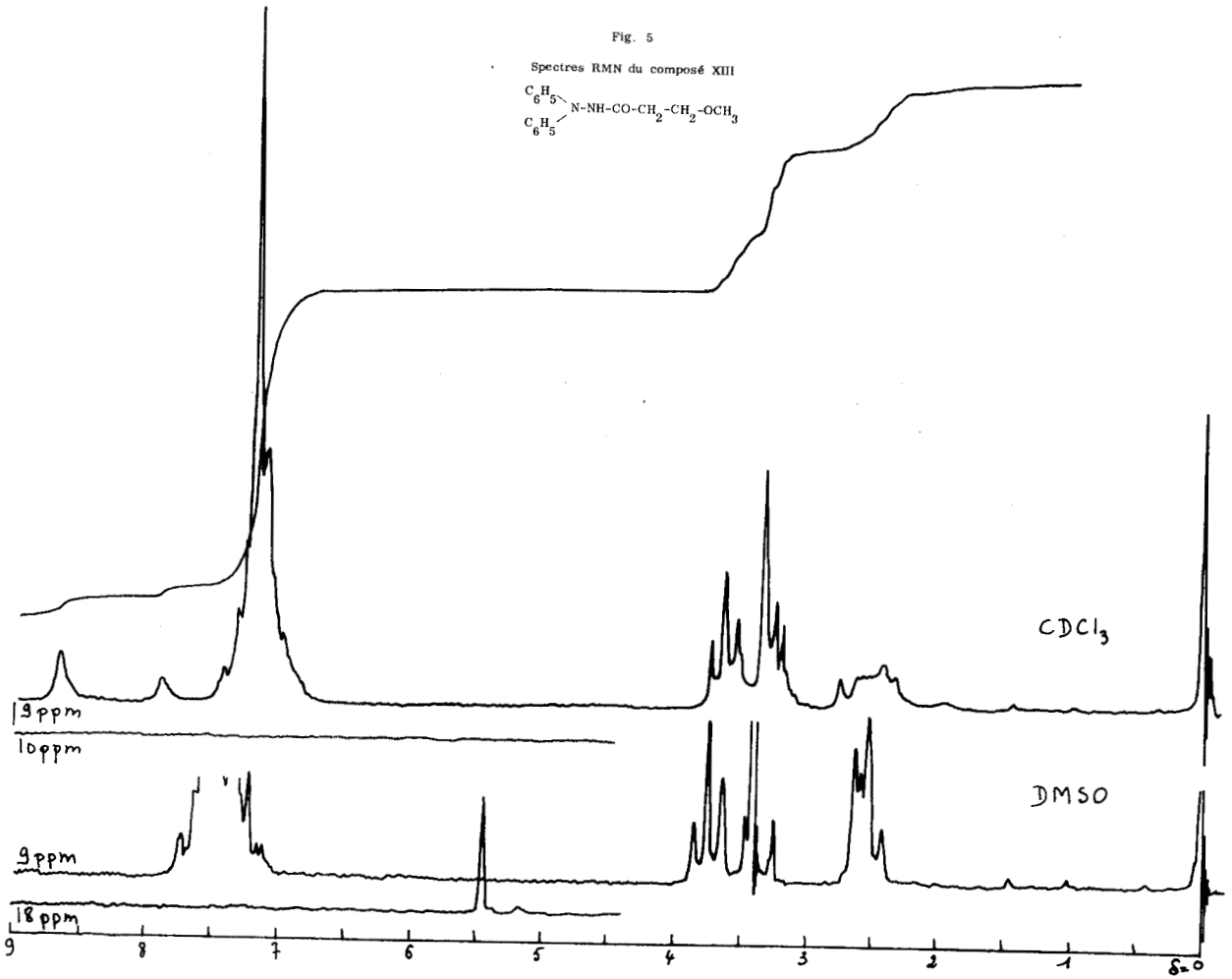
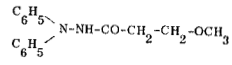
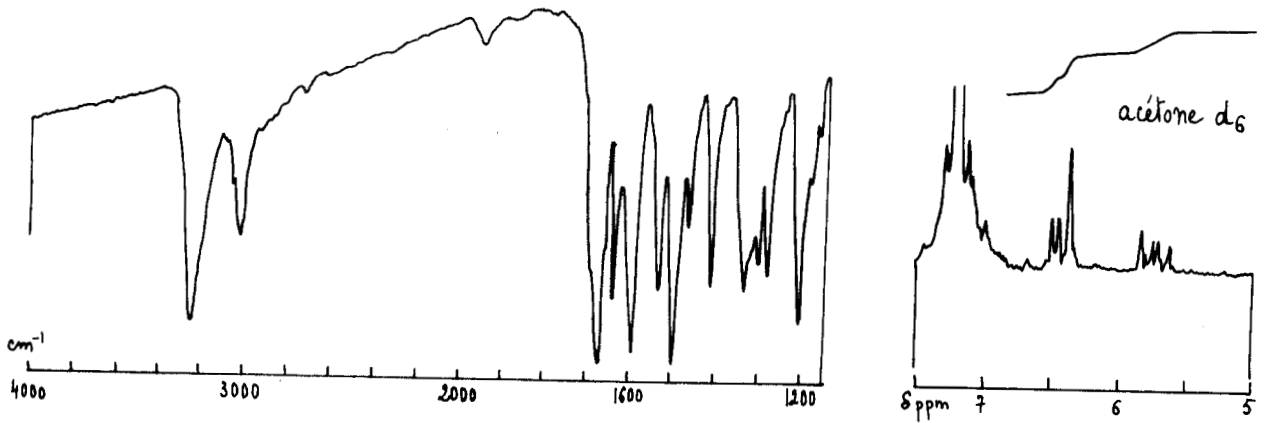
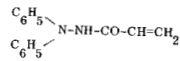


Fig. 6

Spectres IR et RMN du composé XIV



PARTIE EXPERIMENTALE

N,N-diphényl N'-acyl hydrazines. Dérivés V, VI et VII

Procédé 1 - 2 équivalents de N,N-diphényl hydrazine (base) sont mis en solution dans 10 volumes d'acide acétique cristallisable, puis additionnés goutte à goutte d'un équivalent de chlorure d'acide en solution dans un volume d'acide acétique. Pendant l'addition le mélange est maintenu à la température ordinaire par refroidissement. Après 10 minutes le précipité est essoré ; les eaux mères sont évaporées sous pression réduite ; précipité et résidu d'évaporation sont rassemblés, lavés à l'eau et recristallisés (*).

Procédé 2 - Un équivalent de N,N-diphényl hydrazine est dissous dans 20 volumes d'éther et 1 volume de pyridine, puis on additionne d'un équivalent de chlorure d'acide. Le précipité est essoré, lavé à l'eau et recristallisé (*).

N,N-diphényl N'-aminoacyl hydrazines. Dérivés IX et X

Dérivés des séries IX et X pour lesquels la chaîne aminée est une chaîne diméthyl ou diéthyl aminée :

2,6 g (0,01 mol.g.) de N,N-diphényl N'-chloréthanoyl hydrazine ou 2,75 g (0,01 mol.g.) de N,N-diphényl N'-(chloro-3 propanoyl) hydrazine en solution dans un mélange de 5 cm³ de benzène et de 10 cm³ de diméthylformamide, sont additionnés de 0,02 mol.g. de diméthylamine ou de diéthylamine ; on chauffe à douce ébullition 15 mn. Après refroidissement, le mélange est évaporé sous pression réduite, repris par l'eau, alcalinisé si cela est nécessaire, et les cristaux obtenus sont essorés, lavés à l'eau et recristallisés.

Dérivés des séries IX et X pour lesquels la chaîne aminée est un groupement pyrrolidino, pipéridino, ou morpholino :

2,6 g (0,01 mol.g.) de N,N-diphényl N'-chloréthanoyl hydrazine ou 2,75 g (0,01 mol.g.) de N,N-diphényl N'-(chloro-3 propanoyl) hydrazine sont additionnés de 5 cm³ de benzène et de 0,02 mol.g. d'amine (pyrrolidine, pipéridine ou morpholine). Le mélange réagit violemment et s'échauffe (la réaction est amorcée par un léger chauffage, si cela est nécessaire) ; le chlorhydrate

(* Ces hydrazides sont très sensibles à l'action de l'air surtout à chaud. Lors de la recristallisation la filtration de la solution chaude doit être effectuée sous azote, pour éviter que la solution se colore instantanément en violet.

de l'amine précipite. Après 10 minutes le mélange est évaporé sous pression réduite, repris par l'eau. Les cristaux obtenus sont essorés, lavés à l'eau et recristallisés.

Dérivés XI et XII

3 g de N,N-diphényl N'-chloréthanoyl hydrazine VI sont dissous dans 30 cm³ de solution alcoolique (méthanol ou éthanol) de potasse à 10 % et laissés 30 mn à la température ordinaire. Le précipité formé XII est essoré et recristallisé dans le méthanol. Les eaux mères sont évaporées sous pression réduite, reprises par l'eau et le précipité XI (XI a ou XI b) est recristallisé dans l'isopropanol.

Dérivé XIII

3 g de N,N-diphényl N'-(chloro-3 propanoyl) hydrazine VII sont dissous dans 30 cm³ de solution méthanolique de potasse à 10 % et la solution est maintenue 10 mn à ébullition. Le méthanol est évaporé et le résidu cristallin est lavé à l'eau, essoré, séché et recristallisé dans un mélange cyclohexane-isopropanol.

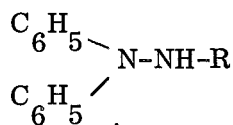
B - PREPARATION D'HYDRAZINES SUBSTITUEES

PAR ACTION DE DERIVES HALOGENES

SUR LA N,N-DIPHENYL HYDRAZINE N'-SODEE

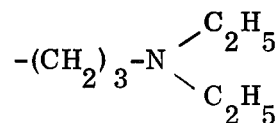
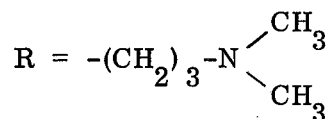
La N,N-diphényl hydrazine est sodée sur l'atome d'azote N' par l'amidure de sodium en solution toluénique ; l'addition de quelques gouttes d'hexaméthylphosphorotriamide (HMPT) favorise cette sodation.

Les dérivés halogénés peuvent réagir sur ce dérivé sodé. Le diméthylamino-1 chloro-3 propane et le diéthylamino-1 chloro-3 propane ont été condensés avec la N,N-diphényl hydrazine N'-sodée. Les hydrazines XV ont été obtenues.



*

XV



Les caractères de ces produits se trouvent dans le chapitre II (B), car ils ont été obtenus également par réduction des hydrazides X.

Après 15 h de chauffage le rendement de la condensation est de 71 % et le résidu est constitué essentiellement de diphenylamine par décomposition du reste de réactif. Un chauffage de 1 heure seulement, suivi de quelques heures d'agitation à la température ambiante, ne permet d'atteindre qu'un rendement de 60 %, mais le résidu est alors constitué de diphenyl hydrazine, qui peut être recyclée.

PARTIE EXPERIMENTALE

Sodation de la N,N-diphényl hydrazine

5,52 g (0,03 mol.g.) de diphenyl hydrazine dans 20 cm³ de xylène anhydre sont traités par 1,29 g (0,033 mol.g.) d'amidure de sodium (*) en présence de

(*) nous avons utilisé l'amidure de sodium en morceaux (Prolabo).

2 gouttes de HMPT. Après 1 heure environ d'ébullition sous agitation, la totalité de l'amidure de sodium a réagi.

Réaction des dérivés halogénés

Le dérivé halogéné (0,03 mol.g. de diméthylamino-1 chloro-3 propane ou de diéthylamino-1 chloro-3 propane) est ajouté au mélange précédent. On chauffe à 120° 15 h environ.

Après refroidissement le mélange est traité par l'eau et extrait à l'éther. La solution étherée est lavée, séchée et évaporée sous pression réduite au bain-marie bouillant ; dans ces conditions le résidu d'amine chlorée n'ayant pas réagi est éliminé en majeure partie par évaporation. Le résidu d'évaporation est repris par l'éther et traité par 1,8 g (0,03 mol.g.) d'acide acétique et 100 cm³ d'eau. La phase aqueuse (A) est séparée de la phase étherée (B).

La phase aqueuse est alcalinisée par l'ammoniaque et extraite à l'éther. Cette solution étherée (A) est lavée, séchée, puis additionnée goutte à goutte sous agitation d'une solution étherée contenant 3 g d'acide oxalique. Le dérivé XV, sous forme d'oxalate, précipite et on obtient ainsi un rendement de 45 %.

Quant à la solution étherée (B), elle est alcalinisée par l'ammoniaque, lavée, séchée et évaporée. Le résidu huileux est chromatographié sur colonne de silice : l'élution par le benzène permet d'éliminer la diphenyl hydrazine et l'amine chlorée restantes ; le produit XV est ensuite élué par le méthanol ; la solution méthanolique est évaporée sous pression réduite. La base obtenue est huileuse, elle est dissoute dans l'éther anhydre et on ajoute à cette solution 2 g d'acide oxalique, lui-même en solution dans l'éther. L'oxalate précipite et on récupère environ 26 % de produit.

Rendement total : 71 % environ.

C - PREPARATION D'HYDRAZONES

PAR ACTION DE DERIVES CARBONYLES

Un certain nombre d'hydrazones de la N,N-diphényl hydrazine ont été décrites par divers auteurs (3). Certaines de celles-ci ont été utilisées dans ce travail et nous en donnons les principales caractéristiques.

N,N-diphényl N'-méthylidène hydrazine XVI (3 a)

$Eb_{0,1} = 106^{\circ}C$

Rendement : 93 %

RMN : signaux des noyaux benzéniques : 6,85 à 7,35 ppm
singulet du groupement $=CH_2$: 6 ppm

N,N-diphényl N'-éthylidène hydrazine XVII (3 b)

F = 60-61°C (méthanol)

$Eb_{0,3} = 116-120^{\circ}C$

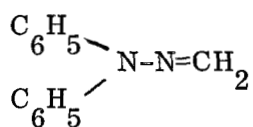
RMN : signaux du groupement $-CH_3$: doublet à 1,8 ppm
 $-CH=$: quadruplet à 6,35 ppm } $J = 5,4$ Hz

Spectre RAMAN : vibration de C=N à 1623 cm^{-1} .

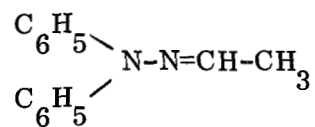
N,N-diphényl N'-benzylidène hydrazine XVIII (3 c)

F = 126°C (éthanol).

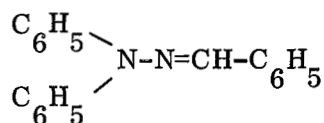
Ces hydrazones sont préparées en solution méthanolique par condensation d'un équivalent d'hydrazine et d'un équivalent d'aldéhyde par chauffage d'une heure à reflux (composé XVI) ou par réaction de quelques heures à la température ordinaire (composé XVII).



XVI



XVII



XVIII

Dans certains cas la purification du composé XVI par distillation n'étant pas suffisante, nous avons chromatographié ce composé sur colonne de silice ; l'éluant est l'éther de pétrole.

C H A P I T R E I I

REDUCTION D'HYDRAZONE ET D'HYDRAZIDES

A - Réduction de la N,N-diphényl N'-éthylidène hydrazine.

B - Réduction d'hydrazides.

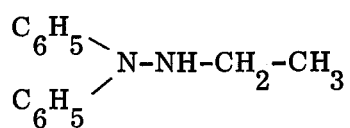
A - REDUCTION DE LA N,N-DIPHENYL N'-ETHYLIDENE HYDRAZINE

La N,N-diphényl N'-éthylidène hydrazine en solution dans le tétrahydrofurane (THF) est réduite par l'hydrure de lithium aluminium (LiAlH_4) en N,N-diphényl N'-éthyl hydrazine ; le rendement de la réaction est de 62 % en présence de 4 fois la quantité théorique d'hydrure et après 48 h d'ébullition ; il reste alors 9 % d'hydrazone non réduite, tandis que 26 % du produit sont décomposés en diphénylamine.

Dans les mêmes conditions la N,N-diphényl N'-benzylidène hydrazine n'est réduite qu'avec un rendement négligeable.

Les procédés catalytiques sont sans action dans des conditions douces ; dans des conditions de température et de pression plus élevées, les hydrazones sont totalement transformées en diphénylamine.

N,N-diphényl N'-éthyl hydrazine XIX :



XIX

Liquide - $\text{Eb}_{0,2} = 108-115^\circ\text{C}$

IR : (liquide sur pastille de KBr) (cm^{-1})

3380 (m) (ν_{NH}); 3030 (m); 2960 (m); 2850 (f); 1590 (F); 1495 (F); 750 (F); 695 (F).

RMN : (ppm)

massif à 6,75 - 7,25 : $(C_6H_5)_2 N-$

3,65 : $-NH-$

2,7 : quadruplet du groupement $-CH_2-$

1 : triplet du groupement $-CH_3$

} $J = 7,2 \text{ Hz}$

PARTIE EXPERIMENTALE

2,1 g (0,01 mol.g.) de N,N-diphényl N'-éthylidène hydrazine sont dissous dans 15 cm³ de THF anhydre et additionnés de 0,38 g (0,01 mol.g.) de LiAlH₄. Le mélange est chauffé 48 h à reflux au bain d'huile et sous agitation.⁴ Après refroidissement l'excès d'hydrure est détruit par addition d'éther saturé d'eau, puis d'eau. La phase organique est séparée, séchée et évaporée. Le résidu est chromatographié sur silice (éluant : benzène). L'hydrazine est ensuite distillée. $Eb_{0,2} = 108-115^\circ C$.

B - REDUCTION D'HYDRAZIDES

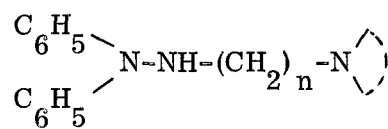
Comme dans le cas des hydrazones les hydrures ont été utilisés pour la réduction des hydrazides en hydrazines.

Divers essais ont été effectués en faisant varier la nature et les proportions d'hydrure, le milieu réactionnel, la température et le temps de réaction. Les rendements les meilleurs ont été obtenus avec l'hydrure de lithium aluminium à 80°C en milieu tétrahydrofurannique en ajoutant 4 fois la quantité théorique d'hydrure par fractions réparties au cours des 48 h de réaction.

En utilisant 2 équivalents seulement de LiAlH_4 , le rendement est très faible, de même qu'en ne laissant les réactifs que quelques heures en réaction. D'autre part l'addition de l'hydrure en plusieurs fractions est très favorable au rendement.

Le borohydrure de sodium n'a pas réagi sur les hydrazides, lorsqu'il a été utilisé seul ; par contre en présence de 2 équivalents de chlorure d'aluminium la fonction hydrazide a été coupée.

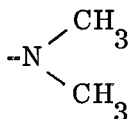
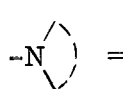
Le procédé utilisé peut vraisemblablement convenir pour la réduction d'hydrazides plus simples ; nous l'avons appliqué aux hydrazides IX et X et avons obtenu les hydrazines XX et XXI.



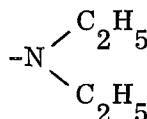
composé XX : n=2

composé XXI : n=3

avec :

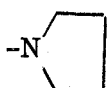


a

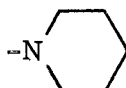


b

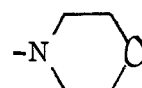
=



c



d



e

Ces hydrazines sont obtenues liquides, et comme elles sont peu stables, elles ne sont pas purifiées par distillation, mais par recristallisation sous forme d'oxalate ou, lorsque la réduction n'est pas totale, par chromatographie de la base sur colonne de silice (éluant des impuretés : benzène, puis éluant de l'hydrazine : méthanol).

Les caractères des produits obtenus sont rassemblés dans les tableaux 8, 9, 10 et 11.

Composés	Rdt %	F°C (oxalate) (solvant de re- cristallisation)	Analyse (oxalate)	C %	H %	N %	O %
XX a	64	139 (éthanol)	$C_{18}H_{23}N_3O_4 = 345,40$	Calc. 62,59 tr. 62,37	6,71 6,78	12,17 11,88	18,53 19,07
XX b	67	139-141 (éthanol)	$C_{20}H_{27}N_3O_4 = 373,45$	calc. 64,32 tr. 63,99	7,29 7,45	11,25 11,25	17,14 17,68
XX c	91	158 (éthanol)	$C_{20}H_{25}N_3O_4 = 371,44$	calc. 64,67 tr. 64,70	6,78 6,91	11,31 11,26	17,23 17,40
XX d	87	155-156 (éthanol)	$C_{21}H_{27}N_3O_4 = 385,46$	calc. 65,44 tr. 64,98	7,06 7,11	10,90 10,39	16,60 17,10
XX e	84	165 (éthanol)	$C_{20}H_{25}N_3O_5 = 387,44$	calc. 62,00 tr. 62,19	6,50 6,58	10,85 10,77	20,65 20,81
XXI a	53	122-123 (isopropanol)	$C_{19}H_{25}N_3O_4 = 359,42$	calc. 63,49 tr. 63,60	7,01 6,73	11,69 11,44	17,80 17,89
XXI b	53	102-105 (isopropanol)	$C_{21}H_{29}N_3O_4 = 387,47$	calc. 65,10 tr. 64,58	7,54 7,59	10,84 10,62	16,52 17,32
XXI c	55	164-165 (éthanol)	$C_{21}H_{27}N_3O_4 = 385,46$	calc. 65,44 tr. 65,22	7,06 7,13	10,90 10,89	16,60 16,68
XXI d	26	174 (éthanol)	$C_{22}H_{29}N_3O_4 = 399,49$	calc. 66,15 tr. 66,28	7,32 7,39	10,52 10,32	16,02 16,31
XXI e	60	179,5 (méthanol)	$C_{21}H_{27}N_3O_5 = 401,46$	calc. 62,83 tr. 62,66	6,78 6,56	10,47 10,46	19,93 19,87

TABLEAU
8

STRIN
LITE
SAB

TABLEAU 9

<u>Spectres IR</u> : (cm^{-1}) (base huileuse sur pastille de KBr) (fig. 7)	
XX a	3300 (f) (ν_{NH}); 3060 (f); 3030 (f); 2970 (f); 2940 (m); 2850 (m); 2810 (m); 2770 (m); 1595 (F); 1500 (F); 1460 (m); 755 (F); 700 (F)
XX b	3300 (f) (ν_{NH}); 3060 (f); 3030 (f); 2970 (F); 2930 (m); 2870 (f); 2810 (m); 1595 (TF); 1500 (TF); 1460 (m); 750 (F); 700 (F).
XX e	3310 (f) (ν_{NH}); 3030 (f); 2910 (m); 2850 (m); 2800 (m); 1595 (F); 1495 (F); 1455 (m); 1120 (F) ($\nu_{\text{C-O}}$); 750 (F); 700 (F).
XXI a	3230 (f) (ν_{NH}); 3060 (m); 3030 (m); 2940 (F); 2850 (m); 2810 (F); 2760 (F); 1590 (TF); 1495 (TF); 1460 (m); 750 (F); 695 (F).
XXI d	3250 (f) (ν_{NH}); 3060 (f); 3030 (f); 2930 (F); 2850 (m); 2800 (m); 2760 (m); 1585 (F); 1490 (F); 1450 (f); 745 (F); 690 (F).

Spectres de RMN (base en solution dans CCl_4) (ppm) (fig. 8)

Le couplage $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ se manifeste au niveau du signal du proton du groupement NH, le plus souvent par un signal élargi ou parfois par un triplet très aplati et dans ce dernier cas le signal des protons du groupement méthylène (i) voisin apparaît comme un quadruplet ($-\text{NH}-\overset{i}{\text{CH}_2}-\overset{j}{\text{CH}_2}-$). Après agitation de l'échantillon avec de l'eau lourde, la deutériation de l'azote donnant : $-\text{ND}-\overset{i}{\text{CH}_2}-\overset{j}{\text{CH}_2}-\text{N}'$, le signal $-\text{NH}-$ disparaît et les protons du méthylène i, n'étant plus couplés qu'avec ceux de CH_2 (j), résonnent sous forme d'un triplet.

Fig. 7
Spectre IR du composé XXI a

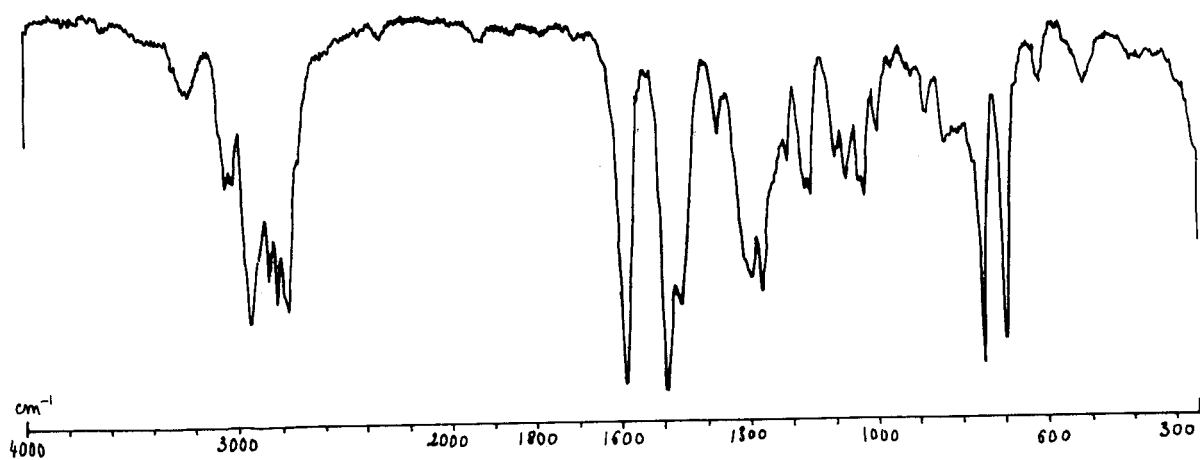


Fig. 8
Spectre RMN du composé XXI b

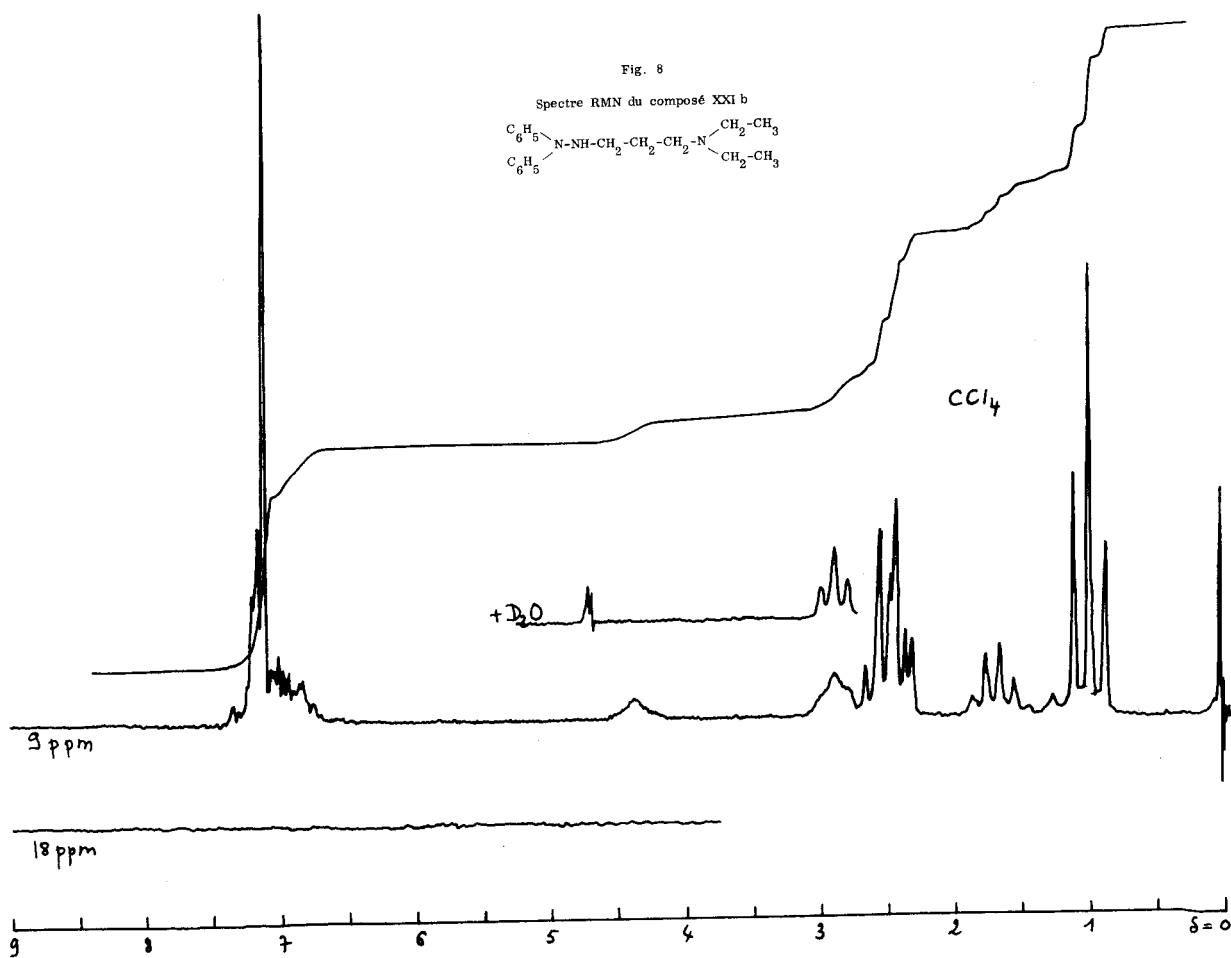
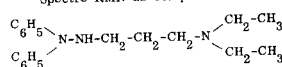
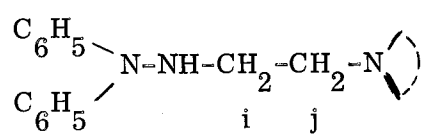
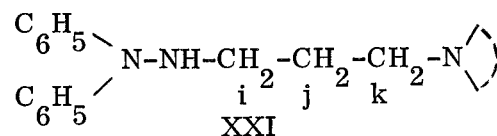


TABLEAU 10



XX

Composé	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{N-} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	-NH-	$ \begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-} \\ \text{i} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-} \\ \text{j} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{-N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \phantom{\text{N}} \end{array} $
XX a	6,85 - 7,45	4,25 très aplatis	2,9 triplet déformé, mieux résolu par addition de D ₂ O	2,45 triplet déformé	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} $ 2,16 singulet
XX c	6,85 - 7,5	4,2 aplatis	2,4 à 3 (massif) (8 protons) : $ \begin{array}{c} \diagdown \quad \diagup \\ \text{N-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{-} \\ \text{CH}_2\text{-} \end{array} $ et 1,8 (massif) (4 protons) : $ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} $		

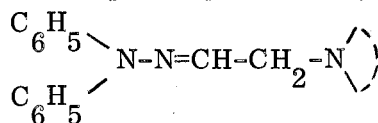


Composé	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \diagdown \\ \text{N-} \\ \text{C}_6\text{H}_5 \diagup \end{array}$	-NH-	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2- \\ i \end{array}$	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2- \\ j \end{array}$	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2- \\ k \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagup \\ -\text{N} \diagdown \end{array}$
XXI a	(6,65) - <u>7,1</u> - (7,25) (signal très intense à 7,1 ppm)	4,4 triplet très aplati J = 6 Hz environ	2,8 quadruplet très aplati J = 6 Hz environ	1,55 quintuplet J = 6,6 Hz	2,25 triplet J = 6,6 Hz	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 2,1 singulet masquant une partie du triplet k
modifications après addition de D ₂ O :		disparition du signal	$\begin{array}{c} 2,8 \\ \text{triplet} \\ J = 6,6 \text{ Hz} \end{array}$			
XXI b	(6,75) - <u>7,1</u> - (7,35) (signal très intense à 7,1 ppm)	$\begin{array}{c} 4,35 \\ \text{signal} \\ \text{très aplati} \end{array}$	2,9 massif	1,65 quintuplet J = 6,3 Hz	2,43 triplet (*) J = 6,3 Hz	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{-CH}_3 \end{array}$ 0,95 : triplet des -CH ₃ 2,46 : quadruplet des CH ₂ (*) J = 6,9 Hz
modifications après addition de D ₂ O :		disparition du signal	triplet J = 6,3 Hz			
(*) Le triplet à 2,43 ppm et le quadruplet à 2,46 ppm sont très bien résolus et peuvent être facilement identifiés par les valeurs de leurs constantes de couplage.						

TABLEAU 11



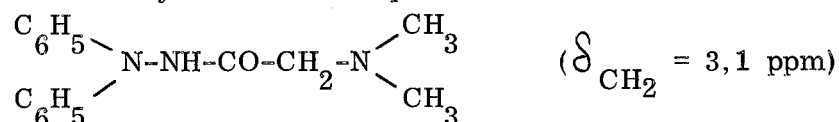
NOTE 1 Après la réduction de certaines des hydrazides IX en hydrazines, le spectre de RMN du produit brut isolé présente à côté des signaux des composés recherchés, les signaux de composés pouvant répondre à la formule d'une hydrazone, telle que



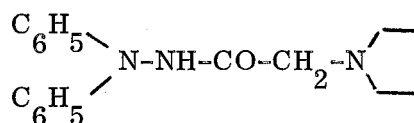
A côté des signaux du dérivé XX a, on trouve en effet :

1 triplet à 6,4 ppm } J = 5,4 Hz pour -N=CH-CH₂-N'
1 doublet à 3 ppm }

1 singulet à 2,1 ppm pour -N $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$; on peut rapprocher la valeur du glissement chimique du méthylène de $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{-N=N=CH-CH}_2\text{-N}$ de celle du méthylène de l'hydrazide correspondante



Dans le cas du dérivé XX c nous retrouvons un triplet à 6,6 ppm (J = 5,4 Hz) et un doublet à 3,35 ppm (J = 5,4 Hz) dont on peut rapprocher la valeur du glissement chimique de celle du singulet le plus abondant à 3,3 ppm de l'hydrazide



NOTE 2 La structure des composés XXI est identique à celle des composés XV obtenus par condensation d'amines chlorées avec la diphenyl hydrazine sodée. Leurs caractéristiques physiques sont identiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

0,01 mole des hydrazides IX ou X en solution dans 10 cm³ de THF (séché sur LiAlH₄ et distillé) est additionnée de 0,38 g (0,010 mol.g.) de LiAlH₄. Le mélange est chauffé au bain d'huile à 80°C sous agitation pendant 48 h. Pendant le chauffage, on ajoute encore quatre fois 0,10 g de LiAlH₄ à intervalles réguliers. Après réaction l'excès de LiAlH₄ est détruit par de l'éther saturé d'eau, puis additionné d'eau. La phase organique est séparée, séchée, puis traitée par une solution étherée de 1,35 g (0,015 mol.g.) d'acide oxalique, ajoutée goutte à goutte sous agitation. Le précipité cristallin est essoré et recristallisé.

C H A P I T R E I I I

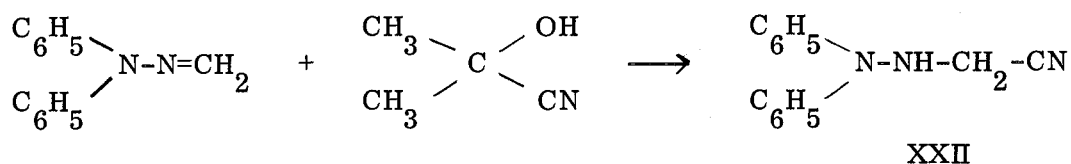
REACTIONS DE LA FONCTION HYDRAZONE

- A - Addition d'acide cyanhydrique
- B - Réaction d'organo halogéno magnésiens
- C - Réaction de Réformatsky appliquée à une hydrazone

A côté de dérivés de la N,N-diphényl N'-méthylidène hydrazine, sont décrits dans ce chapitre quelques dérivés de la N-benzyl N-phényl N'-méthylidène hydrazine. (28)

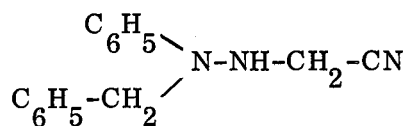
A - ADDITION D'ACIDE CYANHYDRIQUE

La N,N-diphényl N'-méthylidène hydrazine a été traitée par la cyanhydrine de l'acétone en solution méthanolique en présence d'une solution de carbonate de sodium et conduit au nitrile correspondant XXII :



Après 7 heures de chauffage à reflux, le rendement de la réaction est de 60 %.

Dans les mêmes conditions opératoires, la N-benzyl N-phényl N'-méthylidène hydrazine est transformée quantitativement en nitrile XXIII :



XXIII

Lors d'essais d'alcoolyse de ces nitriles en esters en présence d'une solution éthanolique d'acide chlorhydrique sec, nous avons observé la coupure de la fonction hydrazine, même en opérant à la température ordinaire, et avons obtenu respectivement les chlorhydrates de diphényl amine et de benzyl phényl amine.

Les caractères des nitriles XXII et XXIII sont rassemblés ci-dessous :

Composé	Rdt %		Analyse	C %	H %	N %
XXII	60	huile se décomposant à la distillation	$C_{14}H_{13}N_3$ (223, 28)	calc. 75,31 tr. 75,52	5,87 5,91	18,82 18,38
XXIII	100	F=56°C (éther de pétrole) (banc de Köfler)	$C_{15}H_{15}N_3$ (237, 31)	calc. 75,92 tr. 76,06	6,37 6,36	17,71 17,83

Spectres IR (fig. 9) (liquide sur pastille de KBr) (cm^{-1})

XXII 3300 (m) (ν_{NH}); 3050 (m); 3030 (m); 2950 (f); 2920 (f); 2880 (f); 2320 (f); 2240 (m); 2210 (f); 1590 (TF); 1495 (TF); 1455 (m); 750 (TF); 695 (TF).

Bandes caractéristiques du groupement nitrile à 2210, 2240 et 2320 cm^{-1} .

XXIII 3270 (m) (ν_{NH}); 3080 (f); 3050 (f); 3020 (m); 2890 (m); 2340 (f) (large); 2250 (f); 2210 (f); 1595 (F); 1495 (F); 1450 (F); 750 (TF); 690 (TF).

Bandes caractéristiques du groupement nitrile : 2210, 2250 et 2340 cm^{-1} .

Spectres de RMN (*):

XXII (fig. 10) (en solution dans CCl_4)

4,3 ppm	:	-NH-	;	triplet	}	J = 4,5 Hz
3,5 ppm	:	-CH ₂ -	;	doublet		

Par agitation de l'échantillon avec de l'eau lourde, on voit progressivement disparaître les signaux précédents, résultant du couplage des protons du groupement $-NH-CH_2$, tandis qu'apparaît un singulet à 3,5 ppm correspondant à la forme $-ND-CH_2-$.

(*) Les valeurs des glissements chimiques donnés pour les composés XXII et XXIII sont approximatives ($\pm 0,1$ ppm).

XXIII (en solution dans CDCl_3)

4,75 ppm	:	$(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-CH}_2\text{-}$	(singulet)
3,8 ppm	:	-NH-	(signal très élargi)
3,65 ppm	:	$\text{-CH}_2\text{-CN}$	(singulet un peu élargi)

Nous pensons pouvoir attribuer de cette façon les signaux observés dans le spectre du composé XXIII, car dans d'autres dérivés de la benzyl phényl hydrazine le groupement $(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-CH}_2\text{-}$ donne un signal à 4,55 ppm et d'autre part les protons du groupement $\text{-CH}_2\text{-CN}$ résonnent à 3,5 ppm dans le dérivé XXII. De plus, par addition d'eau lourde à l'échantillon, le signal à 4,75 ppm demeure inchangé, tandis que celui à 3,8 ppm disparaît et que celui à 3,65 ppm s'affine.

PARTIE EXPERIMENTALE

Composés XXII et XXIII

L'hydrazon^(*) est mise en solution dans le méthanol et additionnée de 8,5 g (0,10 mol.g.) de cyanhydrine de l'acétone. Après addition de 10 cm³ de solution de carbonate de sodium à 10 %, le mélange est chauffé 7 h à reflux.

Le méthanol est évaporé sous pression réduite ; le résidu est repris par l'eau et extrait à l'éther ; les solutions étherées sont lavées, séchées et évaporées. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur colonne de silice (composé XXII) ou recristallisé dans l'éther de pétrole (composé XXIII).

(*) (0,1 mol.g.)

Fig. 9
Spectre IR du composé XXII

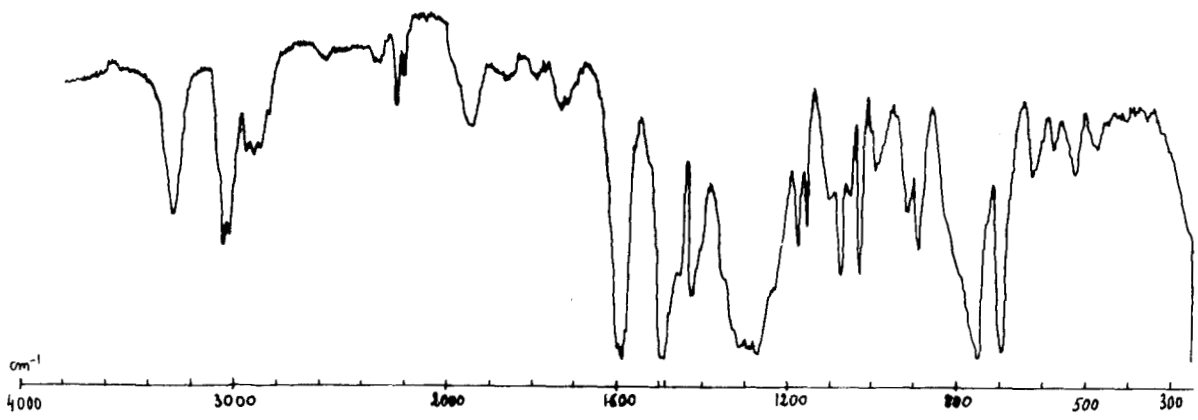
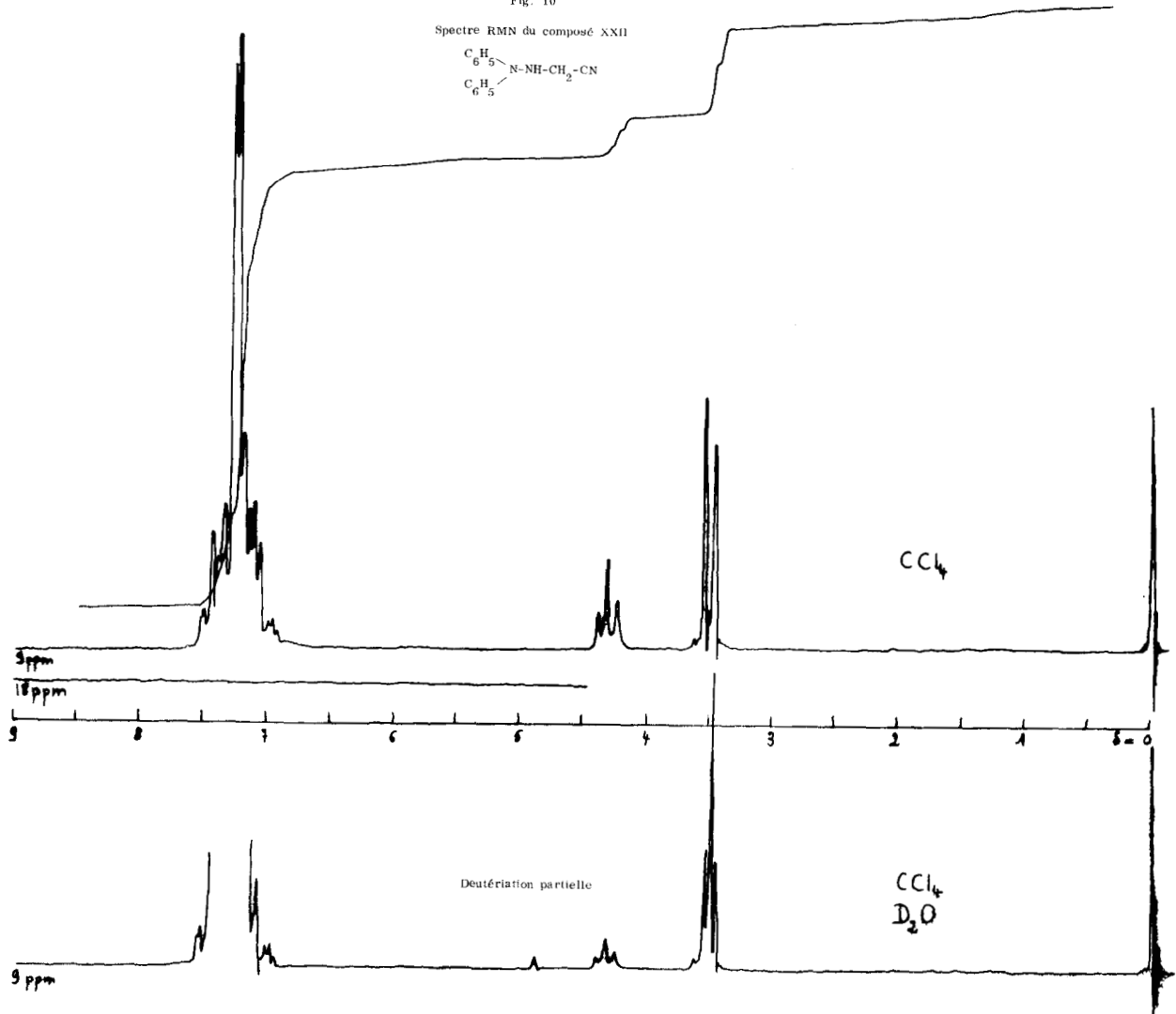
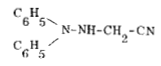


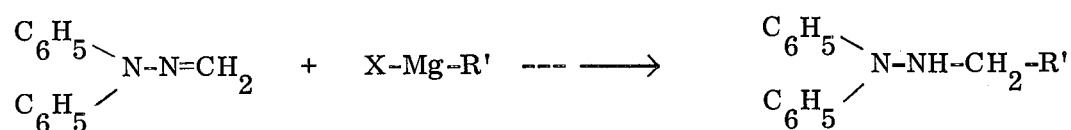
Fig. 10
Spectre RMN du composé XXII



B - REACTIONS D'ORGANO HALOGENO MAGNESIENS SUR DES HYDRAZONES

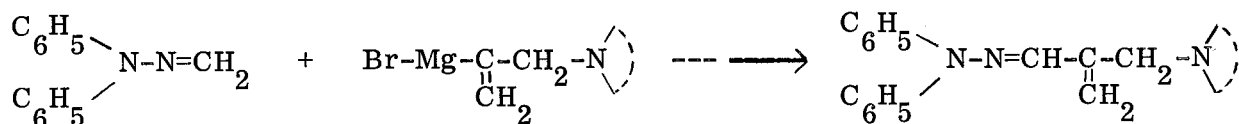
Le plus souvent les magnésiens s'additionnent normalement sur la N,N-diphényl N'-méthylidène hydrazine.

Les réactifs magnésiens dérivés de l'iodure de méthyle, du bromobenzène et de diverses amines γ chlorées ont réagi comme prévu :



Nous avons également obtenu l'addition de dérivés magnésiens d'amines γ chlorées sur la N-benzyl N-phényl N'-méthylidène hydrazine.

Par contre les magnésiens vinyliques aminés décrits par H. Normant (18) ont réagi sur la N,N-diphényl N'-méthylidène hydrazine de façon anormale selon le schéma suivant :

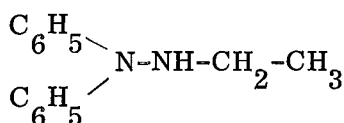


I Additions normales d'organo halogéno magnésiens

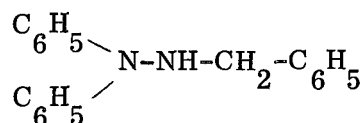
II Réaction de magnésiens vinyliques

I - ADDITIONS NORMALES D'ORGANO HALOGENO MAGNESIENS

Les additions d'iodure de méthyl magnésium et de bromure de phényl magnésium sur la N,N-diphényl N'-méthylidène hydrazine ont été réalisées en milieu éther anhydre et ont conduit respectivement à la N,N-diphényl N'-éthylhydrazine XXV (*) et à la N,N-diphényl N'-benzyl hydrazine XXVI. Ces composés ont été isolés sous forme de chlorhydrate.



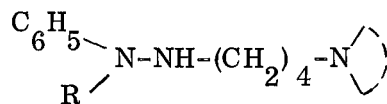
XXV



XXVI

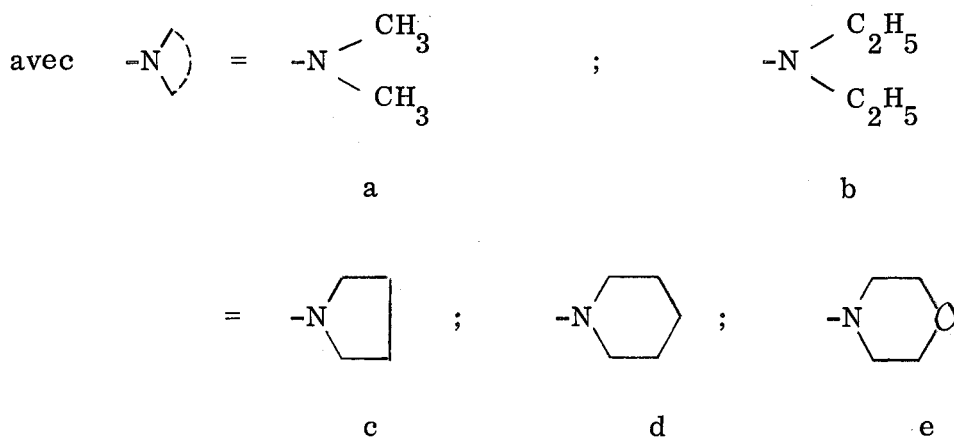
Les magnésiens des amino-1 chloro-3 propanes se sont additionnés en milieu tétrahydrofurannique sur la N,N-diphényl N'-méthylidène hydrazine et sur la N-benzyl N-phényl N'-méthylidène hydrazine. Les hydrazino-4 amino-1 butanes XXVII ont été isolés sous forme de dichlorhydrates et les dérivés XXVIII, dont les chlorhydrates sont plus difficiles à cristalliser, ont quelquefois été purifiés sous forme de mono ou de di-oxalates.

(*) Le composé XXV est identique au composé XIX obtenu par réduction de la N,N-diphényl N'-éthylidène hydrazine. Le composé XXVI n'avait pu être obtenu de façon satisfaisante par réduction de l'hydrazone correspondante.



Composés XXVII : R = $-\text{C}_6\text{H}_5$

Composés XXVIII : R = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$



Les caractères des produits préparés sont rassemblés dans le tableau 12.

Spectre IR de XXVII a : (base liquide en film sur pastille de KBr) (cm^{-1})
 3200 (très f) (ν_{NH}); 3060 (f); 3030 (f); 2930 (F); 2850 (m); 2810 (m);
 2760 (m); 1585 (F); 1490 (F); 1460 (m); 745 (F); 690 (F).

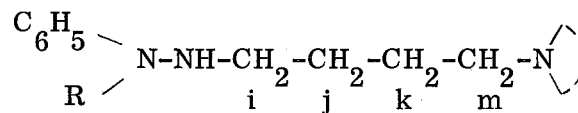
Spectre de RMN (base en solution dans CCl_4) (ppm)

La structure linéaire de la chaîne butyle a été vérifiée sur quelques composés de cette série par spectrographie de RMN (fig. 11) (Tableau 13).

Composés	Rdt %	F°C (sel) (solvant de recristallisation)	Analyse du sel	C %	H %	N %	O %	Cl %
XXV		186 (chte) (alcool absolu)	$C_{14}H_{17}N_2Cl = 248,5$	calc. 67,60 tr. 67,53	6,84 6,87	11,26 11,31		14,29 14,35
XXVI	87	145 (chte) (alcool absolu)	$C_{19}H_{19}N_2Cl = 310,5$	calc. tr.				11,43 11,48
XXVII a	35	143-144 (di-chte) (acétone - alcool absolu)	$C_{18}H_{27}N_3Cl_2 = 356,34$	calc. 60,67 tr. 60,18	7,64 7,96	11,79 11,69		19,90 19,78
XXVII b	56	144-146 (di-chte) (alcool absolu)	$C_{20}H_{31}N_3Cl_2 = 384,39$	calc. 62,49 tr. 62,27	8,13 8,20	10,93 10,89		18,45 18,53
XXVII c	52	191-192 (di-chte) (acétone - alcool absolu)	$C_{20}H_{29}N_3Cl_2 = 382,38$	calc. 62,82 tr. 62,57	7,65 7,85	10,99 10,83		18,54 18,87
XXVII d	75	174-175 (di-chte) (alcool absolu)	$C_{21}H_{31}N_3Cl_2 = 396,41$	calc. 63,63 tr. 64,24	7,88 7,77	10,60 10,74		17,89 17,73
XXVII e	68	190-191 (di-chte) (alcool absolu)	$C_{20}H_{29}N_3OCl_2 = 398,38$	calc. 60,30 tr. 60,20	7,34 7,43	10,55 10,46	4,02 4,48	17,80 17,65
XXVIII a	51	196 (di-chte) (alcool absolu)	$C_{19}H_{29}N_3Cl_2 = 370,37$	calc. 61,62 tr. 60,61	7,89 7,86	11,35 12,00		19,15 19,37
XXVIII b		Eb _{0,1} (base) = 175-180	$C_{21}H_{31}N_3 = 325,50$	calc. 77,49 tr. 77,31	9,60 9,46	12,91 13,08		
	60	158 (dioxalate) (alcool absolu) (banc de Köfler)	$C_{25}H_{35}N_3O_8 = 505,57$	calc. 59,39 tr. 59,20	6,98 7,12	8,31 8,35	25,32 25,16	
XXVIII c	93	127 (oxalate) (alcool absolu) (banc de Köfler)	$C_{23}H_{31}N_3O_4 = 413,52$	calc. 66,80 tr. 65,53	7,56 7,59	10,16 9,67	15,47 16,24	
XXVIII d	68	183-184 (di-chte) (acétone - alcool absolu)	$C_{22}H_{33}N_3Cl_2 = 410,43$	calc. 64,38 tr. 64,13	8,10 7,97	10,24 10,43		17,27 17,06
XXVIII e	30	191 (di-chte) (alcool absolu)	$C_{21}H_{31}N_3OCl_2 = 412,40$	calc. 61,16 tr. 60,03	7,58 7,54	10,19 10,16	3,88 4,10	17,19 16,97

TABLEAU 12





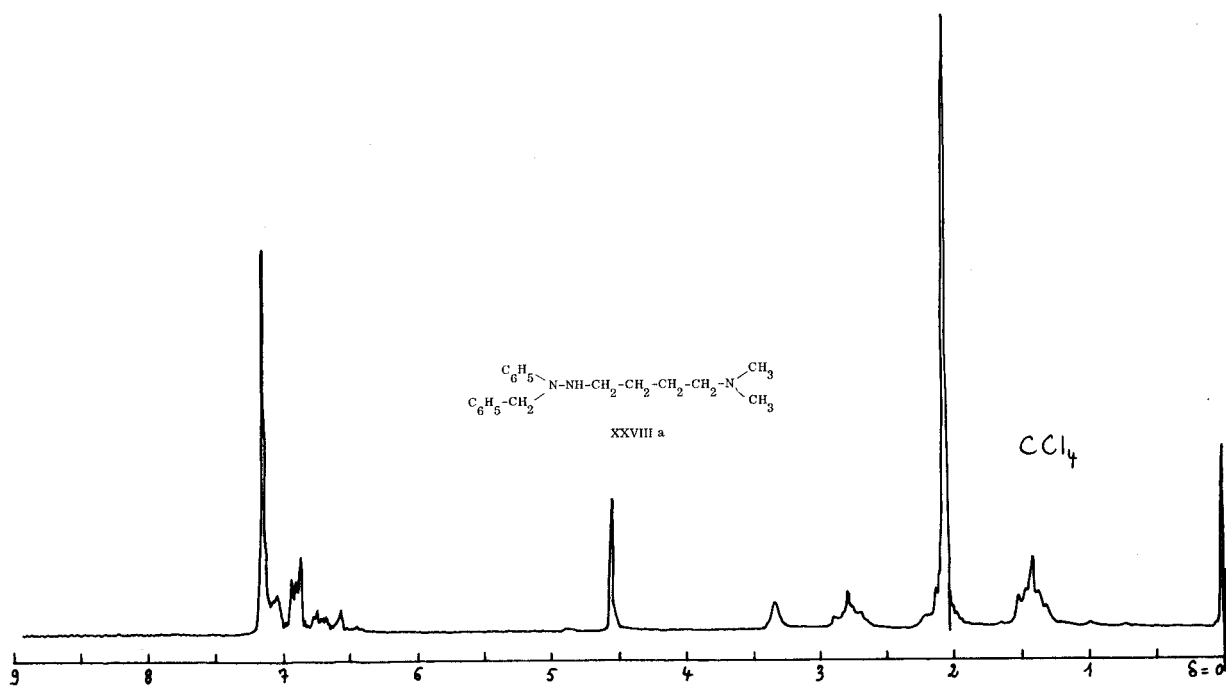
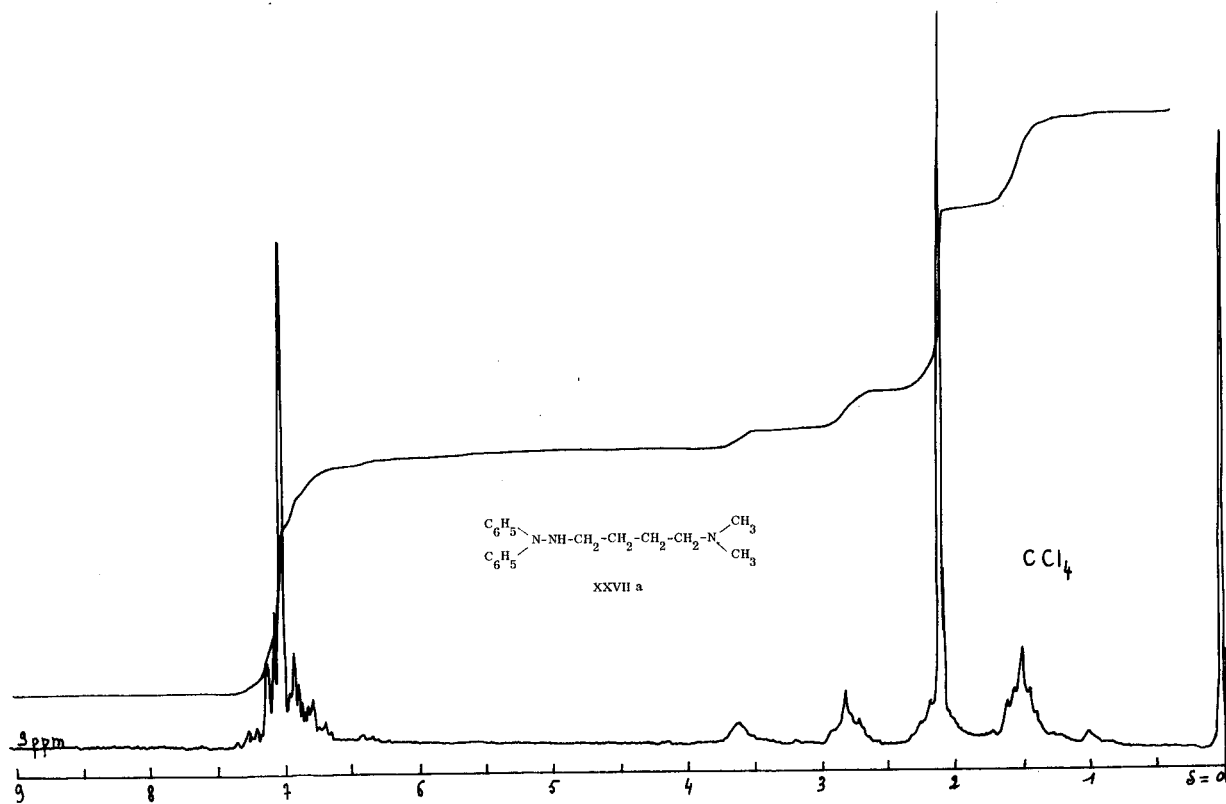
Composé	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{N-} \\ \diagup \\ \text{R} \end{array}$	-NH-	$-\text{CH}_2-$ (*) i	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ j k	$-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$ (*) m
XXVII a	R = C_6H_5- 6,65 à 7,3	3,55 aplati	2,8 massif irrégulier à 3 sommets : 2 protons	1,5 massif irrégulier à 5 sommets : 4 protons	2,1 singulet des protons des 2 méthyles, masquant les signaux des protons m : 8 protons
XXVII e	R = C_6H_5- 6,7 à 7,3	3,7 environ masqué en partie par les protons de la morpholine	2,8 (massif de 2 protons)	1,5 massif irrégulier à 5 sommets : 4 protons	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH}_2-\text{N} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$ 2,1 à 2,4 : 6 protons voi- sins de l'azote 3,5 : 4 protons voi- sins de l'oxygène
XXVIII a	R = $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$ 6,6 à 7,15 et 4,55 (singulet du CH_2)	3,35 singulet élargi	2,8 massif à 3 som- mets principaux : 2 protons	1,4 massif irrégulier à 5 sommets : 4 protons	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{CH}_2-\text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 2,1 Singulet des protons des 2 méthyles masquant les signaux des protons m : 8 protons

TABLEAU 13

(*) Nous avons attribué les signaux à 2,8 ppm et à 2,1 ppm aux protons des groupements méthyléniques i et m respectivement, par analogie avec les valeurs des glissements chimiques trouvés pour les composés XX et XXI.

Fig. 11

Spectres RMN des composés XXVII a et XXVIII a



PARTIE EXPERIMENTALE

N, N-diphényl N'-éthyl hydrazine - XXV

On prépare 0,12 mol.g. d'iodure de méthyl magnésium dans l'éther anhydre, puis on ajoute 19,6 g (0,1 mol.g.) de N, N-diphényl N'-méthylidène hydrazine. Le mélange est porté 45 mn à ébullition, puis hydrolysé par une solution ammoniacale saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther ; les solutions étherées sont séchées et traitées par un courant d'acide chlorhydrique sec. Le précipité est essoré et recristallisé dans l'alcool absolu. F = 186°C (chte) (*).

N, N-diphényl N'-benzyl hydrazine - XXVI

On prépare 0,12 mol.g. de bromure de phényl magnésium dans l'éther anhydre, puis on ajoute 19,6 g (0,1 mol.g.) de N, N-diphényl N'-méthylidène hydrazine. Le mélange est porté 45 mn à ébullition et laissé ensuite une nuit en contact. Après hydrolyse du réactif par une solution ammoniacale saturée de chlorure d'ammonium et extraction par le benzène, le composé XXVI est précipité de sa solution benzénique par un courant d'acide chlorhydrique sec. Le chlorhydrate est recristallisé dans l'alcool absolu. F=145°C. Rdt = 87 %.

Amino-1 (N, N-diphényl hydrazino)-4 butanes - XXVIIa) Préparation des réactifs de Grignard

La réaction est effectuée sous agitation douce. On recouvre de THF 1,8 g (0,075 mol.g.) de magnésium et amorce l'attaque du magnésium par quelques gouttes de bromure d'éthyle ; lorsque le bromure d'éthyle est consommé, on ajoute peu à peu 0,075 mol.g. d'amino-1 chloro-3 propane en solution dans le THF anhydre, de façon à entretenir une douce ébullition. L'agitation est maintenue jusqu'à la consommation quasi totale du magnésium ; si cela est nécessaire la réaction est terminée par un léger chauffage.

b) Action des réactifs de Grignard sur la N, N-diphényl N'-méthylidène hydrazine

Au mélange réactionnel précédent, on ajoute 9,8 g (0,05 mol.g.) de N, N-diphényl N'-méthylidène hydrazine en solution dans le THF. On chauffe

(*) Tous les composés isolés sous forme de chlorhydrate sont hygroscopiques.

à ébullition 2 à 3 heures. Après refroidissement, le complexe est hydrolysé par un mélange glacé d'ammoniaque et de solution saturée de chlorure d'ammonium. Le mélange est extrait par l'éther, les solutions étherées sont séchées et versées goutte à goutte dans de l'alcool absolu préalablement saturé par barbotage d'acide chlorhydrique sec. Le dichlorhydrate (+) précipite sous forme d'une gomme que l'on triture dans l'acétate d'éthyle, puis dans l'acétone bouillante. La poudre obtenue est recristallisée selon les cas, soit dans l'alcool absolu, soit à partir d'une solution obtenue par ébullition du produit dans l'acétone et addition d'alcool absolu jusqu'à dissolution.

Composé	Temps de réaction	Solvant de recristallisation
XXVII a	2 h	acétone - alcool absolu
XXVII b	2 h	alcool absolu
XXVII c	3 h	acétone - alcool absolu
XXVII d	2 h	alcool absolu
XXVII e	1 h	alcool absolu

Amino-1 (N-benzyl N-phényl hydrazino)-4 butanes

La préparation de ces composés est identique à celle des dérivés de la diphényl hydrazine :

Composé XXVIII a :

Temps de réaction : 1 h

Purification : Le chlorhydrate est traité par l'acétone, puis recristallisé dans l'alcool absolu.
F = 196°C.

Composé XXVIII b :

Temps de réaction : 1 h

Purification : Le chlorhydrate n'ayant pu être obtenu cristallisé, nous avons purifié la base par distillation (Eb_{0,1} = 175-180°C), puis son dioxalate par recristallisation : la base en solution dans l'éther anhydre est versée goutte à goutte

(+) On évite de faire barboter l'acide chlorhydrique dans la solution étherée de la base, car dans certains cas il précipite ainsi le monochlorhydrate en mélange avec un peu de dichlorhydrate.

sous agitation dans une solution étherée de deux équivalents d'acide oxalique ; le dioxalate précipite (*) ; il est recristallisé dans l'alcool absolu. F = 158°C (Banc de Köfler).

Composé XXVIII c :

Temps de réaction : 2 h

Purification : Le chlorhydrate n'a pu être obtenu cristallisé et la base se décompose à la distillation. Le produit est isolé sous forme de mono oxalate qui est recristallisé dans l'alcool absolu. F = 127°C (Banc de Köfler).

Composé XXVIII d :

Temps de réaction : 1 h

Purification : Le chlorhydrate est recristallisé dans l'acétone et l'alcool absolu. F = 183-184°C.

Composé XXVIII e :

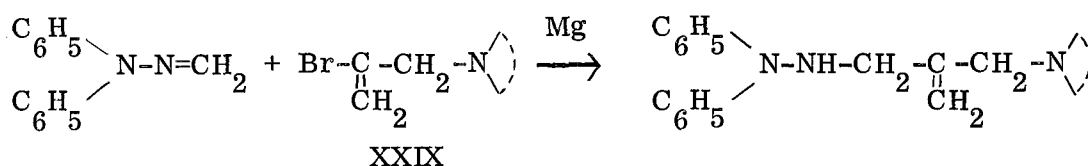
Temps de réaction : 1 h

Purification : Le chlorhydrate se sépare sous forme d'une huile qui est triturée avec de l'acétate d'éthyle et de l'acétone ; la poudre obtenue est recristallisée dans un mélange acétone - alcool absolu, puis dans l'alcool absolu. F = 191°C.

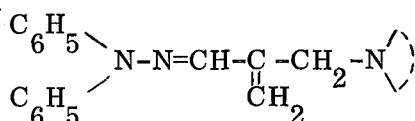
(*) C'est-à-dire deux molécules d'acide oxalique pour une molécule de dérivé hydrazinique.

II - REACTION DE MAGNESIENS VINyliQUES SUR LA N,N-DIPHENYL N'-METHYLIDENE HYDRAZINE

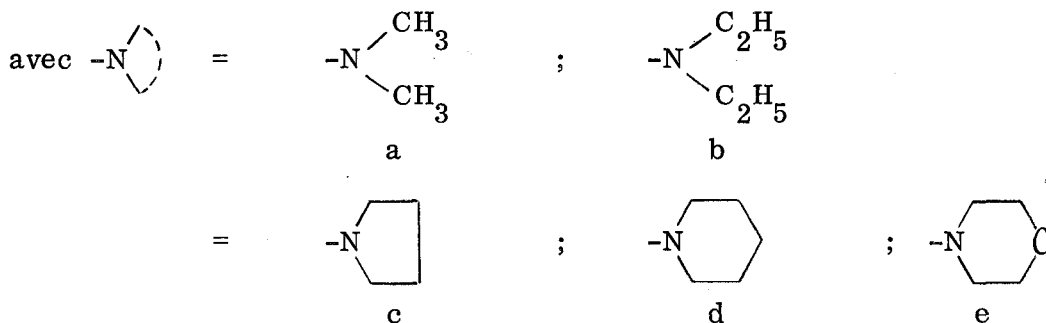
Nous avons fait réagir sur la N,N-diphényl N'-méthylidène hydrazine les organomagnésiens dérivés de bromo-2 amino-3 propènes XXIX, dont nous attendions la réaction suivante :



Nous n'avons pas obtenu les produits d'une telle réaction, mais des hydrazones de formule générale XXX :



XXX



Les bromo-2 amino-3 propènes XXIX ont été préparés à partir du dibromo-2,3 propène et des amines correspondantes selon le procédé décrit pour le bromo-2 diéthylamino-3 propène (18). Les caractéristiques des composés XXIX sont rassemblées dans le tableau suivant :

Composé	Rdt %	Eb ₁₅ °C (base)	F°C (chte) (alcool absolu)
XXIX a	80	40	146
XXIX b	88	62	105-107
XXIX c	69	76 - 78	172
XXIX d	74	90	169-170
XXIX e	63	96	160-161

Les dérivés magnésiens des composés XXIX ont été préparés dans le THF, puis condensés dans ce même solvant avec un demi-équivalent de N,N-diphényl N'-méthylidène hydrazine. Les hydrazones XXX ont été obtenues : N,N-diphényl N'-(diméthyl amino-3 méthylidène-2) propylidène hydrazine et ses homologues diéthyl amino-3, pyrrolidino-3, pipéridino-3 et morpholino-3. Les rendements n'excèdent pas 30 % et l'on retrouve une quantité importante de N,N-diphényl N'-méthylidène hydrazine et d'allylamine disubstituée provenant de l'hydrolyse du magnésien n'ayant pas réagi.

Les hydrazones ont pu être purifiées par recristallisation de leur oxalate dans un mélange alcool absolu-acétone ou alcool absolu-dioxanne, après avoir été triturées dans l'éther anhydre. Mais il est plus aisé d'éliminer l'allylamine par évaporation sous pression réduite et à température relativement basse, puis de chromatographier l'huile résiduelle sur colonne d'alumine en utilisant le benzène anhydre pour le dépôt et l'élution ; l'huile jaune obtenue est transformée en oxalate, lequel est recristallisé facilement dans l'alcool absolu. La distillation de la base sous pression réduite est à éviter, car les produits subissent à chaud une dégradation non négligeable en substances que l'on retrouve dans le distillat.

Les caractéristiques des composés XXX sont rassemblées dans le Tableau 14.

TABLEAU 14

Composé	Rdt %	F°C (oxalate) (alcool absolu)	Analyse (oxalate)	C %	H %	N %	O %
XXX a	20	164-165	$C_{20}H_{23}N_3O_4$ (369,42)	calc. 65,025 tr. 64,76	6,275 6,48	11,375 11,32	
XXX b	25	150-151	$C_{22}H_{27}N_3O_4$ (397,48)	calc. 66,48 tr. 66,46	6,85 7,04	10,57 10,34	16,10 16,41
XXX c	25	143	$C_{22}H_{25}N_3O_4$ (395,46)	calc. 66,82 tr. 66,34	6,37 6,86	10,63 10,44	
XXX d	30	160-161	$C_{23}H_{27}N_3O_4$ (409,49)	calc. 67,46 tr. 66,85	6,65 7,09	10,26 10,11	15,63 15,73
XXX e	30	165-167	$C_{22}H_{25}N_3O_5$ (411,46)	calc. 64,22 tr. 64,14	6,12 6,23	10,21 9,82	19,44 19,17

Détermination de structure

L'étude de la structure des composés XXX a été réalisée par spectroscopie IR et RMN et complétée par l'analyse du spectre Raman de la N,N-diphényl N'-(diméthylamino-3 méthylidène-2) propylidène hydrazine XXX a.

En infra-rouge (Tableau 15) (fig. 12), le groupement -NH- normalement attendu après une addition de magnésien sur une hydrazone, n'apparaît pas ; toutefois la mise en évidence des fractions benzéniques et $-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$, provenant respectivement de la N,N-diphényl N'-méthylidène hydrazine et de l'amine bromée, prouve la condensation des réactifs.

Ces faits sont confirmés par les spectres de RMN (Tableau 16) (fig.13) qui sont compatibles avec la structure XXX :

- 10 protons aromatiques
- absence de proton -NH- (recherché par l'eau lourde)
- un singulet à 6,75 ppm - 6,8 ppm pouvant être le signal d'un proton -N=CH-C= ; il est plus déblindé que le signal du groupement -N=CH-C= de la N,N-diphényl N'-éthylidène hydrazine dont le glissement chimique est de 6,35 ppm
- un groupement d'allylamine substituée en 2 (*).

L'existence du groupement -N=CH- suggérée par le singulet à 6,75 ppm a été vérifiée par spectroscopie Raman (**): le spectre Raman du composé XXXa présente une bande à 1620 cm^{-1} , caractéristique de ce groupement ; on retrouve en effet dans le spectre de la N,N-diphényl N'-éthylidène hydrazine une bande -N=C $\begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$ à 1623 cm^{-1} .

TABLEAU 15

IR (base huileuse en film sur pastille de KBr) (cm^{-1})	
XXX a	3060 (m); 3030 (m); 2970 (f); 2940 (m); 2850 (f); 2810 (m); 2760 (m); 1590 (F); 1495 (F); 1455 (m); 750 (F); 700 (F).
XXX b	3060 (m); 3030 (m); 2960 (F); 2920 (m); 2870 (m); 2800 (m); 1590 (F); 1490 (F); 1450 (m); 745 (F); 695 (F).
XXX c	3060 (f); 3030 (f); 2960 (m); 2900 (f); 2870 (f); 2780 (m); 1590 (F); 1495 (F); 1450 (f); 750 (F); 700 (F).
XXX d	3060 (f); 3040 (f); 2930 (F); 2850 (m); 2780 (m); 1590 (F); 1495 (F); 1450 (m); 750 (F); 700 (F).

(*) Spectre RMN de la diméthylallylamine : $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$
 $\delta_a = 5,2 \text{ et } 5 \text{ ppm}$; $\delta_b = 5,7 \text{ ppm}$; $\delta_c = 2,9 \text{ ppm}$; $\delta_d = 2,2 \text{ ppm}$.

(**) Les spectres Raman ont été enregistrés et analysés par Monsieur Vergoten dans le service de Monsieur le Professeur Delhaye. Nous leur adressons nos remerciements.

Fig. 12

Spectre IR du composé XXX a

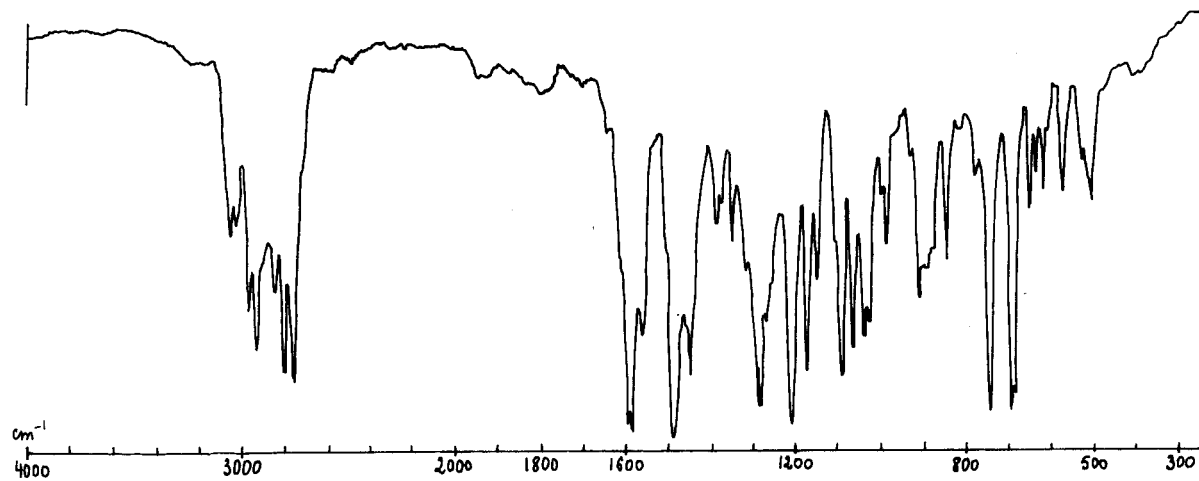


Fig. 13

Spectre RMN du composé XXX a

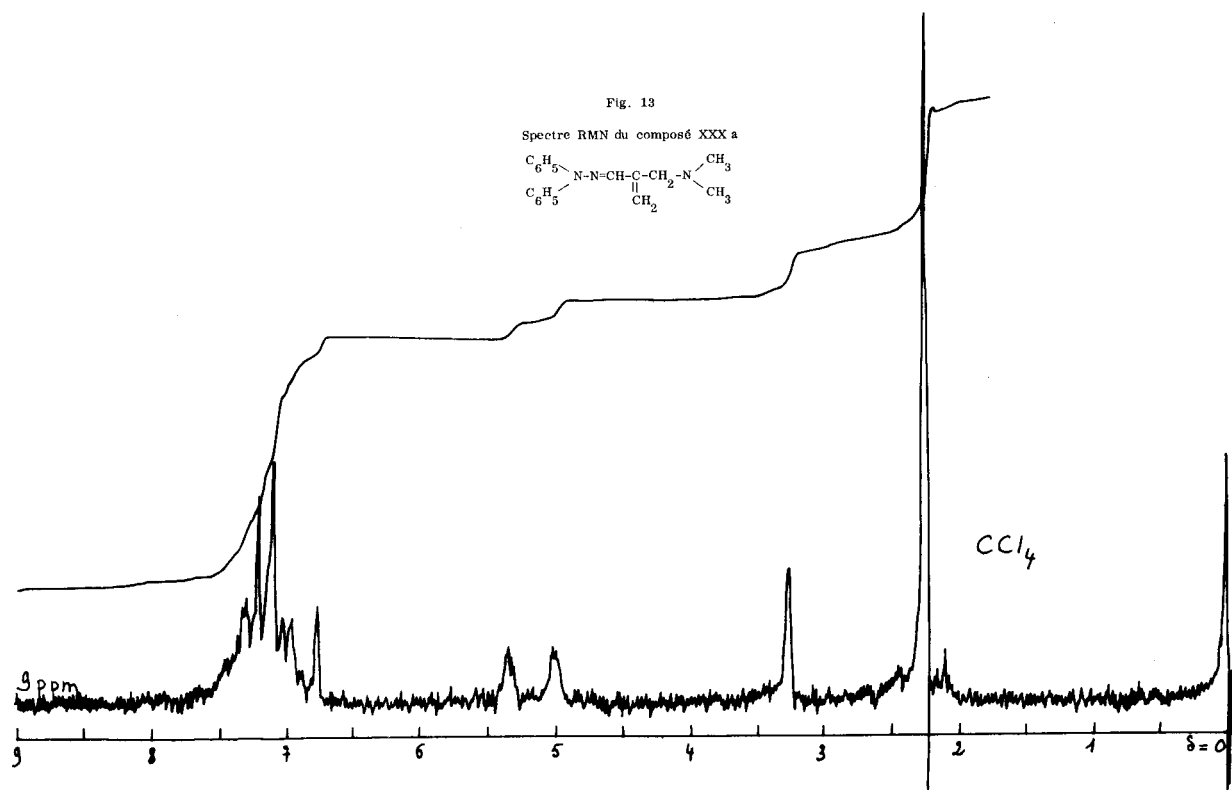
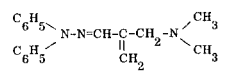
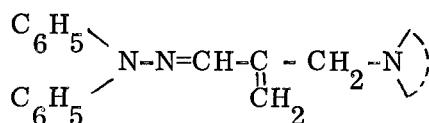
BUS
LILLE

TABLEAU 16



Spectres de RMN (solution de la base dans CCl_4) (δ en ppm)					
Composé	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}-$ massif	$-\text{N}=\text{CH}-$ singulet	$-\text{C}-$ \parallel CH_2	$-\text{CH}_2-$ singulet	$-\text{N}$
XXX a	7,4 - 6,9	6,75	5 et 5,35	3,25	2,25 singulet
XXX b	7,45 - 6,95	6,8	5 et 5,5	3,4	2,55 quadruplet 1,05 triplet
XXX c	7,45 - 6,9	6,8	5 et 5,35	3,45	2 multiplets : 2,5 : 4 protons 1,75 : 4 protons
XXX d	7,4 - 6,9	6,8	5 et 5,4	3,3	2 multiplets : 2,4 : 4 protons 1,5 : 6 protons
XXX e	7,4 - 6,9	6,75	5 et 5,3	3,3	2 multiplets : 3,6 : 4 protons 2,45 : 4 protons

PARTIE EXPERIMENTALE

Amino-3 bromo-2 propènes

Le dibromo-2,3 propène est versé goutte à goutte à 0°C et sous réfrigérant dans deux équivalents d'amine. Le mélange est laissé une heure à la température ordinaire. On additionne d'acide chlorhydrique dilué, à 0°C , lave à l'éther, puis tout en maintenant la température à 0°C , on alcalinise par la potasse et extrait à l'éther ; les solutions étherées sont lavées, séchées et distillées.

Les bases n'étant pas stables, les amines bromées sont conservées sous forme de chlorhydrates. Ceux-ci sont obtenus en précipitant les bases en solution dans l'éther anhydre, par l'acide chlorhydrique gazeux. Ils sont recristallisés dans l'alcool absolu.

Avant leur emploi, les chlorhydrates sont transformés en base par ac-

tion d'un minimum de solution ammoniacale (les bases sont très solubles dans l'eau); on extrait à l'éther et distille.

Préparation des réactifs de Grignard et condensation avec l'hydrazone

On recouvre 0,6 g (0,025 mol.g.) de magnésium de 5 cm³ de THF et amorce la réaction par 2 à 3 gouttes de bromure d'éthyle ; on ajoute alors goutte à goutte 0,025 mol.g. d'amino-3 bromo-2 propène, fraîchement distillé, en solution dans 25 cm³ de THF. On termine la réaction par chauffage à reflux jusqu'à consommation quasi totale du magnésium (1/2 à 1 h.).

2,45 g (0,0125 mol.g.) de N,N-diphényl N'-méthylidène hydrazine en solution dans 20 cm³ de THF sont ajoutés au magnésien et le mélange est chauffé 2 h. à reflux, puis laissé 2 h. à la température ambiante.

On hydrolyse en versant le mélange dans une solution saturée de chlorure d'ammonium tout en refroidissant dans la glace. On extrait à l'éther en milieu ammoniacal. Les solutions sont lavées et séchées.

Purification - Procédé A

La solution étherée de la base est versée goutte à goutte sous agitation dans une solution étherée de 2,25 g (0,025 mol.g.) d'acide oxalique. L'oxalate précipite à l'état de cristaux ou de gomme selon les composés ; il est séparé et trituré avec de l'éther frais jusqu'à l'obtention d'un produit pulvérulent, qui est recristallisé dans un mélange dioxanne-alcool absolu ou acétone-alcool absolu, puis dans l'alcool absolu.

Procédé B

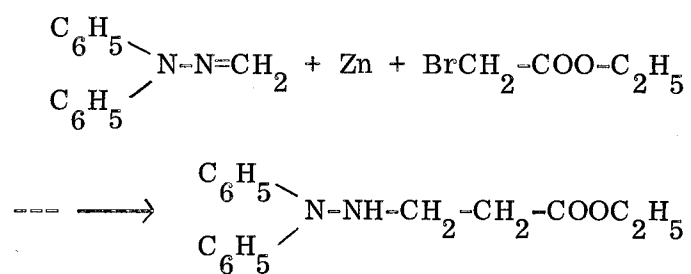
La solution étherée de la base est évaporée sous pression réduite au bain-marie tiède assez longtemps pour éliminer l'allylamine substituée. L'huile résiduelle est chromatographiée sur colonne d'alumine neutre : le dépôt et l'élu-tion sont effectués avec du benzène anhydre. L'éluat benzénique est évaporé sous pression réduite à la température ambiante ; on obtient la base sous forme d'une huile jaune ; on la dissout dans l'éther et la verse goutte à goutte dans une solu-tion étherée de 2,25 g (0,025 mol.g.) d'acide oxalique. L'oxalate précipite ; il est recristallisé dans l'alcool absolu.

Procédés utilisés :

Composé XXX a	:	procédé B
- XXX b	:	procédé B
- XXX c	:	procédés A ou B
- XXX d	:	procédés A ou B
- XXX e	:	procédés A ou B

C - REACTION DE REFORMATSKY SUR DES HYDRAZONES

Nous avons appliqué la réaction de Réformatsky à des hydrazones dérivées de la N,N-diphényl hydrazine. Seuls, la N,N-diphényl N'-méthylidène hydrazine d'une part, et le bromacétate d'éthyle d'autre part, ont réagi de façon satisfaisante et fourni l'ester XXXI selon la réaction :



XXXI

Nous avons tout d'abord effectué la condensation dans le THF en un seul temps, c'est-à-dire en formant le zincique en présence de l'hydrazone. Le taux de transformation est excellent, mais les produits secondaires formés rendent difficile une distillation directe du mélange réactionnel après hydrolyse et une chromatographie préalable s'avère nécessaire.

La purification par chromatographie a été effectuée sur colonne de gel de silice ; l'éluant est le benzène :

La première fraction élue est un mélange, qui peut être séparé ultérieurement en ses constituants par chromatographie sur gel de silice, en éluant cette fois par le cyclohexane ; on isole ainsi la méthylidène diphenyl hydrazine n'ayant pas réagi (5 %), de la diphenylamine (5 à 10 %) (*), produit de dégradation fréquent de la N,N-diphenyl hydrazine et enfin une substance cristalline jaune XXXII (5 à 10 %).

Nous avons tenté d'élucider la structure du composé XXXII et discutons les résultats en fin de ce chapitre.

La deuxième fraction de chromatographie est formée de (N,N-diphenyl hydrazino)-3 propionate d'éthyle (Rdt 60 %). C'est une huile jaune, visqueuse. Sa structure a été vérifiée par spectrographie IR et RMN (fig. 14 et 15) :

IR : $\nu_{\text{C=O}}$ 1725 cm^{-1} ; ν_{NH} 3300 cm^{-1}

RMN : (en solution dans CCl_4)

$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}-$:	6,75 - 7,3 ppm (massif)	
$-\text{NH}-$:	4,25 ppm (éliminé par D_2O)	
$\{\text{NH}\}\text{CH}_2-$:	2,95 ppm (triplet)	} J = 6 Hz
$-\text{CH}_2-\text{CO}-$:	2,35 ppm (triplet)	
$-\text{O}-\text{CH}_2-$:	3,95 ppm (quadruplet)	} J = 7,2 Hz
$-\text{CH}_3$:	1,1 ppm (triplet)	

(*) F = 54-55°C ; IR : ν_{NH} = 3380, 3400 cm^{-1}

RMN : 7 ppm (massif de 10 protons aromatiques),
5,5 ppm (NH).

Fig. 14
Spectre IR du composé XXXI

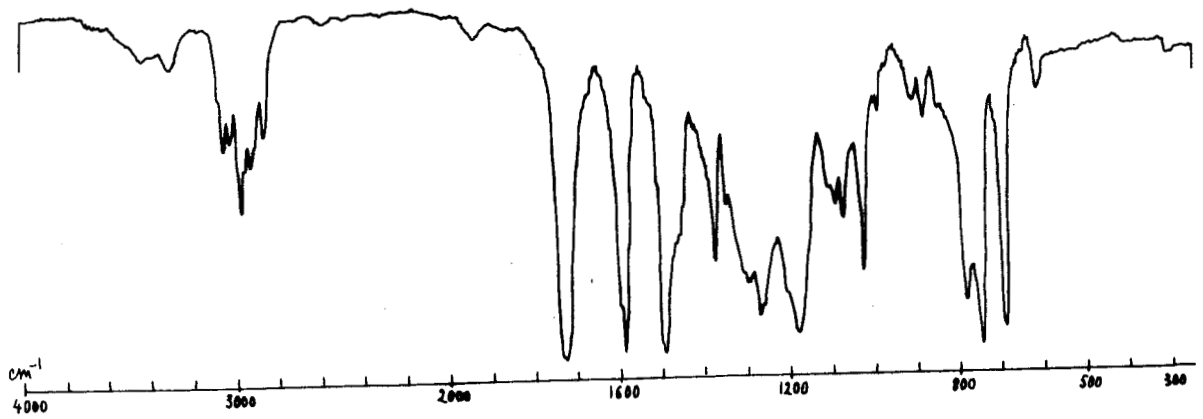
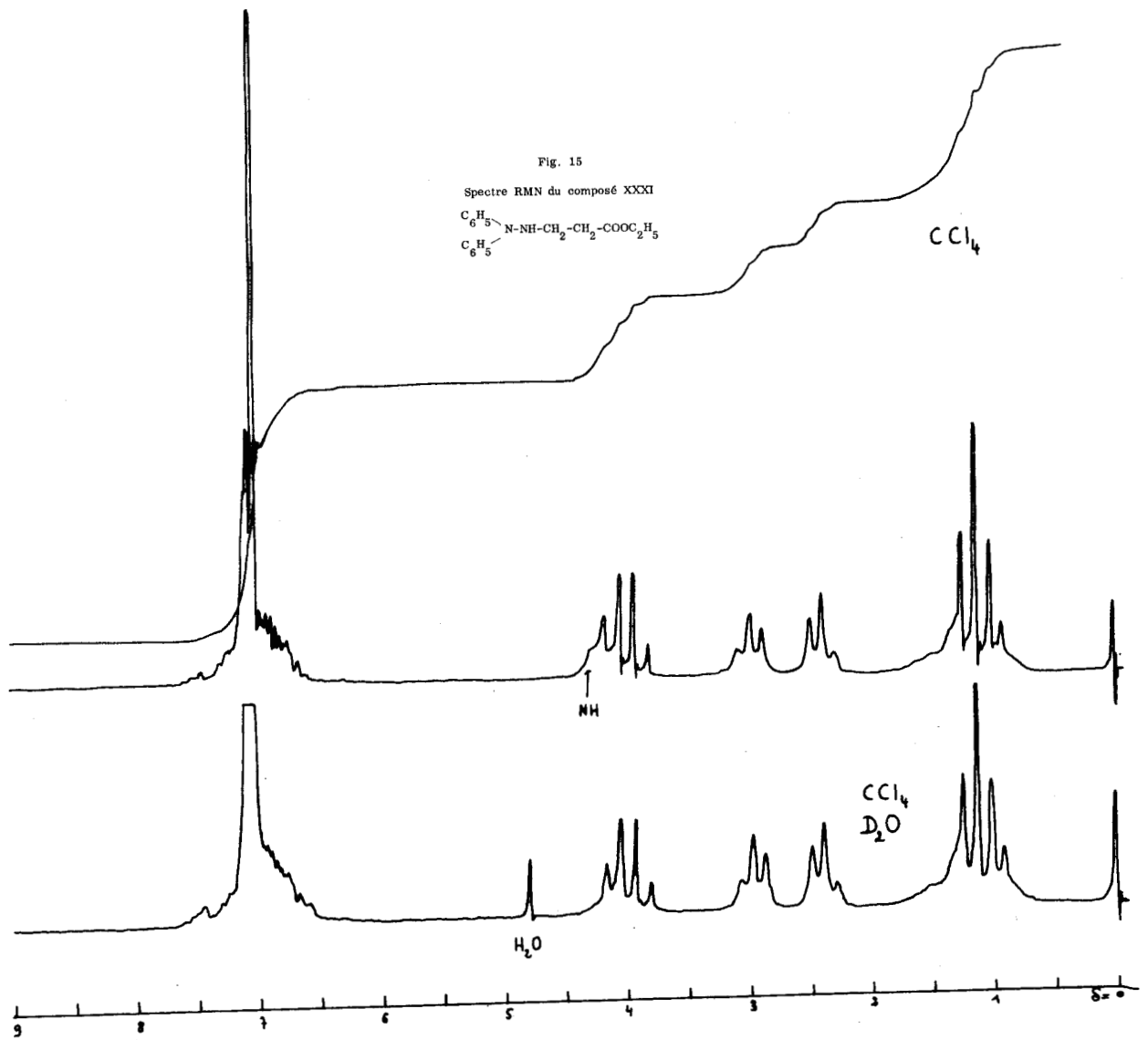
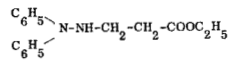


Fig. 15

Spectre RMN du composé XXXI



L'analyse centésimale et le poids moléculaire confirment cette structure ; le poids moléculaire a été mesuré avec un osmomètre à tension de vapeur en solution toluénique à 42°C avec une précision de 1,3 %.

Analyse centésimale	C %	H %	N %	O %
$C_{17}H_{20}N_2O_2 = 284,36$	calc. 71,81	7,09	9,85	11,25
	tr. 71,89	7,16	9,79	11,51

Cet ester est beaucoup plus stable que la N,N-diphényl hydrazine ou que la méthylidène N,N-diphényl hydrazine, néanmoins il faut le conserver à l'obscurité et sous azote, car il se dégrade progressivement à l'air et à la lumière UV.

La troisième fraction de chromatographie est constituée de 2 à 5 % de N,N-diphényl N'-acétyl hydrazine. F = 195°C (benzène) (*)

IR : $\nu_{C=O}$ 1675 cm^{-1} ; ν_{NH} 3270 cm^{-1} ;

RMN : 7,1 ppm (massif de 10 protons aromatiques)
2,15 ppm (CH₃) (configuration E)
2,1 ppm (CH₃). (configuration Z)

Deux autres substances cristallines sont isolées en queue d'élution avec des taux inférieurs à 1 %.

Nous n'avons pas isolé le produit de cyclisation du (N,N-diphényl hydrazino)-3 propionate d'éthyle en β lactame, tout au moins parmi les produits obtenus avec des rendements supérieurs à 1 %. Ceci n'est pas surprenant, car ce β hydrazino ester ne comporte pas de substituant sur la chaîne carbonée

(*) Il est à remarquer que nous avons pu obtenir la N,N-diphényl N'-acétyl hydrazine avec un bon rendement en traitant la N,N-diphényl hydrazine par le zinc et le bromacétate d'éthyle dans des conditions identiques à celles de l'addition sur l'hydrazone ; par contre en l'absence de zinc, le bromacétate d'éthyle n'attaque pratiquement pas la diphényl hydrazine. D'autre part, par action de l'anhydride acétique sur la diphényl hydrazine, nous avons préparé, pour comparaison, un échantillon authentique de N,N-diphényl N'-acétyl hydrazine ; ce dérivé a été séparé de la N,N-diphényl N'-diacétyl hydrazine par recristallisation fractionnée.

séparant les groupements fonctionnels $-NH-$ et $-COOC_2H_5-$. En effet, la littérature décrit des cyclisations spontanées en β lactames au cours de réactions de Réformatsky sur des imines encombrées (19) et des cyclisations de β amino-esters encombrés effectuées avec de bons rendements en présence d'un organo halogéno magnésien (20). Par contre, les cyclisations de β amino-esters peu ou pas substitués sont difficiles (20 et 21).

Recherche d'autres conditions opératoires

En raison de la multiplicité des composés à séparer, nous avons cherché d'autres conditions opératoires nous permettant d'éviter cette chromatographie délicate.

La diminution de la température ou du temps de réaction pouvait être réalisée en préparant le zincique avant d'ajouter l'hydrazone comme cela est préconisé dans certains cas (22) ; cette méthode ne nous a donné aucun résultat pour cette réaction : au zincique préparé normalement dans le THF nous avons ajouté la méthylidène diphényl hydrazine ; aucune réaction ne s'est produite à la température ambiante après un contact de 24 h, de même que par un chauffage de 1 h à reflux.

D'autres solvants ont été essayés en remplacement du THF et en formant toujours le zincique en présence de l'hydrazone : dans le HMPT à 80-100°C, l'attaque du zinc se fait mal et nous n'avons pas obtenu d'ester.

Dans le toluène la réaction se déroule normalement ; après hydrolyse du mélange réactionnel et extraction benzénique, les solutions organiques sont évaporées sous vide et reprises par l'éther anhydre. On isole d'une part une substance insoluble dans l'éther qui, par chauffage vers 150°C, libère, par décomposition, de la diphénylamine ; la solution éthérée d'autre part est distillée sous pression réduite, elle fournit 45 % de l'hydrazone de départ et l'ester XXXI avec un rendement de 30 %. Le rendement en ester est beaucoup plus faible qu'en effectuant la réaction dans le THF, mais la purification est beaucoup plus

rapide et l'hydrazone de départ récupérée peut être remise en réaction (La distillation directe du produit brut est dans ce cas possible sans décomposition trop importante de la charge, vraisemblablement par suite du moindre pourcentage de produits secondaires).

Etude de la structure du composé XXXII (fig. 16, 17 et 18)

1° Résultats expérimentaux

F = 198°C (éther ou benzène)

Données spectroscopiques :

Spectre de masse

Les pics les plus intenses ou qui nous ont semblé caractéristiques sont les suivants :

$$\frac{m}{e} = 29, 39, 42, 51, 65, 66, 77, 91, 104, 115, 141, 167, 168, 169, 182, 196, 206, 221, 235, 247, 262, 279, 290, 308, 336, 459, 475, 504, 505.$$

Spectre IR (pastille de KBr) (cm⁻¹) :

3240 (f); 3200 (très f); 3060 (f); 3030 (f); 2980 (f); 2960 (f); 2940 (f); 2900 (f); 2830 (m); 1660 (F); 1610 (F); 1590 (F); 1490 (TF); 1450 (m); 1260 (TF); 750 (F); 695 (F).

Spectre de RMN (CCl₄ - 20°C)

10,3 ppm	: 1 proton - singulet atténué par agitation avec D ₂ O en présence de triéthylamine	
7 ppm	: 20 protons - massif	
4,1 ppm	: 2 protons - quadruplet	} J = 7,2 Hz
1,25 ppm	: 3 protons - triplet	
3,45 ppm	: 2 protons - singulet	
2,75 ppm	: 4 protons - signal un peu élargi, dissymétrique.	

En solution très diluée le spectre est identique.

En solution dans CDCl₃, les glissements chimiques sont légèrement différents : 10,25 ; 7 ; 4,35 ; 1,3 ; 3,65 et 2,9 ppm.

Par élévation de température jusqu'à 60°C en solution dans CDCl₃, la seule modification que subisse le spectre de RMN est un début de résolution du signal à 2,9 ppm (fig. 18).

Fig. 16

Spectre de masse du composé XXXII

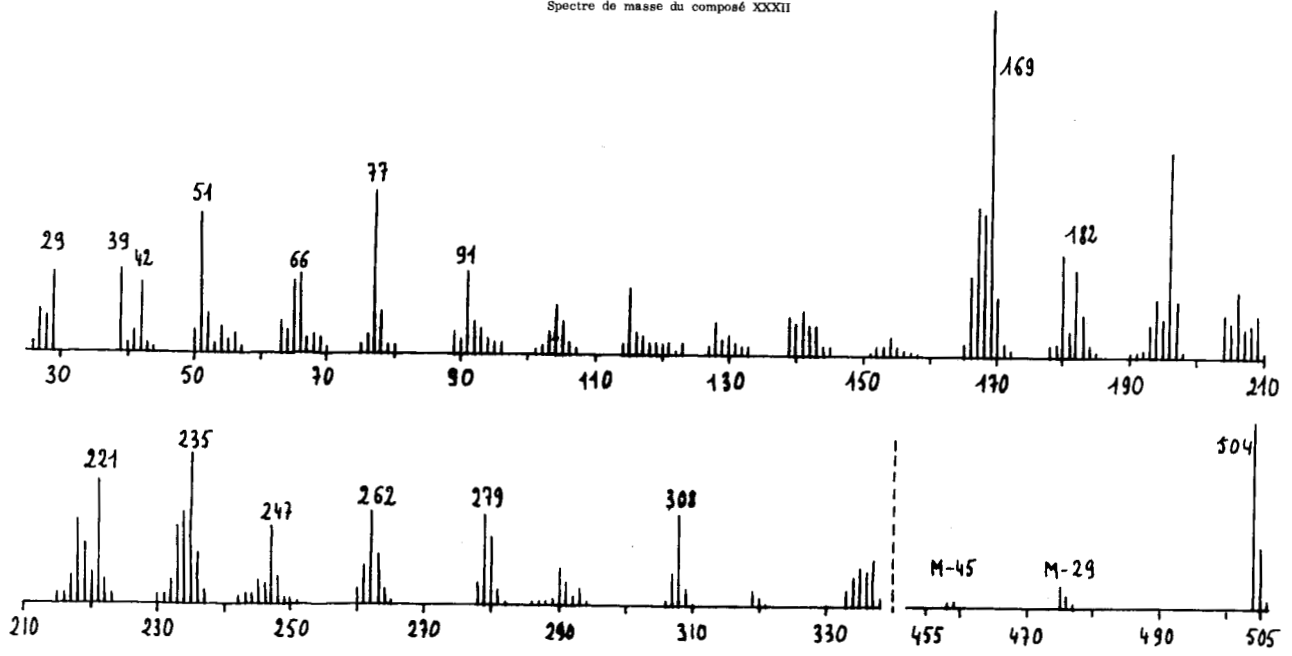


Fig. 17

Spectre IR du composé XXXII

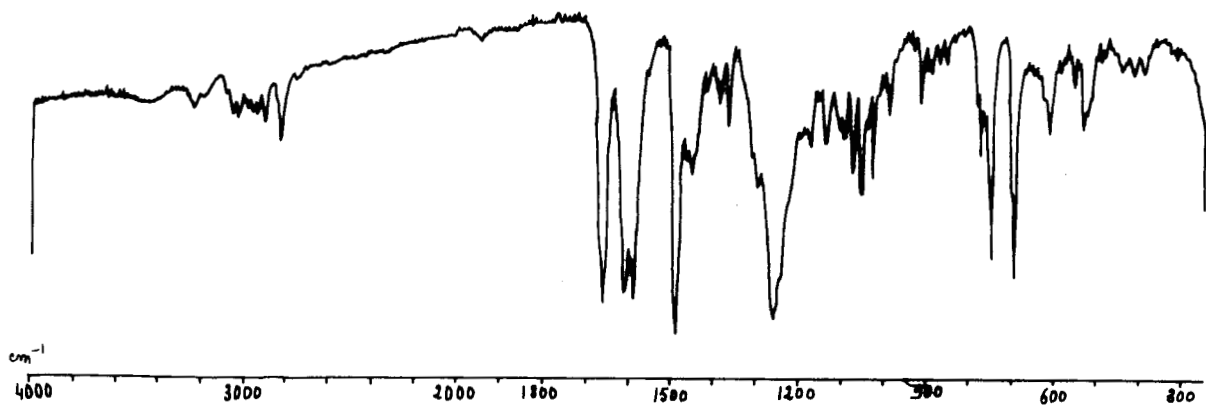
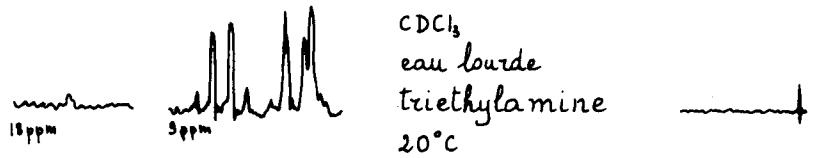
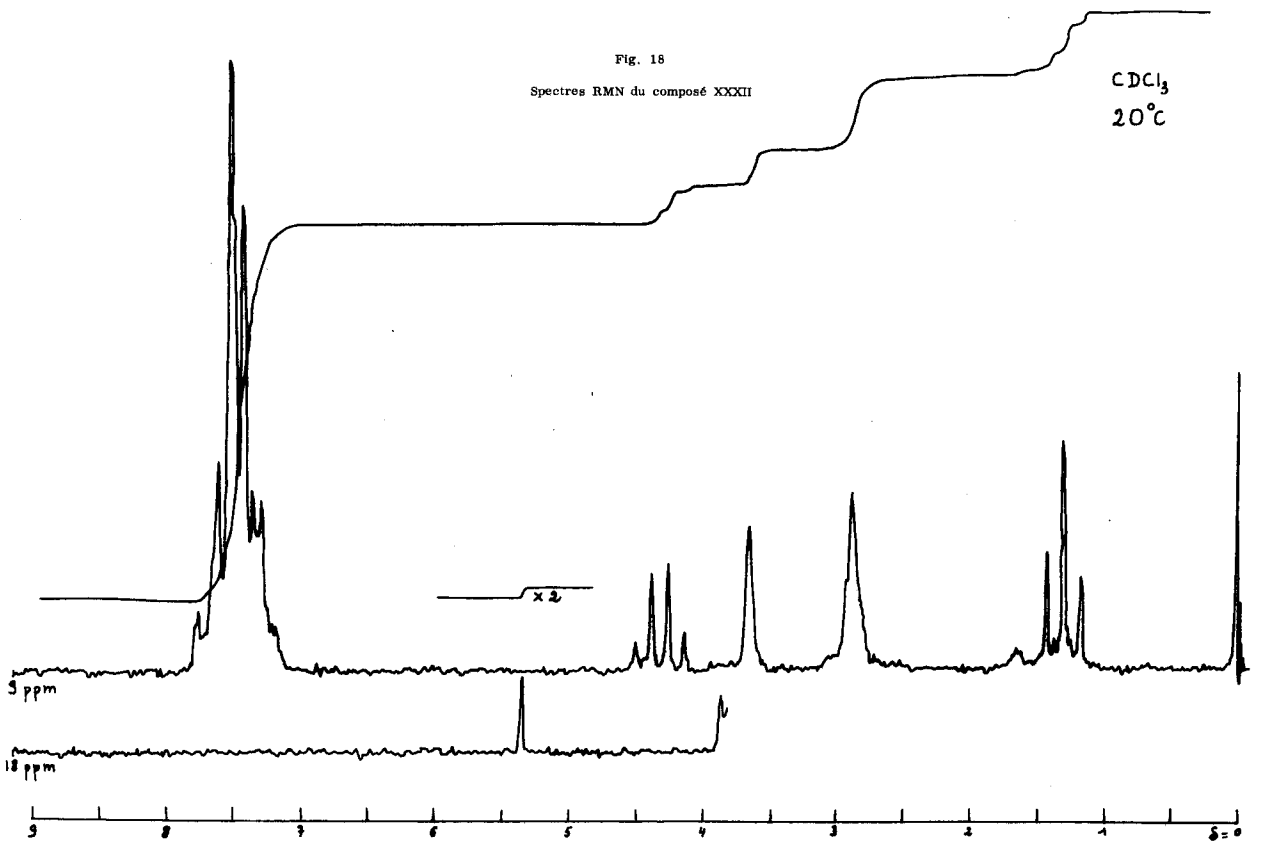


Fig. 18
Spectres RMN du composé XXXII



Analyse centésimale :

	C %	H %	N %	O %
calculé	76,16	6,39	11,10	6,34
trouvé	75,97	6,40	11,19	6,70
	pour $(C_{16}H_{16}N_2O)_n = 252,32 \times n$			

2° Discussion des résultats

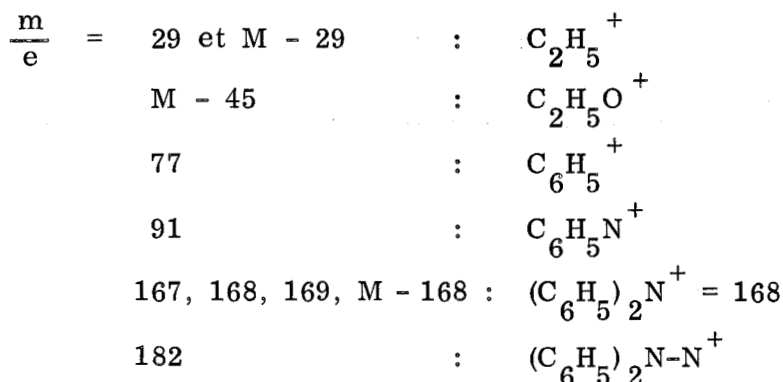
D'après le spectre de masse le poids moléculaire est de 504 et l'on trouve le pic de la masse 505 des isotopes lourds (35 à 40 % du pic 504). Ce poids moléculaire est compatible avec l'analyse centésimale et indique une formule brute pour ce composé de $C_{32}H_{32}N_4O_2$.

Le spectre de RMN apporte la certitude de la présence d'un certain nombre d'éléments :

- 1 groupement éthoxy : $-O-C_2H_5$
- 4 noyaux benzéniques
- 1 groupement méthylénique isolé : $-CH_2-$
- 1 groupement $-CH_2-CH_2-$ avec une constante de couplage faible
- 1 proton dont le signal à 10,3 ppm est fin, insensible à la concentration et à la température et peu sensible à la nature du solvant ; on peut l'attribuer plus vraisemblablement à un groupement $-NH-$ d'hydrazide qu'à celui d'une hydrazine.

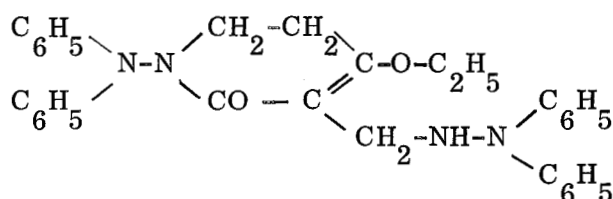
En IR l'absorption du $-NH-$ est faible ; la bande $C=O$ à 1660 cm^{-1} est compatible avec une structure de cétone conjuguée ou d'hydrazide et difficilement avec une structure d'ester (que l'on pouvait attendre en raison de la présence d'un groupement $-O-C_2H_5$ mis en évidence en RMN). De plus une bande forte à 1610 cm^{-1} peut être attribuée à une vibration $C=C$ conjuguée.

Le spectre de masse possède des pics caractéristiques de la structure diphenyl hydrazinique, pics déjà rencontrés dans le spectre du composé XII et des pics caractéristiques du groupement éthoxy :



Il semble évident que le composé possède une structure hétéro-cyclique. Nous avons éliminé un certain nombre de types de cycles peu vraisemblables à différents titres, tel le cycle d'une azétidinone dont la vibration du carbonyle cyclique est décrite comme très caractéristique à $1754-1736 \text{ cm}^{-1}$ (23).

Parmi les cycles à 6 sommets on peut penser a priori à un dérivé de condensation de deux molécules d'ester XXXI, tel que :

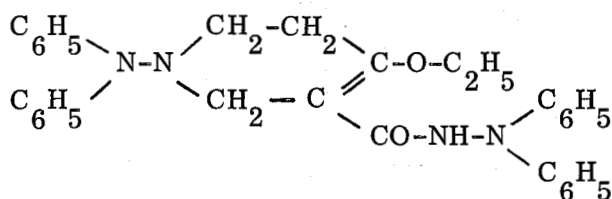


Mais cette structure possède un NH d'hydrazine peu compatible avec le spectre de RMN.

Nous avons dû nous orienter vers la possibilité d'un réarrangement en cours de réaction :

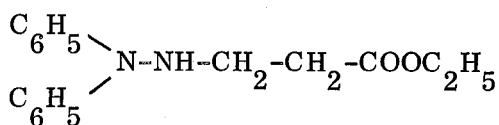
Nous avons tout d'abord éliminé le réarrangement en diphenyl hydrazine symétrique, car ce réarrangement ne s'effectue que difficilement en présence de méthyl lithium (11).

Nous nous sommes finalement arrêtée à la structure suivante :

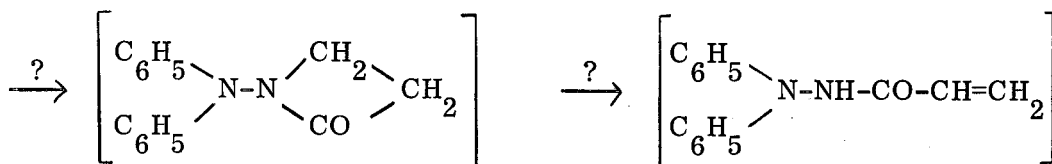


Cette formule n'est pas incompatible avec les données dont nous disposons, mais nous n'avons pas la preuve de son exactitude n'ayant pu préparer ce composé de façon univoque.

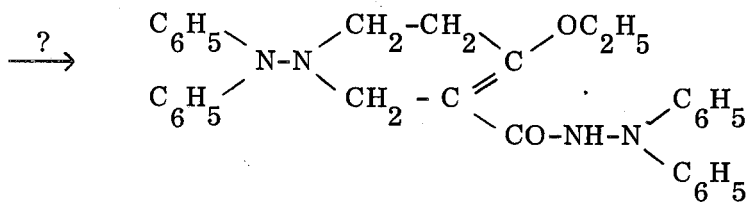
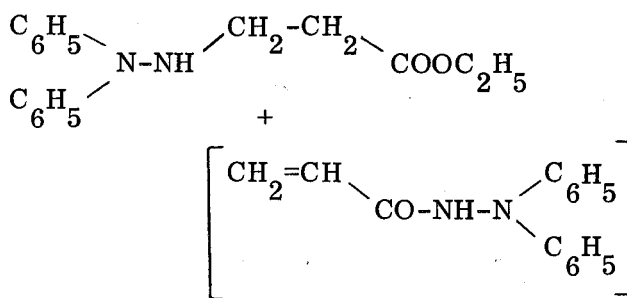
Une telle molécule résulterait de la condensation, au cours de la réaction de Réformatsky, d'une molécule d'ester XXXI avec le N,N-diphénylhydrazide de l'acide acrylique ou d'intermédiaires réactionnels de ce type. Ceci impliquerait la cyclisation intermédiaire d'une certaine quantité d'ester en azétidinone, avec ouverture ultérieure du cycle comme cela a déjà été décrit dans d'autres séries de composés, mais dans des conditions expérimentales différentes (24) (milieu acide).



XXXI

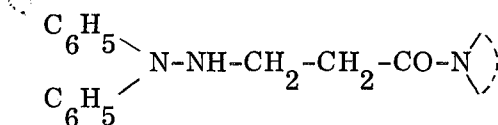


Azétidinone



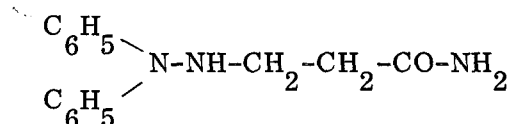
ESSAI DE TRANSFORMATION DE L'ESTER XXXI EN AMIDES

Nous aurions souhaité à partir de l'ester XXXI, obtenu par réaction de Réformatsky, préparer les amides de type



dont on pouvait espérer de surcroît une réduction ultérieure en amines.

Cette tentative s'est soldée par un semi échec ; en effet seule l'amide non substituée



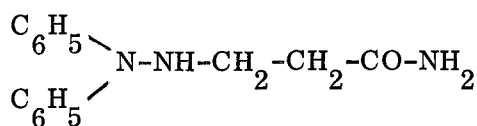
a pu être obtenue par action de l'ammoniaque.

La diméthylamine, la diéthylamine, la pyrrolidine, la pipéridine et la morpholine n'ont pas réagi sur l'ester XXXI.

(N, N-diphényl hydrazino)-3 propionamide

L'ester XXXI a été traité par une solution saturée d'ammoniac dans le méthanol. Après un contact de 48 h à la température ambiante, on isole l'amide XXXIII avec un rendement faible.

L'augmentation de la température de réaction en opérant à l'autoclave n'a pas amélioré le rendement de la transformation.



XXXIII

IR (cm⁻¹) :

3350 (F); 3280 (m); 3170 (F); 3050 (f); 2960 (f); 2930 (f); 2870 (f); 2800 (f); 1670 (TF); 1630 (F); 1590 (F); 1500 (F); 755 (F); 695 (F).

$\nu_{\text{NH}} = 3280 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}_2} = 3350 \text{ cm}^{-1}$ et 3170 cm^{-1} (amide primaire liée).

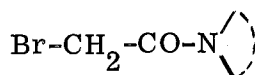
$\left. \begin{array}{l} \delta_{\text{NH}_2} \\ \nu_{\text{C=O}} \end{array} \right\} 1630 \text{ cm}^{-1} \text{ et } 1670 \text{ cm}^{-1}$

RMN : 7 à 7,5 ppm (10 protons aromatiques) ; 5,8 ppm (-CO-NH₂) ;
3,65 ppm (-NH-) ; 3,2 et 2,5 ppm (2 triplets de -CH₂-CH₂-)

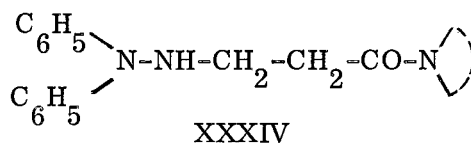
Analyse centésimale :

	C %	H %	N %	O %
$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O} = 255,32$	calc. 70,56	6,71	16,46	6,27
	tr. 70,64	6,81	16,64	6,49

Nous avons tenté d'obtenir les amides homologues XXXIV en traitant directement la méthylidène diphényl hydrazine par des amides α bromées XXXV selon les procédés décrits par divers auteurs (25, 26 et 27) pour des dérivés carbonylés et des imines. La réaction semble plus difficile et dans les conditions utilisées seules des traces d'amides ont pu être mises en évidence.



XXXV



PARTIE EXPERIMENTALE

(N, N-diphényl hydrazino)-3 propionate d'éthyle

a) dans le THF

1,3 g (0,02 mol.g.) de tournure de zinc (conservée sous azote) est additionné de 1,96 g (0,01 mol.g.) de N, N-diphényl N'-méthylidène hydrazine et de 3,34 g (0,02 mol.g.) de bromacétate d'éthyle dans 10 cm³ de THF anhydre. La réaction est amorcée par un léger chauffage jusqu'à début d'ébullition, puis, si cela est nécessaire, contrôlée par un refroidissement modéré. La réaction vive se poursuit pendant 15 minutes environ, puis est entretenue par un chauffage à reflux de 15 minutes. Après refroidissement, le mélange réactionnel est traité par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther (sans peroxyde). La solution étherée est lavée, séchée et évaporée sous pression réduite à la température ordinaire.

L'huile résiduelle est chromatographiée sur gel de silice Fluka (réf. 60 780, 100 mesh), l'éluant est le benzène ; l'élution est contrôlée par chromatographie sur couche mince de silice. La fraction contenant l'ester est distillée. L'ester est une huile jaune, visqueuse. Eb_{0,2} = 175-180°C - Rdt = 60 %.

b) dans le toluène

La réaction est effectuée de façon identique ; on ajoute quelques cristaux de chlorure mercurique, si la réaction démarre difficilement.

Après traitement d'usage (hydrolyse et extraction étherée), l'huile obtenue est distillée. Eb_{0,2} = 175-180°C - Rdt = 30 %.

(N, N-diphényl hydrazino)-3 propionamide

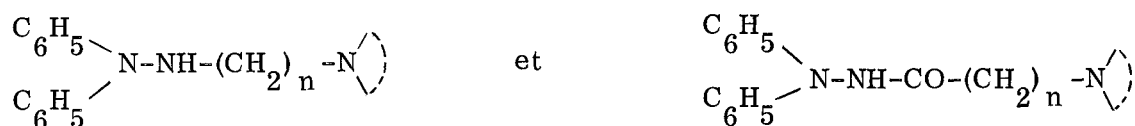
1 g de (N, N-diphényl hydrazino)-3 propionate d'éthyle est dissous dans 20 cm³ de méthanol saturé d'ammoniac et laissé 48 h à la température ambiante. Le mélange est évaporé sous pression réduite et le résidu chromatographié sur colonne de gel de silice. L'ester n'ayant pas réagi et diverses impuretés sont éliminés en éluant par le benzène et l'acétate d'éthyle. L'amide est ensuite élue par le méthanol. L'élution est suivie par chromatographie sur couche mince de silice : l'éluant est un mélange :

benzène	50	parties
acétate d'éthyle	20	-
chloroforme	30	-

La fraction contenant l'amide est évaporée et recristallisée dans le cyclohexane. F = 96-97°C.

C O N C L U S I O N

Le but initial de ce travail était la synthèse de dérivés répondant aux formules générales :



dont on pouvait espérer des applications thérapeutiques dans le domaine des médicaments antidépresseurs.

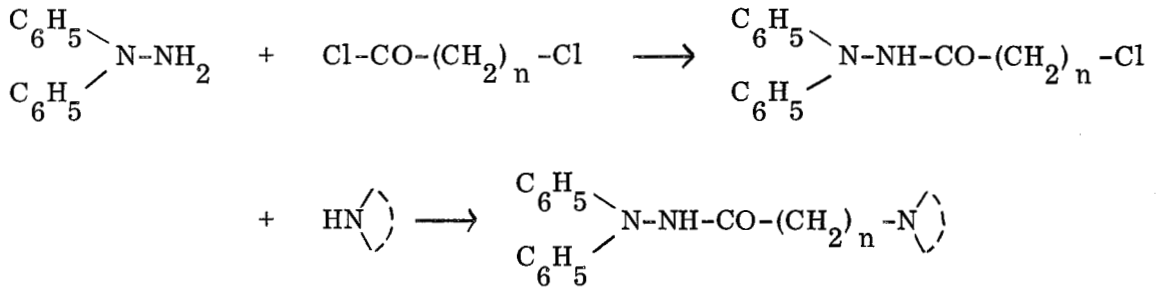
La préparation de tels dérivés pouvait être envisagée par plusieurs méthodes. La voie apparemment la plus classique qui consiste à condenser des amines ω chlorées avec la N,N-diphényl hydrazine ne permettait d'aboutir qu'aux composés du premier type.

Nous avons donc mis en œuvre d'autres voies d'accès faisant appel intermédiairement à des hydrazides ou à des hydrazones, ce qui nous a permis d'aborder l'étude de quelques possibilités réactionnelles de la N,N-diphényl hydrazine et accessoirement de la N-benzyl N-phényl hydrazine.

- I - Les hydrazides des séries IX et X ont été obtenues commodément en deux étapes :

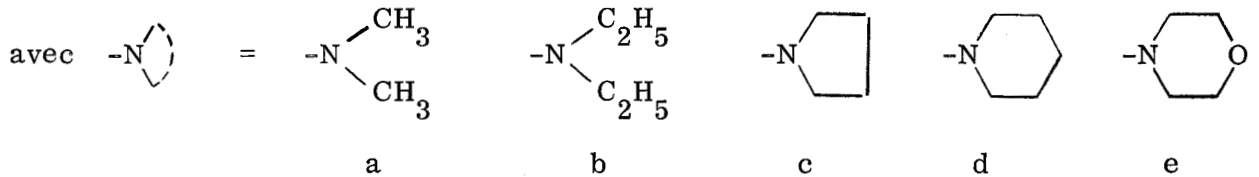
a) tout d'abord, nous avons fait réagir des chlorures d'acides ω halogénés sur la N,N-diphényl hydrazine,

b) puis l'action d'amines variées (diméthyl et diéthylamine, pyrrolidine, pipéridine et morpholine) sur les dérivés halogénés obtenus a permis d'aboutir aux hydrazides IX et X selon les réactions schématisées ci-après :

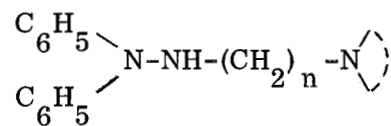


IX : n = 1

X : n = 2



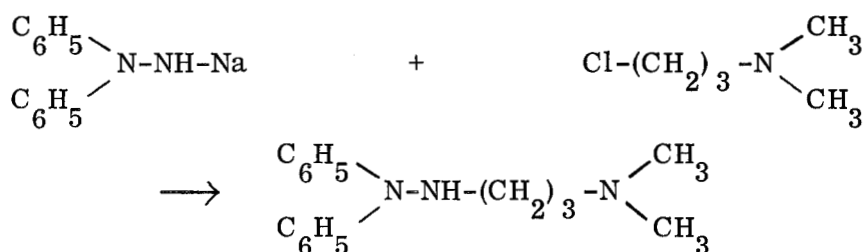
- II - La réduction des hydrazides IX et X au moyen de l'hydrure de lithium aluminium a conduit aux hydrazines des séries XX et XXI schématisées ci-dessous et dont les caractéristiques figurent aux tableaux 8, 9, 10 et 11 :



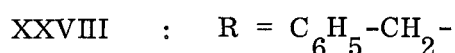
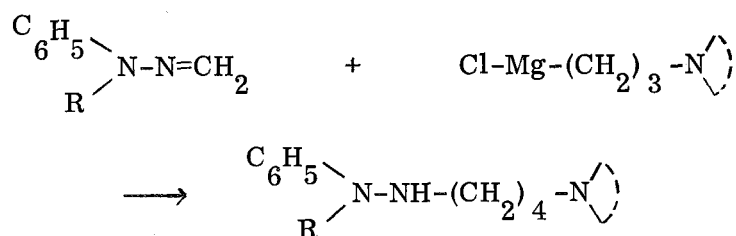
XX : n = 2

XXI : n = 3

La préparation de XXI a et XXI b par action directe des amines ω halogénées sur la N,N-diphényl hydrazine a permis de confirmer l'identité des dérivés obtenus par l'autre procédé :



Les séries XXVII et XXVIII ont été synthétisées par action du magnésien $\text{Cl-Mg-(CH}_2)_3\text{-N}$ sur la N,N-diphényl N'-méthylidène hydrazine pour la série XXVII et sur la N-benzyl N-phényl N'-méthylidène hydrazine pour la série XXVIII :

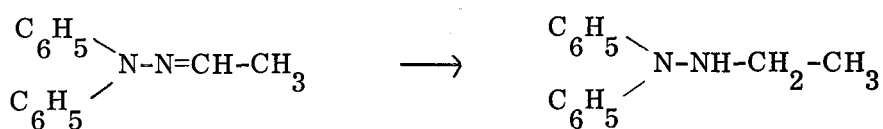


Une telle réaction se montre irréalisable, lorsque dans le composé $\text{Cl-(CH}_2)_n\text{-N}$ n est inférieur à 3, puisque l'attaque par les métaux, de dérivés halogénés porteurs en β d'un atome d'azote ou d'oxygène ne conduit pas à un organo halogéné métallique stable.

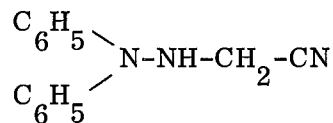
° °
°

Les hydrazones XVI, XVII et XVIII déjà décrites, ont été utilisées comme matière première d'un certain nombre d'autres réactions :

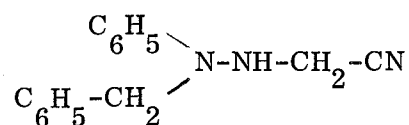
a - Alors que la réduction de la N,N-diphényl N'-éthylidène hydrazine a conduit à la N,N-diphényl N'-éthyl hydrazine, la N,N-diphényl N'-benzylidène hydrazine n'a pu être réduite qu'avec un rendement négligeable.



b - L'action de la cyanhydrine de l'acétone, vecteur d'acide cyanhydrique sur la N,N-diphényl N'-méthylidène hydrazine, a conduit au nitrile XXII :

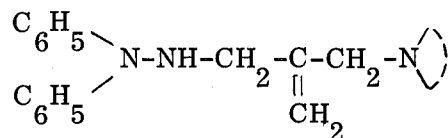


et une même réaction sur la N-benzyl N-phényl N'-méthylidène hydrazine donne quantitativement le nitrile XXIII :



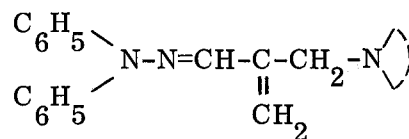
mais les essais d'alcoolyse en esters ou la réduction en amine n'ont pu être menés à bonne fin.

c - L'action sur la N,N-diphényl N'-méthylidène hydrazine de magnésiens vinyliques qui eût permis d'accéder à des dérivés du type :



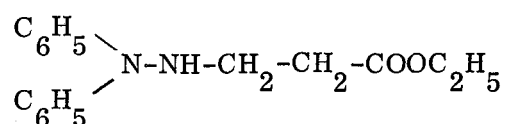
n'a pu être réalisée.

Au lieu d'une addition normale, la réaction conduit à des hydrazones de la forme :



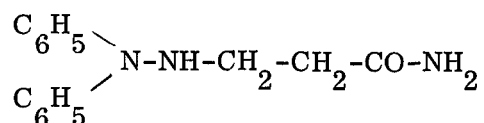
série XXX

d - Une réaction de type Réformatsky a été tentée sur différentes hydrazones dérivées de la N,N-diphényl hydrazine. Seule la N,N-diphényl N'-méthylidène hydrazine et le bromacétate d'éthyle en présence de zinc ont réagi avec un rendement valable ; cette réaction nous a permis d'obtenir le dérivé suivant :



D'autres hydrazones, traitées dans les mêmes conditions, n'ont pas réagi. Les conditions optimum de la réaction de Réformatsky à propos de la N,N-diphényl N'-méthylidène hydrazine ont été précisées.

L'ester a été transformé en l'amide par l'ammoniaque :



mais les amides N- substituées n'ont pu être obtenues.

° °
°

En conclusion, une cinquantaine de dérivés qui à notre connaissance n'avaient pas été décrits, ont été préparés et seront ultérieurement soumis aux essais physiologiques adéquats.

Une partie de ce travail a été publiée au Bulletin de la Société Chimique de France :

Bull. Soc. Chim. 1971, p. 1783

Bull. Soc. Chim. 1972, p. 2484.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 a - J. LEVY
Actualités pharmacologiques, 1961, 14, 125.
- 1 b - A. BURGER
Medicinal Chemistry, 2, p. 1470 (3° éd.).
- 2 - HIKARU OZAWA et KOICHI ASAMI
Seikagaku, 1962, 34, 243-8.
- 3 a - MAURENBRECHER
Ber. der d. chem. gesell., 39, 3583.
- 3 b - G. ROHDE
Ber. der d. chem. gesell., 1892, 25, 2064.
- 3 c - E. FISCHER
Liebigs Ann. d. Chem., 190, 179.
- 4 - R.O. MATEVOSYAN et R.A. IKRINA
Zh. Obshch. Khim., 1963, 33 (12), 3897-902.
1964, 34 (1), 133-45.
- 5 - H.J. BARBER et E. LUNT
J. Chem. Soc., feb. 1965, pp. 1468-73.
- 6 - R.J. BAUMGARTEN et M.C. HENRY
J. Org. Chem., 1964, 29 (11), 3400-3.
- 7 - E. FISCHER
Liebigs Ann. d. Chem., 190, 175.
- 8 - HANNA et SCHUELER
J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 3693.
- 9 - H.H. STROH et G. WESTPHAL
Ber. der d. chem. gesell., 1964, 97 (1), 83-7.
- 10 - R.F. EVANS et W. KYNASTON
J. Chem. Soc., 1963, pp. 3151-3.
- 11 - R. WEST et H.F. STEWART
J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92 (4), 853.
- 12 a - L.J. BELLAMY
The infra-red spectra of complex molecules (1966) - John Wiley and Sons.
- 12 b - N.B. COLTHUP, L.H. DALY et S.E. WIBERLEY
Introduction to infra-red and Raman spectroscopy (1964) - Academic Press.
- 12 c - J.R. DYER
Spectroscopie d'absorption appliquée aux composés organiques (1967). Dunod.

- 13 - W. WALTER et K.J. REUBKE
Chem. Ber., 1970, 103, 2197-2207.
- 14 - U. ANTHONI, C. LARSEN et P.H. NIELSEN
Acta Chem. Scand., 1969, 23, 3513-24.
- 15 - P. BOUCHET, J. ELGUERO, R. JACQUIER et J.M. PEREILLO
Bull. Soc. Chim., 1972, 6, 2264-71.
- 16 - D.H. WILLIAMS et I. FLEMING
Spectroscopic Methods in Organic Chemistry.
- 17 - High Resolution NMR Spectra Catalog (VARIAN).
- 18 - J. FICINI, G. SARADE-LOUCHEUR et H. NORMANT
Bull. Soc. Chim., 1962, p. 1219.
- 19 - J.L. LUCHE
Thèse, Paris, 1968.
- 20 - J.C. SHEEHAN et E.J. COREY
Organic reactions, 1957, 9, 388.
- 21 - J.C. SHEEHAN et K.R. HENERY-LOGAN
J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 2983.
- 22 - M. GAUDEMAR et J. CURE
C.R. Acad. Sci., 1966, 262 C, 213.
J. CURE et M. GAUDEMAR
Bull. Soc. Chim., 1968, p. 3244.
- 23 - J.A. MOORE
Heterocyclic compounds (with three and four-membered rings)
II - p. 942 - Weissberger Editor - Interscience - 1964.
- 24 - E. CUINGNET, D. POULAIN et M. TARTERAT-ADALBERON
Bull. Soc. Chim., 1969, 2, 514.
- 25 - N.L. DRAKE, C.M. EAKER et E.W. SHENK
J. Amer. Chem. Soc., 1948, 1, 677.
- 26 - A.V. SIVERTSEVA
Tr. Leningr. Khim. Farmatsevt. Inst., 1962, 16, 91.
- 27 - J. CURE et M. GAUDEMAR
C.R. Acad. Sci., 1967, 264 C, 97.
F. DARDOIZE, J.L. MOREAU et M. GAUDEMAR
C.R. Acad. Sci., 1971, 272, 1252,
et Assemblée annuelle de la Soc. Chim. Fr., 1971.
- 28 - O. RUFF et G. OLLENDORFF
Ber. der d. chem. gesell., 1899, 32, 3237.
- 29 - Voir 12 b , p. 264.

I n d e x

DERIVES de la N,N-DIPHENYL HYDRAZINE

Chaîne greffée au niveau de l'azote N'	Composés	Page
HYDRAZINES		
Ethyle	XIX	47
identique à	XXV	63
Benzyle	XXVI	63
Aminoalkyle :		
aminoéthyle	XX	49
propyle	XV	41
identique à	XXI	49
butyle	XXVII	63
Cyanométhyle	XXII	58
Ethyle carboxylate d'éthyle	XXXI	78
Ethyle carboxamide	XXXIII	89

HYDRAZIDES

Triméthyl éthanoyl	V	16
Chloréthanoyl	VI	16
Chloro-3 propanoyl	VII	16
Aminoéthanoyl	IX	23
Amino-3 propanoyl	X	23
Alkoxy éthanoyl	XI	31
Alkoxy-3 propanoyl	XIII	35

HYDRAZONES

Méthylidène	XVI	44
Ethylidène	XVII	44
Benzylidène	XVIII	44
Amino-3 méthylidène-2 propylidène	XXX	71
Pipérazine dione	XII	31
Composé XXXII	XXXII	79 et 83

DERIVES de la N-BENZYL N-PHENYL HYDRAZINE

HYDRAZINES

Cyanométhyle	XXIII	58
Aminobutyle	XXVIII	63