

50376
1974
7

UNIVERSITÉ DE LILLE I

50376
1974
7

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE CHIMIE

THÈSE

pour l'obtention du Doctorat Troisième Cycle
présentée et soutenue publiquement le 5 janvier 1974

par

Alain MARTINE

BIS (HYDROXY-2 ETHYL) AMINO-8 THEOPHYLLINE esters-carbamates et dérivés de cyclisation



JURY

Président : M. Ch. GLACET

Rapporteur : M. Ch. LESPAGNOL

Examineur : M. H. SLIWA

N° 429



Lille 1974

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, DEHEUVELS, DEHORNE, DEHORS, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERIET, KOURGANOFF, LAMOTTE, LELONG, Mme LELONG, LIEBAERT, MARTINOT-LAGARDE, MAZET, MICHEL, NORMANT, PARISELLE, PASCAL, PAUTHENIER, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUBINE, ROUELLE, WIEMAN, ZAMANSKI.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. PARREAU

Professeur

PROFESSEURS TITULAIRES

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

PROFESSEURS TITULAIRES (suite)

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

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

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

PROFESSEURS SANS CHAIRE

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

PROFESSEURS SANS CHAIRE (suite)

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

MAITRES DE CONFERENCES (et chargés de fonctions)

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

A Monsieur le Professeur Albert LESPAGNOL,

Officier de la Légion d'Honneur

Membre de l'Académie de Médecine

Membre correspondant de l'Académie de Pharmacie

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

Commandeur des Palmes Académiques

Commandeur de l'Ordre National du Mérite

qui nous inspira le sujet de cette thèse.

Nous lui sommes reconnaissant de nous avoir accueilli dans son Laboratoire et des nombreux conseils qu'il nous prodigua toujours avec bienveillance.

Nous lui exprimons ici notre profond respect et notre attachement.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Charles GLACET

Officier des Palmes Académiques

Nous tenons à vous remercier pour l'excellent enseignement dont nous avons pu bénéficier au cours de nos études et de l'honneur que vous nous faites de présider ce jury de thèse.

Monsieur le Professeur Charles LESPAGNOL

Officier des Palmes Académiques

Nous vous sommes reconnaissant de l'intérêt et de l'aide que vous nous avez apportés au cours de l'élaboration et de la rédaction de ce travail.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre attachement et de notre respect.

Monsieur le Professeur Henri SLIWA

Nous vous remercions d'avoir bien voulu accepter de siéger dans ce Jury de Thèse.

A Monsieur Alain LEFEBVRE

Nous le remercions vivement pour sa
collaboration à ce travail.

A Mademoiselle Odette LABIAU et Monsieur Claude DENIS

qui ont effectué les analyses élémen-
taires et les spectres de Résonance
Magnétique Nucléaire.

A Madame Pierre LE DERF

en remerciement pour le travail
dactylographique qu'elle a réalisé.

A mes camarades de Laboratoire

A mes amis

En remerciement de la Bourse d'études
que l'Institut de Chimie Pharmaceutique nous a allouée.

Cette thèse est dédiée

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A NICOLE

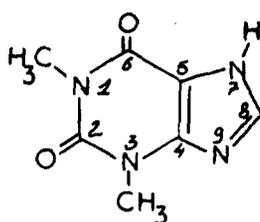
A MA MERE

A MA FAMILLE

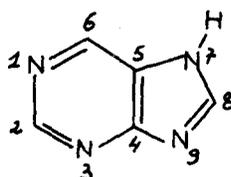
A MES BEAUX-PARENTS

INTRODUCTION

La théophylline, dont la formule est la suivante :



se rattache par sa structure aux composés de la classe des purines [7 H ou 9 H imidazo (4,5,d) pyrimidine]. En effet, la purine, molécule de base de cette série, résulte de l'accolement d'un noyau pyrimidique et d'un cycle imidazolique.



La numérotation de ces molécules constitue une exception aux règles de nomenclature systématique (*), puisque les atomes de carbone communs aux deux cycles sont nommés dans l'ordre successif des six sommets du cycle pyrimidique. La théophylline se nomme donc :

tétrahydro-1,2,3,6 dioxo-2,6 diméthyl-1,3 purine

(*) *Règles de Nomenclature pour la Chimie Organique - (Règles 1965) - Société Chimique de France.*

Les Travaux, qui nous ont été confiés, ont porté sur différents dérivés de la théophylline, cette molécule étant en quelque sorte une "molécule support", aussi bien dans le sens chimique que dans le sens pharmacodynamique. En effet, les nombreuses propriétés pharmacologiques de cette molécule justifiaient son emploi en thérapeutique, dès le début du XX^{ème} siècle, et son inscription à la Pharmacopée Française en 1937.

Plus précisément, notre travail effectué dans les Laboratoires des Professeurs *Albert* et *Charles LESPAGNOL* entre dans le cadre d'une étude générale relative à des dérivés de la théophylline substitués en position 8 par un groupement aminé.

En ce qui nous concerne, le dérivé I [Voir Tableau I], déjà synthétisé par *KOPPEL* (1) et *ZIMMER* (2), attira notre attention. Outre son appartenance à cette classe de composés bien célèbres en Chimie Pharmaceutique, la présence de deux fonctions hydroxylées nous incita à préparer différents esters et uréthannes de cet amino-alcool.

Une autre série de composés a été préparée à partir du dérivé dichloré II [Voir Tableau II] ; celui-ci nous amena, après une cyclisation intramoléculaire en milieu alcalin, à deux dérivés III et IV. Nous avons vérifié au moyen d'une seconde voie de synthèse la structure de chacun de ces isomères.

Pour la suite des Travaux, seul l'isomère III fut utilisé pour accéder à différents produits comportant un ou plusieurs atomes de soufre.

L'action de l'acide thioglycolique sur ce dérivé nous conduisit à un acide V facilement transformé par la suite en ester méthylique, puis en une série d'amides [Voir Tableau III].

Des dérivés soufrés de type différent ont également pu être obtenus par l'emploi de réactifs tels l'acide thioacétique ou un sulfhydrate alcalin avec le composé III [Voir Tableau IV].

Notre Exposé sera divisé de la manière suivante :

PLANCHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la préparation de dérivés de la théophylline.

CHAPITRE II

Esters et carbamates de la bis (hydroxy-2 éthyl) amino-8 théophylline.

CHAPITRE III

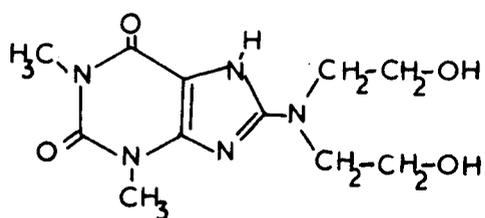
Dérivés de cyclisation obtenus à partir de la bis (chloro-2 éthyl) amino-8 théophylline.

CHAPITRE IV

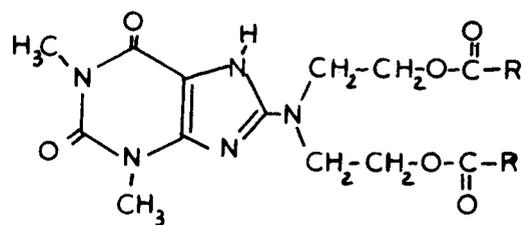
Préparation d'amides du (carboxy méthyl thio-2 éthyl)-1' imidazolidino (2', 3' : 7,8) théophylline.

CHAPITRE V

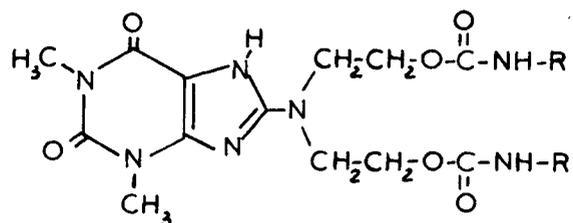
(Mercapto-2 éthyl)-1' imidazolidino (2', 3' : 7,8) théophylline et dérivés.



I



ESTERS



CARBAMATES

TABLEAU I



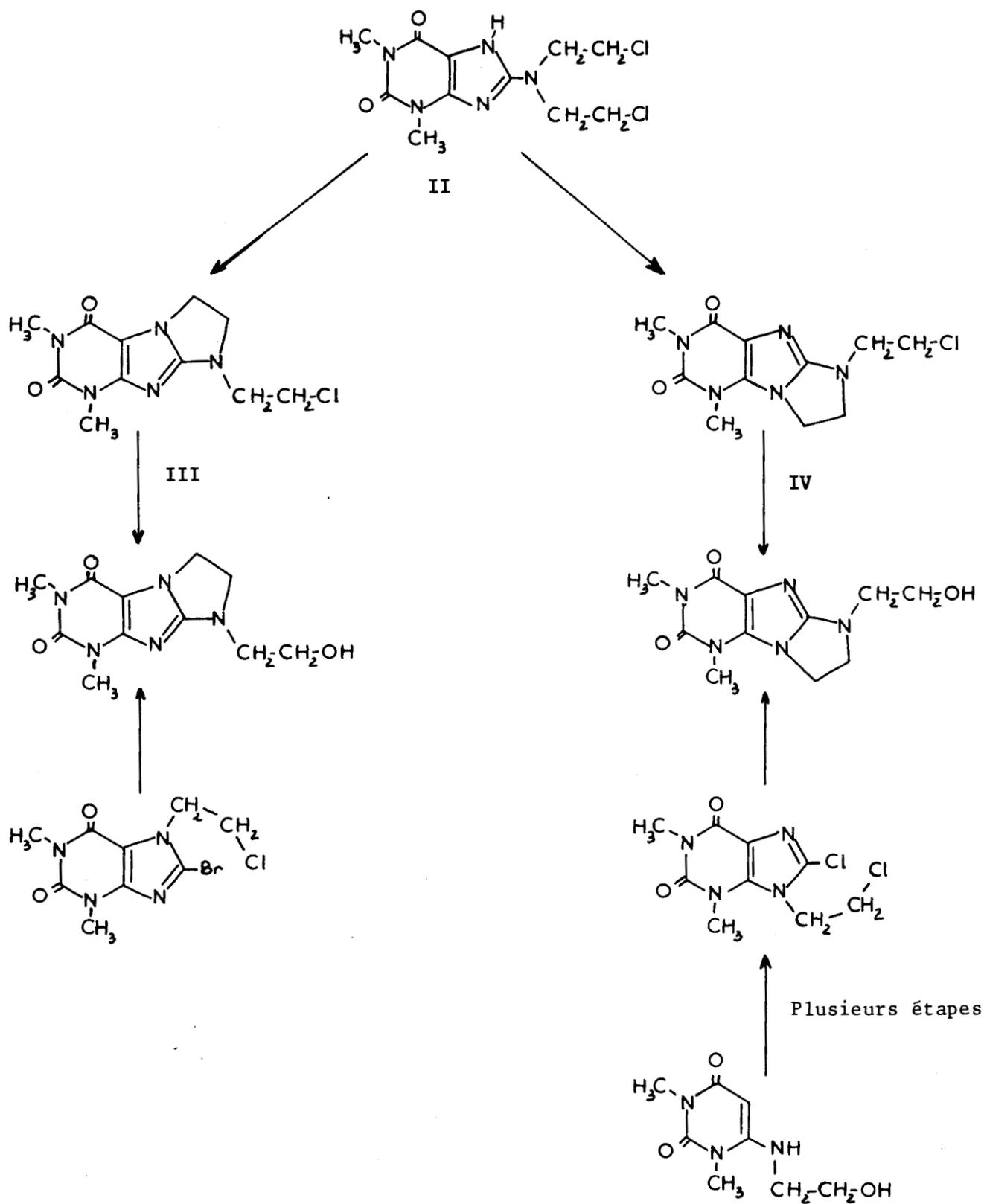


TABLEAU II



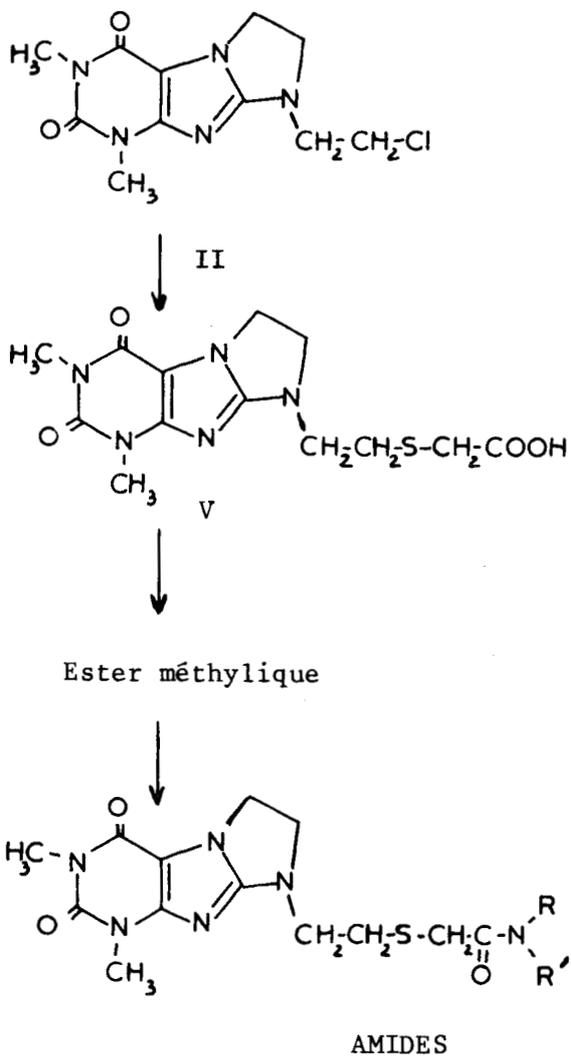


TABLEAU III

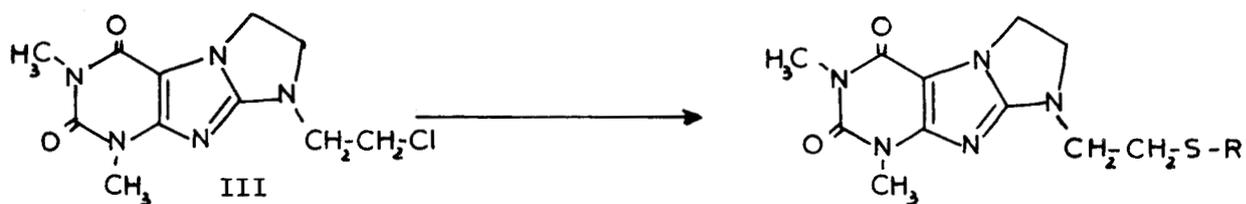


TABLEAU IV



CHAPITRE I

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

SUR LES PREPARATIONS DE DERIVES DE LA THEOPHYLLINE

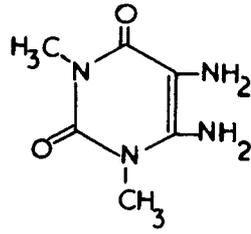
Nous rappelons dans ce Chapitre quelques méthodes généralement utilisées pour la préparation de dérivés théophylliniques, en nous bornant aux procédés fondamentaux ou encore à quelques procédés nous ayant particulièrement intéressé dans le cas précis de nos Travaux et auxquels nous avons dû nous référer.

La théophylline, découverte en 1887 par *KOSSEL* (3) dans les feuilles de thé, est actuellement préparée par synthèse. Le premier procédé fut mis au point par *TRAUBE* en 1889 (4) et a subi depuis de nombreuses adaptations. Nous rappelons schématiquement dans les tableaux suivants les principaux procédés de synthèse ; ils peuvent être classés selon deux voies : édification de la structure purinique soit à partir de dérivés pyrimidiques, soit à partir de dérivés de l'imidazole.

A. PREPARATIONS A PARTIR DE PYRIMIDINES

1) Utilisation de diamino-4,5 pyrimidines [Tableau I]

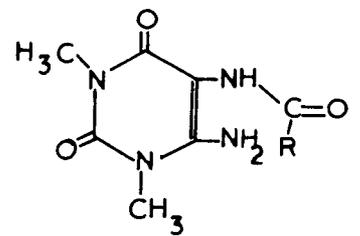
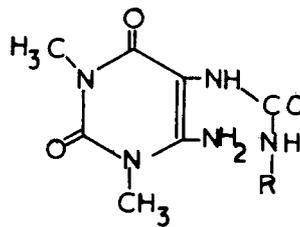
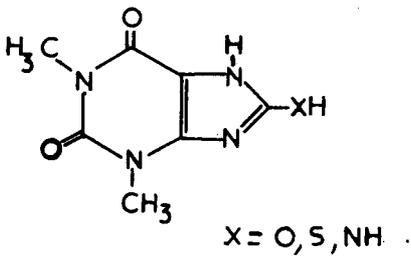
- L'action d'acides (5) (6), d'anhydrides d'acide, d'amides ou encore d'orthoesters (7) sur des diamino-4,5 pyrimidines conduit à des dérivés puriques substitués en position 8. Dans le cas des acides et de leurs dérivés, on obtient intermédiairement un dérivé formylé ou amidé en position 5 qui, sous l'action d'une base ou par chauffage dans un solvant à température d'ébullition élevée, se cyclise par perte d'une molécule d'eau. Ce procédé est également applicable avec des acides-alcools ou des acides aminés.



Urée
Thiourée
Phosgène
Thiophosgène
Guanidine
Sulfure de carbone

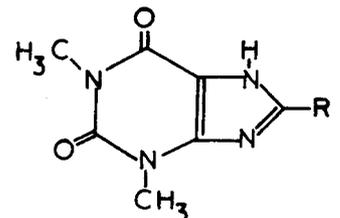
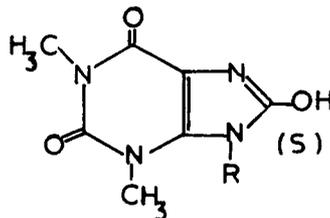
Isocyanate
Isothiocyanate

Acide
Anhydride d'acide
Amide
Orthoester



H⁺

OH⁻



R, H
Alkyl
Aryl

TABLEAU I



- L'action de l'urée (8), thiourée, phosgène, thiophosgène, guanidine ou sulfure de carbone, provoque la formation du cycle pentagonal accolé au noyau pyrimidique. Suivant les cas, on obtient des dérivés de l'acide urique ou thiourique, ou un dérivé aminé en position 8.

- L'emploi d'isocyanates (9) permet d'accéder à des dérivés de l'acide urique substitués par un groupement alkyle ou aryle sur l'atome d'azote en position 9. Dans un premier temps, il se forme en position 5 un uréide ; une élévation de température ou un milieu acide provoque la cyclisation par perte d'une molécule d'ammoniac.

2) Utilisation d'amino-4 nitroso-5 uracile [Tableau II]

Le chauffage dans un solvant inerte d'un uracile comportant un groupement nitroso en position 5 et un groupement N alkylé ou N aralkylé en position 4 provoque une deshydratation intramoléculaire entre ces deux fonctions ; on obtient une théophylline substituée en position 8. Si le groupement aminé en position 4 est primaire, des produits identiques peuvent être obtenus par chauffage de l'uracile avec des amines primaires.

3) Utilisation de dérivés de l'acide barbiturique [Tableau III]

Cette synthèse, décrite par FISCHER (10), permet, par l'action d'isocyanates sur l'acide amino-5 barbiturique, d'obtenir des dérivés de l'acide urique substitués en position 9.

B. PREPARATIONS A PARTIR D'IMIDAZOLES [Tableau IV]

Cette seconde voie d'accès à des dérivés puriques, bien que moins utilisée sur le plan de la synthèse chimique, présente

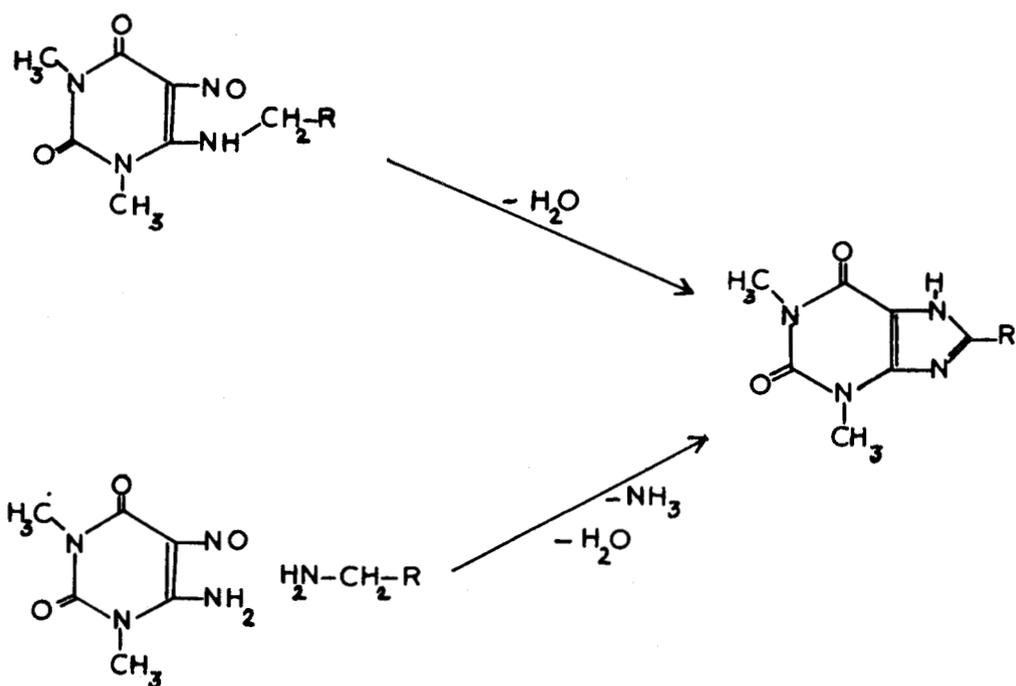


TABLEAU II

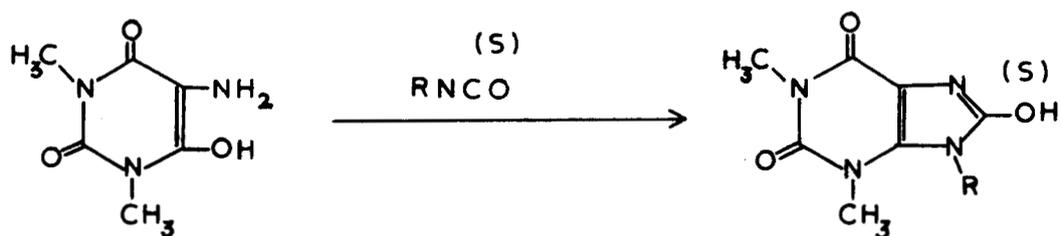


TABLEAU III



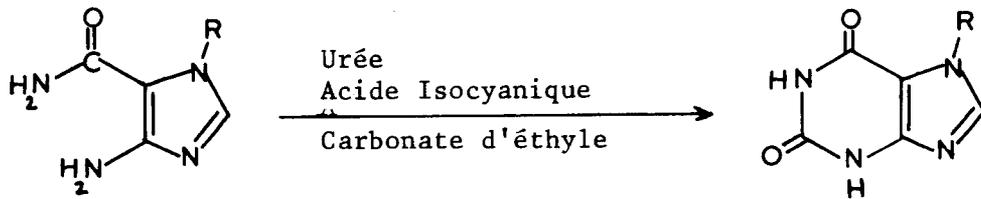
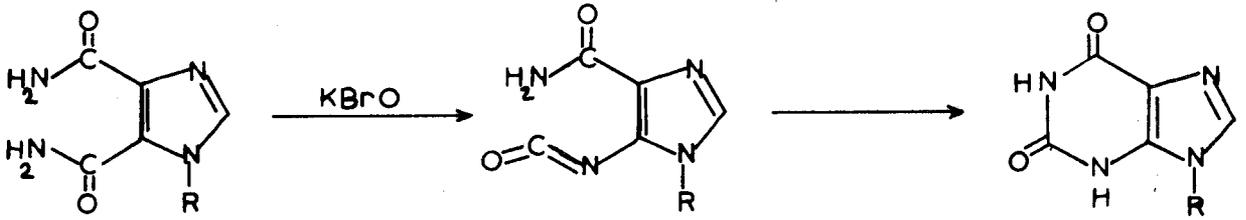


TABLEAU IV

cependant un nouvel intérêt depuis qu'il a été démontré que la synthèse biologique des purines s'effectuait à partir d'imidazoles.

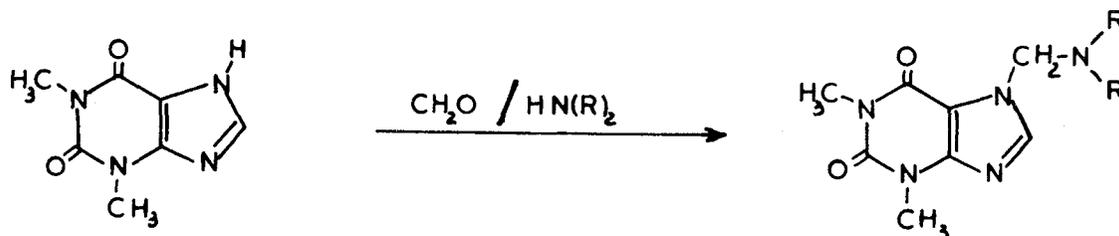
a) L'action à froid de l'hypobromite de potassium (11) sur des dicarbamoyl-4,5 imidazoles amène la formation d'un seul groupement isocyanate par transposition d'*HOFFMAN* ; cette transposition intervient uniquement au niveau de la fonction carbamoylique attachée au carbone voisin de l'azote tertiaire du cycle, ce qui explique l'obtention de dérivés substitués en position 9.

b) L'emploi d'agents de cyclisation tels le carbonate d'éthyle (12), l'urée ou l'acide isocyanique sur des amino-4 carbamoyl-5 imidazoles donne également des dérivés de la xanthine.

C. REACTIVITE DE LA THEOPHYLLINE

En règle générale, les réactions chimiques effectuées avec la théophylline ont pour siège les positions 7, 8 ou 9, c'est-à-dire que cette molécule réagit principalement au niveau du cycle imidazolique. Nombre de réactions effectuées dans la série des imidazoles ont pu être transposées aux dérivés théophylliniques.

C'est ainsi que, contrairement à la dénomination courante de "base purique", on retrouve dans la théophylline un caractère acide assez marqué, conféré par la mobilité de l'hydrogène situé sur l'un des atomes d'azote du cycle pentagonal. Cette particularité est mise à profit pour la formation de sels de métaux (Na, K, Ag...), ou encore pour des réactions de *MANNICH* :



Les effets mésomères (+ E et - E) des azotes entraînent une déficience électronique au niveau du carbone 8, ce qui a pour conséquence de faciliter le remplacement de l'atome d'halogène dans les halogéno-8 théophyllines, par les agents nucléophiles (alkoxy, amines, thiolates...). Cette facilité de substitution nucléophile de l'atome d'halogène est accrue par la présence en position 7 ou 9 d'un radical alkyl qui renforce l'effet mésomère + E de l'azote.

Le caractère électrophile du carbone 8 n'exclut cependant pas les réactions de substitution en cette position telles que la nitration, diazotation ou halogénéation.

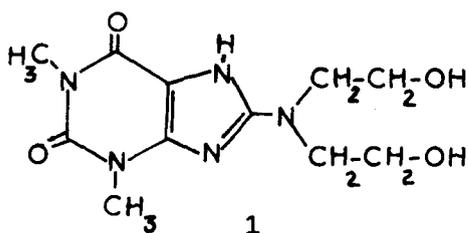
En ce qui concerne la structure de la théophylline, certains problèmes ne sont pas encore totalement éclaircis ; nous avons été amené, au cours de nos Travaux, à nous pencher sur cette question ; les hypothèses auxquelles nous sommes parvenu seront exposées plus avant dans les Chapitres concernés.

CHAPITRE II

ESTERS ET CARBAMATES

DE LA BIS (HYDROXY-2 ETHYL) AMINO-8 THEOPHYLLINE

Dans le cadre d'une étude générale, entreprise dans notre Laboratoire et portant sur des dérivés de la théophylline substitués en position 8 par un groupement aminé (13) (14), le dérivé 1 attira particulièrement notre attention.



Bis (hydroxy-2 éthyl) amino-8 théophylline

En effet, les deux fonctions hydroxylées présentes sur cette molécule étaient susceptibles de réagir avec différents composés chimiques et par là même, de nous conduire à de nouveaux dérivés, dont on pouvait espérer des propriétés thérapeutiques. La structure d'amino-alcool de ce composé nous amena donc à tenter d'estérifier ces fonctions alcooliques au moyen d'acides carboxyliques simples et d'acides-alcools comportant un ou plusieurs noyaux aromatiques. Ce choix a été déterminé en vertu de constatations effectuées dans la série des esters d'amino-alcool utilisés comme antispasmodiques.

Bien qu'il ne nous ait pas été possible d'isoler les esters des acides-alcools (acide tropique et benzilique), nous résumerons brièvement les différents essais effectués dans ce but.

Dans un deuxième temps, considérant que de nombreux alcools ou polyols possèdent des activités hypnotiques ou sédatives et que ces propriétés peuvent être augmentées par la transformation des fonctions alcooliques en carbamates, nous avons préparé quelques uréthanes de notre matière première.

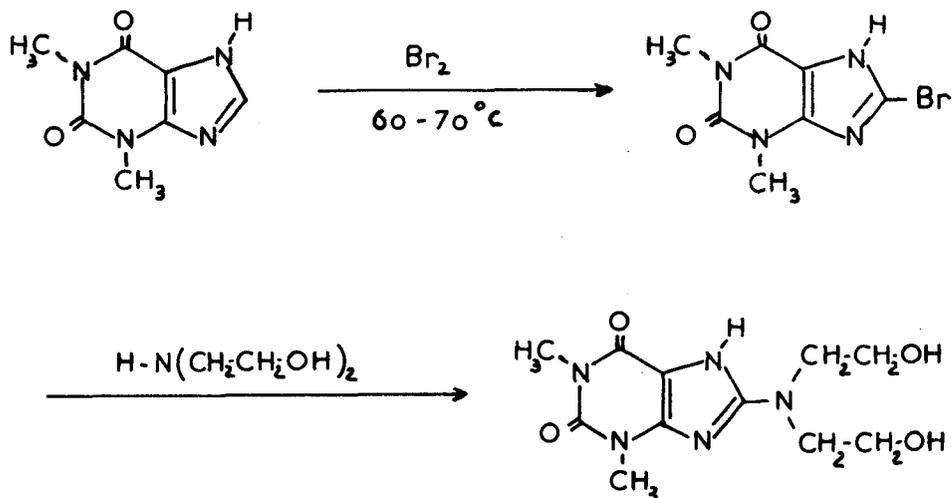
Les expérimentations pharmacodynamiques entreprises sur ces dérivés ont par la suite, confirmé le bien-fondé de ces hypothèses de travail (15).

A. PREPARATION DE LA BIS (HYDROXY-2 ETHYL) AMINO-8 THEOPHYLLINE

L'introduction en position 8 sur la théophylline d'un groupement aminé se fait généralement par une réaction d'*HOFFMAN* entre un dérivé du type halogéno-8 théophylline et une amine primaire ou secondaire. Nous avons utilisé cette méthode; c'est pourquoi à partir de la théophylline obtenue commercialement, nous avons préparé, selon un procédé déjà décrit (16), la bromo-8 théophylline. La substitution de l'atome d'halogène par un groupement aminé se réalise généralement par chauffage dans un autoclave.

De telles conditions sont en effet nécessaires car les halogéno-8 théophyllines possèdent une assez grande stabilité qui est à rapprocher de celle des composés à halogène vinylique. En ce qui nous concerne, nous avons effectué cette réaction par un chauffage prolongé dans un solvant à haute température d'ébullition.

L'ensemble de ces réactions se schématise ainsi :



MODES OPERATOIRESa) *Bromo-8 théophylline* (16)

On ajoute goutte à goutte, et sous agitation magnétique, 26 cm³ de brome à une solution portée à température de 60-70°C, de 60 g de théophylline (0,33 m) dans 400 cm³ d'acide acétique. Un abondant précipité de bromo-8 théophylline se forme, et augmente au cours du refroidissement. Il est essoré ; le filtrat de couleur rouge, fournit un second jet de produit lorsqu'il est additionné d'une grande quantité d'eau et qu'on laisse reposer plusieurs heures.

Les solides de couleur jaunâtre sont empâtés avec un peu d'eau, chauffés, essorés et lavés à l'eau sur filtre. Une purification supplémentaire est obtenue le cas échéant, par dissolution du produit dans une solution de soude à 10 % et reprécipitation par addition d'acide chlorhydrique jusqu'à pH acide.

Point de fusion : 309°C

Rendement : 82 %

Propriétés : très peu soluble dans l'eau, l'alcool éthylique ; soluble à chaud dans le diméthylformamide.

$C_7H_7N_4O_2Br = 259,07$

b) *Bis (hydroxy-2 éthyl) amino-8 théophylline* (1) (2)

Dans un ballon de 2 litres, on introduit 78 g de bromo-8 théophylline (0,30 m) et une solution de 65 g de diéthanolamine (0,60 m) dans 1 litre de cyclohexanol. Le mélange est chauffé à ébullition pendant 24 heures. Par refroidissement, la solution obtenue laisse apparaître un abondant précipité blanc ; celui-ci est filtré, lavé à l'éthanol puis recristallisé dans environ 2 litres d'éthanol.

Point de fusion : 248°C

Rendement : 75 %

Propriétés : produit blanc, très léger et ayant l'aspect du coton ; soluble à chaud dans le dioxanne, l'eau, l'alcool éthylique

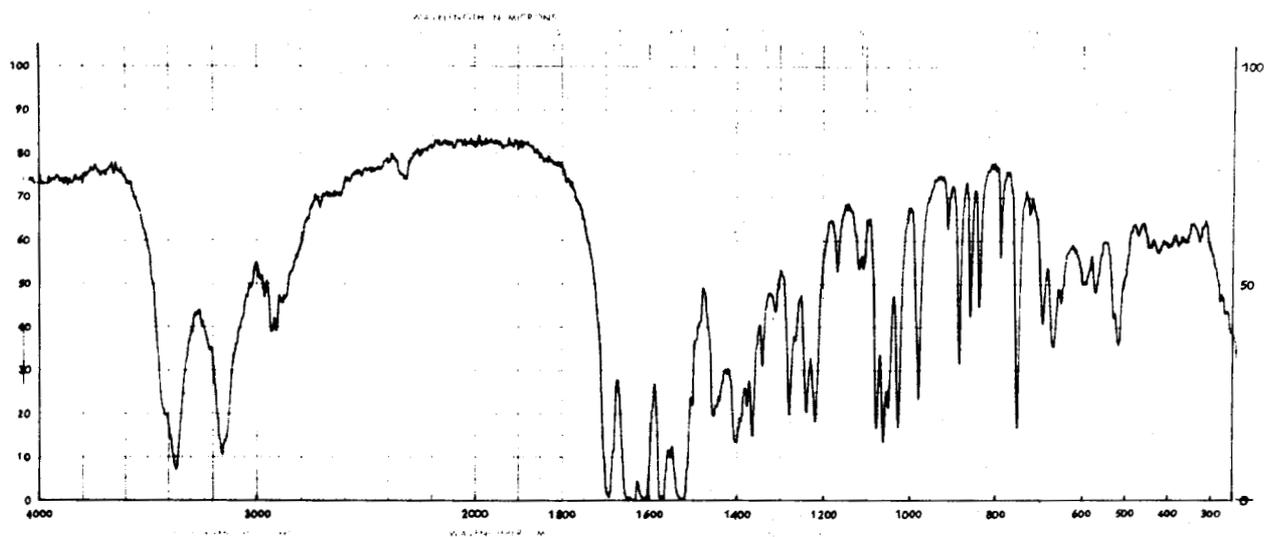
$C_{11}H_{17}N_5O_4 = 283$

Caractéristiques I.R. = O-H : $3\ 400\ \text{cm}^{-1}$

N-H : $3\ 200\ \text{cm}^{-1}$

R.M.N. = N-CH₃ : singulet à 3,43 ppm (5) : 6 protons

-CH₂- : massif centré à 4,02 (5) : 8 protons



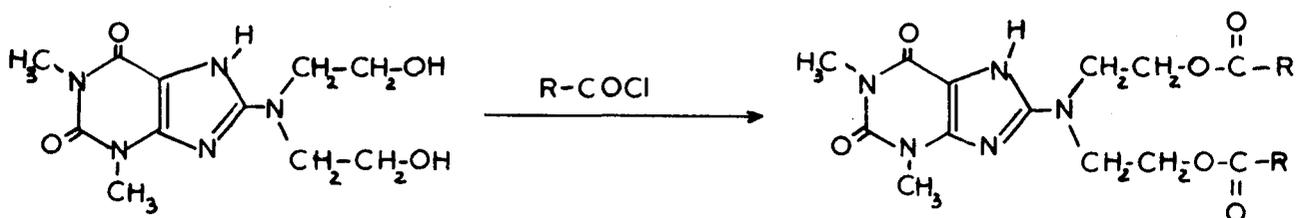
Spectre IR du bis (hydroxy-2 ethyl)amino-8 theophylline.



B. ESTERS DE LA BIS (HYDROXY-2 ETHYL) AMINO-8 THEOPHYLLINE

a) Esters d'acides carboxyliques simples

En ce qui concerne le premier type d'esters que nous avons envisagé de préparer, nous avons procédé par réaction, sur notre aminoalcool théophyllinique, des chlorures des acides benzoïque, phénylacétique et diphénylacétique.



RCOCl	Fusion	Rdt	Analyse				Formules	
C ₆ H ₅ -COCl	154	31	C	61,09	5,12	14,25	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₆	AM ₁
			T	60,93	5,23	14,26		
C ₆ H ₅ -CH ₂ -COCl	142	55	C	62,41	5,62	13,48	C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O ₆	AM ₂
			T	62,14	5,70	13,44		
$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{COCl} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$	123	65	C	69,73	5,55	10,42	C ₃₉ H ₃₇ N ₅ O ₆	AM ₃
			T	69,40	5,79	10,22		

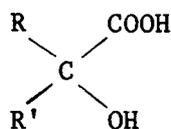
MODE OPERATOIRE

Un mélange composé de 0,01 mole de bis (hydroxy-2 éthyl) amino-8 théophylline, de 0,02 mole de chlorure d'acide et de 0,02 mole de triéthylamine est chauffé, durant quatre heures, au bain-marie bouillant. Après refroidissement et addition de 100 cm³ d'eau distillée, l'ester formé se présentant sous un aspect huileux, est extrait par le chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur chlorure de calcium et évaporée. Le résidu solide est recristallisé dans l'éthanol.

L'examen des spectres infrarouge de ces trois produits montre :

- la disparition de la bande OH à $3\ 400\ \text{cm}^{-1}$
- un pic ester à $1\ 730\ \text{cm}^{-1}$
- pics C-O à $1\ 160\ \text{cm}^{-1}$ et $1\ 220\ \text{cm}^{-1}$
- les pics des noyaux aromatiques monosubstitués.

b) Esters d'acides-alcools

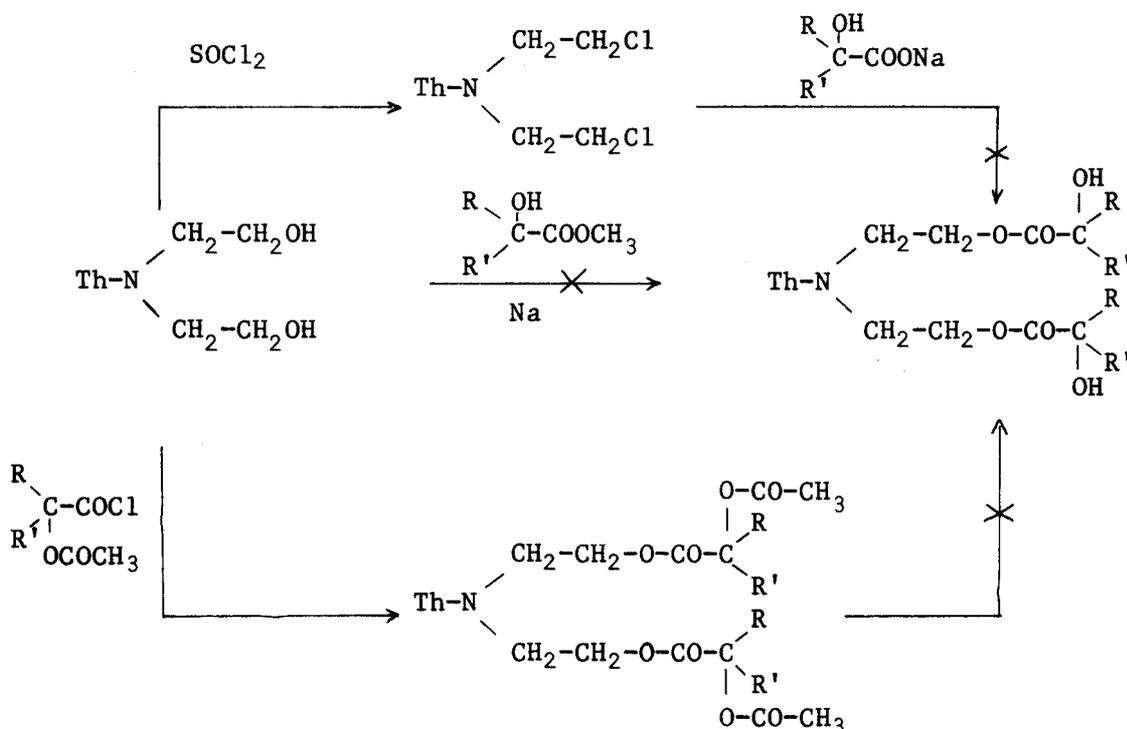


Acide mandélique : R = H

R' = C₆H₅

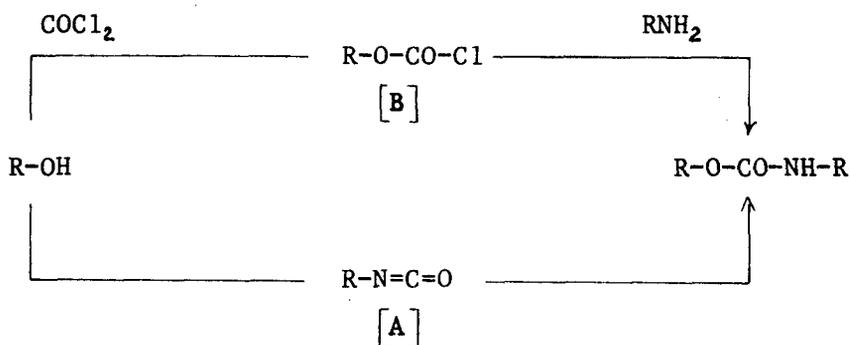
Acide benzilique : R = R' = C₆H₅

Nous avons réalisé, avec des acides-alcools, plusieurs tentatives d'estérification de notre matière première par des procédés différents de celui employé précédemment puisque, dans ce cas, les chlorures d'acides ne sont pas directement accessibles. Disons dès à présent que les dérivés souhaités n'ont pu être obtenu ; nous schématiserons cependant les différentes méthodes employées :

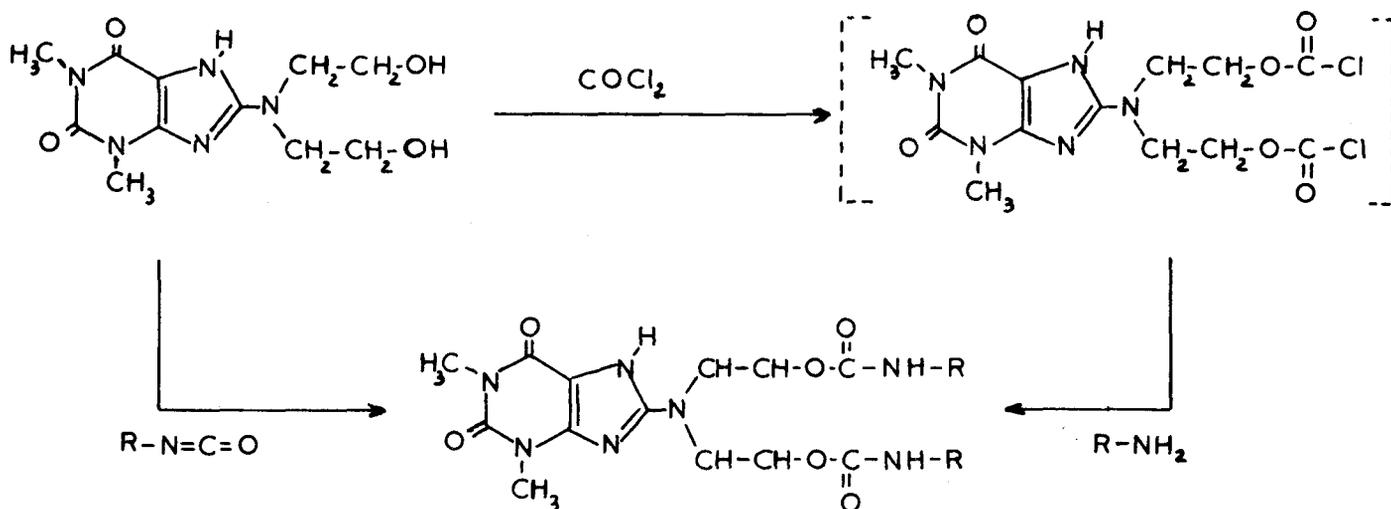


C. CARBAMATES DE LA BIS (HYDROXY-2 ETHYL) AMINO-8 THEOPHYLLINE

Parmi les différentes méthodes permettant, à partir d'alcools, d'accéder à des carbamates, nous avons retenu l'action des isocyanates (méthode A), et celle d'amines sur le chloroformiate (méthode B) obtenu par réaction du phosgène sur le composé hydroxylé :



Ces deux méthodes peuvent être indifféremment employées ; en effet, certains composés ont été préparés selon les deux voies dans des rendements sensiblement identiques. Remarquons également que, dans notre cas, le dichloroformiate obtenu intermédiairement n'a pas été isolé mais condensé immédiatement avec l'ammoniaque ou diverses amines.



Dénomination	R	Fusion	Rdt	Méthode utilisée	C	H	N	O
AM ₄	H	259	70	B 4	C : 42,00 T : 41,77	5,15 5,14	26,37 26,14	25,92 25,62
AM ₅	CH ₃	231	60	B 1	C : 45,33 T : 45,43	5,83 5,93	24,67 24,57	24,15 23,96
AM ₆	C ₂ H ₅	234	75	A,B 3	C : 47,99 T : 47,79	6,39 6,45	23,04 23,11	26,56 22,61
AM ₇	C ₃ H ₇	218	75	A 2	C : 50,32 T : 49,20	6,89 6,84	21,62 22,53	21,16 21,59
AM ₈	C ₃ H ₅	206	65	A 2	C : 50,77 T : 50,60	6,05 6,13	21,81 22,04	21,35 21,38
AM ₉	C ₄ H ₉	229	95	A 2	C : 52,37 T : 52,31	7,32 7,20	20,36 20,56	19,93 19,94
AM ₁₀	C ₆ H ₅	254	80	A,B 1	C : 57,57 T : 57,51	5,21 5,26	18,80 18,68	18,40 18,30

Solvants de recristallisation : éthanol (1) ; n Butanol (2) ; chloroforme (3) ;
diméthylformamide (4)

MODES OPERATOIRES

Méthode A - A une suspension de 0,01 mole de bis (hydroxy-2 éthyl) amino-8 théophylline dans 50 cm³ de toluène sont ajoutés 5 cm³ d'isocyanate et 1 cm³ de triéthylamine. Le mélange est chauffé quatre heures à ébullition, sous réfrigérant ascendant. Après refroidissement, le solide est filtré, lavé à l'éther. Une recristallisation fournit le carbamate pur.



Méthode B - Une suspension de 0,01 mole de bis (hydroxy-2 éthyl) amino-8 théophylline et de 1,5 g de carbonate de potassium dans 30 cm³ d'une solution toluénique à 20 % de phosgène est agitée, à température ambiante, pendant 15 heures. L'excès de phosgène et le toluène sont éliminés, au bain-marie, sous vide. 20 cm³ d'une solution aqueuse d'ammoniaque ou d'amine sont, ensuite, ajoutés au résidu. Un échauffement se produit. Après refroidissement, le carbamate est filtré, lavé à l'eau, séché et recristallisé.

Infra-rouge - fonction carbamoylique : NH : 3 300 et 3 400 cm⁻¹
C=O : 1 720 cm⁻¹

CHAPITRE III

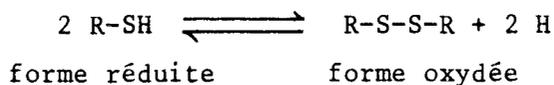
DERIVES DE CYCLISATION OBTENUS A PARTIR
DE LA BIS (CHLORO-2 ETHYL) AMINO-8 THEOPHYLLINE

A. INTRODUCTION

La seconde partie de notre étude consistait à introduire dans la chaîne latérale de nos dérivés théophylliniques un ou plusieurs atomes de soufre. Cette orientation des travaux fut prise en vertu de certaines considérations pharmacologiques que nous pouvons résumer brièvement en quelques lignes.

La théophylline, elle-même en association avec d'autres composés, a trouvé une utilisation thérapeutique dans le traitement de certaines affections pulmonaires et asthmatiques.

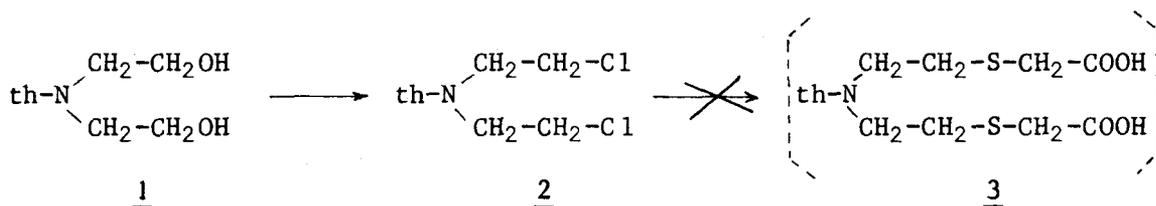
D'autre part, parmi les différents éléments chimiques constituant les êtres vivants, le soufre occupe une place prépondérante. Indépendamment des composés minéraux (sulfates, thiocyanates...), on le trouve dans de nombreuses molécules organiques (acides aminés, peptides, vitamines...). Sur le plan biologique, les dérivés soufrés interviennent dans de nombreux métabolismes ; les mercaptans, par exemple, illustrent ce fait. Ils assurent par l'intermédiaire de dérivés sulfoconjugués (R-S-métal), des fonctions de protection et de désintoxication ou encore, par l'équilibre suivant, ils contribuent à maintenir le potentiel d'oxydo-réduction intracellulaire.



Récemment, le pouvoir réducteur des thiols a été utilisé pour rompre les ponts disulfures de certaines protéines du mucus bronchique, ce qui, grâce à leur action dépolimérisante, provoque un abaissement du poids moléculaire des mucoprotéines, et entraîne en conséquence une diminution de la viscosité des sécrétions bronchiques (Acthiol, Rhinathiol).

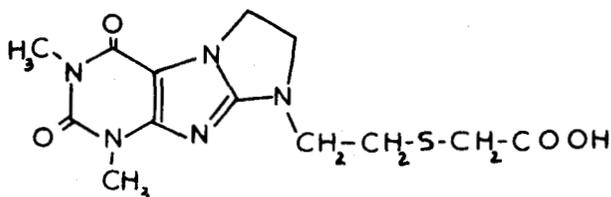
Ces différentes considérations portant sur la théophylline et le rôle biologique du soufre, nous ont amené à étudier les différentes possibilités d'introduction d'atomes de soufre dans nos dérivés. L'utilisation de l'acide thioglycolique (HS-CH₂-COOH) nous sembla satisfaisante pour deux raisons principales.

D'une part, les thiols montrent généralement une réactivité assez marquée vis à vis des halogénures, et en ce qui nous concerne, le produit 2 s'avérait d'une obtention relativement aisée ; d'autre part, l'acide thioglycolique amenait, par la présence de son groupement carboxylique, une possibilité d'augmenter la solubilité dans l'eau de ce produit et une voie d'accès à différents dérivés carboxyliques (ester, amide...).

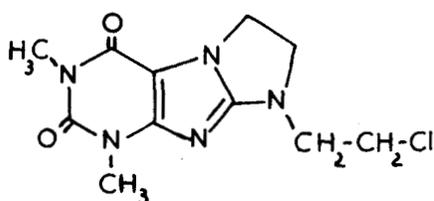


Précisons dès à présent que lors des premières réactions effectuées en vue d'obtenir le composé 3, nous avons remarqué que le composé isolé présentait quelques anomalies par rapport au comportement habituel des composés de structure 1 ou 2. Le principal fait remarqué fut que ce produit ne comportait qu'une seule acidité dosable au lieu de deux attendues. D'autre part, ce produit avait le comportement d'un acide aminé, c'est-à-dire qu'il était soluble dans l'eau en milieu basique grâce à la formation d'un sel et soluble en milieu acide (HCl) par la formation d'un chlorhydrate ; fait remarquable lui aussi car les dérivés de structure 1 ou 2 ne possédaient pas d'azote suffisamment basique pour fixer une molécule de HCl.

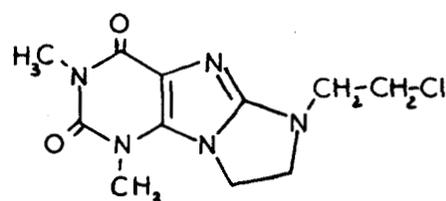
En outre, on pouvait remarquer en étudiant les spectres I.R. et R.M.N., la disparition des pics afférents à l'hydrogène situé en position 7. L'ensemble de ces faits ainsi que la correspondance des analyses centésimales avec la formule brute $C_{13}H_{17}N_5O_4S$, nous amena à émettre l'hypothèse que nous avons pu confirmer par la suite, de la structure suivante :



La réaction précédente s'effectuant en milieu aqueux et en présence d'une base (NaOH), il nous sembla opportun d'étudier le comportement du dérivé chloré 2 dans des conditions analogues mais sans faire intervenir l'acide thioglycolique, puisque il ne jouerait aucun rôle dans la formation du cycle imidazolidinique. Lors de cette étude et dans des conditions identiques, nous avons pu isoler concurremment deux produits AM_{12} et AM_{13} de même analyse ($C_{11}H_{14}N_5O_2Cl$) ne semblant différer, en première hypothèse, que par la structure :



AM_{12}



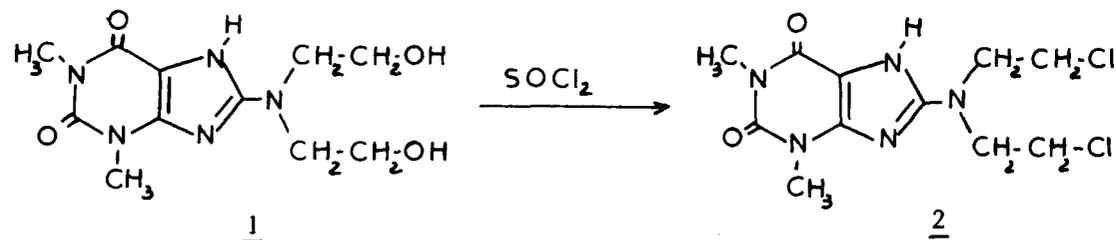
AM_{13}

Les travaux relatés dans ce Chapitre s'attachent à la préparation et à la séparation de ces isomères structuraux ainsi qu'à la vérification et à l'attribution de leurs structures.

B. PREPARATION DE LA BIS (CHLORO-2 ETHYL) AMINO-8 THEOPHYLLINE

L'introduction du groupement S carboxy méthyl dans nos composés s'effectue par réaction de l'acide thioglycolique sur le dérivé dichloré 2. Ce dernier composé représente donc pour la suite des travaux, notre matière première.

Notre premier souci fut donc d'obtenir ce composé, déjà décrit (1) (2), avec un rendement satisfaisant ; nous avons été amené dans ce but à modifier quelque peu le mode opératoire de préparation, obtenant ainsi un rendement brut de l'ordre de 90 % au lieu de 57 %.



MODE OPERATOIRE

Une suspension de 28 g (0,1 mole) de Bis (hydroxy-2 éthyl) amino-8 théophylline dans une solution de 150 cm³ de benzène et de 45 cm³ (0,6 mole) de chlorure de thionyle est agitée magnétiquement. Lorsque la réaction commence, le mélange s'échauffe peu à peu de lui-même. On chauffe le mélange au bain-marie jusqu'à obtention d'une solution. Après quelques instants, il se reforme un précipité ; 100 cm³ de benzène sont rajoutés et le mélange est abandonné jusqu'à refroidissement. Le solide est ensuite filtré et lavé sur filtre successivement par du benzène, de l'éther éthylique puis par de l'alcool. Après séchage dans un dessiccateur, on obtient 28 grammes de produit, soit un rendement brut de 90%.

La suite des opérations sera effectuée sur le produit brut ;
une recristallisation de l'éthanol fournit le produit pur.

Aspect : paillettes blanches ; solubles dans le
chloroforme.

Fusion : 188°C

Analyse :	C	H	N	Cl
Calculé	41,2	4,7	21,9	22,2
Trouvé	41,36	4,78	21,58	22,20

Spectre I.R. : disparition du pic OH à 3 400 cm^{-1}
NH en 7 : 3 200 cm^{-1}

R.M.N. :	$\text{N}_1\text{-CH}_3$: $\delta = 3,10$ ppm	(3 protons)	singulet
	$\text{N}_3\text{-CH}_3$: $\delta = 3,22$ ppm	(3 protons)	singulet
	$\text{N}_7\text{-H}$: $\delta = 12,40$ ppm	(1 proton)	singulet
	$\text{-CH}_2\text{-}$: $\delta = 3,72$ ppm	(8 protons)	multiplet

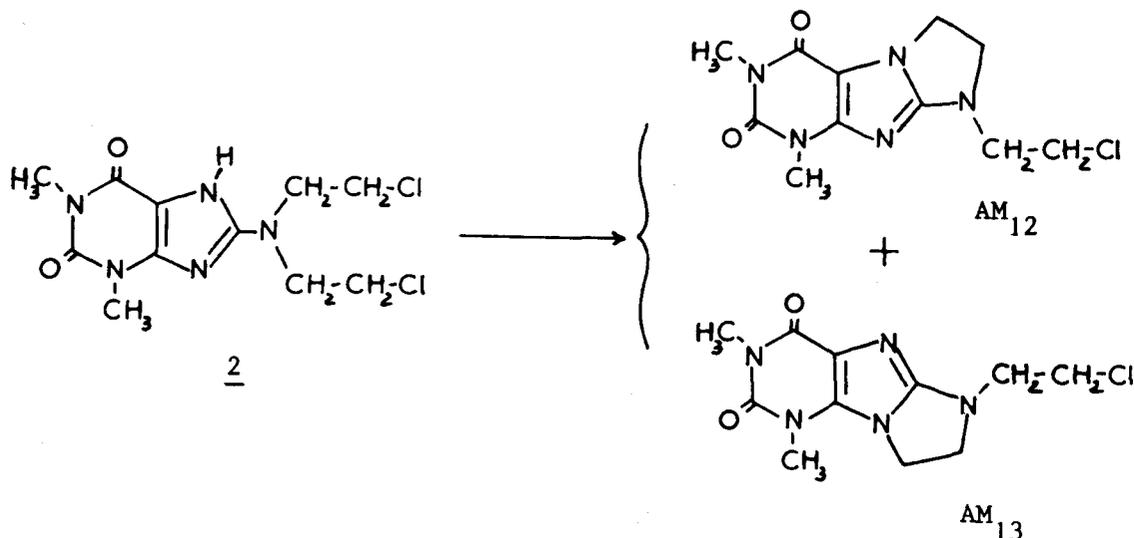
C. OBTENTION DES DERIVES CYCLIQUES AM₁₂ ET AM₁₃

1) Hypothèses de structure

Bien qu'il soit courant d'inclure la théophylline dans ce qu'il est convenu d'appeler les "bases puriques", il faut remarquer que la théophylline se distingue nettement de ces dernières par un caractère acide fortement marqué puisque l'on obtient facilement la formation de sels métalliques hydrosolubles (sels de potassium, sodium, argent...).

En ce qui concerne le dérivé chloré 2, nous avons également pu noter qu'il se dissolvait dans une solution alcaline, mais aussi que, contre toute attente, il se reformait peu de temps après un solide dans lequel on pouvait séparer deux composés de caractères physiques

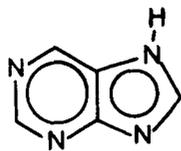
légèrement différents et correspondants à la même formule brute.
 Nous leur avons attribué les structures suivantes :



Avant de poursuivre plus avant l'exposé de nos Travaux, il nous semble nécessaire d'expliciter quelque peu les raisons qui nous ont amené initialement à émettre l'hypothèse de ces structures.

La différence fondamentale existant entre les composés AM₁₂ et AM₁₃ provient de la différence de fixation du cycle imidazolidinique sur la théophylline. En effet, dans le premier cas, la liaison charnière est entre les atomes 7 et 8, tandis que dans le second cas, elle se trouve entre les positions 8 et 9.

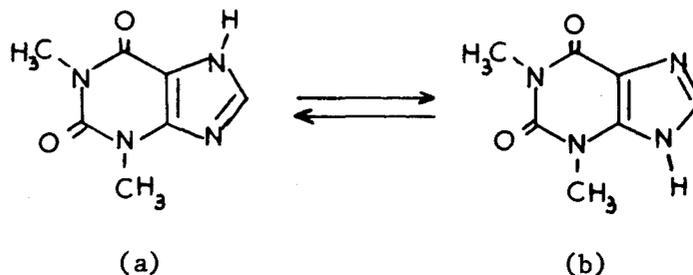
Les atomes d'azote en 7 et 9 jouent donc, dans cette réaction, des rôles presque équivalents qu'il convient d'examiner. La théophylline, possédant le squelette fondamental de la purine, on retrouve, comme dans celle-ci, l'incertitude quant à la position du proton imidazolique.



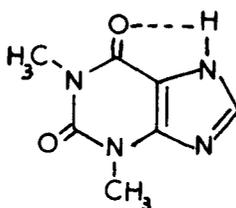
(7 H ou 9 H imidazolo [4,5,d] pyrimidine)

En effet, lors de différentes réactions d'alkylation de la théophylline, des dérivés substitués en 7 ou en 9 ont pu être isolés.

Ce double aspect de cette molécule peut se traduire par l'équilibre suivant entre les deux formes tautomères (a) et (b).



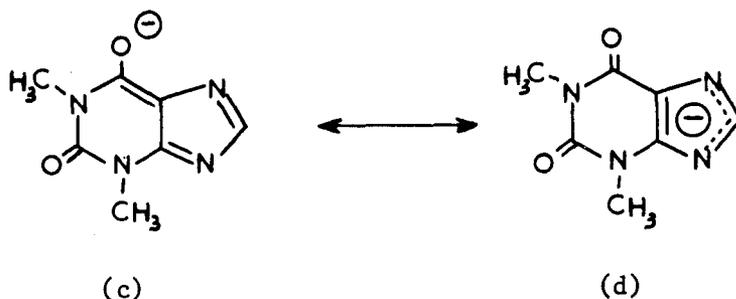
L'interconversion de ces deux formes s'effectuant aisément, ceci explique que l'on n'a jamais pu les isoler. En dépit de cela, il est admis et prouvé par l'expérience que lorsque l'on effectue une réaction de substitution de cet atome d'hydrogène par un groupement carboné au moyen d'halogénure d'alkyle en milieu alcalin par exemple, l'une de ces formes tautomères prédomine et les dérivés obtenus répondent quasi exclusivement à la structure du type (a). Le déplacement de l'équilibre vers la forme (a) pourrait s'expliquer en invoquant une stabilisation de la configuration par liaison hydrogène intramoléculaire.



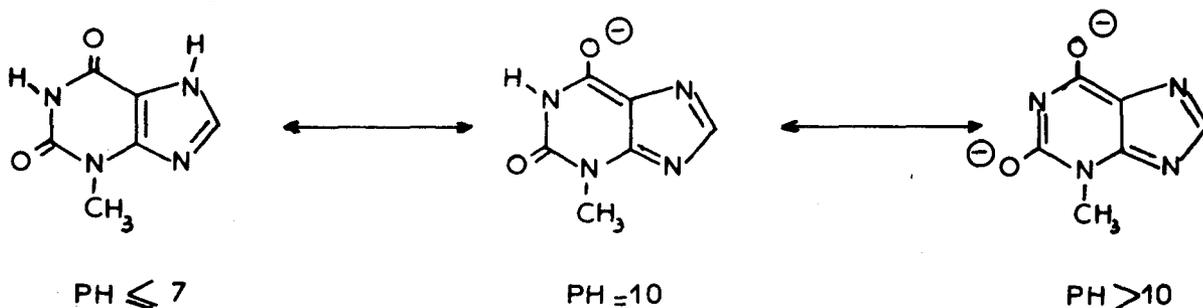
Un auteur italien, *CAVALIERI* (17), a effectué en vue d'éclaircir ce problème une étude ultraviolette comparative de plusieurs méthylxanthine (méthyl-3 xanthine, théophylline, caféine). De celle-ci, il ressort que la caféine (triméthyl-1,3,7 xanthine), qui ne peut s'ioniser ou s'énoliser, garde un spectre ultraviolet inchangé, quelque soit le pH entre 2 et 14. Son absorption sélective peut être attribuée au système suivant, contenant des formes cétoniques.



Par la similitude des spectres de la caféine et de la théophylline, l'auteur conclut que dans les zones de pH acide ou en solution neutre, la théophylline se trouve sous les formes cétoniques (a) et (b), alors qu'en milieu basique, la molécule ionisée se trouverait selon les formes limites suivantes (c) et (d) :

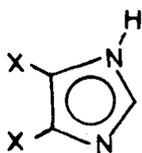


La formule (c) étant, selon lui, prédominante du fait de la différence d'électronégativité entre l'oxygène et l'azote. La comparaison, dans la zone de pH 10, des spectres de la théophylline et de la méthyl-3 xanthine permet de leur attribuer une ionisation équivalente ; au dessus de pH = 10, il s'effectue une deuxième ionisation de la méthyl-3 xanthine :



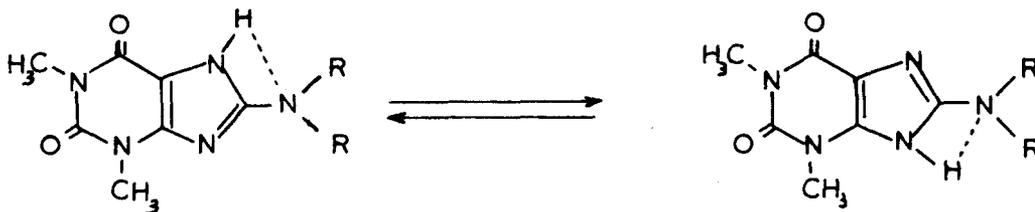
En ce qui concerne notre cas, il semble évident que, à l'inverse de ce que propose *CAVALIERI*, la forme ionique (d) soit prédominante puisque nous obtenons des dérivés substitués au niveau des azotes 7 et 9.

La charge négative, résultant de l'ionisation en milieu basique, se partagerait entre les deux atomes d'azote du cycle pentagonal. En se référant aux dérivés de l'imidazole, on considère que les atomes 1 et 3 d'un imidazole sont équivalents lorsque les substituants en 4 et 5 sont identiques.

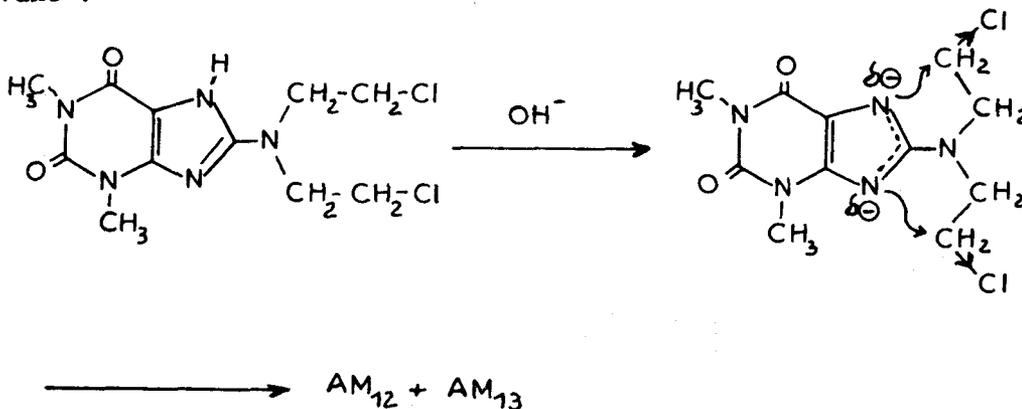


Lorsqu'une dissymétrie intervient dans la molécule au niveau des positions 4 et 5 ce qui est le cas de la théophylline- les atomes d'azote manifestent des réactivités différentes et généralement l'un d'eux est le siège unique de la réaction de substitution.

Il faut donc admettre que dans notre molécule 2, l'équivalence entre les atomes d'azote 7 et 9 tend à se rétablir grâce à l'introduction d'un substituant aminé en position 8, c'est-à-dire dans le plan de symétrie du noyau imidazolique. On remarque en effet que le doublet de l'azote accroché en 8 peut participer par une liaison hydrogène intramoléculaire aussi bien avec la position 7 que 9 à la stabilisation de la molécule.

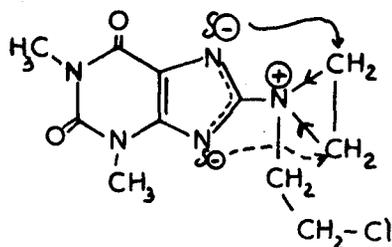


Ces différentes considérations sur l'état ionique intermédiaire de la réaction nous amènent à proposer, parmi les différentes possibilités qu'il est loisible d'envisager, le mécanisme suivant :



Il nous semble plus logique d'invoquer une attaque nucléophile de type S_N2 du carbone portant l'atome de chlore, plutôt qu'un mécanisme passant par l'intermédiaire d'un ion aziridinium. En effet, la formation d'aziridines à partir de dérivés aminés β halogénés intervient généralement par simple chauffage sans qu'il soit nécessaire d'ajouter une base forte. Dans notre cas, d'une part le composé 2 reste stable thermiquement et, d'autre part, l'atome d'azote en

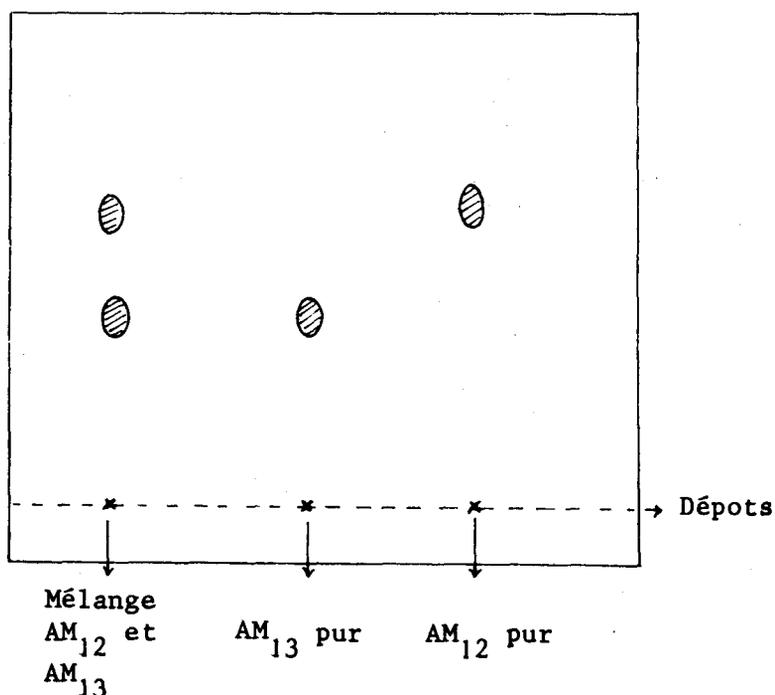
position 8 ne semble pas suffisamment basique pour justifier la formation d'un ion aziridinium tel le suivant :



Sur un plan plus pratique, signalons que la séparation de ces deux isomères structuraux a été facilitée par leur différence de solubilité dans l'eau. En effet, le produit AM_{12} précipite en premier lieu, dans le mélange réactionnel. Signalons également que le produit AM_{13} peut être isolé sous deux formes différentes :

Recristallisé dans l'alcool absolu, il correspond à la formule brute : $C_{11}H_{14}N_5O_2Cl$, tandis que dans l'eau, il cristallise sous la forme : $C_{11}H_{14}N_5O_2Cl, 1/2 H_2O$.

Afin de pouvoir déterminer les constantes et les caractéristiques physiques de chacun de ces produits à l'état pur, nous avons contrôlé la pureté de nos échantillons de AM_{12} et AM_{13} , par des chromatographies sur plaque de gel d'alumine, l'éluant étant le chloroforme.



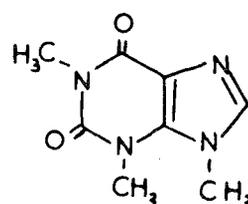
Les spectres ultraviolet de ces deux composés sont particulièrement caractéristiques et nous ont permis d'apporter une confirmation supplémentaire quant aux hypothèses de structures émises. En effet, le composé AM₁₃ présente dans son spectre ultraviolet trois maxima d'absorption, tandis que celui de AM₁₂ n'en possède que deux. Nous avons pu relever cette même différence en comparant divers spectres de produits analogues (18), où seule différerait la position des substituants (position 7 ou 9), ce qui correspond à notre cas.



Cafeïne : triméthyl-1,3,7 xanthine

 λ max = 207 nm

272 nm

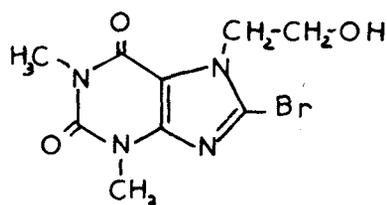


Isocafeïne : triméthyl-1,3,9 xanthine

 λ max = 207 nm

237 nm

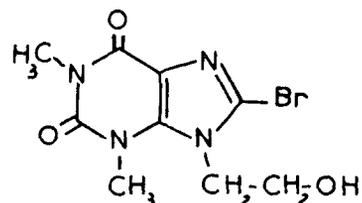
268 nm



(Hydroxy-2 éthyl)-7 bromo-8 théophylline

 λ max = 209 nm

280 nm



(Hydroxy-2 éthyl)-9 bromo-8 théophylline

 λ max = 205 nm

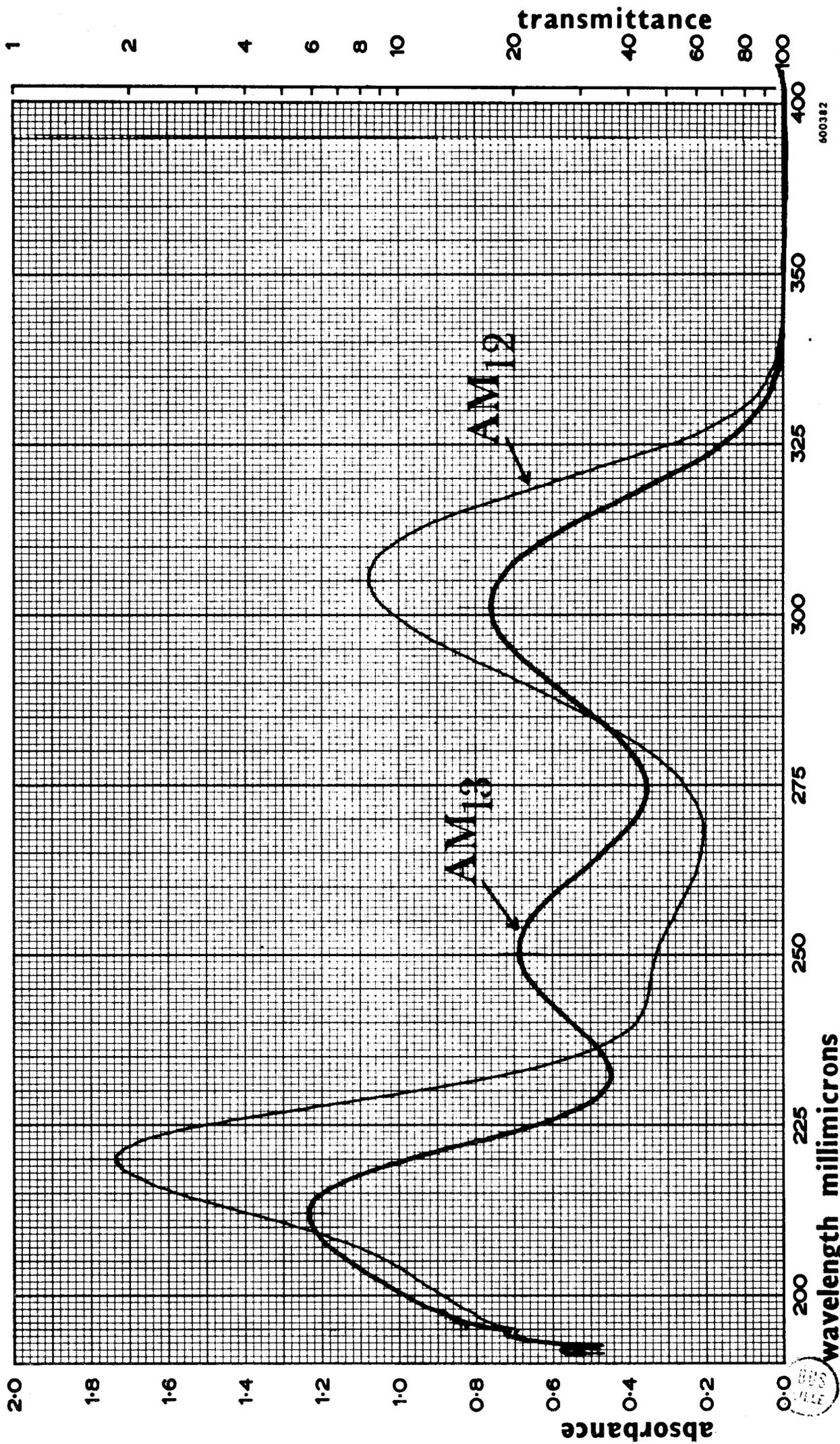
248 nm

272 nm

Théophylline : diméthyl-1,3 xanthine

 λ max = 205 nm

271 nm

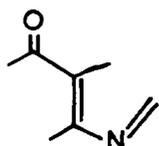


600382

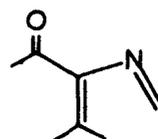
BUS FILE

ALIGN WITH INDEX ON THE RECORDER	SAMPLE AND FORMULA	CONCENTRATION 20 ppm / H ₂ O	SCANSPEED F.]	REF. NO.
		REFERENCE	DATE	
		PATH LENGTH	OPERATOR	
				MM.

L'origine des trois pics observables en U.V. pour le composé AM_{13} , semble donc se trouver dans la position respective des doubles liaisons ; la molécule de théophylline étant plane, on peut retrouver dans un cas trois doubles liaisons conjuguées amenant un seul chromophore, tandis que la seconde disposition plus ramifiée (disposition croisée), donnerait deux chromophores (AM_{13}).

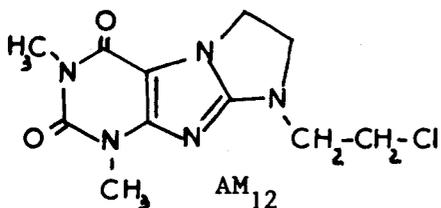
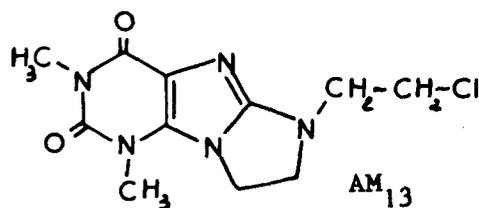


Type Caféine



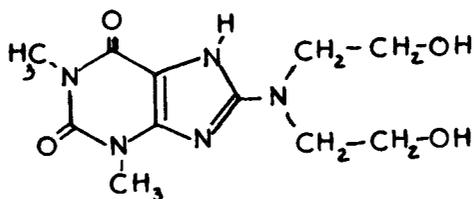
Type Isocaféine

Il faut également noter que la substitution de l'atome d'azote en position 7 n'amène généralement que peu de différence avec la théophylline (Caféine, théophylline) ; en revanche, l'introduction d'un atome d'halogène en position 8 produit un effet bathochrome (3 à 8 nm) ; il en est de même lorsqu'il s'agit d'un groupement aminé (20 à 30 nm).

 AM_{12}  AM_{13}

	λ max =	ϵ
	220 nm	24 398
	305 nm	15 319

	λ max =	ϵ
	212 nm	17 305
	250 nm	9 645
	301 nm	10 780



λ max =	220 nm
	301 nm

2) Vérification chimique des structures de AM₁₂ et AM₁₃

Une fois réalisée, la séparation des deux isomères et la détermination de leurs propriétés physiques, il restait à vérifier les hypothèses émises quant à leurs structures. Ceci a pu être effectué selon un ensemble de réactions dont nous schématisons l'enchaînement dans le tableau ci-dessous.

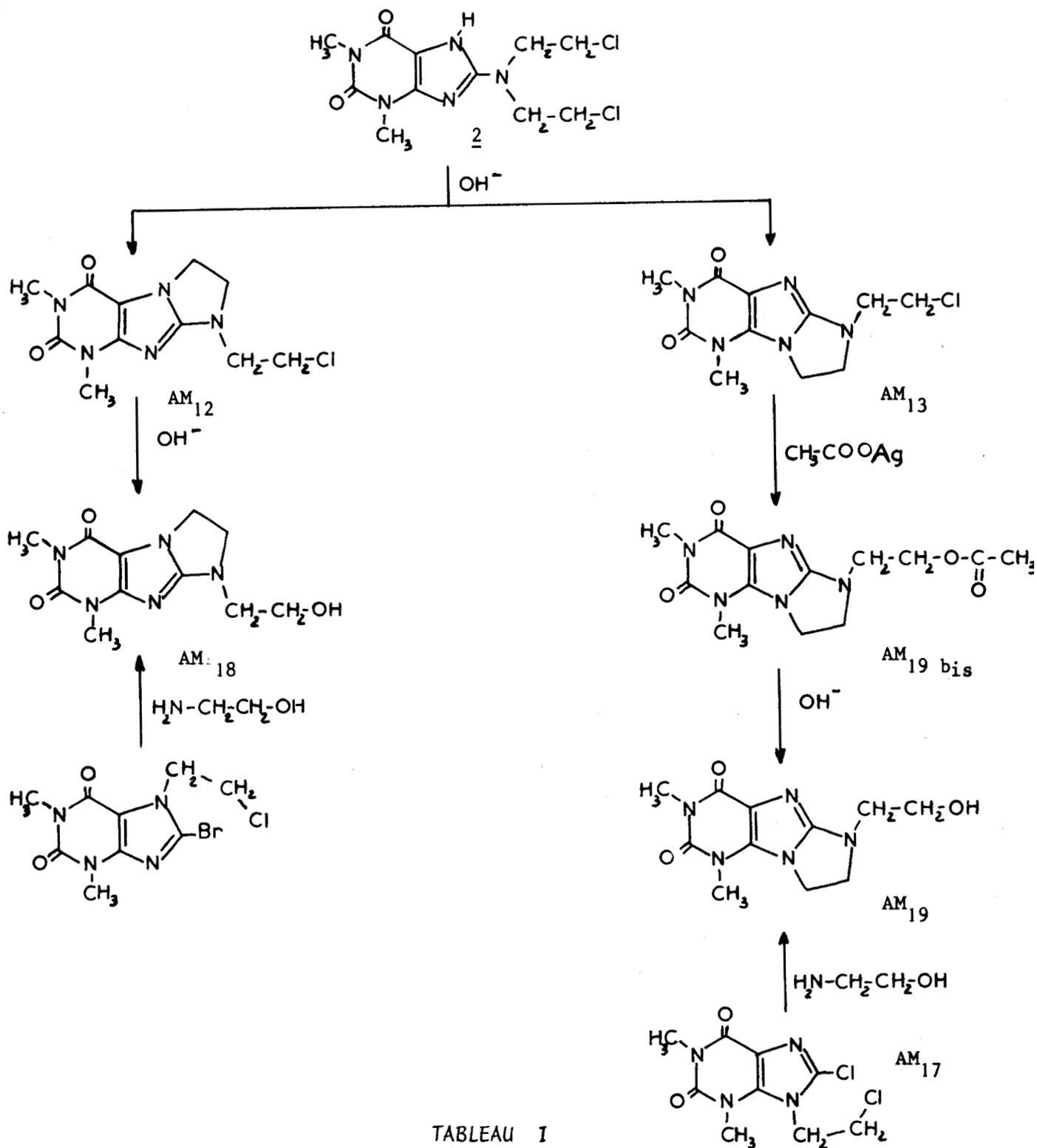


TABLEAU I

En ce qui concerne le tableau précédent, on peut remarquer que nous nous sommes proposé de préparer les composés AM_{13} et AM_{19} par deux voies différentes, ceci nous permettant d'attribuer sans équivoque les structures de AM_{12} et AM_{13} .

L'étape précédant l'obtention des composés AM_{18} et AM_{19} , nécessitait des dérivés du type halogéno-8 théophylline alkylés en position 7 ou 9 par une chaîne chloroéthane.

Dans le premier cas (AM_{18}), la synthèse est assez simple; mais il faut admettre, chose vérifiée par la suite, que l'alkylation de la bromo-8 théophylline se fait, dans les conditions employées, uniquement en position 7.

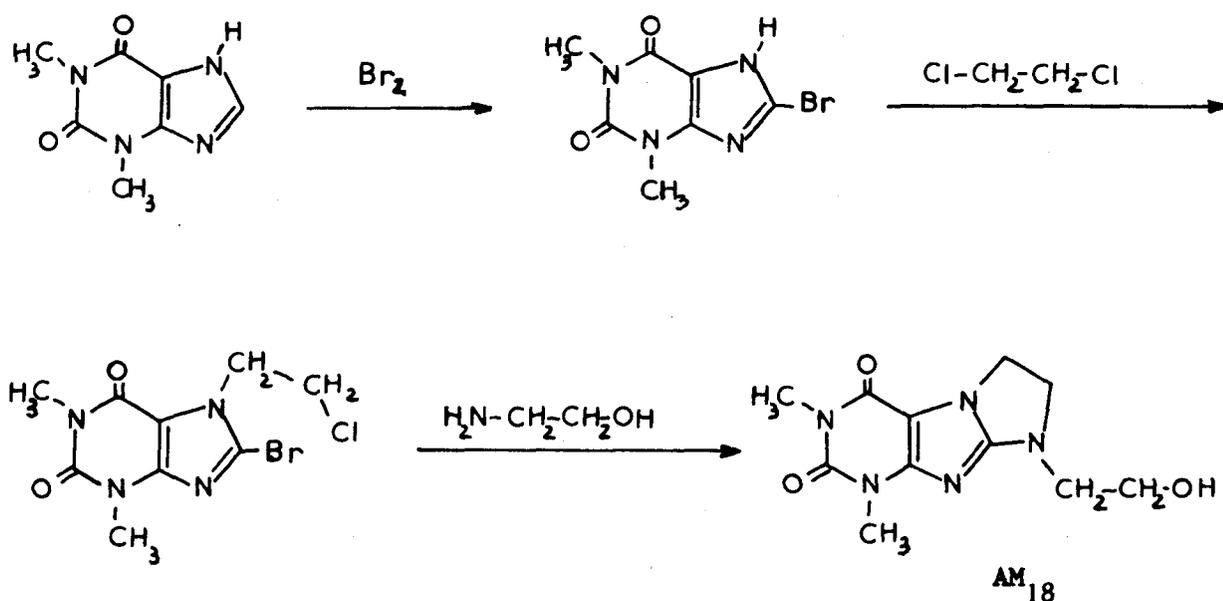


TABLEAU II

Quant à l'obtention de AM_{19} , elle fut plus longue et délicate. En effet, l'introduction d'un radical en position 9 sur la xanthine ou la théophylline s'effectue généralement par l'apport de ce radical, dans la position adéquate, au cours d'une réaction antérieure à la cyclisation terminale, celle-ci pouvant être réalisée selon deux principales méthodes comme nous l'avons vu précédemment.

Dans notre cas, il était intéressant de préparer un dérivé de la théophylline possédant en position 9 le radical hydroxyéthyl. Pour ce faire, nous avons utilisé, comme voie d'accès à ce dérivé, une variante de la méthode décrite par *TRAUBE*.

Il faut en effet remarquer que si l'on utilise comme matière première un dérivé du type amino-4 uracile dans lequel le groupement aminé extranucléaire est secondaire, on obtient après cyclisation un dérivé xanthique possédant en position 9 ce même groupement.



L'ensemble des réactions que nous avons effectuées figure dans le tableau suivant :

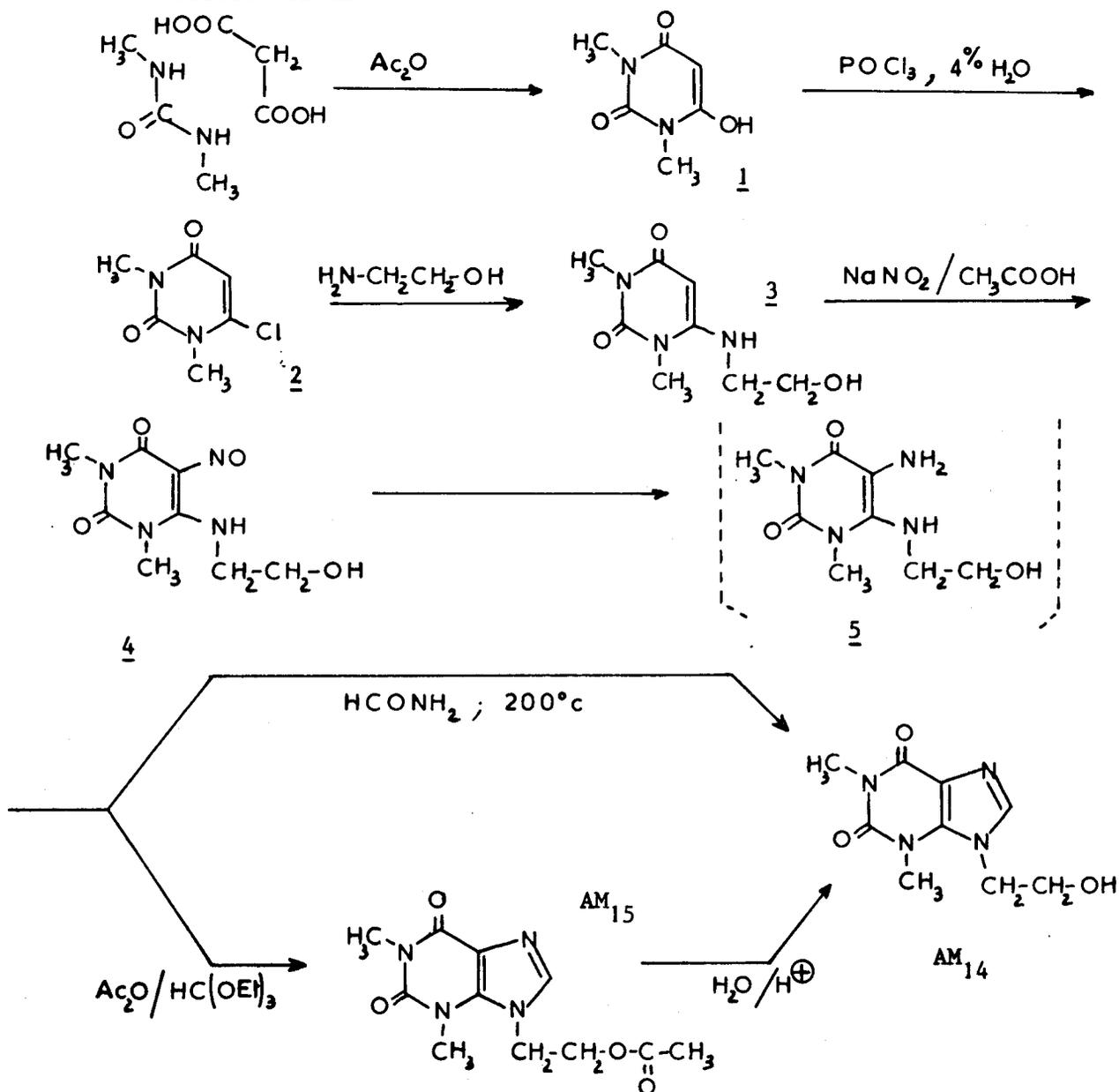
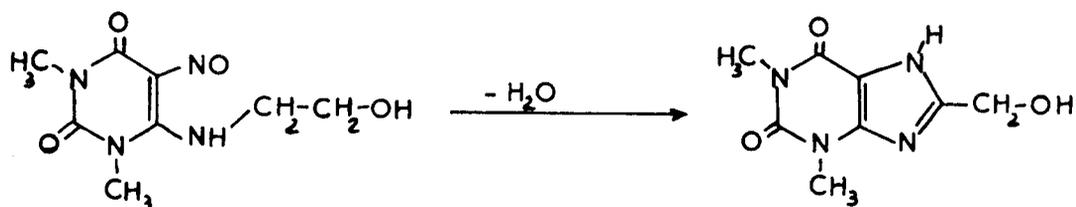


TABLEAU III

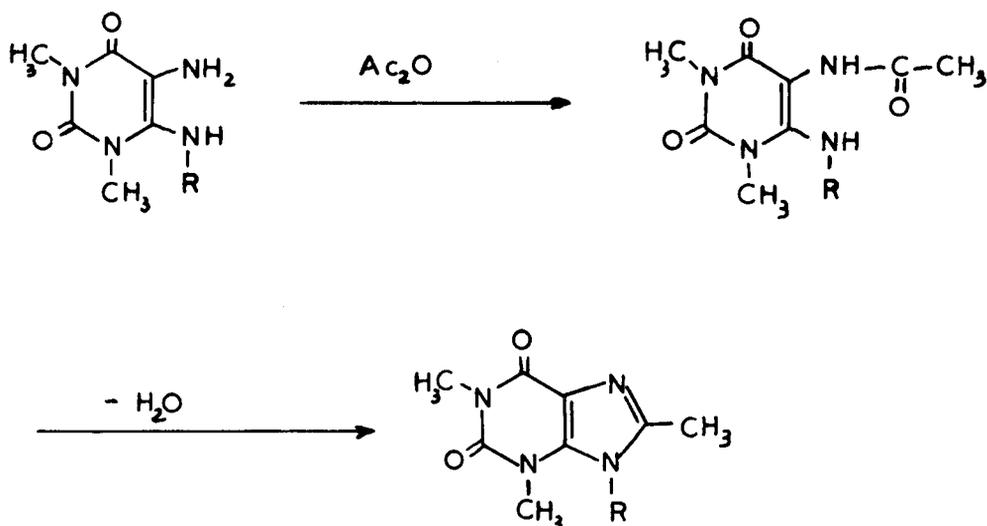
A propos de ce tableau, il faut noter que le dérivé nitrosé 4 doit être préparé et manipulé avec certaines précautions. En effet, il faut éviter toute élévation importante de température, qui aurait pour effet de provoquer une déshydratation intramoléculaire amenant ainsi la formation d'hydroxyméthyl-8 théophylline (19).



Des réactions de ce type ont d'ailleurs été employées pour préparer différents dérivés substitués en position 8.

La réduction en diamino uracile 5 s'effectue donc à froid sous la pression ordinaire en présence de Nickel de Raney ; le produit 5 se présente sous forme huileuse, se colorant en rouge assez rapidement au contact de l'air et dégageant une odeur ammoniacale. Nous l'avons donc fait réagir immédiatement sans chercher à le purifier.

L'agent de cyclisation étant un mélange d'anhydride acétique et d'orthoformiate d'éthyle, nous avons obtenu les meilleurs rendements avec les proportions respectives suivantes : 40/60. On obtient en fait par ce procédé un mélange des dérivés xanthiques AM₁₄ et AM₁₅. Une augmentation de la proportion d'anhydride acétique serait néfaste, car elle aurait pour effet de favoriser la réaction annexe suivante (20) (21) :



Le mélange des produits AM₁₄ et AM₁₅ est ensuite traité au bain-marie par une solution diluée d'acide chlorhydrique, qui libère le groupement hydroxyle. Ce procédé est préférable à une saponification en milieu alcalin, car les dérivés méthylés de la xanthine se décomposent facilement en milieu basique avec libération de méthylamine.

Une fois le dérivé AM₁₄ isolé, l'obtention du dérivé dihalogéné AM₁₇ s'est effectuée selon les réactions schématisées dans le tableau suivant :

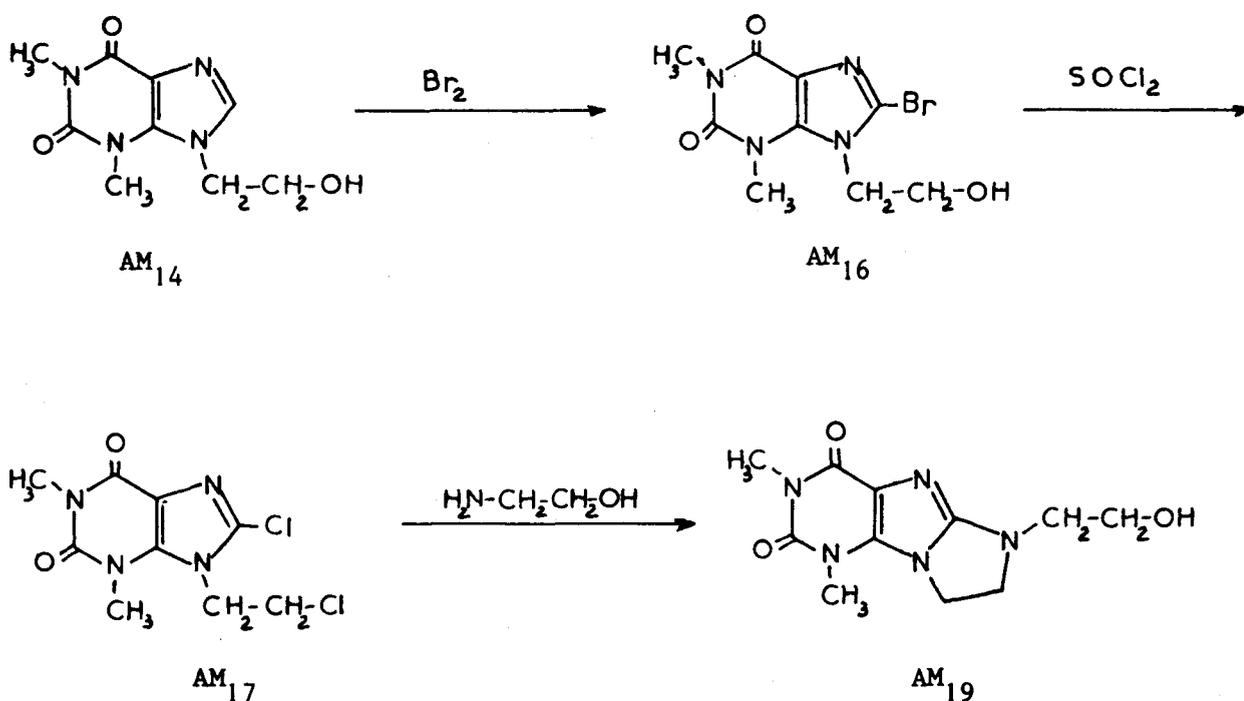
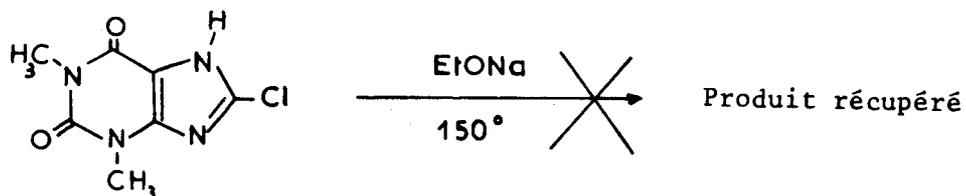
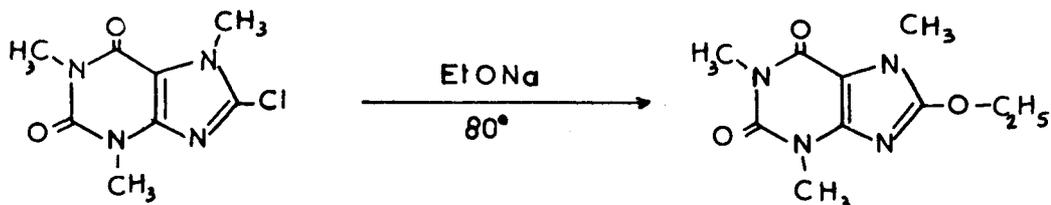
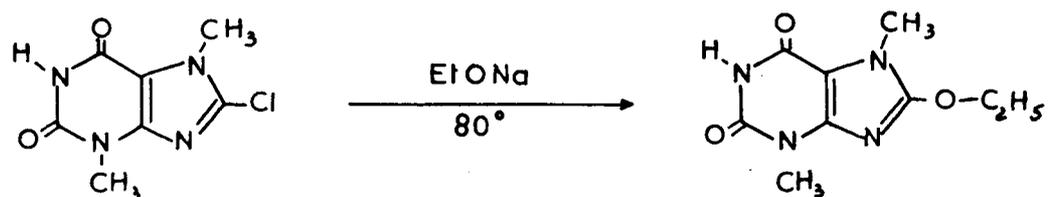


TABLEAU IV

La bromation a été réalisée selon le même mode opératoire que celui employé pour l'obtention de la bromo-8 théophylline. Il faut remarquer, dans l'étape suivante, la substitution de l'atome de brome par un atome de chlore, élément d'électronégativité plus importante. On peut expliquer cette substitution par le fait que la présence d'un groupement alkyle sur l'un des azotes 7 ou 9 augmente la mobilité de l'halogène situé en position 8. Ce fait est à

rapprocher de constatations effectuées dans ce sens par différents auteurs (22) (23) (24). La différence de réactivité des chloro-8 théobromine et caféine avec la chloro-8 théophylline s'explique d'une façon analogue.



D. PARTIE EXPERIMENTALE1) Préparation et spectres de R.M.N. des isomères AM₁₂ et AM₁₃Préparation de AM₁₂ et AM₁₃ (formules dans le Tableau I)

(chloro-2 éthyl)1' imidazolidino (2',3': 7,8) théophylline

(chloro-2 éthyl)1' imidazolidino (2',3': 8,9) théophylline

A une suspension de 32 g (0,1 mole) de bis(chloro-2 éthyl) amino-8 théophylline dans 150 cm³ d'eau tiédie à 40-50°C, sont ajoutés 4 g (0,1 mole) de soude. Le solide disparaît peu à peu et on obtient une solution jaune pâle, puis quelques minutes après un solide blanc précipite. On laisse refroidir le mélange et le composé AM₁₂ est séparé par filtration.

Le filtrat est ramené à neutralité au moyen d'une solution HCl (2 N), puis concentré sous vide au bain-marie jusqu'à la moitié du volume initial. Par refroidissement, le composé AM₁₃ cristallise (forme hémihydratée).

Recristallisation dans eau/éthanol

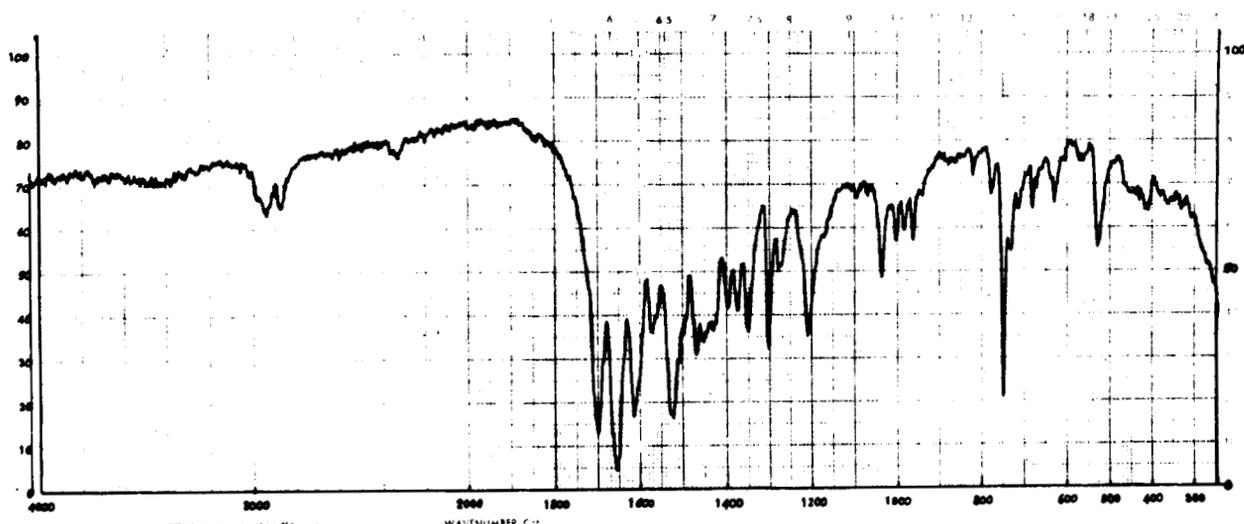
AM₁₂ : P = 13,8 g Rendement = 50 %AM₁₃ : P = 7,4 g Rendement = 26 %

Fusion :

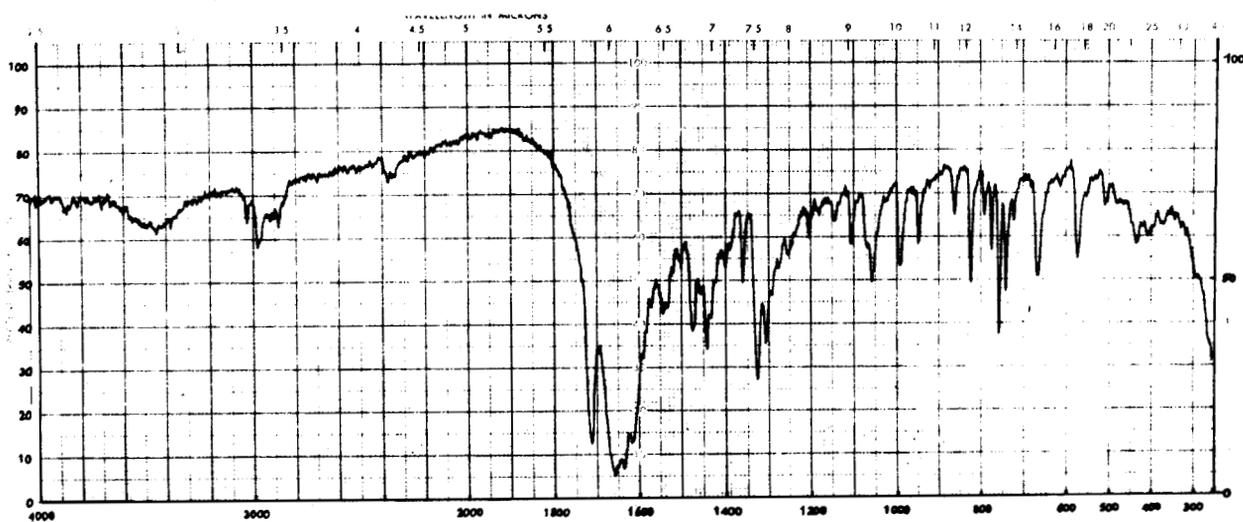
AM ₁₂ : 194°C	}	C ₁₁ H ₁₄ N ₅ O ₂ Cl	M = 283,7
AM ₁₃ : 178-180°C			

AM ₁₃ hémihydraté : 135°C	C ₁₁ H ₁₄ N ₅ O ₂ Cl, 1/2 H ₂ O	M = 292,7
--------------------------------------	--	-----------

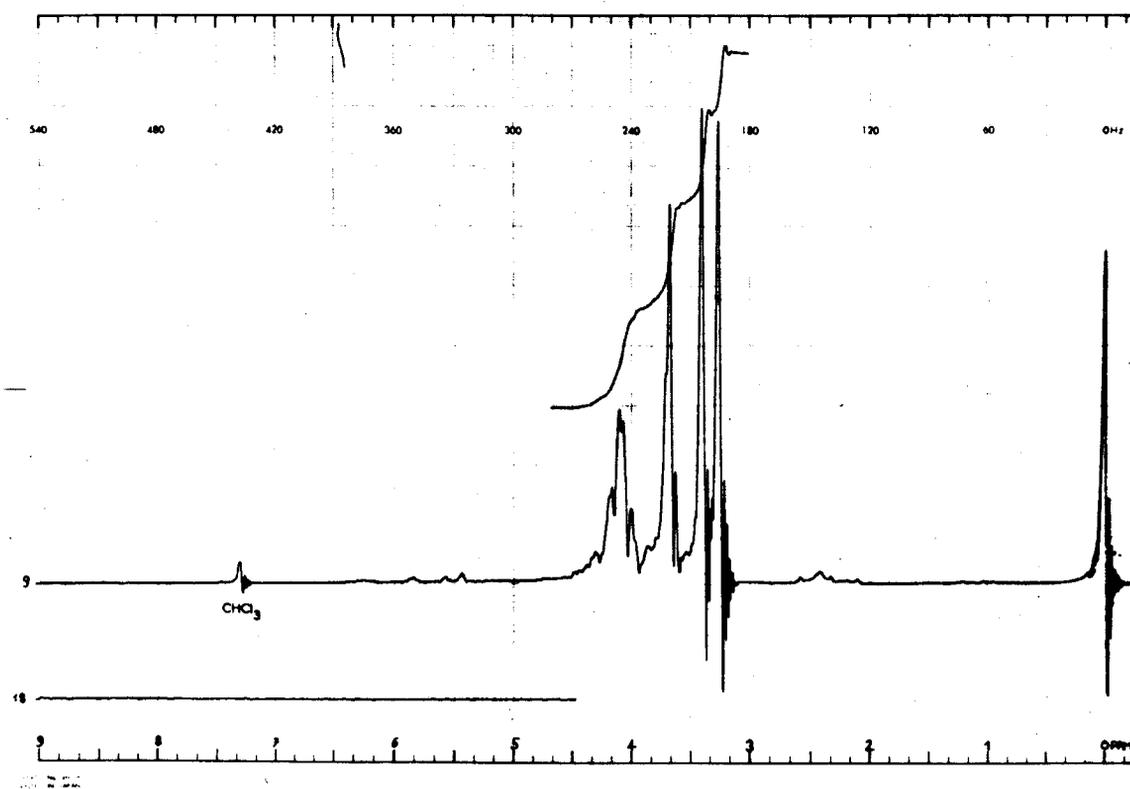
		C	H	N	O	Cl
AM ₁₂	Calc.	46,56	4,97	24,68	11,27	12,49
	Tr.	46,35	5,06	24,52	11,87	12,40
AM ₁₃	Tr.	46,30	5,07	24,43	11,27	12,68
AM ₁₃ hémihydraté	Calc.	45,13	5,16	23,92		
	Tr.	45,28	5,16	23,81		



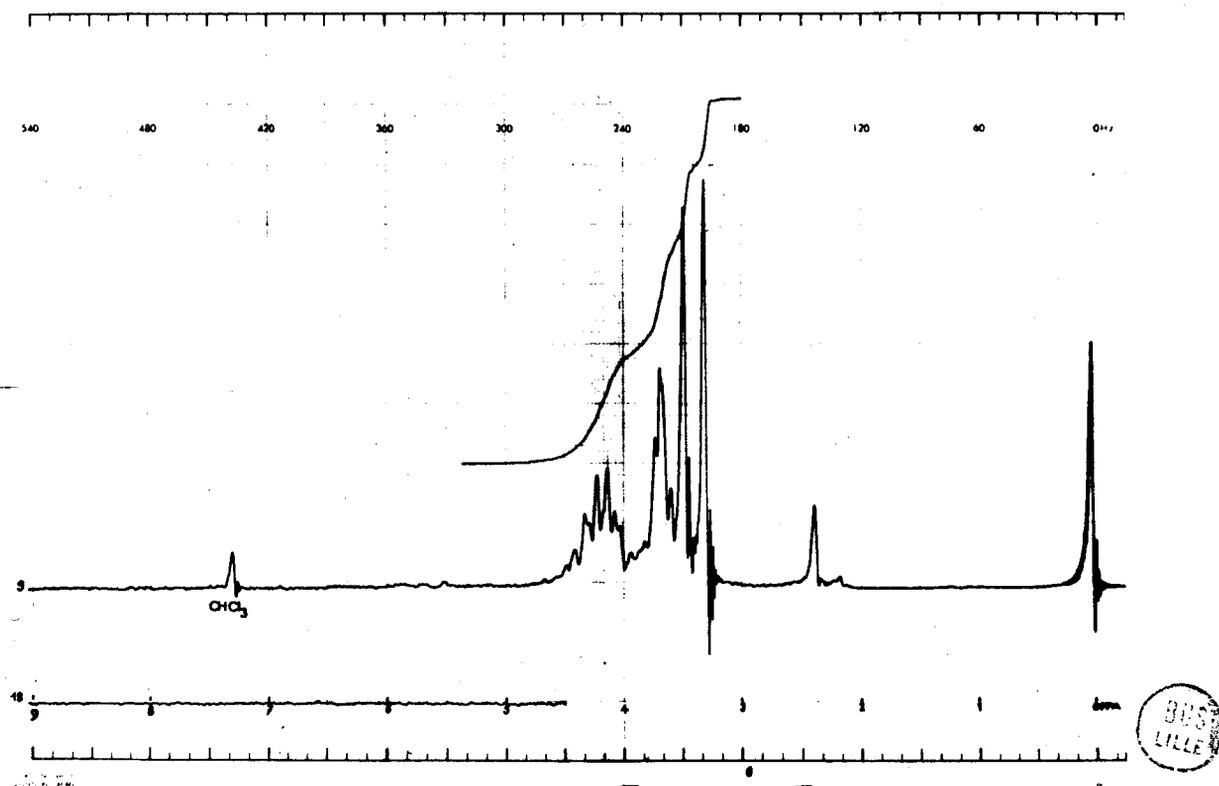
Spectre IR du (chloro-2ethyl)-1' imidazolidino(2',3':7,8)theophylline.



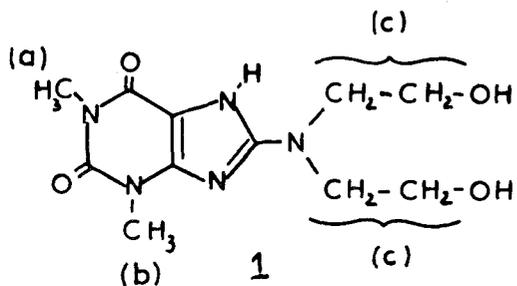
Spectre IR du (chloro-2 ethyl)-1'imidazolidino(2',3':8,9)theophylline



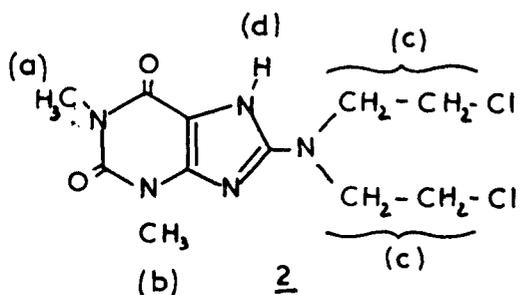
Spectre RMN du (chloro-2 ethyl)-1' imidazolidino(2',3':7,8)theophylline.



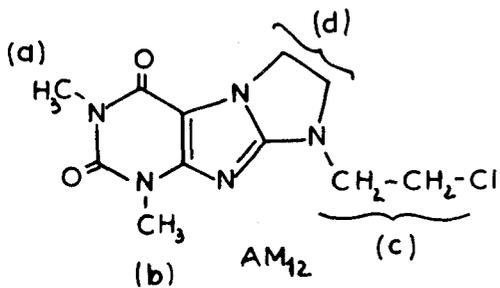
Spectre RMN du (chloro-2 ethyl)-1' imidazolidino(2',3':8,9)theophylline.



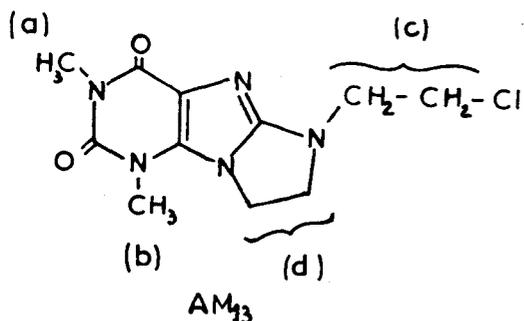
N-CH₃ (a) et (b) : $\delta = 3,42$ ppm (6 protons)
 -CH₂- (c) : $\delta = 4,02$ ppm (8 protons)



a : N-CH₃ : $\delta = 3,10$ ppm (3 protons)
 b : N-CH₃ : $\delta = 3,25$ ppm (3 protons)
 c : CH₂ : $\delta = 3,72$ ppm (8 protons)
 d : N-H : $\delta = 12,4$ ppm (1 proton)



a : N-CH₃ : $\delta = 3,27$ ppm (3 protons)
 b : N-CH₃ : $\delta = 3,41$ ppm (3 protons)
 c : -CH₂- : $\delta = 3,68$ ppm (4 protons)
 d : -CH₂- : $\delta = 4,07$ ppm (4 protons)



a : N-CH₃ : $\delta = 3,31$ ppm (3 protons)
 b : N-CH₃ : $\delta = 3,46$ ppm (3 protons)
 c : CH₂ : $\delta = 3,65$ ppm (4 protons)
 d : CH₂ : $\delta = 4,15$ ppm (4 protons)

Spectres de Résonance Magnétique Nucléaire

Sur les spectres de R.M.N. de ces deux produits, on observe la disparition du singulet correspondant au proton N₇-H apparaissant sur le spectre du produit de départ dichloré 2, fait qui est en accord avec les structures cycliques proposées.

L'attribution des protons des groupements méthyléniques (c) et (d) de AM₁₂ et AM₁₃ a été effectuée par référence aux composés 1 et 2. On remarque, dans trois de ces composés contenant l'enchaînement N-CH₂-CH₂-Cl, des pics de glissement chimique voisin (3,72 - 3,68 - 3,65 ppm) que nous avons attribués aux protons (c).

En ce qui concerne le massif attribué aux protons (d), la résolution des spectres ne nous a pas permis d'effectuer la mesure des constantes de couplage, le système s'apparentant en effet au type complexe A₂B₂.

Nous ne pouvons donc pas conclure, à la seule vue de ces deux spectres de R.M.N., d'allure très semblable et où les glissements chimiques sont très voisins, que nous avons affaire à deux structures bien différentes ; seule, la disparition d'un proton par rapport au produit de départ confirme l'hypothèse d'une cyclisation.



2) Dérivés intermédiaires dans la synthèse de AM₁₂ et AM₁₃(Chloro-2 éthyl)-7 bromo-8 théophylline (Tableau I, page 39)

Un mélange de 5,8 g (0,02 mole) de bromo-8 théophylline, de 0,8 g de soude et de 4 g de dichloro-1,2 éthane dans 200 cm³ de diméthylformamide est chauffé à ébullition pendant 1 heure. Le minéral formé (chlorure de potassium), est filtré et le filtrat est évaporé sous vide ; Le résidu est repris à chaud par de l'acétone et après refroidissement on sépare les cristaux gris blanc apparus.

Rendement : 55 %

Point de fusion : 155°C

C₉H₁₀N₄O₂BrCl

M = 321,5

	C	H	N
Calculé	33,61	3,13	17,42
Trouvé	33,92	3,40	17,82

(Hydroxy-2 éthyl)-1' imidazolidino (2',3': 7,8) théophylline : AM₁₈

(Tableau I page 39)

a) Condensation du dérivé précédent avec l'éthanolamine.-

On réalise dans un tube à essais un mélange de 3,21 g (0,01 mole) de (chloro-2 éthyl)-7 bromo-8 théophylline et de 2,4 g (0,04 mole) d'hydroxy-2 éthylamine. Le tube est plongé dans un bain d'huile à la température de 120°C ; après 2 minutes de chauffage, on obtient un liquide dont la température monte jusqu'à 210°C. Le mélange est refroidi et on lui ajoute 20 cm³ d'alcool à 70 %. Un solide blanc se forme lentement ; recristallisation dans l'éthanol.

Poids = 0,6 g

Rendement : 22 %

Point de fusion : 237°C

C₁₁H₁₅N₅O₃

M = 265,2

AM ₁₈	C	H	N
Calculé	49,80	5,70	26,40
Trouvé	49,65	5,88	26,06

Caractéristiques physiques :

I.R. = OH = 3 350 cm^{-1} C-O = 1 080 cm^{-1} 1 260 cm^{-1} U.V. = λ maxima = 219 nm

305 nm

b) Préparation par hydrolyse basique du dérivé chloré AM₁₂

(Tableau I page 39)

Une suspension de 2,8 g (0,01 mole) de (chloro-2 éthyl)-1' imidazolidino (2', 3' : 7,8) théophylline dans 40 cm^3 d'une solution hydroalcoolique (50/50) contenant 0,8 g (0,02 mole) de soude est chauffée à ébullition pendant 15 heures. La solution obtenue est neutralisée par HCl (2 N), puis évaporée sous vide. Le résidu solide est repris par le chloroforme pour éliminer le dérivé chloré restant ; le solide résiduel est ensuite séparé du minéral (NaCl), par l'alcool absolu à chaud. L'évaporation du filtrat alcoolique fournit 0,3 g du dérivé attendu.

Recristallisation dans l'éthanol.

Rendement : 11 %

Point de fusion : 237°C

Caractéristiques physiques :

Spectres U.V. et I.R. identiques aux précédents.

Fusion du mélange : 235°C

Diméthyl-1,3 chloro-4 uracile. (25) (Tableau III page 41)

16 cm^3 d'eau distillée sont introduits avec précaution dans un ballon de 2 litres contenant 400 cm^3 d'oxychlorure de phosphore. Après refroidissement, on ajoute 50 g d'acide diméthyl-1,3 barbiturique. Le mélange est chauffé au bain-marie bouillant pendant 45 minutes, puis l'excès d'oxychlorure de phosphore est évaporé sous vide. L'huile résiduelle est versée avec précaution sur 1 kg de glace et on laisse revenir à température ambiante en agitant périodiquement. La solution rouge obtenue

est ensuite extraite 5 fois de suite par 100 cm³ de chloroforme. Après lavage à l'eau des fractions organiques, séchage sur chlorure de calcium, puis évaporation du solvant, 46 g d'un solide jaune sont récupérés.

Rendement : 82 %

Recristallisation de l'eau ou de l'éthanol

Fusion : 113°C

Diméthyl-1,3 (hydroxy-2 éthyl) amino-4 uracile. (25)

(Tableau III page 41)

33 g de diméthyl-1,3 chloro-4 uracile, mis en suspension dans une solution de 30 g d'éthanolamine dans 50 cm³ d'eau distillée, sont chauffés au bain-marie bouillant pendant 30 minutes. Une réaction exothermique se déclenche et on obtient une solution jaune que l'on ramène à la neutralité au moyen d'acide acétique, puis celle-ci est abandonnée au refroidissement. Le précipité blanc formé est filtré, lavé avec de l'eau froide et séché au dessiccateur.

Rendement : 80 %

Poids : 30 g

Recristallisation dans l'eau ou l'éthanol

Point de fusion : 178°C (Litt : 180°C)

Diméthyl-1,3 nitroso-5 (hydroxy-2 éthyl) amino-4 uracile. (25)

(Tableau III page 41)

36 g de diméthyl-1,3 (hydroxy-2 éthyl) amino-4 uracile finement pulvérisés sont mis en suspension dans 50 cm³ d'une solution hydroalcoolique (50/50) refroidie à 10°C et contenant 20 g de nitrite de sodium. Sous agitation magnétique, 20 cm³ d'acide acétique pur sont ajoutés goutte à goutte ; une coloration pourpre se développe et il apparaît de fins cristaux rouge vif. La réfrigération est poursuivie 1 heure, puis le solide rouge est filtré, lavé par de l'eau froide, de

l'alcool et enfin par de l'éther éthylique ; séchage au dessiccateur.

Poids : 33 g

Rendement : 87 %

(Hydroxy-2 éthyl)-9 théophylline. AM₁₄. (Tableau III page 41)

Le produit de la réduction du dérivé nitrosé n'a pas été isolé, car peu stable, mais utilisé à l'état brut pour les étapes suivantes :

a) *Cyclisation du diamino uracile par le mélange HCONH₂/HCOOH*

10 g de diméthyl-1,3 nitroso-5 (hydroxy-2 éthyl) amino-4 uracile sont mis en suspension dans 200 cm³ de méthanol et réduits en présence de nickel de Raney à la pression atmosphérique. Une fois l'absorption d'hydrogène terminée (1 800 cm³), le nickel est éliminé par filtration et le filtrat de couleur jaune pâle est évaporé. L'huile résiduelle du diamino uracile est additionnée d'un mélange de 30 cm³ de formamide et de 10 cm³ d'acide formique. Il se produit un échauffement et la solution prend une coloration rouge foncée. On chauffe le mélange au bain d'huile à 190°C pendant 30 minutes, puis une partie de la formamide est distillée sous pression réduite. Le résidu pâteux, trituré dans 50 cm³ d'acétone, se solidifie. Par filtration, 3,7 g d'un solide gris sont récupérés.

Recristallisation dans l'éthanol.

Rendement : 39 %

Point de fusion : 272°C

C₉H₁₂N₄O₃

M = 224

AM ₁₄	C	H	N
Calculé	48,21	5,39	24,98
Trouvé	48,26	5,41	24,63

Caractéristiques physiques :

U.V. : λ max : 205 nm, 235 nm, 269 nm.

I.R. : OH : 3 400 cm^{-1}
 C-O : 1 070 cm^{-1}
 1 250 cm^{-1}

b) Cyclisation du diamino-uracile par le mélange $\text{HC}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3 / (\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$

On obtient par cette méthode le dérivé acétylé AM_{15} en mélange avec le composé hydroxylé correspondant AM_{14} .

15 g de dérivé nitrosé en suspension dans 200 cm^3 de méthanol sont réduits en présence de nickel de Raney à pression ordinaire. Lorsque l'absorption d'hydrogène est terminée (2,7 l), le nickel est éliminé par filtration et le filtrat jaune pâle est évaporé. A l'huile résiduelle on ajoute un mélange de 60 cm^3 d'orthoformiate d'éthyle et de 40 cm^3 d'anhydride acétique. Il se forme un précipité jaune qui se dissout peu à peu par chauffage. Après 45 minutes d'ébullition, la solution est évaporée sous vide et l'huile obtenue, par trituration dans l'acétate d'éthyle ou l'acétone, se transforme en un solide jaune que l'on filtre et recristallise dans l'éthanol.

Point de fusion : 230°C

 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$

M = 266

AM_{15}	C	H	N
Calculé	49,62	5,30	21,04
Trouvé	49,57	5,43	20,81

I.R. : C=O (ester): 1 725 cm^{-1}
 C-O (ester): 1 240 cm^{-1}
 1 060 cm^{-1}

L'hydrolyse du groupement acétylé est effectuée par chauffage au bain-marie bouillant du composé précédant (AM_{15}) dans une solution de 50 cm^3 d'eau et de 10 cm^3 de HCL (2N). Le produit attendu cristallise par refroidissement.

Rendement: 50%

 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$

P = 7,5g

M = 224

AM ₁₄	C	H	N
Calculé	48,21	5,39	24,98
Trouvé	48,32	5,60	24,71

I.R. : O-H : 3 400 cm⁻¹

(Hydroxy-2 éthyl)-9 bromo-8 théophylline. AM₁₆ (Tableau IV page 43)

Une solution de 1 cm³ de brome dans 20 cm³ d'acide acétique est ajoutée goutte à goutte dans 30 cm³ d'une solution acétique à 80°C contenant 4 g d'(hydroxy-2 éthyl)-9 théophylline.

Après 15 minutes au bain-marie bouillant, l'acide acétique est éliminé par évaporation sous vide. Le résidu, après trituration sur filtre par de l'éther éthylique puis par de l'eau, est recristallisé dans un mélange propanol/eau ; 4 g de cristaux blancs sont ainsi obtenus.

Rendement : 74 %

C₉H₁₁N₄O₃Br

M = 303

AM ₁₆	C	H	N
Calculé	35,60	3,63	18,50
Trouvé	34,73	3,82	18,44

(Chloro-2 éthyl)-9 chloro-8 théophylline. AM₁₇ (Tableau IV page 43)

Une suspension de 11,3 g de bromo-8 (hydroxy-2 éthyl)-9 théophylline dans 100 cm³ de chlorure de thionyle est chauffée pendant 4 heures à ébullition. La solution obtenue est évaporée sous vide ; 100 cm³ d'éthanol sont ajoutés au solide jaune obtenu puis évaporés sous vide. Le dérivé dichloré AM₁₇ recristallise dans un mélange éther éthylique/chloroforme.

Poids = 7,7 g

Rendement : 75 %

Point de fusion : 204°C

$C_9H_{10}N_4O_2Cl_2$

M = 277

AM ₁₇	C	H	N
Calculé	39,00	3,63	20,21
Trouvé	39,19	3,62	20,04

I.R. = disparition du pic OH à 3 400 cm^{-1}

(Hydroxy-2 éthyl)-1' imidazolidino(2',3':8,9)théophylline. AM₁₉

(Tableau IV page 43)

a) Préparation par fusion du dérivé dichloré AM₁₇ avec de l'éthanolamine

Un tube à essais contenant 2,7 g (0,01 mole) de chloro-8 (chloro-2 éthyl)-9 théophylline et 1,8 g (0,03 mole) d'éthanolamine est plongé pendant quelques minutes dans un bain d'huile à la température de 125°C. Le mélange devient liquide et la température monte à 170-180°C. Après refroidissement, la masse est reprise par 20 cm^3 d'isopropanol chaud ; un solide blanc cristallise lentement. Une deuxième cristallisation est effectuée dans l'éthanol.

Poids = 0,250 g

Rendement : 9,5 %

Point de fusion : 295°C

$C_{11}H_{15}N_5O_3$

M = 265,2

AM ₁₉	C	H	N
Calculé	49,80	5,70	26,40
Trouvé	49,49	5,70	25,81

I.R. : OH = 3 250 cm^{-1}

C-O = 1 060 cm^{-1}

b) Préparation par saponification de l'ester acétique AM_{19bis}
(Tableau I page 39)

Un mélange de 11,5 g (0,04 mole) de AM₁₃ et de 8,5 g d'acétate d'argent dans 150 cm³ de dioxanne est chauffé au bain-marie pendant 1 heure. Après filtration, le dioxanne est évaporé sous vide ; l'huile obtenue est reprise à chaud par 50 cm³ d'éthanol et la solution est traitée par le noir animal. Après une seconde évaporation de l'éthanol, on recristallise le produit attendu dans l'isopropanol.

Poids = 7,6 g

Point de fusion : 177°C

Rendement : 65 %

C₁₃H₁₇N₅O₄

M = 307,31

AM _{19 bis}	C	H	N
Calculé	50,80	5,57	22,78
Trouvé	50,56	5,63	22,11

I.R. : C=O (ester) : 1 740 cm⁻¹
 C-O : 1 240 cm⁻¹
 1 040 cm⁻¹

La saponification en milieu aqueux de l'ester AM_{19 bis} et un retour à la neutralité au moyen de HCl (2 N) fournit le composé hydroxylé AM₁₉ synthétisé précédemment.

I.R. : OH = 3 250 cm⁻¹
 U.V. : λ max = 211 nm
 = 251 nm
 = 301 nm

CHAPITRE IV

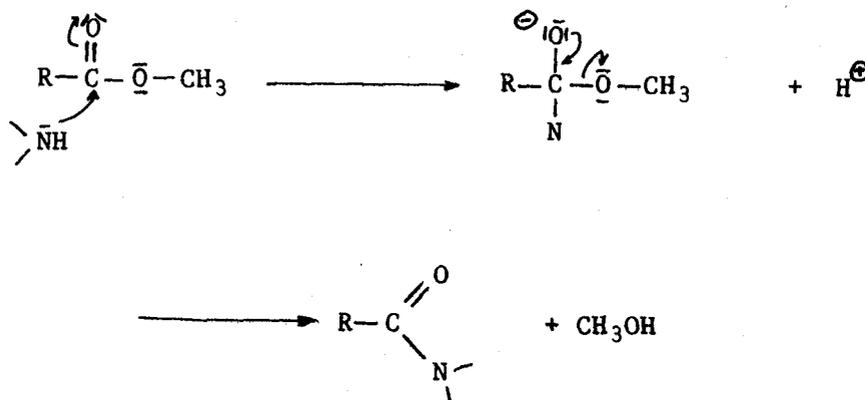
PREPARATION D' AMIDES

DU (CARBOXY METHYL THIO-2 ETHYL)-1' IMIDAZOLIDINO(2',3':7,8)THEOPHYLLINE

A. INTRODUCTION

Une fois réalisées la séparation et l'attribution des structures des composés AM_{12} et AM_{13} isolés précédemment, nous disposons de matières premières susceptibles de retenir notre intérêt pour l'obtention de différents dérivés. Les travaux pharmacodynamiques ne sont pas suffisamment avancés à l'heure actuelle pour déterminer quel est l'isomère le plus actif. En conséquence, la suite de notre étude a été effectuée avec le dérivé isolé en plus grande quantité, c'est-à-dire le (chloro-2 éthyl)-1' imidazolidino(2',3':7,8)théophylline qui correspond au produit AM_{12} . Par action sur celui-ci, en milieu alcalin, de l'acide thioglycolique nous avons obtenu un acide AM_{20} (Tableau I), à partir duquel une série d'amides a été préparée. Un de ces composés a été transformé en thioamide dans l'espoir d'augmenter une éventuelle activité respiratoire de ces produits.

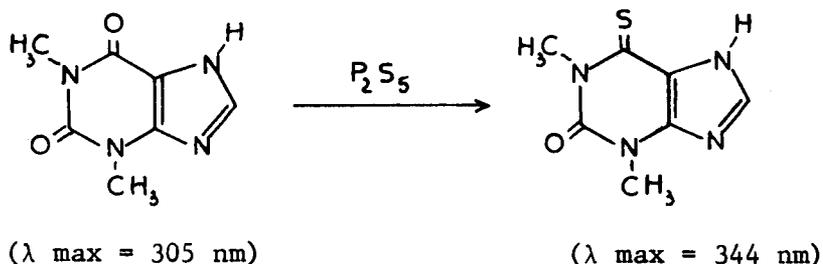
La méthode utilisée consiste à traiter l'ester méthylique du dérivé de l'acide thioglycolique par des amines I ou II. Cette réaction classique, schématisée ci-dessous, correspond à une attaque nucléophile de l'amine sur l'atome de carbone du groupement carboxylique:



Des différents essais qui furent tentés en vue de l'obtention de ces dérivés, il ressort que la méthode nous ayant fourni les meilleurs résultats consistait à chauffer au bain d'huile l'ester méthylique AM_{23} bis dans un excès d'amine, à une température d'environ $20^{\circ}C$ inférieure à celle de la fusion de l'ester.

La substitution d'un atome d'oxygène par un soufre dans un groupement carbonylé s'effectue généralement par action du pentasulfure de phosphore. Cette réaction a été appliquée au composé AM_{24} (Voir *Tableau I*) en solution dans la pyridine ; nous avons ainsi isolé un thioamide ($AM_{24} S$).

D'après le spectre ultraviolet, il semble exclu que la réaction de substitution se soit effectuée au niveau de la position 6 de la théophylline comme cela se produit lors de la thionation de cette dernière (26).



En effet, on n'observe pas, par comparaison des spectres U.V. de AM_{24} et $AM_{24} S$, d'effet bathochrome comme cela se produit entre ceux de la théophylline et de la thio-6 théophylline. Il convient d'ailleurs de noter que l'action du pentasulfure de phosphore dans la pyridine reste sans effet sur la caféine ; le dérivé $AM_{24} S$ s'apparentant à celle-ci par le fait que la position 7 est substituée. La thionation de molécules telles la caféine, se réalise en utilisant des conditions plus rigoureuses (pentasulfure de phosphore à fusion ou en solution dans le kérosène bouillant) ; on obtient dans ce cas une dithio-2,6 caféine. (27)

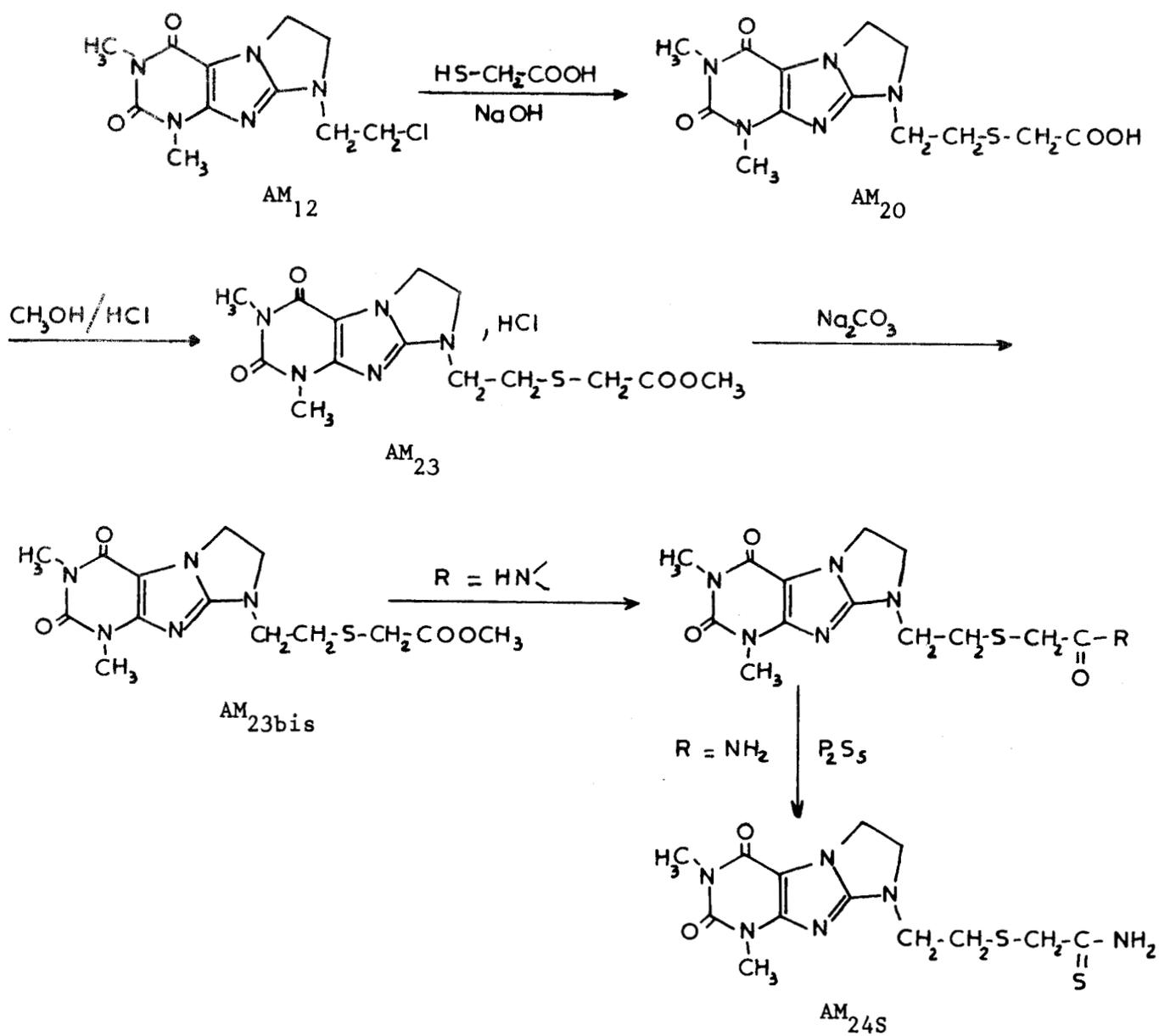
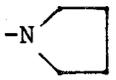
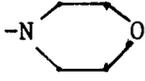
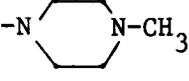


TABLEAU I

R	Numéro	Point de fusion °C	Rendement %	C	H	N	Formules
-NH ₂	AM ₂₄	190° (1)	85	Calc. 46,14 Tr. 46,08	5,36 5,41	24,83 24,31	C ₁₃ H ₁₈ N ₆ O ₃ S
	AM ₂₅	161 (1)	51	Calc. 52,02 Tr. 51,78	6,16 6,19	21,41 21,21	C ₁₇ H ₂₄ N ₆ O ₃ S
	AM ₂₆	144 (2)	45	Calc. 53,18 Tr. 52,73	6,44 6,37	20,67 19,90	C ₁₈ H ₂₆ N ₆ O ₃ S
	AM ₂₈	156 (1)	52	Calc. 49,98 Tr. 49,95	5,92 6,00	20,57 20,55	C ₁₇ H ₂₄ N ₆ O ₄ S
	AM ₂₉	177 (3)	48	Calc. 51,28 Tr. 51,08	6,45 6,45	23,26 23,02	C ₁₈ H ₂₇ N ₇ O ₃ S
-NH-C ₄ H ₉	AM ₃₀	170 (1)	71	Calc. 51,75 Tr. 51,48	6,64 6,66	21,30 20,95	C ₁₇ H ₂₆ N ₆ O ₃ S
-NH-NH ₂	AM ₃₁	166 (1)	60	Calc. 44,18 Tr. 44,27	5,41 5,36	27,74 27,73	C ₁₃ H ₁₉ N ₇ O ₃ S
-NH-C ₃ H ₅	AM ₃₂	163 (1)	53	Calc. 50,77 Tr. 50,59	5,85 5,87	22,20 22,00	C ₁₆ H ₂₂ N ₆ O ₃ S
-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	AM ₃₃	163 (1)	70	Calc. 56,05 Tr. 56,11	5,64 5,60	19,61 19,69	C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₃ S

Solvant de recristallisation : Ethanol (1)
Isopropanol (2)
Butanone-2 (3)

TABLEAU I I



B. PARTIE EXPERIMENTALE

(Carboxy méthyl thio-2 éthyl)-1'imidazolidino(2',3':7,8)théophylline.

AM_{20} (Tableau I page 61)

12 g de dérivé chloré AM_{12} (0,042 mole) sont introduits dans 50 cm³ d'une solution aqueuse contenant 4 g d'acide thioglycolique (0,04 mole), et 3,2 g de soude (0,08 mole). Le mélange est chauffé 1 heure 30 au bain-marie bouillant ; après refroidissement, 100 cm³ d'eau distillée sont ajoutés et la solution est acidifiée au moyen de HCl (2 N) jusqu'à pH 3. Il se forme un abondant précipité blanc que l'on filtre et lave à l'eau.

Recristallisation dans l'eau.

Poids = 13,2 g

Rendement : 93 %

Point de fusion : 187°C

$C_{13}H_{17}N_5O_4S$

M = 339,3

AM_{20}	C	H	N
Calculé	46,00	5,04	20,63
Trouvé	45,97	5,12	20,57

Dosage d'acidité : masse moléculaire trouvée : 337

pH en solution saturée dans l'eau : 2,9

Caractéristiques I.R. : C=O (vib) = 1 720 cm⁻¹
 O-H = 2 900 - 3 100 cm⁻¹

Chlorhydrate du (méthoxy carbonyl méthyl thio-2 éthyl)-1'imidazolidino
(2',3':7,8)théophylline. AM₂₃ (Tableau I page 61)

On fait barboter, jusqu'à dissolution complète du solide, un courant gazeux d'acide chlorhydrique sec dans une suspension de 12,2 g (0,036 mole) de AM₂₀ dans 150 cm³ de méthanol. La solution est chauffée à reflux pendant 4 heures, puis le solvant est évaporé sous vide ; le solide blanc est recristallisé dans le méthanol.

Poids = 10,8 g

Rendement : 77 %

Point de fusion : devient pâteux à partir de 120°C

C₁₄H₁₉N₅O₄S, HCl

M = 389,8

AM ₂₃	C	H	N
Calculé	43,13	5,17	17,96
Trouvé	43,30	5,18	18,08

Dosage d'acidité : Masse moléculaire trouvée : 386

Caractéristiques I.R. : C=O (ester) = 1 745 cm⁻¹

Passage à la base AM_{23bis}

La base correspondante est extraite par le chloroforme d'une solution aqueuse de AM₂₃ neutralisée par le bicarbonate de sodium.

Recristallisation dans le benzène.

Point de fusion : 105°C

C₁₄H₁₉N₅O₄S

M = 353,40

AM _{23 bis}	C	H	N
Calculé	47,58	5,41	19,81
Trouvé	47,56	5,43	19,58

Mode opératoire général de préparation des amides

(Tableau I page 61)

Un mélange composé de 3,53g (0,01 mole) d'ester méthylique AM_{23bis} dans 10 cm³ d'amine est chauffé au bain d'huile à 80°C pendant 15 heures. L'excès d'amine est évaporé sous vide et l'huile résiduelle est triturée dans de l'éther éthylique jusqu'à ce qu'elle se prenne en masse. Après filtration le solide est recristallisé.

(Carbazoyl méthyl thio-2 éthyl)-1' imidazolidino(2',3':7,8)théophylline

AM₃₁ *(Tableau II page 62)*

3,53g d'ester méthylique AM_{23bis} et 2g d'hydrate d'hydrazine sont ajoutés à 50 cm³ d'éthanol. Le mélange est chauffé à reflux pendant 1 heure. Après une dissolution, on observe l'apparition à chaud d'un précipité blanc; celui-ci est filtré puis lavé par de l'éther éthylique et de l'éthanol.

Recristallisation de l'alcool éthylique.

P = 2,5g

$C_{13}H_{19}N_7O_3S$

Fusion = 166°C

M = 353,4

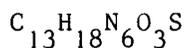
AM ₁₉	C	H	N
Calculé	44,18	5,41	27,74
Trouvé	44,27	5,36	27,73

(Carbamoyl méthyl thio-2 éthyl)-1' imidazolidino(2',3':7,8)théophylline

AM₂₄ (Tableau I page 61)

Une suspension de 1,7g (0,005 mole) d'ester méthylique AM_{23bis} dans 30 cm³ de méthanol saturé par de l'ammoniac est agitée à froid. Le produit se dissout peu à peu puis reprécipite quelques heures après. Le solide est filtré puis lavé par de l'alcool éthylique. Recristallisation de l'éthanol.

P = 1,5g
Rendement = 85%
M = 338

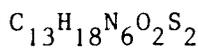


(Thiocarbamoyl méthyl thio-2 éthyl)-1' imidazolidino(2',3':7,8) théophylline

AM_{24S} (Tableau I page 61)

Une solution de 5g (0,015 mole) du dérivé AM₂₄ et de 2g (0,04 mole) de pentasulfure de phosphore dans 30 cm³ de pyridine est chauffée pendant 4 heures au bain-marie bouillant. A la solution chaude, 50 cm³ d'eau distillée sont ajoutés puis le solvant est évaporé sous vide. L'huile résiduelle, par trituration dans un peu d'eau, se transforme en un solide gris que l'on filtre. Recristallisation d'un mélange éthanol/eau : cristaux jaunes.

P = 4g
Rendement = 75%
Fusion = 178°C



M = 354,4

AM _{24S}	C	H	N	S
Calculé	44,05	5,11	23,71	18,09
Trouvé	43,90	5,08	23,68	18,13

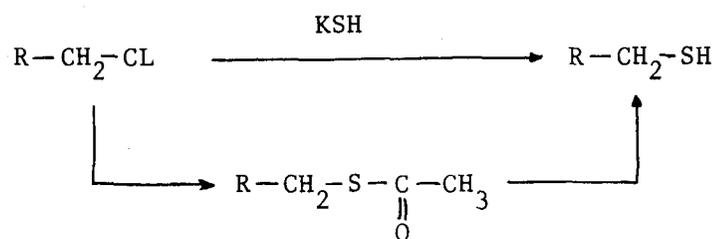
CHAPITRE V

(MERCAPTO-2 ETHYL)-1'IMIDAZOLIDINO(2',3':7,8)THEOPHYLLINE

ET DERIVES

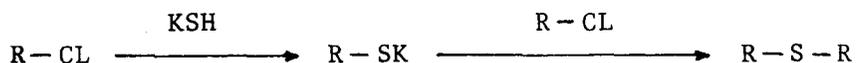
A. INTRODUCTION

L'obtention de mercaptans ou de composés susceptibles de libérer *in vivo* cette fonction nous intéressait particulièrement pour les raisons citées au chapitre III. A partir du dérivé chloré AM₁₂, nous avons tenté plusieurs essais dans ce sens. En effet les halogénures d'alkyles ou d'aryles se prêtent généralement bien aux réactions suivantes :



Dans notre cas, il fut étonnant de constater que l'action du sulfhydrate de potassium nous avait conduit à un produit de duplication sous forme de sulfure (AM₃₅ *Tableau I page 69*) et non à un disulfure résultant de l'oxydation du mercaptan souhaité.

Le schéma réactionnel serait donc :



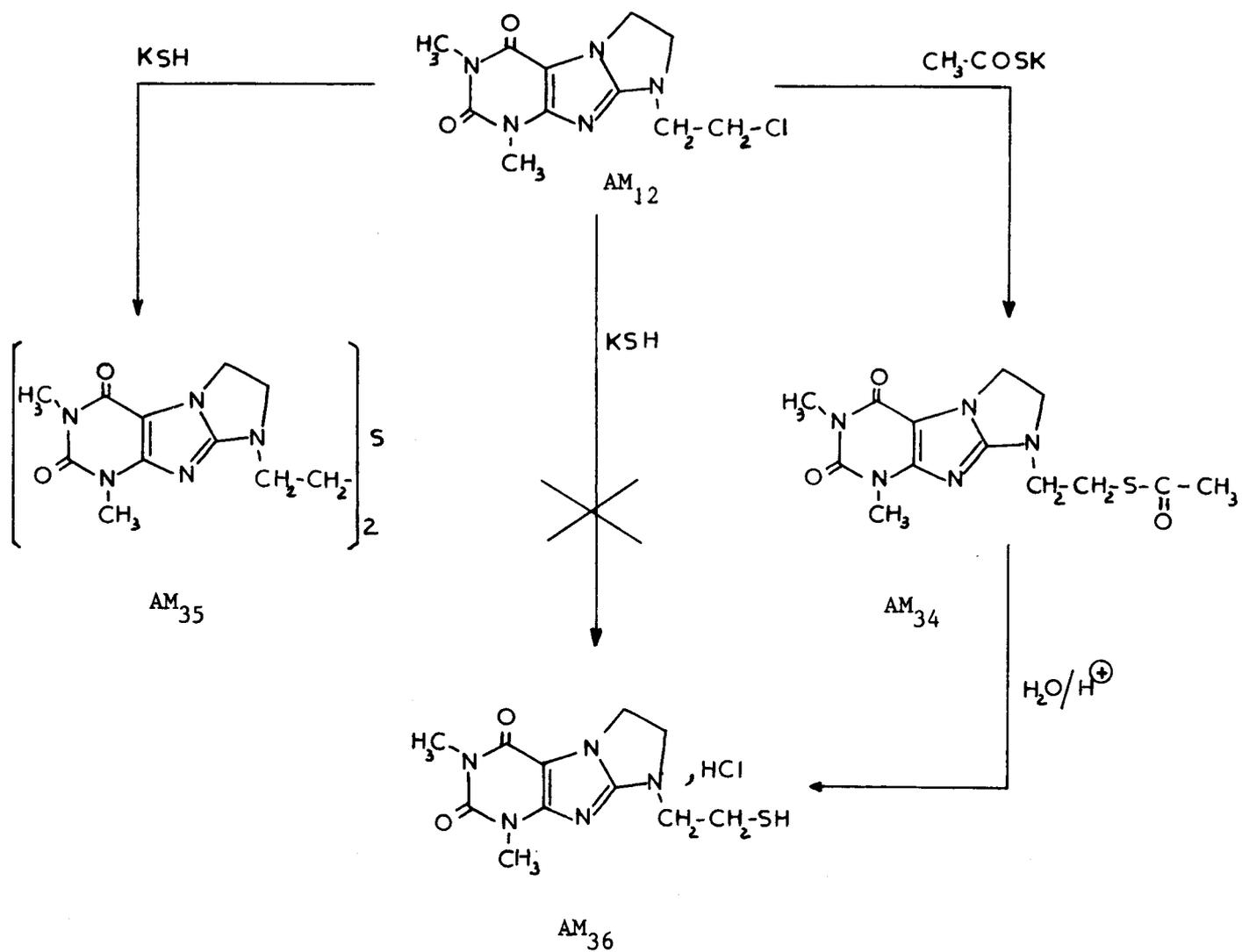


TABLEAU I



B. PARTIE EXPERIMENTALE

Sulfure d'éthyl-1' imidazolidino(2',3':7,8)théophylline. AM₃₅

(Tableau I page 69)

Une solution de 200 cm³ d'éthanol contenant 1,68g (0,03 mole) de potasse est saturée par un courant d'hydrogène sulfuré. Après avoir ajouté 8,5g (0,03 mole) de AM₁₂, le mélange est chauffé à reflux pendant 2 heures. Après dissolution du produit à chaud, il se reforme un abondant précipité blanc. Celui-ci est filtré puis lavé à l'eau et à l'alcool. Recristallisation du diméthylformamide.

P = 7g
Rendement = 78%
Fusion = 292°C

$C_{22}H_{28}N_{10}O_4S$
M = 528,6

AM ₃₅	C	H	N	O	S
Calculé	49,98	5,33	26,49	12,10	6,06
Trouvé	50,18	5,38	26,53	12,42	6,30

Thioacétate de S éthyl-1' imidazolidino(2',3':7,8)théophylline. AM₃₄

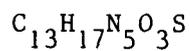
(Tableau I page 69)

Un mélange composé de 11,32g (0,04 mole) de AM₁₂ et de 4,55g (0,04 mole) de thioacétate de potassium dans 100 cm³ d'isopropanol anhydre est chauffé pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est filtré à chaud pour éliminer le KCL formé. Après évaporation sous vide du filtrat, l'huile obtenue est reprise par de l'acétone anhydre, le thioacétate de potassium n'ayant pas réagi est éliminé par filtration si nécessaire. Le solide obtenu par évaporation de l'acétone est recristallisé dans l'éthanol.

P = 8,8g

Rendement = 67%

Fusion = 130°C



M = 323

AM ₃₄	C	H	N
Calculé	48,28	5,29	21,65
Trouvé	47,66	5,33	21,72

Chlorhydrate du (mercapto-2 éthy1)-1' imidazolidino(2',3':7,8)
théophylline.

AM₃₆ (Tableau I page 69)

2g du thioester AM₃₄ sont chauffés pendant 1 heure au bain-marie bouillant dans une solution de 20 cm³ d'éthanol et de 20 cm³ de HCL (2N). La solution est ensuite évaporée sous vide jusqu'à siccité. Le résidu solide recristallise de l'éthanol.

P = 1,5g

Rendement = 74%

Fusion = 240°C

C₁₁H₁₅N₅O₂S , HCL

M = 317,5

Dosage d'acidité : masse moléculaire trouvée = 314,5

Fonction SH : Réaction colorée positive avec le nitroprussiate de sodium.

I.R= Pic à 2550 cm⁻¹

AM ₃₆	C	H	N	CL
Calculé	41,57	5,07	22,03	11,20
Trouvé	41,47	5,11	21,97	11,45

CONCLUSION

Les travaux réalisés nous ont permis d'obtenir différents dérivés de la théophylline parmi lesquels certains possèdent une structure du type imidazolidino(2',3':7,8)théophylline. La préparation de ces composés a été réalisée selon deux voies d'accès. L'une de ces méthodes, nouvelle, conduit à un mélange d'isomères qui ont été séparés; ceux-ci proviennent des possibilités de réaction de la théophylline en position 7 et 9.

L'autre voie, déjà partiellement décrite, est plus délicate mais conduit au choix à un seul des isomères, ce qui nous a permis de prouver leur structure. Une étude Ultraviolette vient étayer les conclusions chimiques.

L'étude pharmacodynamique de ces molécules, de même que celles comportant des atomes de soufre, n'est actuellement qu'ébauchée et ne nous permet pas encore de conclure quant'à des changements ou à l'apparition de nouvelles propriétés pharmacologiques par rapport à la théophylline.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) *KOPPEL, SPRINGER, ROBINS, SCHNEIDER, CHENG*
J. Org. Chem. 1962, 27, 2173-76
- (2) *H. ZIMMER, J.B. METTALIA, ATCHLEY*
The Ohio Journal of Science 1963, 63, 97
- (3) *A. KOSSEL*
Ber. 1888, 25, 2164
- (4) *W. TRAUBE*
Ber. 1900, 33, 3041
- (5) *J.H. SPEER, A. RAYMOND*
J. Amer. Chem. Soc. 1953, 75, 114
- (6) *H. BREDERECK, A. EDENHOFER*
Ber. 1955, 88, 1306-12
- (7) *J. LISTER, G.M. TIMMIS*
J. Chem. Soc. 1960, 327-331
- (8) *R. ROBINS*
J. Amer. Chem. Soc. 1958, 80, 6671-79
- (9) *W. TRAUBE*
Ann. Chem. 1923, 432, 266
- (10) *FISCHER, ACH*
Ber. 1897, 30, 559
Ber. 1895, 28, 2473
- (11) *BAXTER, SPRING*
J. Chem. Soc. 1945, 232
- (12) *SARASIN, WEGMANN*
Helv. Chim. Acta. 1924, 7, 713
- (13) *A. LESPAGNOL, TUDO, O. LABIAU, A. ROBELET, N. BIZARD*
Ann. Pharm. Fr. 1968, 26, 267
- (14) *A. LESPAGNOL, M. DEBAERT, N. MINARD-VAILLANT*
Chimie Thérapeutique 1970, 5, 321-326
- (15) *A. LESPAGNOL, Ch. LESPAGNOL, A. LEFEBVRE, A. MARTINE*
J.C et M. CAZIN
Bull. Soc. Pharm. Lille 1972, 4, 171-178

- (16) A. LESPAGNOL, A. GAUMETON
Bull. Soc. Chim. 1961, 253
- (17) CAVALIERI
J. Amer. Chem. Soc. 1954, 76, 1119-1122
- (18) W. PFLEIDERER, G. NÜBEL
Ann. Chem. 1961, 647, 155
- (19) H. GOLDNER, G. DIETZ, E. CARTENS
Brevet Anglais 982079
- (20) ISAY
Ber. 1906, 39, 250
- (21) ALBERT, BROWN
J. Chem. Soc. 1954, 2060
- (22) R. ZELNICK, M. PESSON, M. POLONOVSKI
Bull. Soc. Chim. 1956, 888-892
- (23) R. DAMIENS, R. DELABY
Bull. Soc. Chim. 1955, 888
- (24) H. BILTZ, H. PARDON
Ber. 1930, 63, 2876
- (25) W. PFLEIDERER, K.H. SCHUNDEHÜTTE
Ann. Chem. 1958, 612, 158-163
- (26) H. WOOLDRIDGE, R. SLACK
J. Chem. Soc. 1962, 1863-68
- (27) KHALETSKII, ESHMANN
Zh. Obshch. Khim. 1948, 18, 2116

SOMMAIRE

	pages
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>CHAPITRE I</u> RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES PREPARATIONS DE DERIVES DE LA THEOPHYLLINE	8
A. Préparations à partir de pyrimidines	9
1) <i>Utilisation de diamino-4,5 pyrimidines</i>	9
2) <i>Utilisation d'amino-4 nitroso-5 uraciles</i>	11
3) <i>Utilisation de dérivés de l'acide barbiturique</i>	11
B. Préparations à partir d'imidazoles	11
C. Réactivité de la théophylline	14
<u>CHAPITRE II</u> ESTERS ET CARBAMATES DE LA BIS (HYDROXY-2 ETHYL) AMINO-8 THEOPHYLLINE	16
A. Préparation de la bis (hydroxy-2 éthyl) amino-8 théophylline	18
B. Esters de la bis (hydroxy-2 éthyl) amino-8 théophylline	21
a) <i>Esters d'acides carboxyliques simples</i>	21
b) <i>Esters d'acides-alcools</i>	22
C. Carbamates de la bis (hydroxy-2 éthyl) amino-8 théophylline	23
<u>CHAPITRE III</u> DERIVES DE CYCLISATION OBTENUS A PARTIR DE LA BIS (CHLORO-2 ETHYL) AMINO-8 THEOPHYLLINE	26
A. Introduction	27
B. Préparation de la bis (chloro-2 éthyl) amino-8 théophylline	30
C. Obtention des dérivés cycliques AM ₁₂ ET AM ₁₃	31
1) <i>Hypothèses de structure</i>	31
2) <i>Vérification chimique des structures de AM₁₂ et AM₁₃</i>	39

D. Partie expérimentale	45
1) Préparation et spectres de R.M.N. des isomères AM ₁₂ et AM ₁₃	45
2) Dérivés intermédiaires dans la synthèse de AM ₁₂ et AM ₁₃	50

<u>CHAPITRE IV</u>	PREPARATION D'AMIDES DU (CARBOXY METHYL THIO-2 ETHYL)-1' IMIDAZOLIDINO(2',3':7,8)THEOPHYLLINE	58
	A. Introduction	59
	B. Partie expérimentale	63
<u>CHAPITRE V</u>	(MERCAPTO-2 ETHYL)-1' IMIDAZOLIDINO(2',3':7,8)THEOPHYLLINE ET DERIVES	67
	A. Introduction	68
	B. Partie expérimentale	70
	<u>CONCLUSION</u>	73
	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	75
	<u>SOMMAIRE</u>	78

