

50376
1975
208

50376
1975
208

Université des Sciences et Techniques de Lille

Unité d'Enseignement et de Recherche de Chimie

Association du groupement α -dicarboxylé
et d'un support biologique

Études dans la série de la théophylline

Aldéhydes α -cétoniques,
aldéhydes et cétones α -alcooliques :
précurseurs et dérivés

Bruno KOKEL



Thèse pour obtenir le titre de Docteur de Troisième Cycle
présentée et soutenue publiquement le 22 novembre 1975

Jury

Président : M. C. GLACET, Professeur
Rapporteur : M. C. LESPAGNOL, Professeur
Examineur : M. H. SLIWA, Professeur
Membre Invité : M. A. LESPAGNOL, Professeur Honoraire

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

DOYENS HONORAIRES DE L'ANCIENNE FACULTE DES SCIENCES

MM. R. DEFRETIN, H. LEFEBVRE, M. PARREAU

PROFESSEURS HONORAIRES DES ANCIENNES FACULTES DE DROIT ET SCIENCES ECONOMIQUES, DES SCIENCES ET DES LETTRES

M. ARNOULT, Mme BEAUJEU, MM. BROCHARD, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, DEHEUVELS
DEHORS, DION, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERIET,
KOUGANOFF, LAMOTTE, LASSERRE, LELONG, Mme LELONG, MM. LHOMME, LIEBAERT, MARTINOT-
LAGARDE, MAZET, MICHEL, NORMANT, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUBINE, ROUELLE, SAVART,
WATERLOT, WIEMAN, ZAMANSKI.

PRESIDENTS HONORAIRES DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

MM. R. DEFRETIN, M. PARREAU

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. J. LOMBART

PROFESSEURS TITULAIRES

M. BACCHUS Pierre	<i>Astronomie</i>
M. BEAUFILS Jean-Pierre	<i>Chimie Physique</i>
M. BECART Maurice	<i>Physique Atomique et Moléculaire</i>
M. BLAYS Pierre	<i>Géographie</i>
M. BONNEMAN Pierre	<i>Chimie Appliquée</i>
M. BONTE Antoine	<i>Géologie Appliquée</i>
M. BOUGHON Pierre	<i>Algèbre</i>
M. BOUISSET Simon	<i>Physiologie Animale</i>
M. BOURIQUET Robert	<i>Biologie Végétale</i>
M. CELET Paul	<i>Géologie Générale</i>

M. CONSTANT Eugène	<i>Electronique</i>
M. CORSIN Pierre	<i>Paléontologie</i>
M. DECUYPER Marcel	<i>Géométrie</i>
M. DELATTRE Charles	<i>Géologie Générale</i>
M. DELHAYE Michel	<i>Chimie Physique</i>
M. DERCOURT Michel	<i>Géologie Générale</i>
M. DURCHON Maurice	<i>Biologie Expérimentale</i>
M. FAURE Robert	<i>Mécanique</i>
M. FOURET René	<i>Physique du solide</i>
M. GABILLARD Robert	<i>Electronique</i>
M. GLACET Charles	<i>Chimie Organique</i>
M. GONTIER Gérard	<i>Mécanique</i>
M. GRUSON Laurent	<i>Algèbre</i>
M. GUILLAUME Jean	<i>Microbiologie</i>
M. HEUBEL Joseph	<i>Chimie Minérale</i>
M. LANSRAUX Guy	<i>Physique Atomique et Moléculaire</i>
M. LEBRUN André	<i>Electronique</i>
M. LEHMANN Daniel	<i>Géométrie</i>
Mme LENOBLE Jacqueline	<i>Physique Atomique et Moléculaire</i>
M. LINDER Robert	<i>Biologie et Physiologie Végétales</i>
M. LOMBARD Jacques	<i>Sociologie</i>
M. LUCQUIN Michel	<i>Chimie Physique</i>
M. MAILLET Pierre	<i>Sciences Economiques</i>
M. MONTARIOL Frédéric	<i>Chimie Appliquée</i>
M. MONTREUIL Jean	<i>Biochimie</i>
M. PARREAU Michel	<i>Analyse</i>
M. POUZET Pierre	<i>Analyse Numérique</i>
M. PROUVOST Jean	<i>Minéralogie</i>
M. SALMER Georges	<i>Electronique</i>
M. SCHILTZ René	<i>Physique Atomique et Moléculaire</i>
Mme SCHWARTZ Marie-Hélène	<i>Géométrie</i>
M. TILLIEU Jacques	<i>Physique Théorique</i>
M. TRIDOT Gabriel	<i>Chimie Appliquée</i>
M. VAILLANT Jean	<i>Analyse</i>
M. VIDAL Pierre	<i>Automatique</i>
M. VIVIER Emile	<i>Biologie Cellulaire</i>
M. WERTHEIMER Raymond	<i>Physique Atomique et Moléculaire</i>
M. ZEYTOUNIAN Radyadour	<i>Mécanique</i>

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. BELLET Jean	<i>Physique Atomique et Moléculaire</i>
M. BILLARD Jean	<i>Physique du Solide</i>
M. BODARD Marcel	<i>Biologie Végétale</i>
M. BOILLET Pierre	<i>Physique Atomique et Moléculaire</i>
M. BONNOT Ernest	<i>Biologie Végétale</i>
M. BRIDOUX Michel	<i>Chimie Physique</i>

M. CAPURON Alfred	<i>Biologie Animale</i>
M. DEPRez Gilbert	<i>Physique Théorique</i>
M. DEVRAINNE Pierre	<i>Chimie Minérale</i>
M. GOUDMAND Pierre	<i>Chimie Physique</i>
M. GUILBAULT Pierre	<i>Physiologie Animale</i>
M. LABLACHE-COMBIER Alain	<i>Chimie Organique</i>
M. LACOSTE Louis	<i>Biologie Végétale</i>
Mme LEHMANN Josiane	<i>Analyse</i>
M. LOUCHEUX Claude	<i>Chimie Physique</i>
M. MAES Serge	<i>Physique Atomique et Moléculaire</i>
Melle MARQUET Simone	<i>Probabilités</i>
M. MIGEON Michel	<i>Chimie Physique</i>
M. MONTEL Marc	<i>Physique du Solide</i>
M. PANET Marius	<i>Electrotechnique</i>
M. RACZY Ladislas	<i>Electronique</i>
M. ROUSSEAU Jean-Paul	<i>Physiologie Animale</i>
M. SEGUIER Guy	<i>Electrotechnique</i>

MAITRES DE CONFERENCES (et Chargés d'Enseignement)

M. ADAM Michel	<i>Sciences Economiques</i>
M. ANDRE Charles	<i>Sciences Economiques</i>
M. ANGRAND Jean-Pierre	<i>Géographie</i>
M. ANTOINE Philippe	<i>Analyse</i>
M. BART André	<i>Biologie Animale</i>
M. BEGUIN Paul	<i>Mécanique</i>
M. BKOUCHE Rudolphe	<i>Algèbre</i>
M. BOILLY Bénoni	<i>Biologie Animale</i>
M. BONNEMAIN Jean-Louis	<i>Biologie Végétale</i>
M. BOSCO Denis	<i>Probabilités</i>
M. BREZINSKI Claude	<i>Analyse numérique</i>
M. BRUYELLE Pierre	<i>Géographie</i>
M. CARREZ Christian	<i>Informatique</i>
M. CORDONNIER Vincent	<i>Informatique</i>
M. CORTOIS Jean	<i>Physique Nucléaire et Corpusculaire</i>
M. COQUERY Jean-Marie	<i>Psycho-Physiologie</i>
M. COULON Jean	<i>Electrotechnique</i>
Melle DACCHARI Monique	<i>Géographie</i>
M. DEBOURSE Jean-Pierre	<i>Gestion des Entreprises</i>
M. DEBRABANT Pierre	<i>Géologie Appliquée</i>
M. DHAINAUT André	<i>Biologie Animale</i>
M. DELAUNAY Jean-Claude	<i>Sciences Economiques</i>
M. DERIEUX Jean-Claude	<i>Microbiologie</i>
M. DOUKHAN Jean-Claude	<i>Physique du Solide</i>
M. DRIEUX Baudouin	<i>Informatique</i>
M. DUEE Gérard	<i>Géologie Appliquée</i>
M. DYMENT Arthur	<i>Mécanique</i>
M. ESCAIG Bertrand	<i>Physique du Solide</i>
Mme EVRARD Micheline	<i>Chimie Appliquée</i>

M. FONTAINE Jacques-Marie	<i>Electronique</i>
M. FOURNET Bernard	<i>Biochimie</i>
M. FROELICH Daniel	<i>Chimie Physique</i>
M. GAMBLIN André	<i>Géographie</i>
M. GOBLOT Rémi	<i>Algèbre</i>
M. GOSSELIN Gabriel	<i>Sociologie</i>
M. GRANELLE Jean-Jacques	<i>Sciences Economiques</i>
M. GUIGOU Jean-Louis	<i>Sciences Economiques</i>
M. GUILLAUME Henri	<i>Sciences Economiques</i>
M. HECTOR Joseph	<i>Géométrie</i>
M. HERMAN Maurice	<i>Physique Spatiale</i>
M. JOURNEL Gérard	<i>Physique Atomique et Moléculaire</i>
Mlle KOSMANN Yvette	<i>Géométrie</i>
M. KREMBEL Jean	<i>Biochimie</i>
M. LANGRAND Claude	<i>Probabilités</i>
M. LAURENT François	<i>Automatique</i>
Mlle LEGRAND Denise	<i>Algèbre</i>
Mlle LEGRAND Solange	<i>Algèbre</i>
M. LENTACKER Firmin	<i>Géographie</i>
M. LEROY Jean-Marie	<i>Chimie Appliquée</i>
M. LEROY Yves	<i>Electronique</i>
M. LHENAFF René	<i>Géographie</i>
M. LOCQUENEUX Robert	<i>Physique Théorique</i>
M. LOUAGE Francis	<i>Electronique</i>
M. MACKE Bruno	<i>Physique</i>
M. MAHIEU Jean-Marie	<i>Physique Atomique et Moléculaire</i>
Mme N'GUYEN VAN CHI Régine	<i>Géographie</i>
M. MAIZIERES Christian	<i>Automatique</i>
M. MALAUSSENA Jean-Louis	<i>Sciences Economiques</i>
M. MESSELYN Jean	<i>Physique Atomique et Moléculaire</i>
M. MONTUELLE Bernard	<i>Biologie Appliquée</i>
M. NICOLE Jacques	<i>Chimie Appliquée</i>
M. PAQUET Jacques	<i>Géologie Générale</i>
M. PARSY Fernand	<i>Mécanique</i>
M. PECQUE Marcel	<i>Chimie Physique</i>
M. PERROT Pierre	<i>Chimie Appliquée</i>
M. PERTUZON Emile	<i>Physiologie Animale</i>
M. PONSOLLE Louis	<i>Chimie Physique</i>
M. POVY Lucien	<i>Automatique</i>
M. ROGALSKI Marc	<i>Analyse</i>
M. ROY Jean-Claude	<i>Psycho-Physiologie</i>
M. SIMON Michel	<i>Sociologie</i>
M. SLIWA Henri	<i>Chimie Organique</i>
M. SOMME Jean	<i>Géographie</i>
Mlle SPIK Geneviève	<i>Biochimie</i>
M. STANKIEWICZ François	<i>Sciences Economiques</i>
M. THERY Pierre	<i>Electronique</i>
M. TOULOTTE Jean-Marc	<i>Automatique</i>
M. TREANTON Jean-René	<i>Sociologie</i>
M. VANDORPE Bernard	<i>Chimie Minérale</i>

M. VILLETTE Michel
M. WERNIÈR Georges
M. WATERLOT Michel
M. YVON Jean-Pierre
Mme ZINN JUSTIN Nicole

Mécanique
Informatique
Géologie Générale
Analyse numérique
Algèbre

A Monsieur le Professeur Albert Lespagnol

*Officier de la Légion d'Honneur
Commandeur des Palmes Académiques
Commandeur de l'Ordre National du Mérite
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Membre de l'Académie de Pharmacie
Membre correspondant de l'Académie Royale
de Médecine de Belgique et de la Koninklijke
Vlaamse Academie voor Geneeskunde
Docteur Honoris Causa des Universités de
Liège et de Bruxelles
Ehrenbürger de l'Université de Münster (Westf.)
Commandeur de l'Ordre National du Mérite
de la République Fédérale d'Allemagne*

Vous avez bien voulu nous donner la possibilité de poursuivre nos études en nous accueillant dans votre laboratoire et en nous confiant un sujet de recherche. Nous vous en sommes infiniment reconnaissant.

La grande bienveillance avec laquelle vous avez toujours accepté d'aborder chacun de nos problèmes, votre présence au laboratoire, source d'un très grand réconfort, l'exemple que vous ne cessez de nous donner quotidiennement, sont pour nous autant de raisons de vous exprimer notre gratitude.

Nous vous demandons de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre grande admiration et de notre plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Charles Glacet

Commandeur des Palmes Académiques

Très sensible à l'honneur que vous nous faites de bien vouloir présider le Jury de notre thèse, nous vous prions d'accepter nos plus vifs remerciements.

Nous souvenant du privilège que nous avons eu de bénéficier durant plusieurs années de votre enseignement, de l'intérêt que vous avez pris à nos études puis à notre travail de recherche, et du bienveillant accueil que vous nous avez toujours réservé, nous saisissons l'occasion de notre soutenance pour vous exprimer toute notre reconnaissance et pour vous assurer de notre attachement le plus respectueux.

A Monsieur le Professeur Charles Lespagnol

Officier des Palmes Académiques

Vous avez bien voulu accepter de nous initier au métier de chercheur, de diriger notre travail et de nous guider. Par vos conseils et vos encouragements, par l'intérêt que vous avez pris au déroulement de notre carrière, et par la confiance que vous n'avez jamais cessé de nous accorder, vous nous avez aidé à surmonter nos principales difficultés et à progresser.

Il nous est agréable de vous exprimer ici toute notre gratitude et de vous demander de croire en notre respect et en notre attachement.

A Monsieur le Professeur Henri Sliwa

Vous nous faites l'honneur de siéger dans le Jury de notre thèse . Nous vous en sommes très reconnaissant.

Nous tenons à vous exprimer notre sincère gratitude pour l'intérêt que vous avez pris , en diverses occasions , à notre travail , et vous prions d'accepter notre respect.

A chacun de mes camarades de laboratoire de l'Unité
d'Enseignement et de Recherches de Pharmacie

Une soutenance est l'aboutissement d'un travail collectif...

Au moment de présenter cette thèse, nous tenons à vous exprimer notre gratitude pour la part que vous avez prise à son élaboration.

Nous sommes tout particulièrement heureux de vous compter parmi nos compagnons de travail, ou de vous y avoir compté si vous avez déjà quitté le laboratoire.

Nous vous sommes très reconnaissant de tout ce que vous nous avez apporté depuis quatre années et nous vous demandons de bien vouloir croire en nos plus cordiales pensées.

A Monsieur Michel Dupuis,

*ancien Directeur de la Station Agronomique du
Pas-de-Calais à Arras*

A Monsieur Louis Dupont,

*Directeur des Brasseries "La Semeuse" à
Hellemmes-Lille*

A Monsieur Georges Maurice,

*ancien Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure
d'Arts et Métiers, centre de Lille.*

*ancien Directeur du Conservatoire National des
Arts et Métiers, centre de Lille.*

A nos Professeurs, Maître de Conférences,
Maître-Assistants et Assistants
de l'Unité d'Enseignement et de Recherches
de Chimie de l'Université des Sciences et
Techniques de Lille

A nos Professeurs
du Conservatoire National des Arts et Métiers,
Centre de Lille

A mes camarades

de la Station Agronomique du Pas-de-Calais à Arras

de la Brasserie "La Semeuse" à Hellemmes-Lille

des Savonneries Lever, usine d'Haubourdin

*du Conservatoire National des Arts et Métiers, centre
de Lille*

*de l'Unité d'Enseignement et de Recherches de Chimie
de l'Université des Sciences et Techniques de Lille*

Cette thèse est dédiée

A mes parents

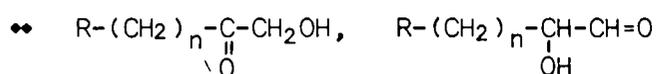
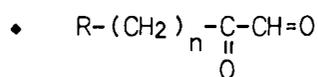
*en témoignage d'affection
et de reconnaissance*

A mes frères et belles-soeurs
A Anne, Florence et
tous mes neveux et nièces
A ma famille

*en témoignage d'un profond
attachement*

A tous ceux qui me connaissent
bien, et qui m'accordent quand
même leur amitié

Le travail que nous présentons ci-après concerne la préparation d'un certain nombre de composés $R-(CH_2)_n-R'$ dérivés d'aldéhydes α cétoniques ♦ et d'alcools α carbonylés ♦♦ de structure hétérocyclique :



avec R = hétérocyclique
n = 1 et 2

Ces composés ont été préparés dans un but essentiellement pharmacologique et, plus précisément, avec l'intention de les soumettre à une recherche d'activité antivirale.

Les fractions R et R' des modèles $R-(CH_2)_n-R'$ précédents correspondent aux ensembles qui figurent dans les tableaux I et II respectivement :

- Caractéristiques de la fraction R :

$R-(CH_2)_n-R'$		
Désignation	Formules développées	Symboles *
Théophylline		Th-H
Méthyl-8 théophylline		Méthyl-8 Th-H
Thio-6 théophylline		Thio-6 Th-H
Aza-8 théophylline		Aza-8 Th-H
Benzoxazolinone		Bzx-H
* Les symboles indiqués dans cette colonne sont ceux que nous avons utilisés systématiquement pour la rédaction de nos schémas réactionnels.		

TABLEAU I

- Caractéristiques de la fraction R'

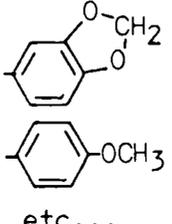
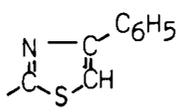
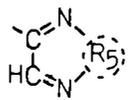
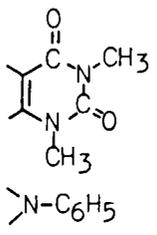
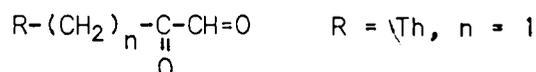
$R-(CH_2)_n-R'$	
<p>1. <u>Dérivés d'aldéhydes α cétoniques</u></p> $\begin{array}{c} -C-CH=N-R_1 \\ \\ O \end{array}$ $\begin{array}{c} -C-CH=N-R_1 \\ \\ N-R_2 \end{array}$	<p>avec $R_1 = R_2$ <u>ou</u> $R_1 \neq R_2$ R_1 <u>ou</u> $R_2 =$ OH NH₂ NH-C-NH₂ S etc...</p>
$\begin{array}{c} -C-CH=N-N=CH-R_3 \\ \\ O \end{array}$ <p>etc...</p>	<p>avec $R_3 =$  etc...</p>
$\begin{array}{c} -C-CH=N-NH-R_4 \\ \\ O \end{array}$ <p>etc...</p>	<p>avec $R_4 =$ </p>
	<p>avec $R_5 =$ </p>
<p>2. <u>Dérivés d'alcools α carbonylés</u></p> $\begin{array}{c} -CH-CH=N-R_6 \\ \\ OH \end{array}$	<p>avec $R_6 =$ NH-C₆H₅ N-C₆H₅ CH₃ etc...</p>
$\begin{array}{c} -C-CH_2-O-C-R_7 \\ \quad \quad \quad \\ O \quad \quad \quad O \end{array}$	<p>avec $R_7 =$ H, CH₃, etc...</p>
$\begin{array}{c} -C-CH_2-S-R_8 \\ \\ O \end{array}$	<p>avec $R_8 =$ $\begin{array}{c} C-CH_3 \\ \\ O \end{array}$ et CH₂-COOH</p>

TABLEAU 11

Notre mémoire comprend quatre parties :

La première partie correspond :

1 - Aux essais d'élaboration de la structure glyoxyloylique, essais qui ont été orientés, dans un premier temps, vers la préparation de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 :

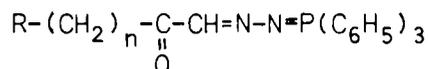


Ils ont donné lieu à l'expérimentation des cinq procédés suivants :

- hydrolyse d'une bisphénylhydrazone ;
- oxydation d'une cétone α halogénée ;
- dégradation d'un ester nitrique ;
- oxydation d'une α méthylcétone ;
- hydrolyse d'une triphénylphosphazine.

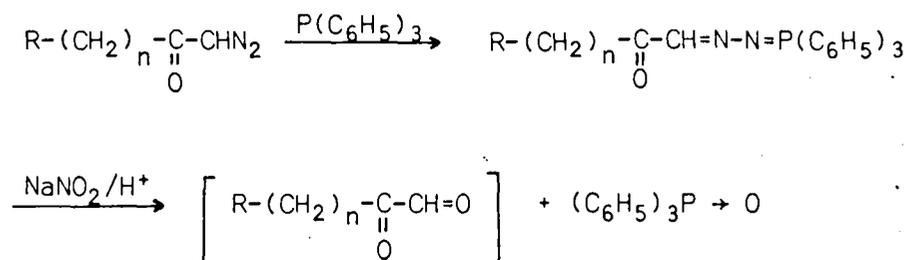
Seul, le dernier procédé cité : "hydrolyse d'une triphénylphosphazine" a été retenu.

2 - A l'isolement, sous forme de triphénylphosphazine, d'aldéhydes α cétoniques dérivés tant de la théophylline que des méthyl-8, thio-6 et aza-8 théophyllines et de la benzoxazolinone :



R = Th, méthyl-8 Th-H, thio-6 Th-H,
aza-8 Th-H et Bzx-H
n = 1 et 2

Ces triphénylphosphazines sont des composés qui résultent de l'une des réactions possibles entre la triphénylphosphine et les diazo-méthylcétone. Les aldéhydes α cétoniques correspondants en sont libérés par hydrolyse :

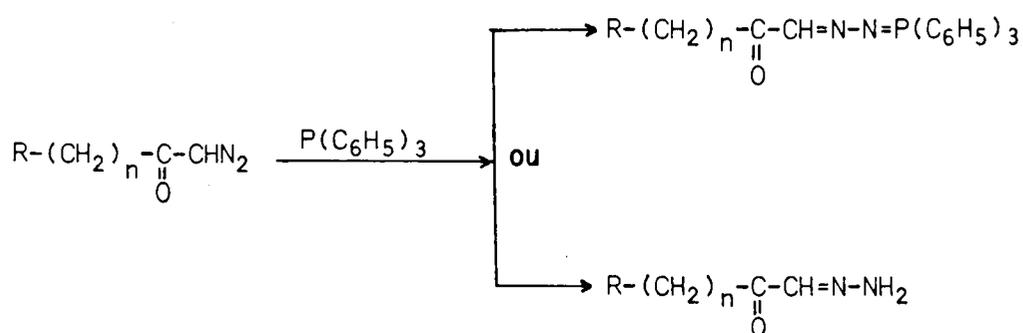


La deuxième partie concerne :

1 - La préparation de dérivés azotés mono et disubstitués d'aldéhydes α cétoniques. Y sont décrits notamment :

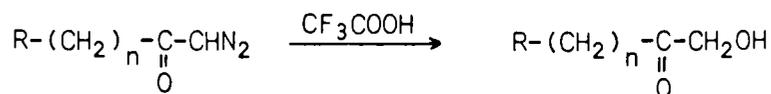
- des hydrazones, des oximes, des thiosemicarbazones, etc...
- des ptéridines diones.
- des azines, des thiazoles et des triazoles.

2 - Une étude sommaire des conditions de formation des hydrazones α cétoniques portant en particulier sur l'évolution, en fonction des conditions expérimentales, de la réaction entre la triphénylphosphine et les diazométhylcétones :



La troisième partie comporte :

Une étude de quelques-uns des modes d'accès aux alcools α cétoniques et plus particulièrement, de la réaction d'hydrolyse des diazométhylcétones par l'acide trifluoroacétique :



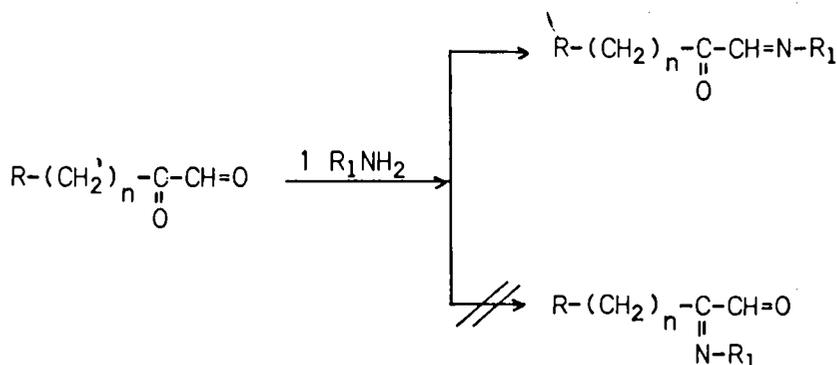
Elle rend compte par ailleurs de l'isolement :

- de dérivés de substitution d'un alcool α aldéhydrique (α aldol) de structure théophyllinique ;
- de quelques alcools α cétoniques (α cétoles) libres ou estérifiés ;
- de composés soufrés préparés par réaction entre les diazométhylcétones de structure théophyllinique et les acides thioacétique et thio-glycolique.

La quatrième partie se rapporte à une étude de la structure des dérivés azotés d'aldéhydes α cétoniques décrits dans la deuxième partie ; c'est un bilan des observations que nous avons faites au cours de notre

expérimentation à propos de la position du groupement carbonyle resté libre dans les dérivés monosubstitués.

Ces observations, qui sont complétées par quelques résultats spectrographiques (R.M.N. et I.R.) nous ont conduit à la conclusion que les dérivés en question sont le plus généralement des dérivés de réaction au niveau du groupement aldéhydique :



Remarques.-

▼ Nous avons fait précédé cet ensemble d'une courte revue bibliographique, qui comporte :

1 - Une étude des propriétés et des modes de préparation de la théophylline, de ses homologues (méthyl-8, thio-6 et aza-8 théophylline) et de la benzoxazolinone.

2 - Une étude des moyens d'accès aux aldéhydes α cétoniques et aux alcools α carbonylés.

▼ Afin d'en faciliter la lecture, le texte de notre mémoire a été dactylographié de façon différente selon qu'il s'agit des rappels bibliographiques, du travail personnel ou des modes opératoires. Les caractères utilisés sont les suivants :

- Rappels bibliographiques : "...D'autres auteurs ont également mis en évidence cette spécificité de la..."
- Travail personnel : "...En fonction de ce que nous avons observé lors de la préparation des dérivés monosubstitués,..."
- Modes opératoires : "...0,0015 mole d'acide trifluoroacétique (environ 1 cm³) est ajouté goutte à..."

▼ Les références bibliographiques sont indiquées par des petits chiffres placés en haut et à droite des expressions auxquelles ils se rapportent.

▼ La mention (O/...) correspond aux ouvrages consultés dont une liste est donnée dans la partie réservée à la bibliographie.

Ex. : (O/8 p. 214) signifie ouvrage consulté n° 8, page 214 ;
(O/7 -II- p. 233) signifie ouvrage consulté n°7, tome II, p. 233.

▼ Les spectres sont désignés par un groupe de chiffres qui fait référence à la partie et au chapitre auxquels ils correspondent.

Ex. : spectre 3.2.4. signifie : spectre n°4 du chapitre II de la 3ème partie.

▼ Les composés cités dans le texte et décrits dans les modes opératoires sont désignés par des nombres soulignés (Ex. 26).

▼ Spectrographie

- Les spectres dans l'infra-rouge ont été enregistrés en phase solide (KBr) sur un spectrophotomètre UNICAM SP 200 et -exceptionnellement- sur un spectrophotomètre PERKIN ELMER modèle 177.

- Les spectres dans l'ultra-violet ont été enregistrés en phase liquide sur un spectrophotomètre UNICAM SP 800.

- Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur spectrophotomètre JEOL-JNM-MH-60. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (T.M.S.) utilisé comme référence.

- Ouvrages consultés : O/14, O/15, O/19 à O/22.

▼ Constantes physiques

- Les points de fusion ont été pris à l'aide d'un banc de KOFLER ;

- Les analyses élémentaires ont été faites soit par le service de microanalyse du laboratoire (C - H - N), soit par le service de microanalyse du Centre National de la Recherche Scientifique (O - P - S).

Table des matières

INTRODUCTION	1
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	7
. Le noyau purique	9
I - LE NOYAU PURIQUE	9
1) Structure	9
2) Nomenclature	9
II - LA THEOPHYLLINE	10
1) Dérivés hydroxylés et méthylés de la purine	10
2) Structure de la théophylline	11
3) Réactivité de la théophylline	14
III- DERIVES HOMOLOGUES DE LA THEOPHYLLINE	14
. Préparation de la théophylline et de ses homologues	16
I - PREPARATION DE LA THEOPHYLLINE	17
II - PREPARATION DE LA METHYL-8 THEOPHYLLINE	17
1) Cyclisation du diméthyl-1,3 diamino-4,5 uracile	18
2) Cyclisation du diméthyl-1,3 éthylamino-4 nitroso-5 uracile	19
III- PREPARATION DE LA THIO-6 THEOPHYLLINE	20
IV - PREPARATION DE L'AZA-8 THEOPHYLLINE	20
Modes opératoires	21

. La benzoxazolinone	26
I - GENERALITES	26
1) Structure	26
2) Propriétés pharmacologiques	26
3) Réactivité	27
II - PREPARATION DE LA BENZOXAZOLINONE	27
1) Préparation par voie biologique	27
2) Préparation par voie chimique	28
a) Préparation à partir d'un ester de l'acide salicylique	28
b) Préparation à partir de l'ortho aminophénol	30
Mode opératoire	30
. Elaboration de la structure glyoxyloylique	32
I - MOYENS D'ACCES A LA STRUCTURE GLYOXYLOYLIQUE.....	32
1) Réactions d'hydrolyse et d'échange fonctionnel	34
2) Réactions d'oxydation par les oxydants minéraux	34
3) Réactions de réduction	35
4) Procédés divers	35
II - CHOIX DES MATIERES PREMIERES	36
A) Procédés directs	37
B) Procédés indirects	37
1) Augmentation du nombre d'atomes de carbone	38
2) Diminution du nombre d'atomes de carbone	39
III- ESSAIS EXPERIMENTAUX	40
Essais partiellement négatifs	40
Essais négatifs	41
Essais positifs	41
 PREMIERE PARTIE	 43
ESSAIS D'ELABORATION DE LA STRUCTURE GLYOXYLOYLIQUE	
<i>Sommaire</i>	45
I - Essais partiellement négatifs : hydrolyse d'une bisphénylhydrazone	47
1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	47
A) Préparation des bisphénylhydrazones	47
B) Etude du mécanisme de la formation des bisphénylhydrazones	49
a) Mécanisme de Fischer	49
b) Mécanisme de Weygand	52

2. PREPARATION DE LA THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, BISPHENYLHYDRAZONE	52
A) Choix des procédés	53
a) Action de la phénylhydrazine sur la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2	53
b) Action de la phénylhydrazine sur la théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2	54
B) Préparation de la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 ...	57
a) Préparation de la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2, diéthylacétal	58
b) Préparation de la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2	60
Modes opératoires	62
C) Préparation de la théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2	65
D) Préparation de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 bisphénylhydrazone	66
a) Réaction entre la phénylhydrazine et la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 (Procédé I)	67
b) Réaction entre la phénylhydrazine et la théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2 (Procédé II) .	68
Modes opératoires	70
3. HYDROLYSE DE LA THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, BISPHENYLHYDRAZONE	76
A) Rappels bibliographiques	76
B) Essais personnels	77
a) Hydrolyse	77
b) Echange fonctionnel	77
Modes opératoires	78
II - Essais négatifs	81
. Oxydation de cétones α halogénées	81
1. OXYDATION DES CETONES α HALOGENEES PAR LE DIMETHYLSULFOXYDE	81
A) Rappels théoriques	81
B) Essais expérimentaux	82
2. PREPARATION DES CETONES α HALOGENEES.....	83
A) Rappels théoriques	83
B) Essais expérimentaux	83
Modes opératoires	84
. Dégradation d'esters nitriques	87
A. RAPPELS THEORIQUES	87
B. ESSAIS EXPERIMENTAUX	88
. Oxydation d'une α méthylcétone par le dioxyde de sélénium	89
Mode opératoire	90

III - Essais positifs :	
hydrolyse de triphénylphosphazines	91
1. PREPARATION DES ACIDES	92
A) Préparation des acides N-acétiques	92
Modes opératoires	93
B) Préparation des acides N-propioniques	95
1) Préparation des nitriles N-propioniques	95
Modes opératoires	97
2) Préparation des acides N-propioniques	99
Modes opératoires	101
2. PREPARATION DES DIAZOMETHYLCETONES	107
A) Préparation des chlorures d'acides	107
Modes opératoires	108
B) Préparation des diazométhylcétones	112
a) Point de vue théorique	112
- Préparation du diazométhane	112
Modes opératoires	112
- Préparation des diazométhylcétones	113
b) Point de vue expérimental	115
Modes opératoires	115
3. PREPARATION DES TRIPHENYLPHOSPHAZINES	122
A) Point de vue théorique	122
B) Point de vue expérimental	123
Modes opératoires	124
4. HYDROLYSE DES TRIPHENYLPHOSPHAZINES	128
A) Point de vue théorique	128
B) Résultats expérimentaux	130
Mode opératoire	132
DEUXIEME PARTIE	133
DERIVES DE SUBSTITUTION D'ALDEHYDES α CETONIQUES	
<i>Sommaire</i>	139
I - Préparation des dérivés monosubstitués de structure $R-(CH_2)_n-CO-CH=N-R_1$	141
1. POINT DE VUE THEORIQUE	141
2. REMARQUES EXPERIMENTALES	148
A) A propos des monophénylhydrazones et de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2	148
B) A propos des deux monooximes α cétoniques de structure théophyllinique	150
C) A propos des monohydrazones de toutes séries	150
D) A propos de tous les dérivés monosubstitués	151

3.	POINT DE VUE EXPERIMENTAL	151
	A) Réaction entre les aldéhydes α cétoniques et les réactifs nucléophiles	151
	B) Hydrolyse des dérivés disubstitués	152
	Modes opératoires	152
II	- Préparation des dérivés disubstitués de structure $R-(CH_2)_n-C(=N-R_2)-CH=N-R_1$	175
1.	PREPARATION DES DERIVES DANS LESQUELS R_1 ET R_2 SONT IDENTIQUES	176
	A) Utilisation des aldéhydes α cétoniques	176
	B) Utilisation des matières premières ne possédant pas une structure α dicarbonylée	177
	1) Utilisation des diazométhylcétone	177
	2) Utilisation des dérivés de structure aldolique et cétolique	179
	3) Résultats divers	180
2.	PREPARATION DES DERIVES DANS LESQUELS R_1 ET R_2 SONT DIFFERENTS	180
	Modes opératoires	181
III	- Préparation des dérivés disubstitués de structure ptéridinique	215
1.	INTRODUCTION	215
2.	POINT DE VUE THEORIQUE	216
3.	POINT DE VUE EXPERIMENTAL	217
	1) Réaction en milieu alcalin	218
	2) Réaction en milieu acide	218
	Modes opératoires	220
	Dérivés monosubstitués intermédiaires	221
	Ptéridines	223
	- ptéridines dérivées du diméthyl-1,3 diamino-4,5 uracile	223
	- ptéridines dérivées du diméthyl-1,3 diamino-4,5 thio-2 uracile	225
IV	- A propos de la préparation des monohydrazones α cétoniques	229
1.	ACTION DE LA TRIPHENYLPHOSPHINE SUR LES DIAZOMETHYLKETONES	229
	A) Rappels et résultats expérimentaux	230
	B) Expérimentation	231
	C) Résultats expérimentaux et essais d'interprétation	233
	1) Résultats expérimentaux	233
	2) Essais d'interprétation	235

a) Action de la triphénylphosphine sur les diazométhylcétones	235
b) Dégradation des triphénylphosphazines	238
2. AUTRES PREPARATIONS DES MONOHYDRAZONES α CETONIQUES	238
A) Action de l'hydrazine sur les aldéhydes α cétoniques	238
B) Réduction des diazométhylcétones	239
1) Réduction des diazométhylcétones par l'acide sulfhydrique	239
2) Réduction des diazométhylcétones par l'hydrosulfite de sodium	240
3. CONCLUSION	241
Modes opératoires	244
V - Préparation des dérivés de structure azinique	251
1. POINT DE VUE THEORIQUE	251
2. POINT DE VUE EXPERIMENTAL	252
3. RESULTATS EXPERIMENTAUX	253
- Cas du para-anisaldéhyde	253
- Cas du pipéronal	253
Modes opératoires	255
A) Préparation des monoazines	255
B) Préparation des α diazines	255
C) Préparation des azines, hydrazones	255
VI - Préparation des thiazolyldiazones	267
1. POINT DE VUE THEORIQUE	267
2. POINT DE VUE EXPERIMENTAL	268
Modes opératoires	269
. Transformation des thiosemicarbazones	269
. Action des réactifs nucléophiles sur les thiazolyldiazones	269
VII - Préparation de deux dérivés de structure triazolique	275
1. POINT DE VUE THEORIQUE	275
2. POINT DE VUE EXPERIMENTAL	276
Modes opératoires	278
TROISIEME PARTIE	281
DERIVES D'ALCOOLS α CARBONYLES ET DERIVES SOUFRES	
Sommaire	285

I - Préparation des dérivés de substitution de la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2	287
1. POINT DE VUE THEORIQUE	287
2. POINT DE VUE EXPERIMENTAL	289
3. RESULTATS EXPERIMENTAUX	289
Modes opératoires	289
II - Préparation des esters de cétoles	293
1. POINT DE VUE THEORIQUE	294
2. POINT DE VUE EXPERIMENTAL	295
. Réaction entre diazométhylcétones et acides	295
. Réaction entre cétones α halogénées et sels d'acides organiques	295
3. RESULTATS EXPERIMENTAUX	295
Modes opératoires	296
III- Préparation des α cétoles	299
1. PREPARATION DES α CETOLS PAR HYDROLYSE DE LEURS ESTERS ..	301
A) Point de vue théorique	301
B) Point de vue expérimental	301
2. PREPARATION DES α CETOLS PAR HYDROLYSE DES DIAZOMETHYL- CETONES	302
A) Point de vue théorique	302
B) Point de vue expérimental	303
3. PREPARATION DES ALCOOLS α CETONIQUES PAR REACTION DE L'ACIDE TRIFLUOROACETIQUE SUR LES DIAZOMETHYLCETONES	303
A) Point de vue théorique	304
B) Point de vue expérimental	307
C) Résultats expérimentaux	308
Modes opératoires	308
Esters trifluoroacétiques	309
α cétoles	313
IV - Préparation des dérivés soufrés	321
1. POINT DE VUE THEORIQUE	321
2. POINT DE VUE EXPERIMENTAL	322
Modes opératoires	324

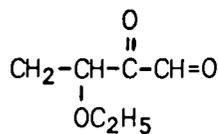
QUATRIEME PARTIE	329
ETUDE DE LA STRUCTURE DES DERIVES D'ALDEHYDES α CETONIQUES	
<i>Sommaire</i>	335
I - Point de vue théorique	337
1. ELECTRONEGATIVITE RELATIVE DES DEUX FONCTIONS CARBONYLEES DANS LES MOLECULES D'ALDEHYDES α CETONIQUES	337
2. ENCOMBREMENT STERIQUE DANS LES MOLECULES D'ALDEHYDES α CETONIQUES	337
3. TAUTOMERIE DANS LES MOLECULES DES DERIVES MONO- SUBSTITUES	338
II - Preuves expérimentales de l'existence d'une différence entre la réactivité des deux groupements carbonyles des aldéhydes α cétoniques	341
1. PREPARATION DES DERIVES MONOSUBSTITUES	341
2. REACTIONS D'HYDROLYSE DES DERIVES PHENYLHYDRAZONIQUES DE LA THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2	342
1) Cas de la phénylhydrazone-1 oxime-2 et de l'oxime-1 phénylhydrazone-2	343
2) Cas des monophénylhydrazones	347
3. ACTION DE LA PHENYLHYDRAZINE SUR LA THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 OL-2	347
III - A propos d'une étude spectrographique des mono- phénylhydrazones	351
1. THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, MONOPHENYLHYDRAZONES ..	352
A) Spectrographie dans l'infra-rouge	353
B) Spectrographie de Résonance Magnétique Nucléaire	358
2. THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, PHENYLHYDRAZONES.....	362
IV - Preuves expérimentales en faveur de la structure α céto- nique des dérivés monosubstitués des aldéhydes α céto- niques	367
1. STRUCTURE DES MONOHYDRAZONES	367
A) Point de vue théorique	367
B) Point de vue expérimental	369
2. ACTION DE L'HYDRAZINE SUR LA THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, PHENYLHYDRAZONE	369
A) Résultats expérimentaux	369
B) Essais d'interprétation	372

3. LA REACTION FORMAZYLIQUE	374
A) Rappels bibliographiques	374
a) Formazanes des dérivés glucidiques	375
b) Formazanes des dérivés non glucidiques	376
c) Coloration des dérivés formazyliques	378
B) Point de vue expérimental	379
C) Résultats expérimentaux	381
D) Essais d'interprétation	382
1) Spectrographie de Résonance Magnétique Nucléaire ..	382
2) Réaction chimique	383
Modes opératoires	385
4. STRUCTURE DES OXIMES ET DES METHYLPHENYLHYDRAZONES α CARBONYLEES	385
A) Structure des oximes α carbonylées	386
B) Structure des méthylphénylhydrazones α carbonylées ...	387
5. DESHYDRATATION DE LA THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, MONOOXIME	389
Mode opératoire	391
 CONCLUSION	 395
 BIBLIOGRAPHIE	 399
 OUVRAGES CONSULTES	 407

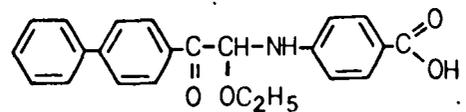
Introduction

L'intérêt du pharmacologue pour les aldéhydes α cétoniques, les α dicétones, les alcools α carbonylés de structure $R-(CH_2)_n-R'$ et pour certains de leurs dérivés de substitution (hydrazones, oximes, guanylhydrazones, etc...) remonte à une époque relativement récente. Il commença de se manifester, en réalité, après que MAC LIMAN et ses collaborateurs¹ eurent mis en évidence l'activité antivirale *in vitro* du β éthoxy α céto butyraldéhyde ou Kéthoxal, et que divers essais cliniques -relatifs au traitement d'hépatites infectieuses², d'affections respiratoires² et de certaines formes de leucémies³- réalisés en Italie² et en France³ eurent révélé l'effet inhibiteur *in vivo* :

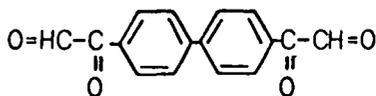
- du (biphényl-4')-1' oxo-1 éthoxy-2, (paracarboxyphénylamino)-2 éthane ou Xenalamine^{4,5} ;
- du (bis glyoxylyl)-4,4' biphényle ou Xenaldial^{5,6} ;
- de la méthyl glyoxal bis (guanylhydrazone)³ .



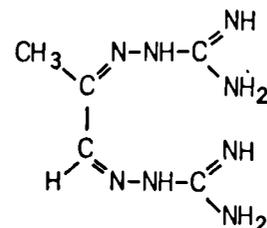
Kéthoxal



Xenalamine



Xenaldial



Méthyl glyoxal bis guanylhydrazone

Ces premiers travaux ont été suivis de bien d'autres, tant chimiques que pharmacodynamiques. Ils révèlent que bon nombre de dérivés d'aldéhydes α cétoniques et d'alcools α carbonylés sont doués d'une activité antivirale mais que cette activité est étroitement liée :

- à la structure de la fraction R à laquelle est rattaché l'ensemble R' présumé virulicide ;

- à celle de R' et par conséquent à la nature des substitutions qui ont été faites au niveau des groupements carbonylés ou alcooliques des ensembles précurseurs de cette fraction R'.

Ceci nous amène à préciser les raisons pour lesquelles nous avons choisi de donner aux fractions R et R' des composés originaux que nous avons préparés, la structure des modèles qui figurent dans les tableaux des pages précédentes.

Ce choix résulte en réalité d'une hypothèse assez récente ⁴ concernant le mode d'action dans l'organisme des molécules douées d'une activité médicamenteuse, hypothèse qui attirera tout particulièrement l'attention de nos Maîtres, Mrs les Professeurs A. et C. Lespagnol lors de la conception de ce travail qu'ils ont bien voulu ensuite nous confier.

Selon CAVALLINI ⁴, les molécules douées d'une activité médicamenteuse seraient constituées de deux fractions bien distinctes et pourraient être symbolisées de la façon suivante :



- La fraction "A" correspondrait à la partie active de la molécule. La suppression de l'ensemble "V-A" ou la remplacer par un élément inerte reviendrait à éliminer les propriétés thérapeutiques pour lesquelles cet ensemble "V-A" est utilisé.

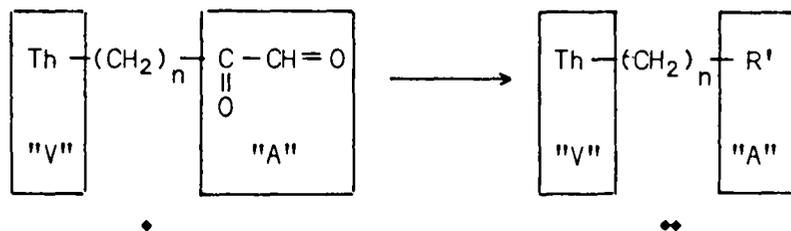
- Du point de vue de l'activité médicamenteuse, la fraction "V" serait caractérisée par une certaine inertie. Elle jouerait, par contre, un rôle primordial en tant que "vecteur" de la fraction "A" à travers l'organisme. La suppression de l'ensemble "V-A" équivaldrait à empêcher la fraction "A" dont elle a la charge, d'atteindre ses sites d'action, ce qui aurait pour conséquence l'inactivation de cette dernière.

1 - CHOIX DE L'ENSEMBLE R ("V")

L'efficacité médicamenteuse d'une molécule "V-A" présumée active dépendrait donc de son aptitude à se déplacer à travers l'organisme vers les sites d'action de sa fraction "A", donc de l'affinité de sa fraction

"V" pour les structures biologiques, et par conséquent de la structure chimique de cette fraction "V".

C'est à partir de cette hypothèse que nos Maîtres, intéressés par la préparation de composés antiviraux, envisagèrent d'élaborer de nouveaux ensembles "V-A" en greffant des groupements réputés virulicides (aldéhyde α cétonique, alcools α carbonylés, etc...) sur des molécules dont la structure serait aussi proche que possible des structures biologiques. C'est ainsi qu'ils choisirent, dans un premier temps, d'associer le groupement CO-CHO (fraction "A") et la théophylline (fraction "V") et de préparer les théophylline-7:3-propanal-1 one-2 ($n = 1$) et théophylline-7:4-butanal-1 one-2 ($n = 2$), ainsi que quelques-uns de leurs dérivés azotés \diamond (phénylhydrazones, thiosemicarbazones, etc...).



La théophylline, ainsi que ses homologues dont il sera question ultérieurement, est un dérivé de la purine, laquelle entre dans la constitution de certains acides nucléiques. Elle possède donc une structure biologique. D'un point de vue médicamenteux, cette molécule n'est cependant pas "inerte". Elle ne correspond donc pas tout à fait à la définition de la fraction "V" que nous avons donnée un peu plus haut. Quoiqu'il en soit, le fait même que la théophylline soit douée de propriétés pharmacologiques intrinsèques prouve qu'elle possède elle-même une certaine affinité pour l'organisme. A ce titre, son choix, dans le cadre de cette étude, était donc justifié.

2 - CHOIX DE L'ENSEMBLE R' ("A")

Il convient de noter, à ce propos, que le mode d'action des dérivés de substitution des aldéhydes α cétoniques, des α dicétones et des alcools α carbonylés décrits dans la littérature (phénylhydrazones, oximes, guanylhydrazones, etc...) ne semble pas avoir été élucidé, si bien que les questions suivantes restent posées :

a) Ces composés manifestent-ils une activité antivirale en tant que phénylhydrazone ou oxime, etc... ou bien en tant qu'aldéhyde α cétonique ou alcool α carbonylé, etc... après que ceux-ci aient été libérés dans l'organisme ?

b) Dans le premier cas , les caractéristiques de cette activité antivirale sont-elles liées à la nature de la substitution ? En particulier, est-ce qu'une phénylhydrazone a les mêmes sites d'action qu'une oxime ou qu'une thiosemicarbazone ? Leur action est-elle au contraire spécifique ?

c) Dans le second cas , ces activités dépendent-elles de la rapidité avec laquelle les ensembles carbonylés concernés sont libérés dans l'organisme ? Dépendent-elles donc de la stabilité des dérivés substitués ?

3 - TRAVAIL REALISE

a) En ce qui les concerne, les deux aldéhydes α cétoniques de structure théophyllinique ont été isolés sous forme de phénylhydrazone, d'oxime, de thiosemicarbazone, etc... (dérivés mono et disubstitués). La plupart de ces dérivés de substitution sont doués d'une activité virulicide intéressante . Cependant , celle-ci varie très fortement d'un composé à l'autre, c'est-à-dire d'une oxime à une phénylhydrazone ou d'une monophénylhydrazone à une bisphénylhydrazone par exemple . Pour compléter cette première étude et en fonction de ces remarques, nous avons préparé des dérivés disubstitués "mixtes" de structure théophyllinique , c'est-à-dire des dérivés dans lesquels les deux groupements carbonylés d'une même molécule ont réagi avec des ensembles nucléophiles différents :



b) Quelques autres aldéhydes α cétoniques -isolés presque exclusivement sous forme d'hydrazone et de phénylhydrazone- et alcools α carbonylés (α cétois) ont également été préparés. Les ensembles hétérocycliques concernés par ces dernières préparations correspondent aux méthyl-8, thio-6 et aza-8 théophyllines et, pour rompre cette unité, à la benzoxazolinone.

c) Bon nombre de ces dérivés ont été soumis aux recherches d'une activité antivirale.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Deux seulement des cinq ensembles hétérocycliques -la théophylline et la benzoxazolinone- auxquels nous faisons allusion dans les pages précédentes, étaient disponibles au laboratoire. Nous avons donc été amené à préparer les trois autres, tous dérivés de la théophylline : les méthyl-8, thio-6 et aza-8 théophyllines.

Les procédés de synthèse qui les concernent -et notamment ceux que nous avons nous-mêmes expérimentés- sont connus . Tous font l'objet dans la littérature d'une description plus ou moins précise . Nous les commentons ci-après. Nous rappelons d'autre part les particularités structurales qui caractérisent les cinq molécules étudiées en insistant plus particulièrement sur la description des deux structures fondamentales auxquelles elles se rattachent : celle du noyau purique , et celle de la benzoxazolinone.

● LE NOYAU PURIQUE

Le noyau purique constitue le squelette de base de la théophylline et, par conséquent, des trois ensembles hétérocycliques qui en dérivent: la méthyl-8 théophylline, la thio-6 théophylline et l'aza-8 théophylline.

En voici les principales caractéristiques.

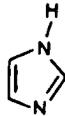
I.- LE NOYAU PURIQUE

1) Structure

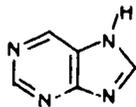
La structure du noyau purique correspond à l'association, au niveau de deux atomes de carbone voisins, des ensembles de la pyrimidine et de l'imidazole. C'est une imidazo pyrimidine.



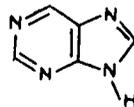
Pyrimidine



Imidazole



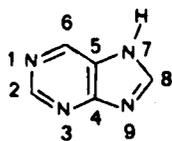
ou



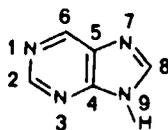
Purine

2) Nomenclature

La numérotation du noyau purique, admise depuis 1875⁷ et reprise ultérieurement dans les règles de la nomenclature chimique⁸, fait exception à la numérotation systématique. Elle s'effectue en désignant d'abord les six sommets du cycle de la pyrimidine, et en attribuant l'indice le plus faible à l'atome d'azote qui est le plus éloigné de la liaison commune aux deux cycles.



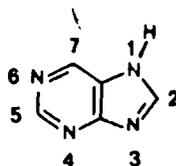
ou



Purine

L'incertitude qui caractérise la position de l'atome d'hydrogène dans le cycle imidazolique, vient de ce qu'il peut se fixer indifféremment sur les atomes d'azote situés en position 7 ou 9. Nous y reviendrons ci-après, à propos de la théophylline.

Selon les règles de la nomenclature systématique, cette molécule serait numérotée de la façon suivante :



Ce serait la 1 H (ou 3 H) imidazo (4,5-d) pyrimidine.

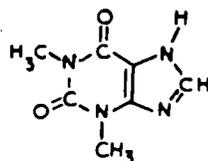
II.- LA THEOPHYLLINE

1) Dérivés hydroxylés et méthylés de la purine

Parmi les dérivés hydroxylés de la purine, l'acide urique -ou trihydroxy-2,6,8 purine- isolé en 1776 des calculs urinaires, fut l'un des premiers à être étudié⁹. L'acide urique et la xanthine sont, comme la purine, des produits naturels. Ils résultent dans le règne animal, de l'oxydation de l'hypoxanthine par un enzyme appelé xanthine oxydase :



Le dérivé diméthylé en position 1 et 3 de la xanthine, est la théophylline ou 7 H (ou 9 H) tétrahydro-1,2,3,6 diméthyl-1,3 dioxo-2,6 purine ou 7 H (ou 9 H) diméthyl-1,3 xanthine :



Théophylline

La théophylline est un isomère de la théobromine (diméthyl-3,7 xanthine). Son homologue supérieur, la méthyl-7 théophylline, est la caféine.

La théobromine et la caféine sont respectivement extraites des graines de cacaoyer et de caféier. La théophylline, quant à elle, existe dans les feuilles de thé où elle fut découverte par KOSSEL¹⁰ en 1887. Cependant, en raison des besoins importants, elle est essentiellement préparée par synthèse. La théophylline est connue pour ses propriétés stimulantes des systèmes nerveux central et respiratoire, son action cardiovasculaire et son activité diurétique fugace. Elle a donné naissance à de nombreux dérivés de substitution, eux-mêmes doués de propriétés médicamenteuses très importantes.

2) Structure de la théophylline *

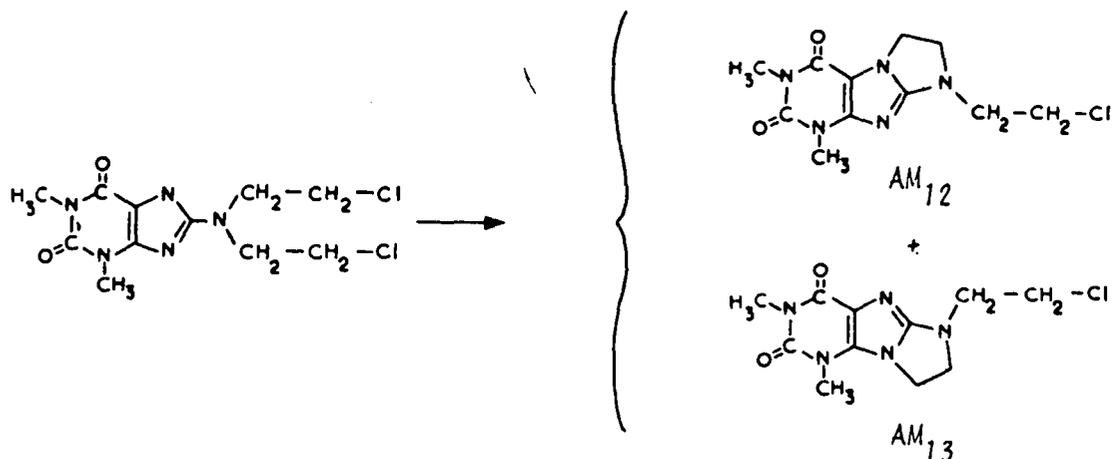
L'incertitude à laquelle nous faisons allusion à propos de la position de l'atome d'hydrogène dans le cycle imidazolique de la purine, se retrouve aussi dans le cas de la théophylline et de ses dérivés 8-substitués.

L'expérience a cependant prouvé que les réactions de substitution de la théophylline elle-même (réactions d'alkylation, de cyanoéthylation, de Mannich, etc...), conduisaient systématiquement à des dérivés substitués sur l'atome d'azote situé en position 7.



* Nous avons rédigé ce paragraphe sur la base de renseignements -résultats expérimentaux avec leur interprétation, références bibliographiques- empruntés à la thèse de 3e cycle de A. Martine : bis (hydroxy-2 éthyl) amino-8 théophylline.

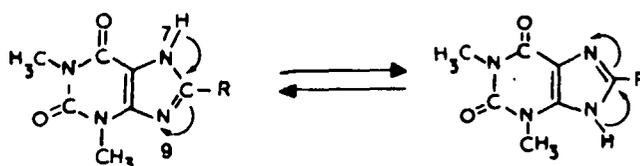
Les théophyllines, déjà substituées en position 8, se comportent généralement de manière identique, bien que dans ce cas, des exemples de substitution sur l'atome d'azote situé en position 9 soient signalés. Citons à ce propos la réaction de cyclisation de la bis (chloro-2 éthyl) amino-8 théophylline, étudiée récemment par A. MARTINE ⁵ :



Ce résultat nous suggère :

- que la réactivité du cycle imidazolique de cette théophylline, vis-à-vis des deux groupements chloro-méthylés de la molécule, est en réalité répartie sur les deux atomes d'azote de ce cycle.

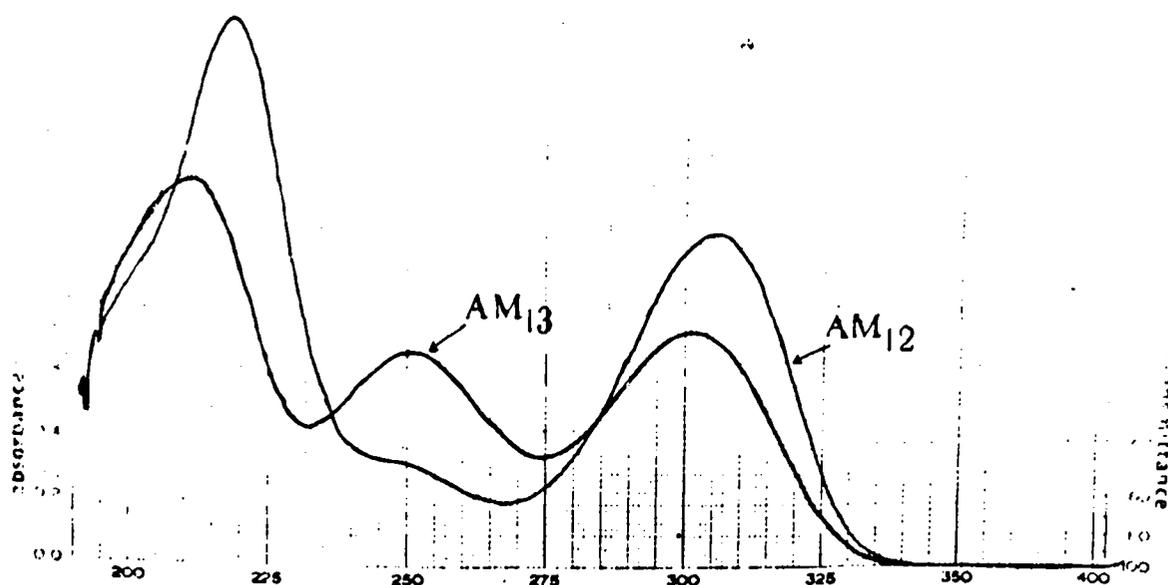
- Qu'il existe, pour la molécule initiale de bis (chloro-2 éthyl) amino-8 théophylline, un équilibre entre les deux formes tautomères suivantes :



L'étude par spectrographie dans l'ultra-violet des dérivés de la théophylline peut nous renseigner sur la position de la substitution dans ces molécules. CAVALIERI ¹² a démontré, en effet, que le spectre dans l'ultra-violet des théophyllines substituées en position 9 - comme l'isocaféine - présente trois maxima d'absorption alors que le spectre correspondant des théophyllines substituées en position 7, telles que la caféine, n'en présente que deux.

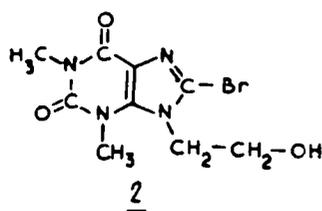
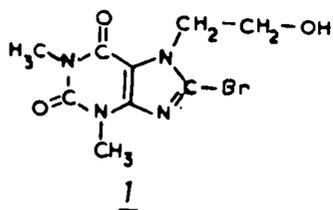
Notons que A. MARTINE ¹¹ confirme le résultat de CAVALIERI, en signalant que les spectres dans l'ultra-violet du composé AM 12, qui résulte de la cyclisation en position 7, et du composé AM 13 - cyclisation

en position 9 - ont respectivement des profils à deux et trois maxima d'absorption (voir spectre ci-dessous extrait de la thèse de A.MARTINE).

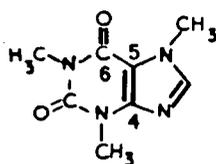


Spectre AM₁₂, AM₁₃

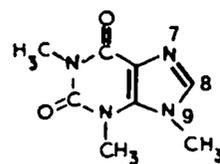
Il constate le même phénomène à propos des (hydroxy-2 éthyl)-7 et (hydroxy-2 éthyl)-9 bromo-8 théophyllines (1 et 2).



Il attribue ces variations à la disposition relative, dans les molécules étudiées, des doubles liaisons de l'hétérocycle et du groupe - ment cétonique situé en position 6. Ces doubles liaisons sont en effet conjuguées dans les ensembles du type caféine alors qu'elles ne le sont pas dans ceux du type isocaféine :



Caféine



Isocaféine

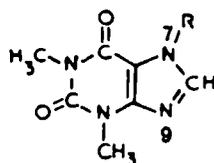
A cette absence de conjugaison, correspondrait un nombre plus important de chromophores, et donc, un nombre également plus important de maxima d'absorption en spectrographie dans l'ultra-violet.

3) Réactivité de la théophylline

Quoique la théophylline -de même d'ailleurs que la théobromine et la caféine- fasse partie de cette famille de composés qu'il est courant d'appeler "bases puriques", il convient de préciser que ses propriétés chimiques les plus caractéristiques ne sont pas précisément des propriétés basiques. En réalité, de ces trois "alcaloïdes", seule la caféine est basique, encore que très faiblement. La théophylline, quant à elle,

- se dissout dans les bases fortes, avec formation des sels correspondants ;
- réagit en milieu alcalin, ou en présence d'un catalyseur basique, avec des halogénures d'alcoyles et des dérivés époxydés ;
- donne lieu à des réactions de Mannich et de cyanoéthylation.

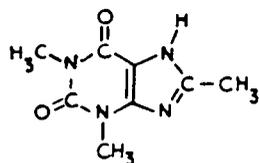
Les dérivés de substitution correspondants sont toujours, comme nous l'avons précisé précédemment, du type suivant :



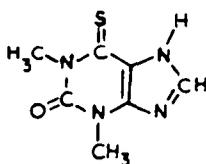
III.- DERIVES HOMOLOGUES DE LA THEOPHYLLINE

Outre la théophylline, trois autres ensembles hétérocycliques appartenant au groupe de la purine, ont été utilisés dans le cadre de notre travail. Il s'agit de :

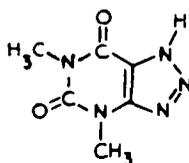
- la méthyl-8 théophylline :



- la thio-6 théophylline :



- l'aza-8 théophylline :



Ces ensembles manifestent généralement des propriétés "acides" moins marquées que la théophylline elle-même; ceci rend les réactions de substitution sur les atomes d'azote imidazolique beaucoup plus difficiles. C'est ainsi que, traitées dans les mêmes conditions que la théophylline par l'acide chloro (ou bromo) acétique -ébullition pendant six heures en milieu aqueux d'un mélange du dérivé sodé de l'ensemble hétérocyclique et du sel de sodium de l'acide halogénoacétique (voir 1ère Partie, Chapitre IV):

- la méthyl-8 théophylline conduit à l'acide méthyl-8 théophylline-7:2- acétique attendu, mais avec des rendements très inférieurs à ceux qui sont obtenus dans le cas de la théophylline;
- la thio-6 théophylline et l'aza-8 théophylline ne réagissent pas.

Les réactions de cyanoéthylation conduisent cependant, avec ces trois molécules, aux nitriles propioniques correspondants (voir 1ère Partie, Chapitre IV).

Notons que la littérature mentionne la faible réactivité de la thio-6 théophylline. Ainsi, cette molécule ne réagit pas avec les halogénures d'alcoyles, bien qu'elle réagisse avec les dérivés époxydés ¹³.

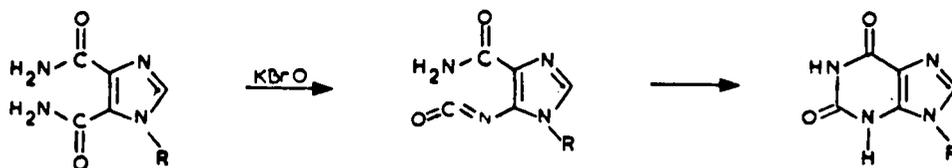
● PREPARATION DE LA THEOPHYLLINE
ET DE SES HOMOLOGUES

Nous rappelons ci-après les procédés que nous avons appliqués, selon les indications de la littérature, à la préparation de la méthyl-8 théophylline, de la thio-6 théophylline et de l'aza-8 théophylline. Nous indiquons également, quelques-unes des voies d'accès à la théophylline elle-même.

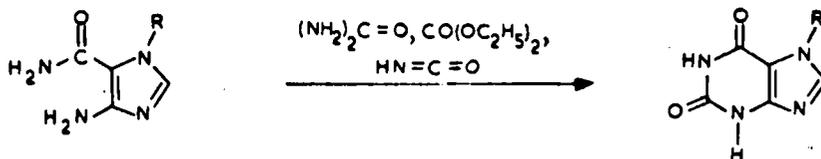
La structure fondamentale des purines résulte, comme nous le savons, de l'accolement des cycles de l'imidazole et de la pyrimidine. Les purines et, par conséquent, les théophyllines, peuvent être considérées, dans ces conditions, comme des dérivés de ces deux hétérocycles.

La littérature mentionne quelques procédés d'élaboration de cette structure purique par transformation des imidazoles substitués. Citons pour mémoire ^{9,11} :

- l'action de l'hypobromite de potassium sur les dicarbamoyles-4,5 imidazoles ¹⁴ :



- l'action de l'urée, du carbonate d'éthyle ou de l'acide isocyanique sur les amino-4 carbamoyle-5 imidazoles ¹⁵ :

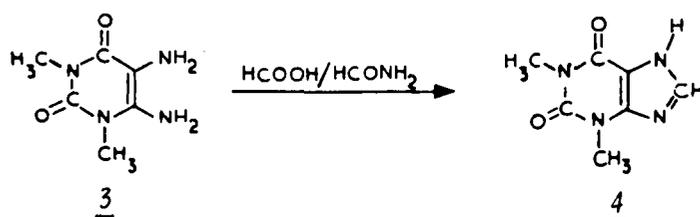


Ces procédés ne semblent pas avoir eu une très large application. Ils ne sont intéressants, en réalité, que dans la mesure où les dérivés imidazoliques concernés sont facilement accessibles. Notons que l'amino-4 carbamoyle-5 imidazole lui-même (R = H), peut être obtenu par synthèse biologique ⁹.

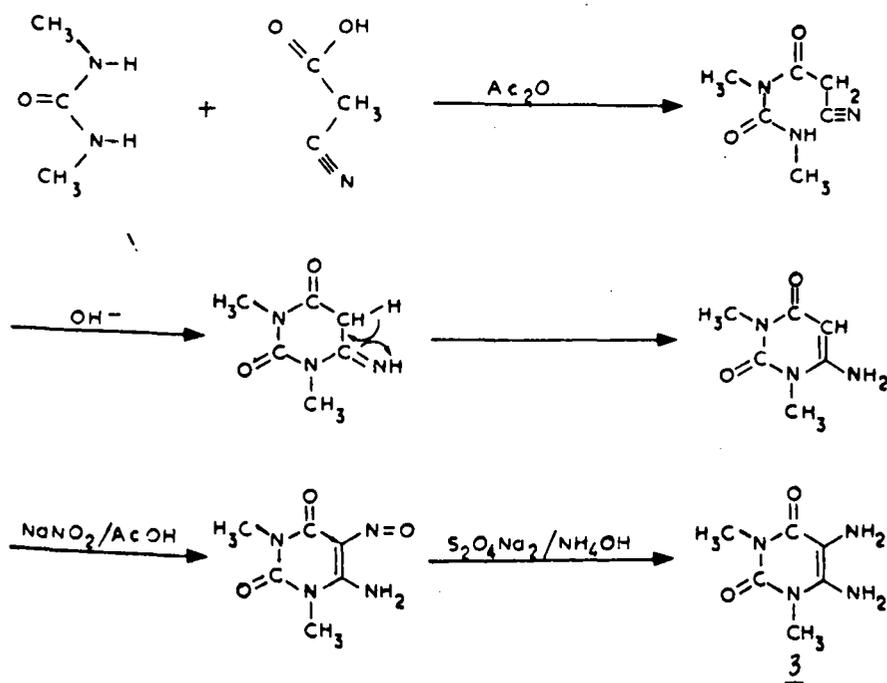
Les dérivés puriques et les théophyllines sont plus généralement préparés par cyclisation imidazolique de pyrimidines substituées. Ce sont les procédés correspondants que nous commentons ci-après.

I.- PREPARATION DE LA THEOPHYLLINE

La théophylline 4 est très généralement préparée par cyclisation imidazolique du diméthyl-1,3 diamino-4,5 uracile 3 11.16.17.18.



Le diméthyl-1,3 diamino-4,5 uracile 3 est lui-même obtenu par condensation de la diméthyl urée et de l'acide cyanacétique, puis cyclisation en milieu alcalin, nitrosation et enfin réduction. En voici le schéma réactionnel :

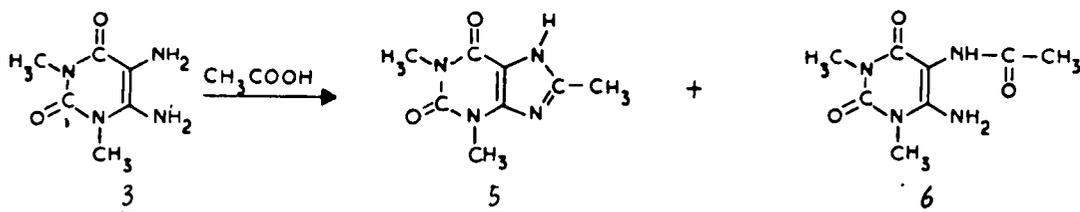


II.- PREPARATION DE LA METHYL-8 THEOPHYLLINE

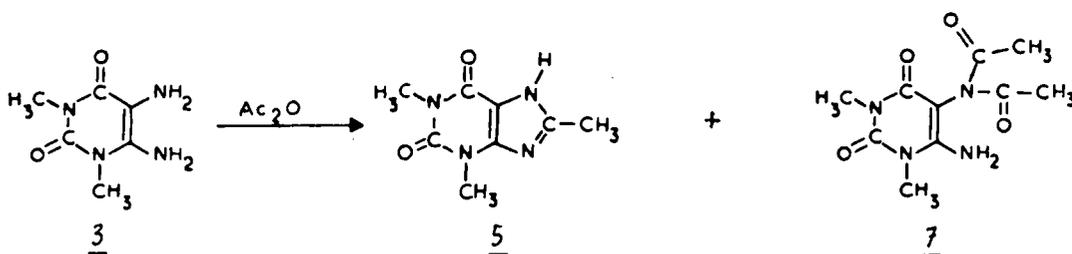
Nous avons préparé la méthyl-8 théophylline 5 par les deux procédés suivants, appliqués simultanément :

1 - Cyclisation, par chauffage, du diméthyl-1,3 éthylamino-4 nitroso-5 uracile ¹⁹ ;

2 - Cyclisation du diméthyl-1,3 diamino-4,5 uracile 3 par action à chaud d'un mélange d'anhydride acétique et de pyridine. La littérature mentionne que cette préparation peut être faite par ébullition du dérivé diaminé dans l'acide acétique concentré ¹⁷. Dans ce cas cependant, la réaction conduit systématiquement à un mélange de méthyl-8 théophylline 5 et de diméthyl-1,3 amino-4 acétylamino-5 uracile 6 :



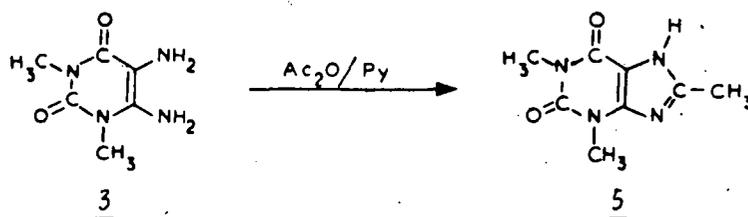
En remplaçant l'acide acétique par son anhydride, nous avons observé la formation à côté de la méthyl-8 théophylline attendue, d'une importante quantité de diméthyl-1,3 amino-4 diacétylamino-5 uracile 7 :



L'utilisation d'un mélange d'anhydride acétique et de pyridine nous a conduit à la méthyl-8 théophylline exempte des impuretés précédentes.

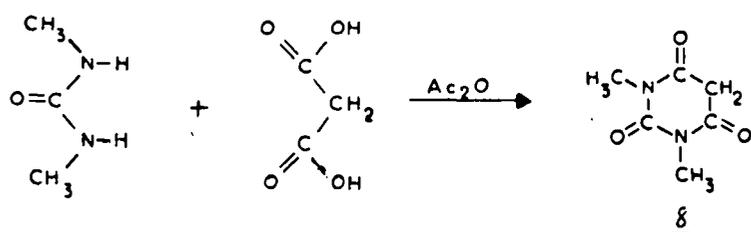
1) Cyclisation du diméthyl-1,3 diamino-4,5 uracile

Le schéma réactionnel est le suivant :

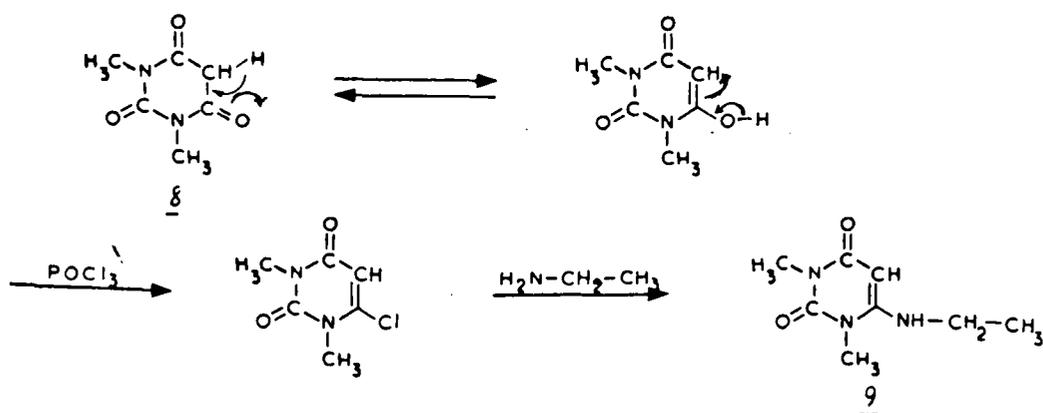


2) Cyclisation du diméthyl-1,3 éthylamino-4 nitroso-5 uracile

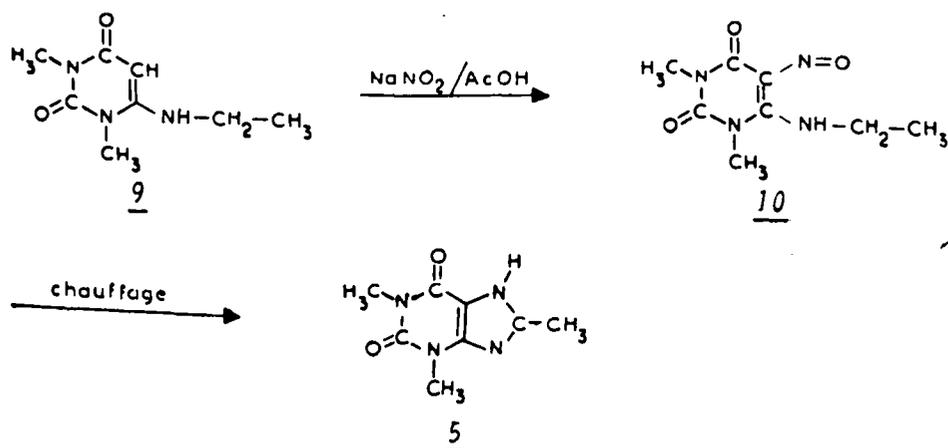
La diméthyl-1,3 urée et l'acide malonique sont condensés en milieu d'anhydride acétique, avec formation d'acide diméthyl-1,3 barbiturique 8 ^{20,21}.



L'action de l'oxychlorure de phosphore sur l'acide diméthyl-1,3 barbiturique ²⁰, suivie d'une réaction avec l'éthylamine conduit au diméthyl-1,3 éthylamino-4 uracile 9 ²⁰ :

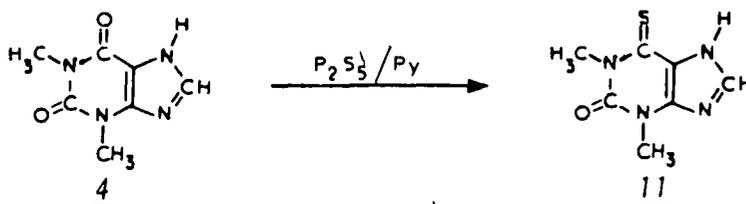


Par réaction avec l'acide nitreux, le diméthyl-1,3 éthylamino-4 uracile est transformé en diméthyl-1,3 éthylamino-4 nitroso-5 uracile 10 qui se cyclise en méthyl-8 théophylline 5 par simple chauffage ¹⁹ :



III.- PREPARATION DE LA THIO-6 THEOPHYLLINE

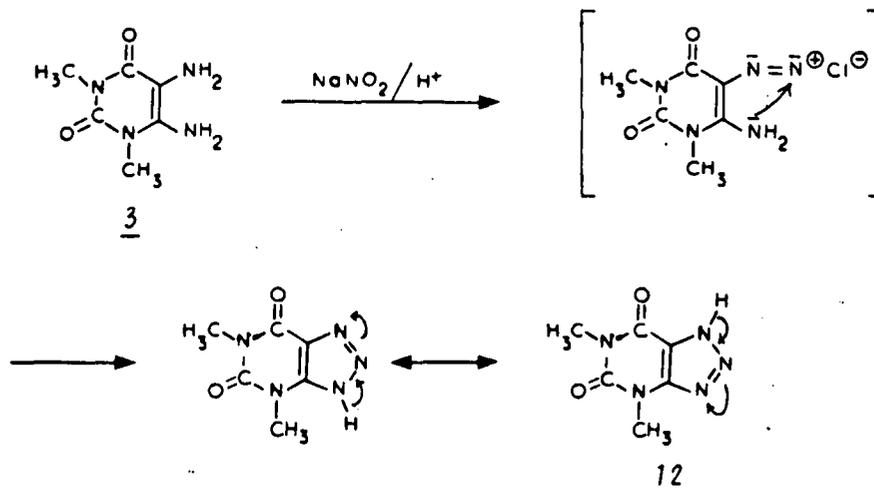
La thio-6 théophylline 11 a été préparée, selon les indications de la littérature ²², par réaction, dans la pyridine, entre le pentasulfure de phosphore et la théophylline 4 ²².



La thionation de la théophylline reste, dans ces conditions, sélective. La dithionation - c'est-à-dire formation de dithio-2,6 théophylline- n'intervient que si la réaction est faite à une température voisine de 200°C (action de P₂S₅ dans la tétraline).

IV.- PREPARATION DE L'AZA-8 THEOPHYLLINE

L'aza-8 théophylline 12 est obtenue par action de l'acide nitreux sur le diméthyl-1,3 diamino-4,5 uracile ²³. Le mécanisme de cette réaction est vraisemblablement le suivant :



Le dérivé diazoté, qui résulte de la première étape, n'est pas isolé.

Modes opératoires

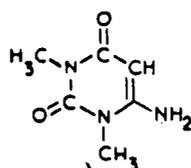
I.- PREPARATION DE LA THEOPHYLLINE

1) Diméthyl-1,3 amino-4 uracile ²³

Un mélange constitué de 88 g (1 mole) de diméthyl urée, 100 g (1,2 mole) d'acide cyanacétique et 125 cm³ d'anhydride acétique, est chauffé à 60°C et à l'abri de l'humidité, pendant environ trois heures.

Le résidu huileux laissé par l'évaporation sous pression réduite, de l'excès d'anhydride acétique, maintenu à froid et sous agitation, est rendu alcalin par addition, goutte à goutte, d'une solution à 10 % d'hydroxyde de sodium.

Le diméthyl-1,3 amino-4 uracile précipite. Il est séparé par filtration, essoré et séché. Il est transformé en diméthyl-1,3 amino-4 nitroso-5 uracile sans purification.



- composé jaunâtre
- P.M. = 155,16 pour C₆H₉N₃O₂
- point de fusion : 305°C

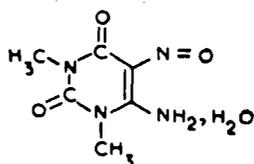
2) Diméthyl-1,3 amino-4 nitroso-5 uracile ²³

Au mélange formé par le diméthyl-1,3 amino-4 uracile obtenu précédemment, et 500 cm³ d'eau, maintenu à 0°C et sous agitation, sont ajoutés successivement 83 g (1,2 mole) de nitrite de sodium puis, goutte à goutte, 125 cm³ d'acide acétique concentré.

Lorsque l'addition d'acide est terminée, la suspension qui a pris une teinte violette est laissée sous agitation et à température ambiante pendant environ deux heures.

Le diméthyl-1,3 amino-4 nitroso-5 uracile est séparé par filtration, lavé abondamment à l'eau, puis à l'alcool à 95° et enfin à l'éther. Il est essoré, séché et transformé en dérivé diaminé sans purification.

Rendement : 76 %.



- composé violet
- P.M. = 202,17 pour C₆H₈N₄O₃, H₂O
- point de fusion : dec. vers 255°C
- recristallisation : acide acétique, éthanol à 95°

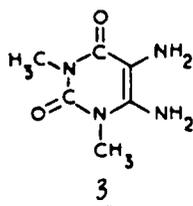
3) Diméthyl-1,3 diamino-4,5 uracile ²³

61 g (0,35 mole) d'hydrosulfite de sodium sont ajoutés peu à peu à un mélange formé de 20,2 g (0,1 mole) de diméthyl-1,3 amino-4 nitroso-5 uracile et de 100 cm³ d'ammoniaque concentré, maintenu à 60°C et sous agitation.

La coloration du milieu varie alors du jaune orangé au rouge puis au vert et enfin au brun plus ou moins foncé, tandis que le mélange pâteux initial, devient peu à peu moins consistant et se transforme finalement en une solution limpide.

Le diméthyl-1,3 diamino-4,5 uracile précipite par refroidissement. Il est utilisé sans purification.

Rendement : 78 %.

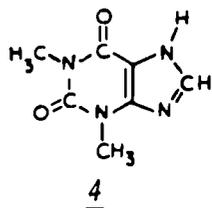


- composé brun clair
- P.M. = 170,17 pour C₆H₁₀N₄O₂
- point de fusion : dec. vers 215°C
- recristallisation : eau

4) Théophylline 17.18

Un mélange formé par 8,5 g (0,05 mole) de diméthyl-1,3 diamino-4,5 uracile, 30 cm³ de formamide et 15 cm³ d'acide formique est chauffé à reflux pendant deux heures.

La théophylline précipite par refroidissement.



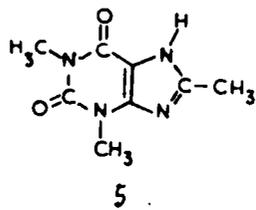
- composé blanc
- P.M. = 180,17 pour C₇H₈N₄O₂
- point de fusion : 269-270°C
- recristallisation : eau, éthanol

II.- PREPARATION DE LA METHYL-8 THEOPHYLLINE

A - Par cyclisation du diméthyl-1,3 diamino-4,5 uracile ¹⁷

Un mélange constitué de 17 g (0,1 mole) de diméthyl-1,3 diamino-4,5 uracile, 250 cm³ d'anhydride acétique et 100 cm³ de pyridine est chauffé à reflux pendant cinq heures.

Le volume de la solution est alors réduit de moitié par évaporation sous pression réduite. Une importante fraction de méthyl-8 théophylline précipite par refroidissement. Elle est séparée par filtration. Le filtrat est évaporé sous pression réduite et le résidu mélangé avec un peu d'eau. Une deuxième fraction de méthyl-8 théophylline est ainsi isolée. Rendement total : 74 %.



- composé jaunâtre
- P.M. = 194,19 pour $C_8H_{10}N_4O_2$
- point de fusion : $325^{\circ}C$
- recristallisation : eau

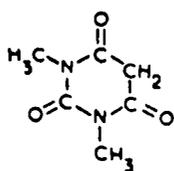
5

B - Par cyclisation du diméthyl-1,3 éthylamino-4 nitroso-5 uracile

1) Acide diméthyl-1,3 barbiturique 20

Un mélange constitué de 88 g (1 mole) de diméthyl-1,3 urée, 130 g (1,25 mole) d'acide malonique, 200 cm³ d'acide acétique concentré et 400 cm³ d'anhydride acétique, est maintenu à $90^{\circ}C$ et sous agitation pendant environ six heures. Le solvant est alors évaporé sous pression réduite et le résidu huileux correspondant mélangé avec 100 cm³ d'éthanol chaud. Le précipité qui se forme dans ces conditions, est séparé par filtration et lavé avec un peu d'éthanol. Il est introduit dans 300 cm³ d'acide chlorhydrique à 50 % et chauffé à reflux pendant deux heures. L'acide diméthyl-1,3 barbiturique cristallise par refroidissement. Il est séparé par filtration. L'évaporation sous pression réduite du filtrat conduit à une seconde fraction de l'acide qui est transformé en dérivé chloré sans purification.

Rendement : 70 %



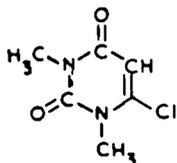
- composé jaune
- P.M. = 156,14 pour $C_6H_8N_2O_3$
- point de fusion : $125^{\circ}C$
- recristallisation : éthanol à 95°

2) Diméthyl-1,3 chloro-4 uracile 20

52 g (0,3 mole) d'acide diméthyl-1,3 barbiturique sont ajoutés peu à peu à un mélange formé de 400 cm³ d'oxychlorure de phosphore et de 16 cm³ d'eau. La suspension qui en résulte, chauffée à $80^{\circ}C$ pendant une heure devient limpide. L'excès d'oxychlorure de phosphore est alors évaporé sous pression réduite. Le résidu huileux finalement obtenu, est versé très lentement sur de la glace pilée.

Le diméthyl-1,3 chloro-4 uracile est extrait de sa solution aqueuse par le chloroforme puis isolé par évaporation de ce dernier. Il

est transformé sans purification en diméthyl-1,3 éthylamino-4 uracile.
Rendement : 80 %.

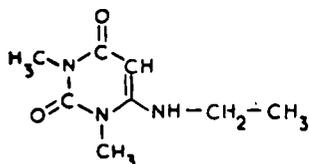


- composé jaune
- P.M. = 174,59 pour $C_6H_7N_2O_2Cl$
- point de fusion : $114^\circ C$
- recristallisation : eau, éthanol à 95°

3) Diméthyl-1,3 éthylamino-4 uracile ²⁰

17,5 g (0,1 mole) de diméthyl-1,3 chloro-4 uracile sont ajoutés peu à peu à 30 cm³ d'une solution aqueuse à 70 % d'éthylamine. Le mélange s'échauffe rapidement. Il est maintenu à la température du bain-marie bouillant pendant environ une heure.

Le résidu huileux, laissé par l'évaporation sous pression réduite de la solution finalement obtenue, est trituré avec un peu d'éther. Il en résulte un solide qui est séparé par filtration, essoré, lavé plusieurs fois avec un peu d'eau et séché. Le diméthyl-1,3 éthylamino-4 uracile est transformé sans purification en dérivé nitrosé. Rendement : 85 %.

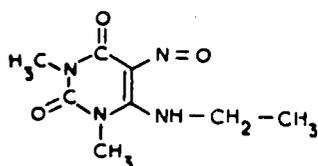


- composé jaune
- P.M. = 183,21 pour $C_8H_{13}N_3O_2$
- point de fusion : $166^\circ C$
- recristallisation : eau

4) Diméthyl-1,3 éthylamino-4 nitroso-5 uracile ²⁰

A une suspension de 18,3 g (0,1 mole) de diméthyl-1,3 éthylamino-4 uracile dans 100 cm³ d'eau, maintenue sous agitation à $0^\circ C$, sont ajoutés successivement 8,3 g (0,12 mole) de nitrite de sodium puis, goutte à goutte, 15 cm³ d'acide acétique concentré. Le mélange prend une teinte violette et devient limpide. Il est laissé sous agitation et à température ambiante pendant environ une heure.

Le diméthyl-1,3 éthylamino-4 nitroso-5 uracile est extrait de sa solution aqueuse par le chloroforme puis isolé par évaporation du solvant. Il est cyclisé en méthyl-8 théophylline sans purification.
Rendement : 85 %



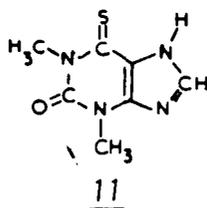
- composé rouge foncé
- P.M. = 212,21 pour $C_8H_{12}N_4O_3$
- point de fusion : $135^\circ C$ avec cyclisation en méthyl-8 théophylline
- recristallisation : éthanol à 95°

5) Méthyl-8 théophylline ¹⁹

Un mélange formé par 21,2 g (0,1 mole) de diméthyl-1,3 éthylamino-4 nitroso-5 uracile et 100 cm³ de butanol, est chauffé à reflux jusqu'à décoloration. La méthyl-8 théophylline précipite par refroidissement
Rendement : 92 %.

III.- THIO-6 THEOPHYLLINE ²²

Un mélange constitué par 18 g (0,1 mole) de théophylline, 55,6 g (0,25 mole) de pentasulfure de phosphore et 400 cm³ de pyridine est chauffé à reflux pendant deux heures. 300 cm³ d'eau sont alors ajoutés au résidu laissé par l'évaporation sous pression réduite de la plus grande partie du solvant. Il en résulte une suspension qui est chauffée à reflux pendant quelques minutes, puis filtrée. La masse solide ainsi recueillie est dissoute par léger chauffage dans 400 cm³ d'une solution à 10 % d'hydroxyde de sodium. Les particules insolubles sont éliminées par filtration. La thio-6 théophylline précipite dans le filtrat lorsque ce dernier est acidifié vers pH 5. Rendement : 87 %.



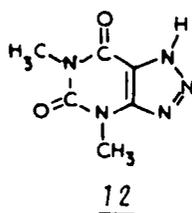
- composé jaunâtre
- P.M. = 196,23 pour C₇H₈N₄OS
- point de fusion : dec. vers 320°C
- recristallisation : éthanol à 95°

IV.- AZA-8 THEOPHYLLINE ²³

A une suspension de 17 g (0,1 mole) de diméthyl-1,3 diamino-4,5 uracile dans 100 cm³ d'eau, maintenue à 0°C et sous agitation, sont ajoutés successivement 15 cm³ d'acide chlorhydrique concentré puis, goutte à goutte, pendant environ vingt minutes, 50 cm³ d'une solution aqueuse contenant 8,3 g (0,12 mole) de nitrite de sodium. Le mélange est maintenu à température ambiante et sous agitation pendant environ deux heures.

L'aza-8 théophylline qui précipite très rapidement dès le début de la réaction est séparée par filtration, essorée puis séchée à l'étuve.

Rendement : 85 %.



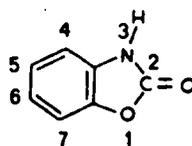
- composé rougeâtre
- P.M. = 181,15 pour C₆H₇N₅O₂
- point de fusion : 252-254°C
- recristallisation : eau

Nous avons déjà noté que nous n'avons pas eu à préparer la benzoxazolinone. Nous en rappelons cependant ci-après, comme nous l'avons fait pour la théophylline, quelques-unes de ses caractéristiques et ses principaux modes de préparation.

I.- GENERALITES

1) Structure

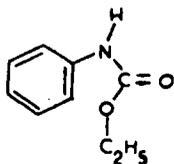
La benzoxazolinone est une oxo-2 dihydro-2,3 benzoxazole. Elle correspond à la formule suivante :



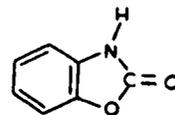
Benzoxazolinone

2) Propriétés pharmacologiques

Connue depuis près d'un siècle ²⁴, la benzoxazolinone ne suscita l'intérêt du pharmacologue que voici une trentaine d'années seulement. Ce fut, en fait, après que A. LESPAGNOL et ses collaborateurs ^{25.26} eurent envisagé - puis vérifié - que, tout comme son analogue structural, le phényl carbamate d'éthyle, elle était également douée de propriétés hypnotiques intéressantes.



Phényl carbamate d'éthyle

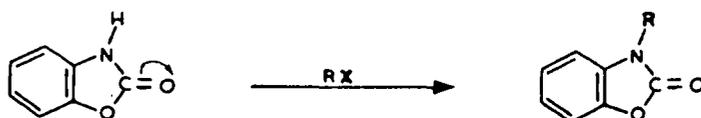


Benzoxazolinone

Outre ces propriétés hypnotiques, qui furent à l'origine d'un travail attentif de la part d'un grand nombre de chercheurs, les benzoxazolinones sont douées de quelques autres propriétés neuro-sédatives (activités analgésique, anticonvulsivante et hypothermisante). Elles sont également antirhumatismales, antibactériennes et antifongiques.

3) Réactivité

La mobilité de l'atome d'hydrogène appartenant à la fraction hétérocyclique de la benzoxazolinone, confère à cette molécule des propriétés "acides" identiques à celles qui caractérisent la molécule de théophylline. Comme cette dernière, la benzoxazolinone est soluble dans les bases fortes et réagit, au niveau de son atome d'azote, avec les halogénures d'alcoyles et les dérivés époxydés. Elle donne lieu également à des réactions de cyanoéthylation et de Mannich :



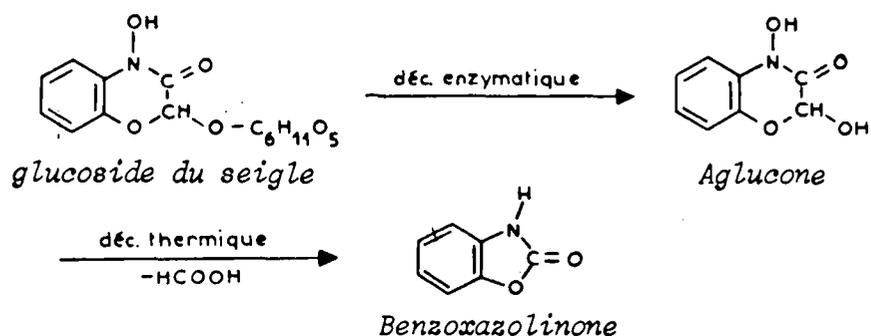
II.- PREPARATION DE LA BENZOXAZOLINONE

La benzoxazolinone est accessible par voie biologique et par voie chimique.

1) Préparation par voie biologique

Les benzoxazolinones sont des produits naturels. Leur existence dans le règne végétal et, en particulier, leur formation dans certaines céréales, telles que le blé, le seigle et le maïs, n'a cependant été mise en évidence qu'en 1951²⁷. Il s'agit donc, eu égard au temps depuis lequel elles sont connues, d'une découverte relativement récente.

La benzoxazolinone elle-même peut être préparée par décomposition enzymatique, suivie d'une décomposition thermique d'un glucoside du seigle²⁷ :



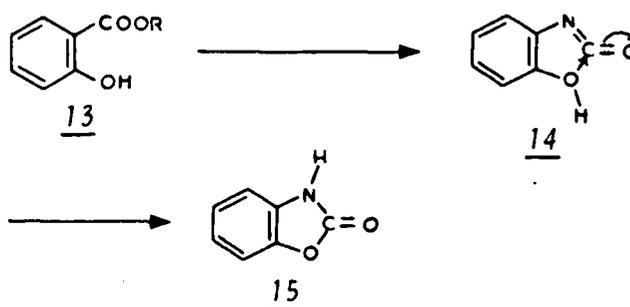
2) Préparation par voie chimique *

La benzoxazolinone 15 fut préparée pour la première fois en 1876 par GROENWIK ²⁴. Elle peut être obtenue :

- soit à partir d'un ester de l'acide salicylique ;
- soit à partir de l'ortho aminophénol.

a) Préparation à partir d'un ester de l'acide salicylique 13

Elle résulte dans ce cas, de la cyclisation de l'hydroxyphénylisonocyanate 14 ^{27,28,29} :



* Nous n'avons pas expérimenté personnellement la préparation de la benzoxazolinone. Ce paragraphe a été rédigé sur la base de renseignements empruntés aux thèses :

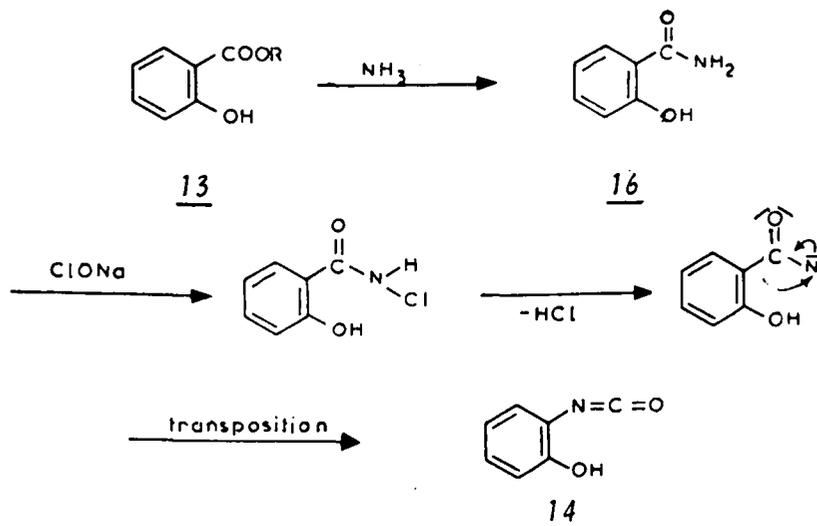
- de Doctorat ès Sciences Physique de Ch. LESPAGNOL : Etudes dans la série des benzoxazolinones ;

- de Doctorat d'Etat en Pharmacie de D. LESIEUR : Etudes dans la série des benzoxazolinones ;

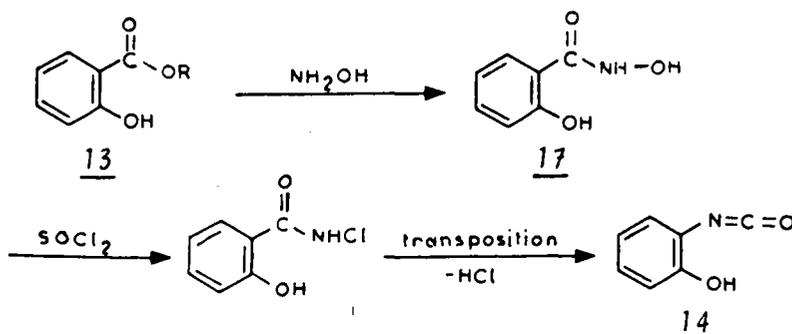
- de Doctorat d'Etat en Pharmacie de A. MARCINCAL-LEFEBVRE : Recherches dans la série des benzoxazolinones.

La structure isocyanique 14 peut être élaborée de diverses manières.

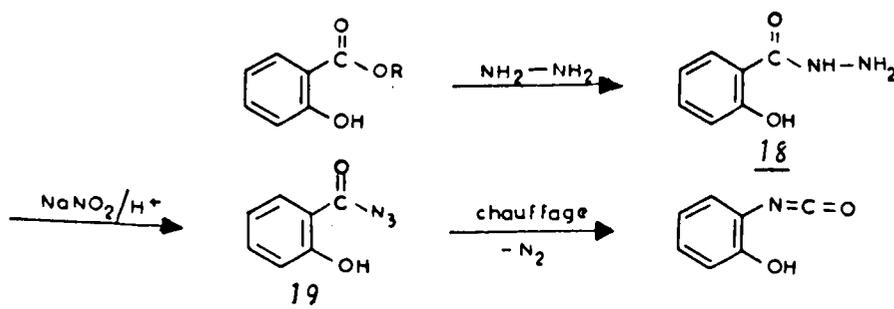
- Dégradation, par l'hypochlorite de sodium, de la salicylamide 16 obtenue par action de l'ammoniac sur un ester salicylique 13.



- Formation de l'acide salicylhydroxamique 17, par action de l'hydroxylamine sur un salicylate 13, suivie d'une transposition de LOSSEN par réaction du chlorure de thionyle :



- Transposition de l'azide 19, formé par action de l'acide nitreux sur l'hydrazide salicylique 18 :

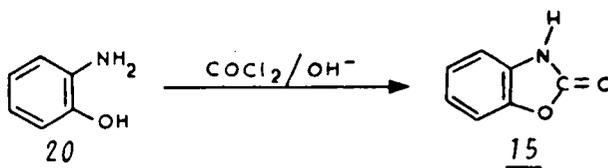


b) Préparation à partir de l'ortho aminophénol 20

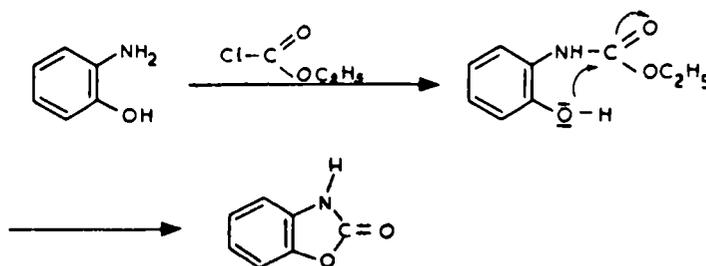
Les procédés de préparation de la benzoxazolinone 15 à partir de l'ortho aminophénol 20 sont d'une mise en oeuvre plus facile que les précédents 27.28.29.

La formation de l'hétérocycle de la molécule, avec apport du groupement cétonique, peut être réalisée :

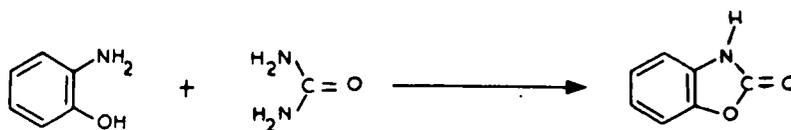
- par action du phosgène en milieu alcalin



- par action du chloroformiate d'éthyle



- par fusion avec l'urée



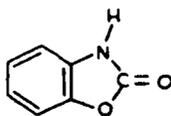
Cette réaction a reçu une application industrielle. Nous en donnons ci-après un exemple de mode opératoire.

Mode opératoire

Préparation de la benzoxazolinone par fusion de l'ortho aminophénol avec l'urée ²⁹

Un mélange formé d'une partie d'ortho aminophénol et quatre parties d'urée est chauffé pendant deux heures au bain d'huile à 160°C.

La masse fondue est refroidie puis dissoute à chaud, dans une solution aqueuse à 5 % d'acide chlorhydrique. La benzoxazolinone précipite par refroidissement. Elle peut être purifiée par distillation sous pression réduite et par recristallisation dans l'eau.



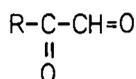
15

- solide blanc cristallisé
- P.M. = 135,12 pour $C_7H_5NO_2$
- point de fusion : 140°C
- recristallisation : eau

● ELABORATION DE LA STRUCTURE GLYOXYLOYLIQUE

I.- MOYENS D'ACCES A LA STRUCTURE GLYOXYLOYLIQUE

Les moyens d'accès aux composés carbonylés sont divers et très abondamment décrits dans la littérature. Certains font intervenir des réactions qui peuvent être appliquées à des composés polyfonctionnels et conduire, si la matière première utilisée est convenablement choisie, à des "glyoxals" substitués du type :



La multiplicité des exemples proposés donne une assez grande liberté quant au choix des matières premières et des réactifs à utiliser pour leur transformation.

Nous faisons figurer, dans le tableau ci-après, les principaux modes d'élaboration de cette structure d'aldéhyde α cétonique.

Type de réactions	Structure de la matière première	Réactifs utilisés	Observations
I' - Hydrolyse	(a) $\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{CH}(\text{OR}_1)_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	Acides minéraux	$\text{R}_1 = \text{H}, \text{CH}_3,$ etc...
	(b) $\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{X} \\ \searrow \text{X} \end{array} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ etc...	Acides minéraux	$\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$
II - Hydrolyse ou échange fonctionnel	(c) $\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{CH}=\text{N}-\text{R}_1 \\ \parallel \\ \text{N}-\text{R}_1 \end{array}$ (d) $\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{CH}=\text{N}-\text{R}_1 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ (e) $\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{CH}=\text{O} \\ \parallel \\ \text{N}-\text{R}_1 \end{array}$ etc...	Acides forts Acide nitreux Aldéhydes Cétones	$\text{R}_1 = \text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ OH, etc.

III-Oxydation	(f) $\text{R}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}=\text{O}$	NO_3H $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{K}_2$	
	(g) $\text{R}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{OH}$	MnO_4K	
	(h) $\text{R}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{OH}$	SeO_2 Bi_2O_3 etc...	
	(i) $\text{R}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$\text{Al}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_3$	Oxydation d'Oppenauer
	(j) $\text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{O}$ etc...	$\text{Al}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3$ $\text{K OC}(\text{CH}_3)_3$	
		$\text{NaNO}_2/\text{AcOH}$	
IV-Réduction	(k) $\text{R}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{OH}$		
	(l) $\text{R}-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}-\text{CH} \\ \text{CH}_3 \quad \\ \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}\right)_2 \text{BH}$ (disiamylborane)	0/7 -III- p. 23
V-Divers	(m) $\text{R}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{X}$	D.M.S.O.	
	(n) $\text{R}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{NO}_2$	$\text{AcO}^-/\text{D.M.S.O.}$	
	(p) $\text{R}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH} \begin{array}{l} \text{SR}_1 \\ \text{SR}_1 \end{array}$	Br_2	
	(q) $\text{R}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}=\underset{\text{O}}{\text{N}}-\text{C}_6\text{H}_5$	H^+	
	(r) $\text{R}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$	NaNO_2/H^+	
	etc...		

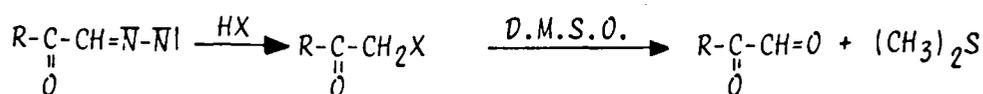
3 - Réactions de réduction

Ces réactions (transformation de $R-CO-COOH$, par exemple) sont peu utilisées.

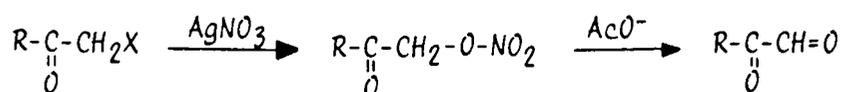
4 - Procédés divers

Ce sont des procédés dont l'originalité nous a semblé intéressante et que, pour cette raison, nous avons regroupés dans une rubrique séparée. Nous en donnons ci-dessous les principaux schémas réactionnels :

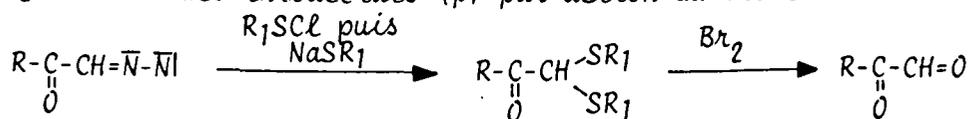
- oxydation des cétones α halogénées (m) par le diméthylsulfoxyde :



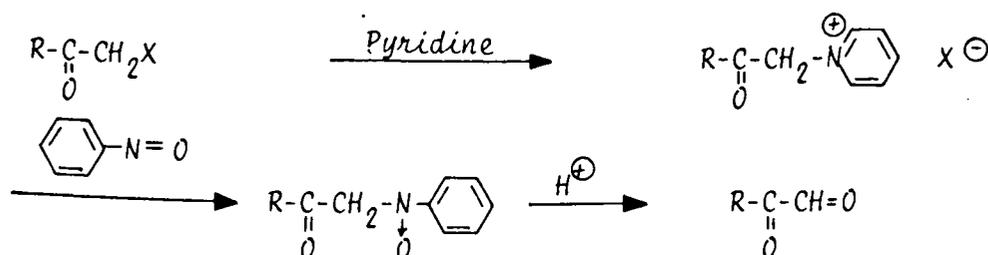
- dégradation des esters nitriques (n) en milieu basique :



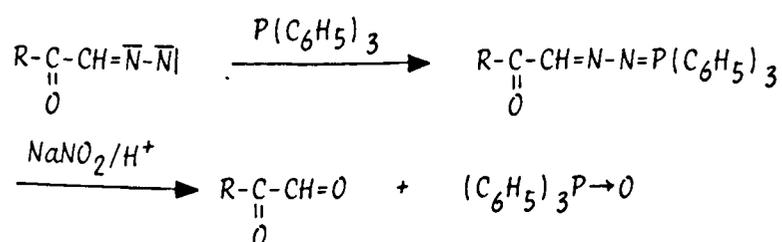
- dégradation des thioacétals (p) par action du brome :



- hydrolyse acide des nitrones (q)



- hydrolyse des triphénylphosphazines (r)



II.- CHOIX DES MATIERES PREMIERES

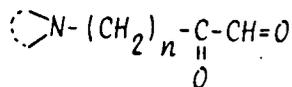
Comme nous l'avons noté au début de ce chapitre, et nous le remarquons également à la lecture du tableau précédent, les matières premières utilisées au cours des réactions citées sont essentiellement des composés polyfonctionnels possédant déjà le squelette carboné des dérivés glyoxyloyliques correspondants. La constitution de ce squelette carboné représente naturellement une phase très importante dans l'élaboration de la structure α dicarboxylée et ce sujet est abondamment traité dans la littérature. Nous devons constater à ce propos que si le choix des méthodes et modes opératoires utilisés est assez considérable, la structure initiale des matières premières proposées varie cependant relativement peu. Qu'en est-il en effet de ces structures? Nous remarquons par exemple que :

- les réactions d'échange fonctionnel et quelques réactions d'hydrolyse sont faites sur des composés possédant une structure d'hydrazone (mono ou bis hydrazone) accessibles par l'intermédiaire de dérivés aldoliques ou cétoliques qui sont eux-mêmes impliqués dans la plupart des réactions d'oxydation proposées par ailleurs ;

- les matières premières utilisées dans les procédés classés dans la rubrique "divers", sont préparées à partir de diazométhylcétone, source également de cétones α hydroxylées.

Ainsi donc, hormis les acétals possédant déjà la structure α dicarboxylée, les cétones ($R-COCH_3$) et les aldéhydes ($R-CH_2CHO$), les matières premières les plus couramment utilisées pour la préparation des dérivés α dicarboxylés sont les cétols, les aldols et les diazométhylcétone.

La structure fondamentale des dérivés que nous désirons préparer est la suivante :



La chaîne carbonée fixée sur l'atome d'azote, comporte $(n + 2)$ atomes de carbone.

Le problème posé consiste donc à associer dans un même ensemble, une molécule hétérocyclique, possédant une structure d'amine secondaire et un groupement α dicarboxylé, ceci par l'intermédiaire d'une chaîne carbonée aliphatique constituée de n atomes de carbone.

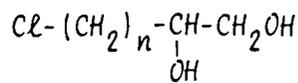
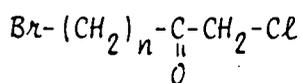
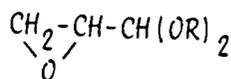
Deux types de procédés sont susceptibles d'être appliqués à l'élaboration d'un tel ensemble ou plus précisément, à la préparation des

matières premières correspondantes ayant pour nom: cétol, aldol, méthylcétone, diazométhylcétone, etc... Nous les appellerons procédés directs et procédés indirects, respectivement.

A) PROCÉDES DIRECTS

Réaction entre l'ensemble hétérocyclique et une chaîne carbonée à $(n + 2)$ atomes de carbone et possédant déjà une structure polyfonctionnelle.

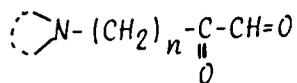
Il s'agit donc, dans ce cas précis, de considérer que l'ensemble hétérocyclique se comporte essentiellement comme une amine secondaire et de mettre à profit ses propriétés d'agent nucléophile, en le faisant réagir sur des dérivés halogénés, époxydés ou insaturés. Le problème consiste donc surtout à engager dans ces réactions des réactifs électrophiles possédant déjà la structure polyfonctionnelle désirée ou une structure apparentée. En voici quelques-uns :



B) PROCÉDES INDIRECTS

Elaboration de la structure α aldolique ou α cétolique à $(n + 2)$ atomes de carbone en utilisant des composés hétérocycliques préalablement substitués par un ensemble mono ou poly fonctionnel possédant $(n + 1)$ ou $(n + 3)$ atomes de carbone.

Ce type de procédé offre beaucoup plus de possibilités que les précédents et surtout, ce qui à notre sens est important, met en oeuvre des méthodes plus facilement généralisables à la préparation de composés correspondant à l'enchaînement :

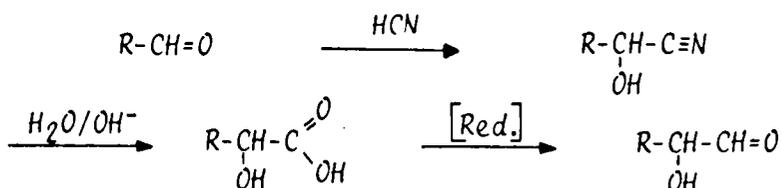


Quelques procédés de synthèse qui permettent d'augmenter ou de diminuer le nombre d'atomes de carbone d'un composé, tout en lui conférant une structure polyfonctionnelle du type aldolique ou cétolique, sont connus. La plupart sont décrits à propos essentiellement de la préparation des oses. Nous donnons, ci-après, un bref aperçu des méthodes les plus intéressantes que nous pouvions envisager d'appliquer à la préparation de nos dérivés. Elles concernent principalement la préparation des aldols.

1.- Augmentation du nombre d'atomes de carbone

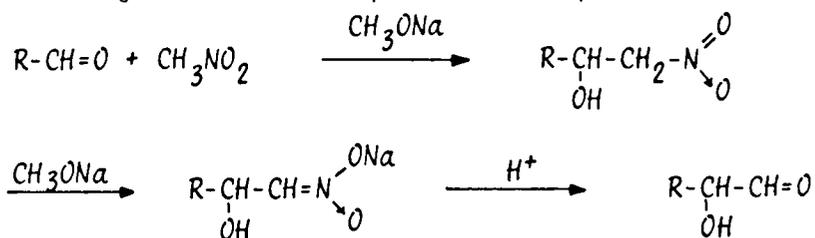
- a) Préparation des aldéhydes
- α
- hydroxylés (
- α
- aldols) par réduction des acides
- α
- hydroxylés (méthode de FISCHER-KILLIANI).

Les acides α hydroxylés sont préparés par hydrolyse de nitriles α hydroxylés (O/1 p. 203, 204 ; O/2 p. 151). Ceux-ci sont eux-mêmes obtenus par action de l'acide cyanhydrique sur les aldéhydes correspondants.



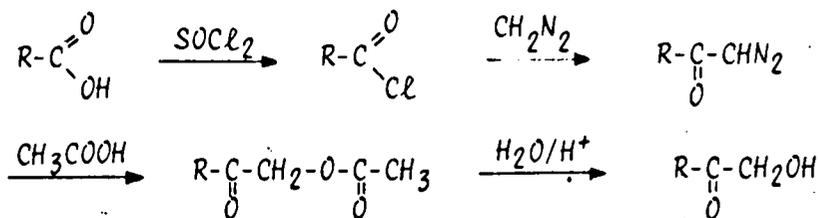
- b) Préparation des aldéhydes
- α
- hydroxylés par hydrolyse des alcools
- α
- nitrés.

Les alcools α nitrés sont préparés par réaction entre les aldéhydes et le nitrométhane. Ils sont transformés en α aldols par hydrolyse en milieu d'acide fort dilué (O/1 p. 205 ; O/2 p. 151).



- c) Préparation des cétones
- α
- hydroxylées (
- α
- cétols) par l'intermédiaire des diazométhylcétones.

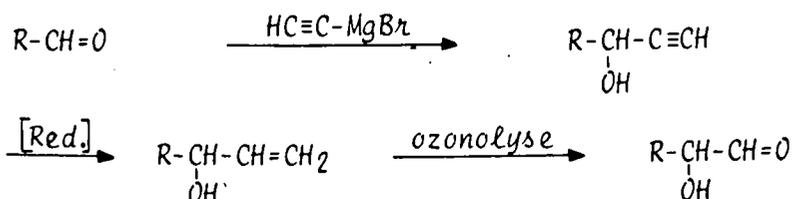
Les diazométhylcétones, préparées par action du diazométhane sur les chlorures d'acides -méthode de ARND-EISSERT- sont estérifiées par action de l'acide acétique concentré. Les esters de cétols correspondants sont transformés en cétones α hydroxylées par hydrolyse en milieu d'acide fort dilué (O/1 p. 206 ; O/2 p. 151).



- d) Préparation des aldéhydes
- α
- hydroxylés (
- α
- aldols) par ozonolyse des alcools
- α
- éthyléniques.

Les alcools α éthyléniques sont obtenus par réduction, sur pal-

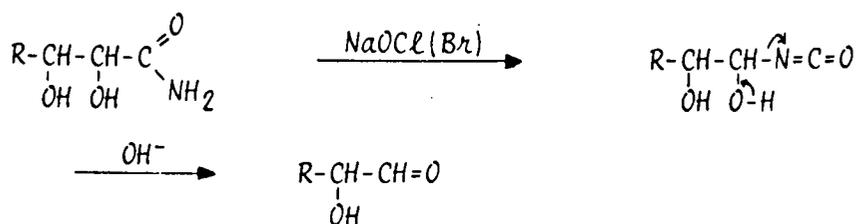
ladium (O/3 p. 158) d'alcools α acétyléniques. Ces derniers sont préparés par réaction entre un alcynure et les aldéhydes correspondants (O/3 p. 162 ; O/1 p. 211).



2.- Diminution du nombre d'atomes de carbone

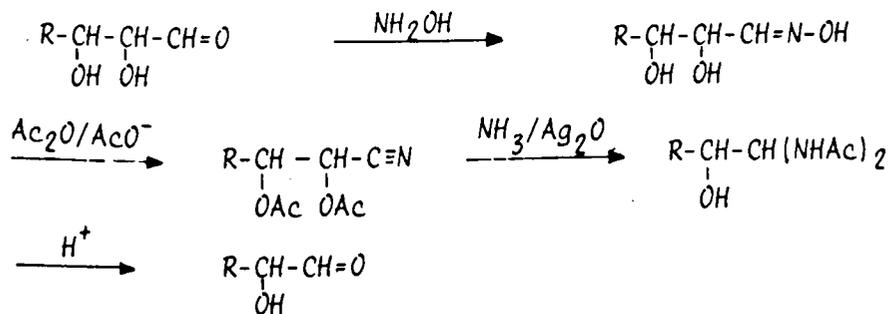
a) Préparation des aldéhydes α hydroxylés par dégradation des amides (dégradation de WEERMAN).

Les amides α, β dihydroxylés, sont transformés en aldéhydes α hydroxylés par action des hypochlorites ou des hypobromites (O/1 p.214).

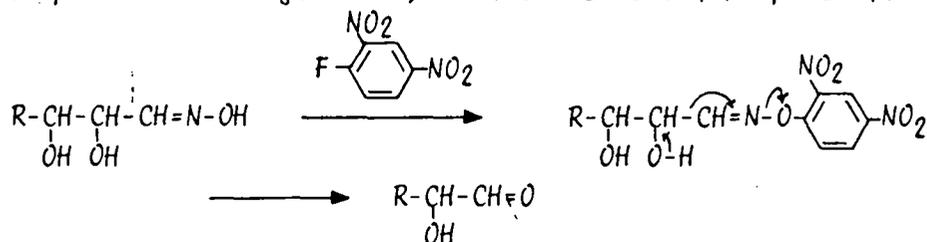


b) Préparation des aldéhydes α hydroxylés par transformation des oximes α, β dihydroxylées.

- Les oximes, préparées par réaction entre l'hydroxylamine et les aldols α hydroxylés, sont transformées en nitriles par deshydratation (méthode de WOHL). La dégradation de ces derniers (arrachement du groupement cyanhydrine) conduit aux α aldols correspondants (O/1 p. 212).

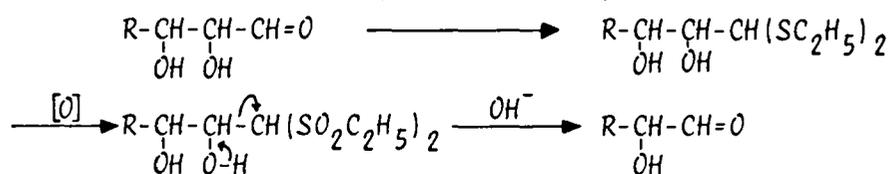


- Les oximes des aldols α hydroxylés sont transformées en α aldols par action du fluoro-2,4 dinitrobenzène (O/1 p. 214).



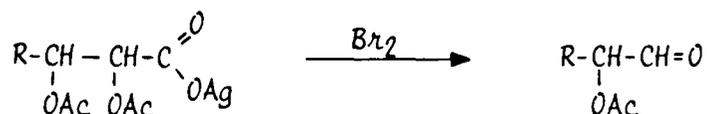
c) Préparation des aldéhydes α hydroxylés par dégradation des disulfones d'aldols α hydroxylés.

Les disulfones d'aldols α hydroxylés sont préparées par oxydation des dithioacétals correspondants (O/1 p. 215).



d) Préparation des aldéhydes α hydroxylés par dégradation d'acides α, β dihydroxylés (Réaction de HUNSDIEKER).

Les sels d'argent des acides α, β dihydroxylés sont dégradés par le brome, avec formation d' α aldols (O/1 p. 219).



III.- ESSAIS EXPERIMENTAUX

Nous avons déjà eu l'occasion de signaler que la plupart de nos essais concernant l'élaboration de la structure α dicarboxylée correspondaient essentiellement à la série de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2. Cinq modes de préparation de cet ensemble ont été utilisés. Les voici présentés dans l'ordre chronologique de leur expérimentation. Nous indiquons très sommairement pour chacun d'eux les raisons pour lesquelles ils ont été abandonnés ou retenus.

Essais partiellement négatifs.-

1 - Hydrolyse d'une bisphénylhydrazone.

- Bisphénylhydrazone accessible et stable, mais :

- . hydrolyse incomplète ou :
- . dégradation de la molécule

Essais négatifs.-

- 2 - Oxydation d'une cétone α halogénée par le D.M.S.O.
 - cétone α halogénée accessible et stable
 - réaction d'oxydation positive, mais :
 - . très lente
 - . polymérisation importante
- 3 - Dégradation d'un ester nitrique
 - ester nitrique accessible, mais peu stable
 - réaction de dégradation vraisemblablement positive mais :
 - . polymérisation très importante.
- 4 - Oxydation d'une méthylcétone par l'oxyde de sélénium
 - méthylcétone accessible et très stable, mais :
 - . réaction d'oxydation négative : récupération du produit initial.

Essais positifs.-

- 5 - Hydrolyse d'une triphénylphosphazine
 - triphénylphosphazine facilement accessible et stable
 - hydrolyse relativement aisée
 - possibilité de généralisation du procédé.

Seul, le dernier procédé cité, qui a finalement été retenu et appliqué ultérieurement à la préparation de dérivés analogues appartenant à des séries différentes, nous a conduit au composé attendu : la théophylline-7:3-propanal-1 one-2.

Ce dernier, notons-le, n'a cependant pu être isolé qu'en solution aqueuse ou hydro-alcoolique légèrement acidifiée. Notre travail ayant surtout été orienté vers la préparation de dérivés d'aldéhydes α cétoniques, et non vers l'étude systématique des modes de préparation des ensembles α dicarbonylés eux-mêmes, nous croyons devoir insister sur le fait que les quatre premiers procédés cités qui n'ont pas donné satisfaction dans ce cas particulier n'ont été que très partiellement expérimentés, sinon abandonnés par la suite. Nous ne pouvons donc pour cette raison conclure quant à leur chance de succès s'ils avaient été effectivement mis en oeuvre.

Avant d'aborder l'étude de la partie essentiellement positive de notre travail, il nous a semblé opportun de dresser un rapide bilan des résultats et des observations relatifs aux quatre procédés qui n'ont pas été retenus.

Nous avons tenu à décrire chaque méthode utilisée dans l'ordre chronologique de leur application, de façon à respecter, en quelque sor-

te, notre cheminement intellectuel et, plus précisément, pour ne pas perdre de vue le fait que le choix d'un procédé de préparation résulte bien souvent d'un échec ou de difficultés rencontrées au cours d'une expérimentation antérieure et intervient généralement pour des motifs aussi divers que l'utilisation d'une matière première disponible, le temps de mise en oeuvre, la qualité des produits de la réaction, les rendements, etc...

Signalons cependant que les procédés 2, 3 et 4, qui n'ont donné lieu qu'à un nombre limité d'essais, seront décrits assez sommairement. Par contre, nous ferons très largement mention du procédé 1, "hydrolyse d'une bisphénylhydrazone", qui, en retenant notre attention pendant un certain temps, nous a permis de préparer quelques dérivés intéressants.

PREMIERE PARTIE

Essais d'élaboration de la
structure glyoxyloylique

Sommaire

- I** Essais partiellement négatifs :
Hydrolyse d'une bisphénylhydrazone.

- II** Essais négatifs :
 - . Oxydation de cétones α halogénées
 - . Dégradation d'esters nitriques
 - . Oxydation d'une α méthylcétone par le dioxyde de sélénium

- III** Essais positifs :
Hydrolyse de triphénylphosphazines

I

Essais partiellement négatifs -

Hydrolyse d'une bisphénylhydrazone

Les α bisphénylhydrazones sont des composés importants. Ce sont des dérivés de substitution des aldéhydes α cétoniques et des α dicétones, mais elles peuvent aussi être préparées par action de la phénylhydrazine sur des aldéhydes ou des cétones α alcooliques. Leur isolement peut, par conséquent, être considéré comme une des étapes du passage des α aldols et des α cétols aux aldéhydes α cétoniques.

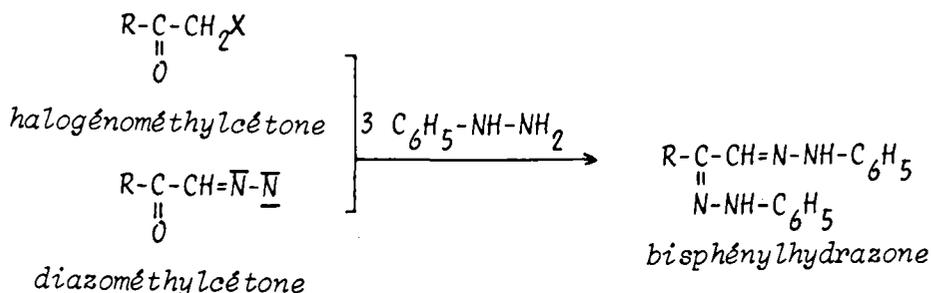
1. Rappels bibliographiques

A) Préparation des bisphénylhydrazones

Les réactions de formation des bisphénylhydrazones furent découvertes par E. FISCHER et ses Collaborateurs ³¹, dont les travaux se rapportent, essentiellement, à la chimie des oses. Ces auteurs, qui mirent en évidence certaines des propriétés les plus importantes des aldéhydes et des cétones α alcooliques, étudièrent en particulier, la transformation de composés isomères, possédant des structures d'aldose (aldéhyde α hydroxylé) et de cétose (cétone α hydroxylée), respectivement en un même aldéhyde α cétonique (osone), par l'intermédiaire d'une même bisphénylhydrazone (osazone).

Les premiers essais, décrits par E. FISCHER, datent de 1884. Ils ont pour objet une préparation de la glucosazone - qui est la bisphénylhydrazone de l'aldéhyde α cétonique correspondant : la glucosone - préparation faite simultanément par réaction entre la phénylhydrazine et le glucose (aldéhyde α hydroxylé) d'une part, le fructose (cétone α hydroxylée) d'autre part.

tains composés polyfonctionnels apparentés aux α cétols, tels que les halogénométhylcétone et les diazométhylcétone.



B) Etude du mécanisme de la formation des bisphénylhydrazones

Le mécanisme de la formation des bisphénylhydrazones par réaction entre la phénylhydrazine et les dérivés α cétoliques et α aldoliques, est assez controversé et son étude a donné lieu, depuis la découverte de FISCHER, à de nombreux travaux.

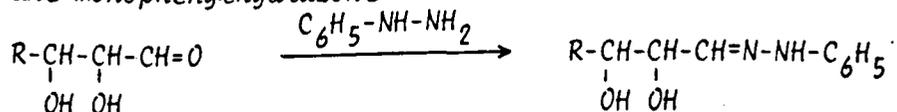
a) Mécanisme de FISCHER

L'interprétation la plus ancienne de ce mécanisme, celle qu'avait proposée E. FISCHER lui-même, semble-t-il (O/S p. 34), laissait une place prépondérante à une certaine action "oxydante" de la phénylhydrazine, propriété plutôt curieuse étant donné le pouvoir réducteur important que nous connaissons à ce réactif et notamment, son action vis-à-vis de la liqueur de Fehling et du nitrate d'argent.

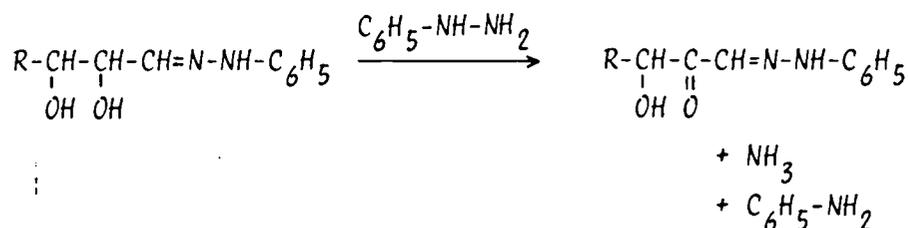
E. FISCHER pensait que l'une des trois molécules de phénylhydrazine mises en jeu pour la formation d'une osazone, était nécessairement impliquée dans une réaction d'oxydo-réduction avec le groupement alcoolique primaire ou secondaire selon le cas, de l'ensemble α cétolique ou α aldolique de la molécule de sucre.

Le schéma réactionnel proposé comporte trois étapes :

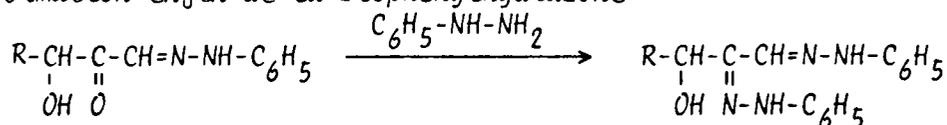
- Formation d'une monophénylhydrazone



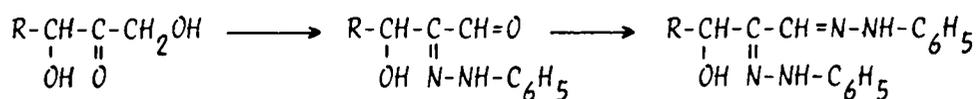
- Oxydation du groupement alcoolique situé en position α du groupement phénylhydrazonique avec formation d'aniline et d'ammoniac, produits de dégradation de la phénylhydrazine



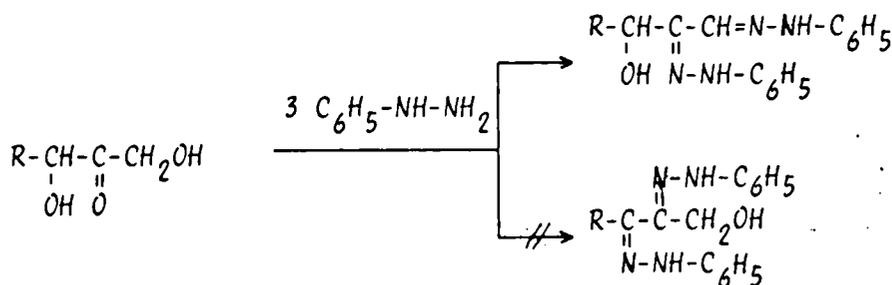
- Formation enfin de la bisphénylhydrazone



La transformation des dérivés α cétoliques s'expliquait de façon identique :



Remarquons -et ceci est assez surprenant- que la réaction "d'oxydation" intervenant au deuxième stade de ce mécanisme, n'affecte jamais, dans le cas des sucres, les groupements hydroxylés qui ne sont pas situés en position α du groupement carbonyle, et donc, qui n'appartiennent pas à l'ensemble α cétolique (ou α aldolique) lui-même. Par ailleurs, les alcools primaires semblent être transformés de préférence aux alcools secondaires. C'est ainsi que, dans le cas d'un cétose, pour lequel nous observons la présence d'un groupement hydroxylé de part et d'autre du groupement cétonique, c'est l'alcool primaire qui est "oxydé".



L'utilisation, par NEUBERG, de la méthylphénylhydrazine (O/4 p.8) pour l'isolement des dérivés cristallisés des sucres, semblait à l'époque confirmer cette notion de "pouvoir oxydant" des phénylhydrazines. La méthylphénylhydrazine conduit, en effet, aux bis méthylphénylhydrazones, mais seulement avec les oses possédant une structure α cétolique. Elle ne réagit pas avec les aldoses ou ne donne avec eux que des monométhylphénylhydrazones α hydroxylées.

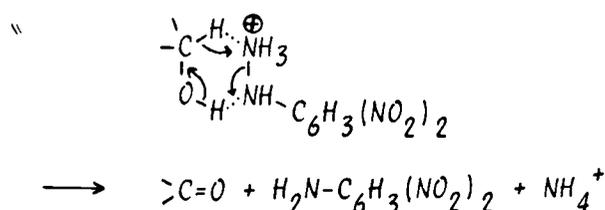
Cette spécificité de la méthylphénylhydrazine, réactif de choix par conséquent pour l'identification des cétoses, était due, selon l'interprétation qui en était donnée, au fait qu'elle était capable "d'oxyder" les groupements alcooliques primaires mais ne pouvait pas "oxyder" les groupements alcooliques secondaires (O/4 p. 8).

D'autres auteurs (O/5 p. 77) ont également mis en évidence cette spécificité de la méthylphénylhydrazine. Ils en ont cependant donné une interprétation différente, mettant en cause, notamment, ses propriétés d'agent nucléophile et l'encombrement stérique.

Signalons l'apport, quelque 50 ans plus tard, de KENNER et KNIGHT (O/5 p. 78) et celui en 1951, de BRAUDE et FORBES (O/5 p. 81) concernant cette interprétation et en particulier leurs travaux respectifs se rapportant aux propriétés "oxydantes" des phénylhydrazines.

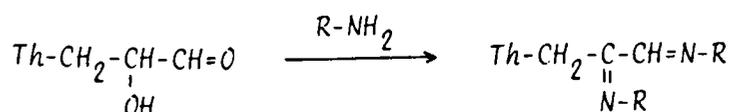
KENNER et KNIGHT pensent que l'oxydation du groupement alcoolique des cétols et des aldols serait le fait non pas de la phénylhydrazine elle-même, mais plutôt de l'ion phénylhydrazonium correspondant.

BRAUDE et FORBES, pour leur part, mettent en évidence la formation d'aldéhydes et de cétones, lorsqu'ils font réagir, en milieu très fortement acide, des alcools primaires et secondaires avec la dinitro-2, 4 phénylhydrazine. Les rendements de cette réaction sont cependant assez faibles (0 à 25 %). Le mécanisme proposé par BRAUDE et FORBES est le suivant.



Remarque.-

Nous sommes parvenu à préparer, dans le cadre de cette étude, l' α dihydrazone et l' α dioxime de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, par réaction entre l'hydrazine (R = NH₂) et l'hydroxylamine (R = OH), respectivement, et la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 :



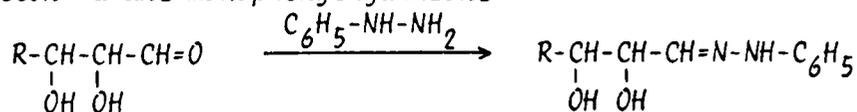
Si l'interprétation du mécanisme que nous venons de rappeler était exacte, il faudrait admettre également "le pouvoir oxydant" de

l'hydrazine et de l'hydroxylamine, composés connus, au contraire, pour leurs importantes propriétés réductrices.

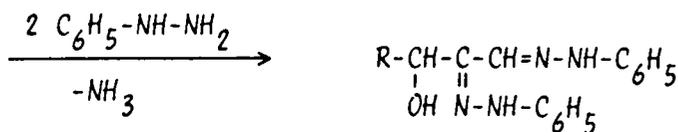
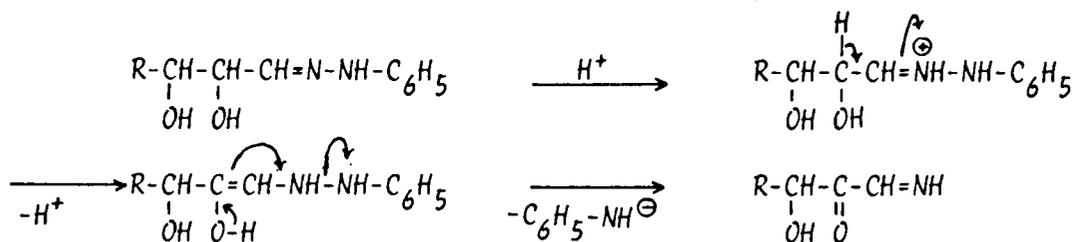
b) Mécanisme de WEYGAND : Réarrangement d'AMADORI

Une interprétation plus vraisemblable de cette réaction proposée par WEYGAND (O/5 p. 78) fait intervenir une transposition d'AMADORI (O/5 p. 27 à 31). Comme précédemment, trois molécules de phénylhydrazine sont nécessaires pour transformer une molécule de sucre (ou d'alcool α carbonylé) en bisphénylhydrazone. Le mécanisme en serait le suivant :

- Formation d'une monophénylhydrazone



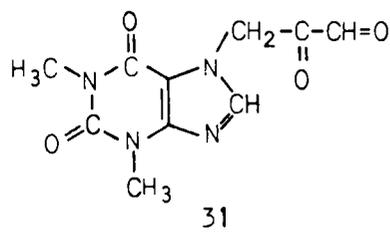
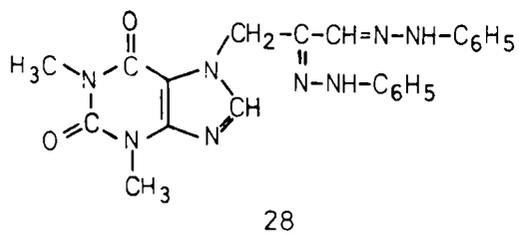
- Réarrangement d'AMADORI



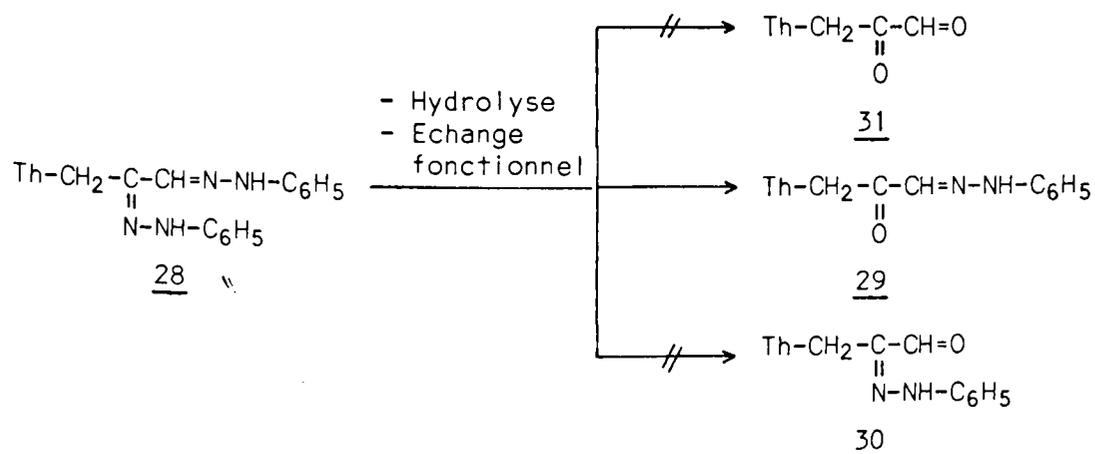
Ce réarrangement d'AMADORI, s'explique de façon identique lorsque la structure de la molécule initiale est α cétoïque.

2. Préparation de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone

Il nous a semblé intéressant d'appliquer cette propriété des alcools α carbonylés (et des α diazométhylcétones) à la préparation de nos ensembles α dicarbonylés et, en premier lieu, à celle de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 31. Nous avons donc envisagé, dans un premier temps, de préparer la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone 28.



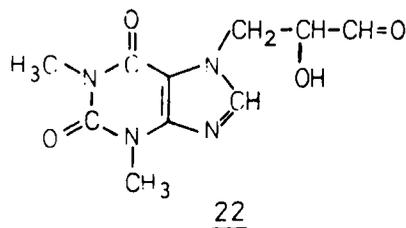
Nous sommes bien parvenu à préparer cette bisphénylhydrazone 28. Par contre, tous les essais que nous avons faits dans le but d'en libérer les deux groupements carbonyles ont échoué. En effet, l'un des deux ensembles phénylhydrazoniques de cette molécule, n'est pas altéré par les réactifs habituellement utilisés au cours des réactions d'hydrolyse ou d'échange fonctionnel, si bien qu'il en résulte toujours un composé possédant une structure de monophénylhydrazone α carbonylée. Ce composé a été identifié à la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 monophénylhydrazo-
ne-1 29.



A) Choix des procédés

Deux procédés ont été appliqués, presque simultanément, à la préparation de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone 28:

a) Action de la phénylhydrazine sur la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 22



- s'il est, d'autre part, applicable à la formation de composés similaires possédant une chaîne latérale comportant trois atomes de carbone, mais appartenant à des séries qui diffèrent par la nature de l'hétérocycle, il l'est, par contre, plus difficilement à celle de composés appartenant aux séries homologues supérieures.

Afin de donner un caractère plus général à notre travail, nous avons donc envisagé, également, l'utilisation d'un procédé "indirect" qui pourrait être plus facilement applicable à la préparation des composés de la forme $R-(CH_2)_n-CO-CHO$ dans lesquels (n) serait supérieur à 1.

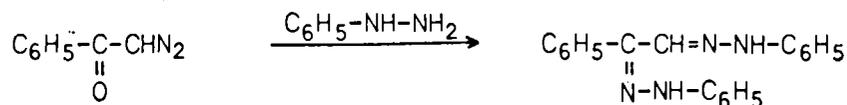
Parmi les méthodes de préparation que nous avons citées précédemment, c'est finalement le procédé de ARNDT-EISSERT -préparation des dérivés cétoïques par l'intermédiaire des diazométhylcétone- qui a retenu notre attention (voir tableau p. 55, procédé b).

Plusieurs raisons ont motivé notre choix :

- La théophylline-7:3-propanol-1 one-2 27 -dérivé cétoïque correspondant à la bisphénylhydrazone 28 que nous voulions isoler- était déjà décrite ³⁴. Elle avait été préparée par la méthode de ARNDT-EISSERT, précisément, à partir de l'acide théophylline acétique 23, par l'intermédiaire de sa diazométhylcétone 25. Cette dernière n'avait cependant pas été purifiée et sa description restait très imprécise.

- Nous avons pensé, également, que la théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2 25, ainsi que les dérivés analogues appartenant aux autres séries, seraient douées des propriétés intéressantes des diazométhylcétone, propriétés qui nous donneraient, éventuellement, la possibilité d'utiliser l'un ou l'autre des quelques modes d'élaboration de la structure α dicarbonylée que nous avons mentionnés précédemment (voir pages 32 à 35). Nous avons noté également que les diazométhylcétone pouvaient réagir avec la phénylhydrazine, comme les alcools α carbonylés correspondants, en donnant les mêmes bisphénylhydrazones. C'est cette propriété des diazométhylcétone qui a d'abord été exploitée au cours de ce travail.

La réaction entre la phénylhydrazine et les diazométhylcétone, avec formation des bisphénylhydrazones correspondantes, est mentionnée dans la littérature à propos, notamment, de la préparation du phényl-glyoxal bisphénylhydrazone (O/6 -10.4- p. 686).



Ce type de réaction ne semble pourtant pas, à notre connaissance, avoir eu un développement très important. Nous pensons que la raison es-

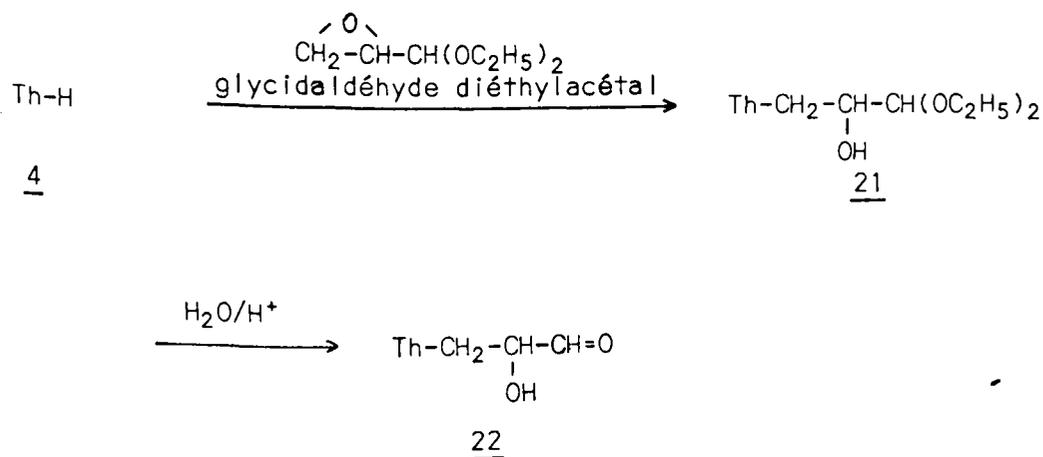
sentielle en est que les diazométhylcétone sont des composés possédant, certes, des propriétés très importantes mais qui, à cause de leur grande réactivité et de leur instabilité, sont susceptibles de se décomposer rapidement dans des milieux réactionnels divers et de donner lieu à certaines réactions indésirables. Certains auteurs préfèrent donc laisser aux diazométhylcétone un rôle plus discret d'intermédiaire de réaction et faire réagir la phénylhydrazine sur ces composés préalablement stabilisés sous forme d'halogénocétone ³⁵, de cétol libre ou estérifié (O/6 -10.2- p. 441,442), d'azodicarboxylate (O/7 -1- p. 246), ^{36.37}, etc...

Nous avons, en ce qui nous concerne, fait réagir la phénylhydrazine sur la théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2 25 elle-même, puis dans des conditions expérimentales identiques sur quelques-uns de ses dérivés les plus immédiats. Nous avons constaté que la bisphénylhydrazone attendue était obtenue, dans tous les cas, avec des rendements très sensiblement équivalents.

Cette remarque tend à prouver qu'une certaine stabilité vis-à-vis du milieu dans lequel elle est introduite pour sa réaction avec la phénylhydrazine, caractérise la diazométhylcétone concernée. Elle nous a conduit à adopter ce mode de formation de la bisphénylhydrazone et à négliger les réactions intermédiaires devenues inutiles.

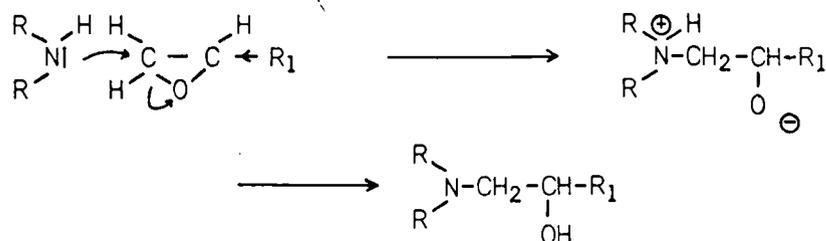
B) Préparation de la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2

La théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 22 a été préparée par hydrolyse de son diéthylacétal 21, lui-même obtenu par réaction entre la théophylline 4 et l'époxy-2,3 propanal-1, diéthylacétal ou glycidaldéhyde diéthylacétal :



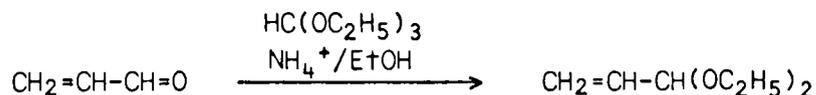
a) Préparation de la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2, diéthylacétal

• La réaction, selon un mécanisme S_N2 , entre les amines substituées et les dérivés α époxydés, conduit généralement aux amines β hydroxylées. C'est, en effet, le carbone le moins substitué du dérivé époxydé qui est le siège de l'attaque nucléophile (O/3 p. 185).

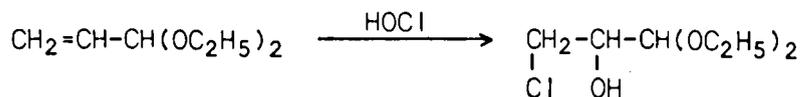


• La préparation du glycidaldéhyde diéthylacétal est décrite. Elle se fait en trois étapes :

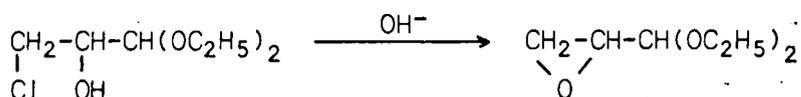
- Préparation de l'acroléine diéthylacétal par action de l'orthoformiate d'éthyle sur l'acroléine ^{38,39} ;



- Préparation du chloro-3 hydroxy-2 propanal-1, diéthylacétal par action de l'acide hypochloreux sur l'acroléine diéthylacétal ;

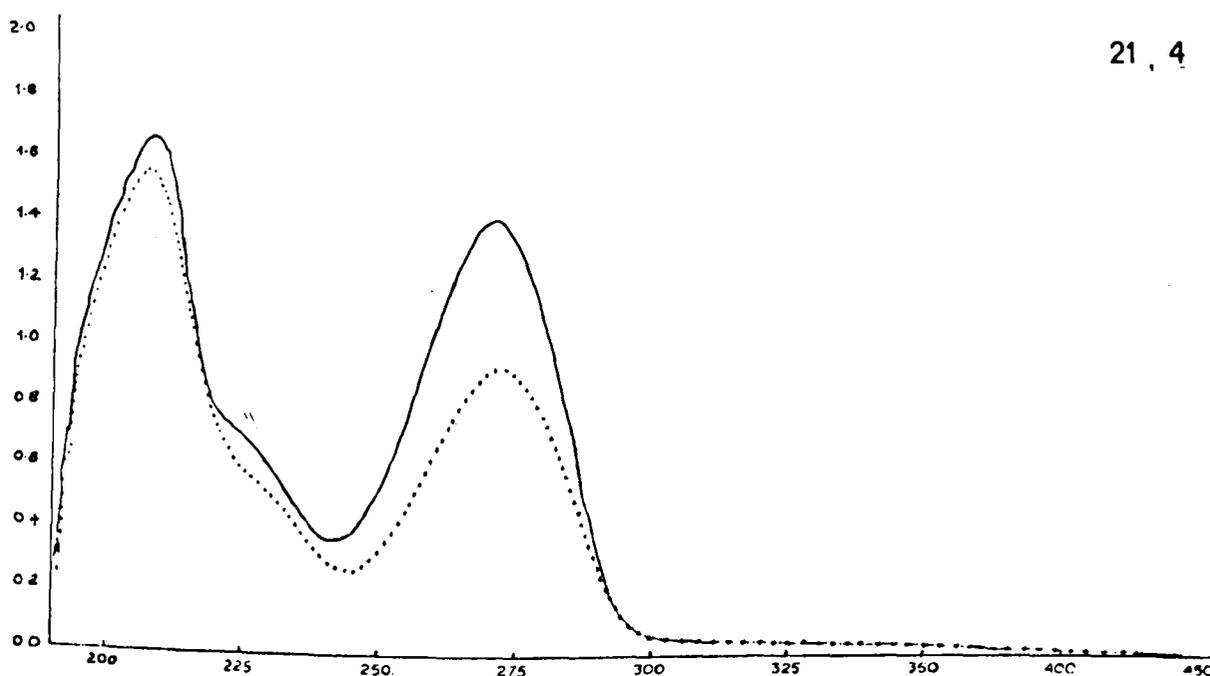
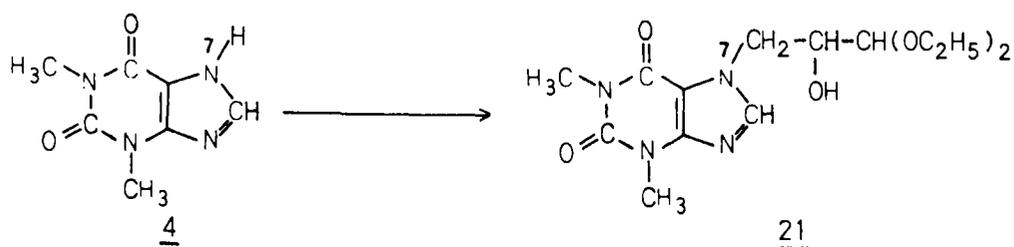


- Cyclisation en milieu basique de l'halohydrine précédente selon un mécanisme S_N2 intramoléculaire.



• Nous avons déjà eu l'occasion de souligner que les réactions de substitution de la théophylline conduisaient, le plus généralement, à des dérivés substitués sur l'atome d'azote situé en position 7. Nous avons également indiqué qu'il était possible de distinguer ces derniers, des dérivés portant la substitution sur l'atome d'azote situé en position 9, par spectrographie dans l'ultra-violet. Rappelons que les spectres dans l'ultra-violet des dérivés "7-substitués" présentent deux maxima d'absorption alors que les spectres correspondants des dérivés "9-substitués" en présentent trois ^{11,12}.

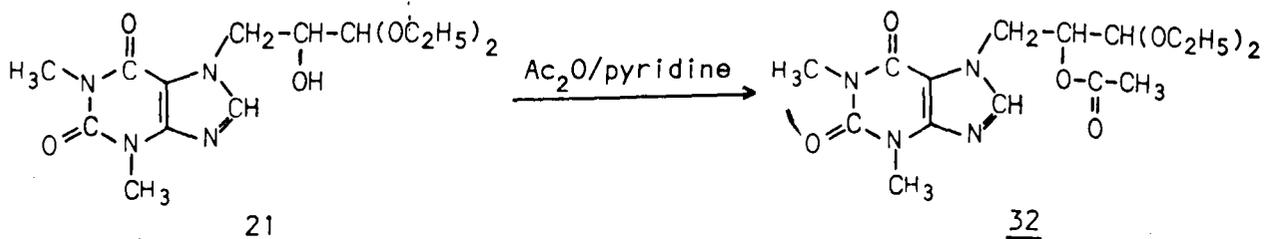
Le spectre que nous faisons figurer ci-après est celui du produit de la réaction précédente. Nous remarquons que son profil est à deux maxima d'absorption, comme celui de la théophylline. Il correspondrait donc à un dérivé "7-substitué" de cet ensemble.



Spectre 1.1.1.

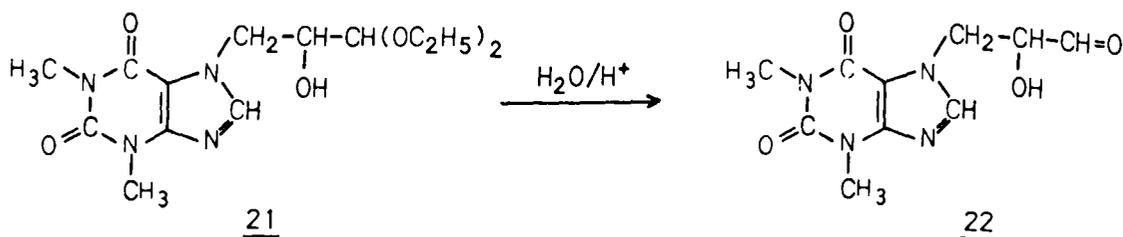
——— 4 théophylline
 21 théophylline-7:3-propanal-1 ol-2, diéthylacétal

• Notons que la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2, diéthylacétal 21 est facilement transformée en théophylline-7:3-propanal-1 acétoxy-2, diéthylacétal 32, par action, à température ambiante, d'un mélange d'anhydride acétique et de pyridine.



b) Préparation de la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 .

La théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 22 est obtenue par hydrolyse, acido-catalysée, du diéthylacétal 21 :



Cet ensemble aldolique, que nous avons isolé et décrit sous sa forme aldéhydique, est un composé très stable qui semble être insoluble dans la plupart des solvants organiques . Il n'a pu être purifié que par ébullition prolongée dans ces derniers, qui dissolvent la majeure partie des impuretés.

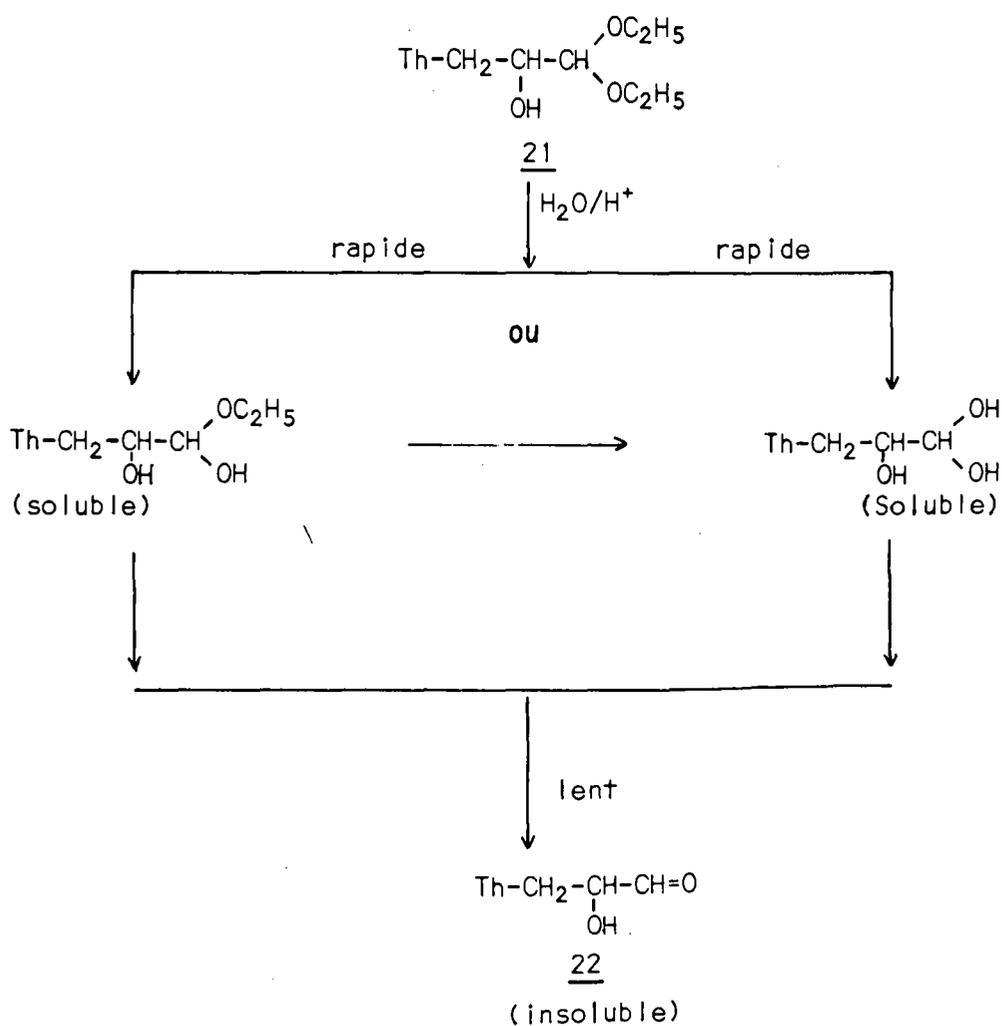
A propos de cette préparation, nous devons faire la remarque suivante :

Les conditions opératoires adoptées pour la réaction d'hydrolyse du diéthylacétal concerné, assez facilement soluble dans l'eau, sont tout à fait classiques : chauffage modéré en milieu d'acide fort dilué (HCl 0,1 N). Nous constatons dans ces conditions que le mélange reste limpide relativement longtemps avant que ne commence la précipitation d'un composé que nous avons identifié à l'ensemble aldolique sus-nommé. Celle-ci ne semble quantitative qu'après un temps de chauffage très long (de l'ordre de 5 à 6 heures).

Si la phénylhydrazine est introduite dans le mélange, juste avant que n'apparaissent les premières particules d'aldol, la bisphénylhydrazone attendue se forme très rapidement et précipite immédiatement dans le milieu.

Par contre, ce réactif ne réagit que beaucoup plus lentement avec l'aldol séparé par filtration (en raison vraisemblablement de son insolubilité) et pas du tout avec le "diéthylacétal" initial, lorsqu'ils sont placés, tous deux, dans un milieu réactionnel identique au précédent (solution diluée d'acide acétique et d'acétate de sodium).

Nous pouvons alors envisager, pour la réaction d'hydrolyse de ce diéthylacétal 21, le mécanisme suivant, qui impliquerait le passage par un héli-acétal (ou un hydrate) soluble :



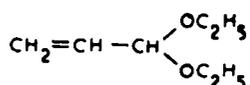
MODES OPERATOIRES

► EPOXY-2,3 PROPANAL-1, DIETHYLACETAL (glycidaldéhyde, diéthylacétal)

• Acroléïne, diéthylacétal *

Un mélange formé de 22,4 g (0,4 mole) d'acroléïne, de 74 g (0,5 mole) d'orthoformiate d'éthyle, de 3 g de nitrate d'ammonium et de 50 cm³ d'éthanol absolu est chauffé à reflux pendant environ dix minutes. Il est ensuite laissé à température ambiante et à l'obscurité pendant 24 heures puis filtré. Le filtrat est recueilli sur 4 g de carbonate de sodium, puis fractionné sous pression ordinaire.

Rendement : 65 à 70 %.



- liquide incolore
- P.M. 130,19 pour C₇H₁₄O₂
- n_D²⁰ théorique : 1,4000
- expérimental : 1,4012
- Eb^o 760 mm : 120°-125°C

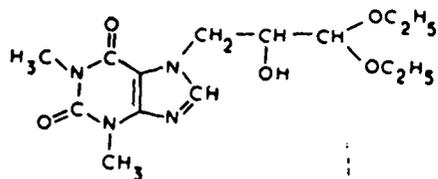
• Solution aqueuse d'acide hypochloreux

Elle est préparée extemporanément de la façon suivante :
Un mélange de 31 g (0,5 mole) d'acide borique et de 0,5 mole d'hypochlorite de sodium, en solution dans 300 cm³ d'eau, est maintenu à température ambiante et sous agitation pendant environ deux heures, temps nécessaire pour observer successivement la dissolution de l'acide borique puis la formation de borate de sodium, insoluble dans le milieu.

L'acide hypochloreux est refroidi à 0°C et utilisé immédiatement. Il est séparé de la majeure partie du borate de sodium par décantation au moment de l'emploi.

* Ce mode opératoire est inspiré de deux procédés décrits dans la littérature :

- J.A. VAM ALLAN - Org. Synth. 1963 - Coll. Vol. IV, 21
- H.O.L. FISCHER, E. BAER - Helv. Chem. Acta - 1935, 18, 516
d'après Houben Weyl - v. 7/1 p. 420.

21

- solide blanc
- P.M. 326,35 pour $C_{14}H_{22}N_4O_5$
- point de fusion : $151^{\circ}C$
- recristallisation : eau, éthanol

Analyse élémentaire

	C	H	N	O
Cal. %	51,52	6,79	17,17	24,51
Tr. %	51,56	6,91	17,16	24,60

Spectrographie dans l'infra-rouge

- ν (-C-O-C-) entre 1160 et 1040 cm^{-1} (4 bandes)
- ν (O-H) vers 3300 cm^{-1}
- ν (-CH₂ et -CH₃ de -OC₂H₅) entre 3000 et 2900 cm^{-1} (2 bandes)

Spectrographie dans l'Ultra-violet (Cf spectre page 59)

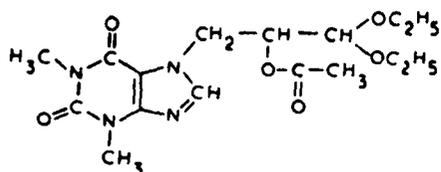
λ_{max} = 209 nm	ϵ_{209} = 20358
λ_{max} = 272,5 nm	$\epsilon_{272,5}$ = 12267

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ACETOXY-2, DIETHYLACETAL

Un mélange formé par 1,6 g (environ $0,5 \cdot 10^{-2}$ mole) de théophylline-7:3-propanal-1 ol-2, diéthylacétal, 25 cm³ d'anhydride acétique et 25 cm³ de pyridine sèche, est maintenu à température ambiante et sous agitation pendant 12 heures.

L'évaporation du solvant sous pression réduite laisse un résidu pâteux qui se solidifie par addition d'éthanol à 95° .

Rendement : 86 %.

32

- solide blanc
- P.M. 368,39 pour $C_{16}H_{24}N_4O_6$
- point de fusion : $98^{\circ}C-100^{\circ}C$
- recristallisation : eau, iso-propanol

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	52,16	6,57	15,21
Tr. %	52,30	6,52	15,12

Spectrographie dans l'infra-rouge

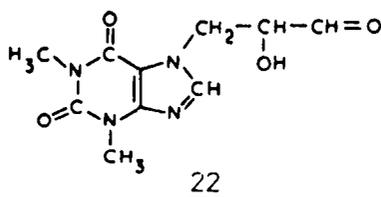
ν (C=O ester) vers 1740 cm^{-1} (disparition de la bande O-H observée vers 3300 cm^{-1} sur le spectre correspondant du composé 21)

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 OL-2

Un mélange formé de 1,6 g (environ $0,5 \cdot 10^{-2}$ mole) de théophylline-7:3-propanal-1 ol-2, diéthylacétal et de 10 cm^3 d'une solution aqueuse 0,2 N d'acide chlorhydrique est chauffé à reflux pendant environ 5 heures.

La théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 précipite peu à peu au cours de la réaction d'hydrolyse. Elle est essorée, lavée avec un peu d'alcool et séchée à l'étuve.

Rendement : 65 à 70 %.



- solide blanc
- P.M. 252,23. pour $C_{10}H_{12}N_4O_4$
- point de fusion : dec. à partir de 240°C
- recristallisation : insoluble dans la plupart des solvants. Purifiée par ébullition prolongée dans l'eau ou dans l'éthanol à 95° .

Analyse élémentaire

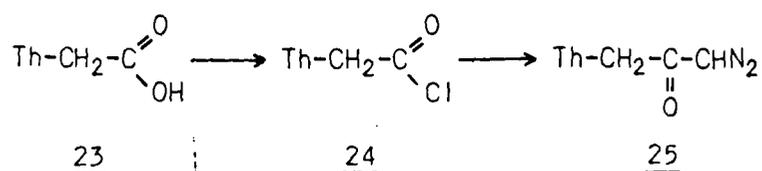
	C	H	N
Calc. %	47,61	4,79	22,21
Tr. %	47,10	4,81	22,18

Spectrographie dans l'infra-rouge

ν (O-H associé et non associé) entre 3500 et 3100 cm^{-1} (3 bandes)

C) Préparation de la théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2

Nous avons mentionné précédemment, que la préparation de cette diazométhylcétone 25 était déjà partiellement décrite ³⁴. En voici le schéma réactionnel :

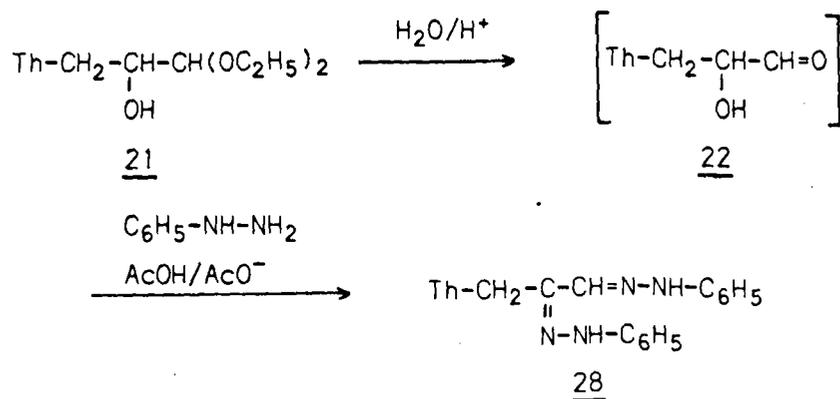


Dans le souci de ne pas alourdir inutilement notre exposé, nous avons passé volontairement sous silence dans ce chapitre, les détails concernant cette suite de réactions. Nous avons préféré les développer ultérieurement à l'occasion de l'étude du procédé de formation des aldéhydes α cétoniques ayant été généralisé. Nous prions le lecteur, intéressé par la préparation de cette diazométhylcétone, de bien vouloir se reporter au chapitre : hydrolyse d'une triphénylphosphazine (voir 1ère partie, chapitre III).

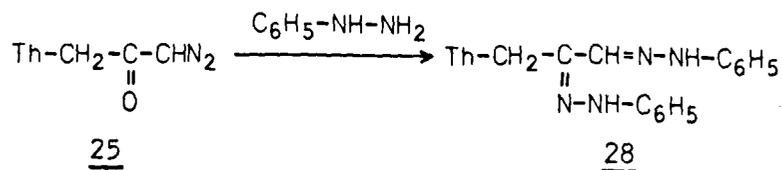
D) Préparation de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 bisphénylhydrazone

Les deux schémas réactionnels appliqués à la préparation de cette bisphénylhydrazone 28 sont donc les suivants :

- action de la phénylhydrazine sur la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2, 22



- action de la phénylhydrazine sur la théophylline-7:3-diazo-1 propa- none-2 25

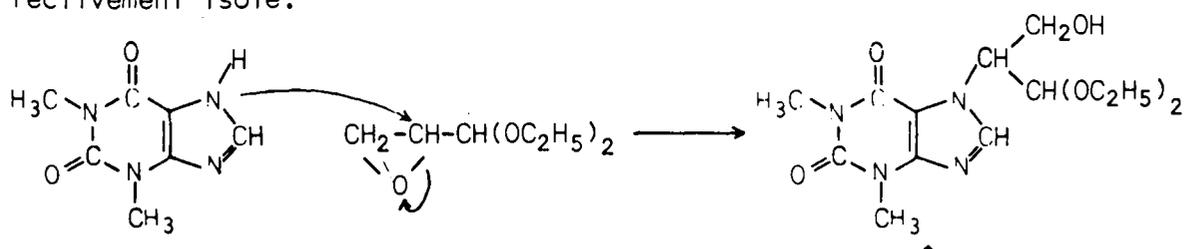


a) Réaction entre la phénylhydrazine et la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 (Procédé 1)

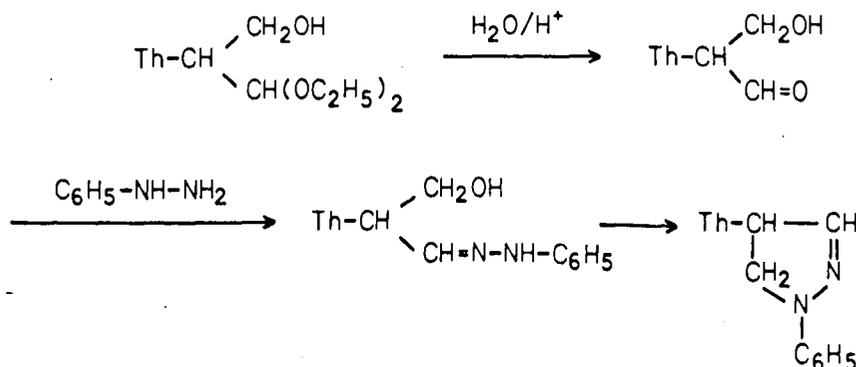
• Cette réaction se déroule en milieu acétique, entre trois molécules de phénylhydrazine et une molécule d' α aldol 22, préparé extemporanément par hydrolyse du diéthylacétal 21.

• En raison de son insolubilité et de sa faible réactivité vis-à-vis de la phénylhydrazine lorsqu'il a été isolé, nous avons cherché, au cours de cette expérimentation, à éviter la précipitation du dérivé aldolique 22. Le réactif nucléophile a donc été ajouté à l'hydrolysat lui-même, au moment précis de l'apparition, dans ce dernier, des premières particules de solide.

• La formation, dans ces conditions, de la bisphénylhydrazone 28 est intéressante. Elle confirme, en quelque sorte, la structure α aldolique du diéthylacétal 21. Nous ne pouvions, en effet, négliger complètement l'éventuelle action nucléophile de la théophylline au niveau de l'atome de carbone 2 du dérivé α époxydé. Nous aurions alors obtenu un composé possédant une structure β aldolique : la théophylline-7:2-propanal-1 ol-3, diéthylacétal-1 • dérivé isomère de celui que nous avons effectivement isolé.



Mais dans ce cas, l'action de la phénylhydrazine nous aurait conduit à une monophénylhydrazone β hydroxylée -ou peut-être à une pyrazoline- et non pas à une bisphénylhydrazone.



b) Réaction entre la phénylhydrazine et la théophylline-7:3-diazo-1-propanone-2 (Procédé II)

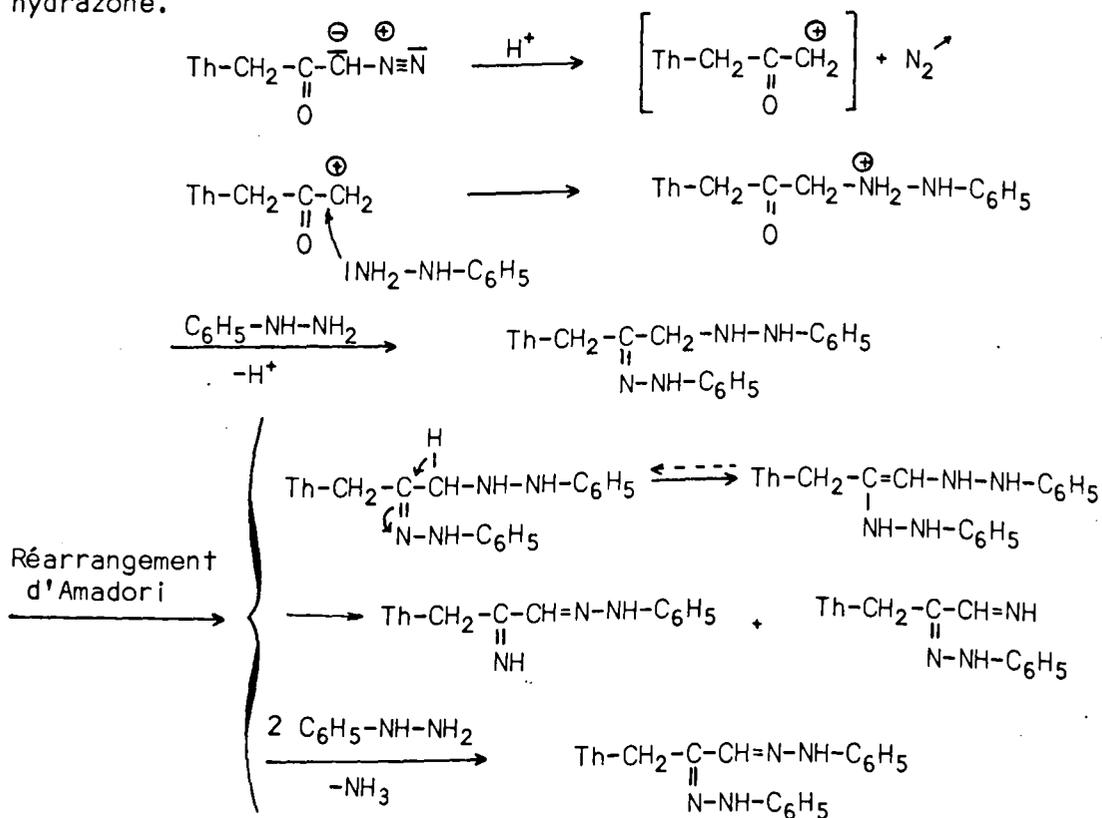
Nous avons expérimenté cette préparation selon trois modes opératoires qui diffèrent essentiellement par la nature des milieux réactionnels utilisés. Les réactions ont été faites, en effet :

- à chaud, en milieu hydro-alcoolique et tampon acétique ;
- à chaud, en milieu hydro-alcoolique et d'acide fort dilué ;
- à température ambiante et en milieu d'acide acétique concentré.

Les résultats obtenus dans chaque cas, notamment au point de vue des rendements, sont assez comparables. Nous pouvons admettre que le mécanisme de formation de la bisphénylhydrazone varie vraisemblablement très peu en fonction de la nature du milieu réactionnel.

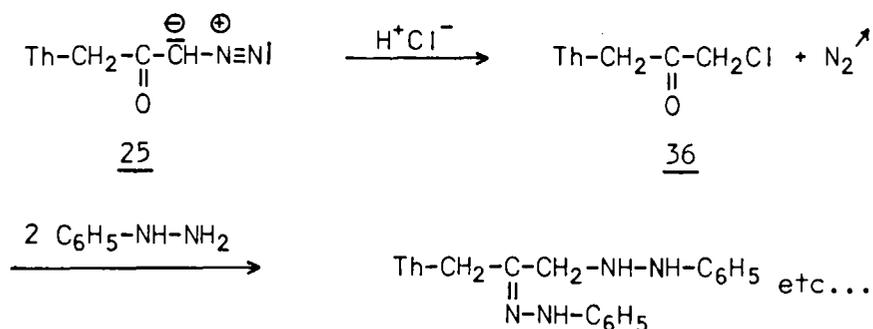
• Milieu d'acide acétique dilué

La formation de l'ester de cétole à partir de la diazométhylcétone, selon le schéma indiqué plus haut, intervient surtout par action d'acide acétique concentré. Nous pouvons donc supposer, qu'en milieu d'acide acétique dilué, la phénylhydrazine réagit sur la diazométhylcétone elle-même, avec formation intermédiaire de phénylhydrazine, phénylhydrazone.



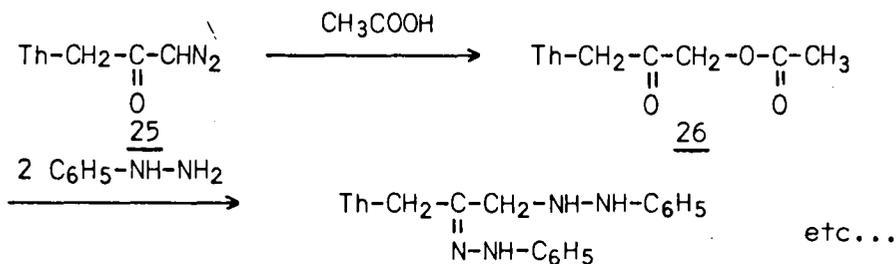
• Milieu d'acide chlorhydrique dilué

L'acide chlorhydrique, même en solution très diluée, se fixe très rapidement sur la théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2 25 avec formation de chlorométhylcétone 36. Dans ces conditions, la phénylhydrazine réagit vraisemblablement avec ce dérivé chloré, en formant la même phénylhydrazine, phénylhydrazone que précédemment.



• Milieu d'acide acétique concentré

Dans ce cas, la phénylhydrazine réagit sans doute sur l'ester de cétole 26, produit de la réaction entre l'acide acétique concentré et la théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2 25.



Remarque. - L'identité des bisphénylhydrazones obtenues par les deux procédés que nous venons d'indiquer constitue, en fait, une preuve de la structure des théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 et théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2 25, respectivement.

MODES OPERATOIRES

► THEOPHYLLINE-7:3 PROPANAL-1 ONE-2, BISPHENYLHYDRAZONE

Procédé I : Réaction entre la phénylhydrazine et la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2

Un mélange formé de 3,26 g (0,01 mole) de théophylline-7:3-propanal-1 ol-2, diéthylacétal, 1,5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et de 300 cm³ d'eau, est chauffé à reflux pendant environ 2 heures. Il en résulte une solution limpide à laquelle sont ajoutés successivement : 15 g d'acétate de sodium, 10 cm³ d'acide acétique concentré et 4,3 g (0,04 mole) de phénylhydrazine. Le chauffage à reflux est maintenu pendant encore 3 heures.

La théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone attendue, insoluble dans le milieu bouillant, précipite dès sa formation. Elle est séparée par filtration, essorée, lavée avec un peu d'éthanol à 95° puis plusieurs fois à l'éther éthylique.

Rendement : 83 à 86 %.

Procédé II : Réaction entre la phénylhydrazine et la théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2

1) Réaction en milieu d'acide acétique dilué

A une suspension constituée de 5,2 g (0,02 mole) de théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2 et de 300 cm³ d'eau, sont ajoutés successivement : 15 g d'acétate de sodium, 10 cm³ d'acide acétique concentré et 10,8 g (environ 0,1 mole) de phénylhydrazine.

Le mélange qui en résulte est chauffé au bain-marie bouillant pendant 4 heures. La théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone précipite au cours de la réaction. Elle est recueillie selon les indications qui ont été données à propos de la réaction entre la phénylhydrazine et la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2.

Rendement : 85 à 90 %.

2) Réaction en milieu d'acide chlorhydrique dilué

Diazométhylcétone (0,02 mole) et phénylhydrazine (0,1 mole) sont introduites successivement dans 300 cm³ d'une solution aqueuse à 1 % d'acide chlorhydrique. Le chauffage au bain-marie bouillant est, comme dans le cas précédent, maintenu pendant 4 heures.

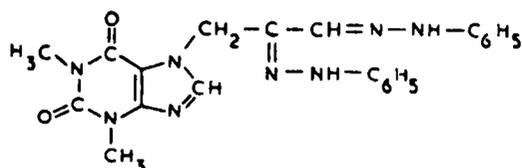
Rendement : 72 à 80 %.

3) Réaction en milieu d'acide acétique concentré

10,8 g (0,1 mole) de phénylhydrazine puis 20 cm³ d'acide acétique concentré sont versés lentement sur 5,2 g (0,02 mole) de théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2.

Le mélange qui s'échauffe un peu, est maintenu sous agitation jusqu'à cessation de l'effervescence, et laissé à température ambiante pendant 3 à 4 heures. Il devient de plus en plus consistant. La masse pâteuse contenant la bisphénylhydrazone est additionnée d'un peu d'éther éthylique. La théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone, est isolée par filtration.

Rendement : 60 à 70 %.



28

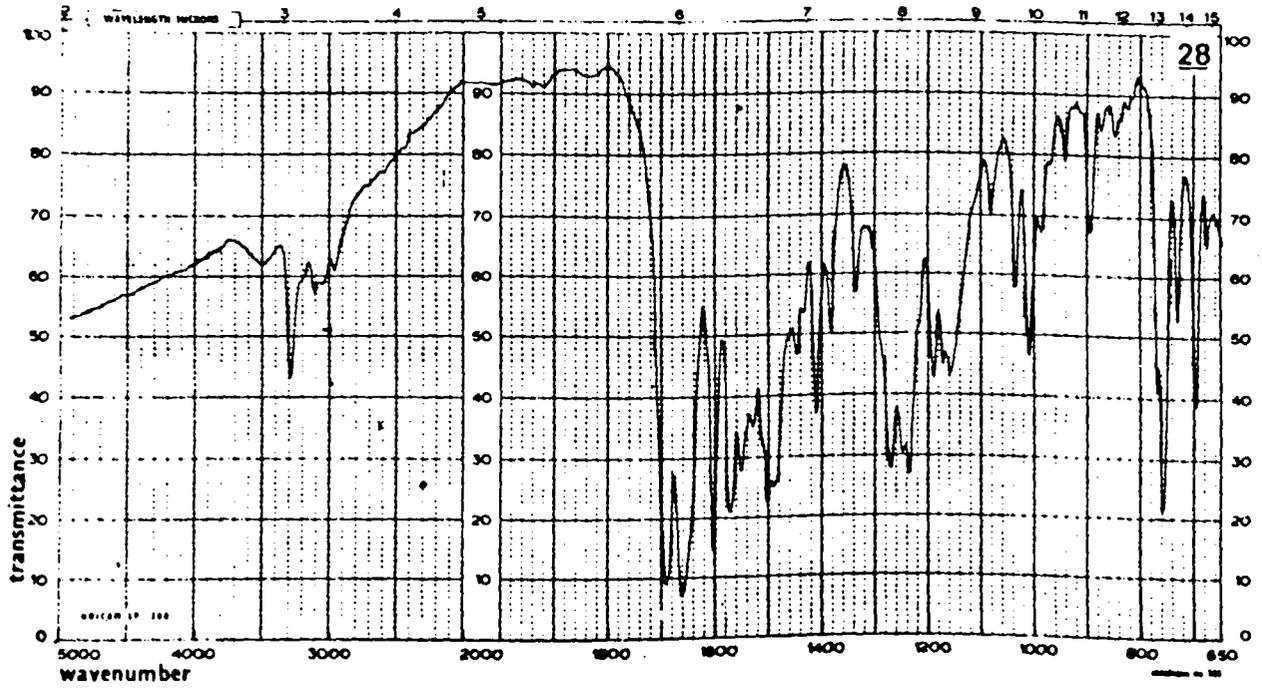
- solide jaune
- P.M. 430,47 pour C₂₂H₂₂N₈O₂
- point de fusion : 240°C (dec.)
- recristallisation : acide acétique, butanone-2

Analyse élémentaire

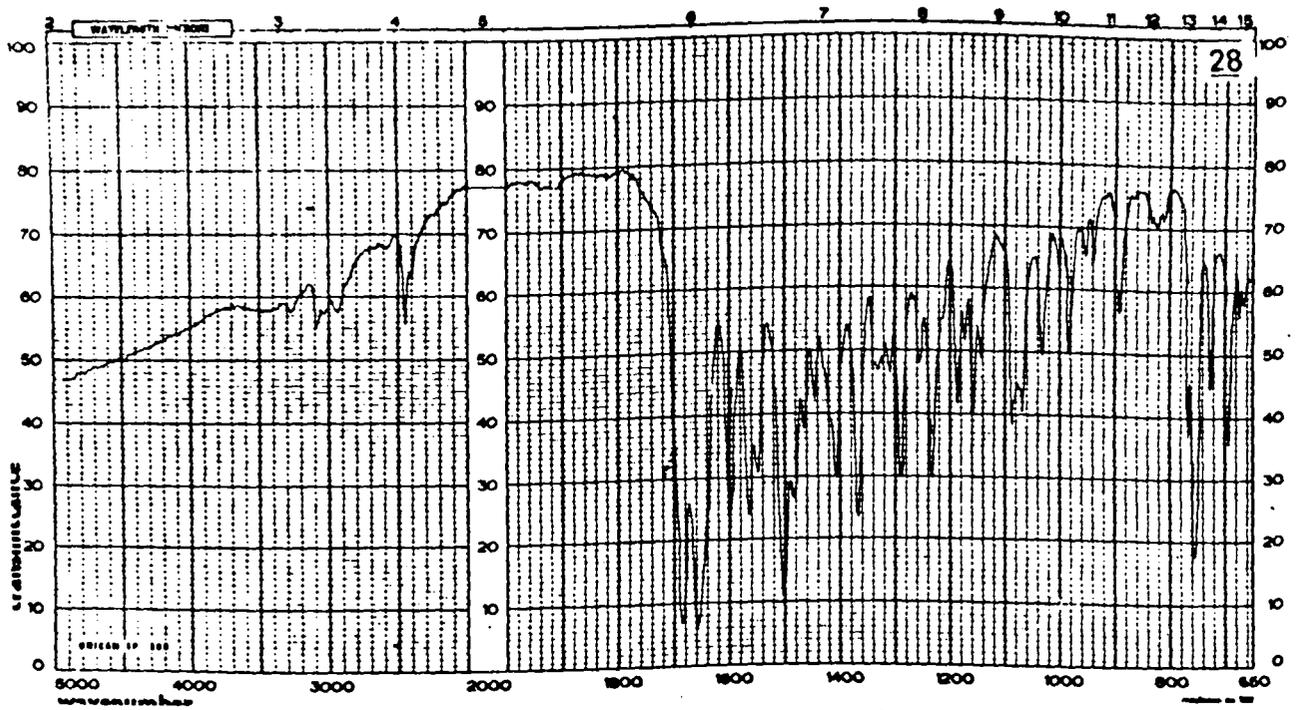
	C	H	N	O
Calc. %	61,38	5,15	26,03	7,43
Tr. %	61,43	5,17	25,98	7,73

Spectrographie dans l'infra-rouge

Nous avons fait figurer ci-après le spectre dans l'infra-rouge de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone, recristallisée dans l'acide acétique (spectre 1.1.2.), et celui du même composé, recristallisé dans un mélange de pyridine et d'eau lourde (spectre 1.1.3).



Spectre 1.1.2.

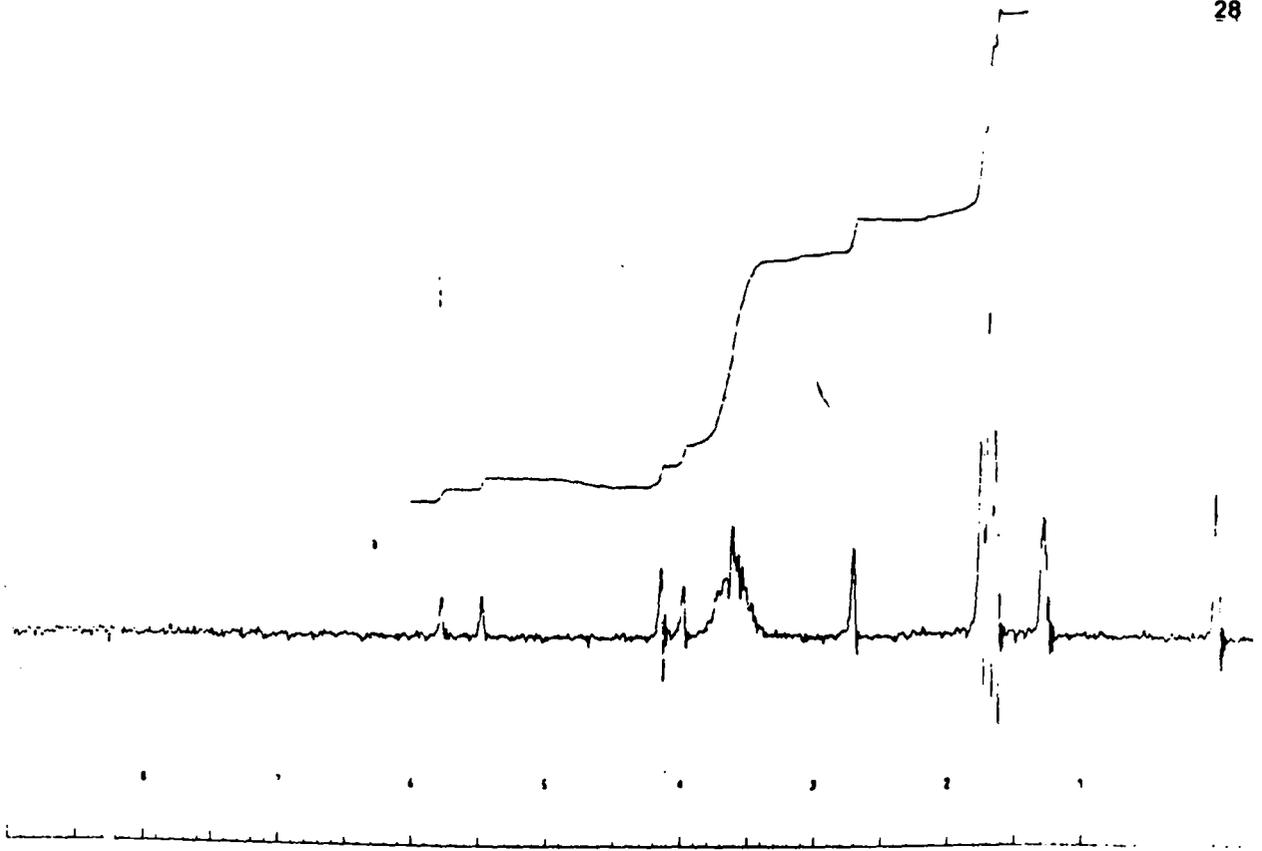


Spectre 1.1.3.

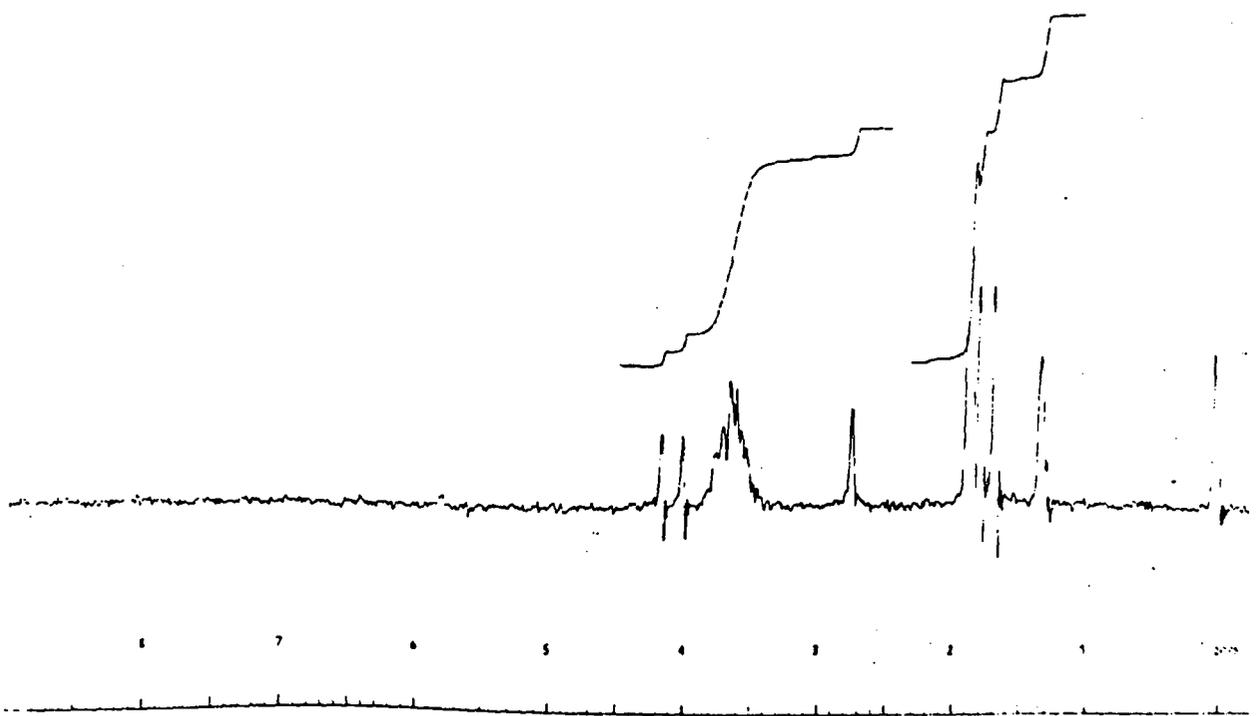
Composé recristallisé dans l'acide acétique (voir spectre 1.1.2. ci-dessus)		Composé recristallisé dans un mélange pyridine/D ₂ O (voir spectre 1.1.3. ci-dessus)	
$\nu(\text{C}=\text{N})$	3 bandes vers 1600, 1570 et 1550 cm^{-1}	$\nu(\text{C}=\text{N})$	Inchangé
$\delta(\text{N}-\text{H})$	2 bandes vers 1500 cm^{-1}	$\delta(\text{N}-\text{D})$	1 bande vers 1500 cm^{-1} beaucoup plus intense que la bande $\delta(\text{N}-\text{H})$ correspon- dante
$\nu(\text{N}-\text{H})$	1 bande vers 3300 cm^{-1}	$\nu(\text{N}-\text{D})$	1 bande vers 2450 cm^{-1}
$\nu(\text{C}_6\text{H}_5-)$	2 bandes entre 2000 et 1800 cm^{-1}	$\nu(\text{C}_6\text{H}_5-)$	Inchangé

Spectrographie de Résonance Magnétique Nucléaire

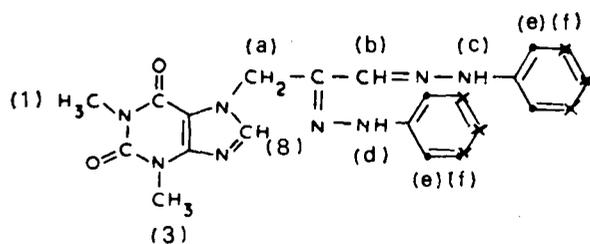
Spectres de R.M.N. de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 bisphényl-
hydrazone. Solvant : D.M.S.O. deutérié (spectre 1.1.4.); D.M.S.O. deu-
térié/D₂O (spectre 1.1.5.) (voir page suivante).



Spectre 1.1.4.



Spectre 1.1.5.



Solvant : D.M.S.O. deut.

	δ (ppm)	
	D.M.S.O. deut.	D.M.S.O.deut./D ₂ O
N-CH ₃ (1)	3,32 (s)	3,32 (s)
N-CH ₃ (3)	3,54 (s)	3,54 (s)
CH (8)	8,00 (s)	8,00 (s)
CH ₂ (a)	5,44 (s)	5,45 (s)
CH (b)	8,32 (s)	8,32 (s)
NH (c) ou (d)	11,62 (s)	} échange isotopique
NH (d) ou (c)	11,02 (s)	
C ₆ H ₅ (e)	}	7,30 (ma)
C ₆ H ₅ (f)		7,28 (ma)
H ₂ O	3,42 (s)	3,70 (s)
D.M.S.O.	2,58 (ma)	2,62 (ma)

(s) = singulet (ma) = massif

3. Hydrolyse de la théophylline-7:3- propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone

A) Rappels bibliographiques

Les réactions d'hydrolyse et d'échange fonctionnel, sont les plus fréquemment utilisées pour la transformation des bisphénylhydrazones en leurs dérivés α dicarboxylés.

a) Hydrolyse

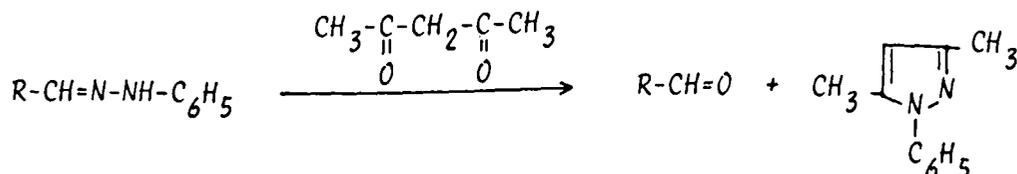
Elle se déroule généralement en milieu d'acide minéral plus ou moins concentré. E. FISCHER, libère le d. glucosone de son osazone par action de l'acide chlorhydrique concentré⁴⁰, réaction qu'il applique tout aussi efficacement à la préparation de diverses autres osones⁴¹. La phénylhydrazine formée au cours de ces réactions d'hydrolyse est parfois éliminée sous forme de phénylazide (O/5 p. 100), par action d'acide nitreux⁴².

L'acide nitreux lui-même provoque parfois le clivage de l'un seulement des deux restes phénylhydrazoniques des osazones^{42.43}. Il s'ensuit donc la formation de monophénylhydrazones α carbonylées. Le groupement carbonyle libéré au cours de cette réaction serait, semble-t-il, la cétone. L'utilisation de cet acide, comme agent hydrolysant, est cependant discutable puisqu'il provoque également, dans certains cas, la cyclisation de ces mêmes bisphénylhydrazones en phényltriazoles⁴⁴.

L'utilisation d'acides organiques comme l'acide oxalique ou l'acide phtalique, est également signalée (O/6 -7/1- p. 475).

b) Echange fonctionnel

Ce procédé est tout aussi classique que le précédent. Il consiste à traiter la molécule possédant une structure phénylhydrazonique par un composé carbonyle plus réactif vis-à-vis de la phénylhydrazine que celui qui doit être libéré. Des exemples d'utilisation de p. nitro (O/5 p. 89, 90) et de dinitro-2,4 benzaldéhyde (O/6 -7.1- p. 477) sont connus. Des travaux plus récents⁴⁵ font mention de réactions d'échange réalisées à l'aide d'acétylacétone qui fixe la phénylhydrazine libérée sous forme de pyrazole substitué.



Les acides pyruvique ($\text{CH}_3\text{-CO-COOH}$) et lévulinique ($\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$) sont également utilisés comme accepteur de phénylhydrazine (O/7 -I- p. 565).

B) Essais personnels

a) Hydrolyse

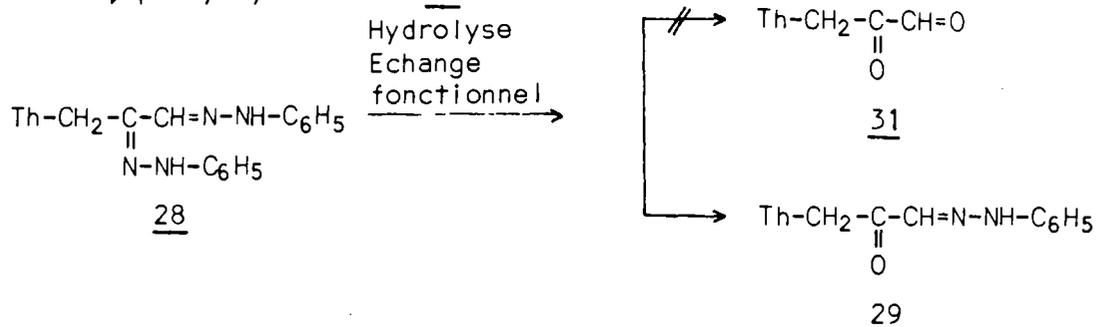
Les acides minéraux dilués sont sans action sur la bisphénylhydrazone 28. Lorsqu'ils sont utilisés à des concentrations convenables (concentration de l'acide chlorhydrique du commerce), ils provoquent, au mieux, une hydrolyse partielle de la molécule. Nous observons alors systématiquement la formation d'une théophylline-7:3-propanal-1 one-2, mono-phénylhydrazone.

b) Echange fonctionnel

Les résultats expérimentaux obtenus par les réactions d'échange fonctionnel sont identiques aux précédents : l'un des deux groupements phénylhydrazoniques de la molécule, le même, reste insensible à l'action de réactifs tels que l'aldéhyde benzoïque, l'acide pyruvique et l'acétylacétone, tous trois utilisés à chaud en milieu d'acide dilué.

Remarques.-

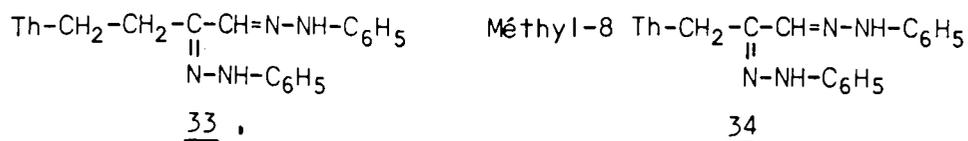
• Une étude de structure, dont nous rassemblons les éléments dans un autre chapitre, et le fait que nous soyons parvenu ultérieurement à isoler, par un autre procédé, le dérivé isomère, nous ont fourni des précisions quant à la position du groupement carbonyle libéré au cours des réactions précédentes. Nous avons identifié le composé préparé de cette manière, à une phénylhydrazone d'aldéhyde : la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, phénylhydrazone-1 29



• Nous devons noter que si les deux groupements carbonyles de la molécule avaient été libérés dans les conditions expérimentales des réactions d'hydrolyse (HCl concentré à 80°C) et d'échange (HCl dilué à ébullition) que nous venons de décrire, nous ne serions vraisemblablement

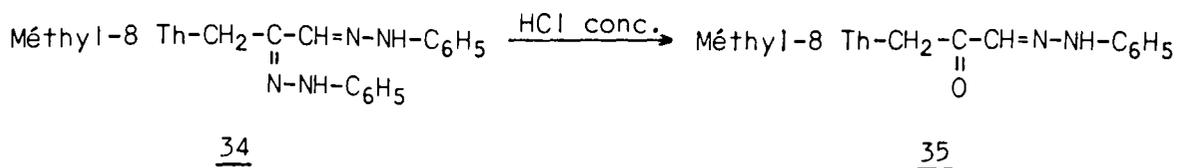
pas parvenu à isoler le dérivé α dicarbonylé correspondant. La caractéristique essentielle de ce dernier est en effet son extrême fragilité et, en particulier, sa très grande sensibilité à chaud vis-à-vis des acides minéraux mêmes dilués.

Des essais identiques ont été effectués sur les bisphénylhydrazones correspondant à la théophylline-7:4-butanal-1 one-2 ($n = 2$) 33 et à la méthyl-8 théophylline-7:3-propanal-1 one-2 34.



La théophylline-7:4-butanal-1 one-2, bisphénylhydrazone 33 est détruite par l'acide chlorhydrique concentré et récupérée intacte lorsqu'elle est traitée par les réactifs accepteurs de phénylhydrazine.

Par contre, la méthyl-8 théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone 34 est transformée en monophénylhydrazone 35 par action de l'acide chlorhydrique concentré.



Les dérivés 33, 34 et 35 seront décrits ultérieurement (Cf 2ème partie).

MODES OPERATOIRES

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, MONOPHENYLHYDRAZONE-1

a) Hydrolyse

4,3 g (0,01 mole) de théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone sont dissous à froid dans 80 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. La solution rouge-foncé ainsi obtenue est maintenue au bain-marie bouillant pendant une dizaine de minutes.

La théophylline-7:3-propanal-1 one-2, monophénylhydrazone précipite très rapidement au cours du chauffage. Elle est séparée par filtration, lavée abondamment à l'eau et essorée.

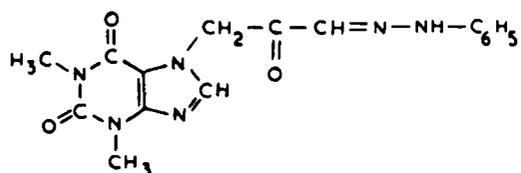
Rendement : 92 à 98 %.

b) Echange fonctionnel

Un mélange formé par 120 cm³ d'éthanol, 30 cm³ d'eau, 2,15 g (0,005 mole) de théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone, 2 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et 1,2 g (environ 0,012 mole) d'acétylacétone - ou 1,3 g (environ 0,012 mole) d'acide pyruvique, ou 1,3 g (environ 0,012 mole) d'aldéhyde benzoïque - est chauffé à reflux pendant 4 heures.

La solution limpide obtenue est partiellement évaporée sous pression réduite. La théophylline-7:3-propanal-1 one-2, monophénylhydrazone-1 précipite par refroidissement.

Rendement : 80 à 85 %.



29

- solide jaune
- P.M. 340,34 pour C₁₆H₁₆N₆O₃
- point de fusion : 234°C
- recristallisation : mélange eau/éthanol.

Analyse élémentaire

	C	H	N	O
Calc. %	56,46	4,74	24,69	14,10
Tr. %	56,39	4,72	24,83	14,50

Spectrographie (Cf 2ème Partie, Chap. I et 4ème Partie, Chap. III).

II

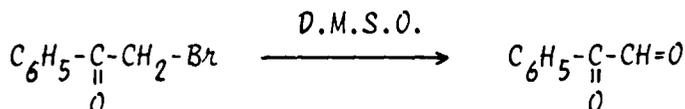
Essais négatifs

▷ | **Oxydation**
| **de**
| **cétones α halogénées**

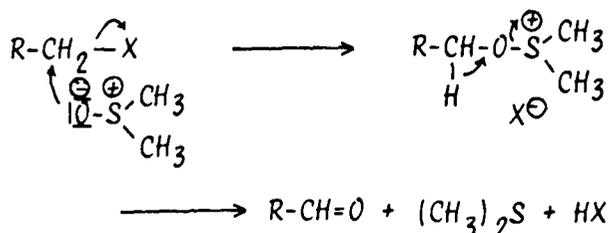
1. Oxydation des cétones α halogénées par le diméthylsulfoxyde

A) Rappels théoriques

Le caractère oxydant du diméthylsulfoxyde (D.M.S.O.) est maintenant bien connu. Il semble avoir été introduit en chimie de synthèse par N. KORNBLUM ⁴⁶ à propos de la préparation du phénylglyoxal par oxydation du bromure de phénacyle.



Le mécanisme de cette réaction d'oxydo-réduction serait le suivant ^{47, 48}.

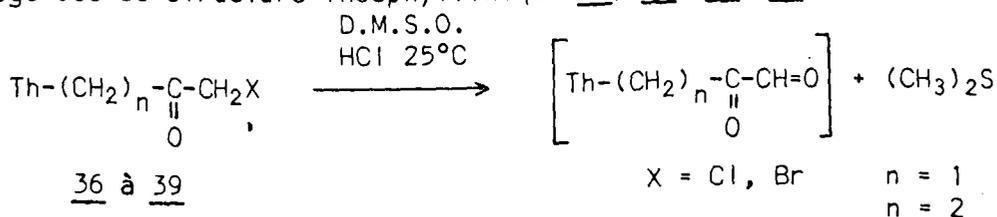


La principale objection faite à l'utilisation de ce procédé, et notamment lorsqu'il s'agit d'oxyder des dérivés halogénés, est qu'il nécessite généralement des températures de réaction un peu trop élevées (100°C à 150°C) et conduit très souvent à des rendements relativement bas pour des durées de réaction très longues. Quelques auteurs (O/7 -3- p. 121) font remarquer cependant que ces résultats peuvent être améliorés.

rés par l'utilisation de catalyseurs convenables (perchlorate d'argent, acide chlorhydrique, etc...) et de dérivés bromés et iodés plutôt que de dérivés chlorés.

B) Essais expérimentaux

Nous avons essayé d'oxyder, dans ces conditions, les cétones α halogénées de structure théophyllinique 36, 37, 38, 39.

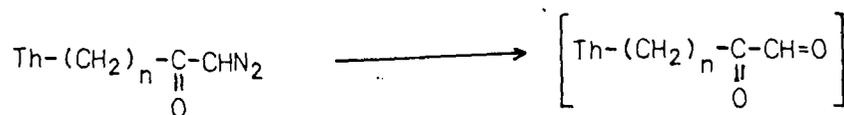


La caractérisation du sulfure $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ dans le mélange réactionnel prouve que cette réaction d'oxydo-réduction, faite à température ambiante et en présence d'acide chlorhydrique, se déroule dans le sens de la formation des "glyoxals". Nous avons pu noter, cependant, son extrême lenteur, puisqu'une très grande quantité du produit initial n'est pas transformée après plusieurs jours de contact.

Une augmentation même légère de la température de réaction, qui pourrait accélérer la vitesse de la transformation, conduit très généralement à la formation de produits de dégradation et de polymérisation. Ceux-ci n'ont d'ailleurs jamais pu être identifiés.

Signalons que les cétones α halogénées réagissent avec les hydrazines dans les mêmes conditions que le dérivé α aldolique et la diazométhylcétone déjà cités. Par conséquent, le test qui consisterait à caractériser sous la forme de bisphénylhydrazone le dérivé α dicarbonylé formé au cours de cette réaction, à partir de prélèvements faits directement dans le milieu réactionnel, ne serait pas significatif.

Des exemples de préparation d'aldéhydes et de cétones par action du D.M.S.O. sur des alcools, sont mentionnés dans la littérature (O/7 -1- p. 303 à 309). Nous avons pour notre part, essayé de transformer de la même manière, les diazométhylcétone correspondant aux halogénocétone déjà citées :



Comme dans le cas de l'oxydation des halogénocétone, nous avons mis en évidence la formation du sulfure $(\text{CH}_3)_2\text{S}$. Cependant, des consta-

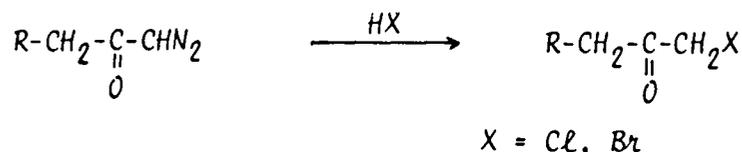
tations identiques aux précédentes ont été faites à propos de la vitesse de réaction et des problèmes posés par son accélération.

Pour toutes ces raisons, nous n'avons pas retenu ce procédé de formation des dérivés α dicarbonylés. Les essais qui ont été entrepris nous ont cependant amené à préparer les bromo et chloro méthylcétones correspondantes.

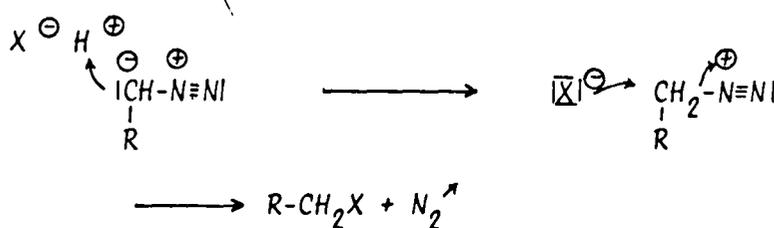
2. Préparation des cétones α halogénées

A) Rappels théoriques

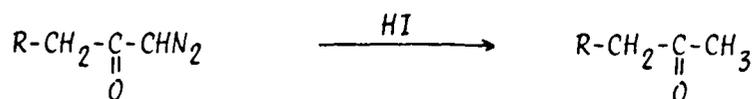
Les cétones α halogénées peuvent être préparées par action des hydracides halogénés sur des diazométhylcétones : (0/8 -2- p. 110), (0/9 -13.1- p. 380)^{48.49}.



Le mécanisme généralement admis pour cette réaction est le suivant (0/3 p. 239-241):



Il convient de noter que les dérivés iodés appartenant à cette famille de dérivés, ne sont pas accessibles par ce procédé. La raison en est que l'acide iodhydrique, dont les propriétés réductrices sont importantes, transforme les diazométhylcétones en méthylcétones (0/8 -2- p. 110).



B) Essais expérimentaux

D'un point de vue expérimental, les cétones α halogénées sont

généralement préparées par action des hydracides gazeux et secs sur les diazométhylcétone en solution dans un solvant organique anhydre (éther ou benzène) et maintenues à une température voisine de 0°C^{48,49}.

Nous avons, dans un premier temps, appliqué scrupuleusement ce procédé. Cependant, comme ni les diazométhylcétone concernées, ni d'ailleurs les cétones α halogénées correspondantes, ne sont solubles à froid dans les solvants utilisés, nous avons dû opérer en milieu hétérogène. Ceci en fait n'est pas tellement gênant puisque, dans ces conditions, les hydracides gazeux réagissent également très bien sur les diazométhylcétone maintenues en suspension dans le solvant par une agitation énergique.

Divers essais ont cependant montré que nous pouvions obtenir ces cétones α halogénées, avec des rendements tout aussi bons et sans formation de cétol, par réaction entre les hydracides, en solution aqueuse diluée, et les diazométhylcétone, elles-mêmes maintenues par agitation en suspension dans l'eau. C'est ce procédé que nous avons surtout utilisé.

MODES OPERATOIRES

1 - Utilisation des hydracides halogénés gazeux

0,02 mole de diazométhylcétone et 100 cm³ d'éther éthylique sec sont introduits dans un flacon laveur branché à un générateur d'hydracide halogéné. La suspension qui en résulte est maintenue à 0°C et sous agitation énergique.

Le passage de l'hydracide gazeux à travers ce dispositif provoque une vive effervescence dans le mélange réactionnel. Lorsque cette effervescence a cessé, ce qui indique que la totalité de la diazométhylcétone a été transformée, le courant gazeux est interrompu. L'excès d'hydracide est chassé par évaporation sous pression réduite.

La cétone α halogénée, insoluble dans l'éther éthylique, est recueillie sur un verre fritté, lavée avec un peu d'éthanol à 95° puis très abondamment à l'eau froide, essorée et séchée.

Rendement : 70 à 80 % (X = Br)
80 à 90 % (X = Cl)

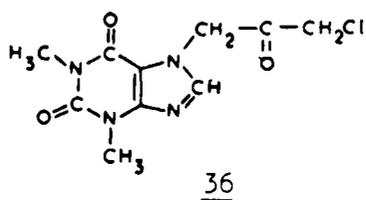
2 - Utilisation des hydracides halogénés en solution aqueuse

La diazométhylcétone (0,02 mole) est ajoutée, peu à peu, à 25 cm³ d'une solution aqueuse molaire d'hydracide halogéné maintenue à température ambiante et sous agitation.

La cessation de l'effervescence dans le mélange marque le terme de la réaction. La cétone α halogénée, insoluble, est séparée par filtration, lavée abondamment à l'eau froide, essorée et séchée.

Rendement : 80 à 85 %.

► THEOPHYLLINE-7:3-CHLORO-1 PROPANONE-2

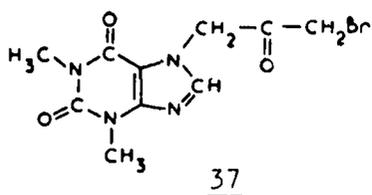


- solide blanc
- P.M. 270,68 pour $C_{10}H_{11}N_4O_3Cl$
- point de fusion : 170°C
- recristallisation : eau,
éthanol

Analyse élémentaire

	C	H	N	O	Cl
Calc. %	44,37	4,10	20,70	17,73	13,10
Tr. %	44,47	4,18	20,62	17,95	12,95

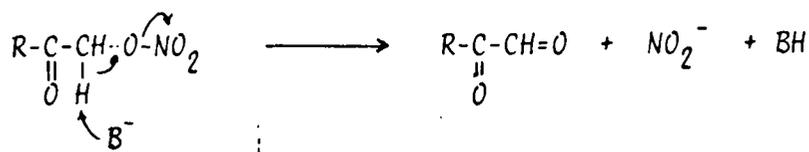
► THEOPHYLLINE-7:3-BROMO-1 PROPANONE-2



- solide blanc
- P.M. 315,13 pour $C_{10}H_{11}N_4O_3Br$
- point de fusion : 153°C
- recristallisation : eau,
éthanol

Analyse élémentaire

	C	H	N	Br
Calc. %	38,11	3,52	17,78	25,36
Tr. %	38,00	3,54	18,10	25,56

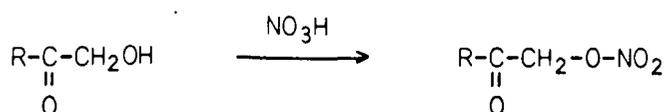


B) Essais expérimentaux

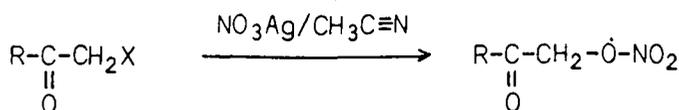
a) Préparation des nitrates β cétoniques

Les nitrates β cétoniques peuvent être préparés selon deux procédés essentiellement :

- estérification de dérivés cétoniques ⁵²



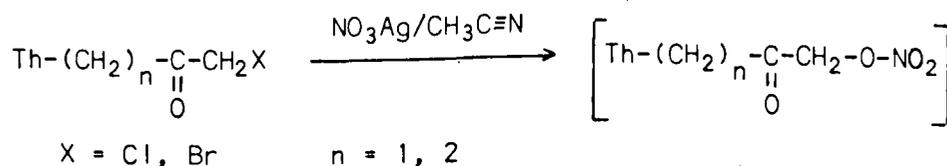
- action du nitrate d'argent sur les halogénocétones en milieu d'acétonitrile



Rappelons que l'acétonitrile est connu pour ses propriétés ionisantes vis-à-vis des dérivés halogénés notamment.

Les nitrates β cétoniques sont assez facilement accessibles, mais il convient de se méfier de leur relative instabilité ^{52,54}. Ils sont en général préparés extemporanément et utilisés en très petite quantité, le plus souvent sans purification.

Nous avons isolé -sans les purifier- les deux nitrates β cétoniques de structure théophyllinique. Ils ont été préparés par réaction entre le nitrate d'argent et les cétones α halogénées correspondantes.



b) Réaction de dégradation

Les essais de transformation de ces nitrates β cétoniques en dérivés α dicarboxylés ont été faits selon les deux procédés suivants :

- action de l'acétate de sodium dans le D.M.S.O. ⁵³
- action de la pipéridine utilisée simultanément comme agent nucléophile et comme solvant ⁵².

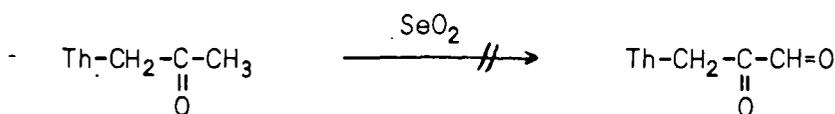
Comme nous l'avons déjà signalé, ces essais ont échoué. Ils nous ont systématiquement conduit à des produits de réaction dont la caractéristique essentielle était leur grande viscosité, qu'accompagnait une coloration brune très intense, signe d'un degré de polymérisation avancée. Nous pensons que cet échec est vraisemblablement dû à la très grande instabilité en milieu basique des dérivés α dicarboxylés eux-mêmes, propriété que nous avons eu l'occasion de vérifier à maintes reprises par la suite.

»»» | *Oxydation d'une méthylcétone*
| *par le dioxyde de sélénium*

Ce procédé de préparation des dérivés α dicarboxylés, expérimenté pour la première fois par RILEY en 1932 (O/7 -1- p. 993), semble être retenu par de nombreux auteurs. Nous ne le citerons cependant que pour mémoire. Les raisons en sont les suivantes :

1) Nous ne l'avons appliqué qu'aux essais d'oxydation de la théophylline-7:3-propanone-2 40 et ce, uniquement parce que nous disposions déjà de cette matière première -décrite d'ailleurs ⁵⁵- que nous avions préparée dans un tout autre but.

2) Notre expérimentation, dans le cadre de cette étude, est restée très sommaire et les quelques résultats que nous avons obtenus ³⁰ sont toujours demeurés relativement peu encourageants.



40

3) Nous étions, entre temps, parvenu à préparer, par une réaction d'hydrolyse de triphénylphosphazine (voir Chap. III), une solution aqueuse de l'aldéhyde α cétonique attendu. Nous avons donc abandonné le projet d'oxydation de cette méthylcétone 40 au profit d'un procédé qui semblait pouvoir nous donner des résultats plus satisfaisants.

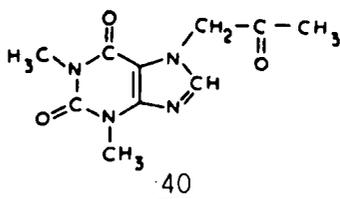
MODE OPERATOIRE

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANONE-2 55

13,9 g (environ 0,15 mole) de monochloracétone et 200 cm³ d'éthanol sont ajoutés à 18 g (0,1 mole) de théophylline dissous à chaud, en présence de 4 g (0,1 mole) d'hydroxyde de sodium, dans 200 cm³ d'eau. La solution ainsi formée est chauffée à reflux pendant 5 heures puis évaporée, sous pression réduite, jusqu'à siccité.

50 cm³ d'éthanol absolu sont alors ajoutés au résidu. Le mélange est chauffé à reflux pendant quelques minutes. La théophylline-7:3-propanone-2 qui se dissout, est séparée des sels minéraux insolubles, par filtration. Elle précipite dans le filtrat par refroidissement.

Rendement : 76 %.



- solide blanc
- P.M. 236,23 pour C₁₀H₁₂N₄O₃
- point de fusion : 161°C
- recristallisation : méthanol, éthanol

III

Essais positifs

Hydrolyse de triphénylphosphazines

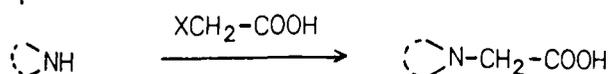
Nous avons déjà eu l'occasion de préciser que ce procédé était le seul, parmi les cinq que nous avons expérimentés, qui nous ait permis de préparer, sans trop de difficultés, les deux aldéhydes α cétoniques de structure théophyllinique puis quelques autres dérivés appartenant à des séries hétérocycliques différentes.

Nous avons cependant également signalé que ces "glyoxals" n'avaient pas été isolés à l'état pur, sous forme cristallisée, mais maintenus, au stade final de leur préparation, en solution aqueuse ou hydroalcoolique légèrement acidifiée. Une exception a pourtant été constatée. Elle concerne les deux dérivés de la benzoxazolinone qui précipitent (sous forme d'hydrate vraisemblablement), à l'issue de la réaction d'hydrolyse de leur triphénylphosphazine. Cette réserve relative à la structure de ces composés provient d'une insuffisante approximation des résultats analytiques les concernant.

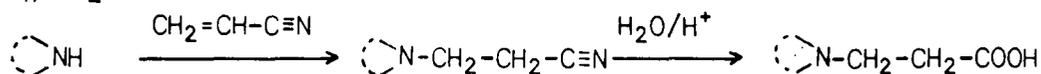
Le schéma réactionnel appliqué à la préparation et à l'hydrolyse des triphénylphosphazines est le suivant :

1 - Préparation des acides de structure $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$

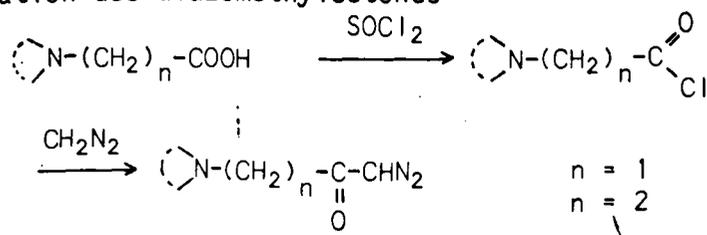
a) $n = 1$



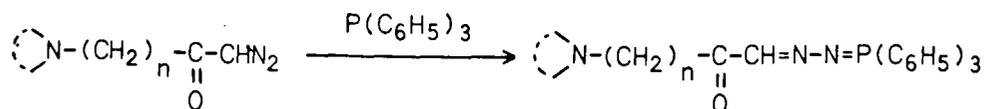
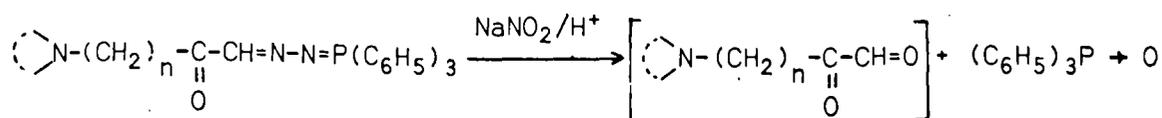
b) $n = 2$



2 - Préparation des diazométhylcétones



3 - Préparation des triphénylphosphazines

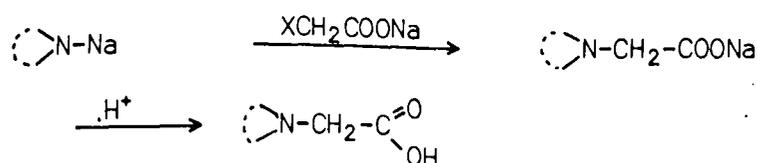
4 - Préparation des aldéhydes α cétoniques

1. Préparation des acides

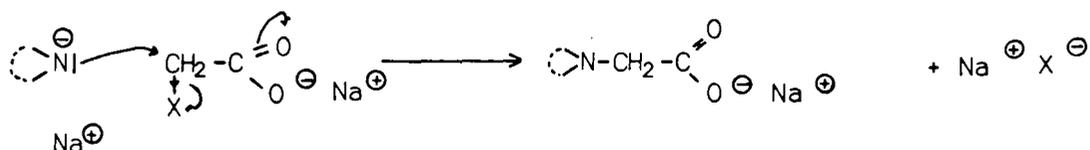
Les acides de structure $\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ ont été préparés par réaction entre les ensembles hétérocycliques concernés, et des réactifs électrophiles tels que les acides halogéno-acétiques et l'acrylonitrile, suivie, dans ce dernier cas, d'une réaction d'hydrolyse. Certains d'entre eux étaient décrits. Nous avons fait (ou refait) trois acides N-acétiques et cinq acides N-propioniques.

A) Préparation des acides N-acétiques

Nous les avons préparés selon des procédés décrits par J. BAISSE 56 et A. et Ch. LESPAGNOL 57. Ces procédés concernent les acides-théophylline acétique et benzoxazolinone acétique respectivement : réaction, en milieu aqueux ou hydroalcoolique, entre les dérivés sodés des ensembles hétérocycliques et le sel de sodium des acides chloro ou bromo acétiques.



Ces réactions se déroulent selon un mécanisme SN_2 :



Nous avons préparé les acides théophylline-7:2-acétique 23, méthyl-8 théophylline-7:2-acétique 41 et benzoxazolinone-3:2-acétique 42.

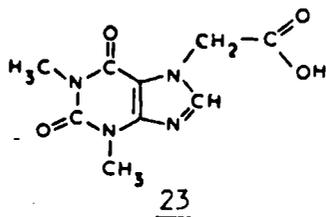
MODES OPERATOIRES

► ACIDE THEOPHYLLINE-7:2-ACETIQUE 56

114 g (environ 1,2 mole) d'acide monochloracétique en solution aqueuse sont ajoutés à 180 g (1 mole) de théophylline et 88 g (2,2 moles) d'hydroxyde de sodium, dissous à chaud dans 1 200 cm³ d'eau.

Le mélange est chauffé à reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, il est acidifié jusqu'à pH 4 par addition d'acide chlorhydrique dilué. La théophylline qui n'a pas été transformée précipite. Elle est séparée par filtration. Le filtrat est alors rendu franchement acide par addition d'acide chlorhydrique concentré. L'acide théophylline-7:2-acétique précipite. Il est recueilli par filtration, lavé abondamment à l'eau froide, essoré et séché à l'étuve.

Rendement : 80 à 85 %



- solide blanc
- P.M. = 238,20 pour $C_9H_{10}N_4O_4$
- point de fusion : 265°C
- recristallisation : eau

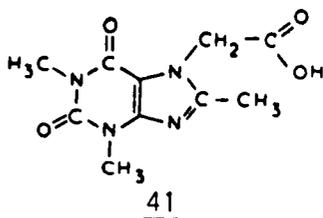
► ACIDE METHYL-8 THEOPHYLLINE-7:2-ACETIQUE

7,5 g (environ 0,08 mole) d'acide monochloracétique en solution aqueuse sont ajoutés à 9,7 g (0,05 mole) de méthyl-8 théophylline et 5,2 g (0,13 mole) d'hydroxyde de sodium, dissous à chaud dans 200 cm³ d'eau.

Le mélange est chauffé à reflux pendant 8 heures puis, après refroidissement, acidifié jusqu'à pH 1 par addition d'acide chlorhydrique.

L'acide méthyl-8 théophylline acétique précipite. Il est recueilli par filtration. L'évaporation partielle du filtrat provoque la précipitation d'une seconde fraction d'acide. La méthyl-8 théophylline qui n'a pas réagi reste en solution.

Rendement : 62 à 65 %.



- solide blanc jaunâtre
- P.M. 252,23 pour C₁₀H₁₂N₄O₄
- point de fusion : > 280°C
- recristallisation : eau

Analyse élémentaire

	C	H	N	O
Calc. %	47,61	4,79	22,21	25,37
Tr. %	47,48	4,79	22,26	25,65

► ACIDE BENZOXAZOLINONE-3:2-ACETIQUE ⁵⁷

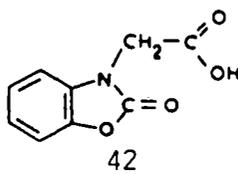
114 g (environ 1,2 mole) d'acide monochloracétique en solution aqueuse et 300 cm³ d'éthanol sont ajoutés à 135 g (1 mole) de benzoxazolinone et 88 g (2,2 moles) d'hydroxyde de sodium, préalablement dissous à chaud dans 300 cm³ d'eau.

Le mélange limpide est chauffé à reflux pendant environ 5 heures. Le sel de l'acide benzoxazolinone acétique précipite par refroidis-

sement . Il est séparé par filtration et redissous dans 300 cm³ d'acide chlorhydrique à 30 %.

L'acide benzoxazolinone-3:2-acétique est extrait de sa solution aqueuse par l'éther éthylique puis isolé par évaporation du solvant.

Rendement : 71 %.



- solide blanc
- P.M. 193,16 pour C₉H₇NO₄
- point de fusion : 180°C
- recristallisation : eau

Spectrographie dans l'infra-rouge : composés 23, 41 et 42

ν (O-H) entre 3000 et 2500 cm⁻¹ (massif de 4 à 5 bandes) pour 23 et 41.
Bande localisée vers 3100 cm⁻¹ pour 42.

ν (C=O acide) vers 1730 cm⁻¹ pour 23 et 42
peu net vers 1710 cm⁻¹ pour 41

Spectrographie dans l'ultra-violet

Voir préparation des acides N-propioniques

B) Préparation des acides N-propioniques

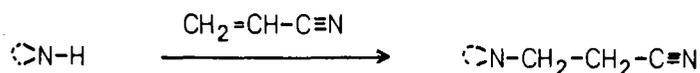
Ils ont été obtenus exclusivement par hydrolyse des nitriles propioniques, eux-mêmes préparés par réaction de cyanoéthylation des ensembles hétérocycliques. Nous avons utilisé les techniques que R.ZELNIK et M. PESSON ⁵⁸ et D. LESIEUR ²⁸ ont décrites à l'occasion de la préparation des acides théophylline et benzoxazolinone propioniques respectivement.

L'accès direct à ces composés par action des acides acrylique ou halogépropioniques n'a pas été envisagé.

1) Préparation des nitriles N-propioniques

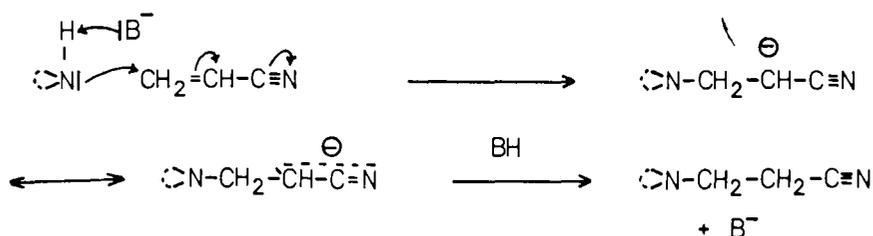
a) Point de vue théorique

Le schéma réactionnel de la réaction de cyanoéthylation des ensembles hétérocycliques est le suivant :



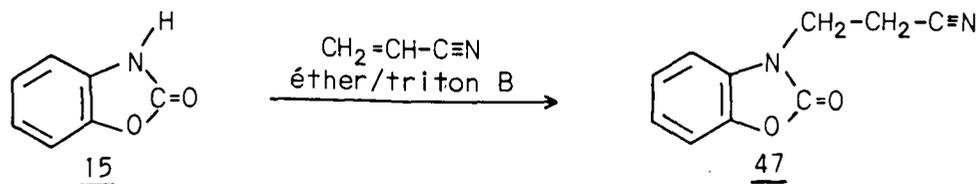
Il s'agit là d'une réaction d'addition d'un réactif nucléophile sur un composé insaturé activé par un groupement attracteur d'électrons. La réaction est faite en milieu anhydre. Elle est généralement catalysée par l'hydroxyde de triméthylbenzylammonium ou "triton B".

Le mécanisme de cette addition se ramène à celui de la réaction de Michaël : addition d'un carbanion sur un dérivé α,β -insaturé.



b) Point de vue expérimental

La benzoxazolinone 15 est soluble dans l'éther alors que son nitrile propionique ne l'est pas. La réaction de cyanoéthylation de ce composé a donc été faite en tenant compte de cette propriété ²⁸. Le nitrile benzoxazolinone-3:3-propionique 47 précipite peu à peu dans le milieu réactionnel initialement limpide, et constitué de benzoxazolinone, d'acrylonitrile, de triton B et d'éther. Cette méthode présente l'avantage de conduire à un produit de réaction extrêmement pur.



Les autres ensembles hétérocycliques utilisés : théophylline 4, méthyl-8 théophylline 5, thio-6 théophylline 11 et aza-8 théophylline 12 sont insolubles même à chaud dans bon nombre de solvants organiques et dans l'éther éthylique en particulier. Plutôt que de les dissoudre dans la pyridine, selon un travail qui avait déjà été fait au laboratoire à propos de la préparation du nitrile théophylline propionique, nous avons préféré nous inspirer du procédé utilisé par ZELNIK et PESSON ⁵⁸ concernant le même dérivé, procédé qui avait d'ailleurs également été appliqué à la cyanoéthylation de la phénothiazine ⁵⁹. Il consiste à utiliser comme solvant l'acrylonitrile lui-même dans lequel les matières premières sont insolubles, à l'inverse généralement des nitriles correspondants.

Cette réaction évolue donc en milieu hétérogène et son terme coïncide avec la disparition de tout solide dans le milieu bouillant.

Elle est aussi catalysée par le triton B. Ce réactif réagit très violemment avec l'acrylonitrile pur dont il peut provoquer la polymérisation. Il doit donc être introduit dans le mélange réactionnel avec beaucoup de précaution et en très faible quantité.

Nous avons préparé de cette façon, les nitriles théophylline-7:3-propionique 43, méthyl-8 théophylline-7:3-propionique 44, aza-8 théophylline-7:3-propionique 45 et thio-6 théophylline-7:3-propionique 46.

MODES OPERATOIRES

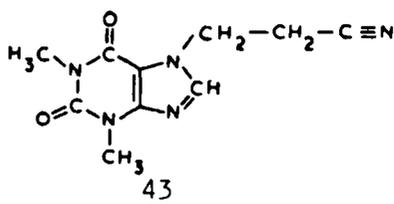
- Mode opératoire général -

Un mélange formé de l'ensemble hétérocyclique en suspension dans la quantité suffisante de nitrile acrylique et de 8 à 10 gouttes de triton B (hydroxyde de triméthylbenzylammonium) est chauffé à reflux jusqu'à dissolution.

Le solvant est alors évaporé sous pression réduite. Le résidu, constitué du nitrile attendu, est lavé avec un peu d'éther éthylique et séché.

► NITRILE THEOPHYLLINE-7:3-PROPIONIQUE ⁵⁸

- théophylline : 90 g (0,5 mole)
- nitrile acrylique : 300 cm³
- chauffage pendant 4 heures
- rendement : 82 à 85 %

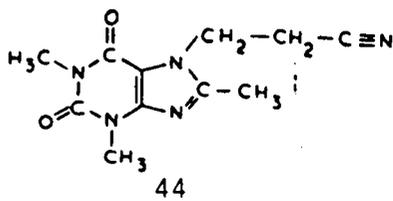


- solide blanc
- P.M. 233,23 pour C₁₀H₁₁N₅O₂
- point de fusion : 154°C
- recristallisation : isopropanol, toluène

► NITRILE METHYL-8 THEOPHYLLINE-7:3-PROPIONIQUE

- méthyl-8 théophylline : 19,4 g (0,1 mole)
- nitrile acrylique : 300 cm³

- chauffage pendant 6 heures
- rendement : quantitatif



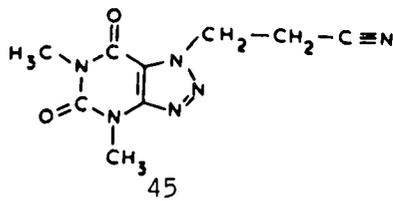
- solide jaunâtre
- P.M. 247,25 pour $C_{11}H_{13}N_5O_2$
- point de fusion : 198°C (dec)
- recristallisation : eau, éthanol à 95°

Analyse élémentaire

	C	H	N	O
Calc. %	53,43	5,30	28,32	12,94
Tr. %	53,15	5,40	28,15	13,20

► NITRILE AZA-8 THEOPHYLLINE-7:3-PROPIONIQUE

- aza-8 théophylline : 18,1 g (0,1 mole)
- nitrile acrylique : 180 cm³
- chauffage pendant 6 heures
- rendement : quantitatif



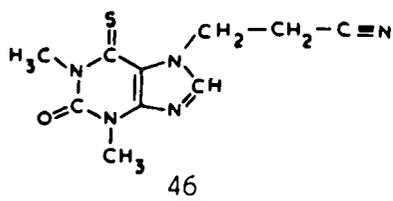
- solide jaune
- P.M. 234,23 pour $C_9H_{10}N_6O_2$
- point de fusion : 146°C
- recristallisation : eau, mélange isopropanol/éthanol

Analyse élémentaire

	C	H	N	O
Calc. %	46,15	4,30	35,88	13,66
Tr. %	46,18	4,50	35,93	13,68

► NITRILE THIO-6 THEOPHYLLINE-7:3-PROPIONIQUE

- thio-6 théophylline : 19,6 g (0,1 mole)
- nitrile acrylique : 400 cm³
- chauffage pendant 4 heures
- rendement : quantitatif



- solide jaune
- P.M. 249,30 pour $C_{10}H_{11}N_5OS$
- point de fusion : 192°C
- recristallisation : mélange isopropanol/éthanol

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	48,18	4,48	28,09
Tr. %	47,44	4,47	28,03

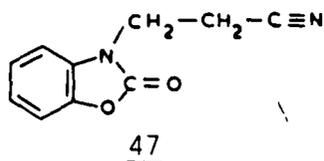
- Mode opératoire particulier -

NITRILE BENZOXAZOLINONE-3:3-PROPIONIQUE ²⁸

80 cm³ (environ 1,2 mole) de nitrile acrylique sont ajoutés goutte à goutte à une solution bouillante de 67,5 g (0,5 mole) de benzoxazolinone et 8 cm³ de triton B dans 800 cm³ d'éther. Le mélange est maintenu sous agitation et chauffé à reflux pendant 36 heures.

Le nitrile benzoxazolinone-3:3-propionique précipite peu à peu dans le milieu réactionnel. Il est recueilli par filtration, lavé avec un peu d'éther éthylique et séché.

Rendement : 97 %.



- solide blanc
- P.M. 188,19 pour C₁₀H₈N₂O₂
- point de fusion : 120°C
- recristallisation : éthanol à 95°



Spectrographie dans l'infra-rouge : composés 43 à 47

$\nu(C\equiv N)$: vers 2300-2290 cm⁻¹

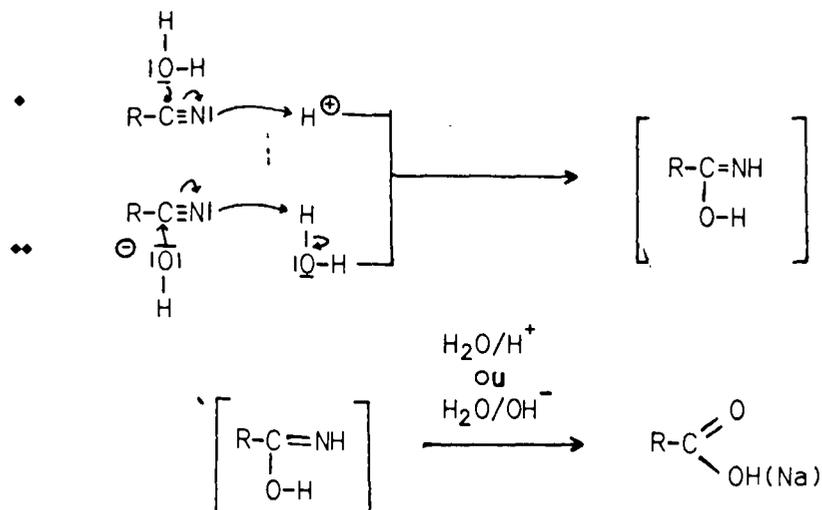
2) Préparation des acides N-propioniques

a) Point de vue théorique

Les acides N-propioniques ont été préparés par hydrolyse des nitriles correspondants.



Nous savons que cette réaction d'hydrolyse peut se dérouler aussi bien en milieu acide ♦ qu'en milieu basique ♦♦. Nous en connaissons les différents mécanismes :

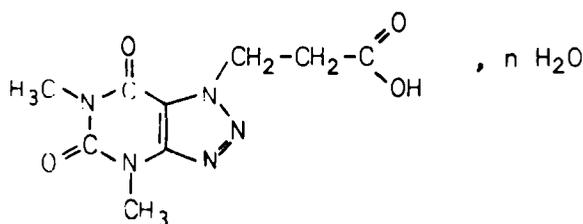


b) Point de vue expérimental

Notre expérimentation a été faite selon des procédés déjà décrits à propos de la préparation des acides théophylline et benzoxazolinone propioniques ^{58,28}. Elle correspond à la préparation des acides propioniques 48 à 52.

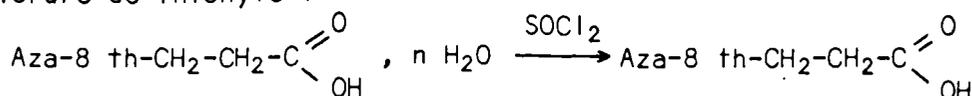
Remarque à propos de l'acide aza-8 théophylline-7:3-propionique 51.

L'acide aza-8 théophylline-7:3-propionique 51 est parfois obtenu sous une forme hydratée:



Cette hydratation a été observée qualitativement par spectrographie dans l'infra-rouge. L'acide anhydre a été isolé :

- soit en séchant le composé hydraté d'abord sous pression réduite en présence d'anhydride phosphorique, puis à l'étuve à 105°C ;
- soit en détruisant l'eau d'hydratation par action, à froid, du chlorure de thionyle :



Dans ce dernier cas, nous avons tiré partie d'une observation que nous avons faite à l'occasion de la préparation du chlorure d'acide correspondant, à savoir que l'addition de chlorure de thionyle à l'acide, en suspension dans le benzène, provoquait une vive effervescence dans le mélange. Celle-ci s'accompagnait du dépôt d'un composé insoluble, présentant les mêmes caractéristiques physico-chimiques que les produits résultant des opérations de séchage sous pression réduite et à l'étuve.

Nous procédons de la façon suivante : quelques gouttes de chlorure de thionyle sont ajoutées peu à peu à une suspension benzénique de l'acide hydraté maintenue à température ambiante et sous agitation. Après cessation de l'effervescence, le précipité est recueilli sur filtre, essoré et séché.

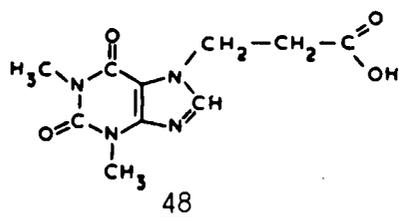
MODES OPERATOIRES

Un mélange formé par 0,1 mole de nitrile propionique et 100 cm³ d'acide chlorhydrique concentré est chauffé à reflux pendant 3 heures.

► ACIDE THEOPHYLLINE-7:3-PROPIONIQUE ⁵⁸

L'acide 48 est isolé par évaporation, sous pression réduite, de la totalité du solvant.

Rendement : 75 à 80 %.

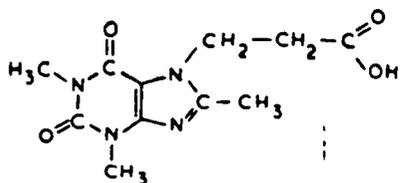


- solide blanc
- P.M. 252,23 pour C₁₀H₁₂N₄O₄
- point de fusion : 204-205°C
- recristallisation : eau

► ACIDE METHYL-8 THEOPHYLLINE-7:3-PROPIONIQUE

10 cm³ d'eau sont ajoutés au résidu solide laissé par l'évaporation du solvant. L'acidité de la solution qui en résulte est ajustée vers pH = 1, ce qui provoque la précipitation de l'acide méthyl-8 théophylline-7:3-propionique 49.

Rendement : 76 %.



49

Analyse élémentaire

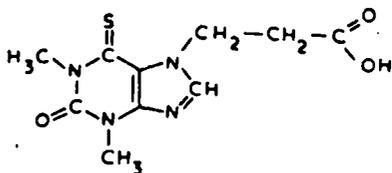
	C	H	N	O
Calc. %	49,61	5,30	21,04	24,03
Tr. %	49,41	5,36	20,92	23,87

- solide blanc
- P.M. 266,26 pour $C_{11}H_{14}N_4O_4$
- point de fusion : 216-217°C
- recristallisation : eau, propanol-1

► ACIDE THIO-6 THEOPHYLLINE-7:3-PROPIONIQUE

L'évaporation partielle du solvant, provoque la précipitation de l'acide thio-6 théophylline-7:3-propionique 50.

Rendement : 91 à 93 %.



50

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	44,77	4,51	20,88
Tr. %	44,77	4,59	21,02

- solide jaune
- P.M. 268,30 pour $C_{10}H_{12}N_4O_3S$
- point de fusion : 240°C
- recristallisation : mélange eau/éthanol

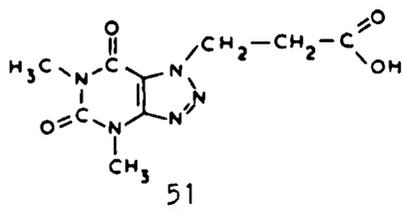
► ACIDE AZA-8 THEOPHYLLINE-7:3-PROPIONIQUE

L'évaporation du solvant jusqu'à siccité provoque la formation d'un résidu huileux qui se solidifie peu à peu. Il est constitué de sels minéraux et de l'acide aza-8 théophylline-7:3-propionique anhydre qui s'hydrate par recristallisation dans l'eau.

Une première fraction de l'acide attendu précipite parfois dans le mélange avant que l'évaporation ne soit terminée. Cet acide se trouve dans ces conditions sous sa forme hydratée.

Le passage de l'acide hydraté à l'acide anhydre se fait suivant l'un des deux procédés que nous avons indiqués ci-dessus (voir point de vue expérimental p. 100 et 101).

Rendement : 81 à 85 %.



- solide blanc
- P.M. 253,22 pour $C_9H_{11}N_5O_4$
- point de fusion : 126°C
- recristallisation : eau

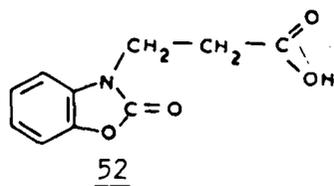
Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	42,69	4,38	27,66
Tr. %	42,71	4,38	27,63

► ACIDE BENZOAZOLINONE-3:3-PROPIONIQUE 28

Une fraction d'acide benzoxazolinone propionique 52 cristallise par refroidissement. Il est séparé par filtration. L'évaporation partielle du filtrat provoque la précipitation d'une seconde fraction de l'acide.

Rendement : 87 %.



- solide blanc
- P.M. 207,19 pour $C_{10}H_9NO_4$
- point de fusion : 125°C
- recristallisation : eau

Spectrographie dans l'infra-rouge : composés 48 à 52

ν (O-H) - massif constitué de plusieurs bandes entre 3200 et 2600 cm^{-1} pour 48, 49 et 50

- bande localisée vers 3200-3100 cm^{-1} pour 51 et 52

ν (C=O acide)

- vers 1735 cm^{-1} pour 51, 1720 cm^{-1} pour 49 et 50

- peu net pour 48 et 52

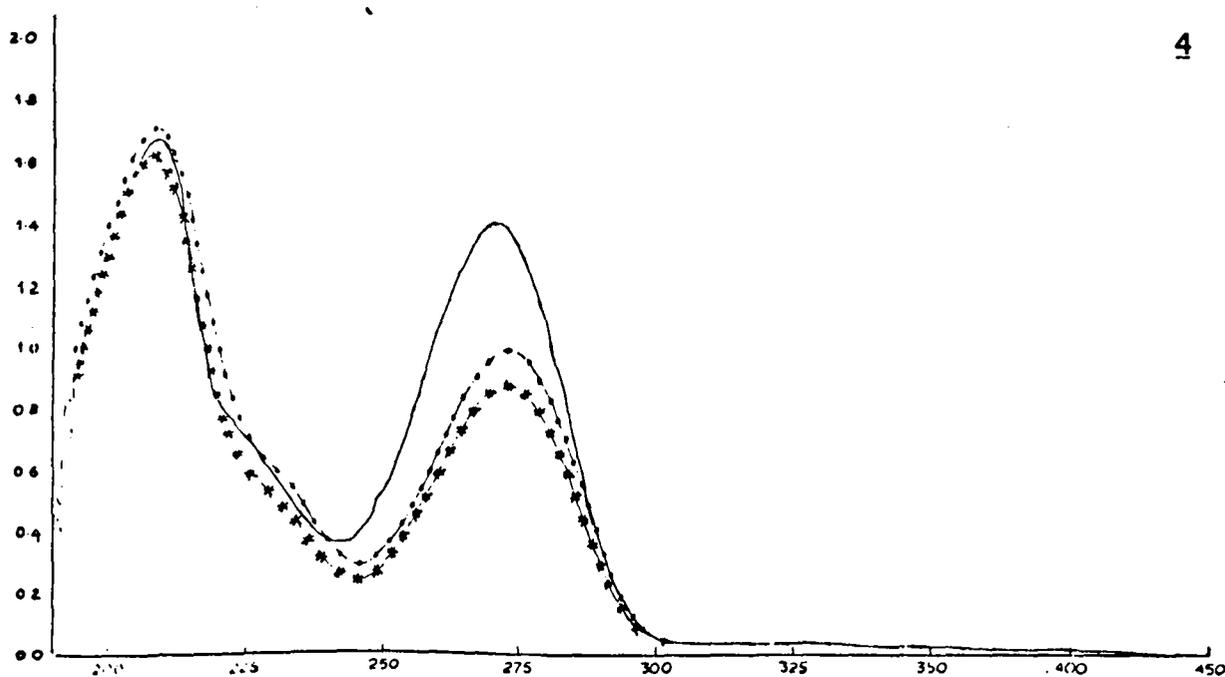
Spectrographie dans l'ultra-violet

Nous avons fait figurer ci-après les spectres dans l'ultra-violet :

- de la théophylline et des acides théophylline acétique et propionique (spectre 1.3.1.)
- de la méthyl-8 théophylline et des acides méthyl-8 théophylline acétique et propionique (spectre 1.3.2.)

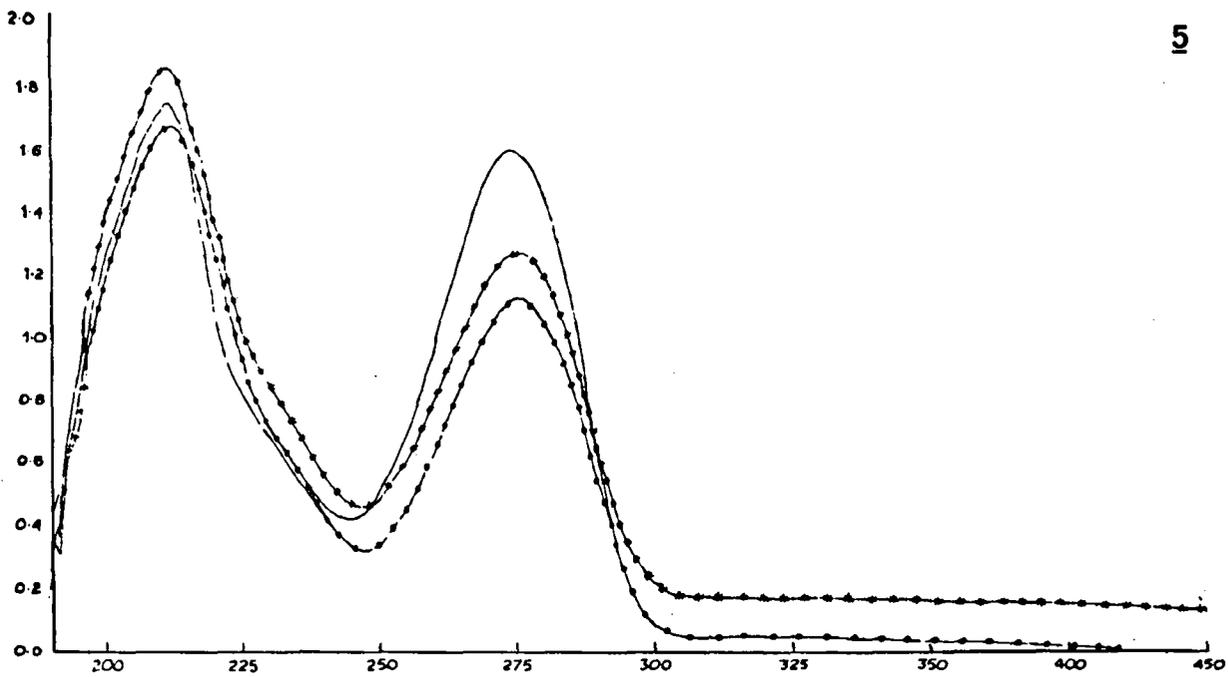
- de l'aza-8 théophylline et de l'acide aza-8 théophylline propionique (spectre 1.3.3.)
- de la thio-6 théophylline et de l'acide thio-6 théophylline propionique (spectre 1.3.4.)

Nous remarquons que le passage de la théophylline et de ses homologues, aux acides N-acétique et N-propionique correspondants, n'a pas modifié le profil de leur spectre dans l'ultra-violet. Ces acides seraient par conséquent, des dérivés 7-substitués des ensembles hétérocycliques concernés.



Spectre 1.3.1.

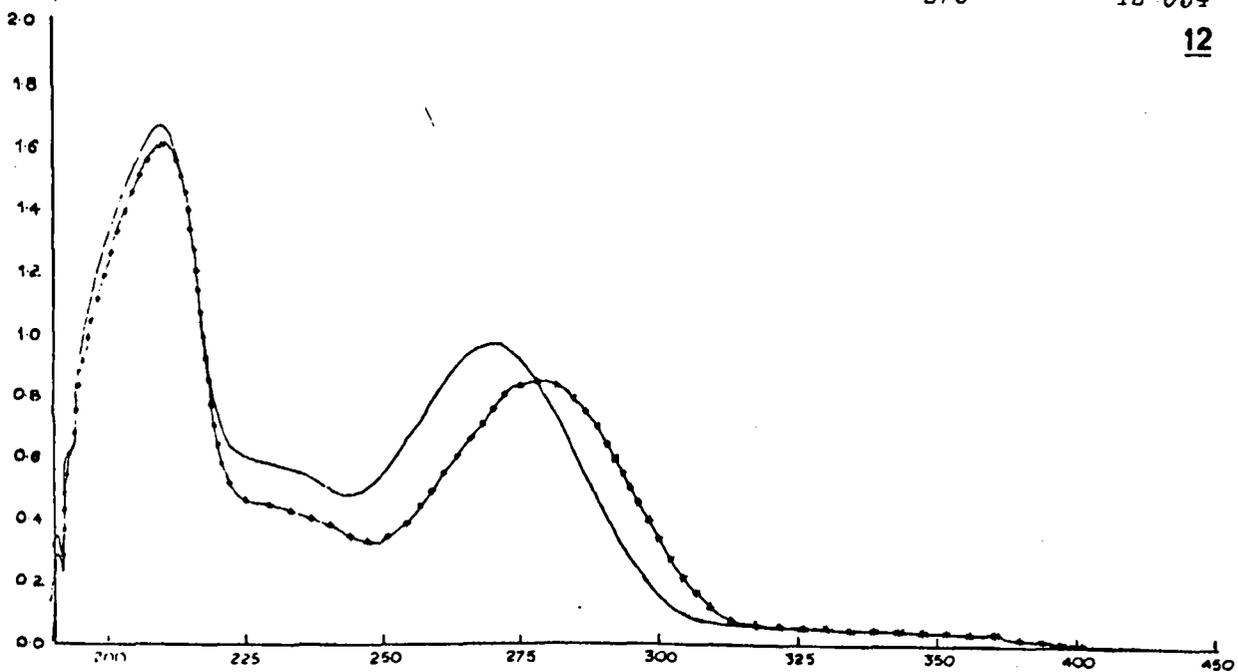
	λ max.	ϵ
— Théophylline (c=25 ppm)	211	12 107
	271	10 090
..... Acide théophylline acétique (c=25 ppm)	210	16 197
	273	9 337
••• Acide théophylline propionique (C=25 ppm)	209	16 344
	273	8 878



Spectre 1.3.2.

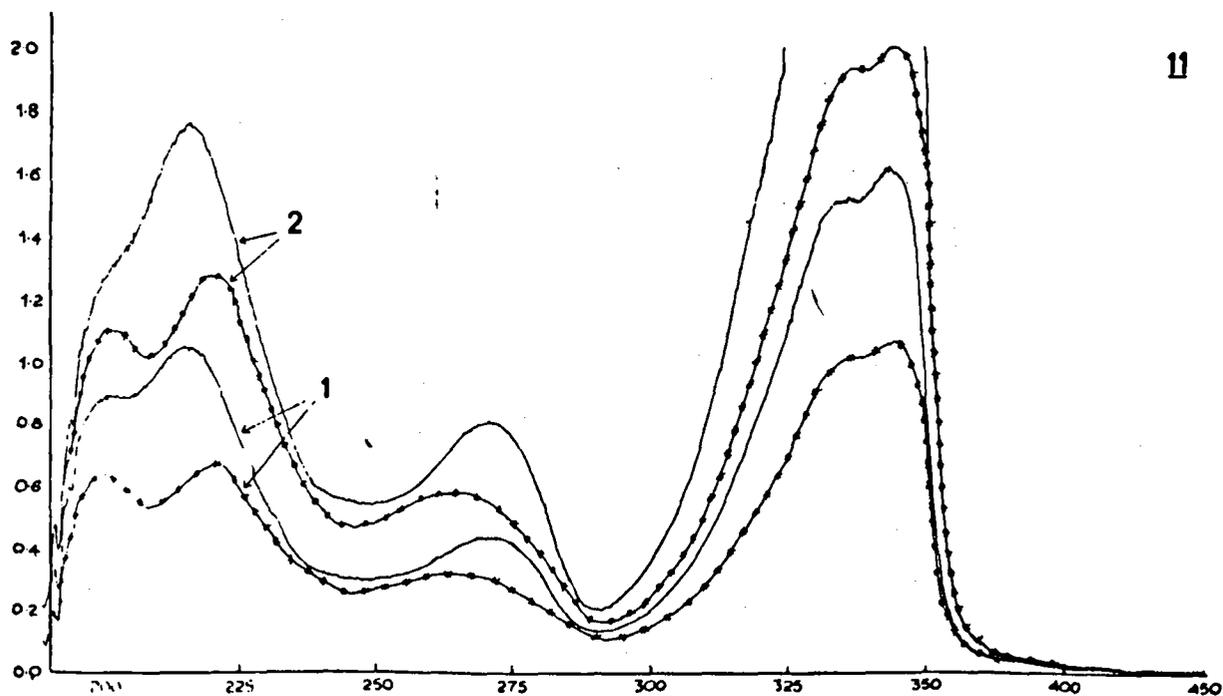
	λ_{max}	ϵ
— Méthyl-8 théophylline (c=25 ppm)	211	13 670
	274	12 505
... Ac.méthyl-8 théophylline acétique (c=25 ppm)	212	16 950
	275	11 400
*** Ac.méthyl-8 théophylline propionique (c=25 ppm)	211	18 318
	275	12 034

12



Spectre 1.3.3.

	$\lambda_{max.}$	ϵ
— Aza-8 théophylline (c=25 ppm)	210	12 028
	271	7 101
*** Ac. aza-8 théophylline propionique (c=25 ppm)	212	16 408
	279	8 710



11

Spectre 1.3.4.

	λ max.	ϵ
— 1 Thio-6 théophylline (c=12,5 ppm)	202	14 128
— 2 Thio-6 théophylline (c=25 ppm)	215	16 640
	272	6 907
	335	23 547
	344	25 117
*** 1 Ac.thio-6 théophylline propionique (c=12,5 ppm)	200	13 736
*** 2 Ac.thio-6 théophylline propionique (c=25 ppm)	220	14 595
	265	6 868
	337	21 464
	345	22 751

• A cause de leur très grande réactivité, vis-à-vis notamment de l'humidité de l'air, nous avons été contraint de préparer ces chlorures d'acides extemporanément et de les faire réagir sur le diazométhane, à l'état brut, sans purification préalable. Nous les avons séparés de leur milieu réactionnel, soit par filtration après cristallisation par refroidissement ou précipitation par addition d'un solvant convenable (éther éthylique très souvent), soit par évaporation du solvant sous pression réduite.

• La préparation des chlorures d'acides selon ce procédé se fait très généralement en milieu strictement anhydre. A l'issue des premiers essais et en raison du fait que la réaction se déroule en présence d'un gros excès de chlorure de thionyle, nous avons observé que l'utilisation de solvants anhydres n'était pas indispensable. Les traces d'eau susceptibles d'être apportées par le benzène commercial sont en effet détruites dès l'introduction du réactif dans le milieu.

Pour les raisons que nous avons indiquées plus haut (produits de réactions hygroscopiques), la description des chlorures d'acides que nous avons préparés est restée relativement sommaire.

• Les acides concernés par ces préparations sont, pour la plupart, très peu solubles à chaud dans les solvants utilisés. Ce n'est pas le cas, par contre, des chlorures, qui ont donc été préparés systématiquement en milieu hétérogène. Nous avons considéré généralement que la dissolution complète de l'acide coïncidait pratiquement avec le terme de la réaction. Les modes opératoires décrits ci-dessous concernent la préparation des chlorures d'acides 24 et 53 à 59.

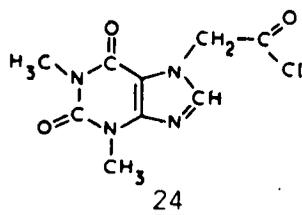
MODES OPERATOIRES

Un mélange formé de l'acide, en suspension dans un solvant convenable (mélange benzène-toluène ou chloroforme), et de chlorure de thionyle, est chauffé à reflux jusqu'à formation d'une solution limpide. Lorsque la dissolution de l'acide est rapide, le chauffage est maintenu pendant un temps minimum de 1 heure. Les chlorures d'acides sont dans tous les cas transformés immédiatement en diazométhylcétone sans purification.

► CHLORURE DE THEOPHYLLINE-7:2-ACÉTYLE 61

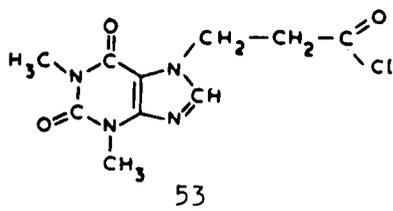
- acide théophylline-7:2-acétique : 23,8 g (0,1 mole)
- chlorure de thionyle : 25 cm³

- solvant : mélange constitué de benzène (100 cm³) et de toluène (60 cm³)
- chauffage à reflux pendant 4 à 5 heures , puis filtration à chaud sur laine de verre. Le filtrat est recueilli dans un mélange de benzène (150 cm³) et d'éther éthylique (150 cm³)
- le chlorure d'acide précipite par refroidissement. Il est séparé par filtration.



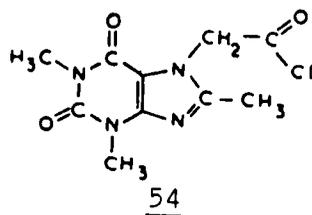
► CHLORURE DE THEOPHYLLINE-7:3-PROPIONYLE

- acide théophylline-7:3-propionique : 25,2 g (0,1 mole)
- chlorure de thionyle : 25 cm³
- solvant, durée de chauffage et mode de séparation : se reporter à la préparation du chlorure de théophylline-7:2-acétyle.



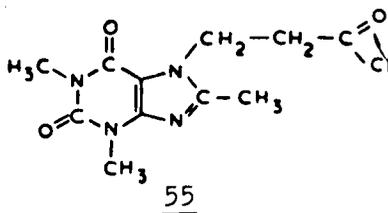
► CHLORURE DE METHYL-8 THEOPHYLLINE-7:2-ACETYLE

- acide méthyl-8 théophylline-7:2-acétique : 25,2 g (0,1 mole)
- chlorure de thionyle : 25 cm³
- solvant : mélange constitué de benzène (100 cm³) et de toluène (60 cm³)
- chauffage à reflux pendant 3 heures
- séparation du chlorure d'acide par évaporation du solvant jusqu'à siccité.



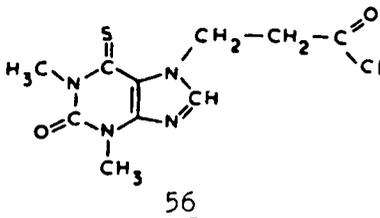
► CHLORURE DE METHYL-8 THEOPHYLLINE-7:3-PROPIONYLE

- acide méthyl-8 théophylline-7:3-propionique : 26,6 g (0,1 mole)
- chlorure de thionyle : 25 cm³
- solvant, durée de chauffage et mode de séparation : se reporter à la préparation du chlorure de méthyl-8 théophylline-7:2-acétyle.



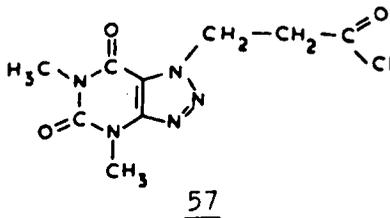
► CHLORURE DE THIO-6 THEOPHYLLINE-7:3-PROPIONYLE

- acide thio-6 théophylline-7:3-propionique : 13,4 g (0,05 mole)
- chlorure de thionyle : 15 cm³
- solvant : chloroforme (200 cm³)
- chauffage à reflux pendant 1 heure
- séparation du chlorure d'acide : évaporation du solvant.



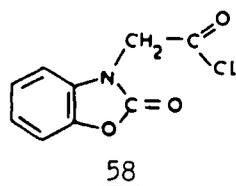
► CHLORURE D'AZA-8 THEOPHYLLINE-7:3-PROPIONYLE

- acide aza-8 théophylline-7:3-propionique anhydre : 25,3 g (0,1 mole)
- chlorure de thionyle : 25 cm³
(si l'acide initial est hydraté, il convient de doubler cette quantité de chlorure de thionyle)
- solvant, durée de chauffage et mode de séparation : se reporter à la préparation du chlorure de méthyl-8 théophylline-7:2-acétyle.



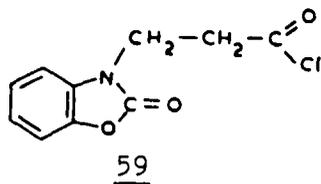
► CHLORURE DE BENZOAZOLINONE-3:2-ACÉTYLE

- acide benzoxazolinone-3:2-acétique: 9,6 g (0,05 mole) *
- chlorure de thionyle : 15 cm³
- solvant, durée de chauffage et mode de séparation : se reporter à la préparation du chlorure de méthyl-8 théophylline-7:2-acétyle.



► CHLORURE DE BENZOAZOLINONE-3:3-PROPIONYLE

- acide benzoxazolinone-3:3-propionique : 10,3 g (0,05 mole)
- chlorure de thionyle : 15 cm³
- solvant, durée de chauffage et mode de séparation : se reporter à la préparation du chlorure de méthyl-8 théophylline-7:2-acétyle.



Spectrographie dans l'infra-rouge : composés 24 et 53 à 59.

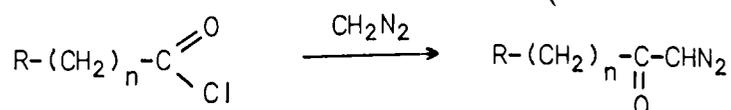
ν (C=O chlorure d'acide) : entre 1800 et 1780 cm⁻¹ (1 bande)

* Nous avons également préparé ce chlorure d'acide par action dans les mêmes conditions expérimentales du chlorure de thionyle sur le benzoxazolinone acétate de sodium.

B) Préparation des diazométhylcétones

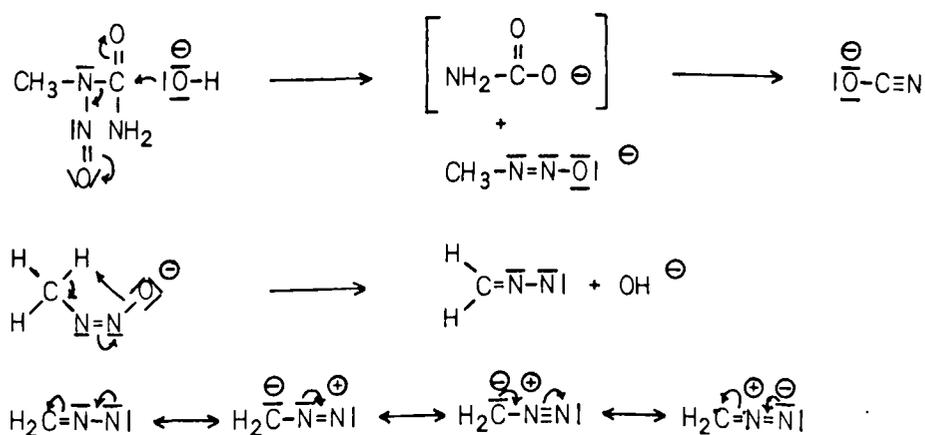
a) Point de vue théorique

Les diazométhylcétones ont été préparées, comme nous l'avons précisé, par action du diazométhane sur les chlorures d'acides correspondants :



• Préparation du diazométhane

Parmi les différentes méthodes de préparation connues du diazométhane, nous avons appliqué la très classique réaction de dégradation en milieu alcalin de la nitrosométhylurée⁶³, elle-même préparée par nitrosation à froid de la méthylurée⁶⁴. Le mécanisme de cette dégradation serait le suivant (O/12) :



MODES OPERATOIRES

► NITROSOMETHYLUREE

Un mélange constitué de chlorhydrate de méthylamine (1 mole), d'urée (3 moles) et de 300 cm³ d'eau est chauffé à reflux pendant 2 heures, refroidi puis additionné de 69 g (1 mole) de nitrite de sodium.

La solution limpide ainsi obtenue est ajoutée goutte à goutte à un mélange formé de 60 g (environ 0,6 mole) d'acide sulfurique concentré et de 150 g de glace, maintenu sous agitation et refroidi vers -10°C .

La nitrosométhylurée se présente sous la forme d'une écume consistante et très légère. Elle est séparée par filtration, lavée à l'eau très froide et essorée. Elle est conservée au réfrigérateur.

Rendement : 70 à 75 %.

► DIAZOMETHANE

30,9 g (0,3 mole) de nitrosométhylurée sont ajoutés peu à peu à un mélange constitué par 200 cm^3 d'une solution aqueuse à 50 % d'hydroxyde de potassium et 150 cm^3 d'éther éthylique, maintenu sous agitation et refroidi vers -10°C .

La nitrosométhylurée se décompose instantanément. Le diazométhane se dissout dans l'éther qui se colore très rapidement en jaune.

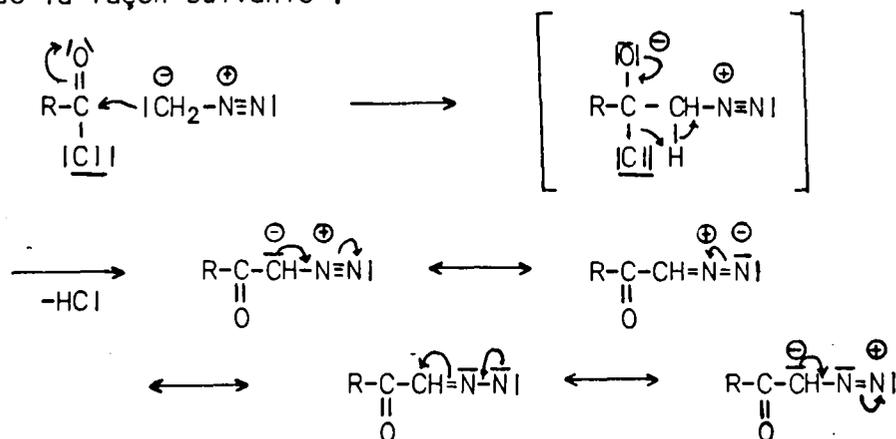
Lorsque toute la nitrosométhylurée a disparu du mélange, la phase étherée contenant le diazométhane est séparée par décantation et recueillie sur 50 g d'hydroxyde de potassium refroidi vers -10°C .

Le diazométhane resté dans la phase aqueuse est extrait rapidement par 50 cm^3 d'éther éthylique refroidi et ajouté aussitôt à la première fraction.

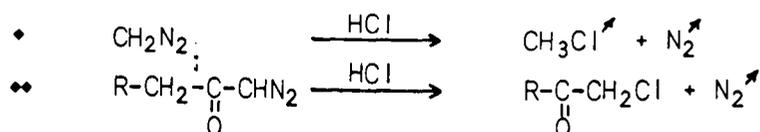
La solution étherée de diazométhane est laissée sur potasse et à -10°C jusqu'au moment de son utilisation.

• Préparation des diazométhylcétones

La réaction entre le diazométhane et les chlorures d'acides se déroule à froid et en milieu anhydre. Son mécanisme est décrit (O/3 p. 241) de la façon suivante :



L'acide chlorhydrique libéré au cours de cette transformation peut être fixé indifféremment par le diazométhane • et la diazométhylcétone ♦♦ :



Il convient donc de s'attendre à obtenir, à l'issue d'une telle réaction, un mélange renfermant, à côté de la diazométhylcétone elle-même, une certaine quantité du dérivé chloré correspondant. La probabilité d'une fixation préférentielle de l'acide chlorhydrique selon le processus • est bien sûr liée aux réactivités relatives, ainsi qu'à leur concentration, du diazométhane et de la diazométhylcétone en présence dans le milieu réactionnel. En réalité, le diazométhane est très fréquemment le plus réactif de ces deux composés et la différence qui est constatée entre les deux réactivités est d'autant plus marquée que la diazométhylcétone est plus insoluble dans le solvant utilisé. Dans le cas précisément de la préparation de dérivés diazotés peu solubles, il est généralement possible, sous réserve de conditions expérimentales convenables, propres à défavoriser l'évolution du processus ♦♦, d'orienter la réaction initiale vers la formation quasi exclusive du produit attendu, c'est-à-dire la diazométhylcétone. Le moyen le plus classique utilisé dans ce sens est d'introduire le chlorure d'acide, par très petites fractions, dans un gros excès de diazométhane. L'addition dans le milieu réactionnel de triéthylamine, susceptible de fixer l'acide chlorhydrique encore plus rapidement que le diazométhane lui-même, est parfois recommandée (0/7 -1- p.1198). L'intérêt de ceci est évident, surtout lorsque les produits de réaction sont liquides : processus • et ♦♦ totalement évités, d'où limitation de la consommation du diazométhane à la quantité strictement stoechiométrique.

Les diazométhylcétone que nous avons préparées, ainsi d'ailleurs que les chlorures d'acides correspondants, sont des solides insolubles dans le solvant utilisé qui est, sauf exception, l'éther éthylique. Les réactions concernées sont donc faites en milieu hétérogène, conditions expérimentales très favorables à la fixation de l'acide chlorhydrique libéré, selon le processus •. Pour cette raison, et aussi pour ne pas être gêné en fin de réaction par le chlorhydrate de triéthylamine, nous avons préféré appliquer la méthode originale de ARNDT-EISTERT en utilisant dans chaque cas des quantités de diazométhane égales à trois fois au moins les quantités stoechiométriques.

Ceci nous a permis d'obtenir des diazométhylcétone exemptes, dans la plupart des cas, d'impuretés du type cétone α chlorée, et isolables du milieu réactionnel par simple filtration. Elles ont été le plus généralement transformées en triphénylphosphazines directement sans purification.

b) Point de vue expérimental

Nous avons préparé et purifié les diazométhylcétones 25 et 60 à 66 correspondant à tous les chlorures d'acides cités précédemment.

Certains chlorures d'acides solides, très insolubles dans l'éther, ne réagissent pas facilement avec le diazométhane lorsque ce dernier se trouve lui-même en solution étherée. L'absence d'effervescence dans le milieu réactionnel, lorsque les réactants sont mélangés, est l'indice le plus sûr que la réaction attendue ne se déroule pas normalement.

Dans ces conditions, il convient de dissoudre ces chlorures d'acides dans un solvant convenable (acétone ou chloroforme anhydre par exemple) ou d'ajouter ce dernier à la solution étherée de diazométhane (voir mode opératoire particulier décrit ci-après).

MODES OPERATOIRES

Les chlorures d'acides fraîchement préparés sont ajoutés très lentement à une solution étherée contenant une quantité convenable de diazométhane *, maintenue sous agitation et refroidie à -10°C . La très vive effervescence qui se manifeste aussitôt dans le mélange est le signe du déroulement normal de la réaction.

Lorsque le dégagement gazeux a cessé, ce qui marque théoriquement le terme de la réaction **, agitation et réfrigération sont encore maintenues pendant environ 1 heure.

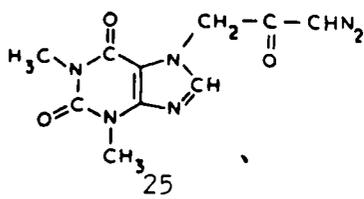
* Pour une quantité de chlorure d'acide correspondant à 0,1 mole d'acide, la quantité de diazométhane utilisée correspond elle-même à 30,9 g (0,3 mole) de nitrosométhylurée, ce qui donne un rapport diazométhane/chlorure d'acide voisin de 3. Ce diazométhane est généralement en solution dans 200 à 300 cm³ d'éther éthylique.

** Il importe de vérifier que la cessation du dégagement gazeux a bien été provoquée par un défaut de chlorure d'acide. Dans ces conditions, la phase liquide du mélange réactionnel finalement obtenu doit encore présenter la coloration jaune du diazométhane.

Dans le cas contraire, cette phase liquide est devenue incolore. Il convient alors de transformer l'excès de chlorure d'acide introduit dans le mélange par un apport complémentaire de diazométhane.

Les diazométhylcétone, insolubles dans l'éther éthylique, sont séparées par filtration, lavées avec un peu d'éther éthylique et essorées soigneusement *. Les rendements sont calculés par rapport aux acides.

► THEOPHYLLINE-7:3-DIAZO-1 PROPANONE-2

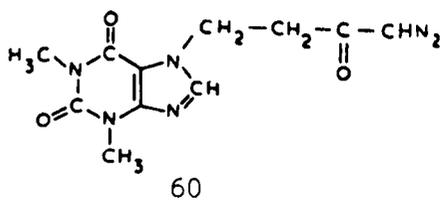


- Rendement : 88 à 92 %
- solide blanc
- P.M. 262,23 pour $C_{10}H_{10}N_6O_3$
- point de fusion : 160-161°C
- recristallisation : éthanol absolu

Analyse élémentaire

	C	H	N	O
Calc. %	45,80	3,84	32,04	18,30
Tr. %	45,75	3,81	32,12	18,59

► THEOPHYLLINE-7:4-DIAZO-1 BUTANONE-2



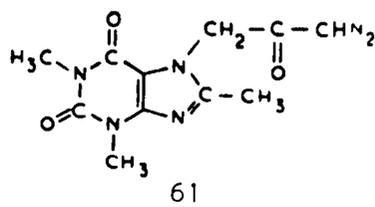
- rendement : 85 à 90 %
- solide jaunâtre
- P.M. 276,26 pour $C_{11}H_{12}N_6O_3$
- point de fusion : 106-107°C
- recristallisation : éthanol absolu, acétate d'éthyle

Analyse élémentaire

	C	H	N	O
Calc. %	47,82	4,38	30,41	17,37
Tr. %	47,72	4,43	30,54	17,46

* Toutes ces opérations doivent être faites si possible à l'abri de la lumière du soleil.

► METHYL-8 THEOPHYLLINE-7:3-DIAZO-1 PROPANONE-2

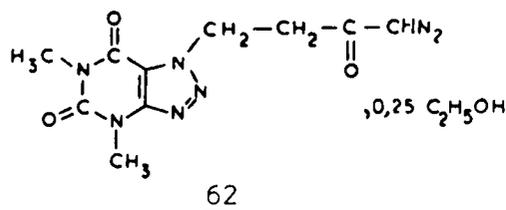


- rendement : 91 à 95 %
- solide blanc
- P.M. 276,26 pour $C_{11}H_{12}N_6O_3$
- point de fusion : $200^{\circ}C$
- recristallisation : éthanol à 95° , isopropanol, propanol-1, eau

Analyse élémentaire

	C	H	N	O
Calc. %	47,82	4,38	30,41	17,37
Tr. %	47,63	4,60	30,27	17,55

► AZA-8 THEOPHYLLINE-7:4-DIAZO-1 BUTANONE-2

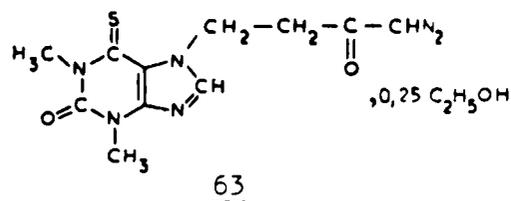


- rendement : 88 à 90 %
- solide jaune
- P.M. 287,75 pour $C_{10}H_{11}N_7O_3$, 0,25 C_2H_5OH
- recristallisation : éthanol à 95° , propanol-1

Analyse élémentaire : ce dérivé semble cristalliser avec 0,25 mole d'éthanol

	C	H	N	O
Calc. %	43,83	4,03	34,07	18,07
Tr. %	43,49	4,06	33,98	18,04

► THIO-6 THEOPHYLLINE-7:4-DIAZO-1 BUTANONE-2

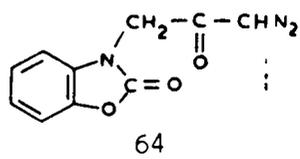


- rendement : 70 à 75 %
- solide jaune
- P.M. 303,84 pour $C_{11}H_{12}N_6O_2S$, 0,25 C_2H_5OH
- point de fusion : $134-135^{\circ}C$
- recristallisation : éthanol à 95°

Analyse élémentaire : ce dérivé semble cristalliser avec 0,25 mole d'éthanol

	C	H	N	O	S
Calc. %	45,46	4,48	27,66	11,85	10,55
Tr. %	45,48	4,56	27,61	11,96	10,38

► BENZOXAZOLINONE-3:3-DIAZO-1 PROPANONE-2

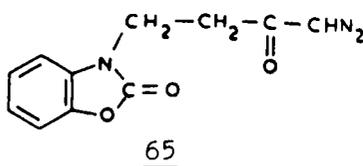


- rendement : 83 à 85 %
- solide blanc
- P.M. 217,19 pour $C_{10}H_7N_3O_3$
- point de fusion : $160^{\circ}C$
(dec. vers 70°)
- recristallisation : éthanol absolu, acétate d'éthyle

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	55,30	3,25	19,35
Tr. %	55,35	3,48	19,69

► BENZOXAZOLINONE-3:4-DIAZO-1 BUTANONE-2



- rendement : 80 à 85 %
- solide blanc
- P.M. 231,21 pour $C_{11}H_9N_3O_3$
- point de fusion : $114^{\circ}C$
(dec. vers $70^{\circ}C$)
- recristallisation : éthanol, mélange eau/éthanol

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	57,14	3,92	18,17
Tr. %	56,84	4,13	18,21

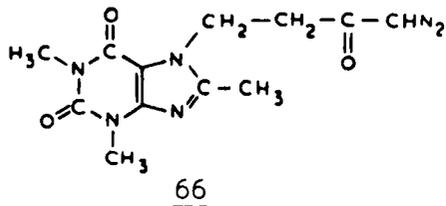
- Mode opératoire particulier -

► METHYL-8 THEOPHYLLINE-7:4-DIAZO-1 BUTANONE-2

Le chlorure d'acide est ajouté peu à peu au diazométhane en solution dans un mélange formé de trois parties d'éther et d'une partie d'acétone, maintenu sous agitation et refroidi à $-10^{\circ}C$.

La manipulation se déroule ensuite conformément au mode opératoire général.

Remarque.- L'addition d'acétone à la solution étherée de diazométhane est faite juste avant celle du chlorure d'acide. L'acétone utilisée doit être anhydre et refroidie à -10°C .



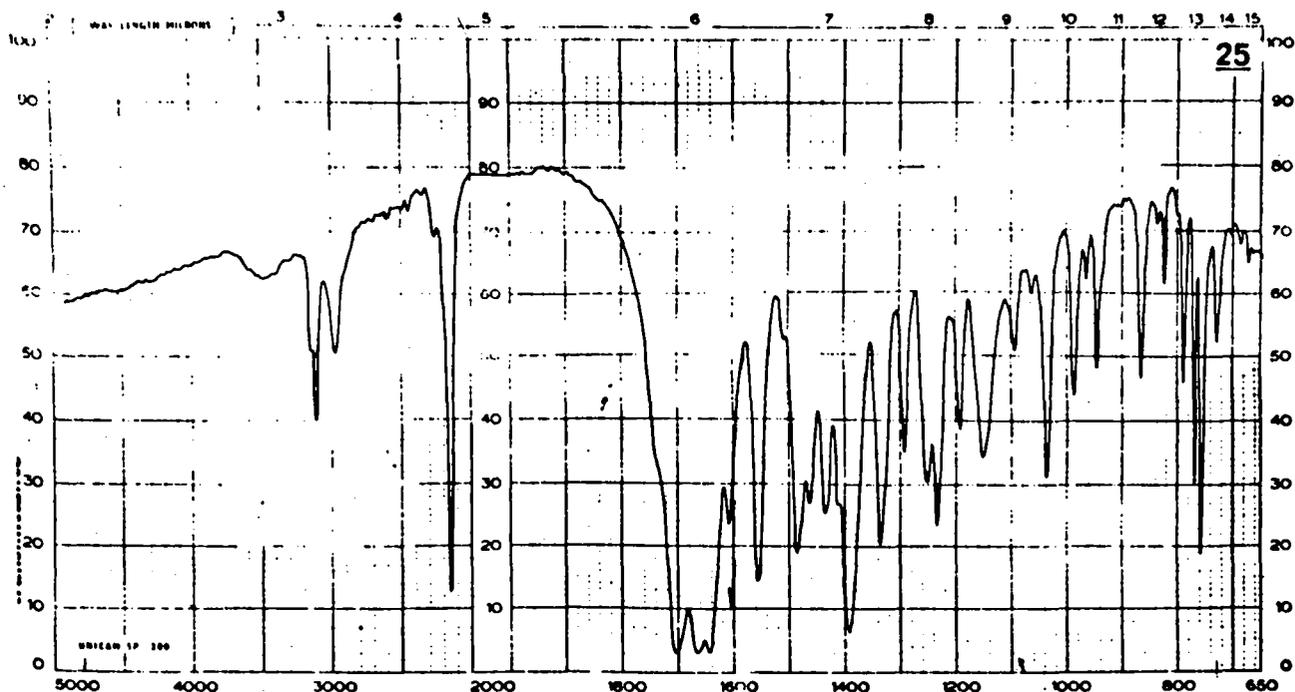
- rendement : 80 à 82 %
- solide blanc
- P.M. 290,28 pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3$
- point de fusion : $174-175^{\circ}\text{C}$
- recristallisation : éthanol à 95°

Analyse élémentaire

	C	H	N	O
Calc. %	49,64	4,86	28,94	16,53
Tr. %	49,70	4,94	28,67	16,53

Spectrographie dans l'infra-rouge : composés 25 (spectre 1.3.5.) et 60 à 66

- $\nu(\text{N}_2)$: 1 bande entre 2180 et 2150 cm^{-1}
- $\nu(\text{C=O de COCHN}_2)$: 1 bande entre 1640 et 1605 cm^{-1} (peu net pour 25, 60 et 61)
- $\nu(\text{C-H})$: 2 bandes vers 3100 et 2900 cm^{-1} (la bande à 3100 cm^{-1} est beaucoup plus intense que la bande à 2900 cm^{-1})



Spectre 1.3.5

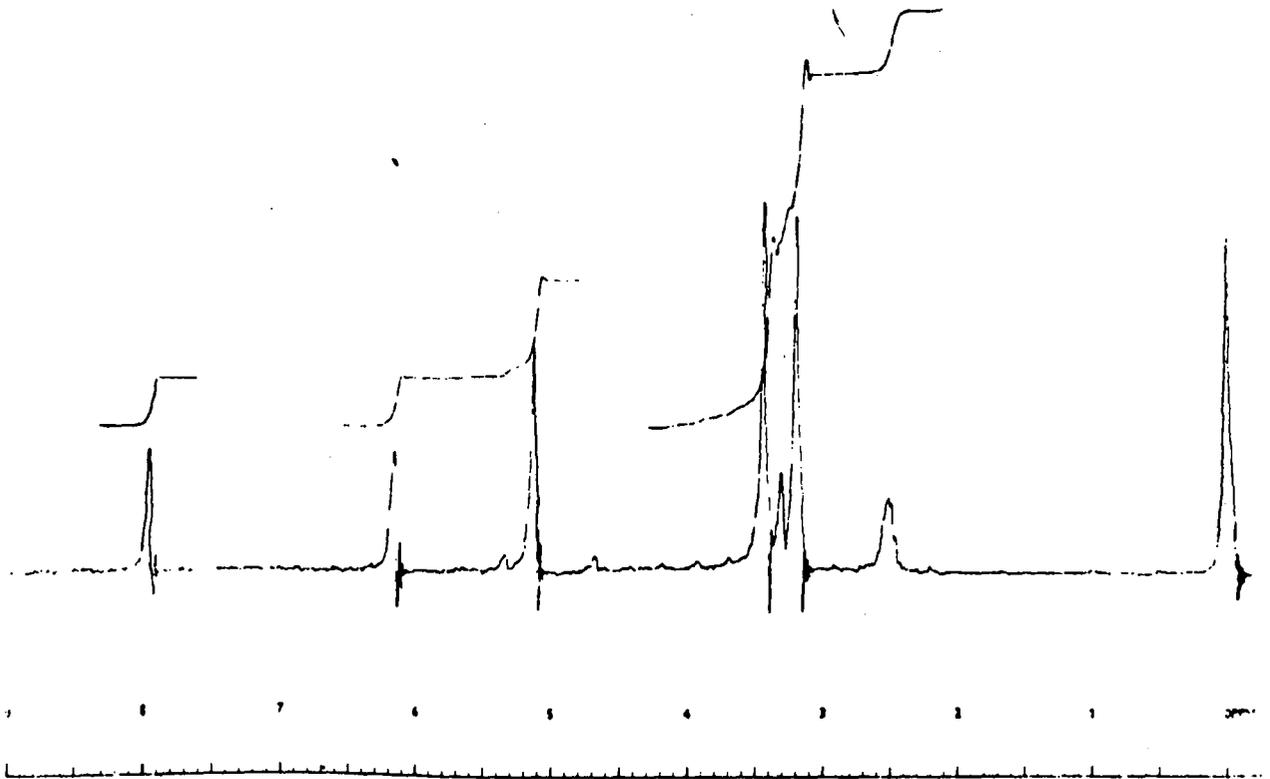
Spectrographie de Résonance Magnétique Nucléaire

Exemples de spectre : théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2 25

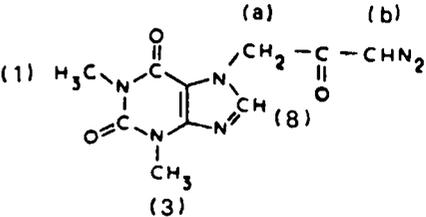
(spectre 1.3.6.)

méthyl-8 théophylline-7:4-diazo-1 butanone-2 62

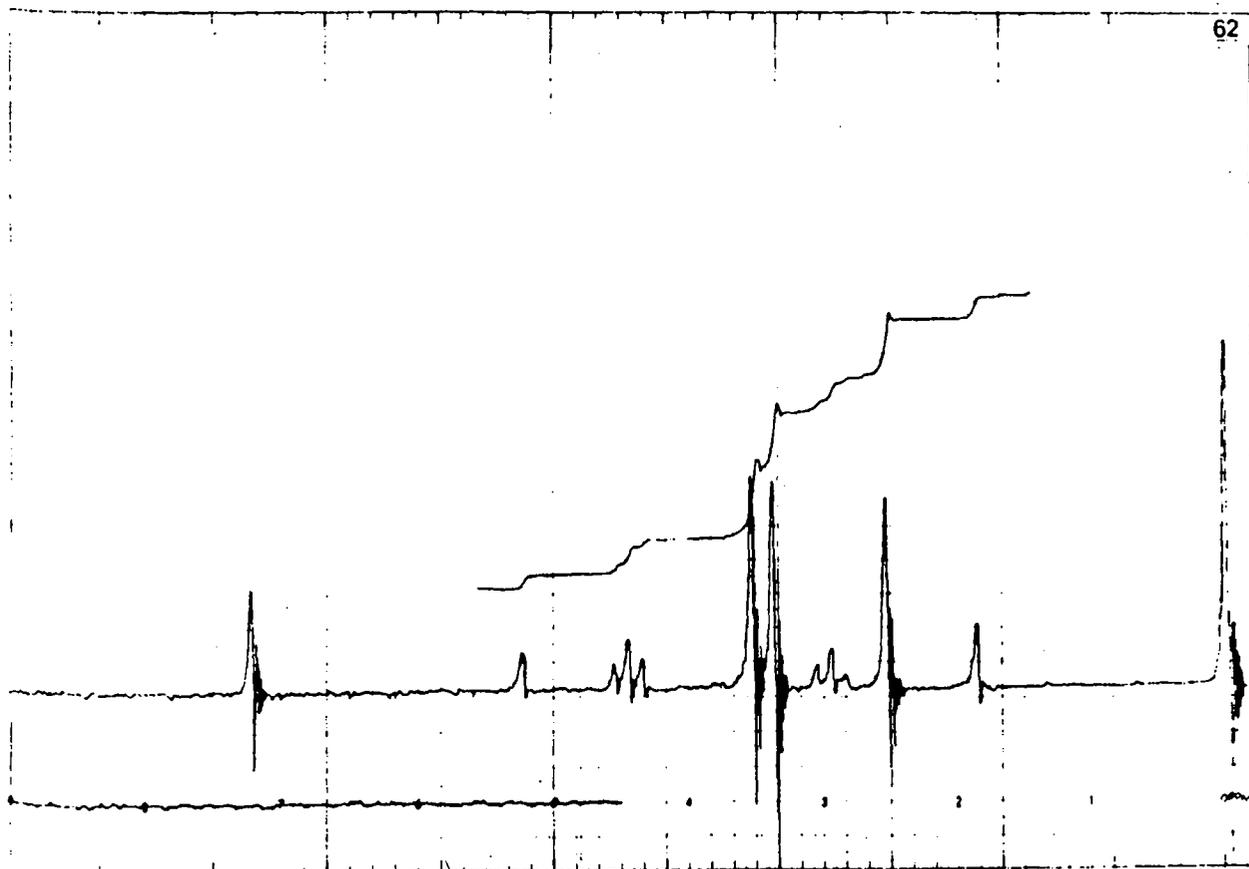
(spectre 1.3.7.)



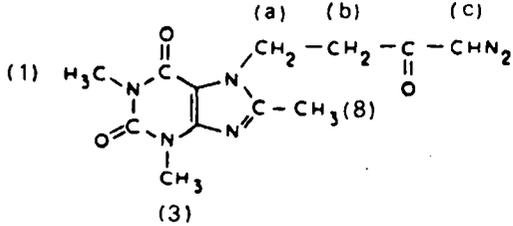
Spectre 1.3.6.

	Groupement fonctionnel	δ (ppm)
	N-CH ₃ (1)	3,19 (s)
	N-CH ₃ (3)	3,43 (s)
	CH (8)	7,96 (s)
	CH ₂ (a)	5,13 (s)
	CH (b)	6,17 (s)
	H ₂ O	3,31 (s)
Solvant: D.M.S.O. deut.	D.M.S.O.	2,51 (ma)

(s) = singulet (ma) = massif



Spectre 1.3.7.

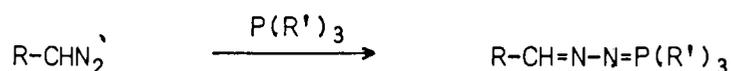
	Groupement fonctionnel	δ (ppm)
N-CH ₃ (1)		3,40 (s)
N-CH ₃ (3)		3,56 (s)
C-CH ₃ (8)		2,56 (s)
CH ₂ (a)		2,97 (t)
CH ₂ (b)		4,47 (t)
CH (c)		5,25 (s)
CHCl ₃		7,25 (s)

(s) = singulet (t) = triplet

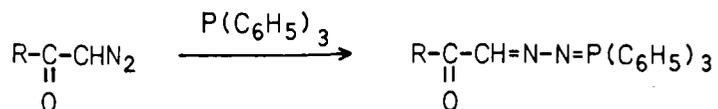
3. Préparation des triphénylphosphazines

A) Point de vue théorique

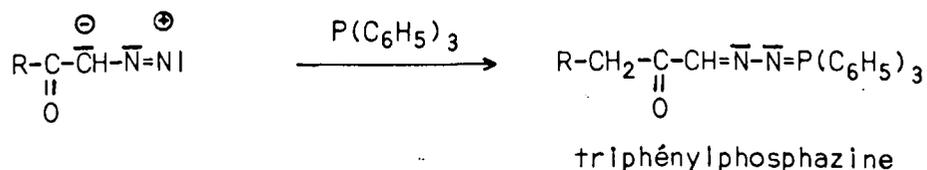
La réaction entre les phosphines tertiaires $P(R')_3$ et les dérivés diazotés aliphatiques, avec formation de composés d'addition appelés phosphazines, est connue depuis 1919.



Cette réaction a été mise en évidence par STAUDINGER et ses Collaborateurs. Elle fut appliquée -quelque 40 ans plus tard, par BESTMANN- à la préparation des triphénylphosphazines α cétoniques, composés qui résultent donc de la condensation de la triphénylphosphine avec les diazométhylcétone (O/7 -I- p. 1245, 1246) (O/9 -III- p. 290), (O/6 -12.1- p. 180, 181).



La formation des triphénylphosphazines est une conséquence de la très grande réactivité des composés organo-phosphorés trivalents dont le passage à l'état pentavalent, précisément, est particulièrement aisé (O/13 p.810). La présence, sur l'atome de phosphore de ces dérivés, d'un doublet d'électrons non partagé leur confère, en même temps qu'une certaine basicité, des propriétés de réactifs nucléophiles. C'est ainsi que les phosphines tertiaires, comparables dans une certaine mesure aux amines, sont susceptibles de former des sels avec les acides minéraux et de donner des produits d'addition avec les composés attracteurs d'électrons. Leur réaction avec les diazométhylcétone illustre parfaitement cette propriété :



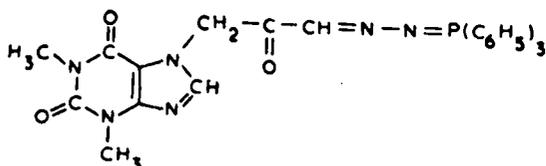
MODES OPERATOIRES

Un mélange constitué par 3,15 g (0,012 mole) de triphénylphosphine, dissous à chaud dans 2 cm³ du solvant choisi, et 0,010 mole de diazométhylcétone, préalablement humectée par 1 cm³ du même solvant, est trituré avec une baguette de verre et maintenu à 60-70°C pendant quelques secondes. Il en résulte généralement un liquide transparent et coloré qui se transforme très rapidement, parfois même pendant le chauffage, en une masse pâteuse qui durcit peu à peu. Celle-ci est refroidie, additionnée d'éther et touillée soigneusement pour dissoudre l'excès de triphénylphosphine.

La triphénylphosphazine est recueillie sur un verre fritté, lavée plusieurs fois à l'éther éthylique, essorée et séchée.

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, TRIPHENYLPHOSPHAZINE-1

- théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2 : 2,62 g (0,01 mole)
- solvant : butanone-2
- rendement : 86 à 90 %



67

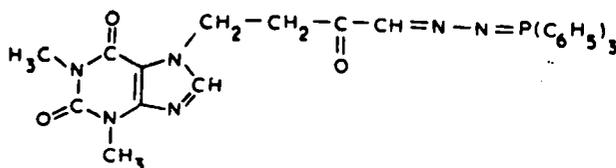
- solide jaune
- P.M. 524,52 pour C₂₈H₂₅N₆O₃P
- point de fusion : 183°C (dec.)
- recristallisation : butanone-2, éthanol absolu

Analyse élémentaire

	C	N	N	P
Calc. %	64,10	4,80	16,02	5,90
Tr. %	63,89	4,68	16,07	5,90

► THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, TRIPHENYLPHOSPHAZINE-1

- théophylline-7:4-diazo-1 butanone-2 : 2,76 g (0,01 mole)
- solvant : dioxane
- rendement : 88 à 95 %



68

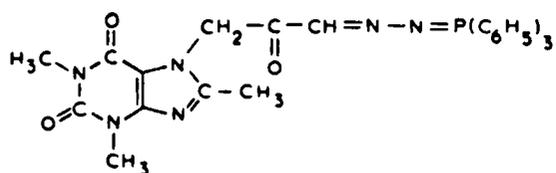
- solide jaune
- P.M. 538,55 pour C₂₉H₂₇N₆O₃P
- point de fusion : 124°C (dec.)
- recristallisation : acétate d'éthyle

Analyse élémentaire

	C	H	N	P
Calc. %	64,65	5,05	15,60	5,75
Tr. %	64,77	5,03	15,58	5,87

► METHYL-8 THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2,TRIPHENYLPHOSPHAZINE-1

- méthyl-8 théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2 : 2,76 g (0,01 mole)
- solvant : butanone-2 (ou acétone)
- rendement : 90 à 93 %

69

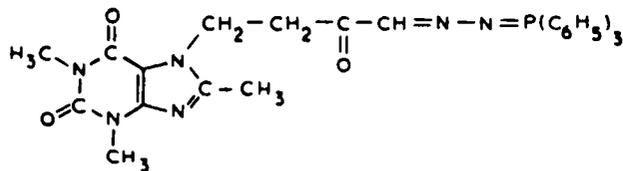
- solide jaune
- P.M. 538,55 pour $C_{29}H_{27}N_6O_3P$
- point de fusion : 188°C (dec.)
- recristallisation : propanol-1, éthanol à 95°, acétate d'éthyle

Analyse élémentaire

	C	H	N	P
Calc. %	64,65	5,05	15,60	5,75
Tr. %	63,89	5,08	15,51	5,83

► METHYL-8 THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2,TRIPHENYLPHOSPHAZINE-1

- méthyl-8 théophylline-7:4-diazo-1 butanone-2 : 2,90 g (0,01 mole)
- solvant : butanone-2
- rendement : 93 à 95 %

70

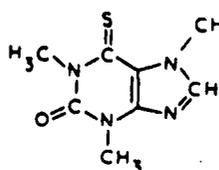
- solide jaune
- P.M. 552,58 pour $C_{30}H_{29}N_6O_3P$
- point de fusion : 180°C
- recristallisation : éthanol à 95°

Analyse élémentaire

	C	H	N	P
Calc. %	65,18	5,29	15,20	5,60
Tr. %	65,10	5,29	15,21	5,81

► THIO-6 THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2,TRIPHENYLPHOSPHAZINE-1

- thio-6 théophylline-7:4-diazo-1 butanone-2 : 2,92 g (0,01 mole)
- solvant : acétone (ou isopropanol)
- rendement : 80 à 85 %



71

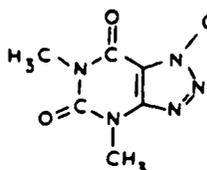
- solide brun clair
- P.M. 554,62 pour $C_{29}H_{27}N_6O_2PS$
- point de fusion : 115°C (dec.)
- recristallisation : éthanol à 95°

Analyse élémentaire

	C	H	N	P	S
Calc. %	62,80	4,91	15,15	5,58	5,78
Tr. %	63,10	5,01	15,07	5,52	5,58

► AZA-8 THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2,TRIPHENYLPHOSPHAZINE-1

- aza-8 théophylline-7:4-diazo-1 butanone-2 : 2,77 g (0,01 mole)
- solvant : alcool absolu (ou benzène : dans ce cas, la triphénylphosphazine précipite par addition d'éther éthylique dans le milieu réactionnel refroidi).
- rendement : 82 à 86 %



72

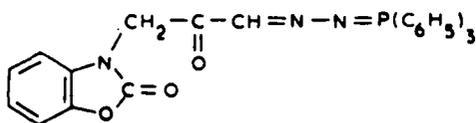
- solide jaunâtre
- P.M. 539,54 pour $C_{28}H_{26}N_7O_3P$
- point de fusion : 144°C (dec.)
- recristallisation : éthanol absolu

Analyse élémentaire

	C	H	N	P
Calc. %	62,32	4,86	18,17	5,74
Tr. %	61,54	5,01	18,00	5,69

► BENZOAZOLINONE-3:3-PROPANAL-1 ONE-2,TRIPHENYLPHOSPHAZINE-1

- benzoxazolinone-3:3-diazo-1 propanone-2 : 2,17 g (0,01 mole)
- solvant : butanone-2
- rendement : 82 à 86 %

73

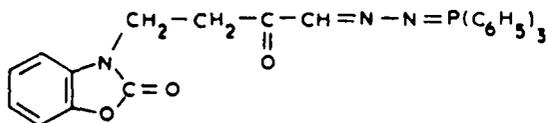
- solide jaune
- P.M. 479,48 pour $C_{28}H_{22}N_3O_3P$
- point de fusion : à partir de $184^{\circ}C$
- recristallisation : acétate d'éthyle

Analyse élémentaire

	C	H	N	P
Calc. %	70,12	4,62	8,76	6,46
Tr. %	70,24	4,68	8,78	6,46

► BENZOXAZOLINONE-3:4-BUTANAL-1 ONE-2,TRIPHENYLPHOSPHAZINE-1

- benzoxazolinone-3:4-diazo-1 butanone-2 : 2,31 g (0,01 mole)
- solvant : butanone-2
- rendement : 76 à 80 %

74

- solide jaune
- P.M. 493,51 pour $C_{29}H_{24}N_3O_3P$
- point de fusion : dec. à partir de $85^{\circ}C$
- recristallisation : éthanol à 95°

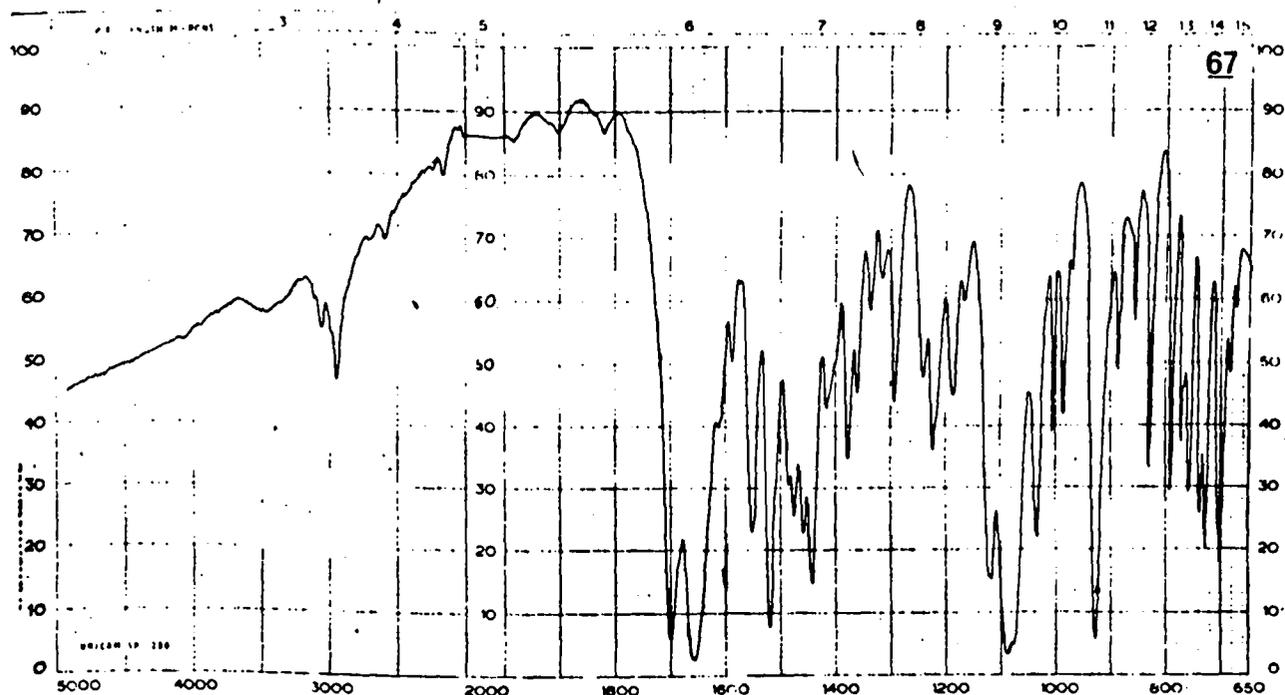
Analyse élémentaire

	C	H	N	P
Calc. %	70,57	4,90	8,51	6,28
Tr. %	70,38	5,01	8,34	6,43

Spectrographie dans l'infra-rouge : composés 67 à 74

- . Par rapport aux spectres des diazométhylcétone 25 et 60 à 66: disparition de la bande $\nu(N_2)$ vers 2150 cm^{-1}
- . $\nu(\text{P-phényl})$: 1 bande vers $1450-1440\text{ cm}^{-1}$
- . 2 bandes parfois dédoublées vers 1100 cm^{-1} et 900 cm^{-1} et 2 à 3 bandes entre 740 et 700 cm^{-1} : semblent être caractéristiques de ces composés (liaison "P-C")
- . $\nu(C_6H_5-)$: 2 à 3 bandes entre 2000 et 1800 cm^{-1}

Exemple de spectre : théophylline-7:3-propanal-1 one-2, triphénylphosphazine-1 67 (spectre 1.3.8.).

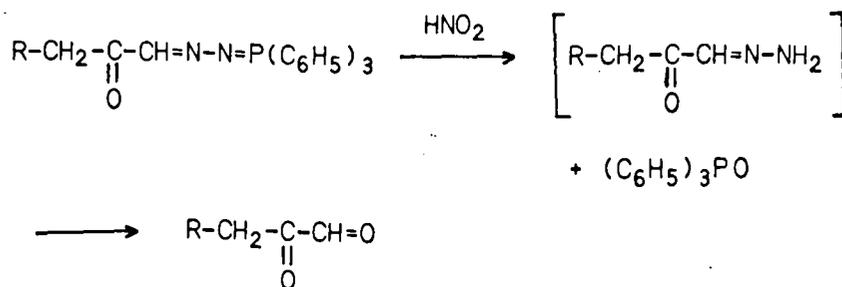


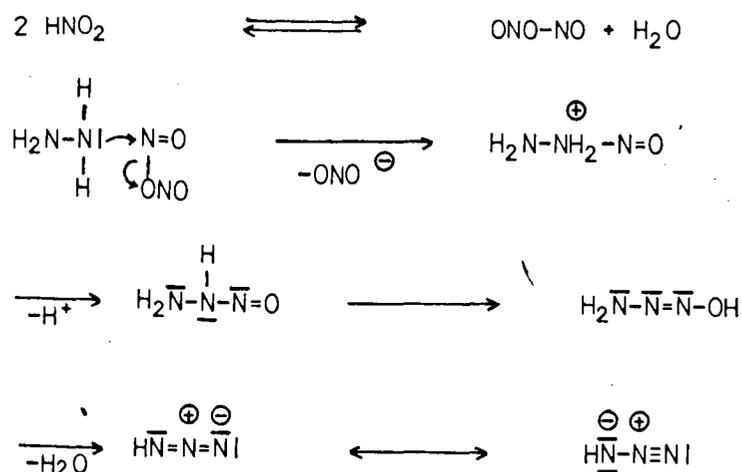
Spectre 1.3.8.

4. Hydrolyse des triphénylphosphazines

A) Point de vue théorique

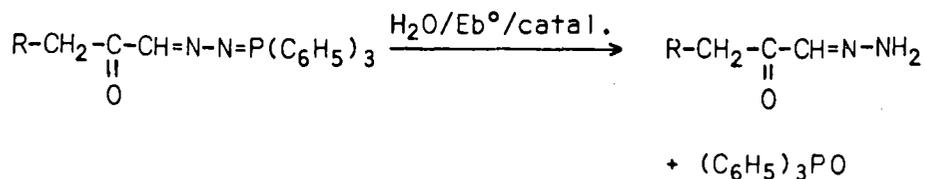
Les triphénylphosphazines sont dégradées à froid par l'acide nitreux (0/7 -I- p. 1245, 1246), avec formation d'aldéhydes α cétoniques et d'oxyde de triphénylphosphine. Il s'agit, probablement, d'une réaction qui évolue en deux étapes, avec passage par une hydrazone qui ne peut, dans ces conditions, être isolée.





Le mécanisme que nous venons de proposer, semble être confirmé par le fait qu'il est parfois possible, à l'issue de la première phase de cette réaction d'hydrolyse et sous réserve d'une légère modification des conditions expérimentales, d'isoler les dérivés hydrazoniques intermédiaires.

BESTMANN et ses Collaborateurs (0/7 -1- p. 1245,1246) ont, en effet, montré qu'il était possible de provoquer la coupure de la liaison phosphore-azote, dans la molécule de triphénylphosphazine, par chauffage de celle-ci en milieu aqueux ou hydro-alcoolique et en présence d'acide acétique ou de chlorure de zinc. Dans ces conditions, l'hydrazone libérée n'est pas dégradée et peut être isolée.



B) Résultats expérimentaux

Les aldéhydes α cétoniques obtenus à l'issue de ces réactions d'hydrolyse sont très solubles dans l'eau et les alcools, mais insolubles dans les solvants organiques légers susceptibles d'être utilisés dans les procédés par extraction. L'une des possibilités envisageables pour les isoler, était l'évaporation, sous pression réduite, de leur solution aqueuse ou hydroalcoolique légèrement acide.

Les produits de réaction que nous avons isolés dans ces conditions sont très généralement des mélanges hygroscopiques contenant vraisemblablement, à côté des "glyoxals" eux-mêmes, des produits de dégradation et d'auto-condensation, des sels minéraux et des traces d'acide chlorhydrique. Ils n'ont jamais pu être l'objet de résultats analytiques quantitatifs. Les seules déterminations que nous ayons pu faire dans de bonnes conditions, sont demeurées qualitatives. Ce sont les suivantes :

- Caractérisation de l'ensemble α dicarboxylé par le réactif de DISCHE 65.66

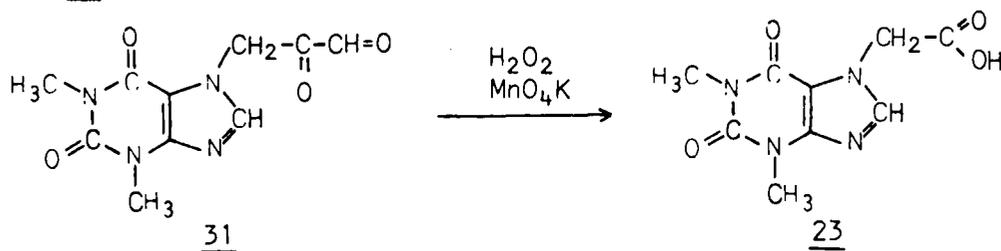
Le réactif de DISCHE donne, avec les aldéhydes α cétoniques, une coloration qui peut varier du vert au bleu. Il est constitué d'un mélange de diphenylamine (0,25 g) d'acide acétique concentré (100 cm³) et d'acide sulfurique concentré (2,75 cm³).

- Caractérisation du groupement aldéhydique par le réactif de TOLLENS

Il s'agit de la mise en évidence des propriétés réductrices du groupement aldéhydique, par réduction du nitrate d'argent et formation du "miroir d'argent". Le réactif de TOLLENS est constitué d'un mélange de nitrate d'argent, d'ammoniaque et d'hydroxyde de sodium.

- Action des oxydants

Nous avons remarqué que des composés tels que l'eau oxygénée et le permanganate de potassium, oxydaient quantitativement la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 31 (restée en solution à l'issue de l'hydrolyse de la triphénylphosphazine correspondante), en acide théophylline-7:2-acétique 23.



- Formation des dérivés mono et disubstitués (Cf 2ème Partie)

Ce constat d'échec concernant nos essais d'isolement des aldéhydes α cétoniques n'est pas en contradiction, semble-t-il, avec ce qui est mentionné dans la littérature à propos de la préparation de dérivés analogues qui sont, en fait, très souvent isolés sous des formes substituées. Notons qu'en raison de la très grande réactivité de ces composés α dicarboxylés, les résultats des réactions d'hydrolyse des triphénylphosphazines peuvent être considérés comme satisfaisants. Nous pensons

de plus que cet aboutissement est très certainement lié au fait que le procédé mis en oeuvre ne requiert que des conditions expérimentales extrêmement douces, non susceptibles de provoquer la dégradation des produits de réaction. Ce n'est plus le cas, par contre, lorsque nous essayons d'isoler ces produits de réaction, par évaporation d'un solvant lourd, de les recristalliser et surtout de les préparer par dégradation de leur ester nitrique ou par hydrolyse, en milieu d'acide fort concentré et chaud, de leur bisphénylhydrazone.

Les triphénylphosphazines sont, comme nous l'avons noté, des composés stables et aisément hydrolysables. Nous avons par conséquent choisi, en fonction des remarques précédentes, de "stocker" nos aldéhydes α cétoniques sous cette forme stabilisée et de les libérer extemporanément en fonction des besoins, c'est-à-dire à l'occasion de la préparation de dérivés mono et disubstitués, ce qui restait finalement notre préoccupation essentielle.

Notons enfin que, des quelques composés qui ont fait l'objet d'une recherche de propriétés antivirales -il s'agit des dérivés de structure théophyllinique- les triphénylphosphazines se sont révélées les plus intéressantes. L'activité de ces triphénylphosphazines est peut-être due simplement au fait que ces composés soient très facilement hydrolysables, à moins que l'enchaînement structural $-\text{CO}-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ n'y soit pour quelque chose.

MODE OPERATOIRE

12 cm³ d'une solution normale d'acide chlorhydrique (0,012 mole) sont ajoutés goutte à goutte à une suspension formée par 0,010 mole de triphénylphosphazine, 760 mg (0,011 mole) de nitrite de sodium, 20 cm³ d'acétone et 10 cm³ d'eau, maintenue sous agitation et refroidie à -5°C.

Le mélange qui devient peu à peu limpide est laissé à -5°C pendant 30 minutes puis à température ambiante pendant environ 2 heures. L'acétone est alors éliminée sous pression réduite et à température modérée (30-35°C). L'oxyde de triphénylphosphine, insoluble dans l'eau, est séparé par extraction à l'éther éthylique.

La solution aqueuse d'aldéhyde α cétonique légèrement acide est filtrée sur laine de verre et utilisée immédiatement pour la préparation des dérivés mono et disubstitués.

DEUXIEME PARTIE

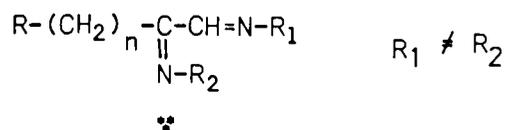
Dérivés de substitution
d'aldéhydes α cétoniques

Les ensembles nucléophiles , qui sont habituellement utilisés au cours des réactions de caractérisation des cétones et des aldéhydes : hydrazines -substituées ou non-, thiosemicarbazide,hydroxylamine,etc..., réagissent avec les deux groupements carbonylés des aldéhydes α cétoniques , produits d'hydrolyse des triphénylphosphazines correspondantes.

Ces réactifs sont , rappelons-le , des composés dont l'intérêt , aussi bien en chimie analytique qu'en chimie préparative, est considérable. Nous connaissons, en effet, l'importance qu'ils prennent en ces domaines où ils sont très largement employés pour la séparation, le dosage ou l'identification , sous des formes cristallisées plus stables et parfois spécifiques, de dérivés carbonylés fragiles, qui ne pourraient être isolés autrement , d'un milieu réactionnel trop complexe . Cet intérêt s'est trouvé accru, par ailleurs, du fait de l'isolement de certains produits dont les propriétés médicamenteuses semblaient être liées à l'existence, dans leur molécule , d'une structure hydrazonique ou thiosemicarbazonique, entre autres.

Les essais de recherche d'une activité antivirale qui avaient été faits sur les premiers dérivés d'aldéhydes α cétoniques de structure théophyllinique que nous avons préparés (mono et bisphénylhydrazones, mono et dioximes), s'étaient révélés encourageants . Ces résultats, bien que très partiels , confirmaient en quelque sorte l'hypothèse de travail de A. et Ch. LESPAGNOL, hypothèse selon laquelle, rappelons-le, "l'association dans une même molécule , d'un ensemble possédant une structure biologique et de groupements réputés virulicides devait conduire à des composés intéressants sur le plan pharmacodynamique".

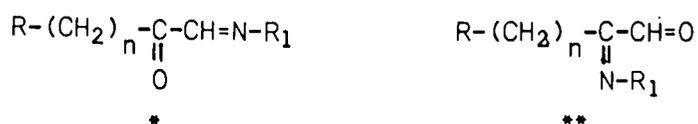
La caractéristique essentielle de ces résultats était cependant que chacun des produits étudiés, présentait une spécificité d'action relativement étroite . Nous avons donc pensé qu'il convenait de compléter l'étude que nous avons entreprise, en préparant un certain nombre d'autres composés du même type et, en particulier , des dérivés disubstitués "mixtes" \ast , c'est-à-dire des dérivés qui seraient obtenus en faisant réagir chacun des deux groupements carbonylés d'un même aldéhyde α cétonique, avec des ensembles nucléophiles différents.



En fonction des conditions expérimentales appliquées à ces préparations, nous avons ainsi obtenu :

- Des dérivés monosubstitués

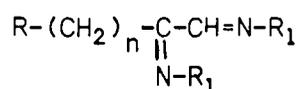
Leur structure est soit α cétonique *, soit α aldéhydique ** :



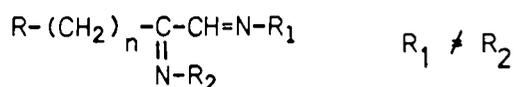
- Des dérivés disubstitués

Ils sont de plusieurs sortes, selon que les deux groupements carbonyles ont réagi avec :

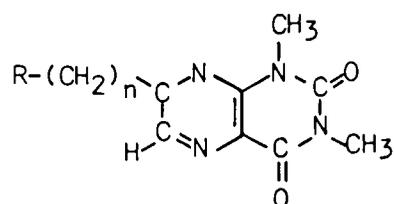
- deux ensembles nucléophiles identiques :



- deux ensembles nucléophiles différents :

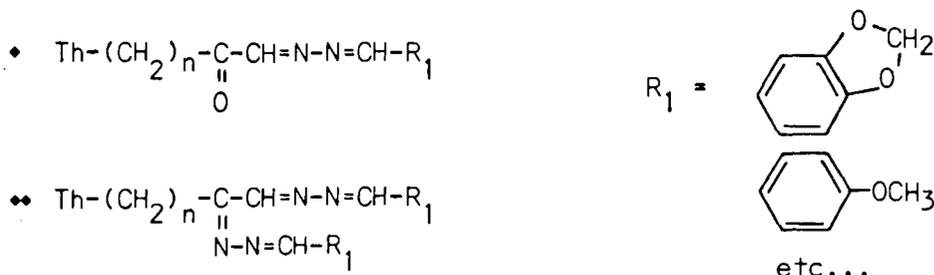


- deux ensembles nucléophiles appartenant à une même molécule (diamino-4,5 uracile, par exemple) :



Quelques-uns des dérivés d'aldéhydes α cétoniques de structure théophyllinique (R=Th) ont servi de matière première dans diverses autres réactions de substitution ou fait l'objet d'une étude de structure. Nous avons ainsi préparé des mono * et des diazines **, des thiazoles *** et des triazoles ****.

- Les dérivés aziniques ont été préparés par réaction entre les mono et dihydrazones et des aldéhydes aromatiques du type pipéronal (méthylène dioxy-3,4 benzaldéhyde) et anisaldéhyde (méthoxy-4 benzaldéhyde).

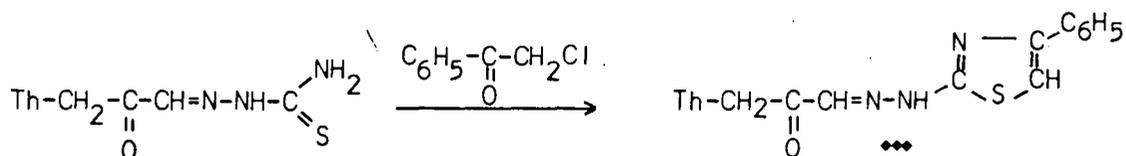


• La monothiosemicarbazone et la bisphénylhydrazone de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, font partie des premiers dérivés d'aldéhydes α cétoniques que nous avons eu l'occasion d'isoler

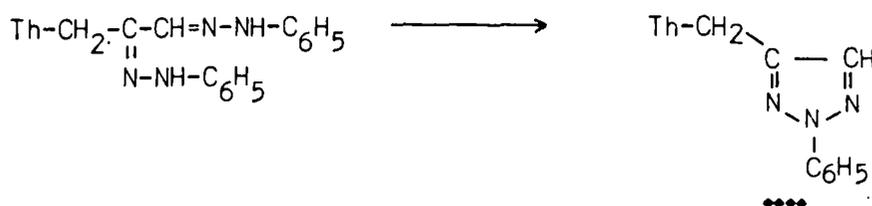
En raison de difficultés diverses (hygroscopicité, recristallisation laborieuse, très faible solubilité dans les solvants deutériés, spectres dans l'infrarouge relativement compliqués, etc...), nous n'étions pas parvenu à l'époque à décrire ces deux composés d'une façon très précise, si bien que nous avons envisagé de les identifier -qualitativement- sous des formes structurales différentes, en les impliquant dans des réactions de condensation ou de cyclisation univoques.

C'est ainsi que nous avons choisi de transformer :

- la thiosemicarbazone en thiazolyhydrazone •••, par réaction avec la chloroacétophénone :



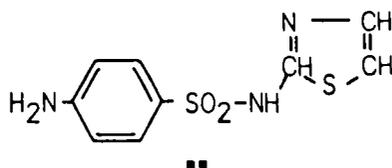
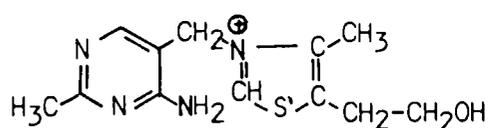
- la bisphénylhydrazone en phényltriazole •••• par une réaction de cyclisation :



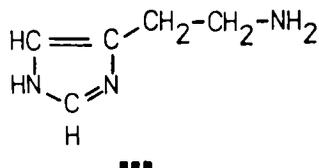
Nous remarquons que cette thiazolyhydrazone et ce triazole sont, comme la thiosemicarbazone et la bisphénylhydrazone respectivement, des dérivés d'aldéhydes α cétoniques. Leur préparation ne sortait donc pas du cadre de notre étude. Il convient de noter par ailleurs que l'intérêt

pharmacologique des thiazoles et des triazoles eux-mêmes n'est pas négligeable. C'est ainsi par exemple :

- que la structure thiazolique se retrouve dans la molécule de l'a-
neurine-thiamine ■, vitamine appartenant au groupe B (O/18 -2- p. 214
et suiv.) et dans celle du (p. aminobenzène sulfonylamino)-2 thiazole ■■
qui a été utilisé pour le traitement d'infections diverses dues aux go-
nocoques, méningocoques et pneumocoques (O/17 p. 783).



- que les triazoles peuvent présenter des propriétés rappelant celles
de l'histamine ■■■, qui est en fait un imidazole substitué, mais que, en
fonction de la position relative des atomes d'azote dans leur cycle,
ils peuvent au contraire manifester des propriétés antihistaminiques.



Les deux composés attendus ■■■ et ■■■■ ont été isolés et identi-
fiés sans trop de difficultés, si bien que nous avons complété cette ex-
périmentation en préparant un deuxième triazole et quelques autres thia-
zolyldrazones également de structure théophyllinique.

Sommaire

- I** Préparation des dérivés monosubstitués de structure $R-(CH_2)_n-CO-CH=N-R_1$
- II** Préparation des dérivés disubstitués de structure $R-(CH_2)_n-C(=N-R_2)-CH=N-R_1$
- III** Préparation des dérivés disubstitués de structure ptéridinique
- IV** A propos de la préparation des monohydrazones α cétoniques
- V** Préparation des dérivés de structure azinique
- VI** Préparation des thiazolyldhydrazones
- VII** Préparation de deux dérivés de structure triazolique

I

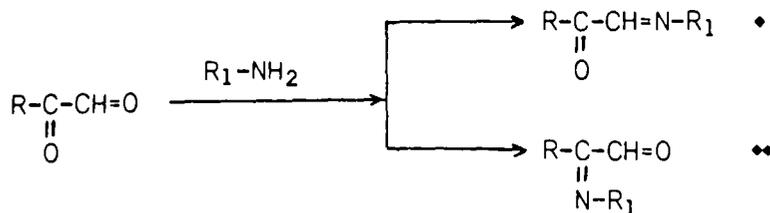
Préparation des dérivés monosubstitués de structure $R(CH_2)_n-CO-CH=N-R_1$

Les dérivés monosubstitués d'aldéhydes α cétoniques ont été obtenus par action, à température ambiante et en milieu acide, d'une quantité équimoléculaire des réactifs nucléophiles de structure R_1-NH_2 sur les ensembles α dicarboxylés correspondants. Dans ces conditions, en effet, les réactifs nucléophiles :

- ne réagissent pas, sauf exception, simultanément avec les deux groupements carbonyles des molécules d'aldéhyde α cétonique ;
- ne réagissent plus, ou ne réagissent que très lentement, avec le groupement carbonyle resté libre lorsque la molécule initiale a déjà été substituée une première fois, si bien que :
- un seul des deux groupements carbonyles de ces aldéhydes α cétoniques se trouve finalement transformé lorsque la réaction est terminée.

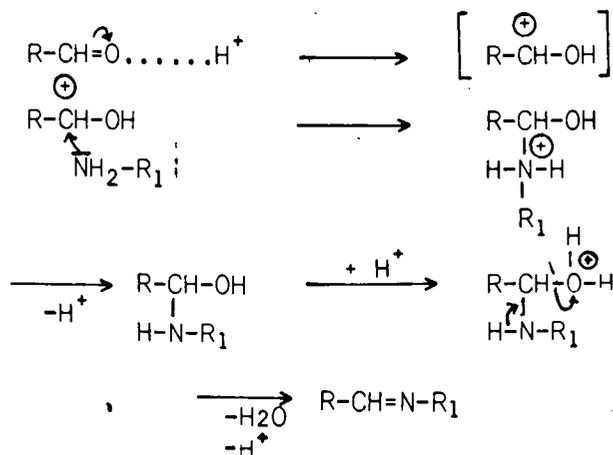
Les deux possibilités suivantes doivent être envisagées :

- substitution du groupement aldéhydique ♦ ;
- substitution du groupement cétonique ♦♦

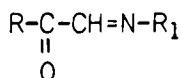


1. Point de vue théorique

• Le mécanisme de la réaction de substitution acido-catalysée des groupements carbonyles par les ensembles nucléophiles de structure R_1-NH_2 est décrit. Rappelons-en brièvement le schéma :

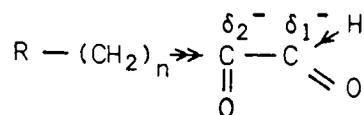


Des exemples de préparation de dérivés analogues, relevés dans la littérature ^{67.68}, ont inspiré nos conditions expérimentales. Il convient de remarquer à ce propos, que les structures qui sont généralement, sinon systématiquement, attribuées aux composés décrits sont des structures α cétoniques, c'est-à-dire des structures du type :



Cette réaction sélective des ensembles nucléophiles pourrait être la conséquence d'une répartition dissymétrique des charges électroniques entre les deux groupements carbonyles des aldéhydes α cétoniques. Ceci s'expliquerait de la façon suivante :

" L'effet électro-donneur d'un groupement $\text{R-(CH}_2)_n$ est plus grand que l'effet correspondant d'un seul atome d'hydrogène :

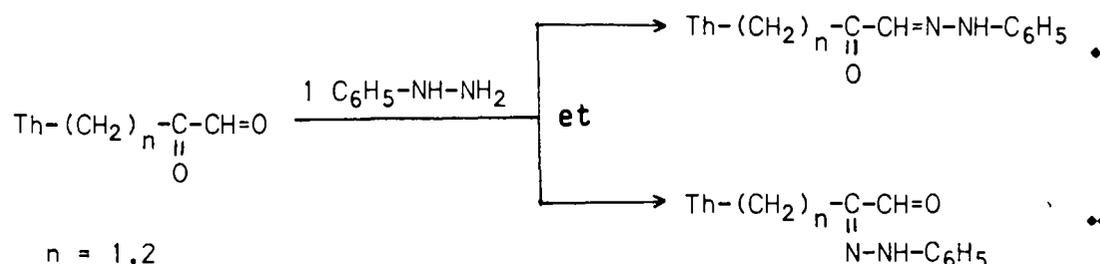


Les réactifs nucléophiles auraient par conséquent plus d'affinité pour l'atome de carbone du groupement aldéhydique, moins électro-négatif puisque $\delta_1 < \delta_2$, que pour l'atome de carbone voisin appartenant au groupement cétonique".

En fait, la plupart des dérivés monosubstitués que nous avons préparés possèdent une structure α cétonique et nous avons pu remarquer, au cours de notre expérimentation, que ni la nature, ni le pH du milieu réactionnel ne modifiaient l'orientation de cette substitution; ni d'ailleurs son rendement.

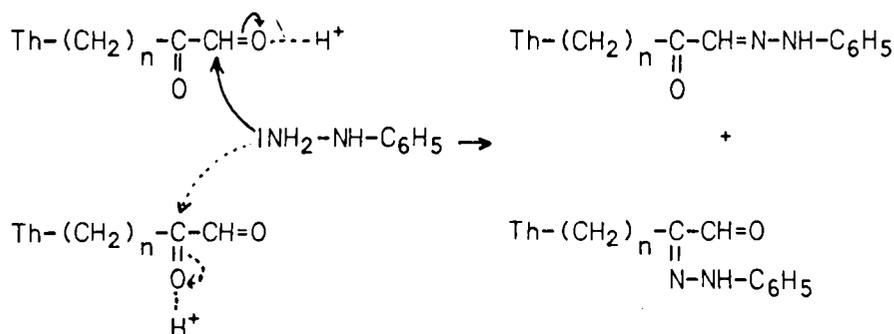
Une exception a cependant été constatée. Elle concerne la phénylhydrazine qui conduit, en effet, non pas au seul dérivé monosubstitué

d'aldéhyde, mais au mélange des deux monophénylhydrazones isomères de structure α cétonique • et α aldéhydique •• respectivement.



La phénylhydrazine ne réagit donc également qu'avec un seul des deux groupements carbonyles de la molécule d'aldéhyde α cétonique, mais indifféremment cette fois, avec l'un ou l'autre de ces deux groupements. Comme précédemment, le pH du milieu réactionnel influe très peu sur le taux de transformation. Il a, par contre, une influence notable sur la composition des mélanges de monophénylhydrazones recueillis en fin de réaction.

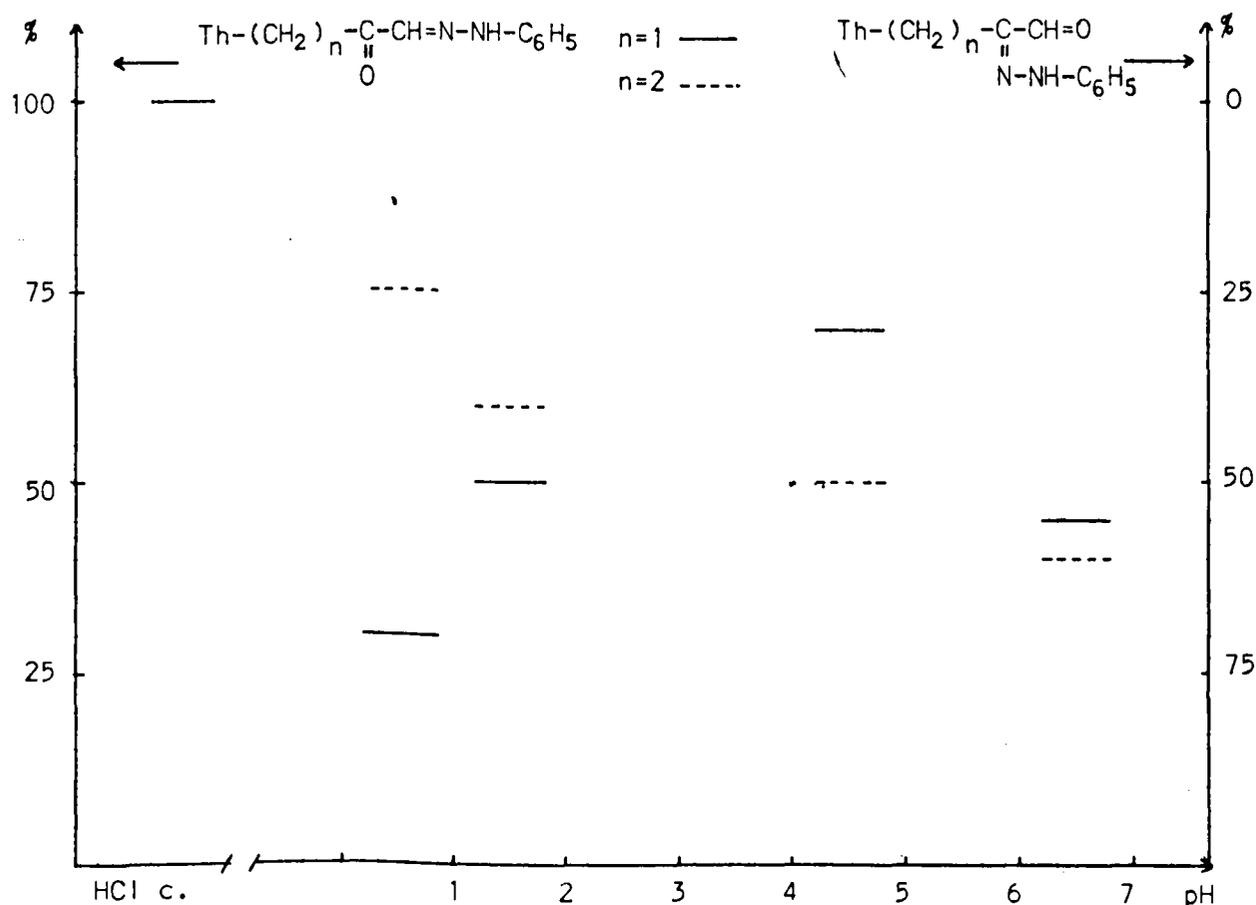
L'interprétation d'un tel résultat pourrait être faite en disant que la phénylhydrazine, beaucoup plus réactive que ne le sont les autres ensembles nucléophiles, réagit presque simultanément avec le groupement cétonique et le groupement aldéhydique des ensembles α dicarbonylés. Elle ne les "distinguerait" donc pas en quelque sorte.



Dans ce cas, la variation avec le pH des quantités relatives de chacune des monophénylhydrazones formées, serait en relation directe avec les variations de réactivité, en fonction de ce même pH, des deux groupements carbonyles d'une part, de la phénylhydrazine d'autre part.

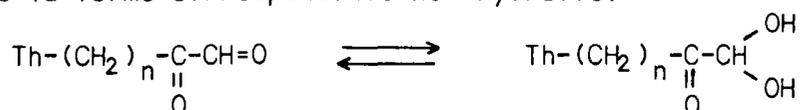
Dans de telles conditions, cependant, les deux aldéhydes α cétoniques homologues : la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 et la théophylline-7:4-butanol-1 one-2, devraient avoir, au cours de leur réaction avec la phénylhydrazine, des comportements analogues. Ainsi, par exemple, des variations comparables du pH devraient logiquement se traduire pour cha-

que aldéhyde α cétonique, par des variations également comparables de la composition des produits de réaction et du taux global de la transformation. Ce n'est, en fait, pas le cas, du moins pour ce qui concerne le premier point, comme en témoigne le graphique ci-après :



Ce graphique représente, en effet, les variations en fonction du pH, des compositions relatives des mélanges de monophénylhydrazones recueillis à l'issue des réactions entre la phénylhydrazine et les théophylline-7:3-propanal-1 one-2 (courbe en trait plein) et théophylline-7:4-butanal-1 one-2 (courbe en trait discontinu). Nous remarquons que les taux respectifs de monophénylhydrazone α cétonique et de monophénylhydrazone α aldéhydique dans ces mélanges, ne varient pas de façon identique. Ainsi, à un taux de théophylline-7:4-butanal-1 one-2, phénylhydrazone-1 décroissant régulièrement de pH = 1 à pH = 7, correspond un taux de théophylline-7:3-propanal-1 one-2, phénylhydrazone-1 passant au contraire par un extremum pour pH = 4 à 5.

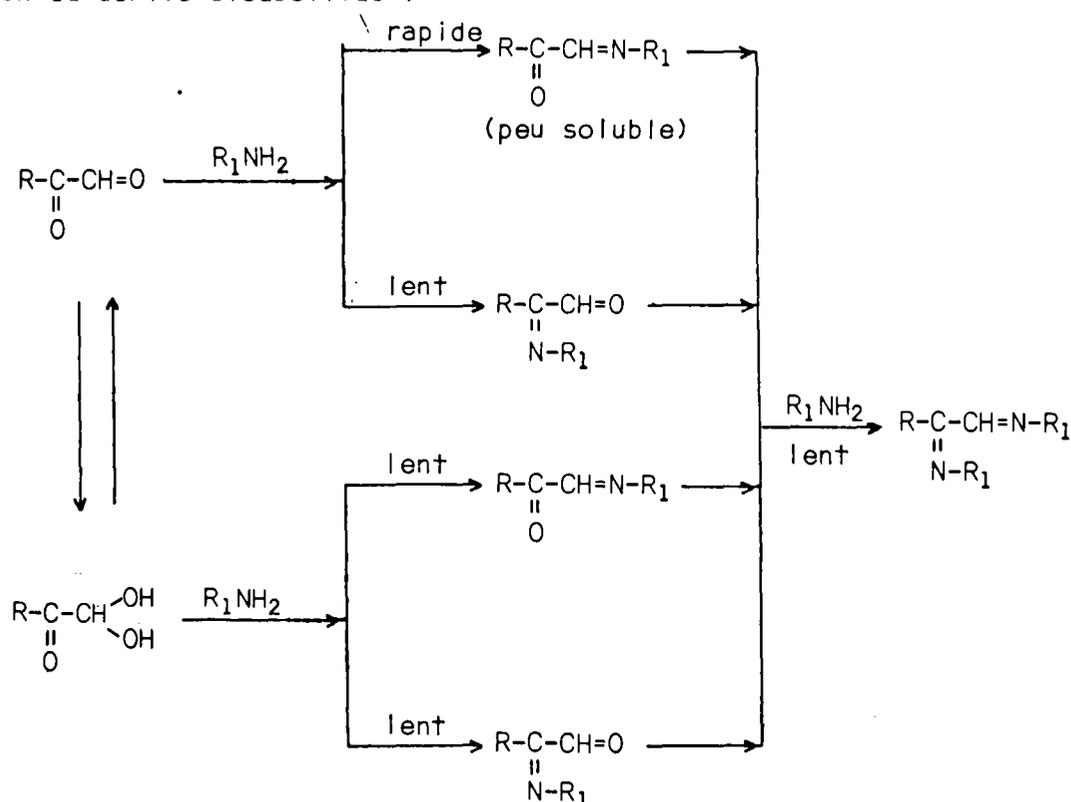
Ces résultats ne peuvent pas s'expliquer à l'aide de l'argumentation précédente et il convient dans ce cas, de faire appel à des notions qui mettraient en jeu d'autres facteurs susceptibles d'influencer le comportement des aldéhydes α cétoniques lorsqu'ils se trouvent en solution. Une hypothèse assez vraisemblable, consisterait à envisager la possibilité d'existence d'un hydrate d'aldéhyde α cétonique, en équilibre avec la forme correspondante non hydratée.



Cet équilibre serait sous la dépendance du pH et aussi, dans une certaine mesure, de la configuration des molécules d'aldéhydes α cétoniques qui doit vraisemblablement varier en fonction de la longueur de l'enchaînement $(>\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{CHO}$ et des possibilités, différentes selon le cas, de liaisons inter et intramoléculaires.

• Cas général

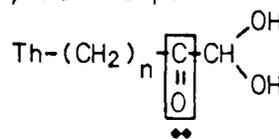
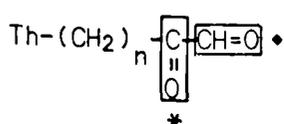
Les réactifs nucléophiles réagiraient, dans les conditions expérimentales indiquées, d'abord avec le groupement aldéhydique libre. Ils ne s'attaqueraient aux groupements cétoniques et au groupement aldéhydique hydraté qu'avec un certain "retard", ce qui revient à dire que s'ils sont utilisés en quantité stoechiométrique, ils ne réagiraient avec ces derniers que tout à fait exceptionnellement, et toujours avec formation du dérivé disubstitué :



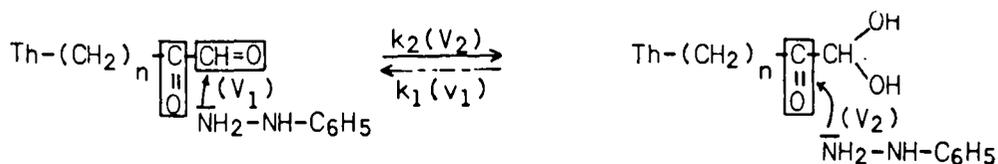
Dans ces conditions, l'équilibre précédent se déplacerait dans le sens de la formation de l'aldéhyde libre au fur et à mesure de la disparition de ce dernier par substitution et ce, quelle que soit la valeur du pH. Le résultat final ne dépendrait donc de ce pH qu'au point de vue de la durée de la réaction et le cas échéant, du taux de transformation de l'aldéhyde α cétonique. Ceci correspond à nos observations expérimentales.

• Cas particulier de la phénylhydrazine

La phénylhydrazine, à l'inverse des autres ensembles nucléophiles, réagirait, dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment, avec le groupement aldéhydique non hydraté * et le groupement cétonique ** appartenant aux molécules d'aldéhydes α cétoniques hydratées. Ce dernier ** serait en effet relativement plus réactif vis-à-vis de la phénylhydrazine que le groupement cétonique * des molécules non hydratées, "gêné", en quelque sorte, par la proximité du groupement aldéhydique libre *, très rapidement transformé en phénylhydrazone peu soluble.

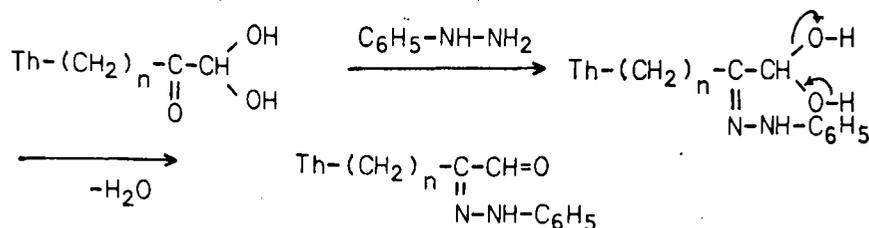


Dans ce cas, l'équilibre initial serait déplacé, dans un sens ou dans l'autre, en fonction de la vitesse (V_1 ou V_2) des réactions mettant en jeu la phénylhydrazine et les deux groupements carbonyles :



Ces vitesses de réaction, elles-mêmes fixées par le pH, l'encombrement stérique, la réactivité de la phénylhydrazine, etc... fixeraient les proportions de monophénylhydrazone α cétonique et de monophénylhydrazone α aldéhydique dans les produits de substitution. Ceci correspond bien à nos observations expérimentales.

Notons que les monophénylhydrazones α aldéhydiques obtenues dans ces conditions ne sont pas isolées sous la forme hydratée. La fixation du groupement phénylhydrazonique en position cétonique, serait donc suivie d'un départ d'eau, selon le schéma réactionnel suivant :

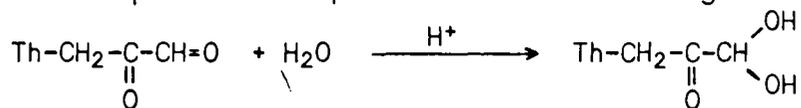


Comme nous l'avons déjà précisé, et il convient d'insister sur ce point, ce résultat concernant la phénylhydrazine constitue une exception, les autres ensembles nucléophiles réagissant toujours avec formation d'un seul type de dérivé monosubstitué. La seule impureté parfois recueillie en même temps que ce dernier est le dérivé disubstitué correspondant, mais encore faut-il, dans ce cas, que le réactif nucléophile ait été utilisé en excès et que le temps de contact entre ce réactif et le dérivé monosubstitué ait été suffisamment long.

Nous avons précisé la structure de ces monophénylhydrazones isomères, ainsi que celle de quelques autres dérivés monosubstitués. Tous les éléments de notre détermination ont été regroupés dans une même rubrique que nous développons ultérieurement (Cf 4ème partie, chapitre 1 à 4).

Remarque.-

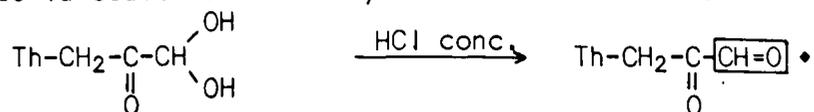
Le graphique précédent fait ressortir une anomalie qui concerne uniquement les dérivés de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2. Nous remarquons, en effet, que pour une valeur du pH voisine de 1, le mélange recueilli en fin de réaction est constitué essentiellement de monophénylhydrazone α aldéhydique (80 à 90 %). Ceci laisserait supposer, eu égard aux hypothèses précédentes, qu'à pH = 1, la forme hydratée de l'aldéhyde α cétonique concerné prédomine dans le mélange initial.



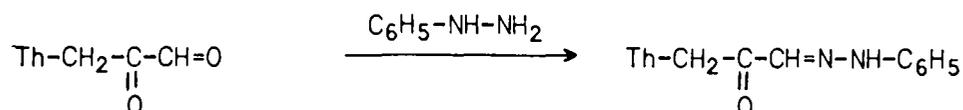
Or, en milieu d'acide chlorhydrique concentré, seule la monophénylhydrazone de structure α cétonique est isolée.

Diverses raisons pourraient expliquer ce dernier résultat :

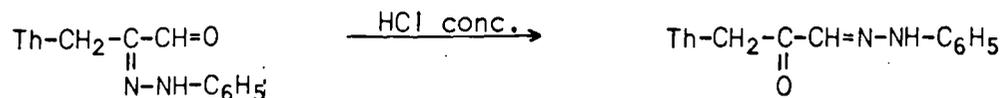
• Instabilité, en milieu d'acide chlorhydrique concentré, de la forme hydratée de l'aldéhyde α cétonique. Elle entraînerait l'existence en solution de la seule forme non hydratée de la molécule :



La phénylhydrazine ne pourrait réagir, dans ces conditions, qu'avec le groupement aldéhydique \cdot non hydraté :



• Formation de la monophénylhydrazone α aldéhydique, suivie d'une transposition par réaction d'échange intramoléculaire.



Nous aurons l'occasion, ultérieurement, d'évoquer cette seconde possibilité (voir ci-après remarques expérimentales et 4ème partie).

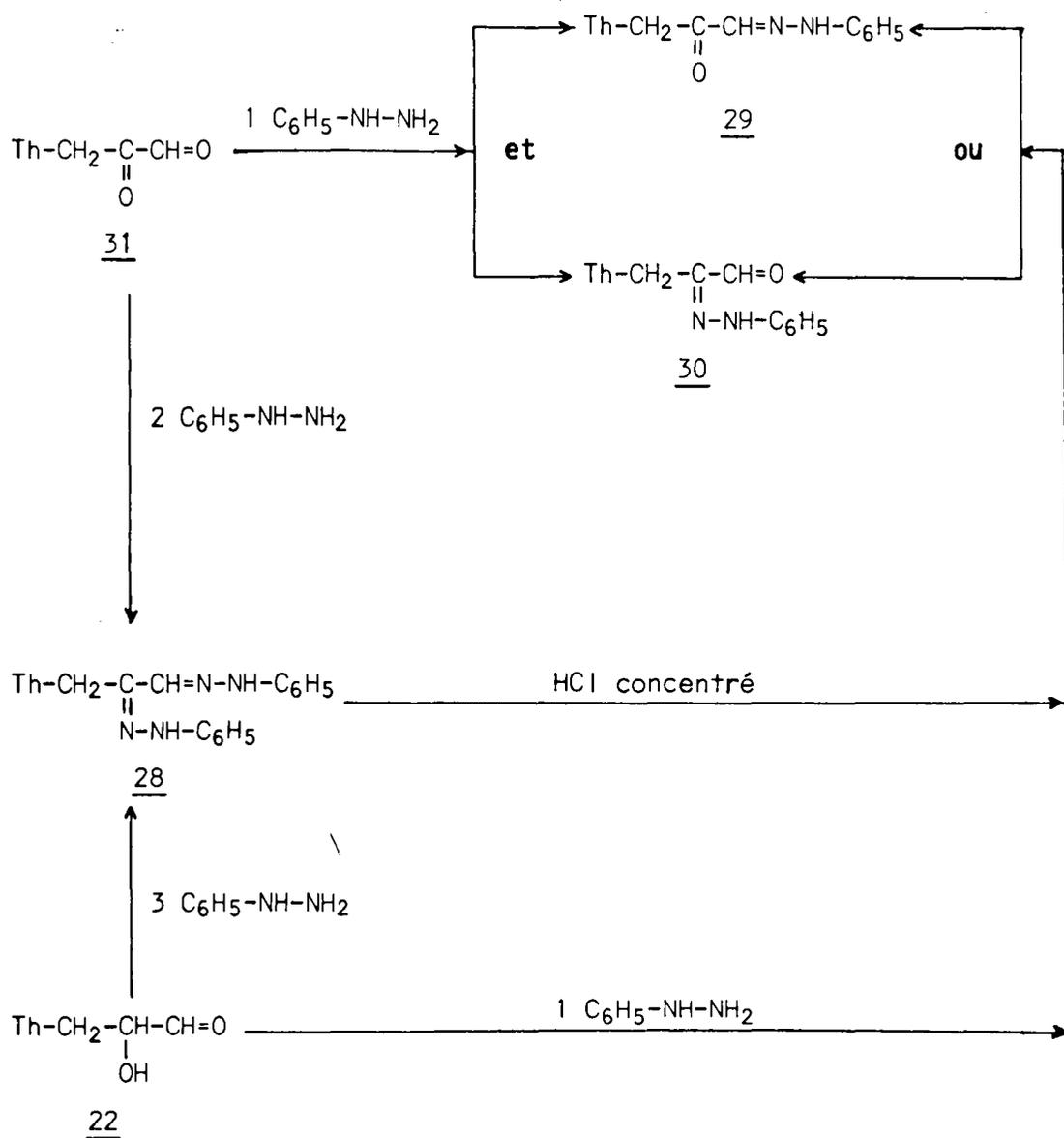
2. Remarques expérimentales

A) A propos des monophénylhydrazones et de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2

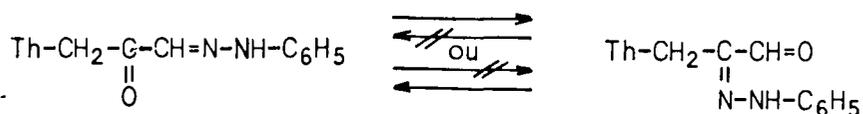
L'un des deux dérivés isomères préparés par action de la phénylhydrazine sur la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, a été identifié à la monophénylhydrazone résultant des réactions d'hydrolyse et d'échange fonctionnel de la bisphénylhydrazone correspondante (Cf 1ère partie - chapitre I).

Nous avons observé également qu'il était possible de préparer l'une de ces deux phénylhydrazones en faisant réagir la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 22 avec une quantité stoechiométrique de phénylhydrazine. Celle-ci est utilisée par conséquent en défaut par rapport à la quantité théorique -3 molécules- nécessaire à la formation de la bisphénylhydrazone 28. Un exemple analogue concernant l'hydroxybenzoïne est mentionné dans la littérature (O/6 -10.2- p. 438). Nous aurons encore l'occasion de citer ce mode de formation, lorsque nous aborderons l'étude de la structure des dérivés monosubstitués (Cf 4ème Partie - Chapitre II).

Le schéma suivant rend compte de ces remarques :



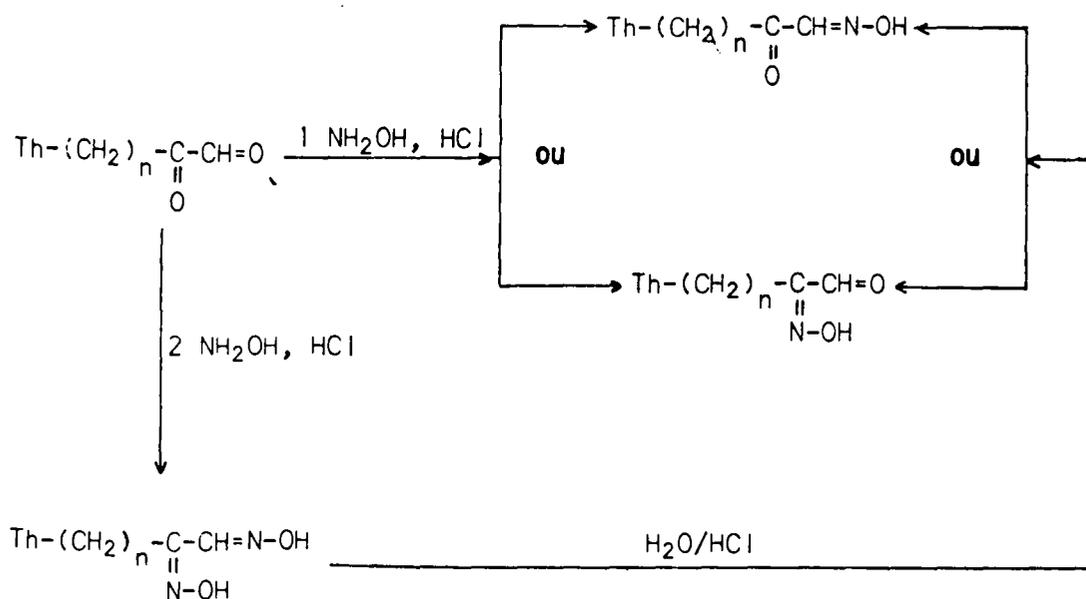
Les deux isomères 29 et 30 sont séparés par cristallisation fractionnée. Nous avons remarqué qu'il était possible de transformer l'un d'eux en l'autre, irréversiblement, par action, à chaud, d'acide chlorhydrique concentré :



Aucune de ces observations n'a été faite à propos des deux composés similaires de la série homologue supérieure.

B) A propos des deux monooximes α cétoniques de structure théophyllinique

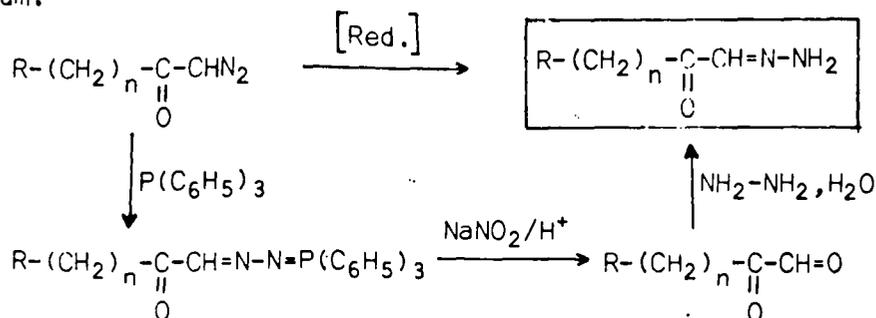
Nous avons remarqué que les monooximes, de structure unique cette fois, obtenues soit par action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur les aldéhydes α cétoniques, soit par hydrolyse des dioximes correspondantes, étaient identiques :



C) A propos des monohydrzones de toutes séries

Les monohydrzones obtenues par réaction entre l'hydrazine hydratée et les aldéhydes α cétoniques, ont été identifiées dans tous les cas aux produits des réactions de réduction des diazométhylcétones correspondantes.

La réduction des diazométhylcétones a été faite soit par l'acide sulfhydrique en présence de sulfure d'ammonium, soit par l'hydrosulfite de sodium.



Notons que la préparation de ces monohydrazones fait l'objet d'une étude particulière, qui est présentée ci-après (Cf 2ème Partie - chapitre IV).

D) A propos de tous les dérivés monosubstitués

Les dérivés monosubstitués que nous avons préparés sont bien sûr beaucoup plus stables que les aldéhydes α cétoniques correspondants. Cependant, sauf exception, tous ces composés sont hydrolysables à chaud par les acides dilués. Or, les ensembles α dicarboxylés sont particulièrement instables dans ces conditions, si bien que les réactions d'hydrolyse de nos dérivés monosubstitués conduisent, le plus souvent, à des mélanges complexes qui rappellent ceux que nous obtenons lors des essais d'isolement des produits de dégradation des triphénylphosphazines.

3. Point de vue expérimental

A) Réaction entre les aldéhydes α cétoniques et les réactifs nucléophiles

Elle consiste à maintenir pendant quelques heures, à température ambiante et sous agitation, un mélange formé des quantités équimoléculaires d'aldéhyde α cétonique, en solution aqueuse ou hydro-alcoolique, et de réactif nucléophile. Rappelons que :

- la solution d'aldéhyde α cétonique résulte d'une hydrolyse extemporanée de la triphénylphosphazine correspondante ;
- le milieu réactionnel est constitué soit d'acide chlorhydrique dilué, soit d'acide acétique et d'acétate de sodium ;
- le pH, généralement peu acide, n'a de notable importance que dans le cas de la préparation des monophénylhydrazones ;
- l'impureté la plus fréquente recueillie à l'issue de ces réactions, en même temps que le dérivé monosubstitué attendu, est le dérivé disubstitué correspondant. Ceci provient de ce que certains des ensembles nucléophiles utilisés, sont susceptibles de réagir également, quoique beaucoup plus lentement, avec le groupement carbonyle resté libre dans la molécule après une première substitution du composé initial. Pour éviter la formation de cette impureté, nous avons parfois été amené à utiliser les réactifs nucléophiles en léger défaut par rapport à la stoechiométrie (0,009 mole au lieu de 0,010 mole par exemple).

B) Hydrolyse des dérivés disubstitués

Quelques-uns des dérivés monosubstitués obtenus selon la technique précédente ont été préparés, également, par hydrolyse en milieu acide ou par réaction d'échange fonctionnel des dérivés disubstitués des mêmes aldéhydes α cétoniques. Nous en signalons au passage les modes opératoires correspondants. Les préparations des dérivés disubstitués concernés par cette réaction sont décrites dans le chapitre suivant (voir 2ème partie - chapitre II).

MODES OPERATOIRES

Ils concernent la préparation des dérivés monosubstitués 29, 30, 35 (déjà cités par ailleurs) et 75 à 86.

• Procédé I

Réaction entre les aldéhydes α cétoniques et les réactifs nucléophiles :

L'ensemble nucléophile de structure $R-NH_2$ (0,009 à 0,010 mole) en solution dans un solvant convenable, est ajouté à l'aldéhyde α cétonique, resté en solution aqueuse ou hydroalcoolique à l'issue de l'hydrolyse de 0,01 mole de triphénylphosphazine (5,24 g lorsqu'il s'agit de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, triphénylphosphazine, 5,38 g dans le cas de la théophylline-7:4-butanal-1 one-2, triphénylphosphazine et de la méthyl-8 théophylline-7:3-propanal-1 one-2, triphénylphosphazine.

Le mélange correspondant, dont le pH a été ajusté à la valeur désirée, est maintenu à température ambiante et sous agitation pendant trois à quatre heures. Le dérivé monosubstitué précipite, sauf exception, au fur et à mesure de sa formation. Le rendement est calculé par rapport à la triphénylphosphazine.

• Procédé II

Hydrolyse des dérivés disubstitués :

II(a) - Hydrolyse par action d'acide chlorhydrique dilué
0,01 mole du dérivé disubstitué d'aldéhyde α cétonique est mis en suspension dans 30 à 50 cm³ d'une solution aqueuse diluée (5 à 10 %) d'acide chlorhydrique. Le mélange est maintenu au bain-marie bouillant pendant environ une heure puis filtré à chaud.

Le dérivé monosubstitué précipite par refroidissement.

II(b) - Hydrolyse par action d'acide chlorhydrique concentré

Le mode opératoire général a été décrit à propos de l'étude de la réaction d'hydrolyse de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone (voir 1ère partie - chapitre I)

• Procédé III

Réaction d'échange avec l'acide pyruvique ou l'acétylacétone (voir 1ère partie - chapitre I).

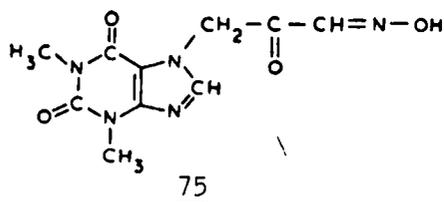
► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, OXIME-1

• Procédé I

- théophylline-7:3-propanal-1 one-2: en solution dans 100 cm³ d'eau
- réactif : chlorhydrate d'hydroxylamine (0,01 mole)
- pH : entre 3 et 4 (HCl)
- rendement : 80 à 86 %.

• Procédé II(a)

- hydrolyse de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, dioxime 87
- rendement : 85 à 96 %



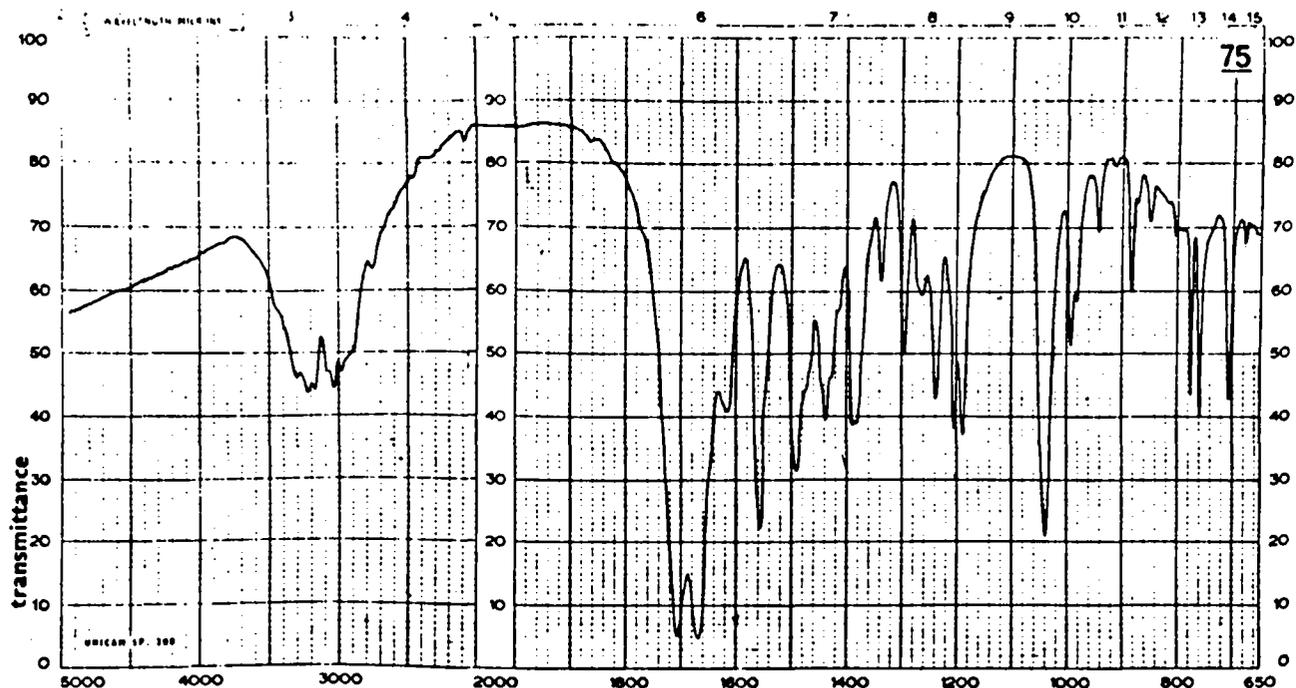
- solide blanc
- P.M. 265,23 pour C₁₀H₁₁N₅O₄
- point de fusion : 268-270°C
- recristallisation : eau, éthanol

Analyse élémentaire

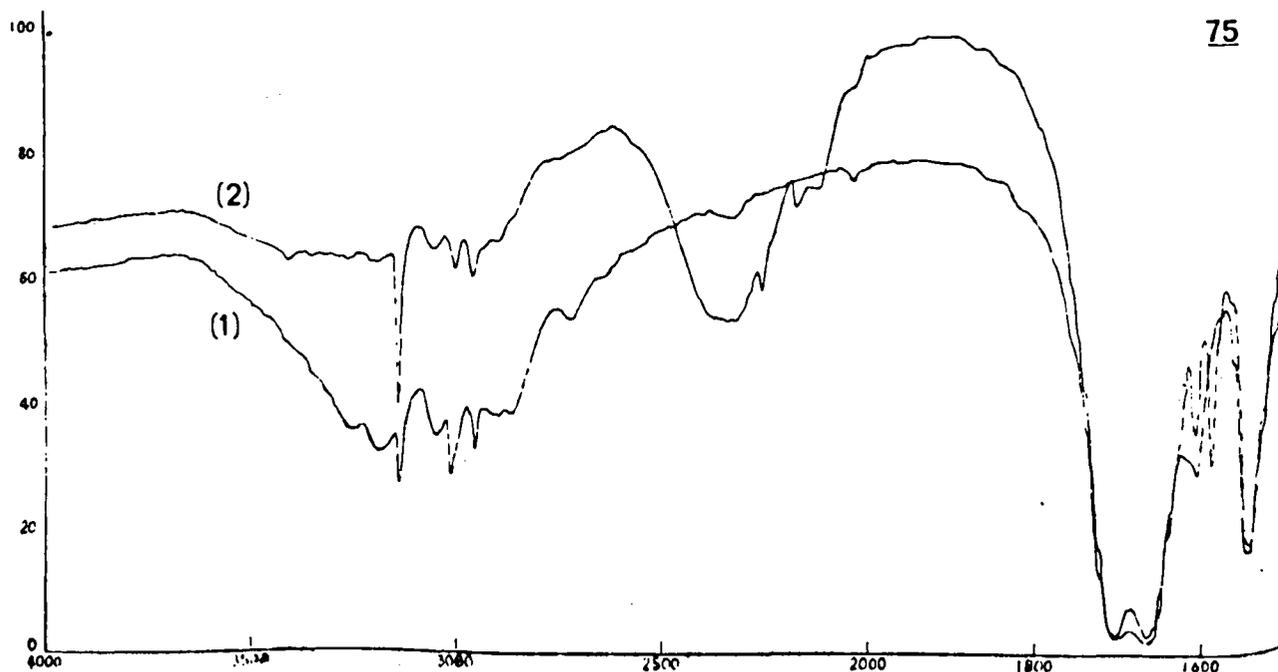
	C	H	N
Calc. %	45,28	4,18	26,40
Tr. %	45,32	4,22	26,41

Spectrographie dans l'infra-rouge

Nous avons fait figurer ci-après le spectre dans l'infra-rouge de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, monooxime recristallisée dans l'eau (spectre 2.1.1.) et celui du même composé, recristallisé dans un mélange de pyridine et d'eau lourde (spectres 2.1.2., 2.1.1. de 4000 à 1500 cm⁻¹).



Spectre 2.1.1.



Spectre 2.1.2., 2.1.1.

(1) Composé non deutérié
(2) Composé deutérié

$\nu(N-O)$ vers 1035 cm^{-1}

$\nu(O-H)$ entre 3400 et 3000 cm^{-1}

$\nu(O-D)$ entre 2400 et 2300 cm^{-1}

$\nu(CH\text{ de }CH=N)$ vers 3140 cm^{-1} . Cette bande n'est pas repérable sur le spectre du composé non deutérié (spectre 2.1.1.). Elle est par contre nettement visible sur le spectre 2.1.2.

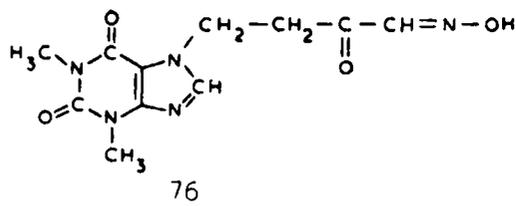
► THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, OXIME-1

• Procédé I

- théophylline-7:4-butanal-1 one-2 en solution dans 50 cm³ d'eau
- réactif : chlorhydrate d'hydroxylamine (0,0095 mole)
- pH : entre 2 et 3 (HCl)
- rendement : 80 à 87 %

• Procédé II(a)

- hydrolyse de la théophylline-7:4-butanal-1 one-2, dioxime 88
- rendement : quantitatif



- solide blanc
- P.M. 279,26 pour C₁₁H₁₃N₅O₄
- point de fusion : 262°C (dec.)
- recristallisation : mélange eau/éthanol

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	47,30	4,69	25,07
Tr. %	46,94	4,79	25,27

Spectrographie dans l'infra-rouge

- ν (N-O) vers 1000 cm⁻¹
- ν (O-H) entre 3100 et 2400 cm⁻¹

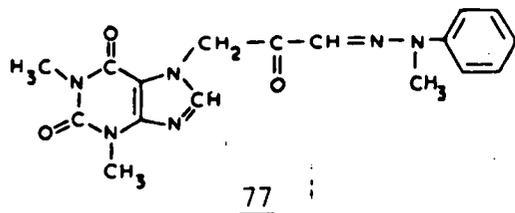
► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, METHYLPHENYLHYDRAZONE-1

• Procédé I

- théophylline-7:3-propanal-1 one-2 : en solution dans 80 cm³ d'eau
- réactif : méthylphénylhydrazine (0,01 mole) en solution dans 20 cm³ d'éthanol
- pH : entre 2 et 3 (HCl)
- rendement : 75 à 85 %

• Procédé II(b)

- hydrolyse de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 , méthylphénylhydrazone-1, phénylhydrazone-2 102
- rendement : quantitatif



- solide jaune
- P.M. 354,37 pour $C_{17}H_{18}N_6O_3$
- point de fusion : 220/222°C
- recristallisation: isopropanol, butanone-2

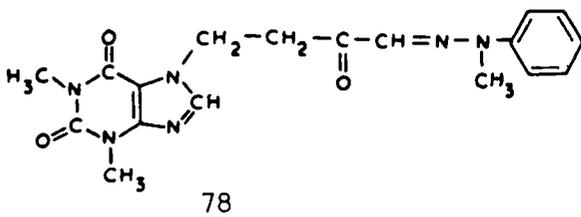
Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	57,60	5,12	23,71
Tr. %	57,62	5,17	23,35

► THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, METHYLPHENYLHYDRAZONE-1

• Procédé I

- théophylline-7:4-butanal-1 one-2 : en solution dans 50 cm³ d'eau
- réactif : méthylphénylhydrazine (0,010 mole) en solution dans 5 cm³ de propanol-1
- pH : entre 1 et 2 (HCl)
- rendement : 75 à 80 %



- solide jaune
- P.M. 368,40 pour $C_{18}H_{20}N_6O_3$
- point de fusion : 187°C
- recristallisation: propanol-1

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	58,68	5,47	22,81
Tr. %	58,30	5,50	22,81

Spectrographie dans l'infra-rouge : composés 77 et 78

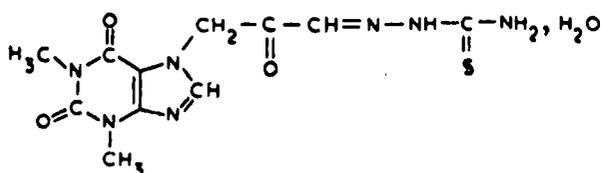
Par rapport au spectre des monophénylhydrazones 29 et 85

- pas de bande $\nu(N-H)$ vers 3250 cm⁻¹
- bande caractéristique des méthylphénylhydrazones et de la méthylphénylhydrazine due vraisemblablement à $\nu(C-N)$ vers 1120 cm⁻¹.

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, THIOSEMICARBAZONE-1

• Procédé I

- théophylline-7:3-propanal-1 one-2: en solution dans 50 cm³ d'eau
- réactif : thiosemicarbazide (0,01 mole) en solution dans 100 cm³ d'eau
- pH : entre 2 et 3
- rendement : 85 à 90 %



- solide blanc
- P.M. 341,35 pour C₁₁H₁₃N₇O₃S, H₂O
- point de fusion : 236°C (dec.)
- recristallisation : mélange eau/éthanol

Analyse élémentaire

Ce dérivé semble cristalliser avec une molécule d'eau.

	C	H	N
Calc. %	38,70	4,43	28,72
Tr. %	38,62	4,23	28,61

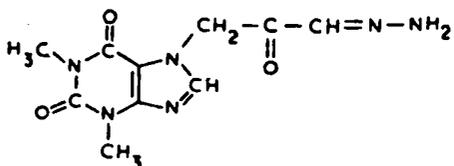
Spectrographie dans l'infra-rouge

- ν(N-H) entre 3400 et 3100 cm⁻¹
- ν(C=S) vraisemblablement, vers 1140 cm⁻¹
- ν(O-H de H₂O) vers 3500 cm⁻¹

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, HYDRAZONE-1

• Procédé I

- théophylline-7:3-propanal-1 one-2 : en solution dans 15 cm³ d'eau
- réactif : hydrazine hydratée (0,01 mole)
- pH : ajusté à 6 avant l'introduction du réactif
- rendement : 60 à 65 %
- remarque : la monohydrazone est séparée du milieu réactionnel, dès sa formation, ceci pour éviter sa transformation en dihydrazone par réaction avec l'hydrazine en excès.



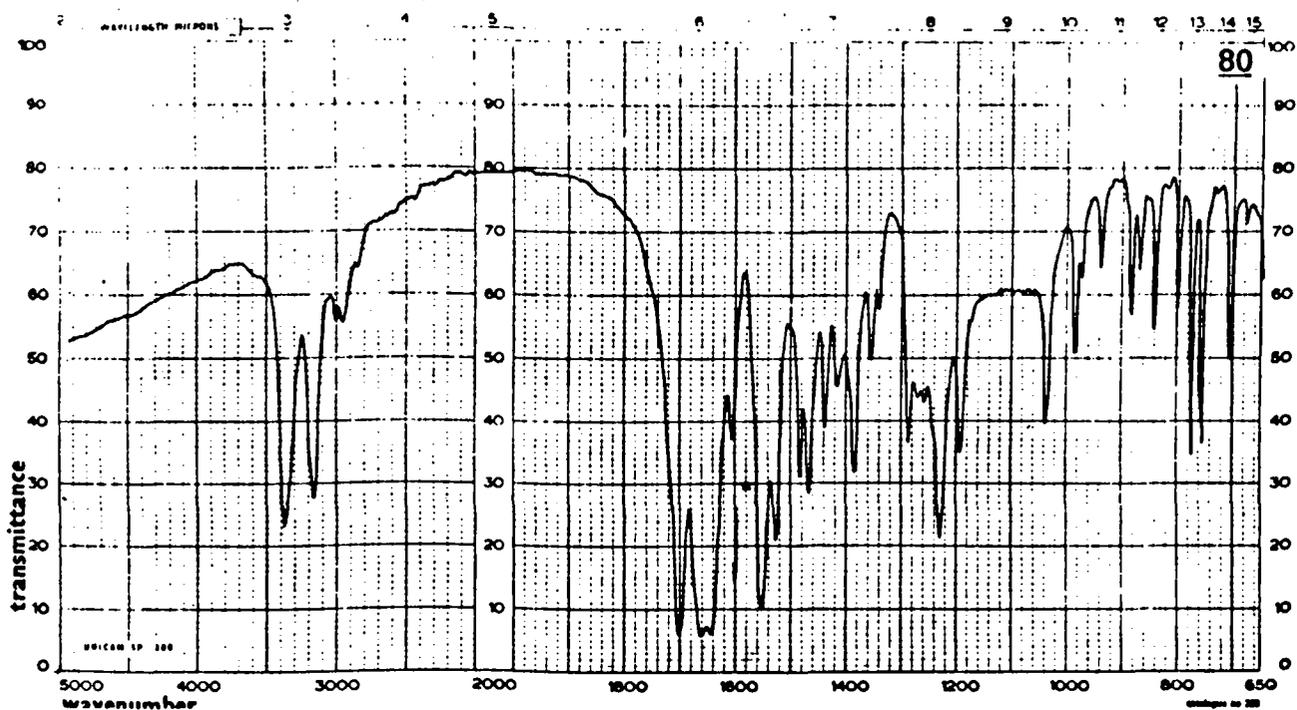
- solide blanc
- P.M. 264,25 pour C₁₀H₁₂N₆O₃
- point de fusion : 210°C
- recristallisation : éthanol absolu

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	45,45	4,58	31,80
Tr. %	45,22	4,55	31,73

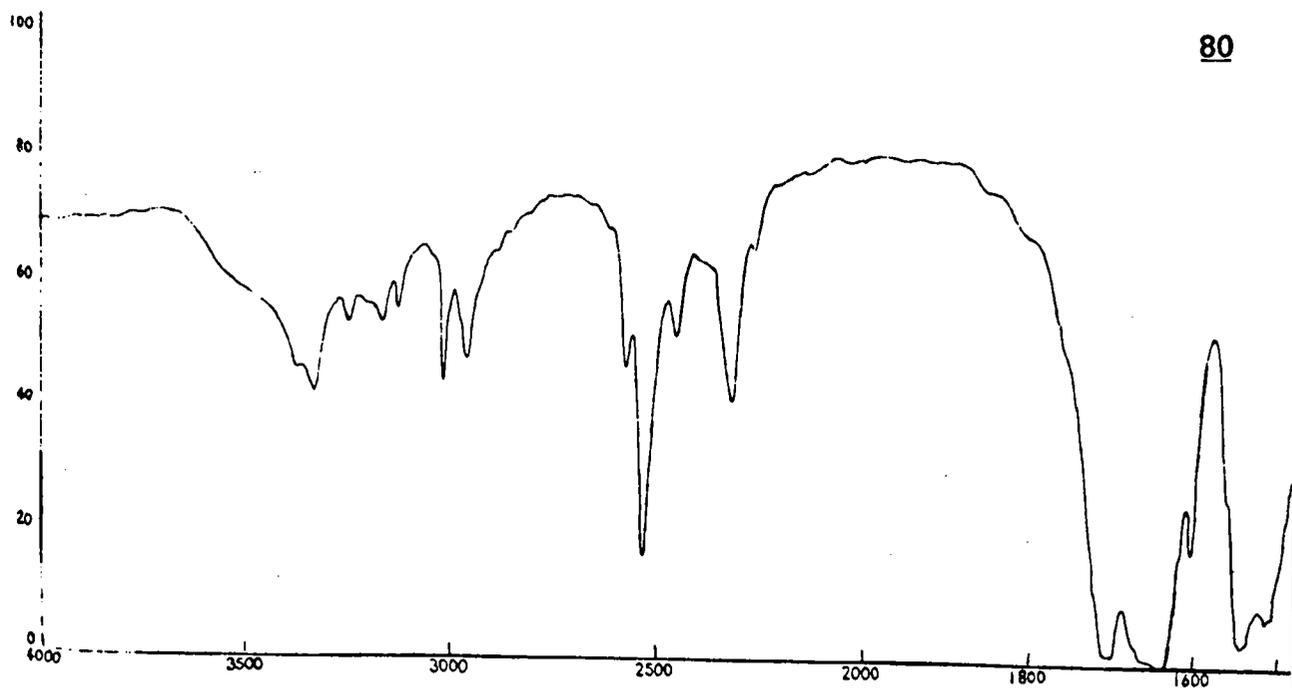
Spectrographie dans l'infra-rouge

Spectres dans l'infra-rouge du composé recristallisé dans l'éthanol absolu (2.1.3.) et dans un mélange d'éthanol et d'eau lourde (spectre 2.1.4. de 4000 à 1500 cm^{-1}).



Spectre 2.1.3.

$\nu_{(N-H)}$ vers 3360 et 3260 cm^{-1}

80

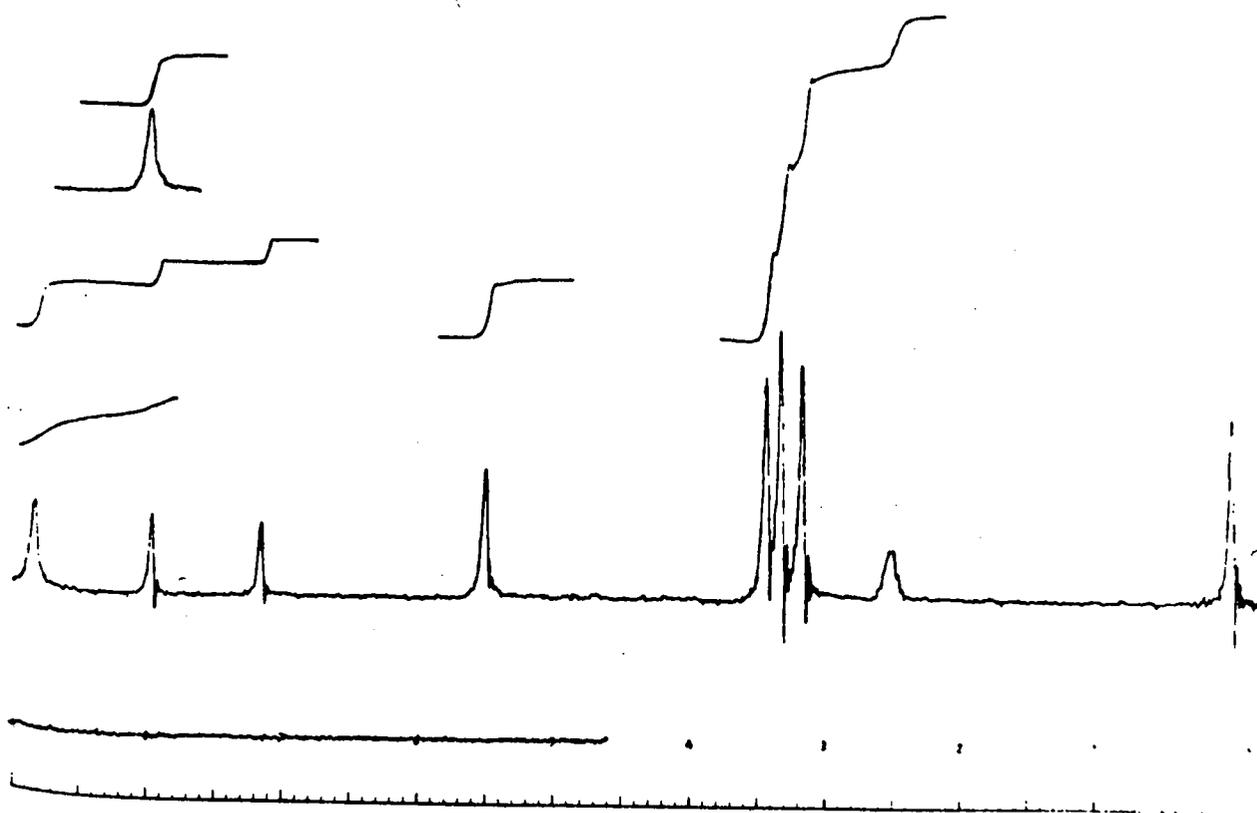
Spectre 2.1.4.

$\nu_{(N-D)}$ vers 2540 et 2320 cm^{-1}

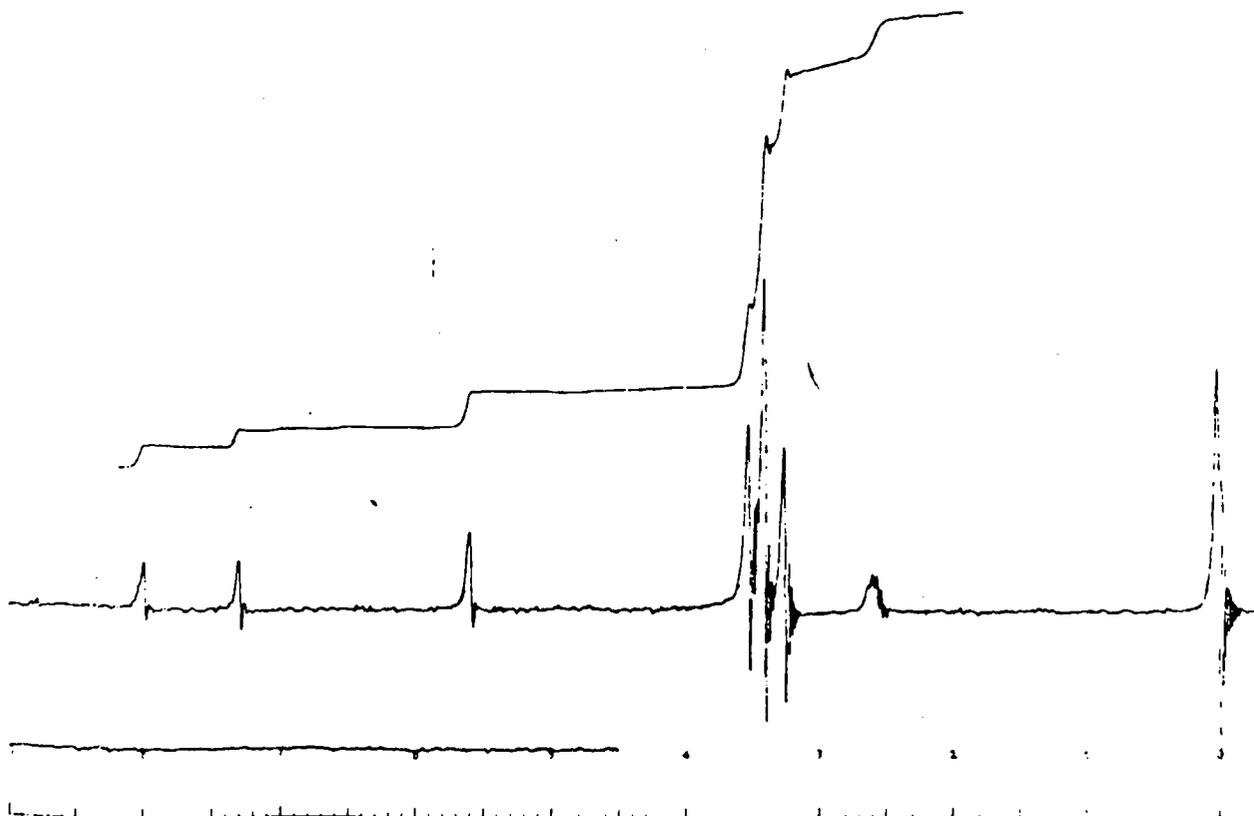
Spectrographie de Résonance Magnétique Nucléaire. Composé 80

Spectres 2.1.5. (D.M.S.O. deut.) et 2.1.6. (D.M.S.O. deut./D₂O).

80



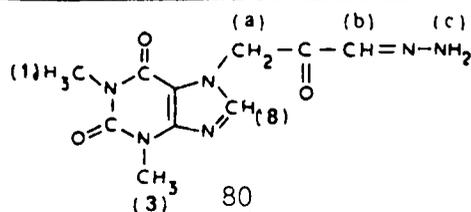
Spectre 2.1.5.



Spectre 2.1.6.

Groupements fonctionnels	δ (ppm)	
	D.M.S.O. Deut.	D.M.S.O. deut./D ₂ O
N-CH ₃ (1)	3,19 (s)	3,26 (s)
N-CH ₃ (3)	3,47 (s)	3,53 (s)
CH (8)	8,01 (s)	8,02 (s)
CH ₂ (a)	5,54 (s)	5,61 (s)
CH (b)	7,19 (s)	7,32 (s)
NH ₂ (c)	8,88 (s)	échange isotopique
H ₂ O	3,36 (s)	3,42 (s)
D.M.S.O.	2,55 (ma)	2,58 (ma)

(s) = singulet (ma) = massif

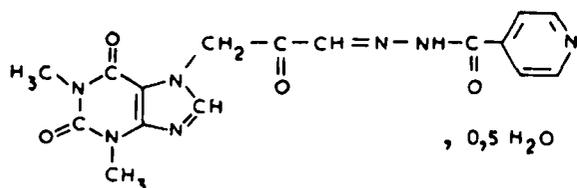


Solvant : D.M.S.O. deutérié

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, ISONICOTINYLDRAZONE-1

• Procédé I

- théophylline-7:3-propanal-1 one-2 : en solution dans 20 cm³ d'eau
- réactif : hydrazide isonicotinique (isoniazide) : 0,010 mole
- pH : ajusté à 4 . Cette acidité est neutralisée en fin de réaction, ce qui provoque la précipitation du dérivé monosubstitué
- rendement : 68 à 72 %



81

- solide blanc
- P.M. 378,35 pour
C₁₆H₁₅N₇O₄, 0,5 H₂O
- point de fusion : 264°C (dec.)
- recristallisation : mélange
eau/éthanol

Analyse élémentaire

Ce dérivé semble cristalliser avec une demi-molécule d'eau.

	C	H	N
Calc. %	50,79	4,26	25,91
Tr. %	50,91	4,14	25,95

► THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, ISONICOTINYLDRAZONE-1

• Procédé I

- théophylline-7:4-butanal-1 one-2 : en solution dans 30 cm³ d'eau
- réactif : hydrazide isonicotinique (0,095 mole), en solution dans 50 cm³ d'eau, ajoutée goutte à goutte (pendant environ 1 heure)
- pH : fixé à 5. Cette acidité est neutralisée en fin de réaction, ce qui provoque la précipitation du dérivé monosubstitué
- rendement : 65 à 70 %

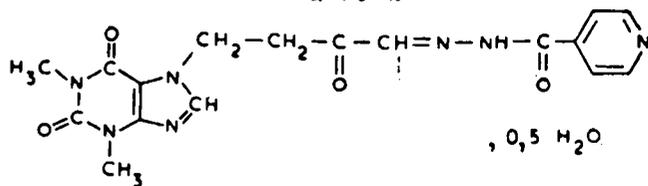
- Remarque :

La théophylline-7:4-butanal-1 one-2, isonicotinyldrazone préparée dans ces conditions renferme généralement un peu du dérivé disubstitué correspondant. Ce dernier est éliminé de la manière suivante :

Le précipité obtenu précédemment est essoré, séché et mis en suspension dans 20 cm³ de butanone-2. Le mélange qui en résulte est chauffé à reflux pendant quelques minutes puis filtré à chaud. La fraction insoluble est constituée de diisonicotinyldrazone. Le filtrat est évaporé jusqu'à siccité. Le résidu est mélangé avec un peu d'eau, filtré, essoré

et séché. Il est formé de théophylline-7:4-butanal-1 one-2, isonicotinyldiazone pure.

Rendement : 65 à 70 %



82

- solide blanc

- P.M. 392,38 pour

$C_{17}H_{17}N_7O_4,0,5 H_2O$

- point de fusion : dec. à partir de 136°C

- recristallisation : éthanol à 95°

Analyse élémentaire.

Ce dérivé semble cristalliser avec une demi-molécule d'eau.

	C	H	N
Calc. %	52,03	4,62	24,98
Tr. %	51,94	4,59	24,80

Spectrographie dans l'infra-rouge : composés 81 et 82

ν (N-H) vers 3200 cm^{-1} (peu net pour 82)

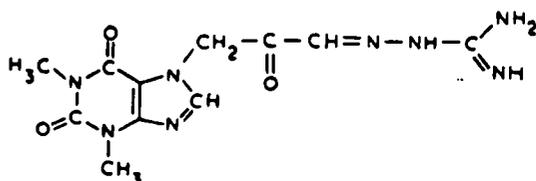
ν (O-H de H_2O) vers 3500 cm^{-1} (peu net pour 81)

ν (C-H pyridine) vers 3050 cm^{-1} (peu net pour 82)

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, GUANYLHYDRAZONE-1

• Procédé I

- théophylline-7:3-propanal-1 one-2 : en solution dans 20 cm^3 d'eau
- réactif: carbonate d'amino-guanidine (0,01 mole) dissous dans 5 cm^3 d'eau légèrement acidulée (HCl)
- pH : fixé à 2. Cette acidité est neutralisée en fin de réaction, ce qui provoque la précipitation du dérivé monosubstitué
- rendement : 55 à 65 %



83

- solide jaune

- P.M. 306,29 pour $C_{11}H_{14}N_8O_3$

- point de fusion : dec. à partir de 240°C

- recristallisation : eau

Analyse élémentaire

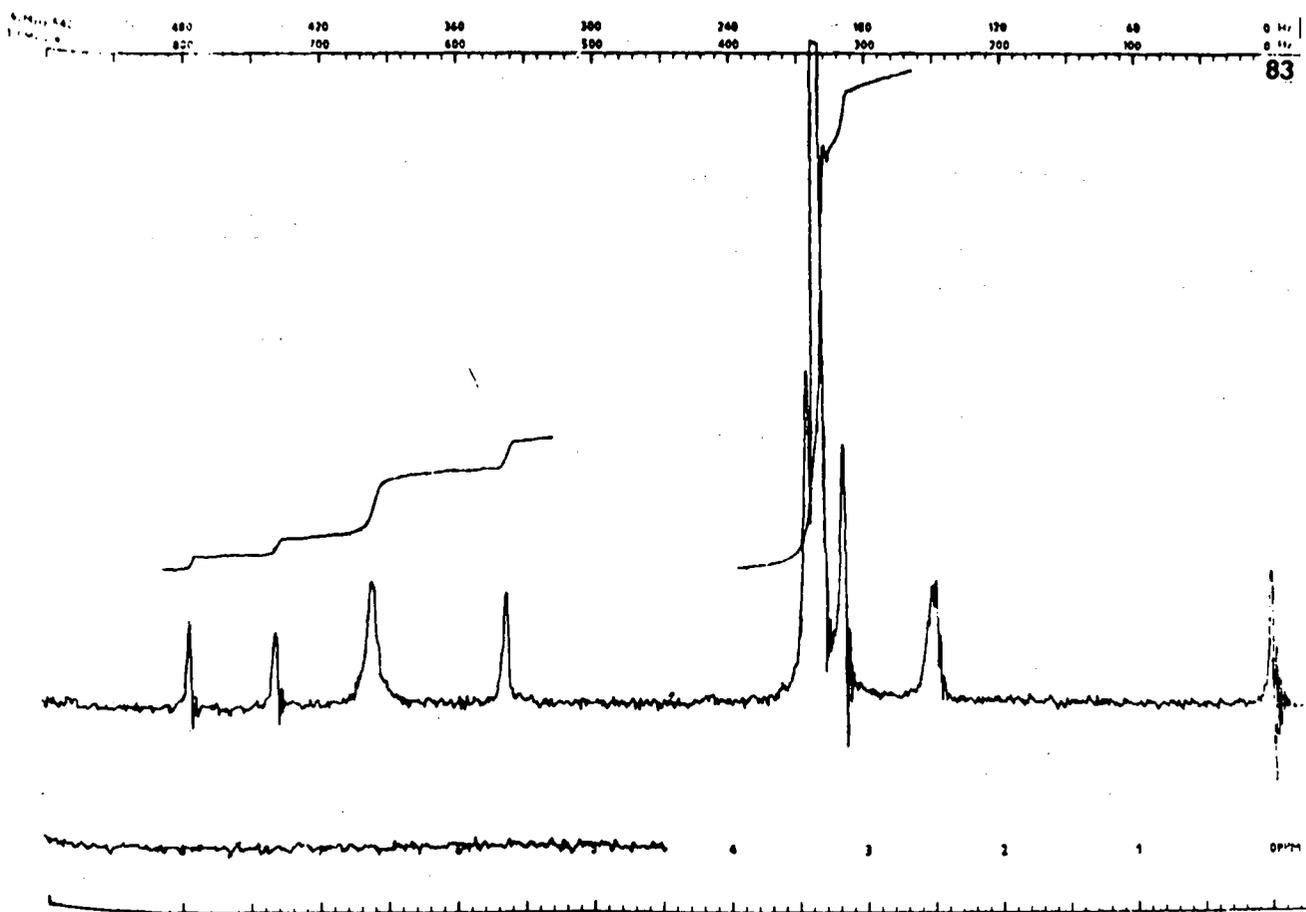
	C	H	N
Calc. %	43,12	4,61	36,57
Tr. %	42,80	4,60	36,57

Spectrographie dans l'infra-rouge

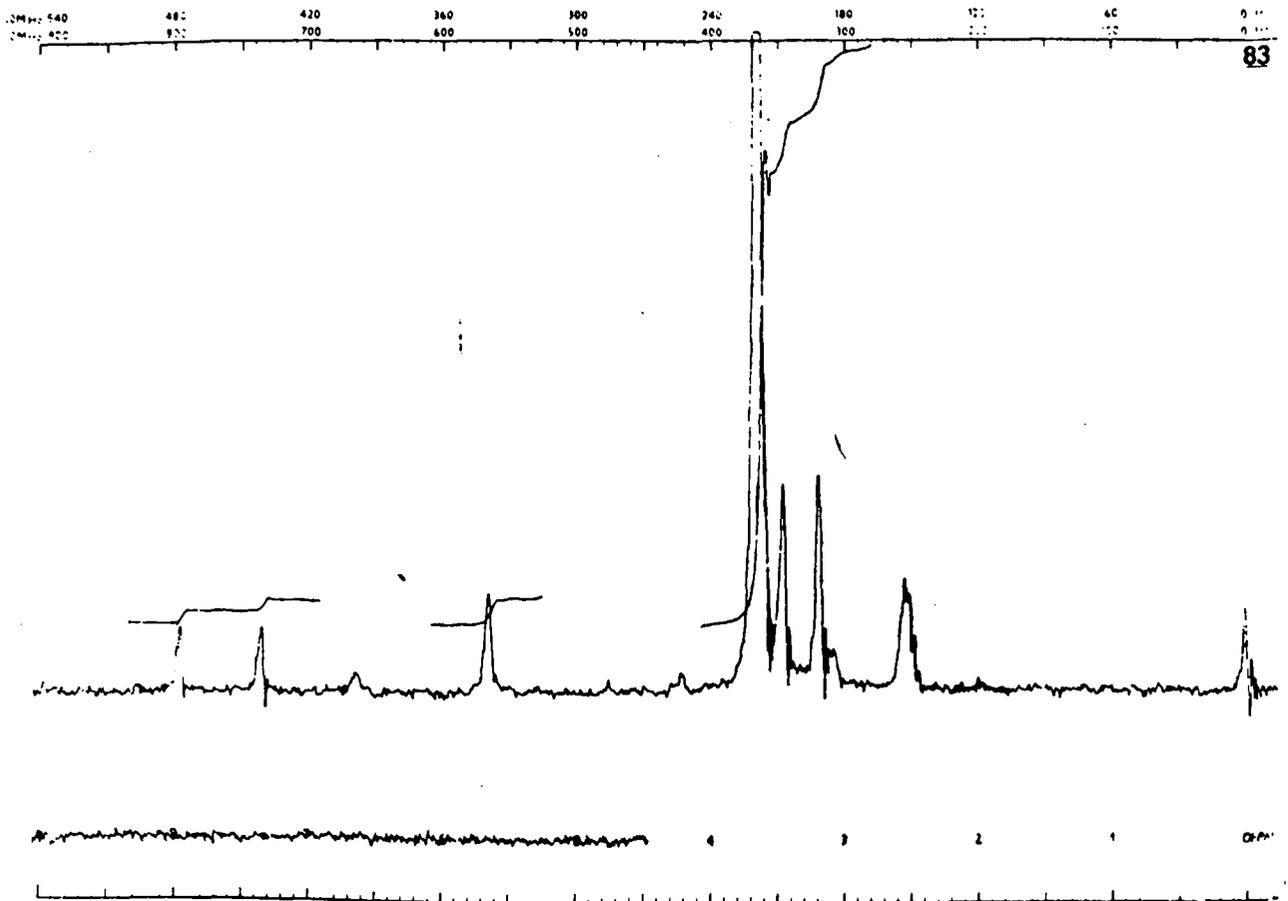
ν (N-H) entre 3500 et 3300 cm^{-1} (2 bandes)

Spectrographie de résonance magnétique nucléaire : composé 83

Spectres 2.1.7. (D.M.S.O. deut.) et 2.1.8. (D.M.S.O.deut./D₂O)



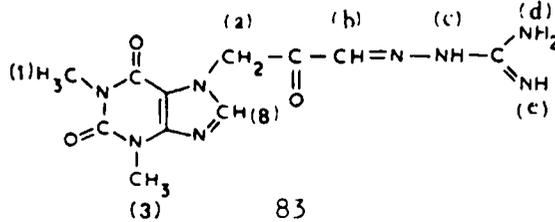
Spectre 2.1.7.



Spectre 2.1.8.

Groupements fonctionnels	δ (ppm)	
	D.M.S.O. deut.	D.M.S.O. deut./D ₂ O
N-CH ₃ (1)	3,18 (s)	3,19 (s)
N-CH ₃ (3)	3,46 (s)	3,46 (s)
CH (8)	7,98 (s)	7,98 (s)
CH ₂ (a)	5,67 (s)	5,67 (s)
CH (b)	7,35 (s)	7,36 (s)
NH (c) et (e)	} 6,66 (ma)	échange isotopique
NH ₂ (d)		
H ₂ O	3,28 (s)	3,67 (s)
D.M.S.O.	2,50 (ma)	2,53 (ma)

(s) = singulet (ma) = massif

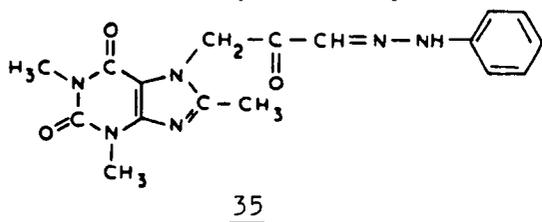


Solvant : D.M.S.O. deutérié

► METHYL-8 THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, PHENYLHYDRAZONE-1

• Procédé II(b)

- hydrolyse de la méthyl-8 théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone 34
- rendement : quantitatif



- solide jaune
- P.M. 354,37 pour $C_{17}H_{18}N_6O_3$
- point de fusion $> 280^{\circ}C$
- recristallisation : éthanol à 95°

Analyse élémentaire

	C	H	N	O
Calc. %	57,60	5,12	23,71	13,54
Tr. %	57,55	5,17	23,65	13,66

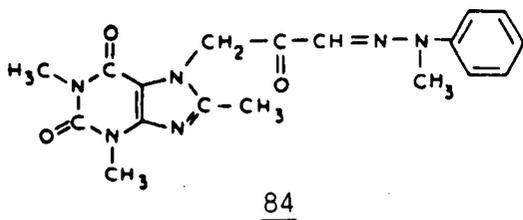
Spectrographie dans l'infra-rouge

$\nu_{(N-H)}$ vers 3260 cm^{-1}

► METHYL-8 THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, METHYLPHENYLHYDRAZONE-1

• Procédé I

- méthyl-8 théophylline-7:3-propanal-1 one-2 : en solution dans 20 cm^3 d'eau
- réactif : méthylphénylhydrazine (0,010 mole) en solution dans 5 cm^3 d'éthanol
- pH : fixé à 4
- rendement : 63 à 65 %



- solide jaune
- P.M. 368,40 pour $C_{18}H_{20}N_6O_3$
- point de fusion : $239^{\circ}C$
- recristallisation : éthanol absolu

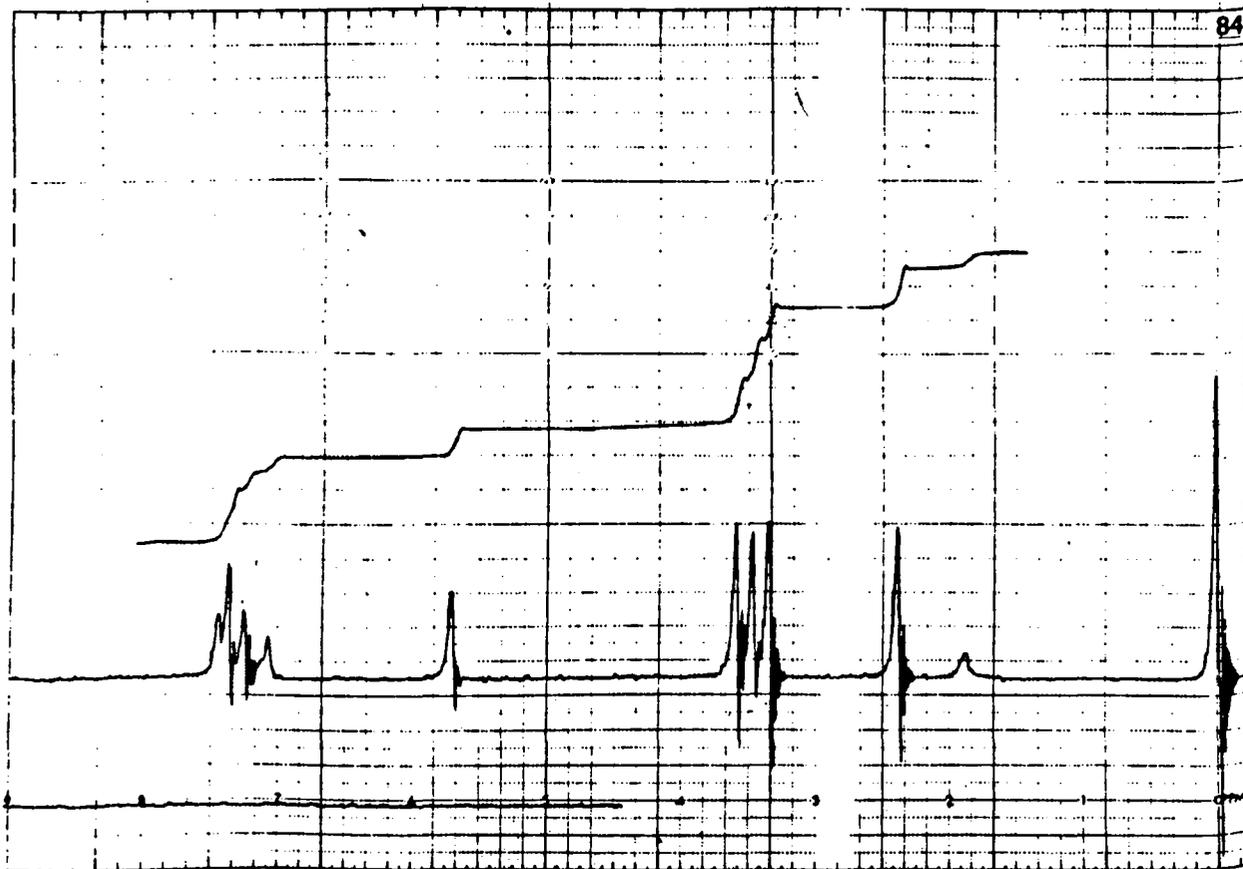
Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	58,68	5,47	22,81
Tr. %	58,61	5,57	22,84

Spectrographie dans l'infra-rouge

$\nu(C-N)$, caractéristique des méthylphénylhydrazones vers 1120 cm^{-1}

Spectrographie de Résonance Magnétique Nucléaire



Spectre 2.1.9.

Groupements fonctionnels	δ (ppm)
$N-CH_3$ (1)	3,36 (s)
$N-CH_3$ (3)	3,59 (s)
$C-CH_3$ (8)	2,39 (s)
CH_2 (a)	5,71 (s)
CH (b)	7,07 (s)
$N-CH_3$ (c)	3,47 (s)
C_6H_5 (d et e)	7,40 (ma)
$CHCl_3$	7,26 (s)

(s) = singulet (ma) = massif

• PREPARATION DES THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, PHENYLHYDRAZONES 29 ET 30

• Procédé I

Isolement d'un mélange des deux monophénylhydrazones

- théophylline-7:3-propanal-1 one-2 : en solution dans 50 cm³ d'eau
- réactif : phénylhydrazine (0,009 mole) en solution dans 5 cm³ d'éthanol
- pH : fixé en fonction des remarques qui ont été faites précédemment (voir point de vue théorique)

Séparation des deux monophénylhydrazones

Le précipité séparé par filtration est essoré, lavé avec un peu d'éthanol à 95° puis plusieurs fois à l'éther éthylique, séché et mis en suspension dans 30 cm³ d'éthanol absolu. Le mélange est chauffé à reflux pendant quelques minutes puis filtré à chaud. Le résidu insoluble est mis en suspension dans 20 cm³ d'éthanol absolu et soumis au même traitement que précédemment. Le deuxième filtrat est joint au premier.

- Le résidu finalement obtenu est constitué de théophylline-7:3-propanal-1 one-2, phénylhydrazone-2 30 ;

- Le mélange des filtrats contient la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, phénylhydrazone-1 29 qui précipite par refroidissement.

• Procédé II(b)

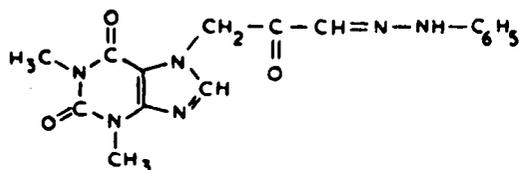
Isolement de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 phénylhydrazone-1 29 seule.

- hydrolyse de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone 28 (voir 1ère partie - chapitre I)
- hydrolyse de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, phénylhydrazone-1, oxime-2 98
- hydrolyse de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, oxime-1, phénylhydrazone-2 107
- rendement : quantitatif

• Procédé III

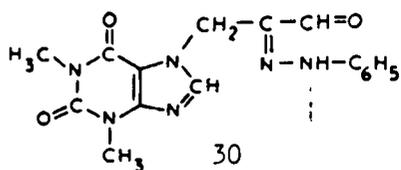
Réaction d'échange avec la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone 28 (voir 1ère partie - chapitre I)

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, PHENYLHYDRAZONE-1



(voir description 1ère Partie - Chapitre I)

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, PHENYLHYDRAZONE-2



- solide jaune
- P.M. 340,34 pour $C_{16}H_{16}N_6O_3$
- point de fusion : 228-229°C
- recristallisation : propanol-1

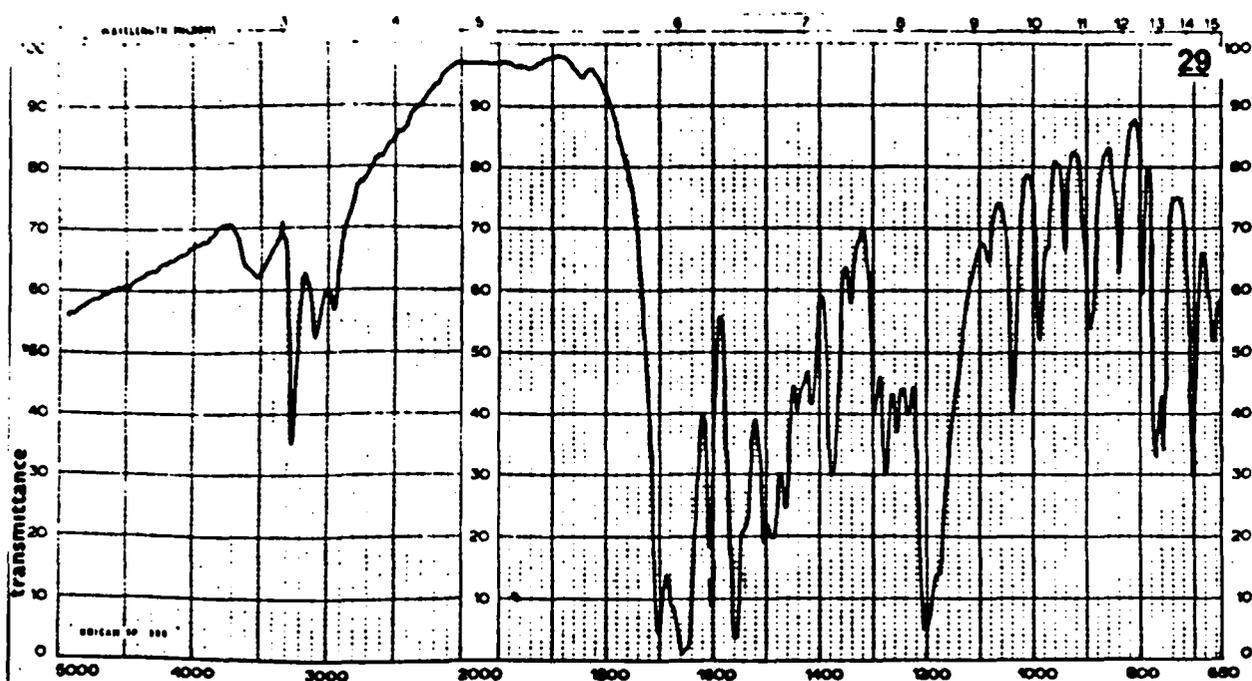
Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	56,46	4,74	24,69
Tr. %	56,44	4,85	24,61

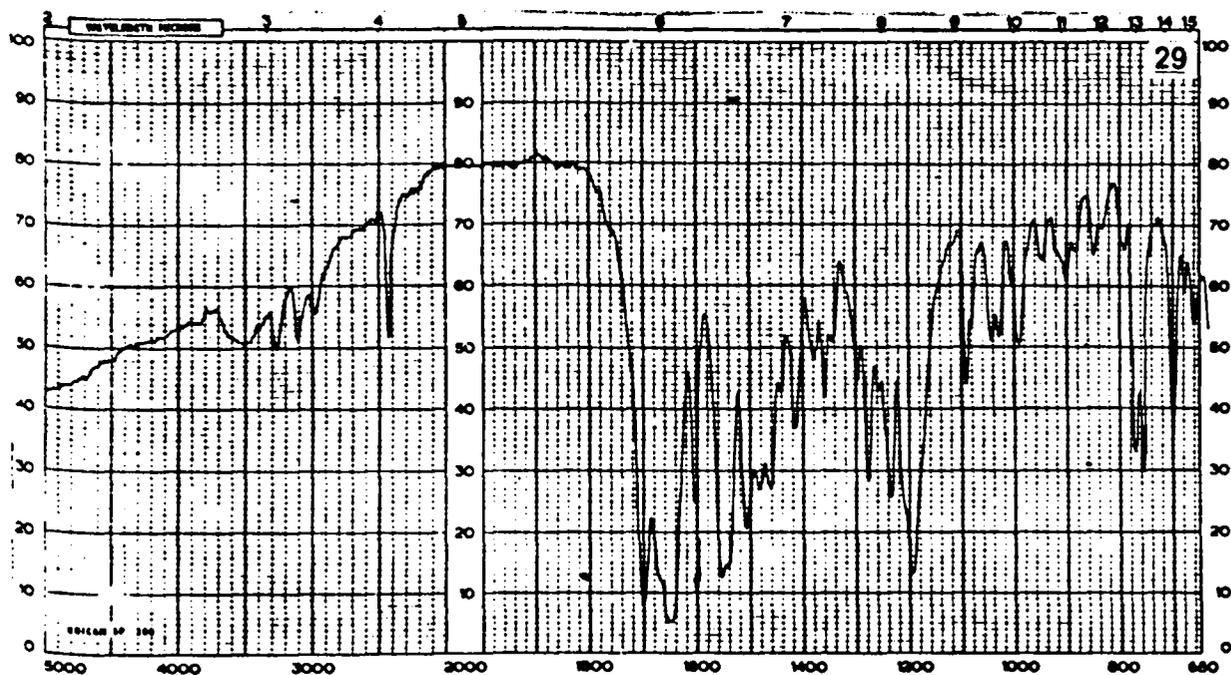
Spectrographie dans l'infra-rouge

Nous avons fait figurer ci-après les spectres des composés 29 et 30 :

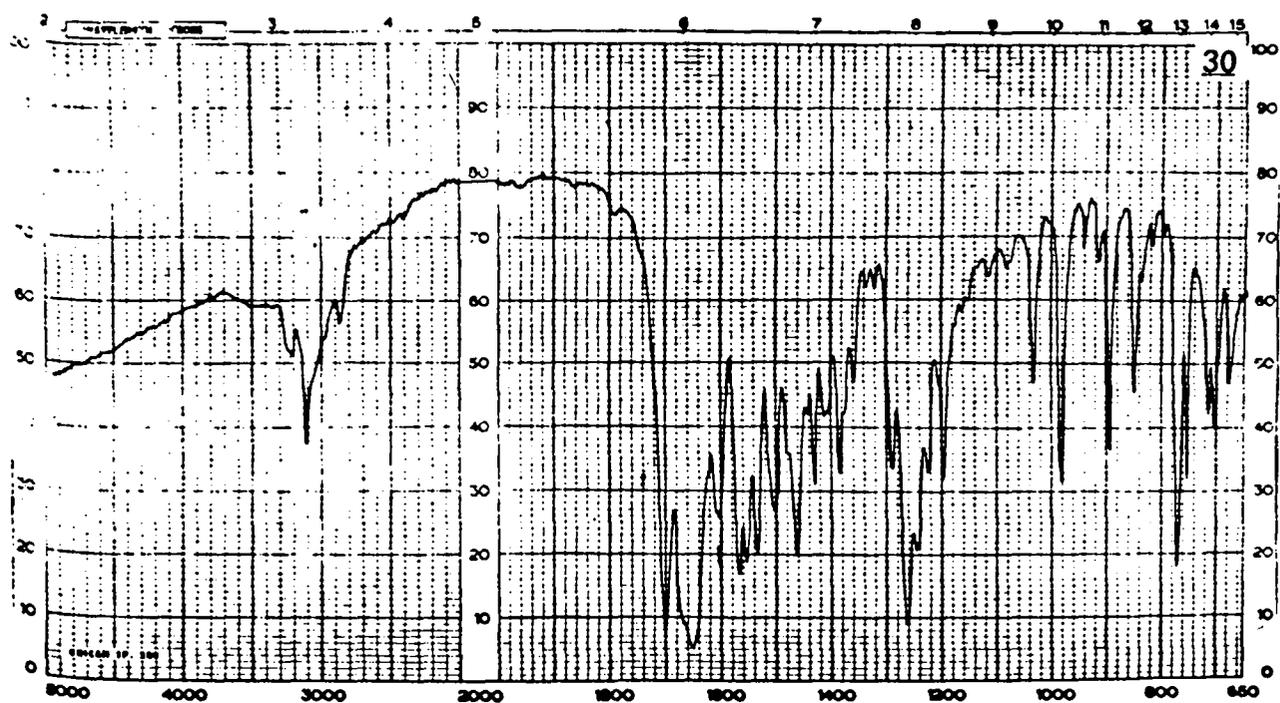
- non deutériés : spectres 2.1.10. (29) et 2.1.12. (30)
- deutériés : spectres 2.1.11 (29) et 2.1.13. (30)



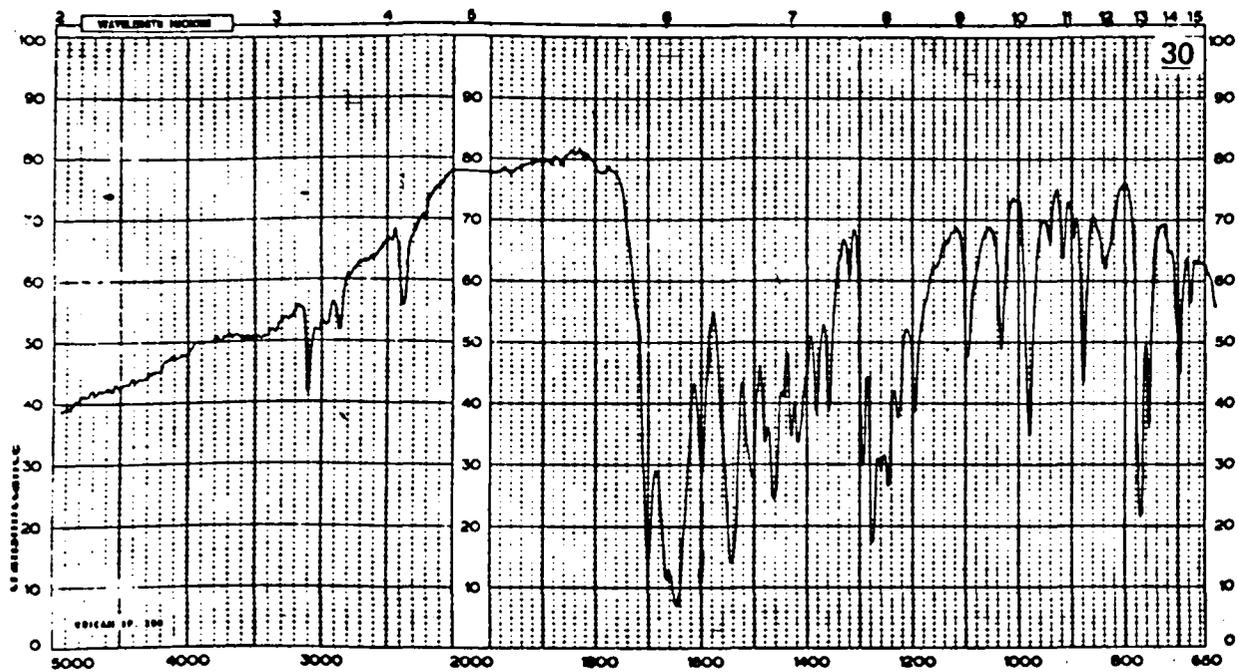
Spectre 2.1.10.



Spectre 2.1.11.



Spectre 2.1.12.



Spectre 2.1.13.

Spectres 2.1.10. et 2.1.12.

 $\nu(\text{N-H})$ vers 3250 cm^{-1} (29) et 3130 cm^{-1} (30)
 $\nu(\text{C-H})$

}	vers 3100 et 2950 cm^{-1} (29)
}	vers 3100 et 2850 cm^{-1} pour 30 (peu net à 3100 cm^{-1})

Spectres 2.1.11. et 2.1.13.

 $\nu(\text{N-D})$ vers 2400 cm^{-1} (29) et 2375 cm^{-1} (30) $\nu(\text{C-H})$ très net vers 3100 cm^{-1} et 2850 cm^{-1} pour 30

• PREPARATION DES THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, PHENYLHYDRAZONES 85
ET 86

• Procédé I

Isolément d'un mélange des deux monophénylhydrazones

- théophylline-7:4-butanal-1 one-2 : en solution dans 50 cm³ d'eau
- réactif : phénylhydrazine (0,009 mole)
- pH : fixé en fonction des remarques qui ont été faites précédemment (voir point de vue théorique)
- rendement global : 80 à 85 %

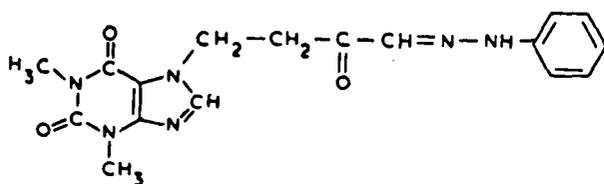
Séparation des deux monophénylhydrazones

Le précipité séparé par filtration, lavé abondamment à l'eau, essoré et séché, est mis en suspension dans 30 cm³ de méthanol. Le mélange correspondant est tiédi par chauffage au bain-marie puis filtré à chaud.

Le résidu est constitué de théophylline-7:4-butanal-1 one-2, phénylhydrazone-2 86.

L'évaporation partielle du filtrat provoque parfois la précipitation d'une deuxième fraction de la phénylhydrazone précédente. Son évaporation jusqu'à siccité laisse un résidu formé de théophylline-7:4-butanal-1 one-2, phénylhydrazone-1 85 essentiellement et d'un peu du composé isomère 86. Il est mis en suspension dans 10 cm³ de méthanol. Le mélange correspondant est soumis au même traitement que précédemment.

► THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, PHENYLHYDRAZONE-1



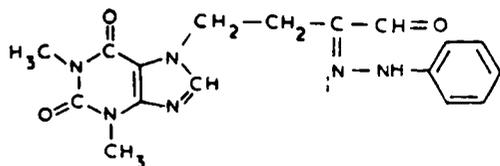
- solide brun clair
- P.M. 354,37 pour C₁₇H₁₈N₆O₃
- point de fusion : 198°C
- recristallisation : acétonitrile, méthanol

85

Analyse élémentaire

	C	H	N	O
Calc. %	57,60	5,12	23,71	13,54
Tr. %	56,81	5,02	23,56	13,42

► THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, PHENYLHYDRAZONE-2



- solide brun clair
- P.M. 354,37 pour $C_{17}H_{18}N_6O_3$
- point de fusion : 248-250°C
- recristallisation : acétonitrile

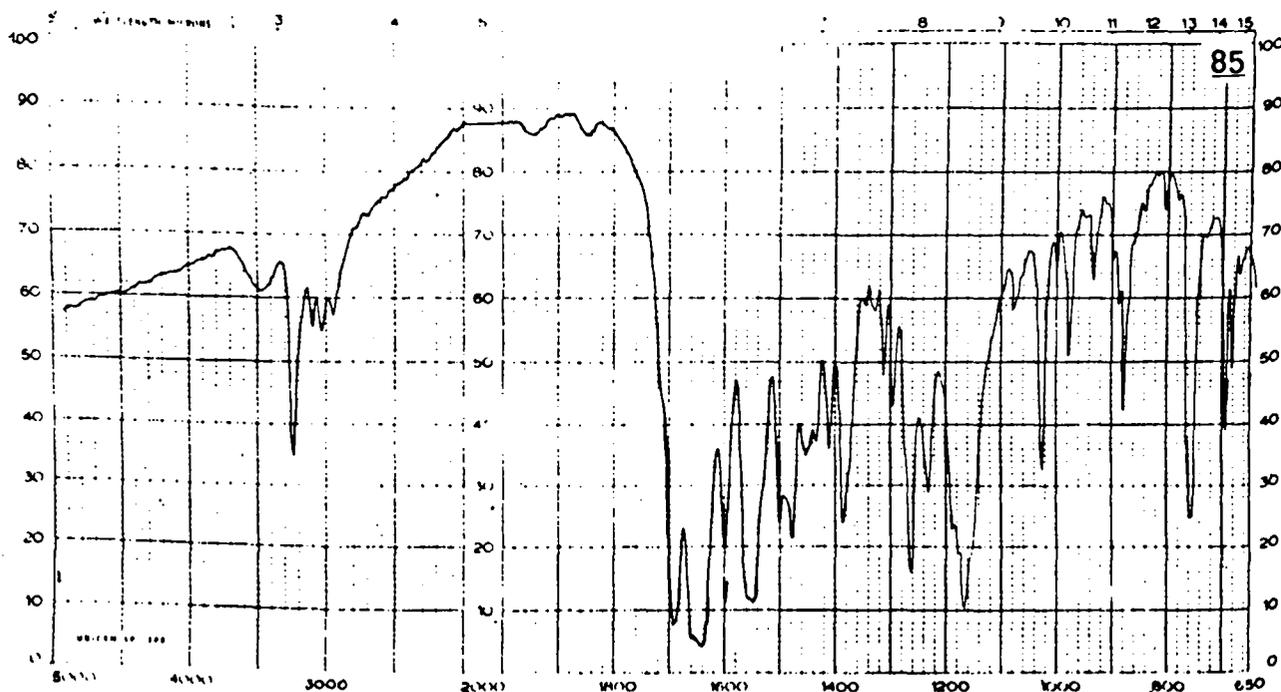
86

Analyse élémentaire

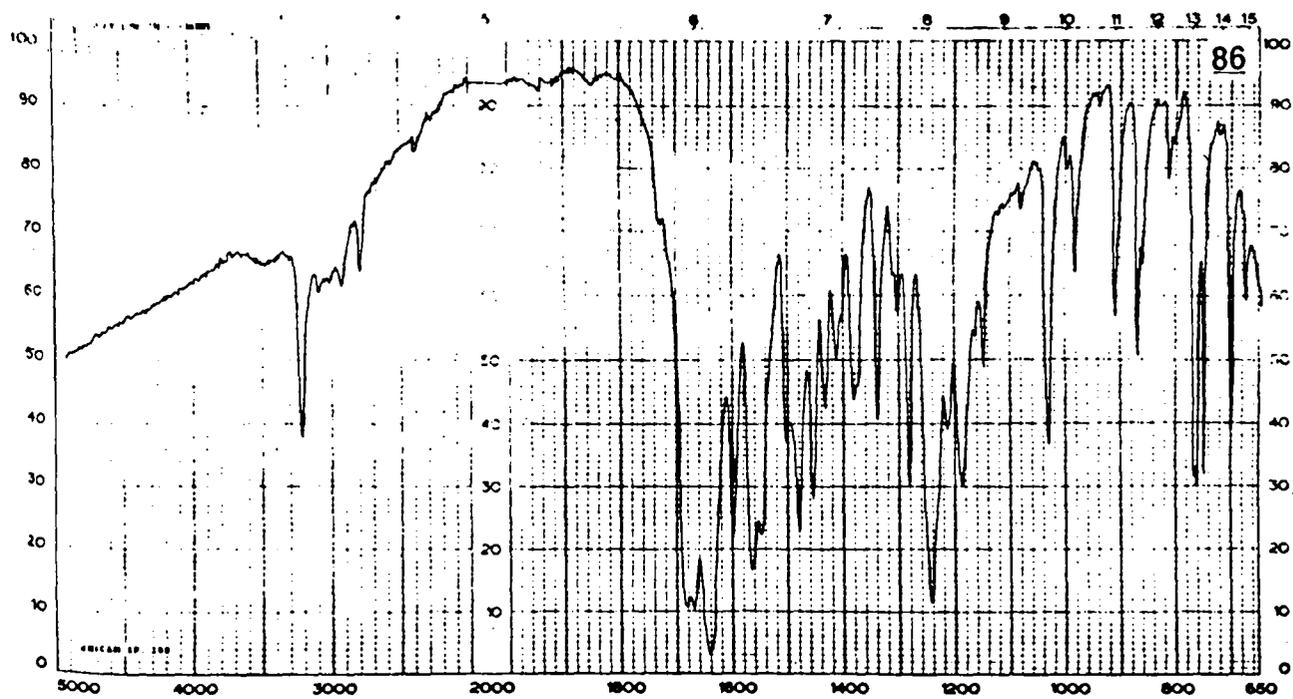
	C	H	N
Calc. %	57,60	5,12	23,71
Tr. %	57,12	5,18	23,59

Spectrographie dans l'infrarouge. Composés 85 et 86

(spectres 2.1.14. et 2.1.15)



Spectre 2.1.14.



Spectre 2.1.15.

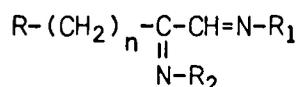
$\nu(N-H)$ vers 3250 cm^{-1}

$\nu(C-H)$ - trois petites bandes entre 2900 et 3100 cm^{-1} (85 et 86), une quatrième bande vers 2820 cm^{-1} pour 86 (groupement aldéhydique).

II

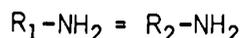
Préparation des dérivés disubstitués de structure $R(CH_2)_n-C(=N-R_2)-CH=N-R_1$

La structure des dérivés disubstitués que nous avons préparés est la suivante :



Ils sont de deux sortes, selon que les groupements R_1 et R_2 sont apportés par :

1. des ensembles nucléophiles identiques



2. des ensembles nucléophiles différents

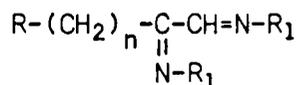


• Les dérivés qui appartiennent au premier groupe, et dans lesquels R_1 et R_2 sont identiques ont été obtenus, essentiellement, par réaction entre les réactifs nucléophiles déjà cités et les aldéhydes α cétoniques concernés. Certains d'entre eux ont été préparés également à partir de matières premières ne possédant pas initialement une structure α dicarboxylée. Rappelons, à ce propos, les modes de formation de la bis-phénylhydrazone 28, déjà évoqués par ailleurs, à savoir : réaction de la phénylhydrazine avec la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 (dérivé α aldolique) ou avec la théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2 (dérivé α diazo-cétonique).

• Les composés, dans lesquels R_1 et R_2 sont différents, ont été préparés exclusivement par la substitution du groupement carbonyle resté libre dans les molécules des dérivés monosubstitués que nous avons déjà décrits.

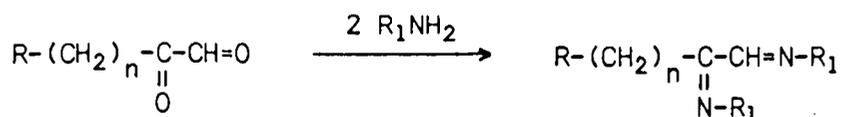
1. Préparation des dérivés dans lesquels R₁ et R₂ sont identiques

Ces composés sont de la forme :

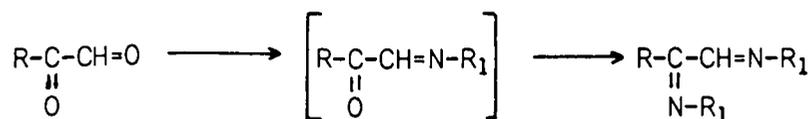


A) Utilisation des aldéhydes α cétoniques

• Les ensembles nucléophiles, utilisés en quantité convenable, réagissent avec les deux groupements carbonyles des aldéhydes α cétoniques :



• En fonction de ce que nous avons observé lors de la préparation des dérivés monosubstitués, nous pensons que la substitution complète de ces aldéhydes α cétoniques se fait probablement en deux étapes, avec formation dans un premier temps du dérivé monosubstitué d'aldéhyde :



• Certaines disubstitutions sont obtenues à température ambiante. Dans ces conditions, les rendements sont toujours très bons.

Ce n'est plus toujours le cas, par contre, lorsque la substitution du groupement cétonique ne se manifeste qu'à température plus élevée, à cause, notamment, de la faible réactivité de l'ensemble nucléophile ou de l'encombrement stérique. Il convient alors de tenir compte de la fragilité qui caractérise les aldéhydes α cétoniques de structure théophyllinique et, dans une certaine mesure, certains de leurs dérivés monosubstitués lorsque ceux-ci sont trop facilement hydrolysables à chaud et en milieu d'acide dilué.

Nous avons donc été amené à appliquer des conditions expérimentales qui soient susceptibles de favoriser la réaction de substitution sans provoquer simultanément la dégradation de l'ensemble α dicarboxylé ou l'hydrolyse du dérivé monosubstitué intermédiaire.

Pratiquement, les meilleurs rendements sont obtenus lorsque nous n'élevons la température du milieu réactionnel qu'après avoir laissé é-

voluer la réaction à température ambiante suffisamment longtemps pour assurer la substitution complète de l'un des deux groupements carbonyles.

Notons que les dérivés monosubstitués décrits précédemment, traités à chaud par un excès du réactif ayant déjà été utilisé lors de la substitution du premier groupement carbonyle, sont transformés avec de bons rendements en leur dérivé disubstitué correspondant.

B) Utilisation des matières premières ne possédant pas une structure α dicarboxylée

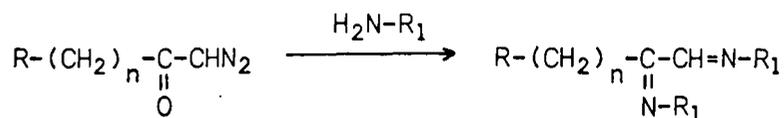
Nous avons déjà longuement insisté (Cf. 1ère partie - Chap. I) sur deux modes de préparation de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone 28, ensemble disubstitué appartenant au groupe concerné ($R_1 = R_2$), faisant intervenir en même temps que la phénylhydrazine, des composés possédant une structure α aldolique ou α diazocétonique.

Nous avons relevé, dans la littérature, quelques exemples de réactions entre des réactifs nucléophiles autres que la phénylhydrazine -et se comportant de la même manière- et des cétones ou des aldéhydes α hydroxylés ^{35.69}. Par contre, la réaction entre ces mêmes réactifs et les diazométhylcétones, ne semble pas être mentionnée.

Dans le but de compléter notre expérimentation, nous avons pensé qu'il serait intéressant de faire réagir quelques-uns de ces ensembles nucléophiles sur certaines diazométhylcétones et sur la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 22, seul dérivé aldolique que nous ayons préparé.

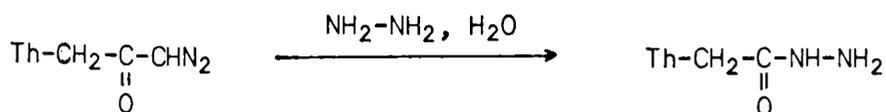
1.- Utilisation des diazométhylcétones

Outre la phénylhydrazine, les réactifs utilisés avec les diazométhylcétones sont le chlorhydrate d'hydroxylamine, l'aminoguanidine, l'hydrazide isonicotinique et l'hydrate d'hydrazine. Le schéma réactionnel général est le suivant :

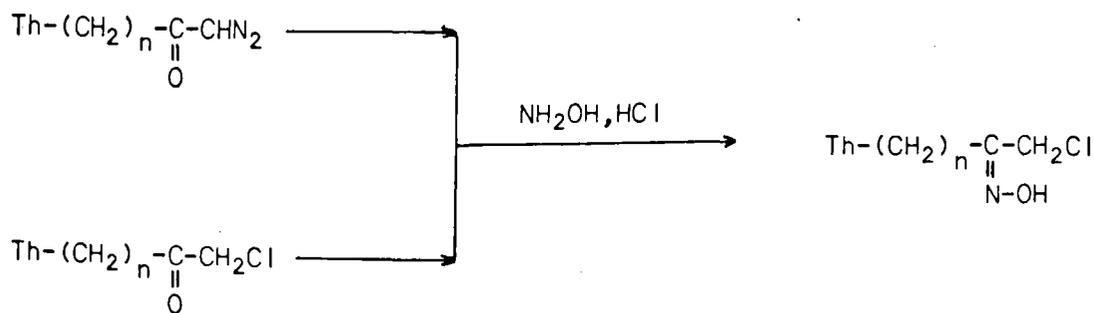


Nous avons déjà précisé quels pouvaient être les mécanismes probables de cette réaction de substitution en fonction de la nature des milieux réactionnels dans lesquels elle évoluait : acide chlorhydrique dilué, acide acétique concentré, mélange tampon formé d'acide acétique et d'acétate de sodium.

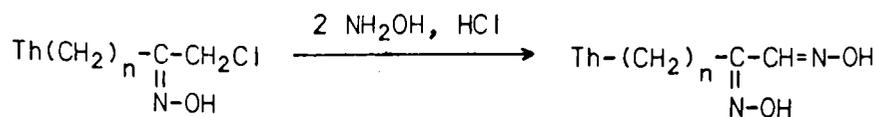
. L'hydrate d'hydrazine est utilisé en excès par rapport à la quantité nécessaire. La réaction est faite en milieu hydro-alcoolique et à température ambiante. Elle évolue très lentement et son terme coïncide généralement avec la cessation de l'effervescence dans le milieu réactionnel et la précipitation de la dihydrazone attendue. Il convient de signaler cependant que l'hydrazine provoque parfois une dégradation de la diazométhylcétone, qui réagit dans ce cas avec formation de l'hydrazide correspondant. Nous ne sommes pas parvenu à éviter ce phénomène, qui semble se manifester de façon assez anarchique d'une part, et être lié, d'autre part, à la nature de la diazométhylcétone elle-même, puisque nous ne l'avons observé qu'avec la théophylline-7:3-diazo-1 propa-none-2, qui est transformée dans ces conditions en hydrazide de l'acide théophylline-7:2-acétique.



. Le chlorhydrate d'hydroxylamine réagit en milieu hydro-alcoolique. A la température du bain-marie bouillant, la réaction évolue rapidement vers la formation des dérivés disubstitués attendus. Par contre, si le milieu réactionnel est maintenu à température ambiante, après avoir été chauffé pendant quelques minutes à 35-40°C, les diazométhylcétone sont transformées en oximes α chlorées. Celles-ci ont été identifiées aux produits obtenus, dans les mêmes conditions de température, par réaction entre le chlorhydrate d'hydroxylamine et les cétones α chlorées correspondantes

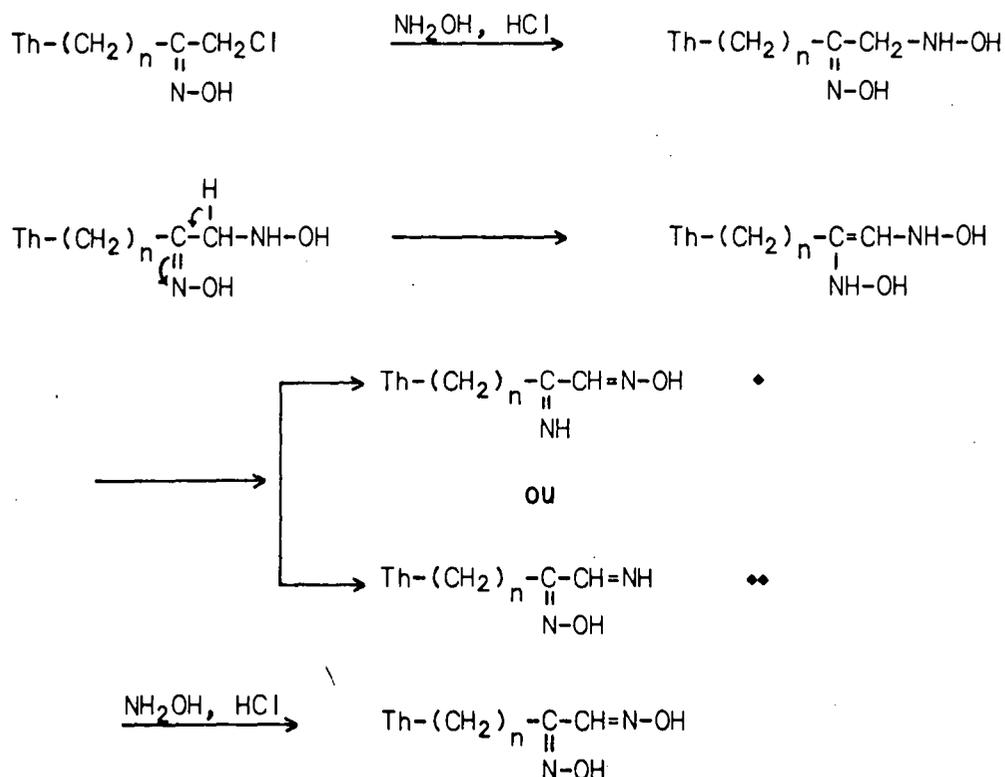


Ces oximes α chlorées, chauffées à 80°C, en présence d'un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine, se transforment rapidement en dioximes:



Du point de vue des rendements, il est nettement préférable d'opérer selon ce dernier protocole, c'est-à-dire en deux temps avec forma-

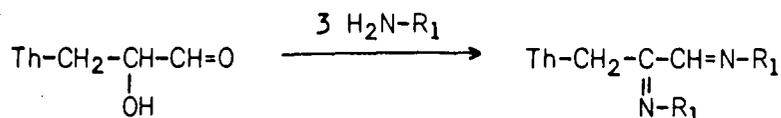
tion intermédiaire d'oximes α chlorées. Il est probable en effet, que ces dernières, ainsi que les produits du réarrangement d'AMADORI \bullet et $\bullet\bullet$ soient plus stables, dans ces conditions d'acidité et de température, que les diazométhylcétone initiales :



2.- Utilisation des dérivés de structure aldolique et cétoïque

• Nous avons déjà précisé que seule la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2, composé de structure aldolique, avait été préparée.

Outre la bisphénylhydrazone, déjà citée, nous avons également isolé, à partir de cette matière première, la dioxime et la dihydrazone, par action de l'hydroxylamine ($R_1 = \text{OH}$) et de l'hydrazine ($R_1 = \text{NH}_2$) respectivement.

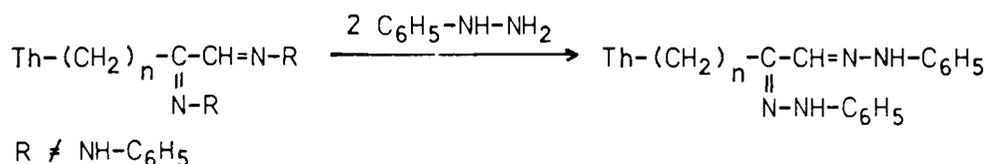


Nous n'insisterons pas sur le mode de formation de ces deux dérivés dont le mécanisme fait intervenir, comme dans le cas de la phénylhydrazine, un réarrangement d'AMADORI.

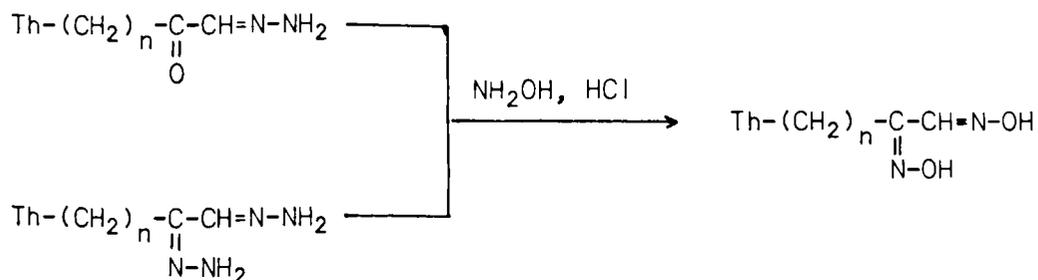
• La phénylhydrazine et le chlorhydrate d'hydroxylamine, réagissent de façon similaire avec les α cétoles et les α halogénocétone de structure théophyllinique:

3.- Résultats divers

• Les dérivés de substitution autres que les bisphénylhydrazones de même que les dérivés monosubstitués déjà décrits, peuvent être transformés quantitativement en bisphénylhydrazone lorsqu'ils sont traités par la phénylhydrazine.

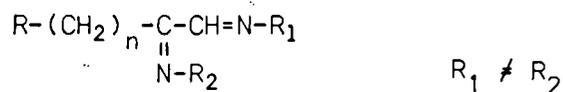


• Les mono et dihydrazones réagissent avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en donnant les dioximes correspondantes :



2. Préparation des dérivés dans lesquels R_1 et R_2 sont différents

Ces composés sont de la forme :



Ils ont été préparés exclusivement par réaction entre les réactifs nucléophiles habituels et le groupement carbonyle resté libre dans les ensembles monosubstitués α cétoniques • et α aldéhydiques •• :

l'aldéhyde α cétonique résultant de l'hydrolyse de 0,01 mole de la triphénylphosphazine correspondante (*).

Le mélange, dont le pH a été ajusté à la valeur désirée, est maintenu à température ambiante et sous agitation pendant environ deux heures puis laissé à la température du bain-marie bouillant pendant une heure.

Le dérivé disubstitué précipite soit à chaud au cours de la réaction, soit par refroidissement soit, parfois, après neutralisation de l'acidité du milieu réactionnel.

Les rendements sont calculés par rapport aux quantités de triphénylphosphazine utilisées pour la réaction d'hydrolyse

(*) 0,01 mole de triphénylphosphazine correspond à :

- 5,24 g de théophylline-7:3-propanal-1 one-2 triphénylphosphazine 67
- 5,38 g de théophylline-7:4-butanal-1 one-2, triphénylphosphazine 68
- 4,79 g de benzoxazolinone-3:3-propanal-1 one-2, triphénylphosphazine 73.

• Procédé II(a)

Action des réactifs nucléophiles sur les dérivés monosubstitués.

Un mélange formé par 0,01 mole du dérivé monosubstitué choisi, 0,010 à 0,015 mole du réactif nucléophile ayant servi à le préparer, 20 cm³ d'eau ou d'éthanol aqueux, est maintenu à la température du bain-marie bouillant pendant environ une heure.

Le dérivé disubstitué est séparé du milieu réactionnel comme précédemment (Procédé I).

• Procédé II(b)

Cas particulier : préparation des dihydrazones par réaction entre l'hydrazine et les monohydrazones.

Un mélange formé par 0,01 mole du dérivé monosubstitué, 4 à 5 cm³ d'hydrazine hydratée et 2 cm³ d'éthanol, est laissé à température ambiante et sous agitation pendant 7 à 8 heures. Le dérivé disubstitué précipite peu à peu dans le milieu réactionnel.

• Procédé III(a)

Action des réactifs nucléophiles sur les diazométhylcétone

Un mélange formé par 0,01 mole de diazométhylcétone, un excès de réactif nucléophile (0,04 à 0,05 mole) et 5 cm³ d'acide acétique con-

centré est soigneusement touillé avec une baguette de verre, chauffé vers 40-50°C jusqu'à cessation de l'effervescence et laissé à température ambiante pendant 3 à 4 heures. Le dérivé disubstitué précipite dans le milieu réactionnel par addition d'éther éthylique.

• Procédé III(b)

Cas particulier : préparation des dioximes par réaction entre le chlorhydrate d'hydroxylamine et les diazométhylcétone.

Un mélange formé de diazométhylcétone (0,01 mole), de chlorhydrate d'hydroxylamine (0,045 mole) et de 50 cm³ d'eau, est maintenu à 30-40°C pendant quelques minutes, puis à température ambiante et sous agitation pendant 2 à 3 heures, puis à la température du bain-marie bouillant pendant 2 heures. La dioxime précipite lentement par refroidissement.

• Procédé III(c)

Cas particulier : préparation des dihydrazones par réaction entre l'hydrazine hydratée et les diazométhylcétone.

Un mélange formé par la diazométhylcétone (0,01 mole), 10 cm³ d'hydrazine hydratée et 5 cm³ d'éthanol à 50 % est laissé à température ambiante et sous agitation pendant 8 à 10 heures. La dihydrazone précipite peu à peu dans le milieu réactionnel.

• Procédé IV

Action des réactifs nucléophiles sur les dérivés possédant une structure α aldolique, α cétoïque et α halogénocétonique.

15 g d'acétate de sodium, 10 cm³ d'acide acétique concentré, 0,01 mole du dérivé α aldolique, α cétoïque ou α halogénocétonique et 0,045 à 0,050 mole du réactif nucléophile choisi, sont ajoutés successivement à 100 cm³ d'eau ou d'éthanol aqueux. Le mélange est chauffé à reflux pendant 3 à 4 heures. Le dérivé disubstitué précipite soit à chaud au cours de la réaction, soit par refroidissement.

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, BISPHENYLHYDRAZONE

Réactif nucléophile : phénylhydrazine

• Procédé I

- réaction avec la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 en solution dans 50 cm³ d'eau

- pH : entre 2 et 3
- rendement : 80 à 86 %

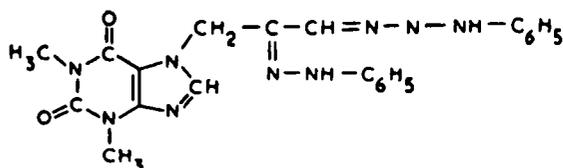
- Procédé II(a)

- réaction avec les :
 - théophylline-7:3-propanal-1 one-2 phénylhydrazone-1 29
 - théophylline-7:3-propanal-1 one-2,phénylhydrazone-2 30
- rendement : quantitatif

- Procédé III(a) (Cf. 1ère partie - chapitre I)

- Procédé IV

- réaction avec les :
 - théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 22
 - théophylline-7:3-propanol-1 one-2 27
 - théophylline-7:3-halogéno-1 propanone-2 36 et 37
 - théophylline-7:3-propanal-1 one-2, triphénylphosphazine-1 67



28

(voir description 1ère partie -
chapitre I)

► THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, BISPHENYLHYDRAZONE

Réactif nucléophile : phénylhydrazine

- Procédé I

- réaction avec la théophylline-7:4-butanal-1 one-2 en solution dans 50 cm³ d'eau
- pH : entre 2 et 3
- rendement : 70 à 75 %

- Procédé II(a)

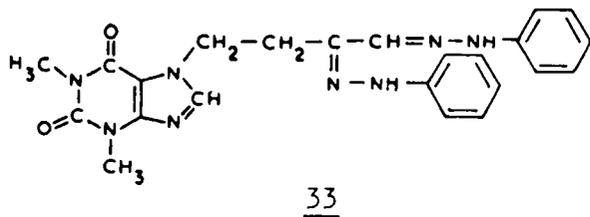
- réaction avec les
 - théophylline-7:4-butanal-1 one-2,phénylhydrazone-1 85
 - théophylline-7:4-butanal-1 one-2,phénylhydrazone-2 86
- rendement : quantitatif

- Procédé III(a)

- réaction avec la théophylline-7:4-diazo-1 butanone-2 60
- rendement : 60 à 65 %

• Procédé IV

- réaction avec les
- théophylline-7:4-butanol-1 one-2* 167
- théophylline-7:4-chloro-1 butanone-2* 38



- solide jaune
- P.M. 444,50 pour $C_{23}H_{24}N_8O_2$
- point de fusion: dec. à partir de 240°C
- recristallisation : butanone-2, acide acétique concentré

Analyse élémentaire

	C	H	N	O
Calc. %	62,13	5,44	25,20	7,20
Tr. %	62,04	5,39	25,30	7,34

Spectrographie dans l'infra-rouge : composés 28 et 33

- $\nu(N-H)$ vers 3300 cm^{-1}
- $\nu(C=N)$ vers 1600, 1580 et 1555 cm^{-1}
- $\delta(N-H)$ vers 1500 cm^{-1}
- $\nu(C_6H_5-)$ entre 2000 et 1800 cm^{-1} (3 bandes)

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, DIOXIME

Réactif nucléophile : chlorhydrate d'hydroxylamine

• Procédé I

- réaction avec la *théophylline-7:3-propanal-1 one-2* en solution dans 100 cm^3 d'eau
- pH : entre 3 et 4
- rendement : 70 à 75 %

• Procédé II(a)

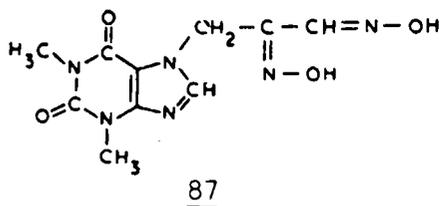
- réaction avec la *théophylline-7:3-propanal-1 one-2, oxime-1* 75
- rendement : quantitatif

• Procédé III(b)

- réaction avec la théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2 25
- rendement : 40 à 50 %

• Procédé IV

- réaction avec les :
 théophylline-7:3-propanol-1 one-2 27
 théophylline-7:3-chloro-1 propanone-2 36
 théophylline-7:3-chloro-1 propanone-2, oxime-2 112
 théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 22
- rendement : 75 à 80 %



- solide blanc
- P.M. 280,24 pour $C_{10}H_{12}N_6O_4$
- point de fusion : dec. à partir de 256°C
- recristallisation : mélange eau/éthanol

Analyse élémentaire

	C	H	N	O
Calc. %	42,86	4,32	29,99	22,83
Tr. %	42,88	4,33	29,79	22,85

► THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, DIOXIME

Réactif nucléophile : chlorhydrate d'hydroxylamine

• Procédé I

- réaction avec la théophylline-7:4-butanal-1 one-2 en solution dans 100 cm³ d'eau
- pH : entre 3 et 4
- rendement : 70 à 75 %

• Procédé II(a)

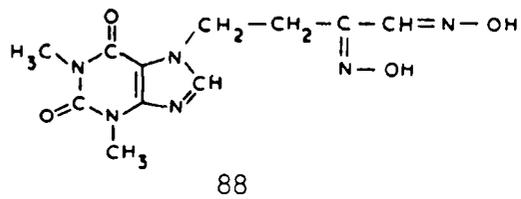
- réaction avec la théophylline-7:4-butanal-1 one-2, oxime-1 76
- rendement : quantitatif

• Procédé III(b)

- réaction avec la théophylline-7:4-diazo-1 butanone-2 60
- rendement : 40 à 45 %

• Procédé IV

- réaction avec les :
 théophylline-7:4-chloro-1 butanone-2 38
 théophylline-7:4-chloro-1 butanone-2, oxime-2 113
- rendement : 72 %



- solide blanc
- P.M. 294,27 pour $C_{11}H_{14}N_6O_4$
- point de fusion : dec. à partir de 220°C
- recristallisation : mélange eau/éthanol

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	44,90	4,80	28,56
Tr. %	44,17	4,92	28,77

Spectrographie dans l'infra-rouge : composés 87 et 88

- $\nu(O-H)$ vers 3300 cm^{-1}
- $\nu(C-H \text{ de } CH=N-)$ vers 3100 cm^{-1}
- $\nu(N-O)$ vers 980 cm^{-1}

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, BIS THIOSEMICARBAZONE

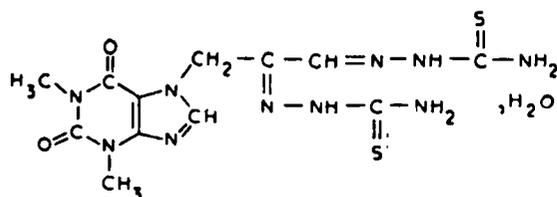
Réactif nucléophile : thiosemicarbazide

• Procédé I

- réaction avec la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 en solution dans 25 cm^3 d'eau
- pH : entre 3 et 4
- rendement : 60 à 65 %

• Procédé II(a)

- réaction avec la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, thiosemicarbazone-1 79
- rendement : 82 à 84 %



89

- solide blanc
- P.M. 414,47 pour $C_{12}H_{16}N_{10}O_2S_2 \cdot H_2O$
- point de fusion : dec. à partir de $225^{\circ}C$
- recristallisation : mélange eau/propanol-1

Analyse élémentaire

Ce dérivé semble cristalliser avec une molécule d'eau

	C	H	N
Calc. %	34,77	4,38	33,78
Tr. %	34,30	4,25	34,01

Spectrographie dans l'infra-rouge

- ν (N-H) entre 3250 et 3150 cm^{-1}
- ν (C=S) vers 1100 cm^{-1}
- ν (O-H de H_2O) vers 3400 cm^{-1}

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, BIS ISONICOTINYLDRAZONE

Réactif nucléophile : hydrazide isonicotinique (isoniazide)

• Procédé I

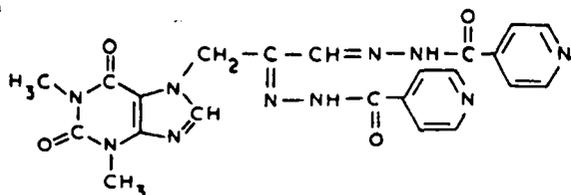
- réaction avec la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 en solution dans 25 cm^3 d'eau
- pH : fixé à 4. Cette acidité est neutralisée en fin de réaction, ce qui provoque le cas échéant, la précipitation du dérivé disubstitué.
- rendement : 60 à 65 %

• Procédé II(a)

- réaction avec la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, isonicotinyldrazone-1 81
- rendement : 80 à 82 %

• Procédé III(a)

- essais positifs restés qualitatifs



90

- solide blanc
- P.M. 488,47 pour $C_{22}H_{20}N_{10}O_4$
- point de fusion $> 280^{\circ}C$
- recristallisation : mélange eau/éthanol

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	54,09	4,13	28,67
Tr. %	53,95	4,17	28,65

► THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, BIS ISONICOTINYLDRAZONE

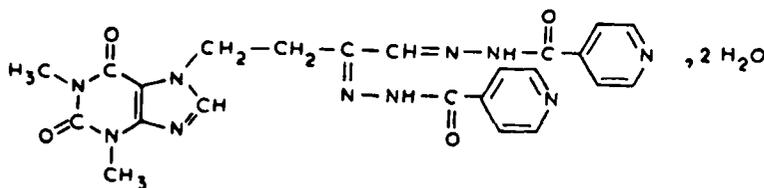
Réactif nucléophile : hydrazide isonicotinique

• Procédé I

- réaction avec la théophylline-7:4-butanal-1 one-2 en solution dans 25 cm^3 d'eau
- pH : fixé à 4. Cette acidité est neutralisée en fin de réaction, ce qui provoque, le cas échéant, la précipitation du dérivé disubstitué.
- rendement : 60 à 65 %.

• Procédé II(a)

- réaction avec la théophylline-7:4-butanal-1 one-2, isonicotinyldrazone-1 82
- rendement : 80 à 83 %



91

- solide blanc
- P.M. 538,53 pour $C_{23}H_{22}N_{10}O_4 \cdot 2\text{H}_2O$
- point de fusion : dec. à partir de $275^{\circ}C$
- recristallisation : mélange eau/éthanol

Analyse élémentaire

Ce dérivé semble cristalliser avec deux molécules d'eau

	C	H	N
Calc. %	51,27	4,86	26,00
Tr. %	50,95	4,81	25,62

Spectrographie dans l'infra-rouge : composés 90 et 91

ν (N-H) entre 3300, et 3200 cm^{-1}

ν (O-H de H_2O) vers 3500 cm^{-1} pour 91

▶ THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, BISGUANYLHYDRAZONE

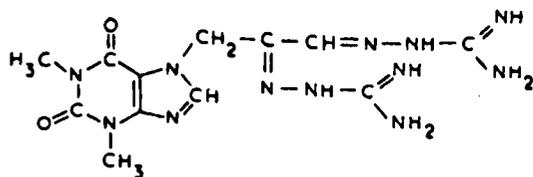
Réactif utilisé : carbonate d'amino-guanidine

• Procédé I

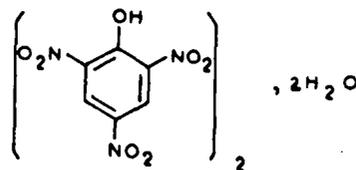
- réaction avec la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 en solution dans 25 cm^3 d'eau
- pH : fixé à 4. Cette acidité est neutralisée en fin de réaction, ce qui provoque la précipitation du dérivé disubstitué
- rendement : 70 à 75 %

• Procédé III(a)

- essais positifs restés qualitatifs
- remarque : ce dérivé est stabilisé sous forme de dipicrate, lequel semble cristalliser avec deux molécules d'eau.



92



- solide jaune
- P.M. 856,60 pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_{12}\text{O}_2, 2 \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7, 2 \text{H}_2\text{O}$
- point de fusion : dec. à partir de 184°C
- recristallisation : éthanol, propanol-1

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	33,64	3,29	29,42
Tr. %	33,91	3,23	29,36

Spectrographie dans l'infrarouge

- $\nu(N-H)$ entre 3400 et 3200 cm^{-1} (2 bandes)
- $\nu(O-H)$ vers 3600 cm^{-1}
- $\nu(C-NO_2)$ entre 1340 et 1260 cm^{-1}

▶ THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, BISGUANYLHYDRAZONE

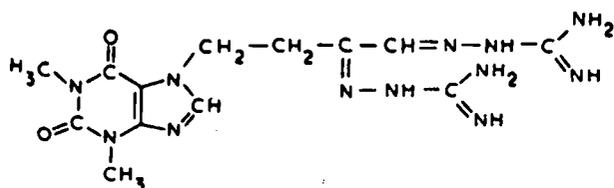
Réactif nucléophile : carbonate d'amino-guanidine

• Procédé I

- réaction avec la théophylline-7:4-butanal-1 one-2 en solution dans 25 cm^3 d'eau
- pH : fixé à 4. Cette acidité est neutralisée en fin de réaction, ce qui provoque la précipitation du dérivé disubstitué.
- rendement : 45 %

• Procédé III(a)

- essais positifs restés qualitatifs

93

- solide jaune
- P.M. 376,38 pour $C_{13}H_{20}N_{12}O_2$
- point de fusion : dec. à partir de 196°C
- recristallisation : eau

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	41,47	5,35	44,64
Tr. %	41,09	5,35	44,84

Spectrographie dans l'infrarouge

- $\nu(N-H)$ entre 3500 et 3200 cm^{-1}

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, BISHYDRAZONE

Réactif nucléophile : hydrazine hydratée

• Procédé I

- réaction avec la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 en solution dans 20 cm³ d'eau
- pH : fixé à 6, avant l'addition du réactif.
- rendement : 70 à 75 %

• Procédé II(b)

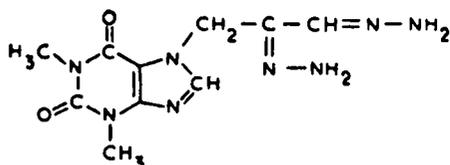
- réaction avec la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, hydrazone-1 80
- rendement : 80 à 82 %

• Procédé III(c)

- réaction avec la théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2 25
- rendement : 60 à 70 %

• Procédé IV

- réaction avec la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 22



94

- solide blanc
- P.M. 278,28 pour C₁₀H₁₄N₈O₂
- point de fusion : dec. à partir de 198°C
- recristallisation : mélange eau/éthanol

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	43,16	5,07	40,26
Tr. %	42,76	5,03	40,28

► THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, BISHYDRAZONE

Réactif nucléophile : hydrazine hydratée

• Procédé I

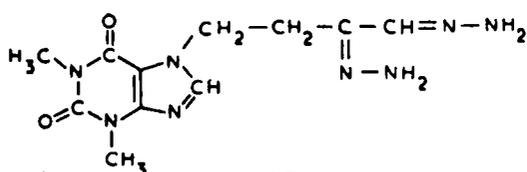
- réaction avec la théophylline-7:4-butanal-1 one-2 en solution dans 20 cm³ d'eau
- pH : fixé à 6 avant l'addition du réactif
- rendement : 60 %

• Procédé II(b)

- réaction avec la théophylline-7:4-butanal-1 one-2,hydrazone-1 122
- rendement : 92 à 95 %

• Procédé III(c)

- réaction avec la théophylline-7:4-diazo-1 butanone-2 60
- rendement : 48 à 50 %



95

- solide blanc
- P.M. 292,30 pour $C_{11}H_{16}N_8O_2$
- point de fusion: dec. à partir de 182°C
- recristallisation : hydrazine hydratée

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	45,20	5,52	38,33
Tr. %	44,61	5,36	37,98

Spectrographie dans l'infra-rouge : composés 94 et 95

- ν (N-H) : 2 bandes vers 3400 et 3200 cm^{-1} pour 94
 3 bandes vers 3400, 3200 et 3100 cm^{-1} pour 95

► METHYL-8 THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, BISPHENYLHYDRAZONE

Réactif nucléophile : phénylhydrazine

• Procédé II(a)

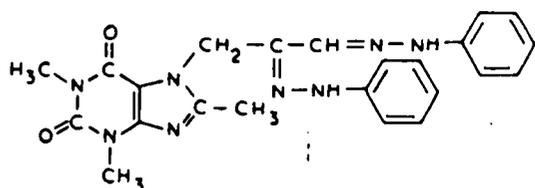
- réaction avec la méthyl-8 théophylline-7:3-propanal-1 one-2 phénylhydrazone-1 35
- rendement : quantitatif

• Procédé III(a)

- réaction avec la méthyl-8 théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2 61
- rendement : 70 à 72 %

• Procédé IV

- réaction avec la méthyl-8 théophylline-7:3-propanol-1 one-2 168
- rendement : 65 %

34

- solide jaune
- P.M. 444,50 pour $C_{23}H_{24}N_8O_2$
- point de fusion: dec. à partir de $262^{\circ}C$
- recristallisation : mélange eau/éthanol

Analyse élémentaire

(en cours)

Spectrographie dans l'infra-rouge

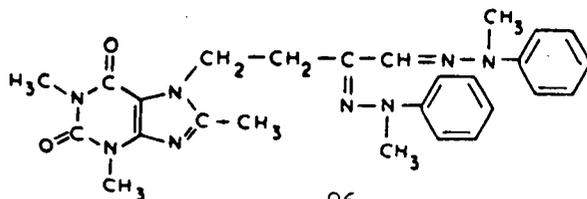
- $\nu(N-H)$ vers 3260 cm^{-1}
- $\delta(N-H)$ vers 1500 cm^{-1}
- $\nu(C=N)$ vers $1600, 1560-1550$ et 1530 cm^{-1}
- $\nu(C_6H_5-)$ entre 2000 et 1800 cm^{-1} (2 bandes)

► METHYL-8 THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, BISMETHYLPHENYLHYDRAZONE

Réactif utilisé : méthylphénylhydrazine

• Procédé III(a)

- réaction avec la méthyl-8 théophylline-7:4-diazo-1 butanone-2 66
- rendement : 82 %

96

- solide jaune
- P.M. 486,58 pour $C_{26}H_{30}N_8O_2$
- point de fusion: dec. à partir de $180^{\circ}C$
- recristallisation : propanol-1

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	64,18	6,21	23,03
Tr. %	64,15	6,33	22,94

Spectrographie dans l'infra-rouge

- $\nu_{(C-N)}$ caractéristique des méthylphénylhydrazones vers 1120 cm^{-1}
- $\nu_{(C_6H_5-)}$ entre 2000 et 1800 cm^{-1} (3 bandes)
- $\nu_{(C=N)}$ vers 1600 cm^{-1}

► **BENZOXAZOLINONE-3:3-PROPANAL-1 ONE-2, BISMETHYLPHENYLHYDRAZONE**

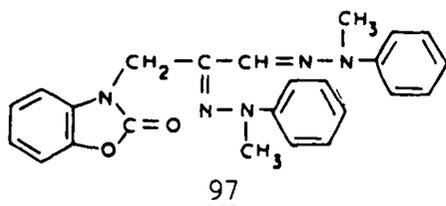
Réactif nucléophile : méthylphénylhydrazine

• Procédé I

- réaction avec la benzoxazolinone-3:3-propanal-1 one-2 en solution dans 50 cm^3 d'eau
- pH : fixé à 4
- rendement : 60-62 %

• Procédé IV

- réaction avec la benzoxazolinone-3:3-propanol-1 one-2 170
- rendement : 72 à 75 %



- solide jaune
- P.M. 413,48 pour $C_{24}H_{23}N_5O_2$
- point de fusion : 123°C
- recristallisation : éthanol à 95° , isopropanol

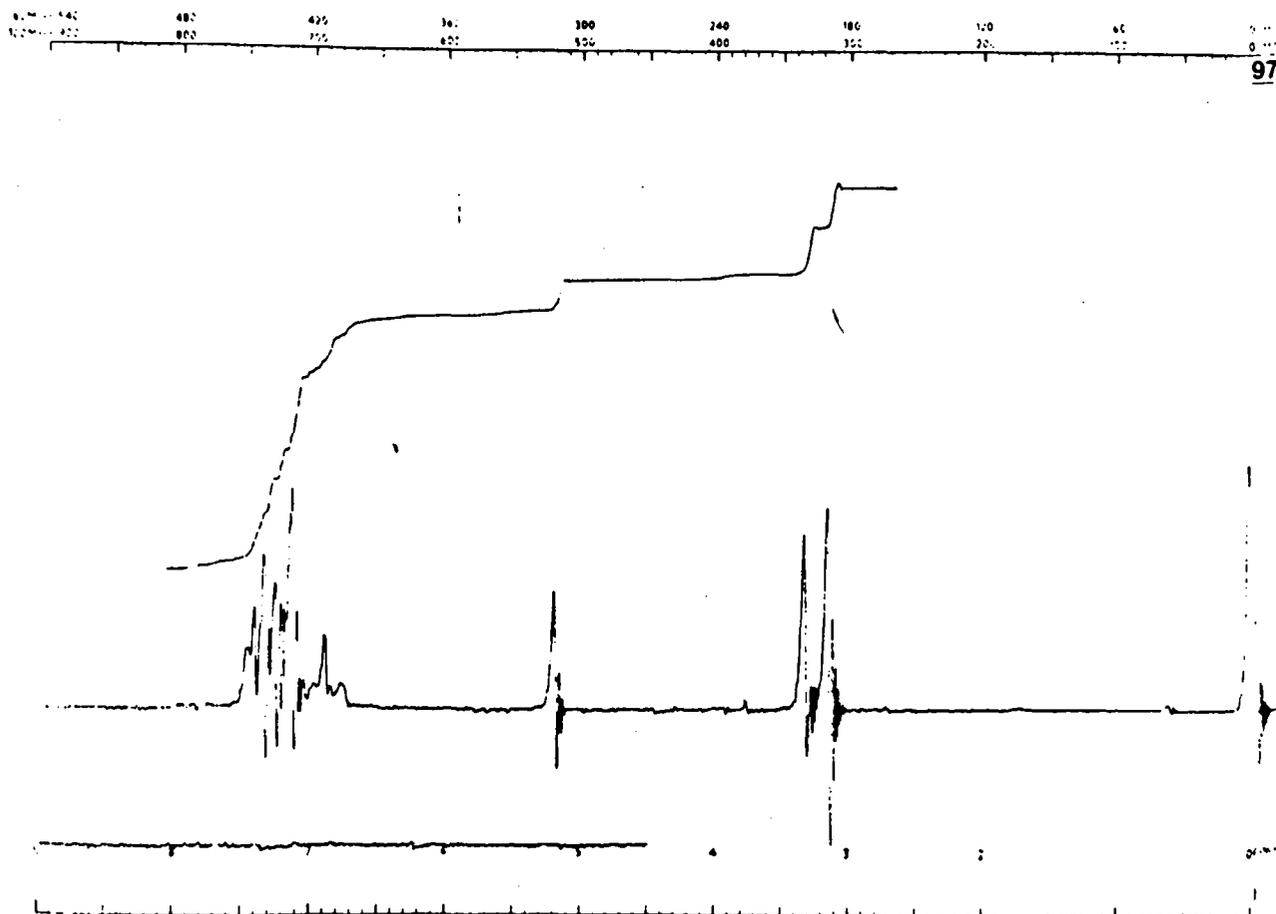
Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	69,70	5,61	16,93
Tr. %	69,48	5,64	16,82

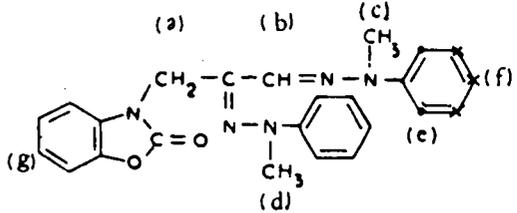
Spectrographie dans l'infra-rouge

- $\nu_{(C-N)}$ caractéristique des méthylphénylhydrazones vers 1120 cm^{-1}
- $\nu_{(C=N)}$ vers 1600 et 1540 cm^{-1}

Spectrographie de Résonance magnétique nucléaire (spectre 2.2.1.)



Spectre 2.2 1.

 <p>Solvant: chloroforme deutérié</p>	<p>Groupements fonctionnels</p> <p>$N-CH_3$ (c) ou (d) $N-CH_3$ (d) ou (c) CH_2 (a) CH (b) C_6H_4 (g) C_6H_5 (e et f) $CHCl_3$</p>	<p>δ (ppm)</p> <p>3,16 (s) 3,34 (s) 5,21 (s) 7,1 à 7,5 (ma) avec probable- ment $\delta_{C-H(b)} = 6,92$ (s)</p>
<p>(s) = singulet (ma) = massif</p>		

• DERIVES DANS LESQUELS $R_1 \neq R_2$

• Mode opératoire général

Un mélange formé par le dérivé monosubstitué (0,01 mole), le réactif nucléophile choisi (0,0095 à 0,015 mole selon le cas), 100 cm³ d'éthanol aqueux, 15 g d'acétate de sodium et 10 cm³ d'acide acétique concentré, est chauffé à reflux pendant 2 à 3 heures.

Le dérivé disubstitué attendu précipite soit à chaud, au cours de la réaction, soit par refroidissement, soit après évaporation partielle du solvant.

• Mode opératoire particulier

Lorsque le réactif nucléophile utilisé est l'hydrate d'hydrazine, le mode opératoire ci-dessus peut être modifié de la façon suivante:

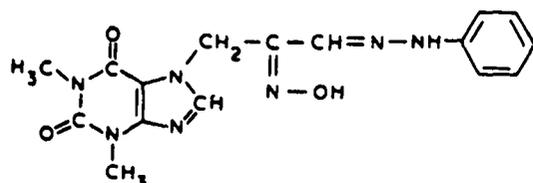
Un mélange formé par le dérivé monosubstitué (0,01 mole), un excès d'hydrazine hydratée (0,03 mole) et 20 à 30 cm³ d'éthanol aqueux, est chauffé au bain-marie bouillant pendant quelques minutes, puis laissé à température ambiante pendant 2 à 3 heures.

Le dérivé disubstitué précipite peu à peu dans le milieu réactionnel.

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, PHENYLHYDRAZONE-1 OXIME-2

- réaction entre la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, phénylhydrazone-1 29 et le chlorhydrate d'hydroxylamine (0,015 mole)
- rendement : 92 à 95 %
- recristallisation :

• mélange eau/dioxanne



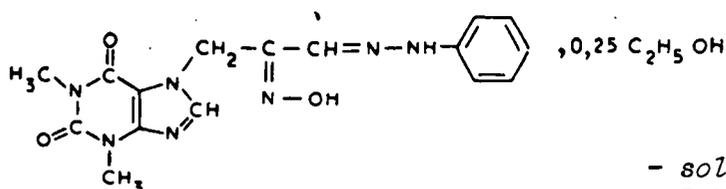
- solide blanc
- P.M. 355,35 pour $C_{16}H_{17}N_7O_3$
- point de fusion > 280°C

Analyse élémentaire

	C	H	N	O
Calc. %	54,08	4,82	27,59	13,51
Tr. %	54,13	4,68	27,38	13,77

. mélange eau/alcool

Dans ce cas, la phénylhydrazone-oxime semble cristalliser avec 0,25 molécule d'éthanol.



,0,25 C₂H₅ OH

98

- solide blanc

- P.M. 366,88 pour C₁₆H₁₇N₇O₃

0,25 C₂H₅OH

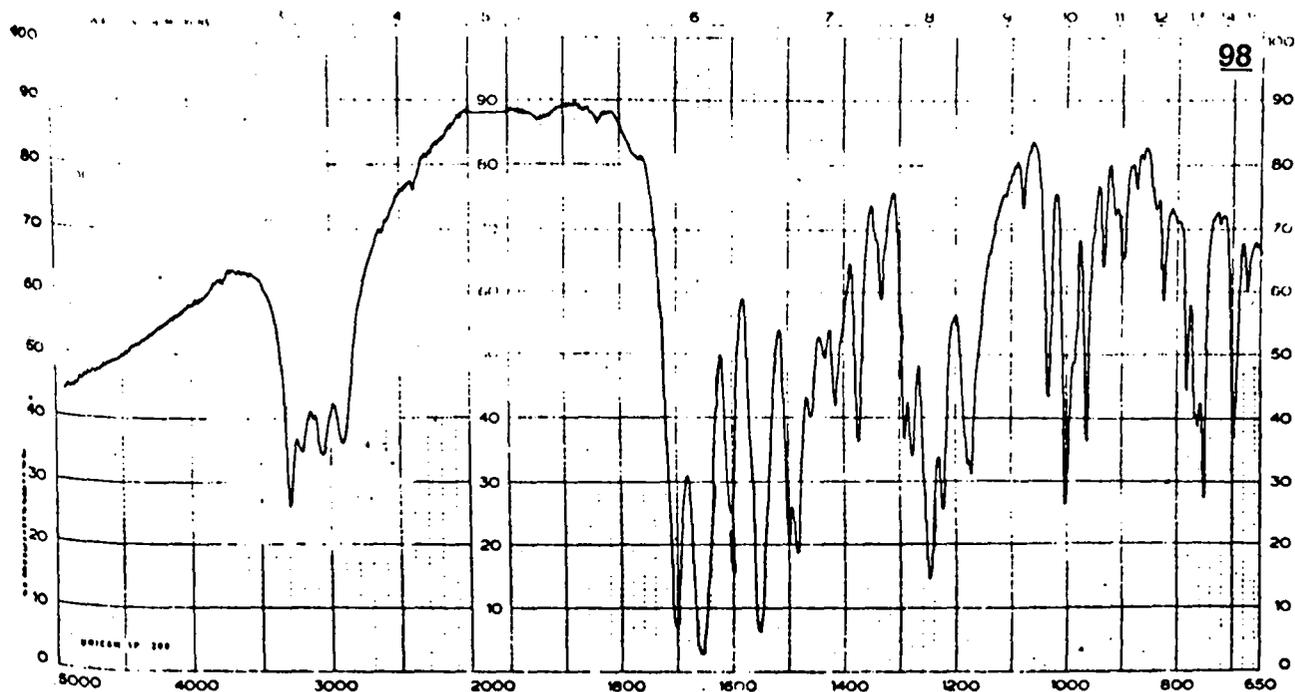
- point de fusion > 280°C

Analyse élémentaire

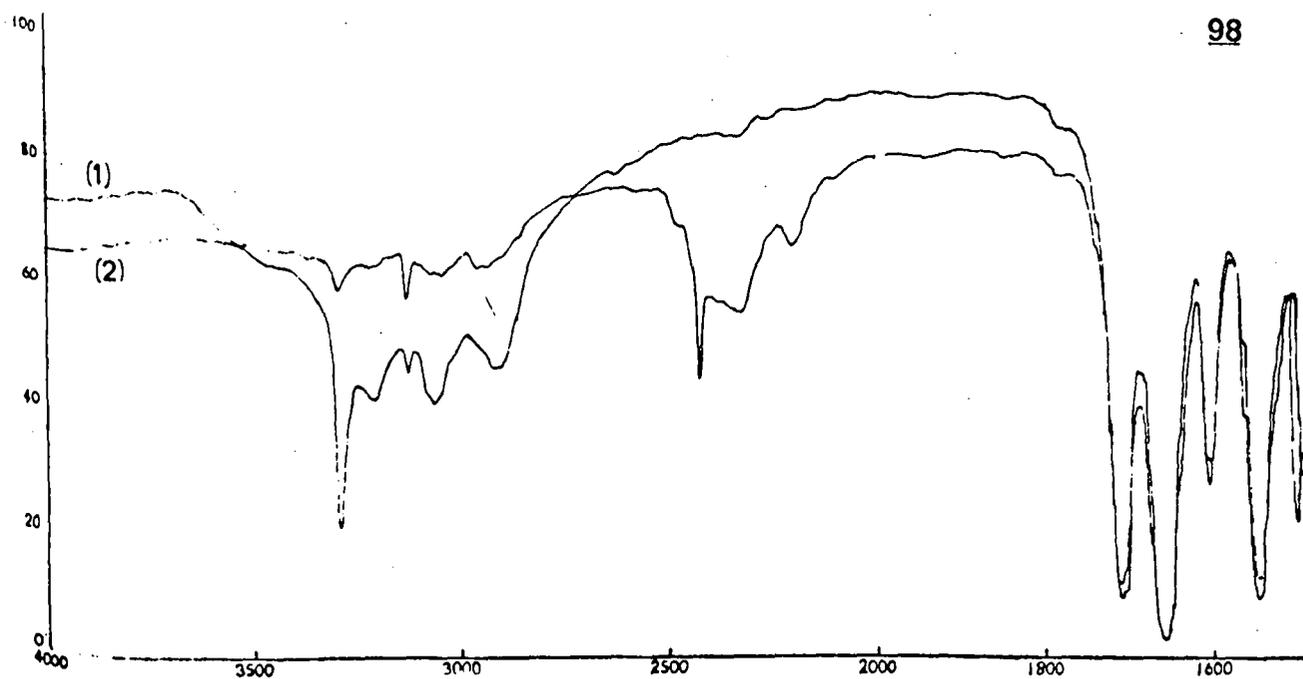
	C	H	N	O
Calc. %	54,01	5,08	26,72	14,17
Tr. %	53,73	4,94	26,77	14,50

Spectrographie dans l'infra-rouge

Nous avons fait figurer ci-dessous les spectres dans l'infra-rouge de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, phénylhydrazone-1, oxime-2 recristallisée dans l'eau (spectre 2.2.2.) et dans un mélange de pyridine et d'eau lourde (spectre 2.2.3., 2.2.2. de 4000 à 1500 cm⁻¹).



Spectre 2.2.2.



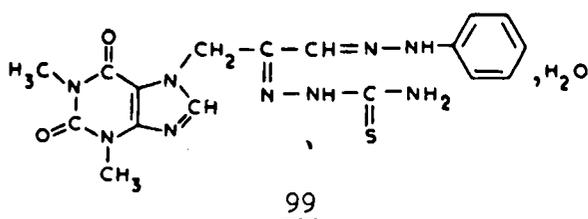
Spectre 2.2.3., 2.2.2.

(1) Composé non deutérié (2.2.2.).
 (2) Composé deutérié (2.2.3.)

- ν (O-H de N-OH) entre 3300 et 2900 cm^{-1}
- ν (O-D de N-OD) entre 2350 et 2200 cm^{-1}
- ν (N-H) vers 3300 cm^{-1}
- ν (N-D) vers 2420 cm^{-1}
- ν (C-H de CH=N-) vers 3120 cm^{-1}
- ν (N-O) vers 1000 cm^{-1}

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, PHENYLHYDRAZONE-1 THIOSEMICARBAZONE-2

- réaction entre la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, phénylhydrazone -1 29 et la thiosemicarbazide (0,015 mole)
- rendement : 72 %



- solide jaune
- P.M. 431,48 pour $C_{17}H_{19}N_9O_2S, H_2O$
- point de fusion: dec. à partir de $164^{\circ}C$
- recristallisation : éthanol

Analyse élémentaire

Ce dérivé semble cristalliser avec une molécule d'eau

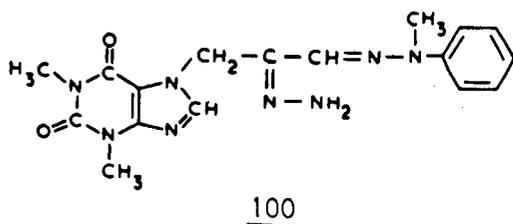
	C	H	N
Calc. %	47,31	4,90	29,21
Tr. %	47,40	4,90	28,95

Spectrographie dans l'infra-rouge

- $\nu(N-H)$ entre 3400 et 3200 cm^{-1}
- $\nu(C=S)$ vers 1140 cm^{-1}

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, METHYLPHENYLHYDRAZONE-1 HYDRAZONE-2

- réaction entre la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 méthylphénylhydrazone-1 77 et l'hydrazine hydratée (mode opératoire particulier)
- rendement : 54 à 58 %



- solide jaune
- P.M. 368,40 pour $C_{17}H_{20}N_8O_2$
- point de fusion: dec. à partir de $232^{\circ}C$
- recristallisation : mélange eau/éthanol

^M
Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	55,42	5,47	30,41
Tr. %	55,13	5,43	30,54

Spectrographie dans l'infra-rouge

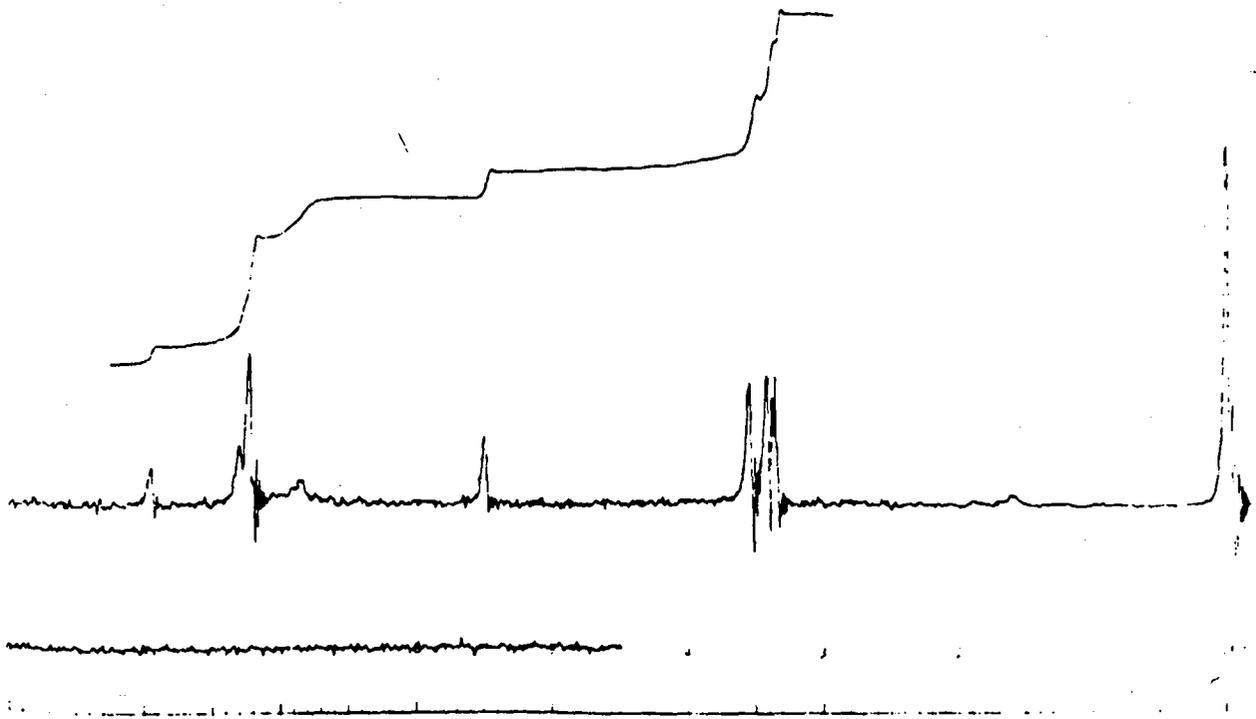
ν (N-H) vers 3400 et 3200 cm^{-1}

ν (C-N) caractéristique des méthylphénylhydrazones vers 1120 cm^{-1}

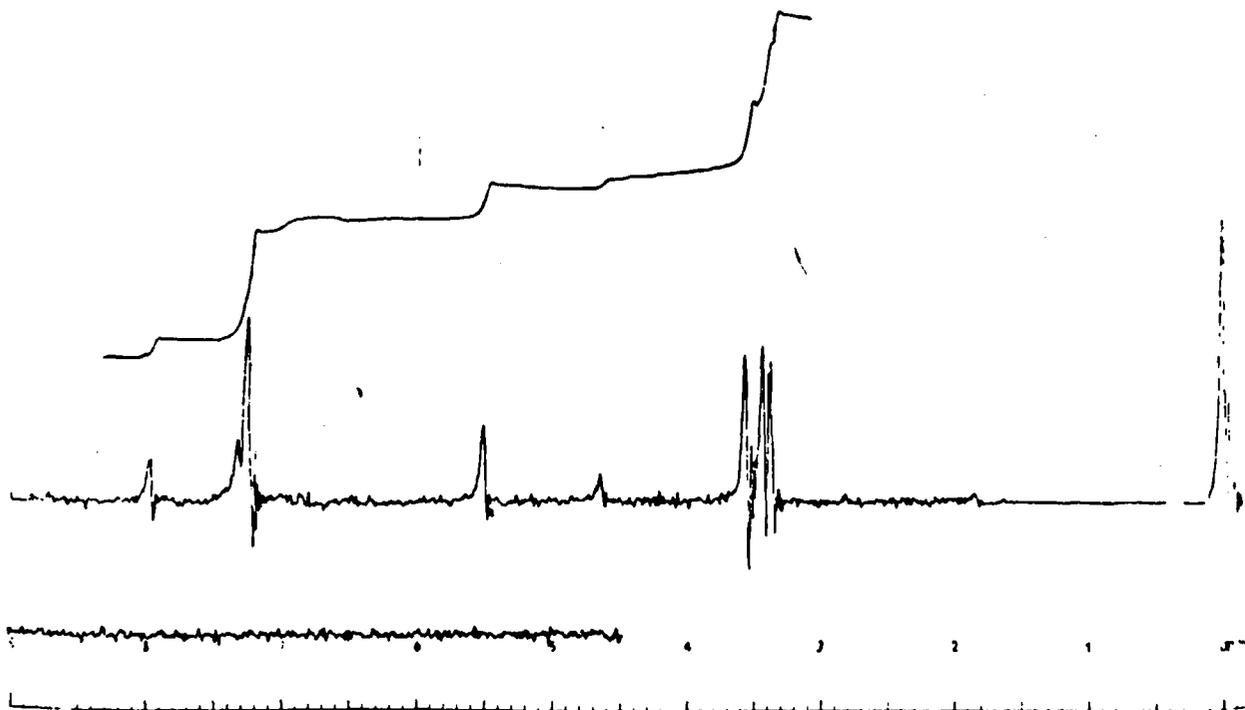
Spectrographie de résonance magnétique nucléaire

Spectres 2.2.4. (chloroforme deut.) et 2.2.5. (chloroforme deut./D₂O)

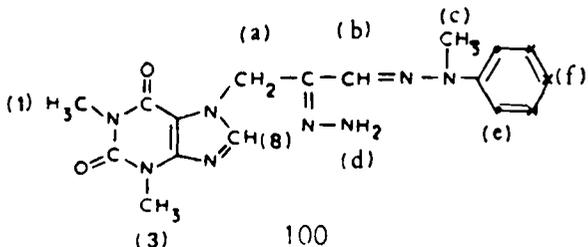
100



Spectre 2.2.4.



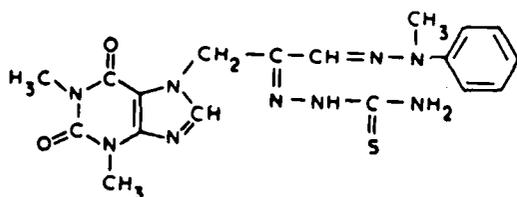
Spectre 2.2.5.

		
	Solvant : chloroforme deutérié	
	δ (ppm)	
Groupements fonctionnels	$CDCl_3$	$CDCl_3/D_2O$
$N-CH_3$ (1)	3,36 (m)	3,37 (m)
$N-CH_3$ (3)	3,56 (s)	3,57 (s)
$N-CH_3$ (c)	3,43 (s)	3,43 (s)
CH_2 (a)	5,52 (s)	5,52 (s)
CH (8)	7,99 (s)	7,99 (s)
CH (b)	} 7,26 (ma)	} 7,28 (ma)
C_6H_5 -(e) et (f)		
$CHCl_3$		
NH_2 (d)	6,85 (ma)	échange isotopique

(s) = singulet (m) = multiplet (ma) = massif

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, METHYLPHENYLHYDRAZONE-1 THIOSEMI-CARBAZONE-2

- réaction entre la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 méthylphénylhydrazone-1 77 et la thiosemicarbazide (0,015 mole)
- rendement : 66 %



101

- solide jaunâtre
- P.M. 427,49 pour $C_{18}H_{21}N_9O_2S$
- point de fusion: dec. à partir de 226°C
- recristallisation : acide acétique dilué

Analyse élémentaire

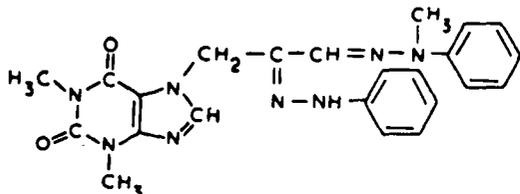
	C	H	N
Calc. %	50,57	4,95	29,49
Tr. %	50,41	4,97	29,26

Spectrographie dans l'infra-rouge

ν (NH) entre 3400 et 3200 cm^{-1} (3 bandes)

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, METHYLPHENYLHYDRAZONE-1, PHENYLHYDRAZONE-2

- réaction entre la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, méthylphénylhydrazone-1 77 et la phénylhydrazine (0,0095 mole)
- rendement : quantitatif
- réaction entre la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, phénylhydrazone-2 30 et la méthylphénylhydrazine (0,015 mole)
- rendement : quantitatif



102

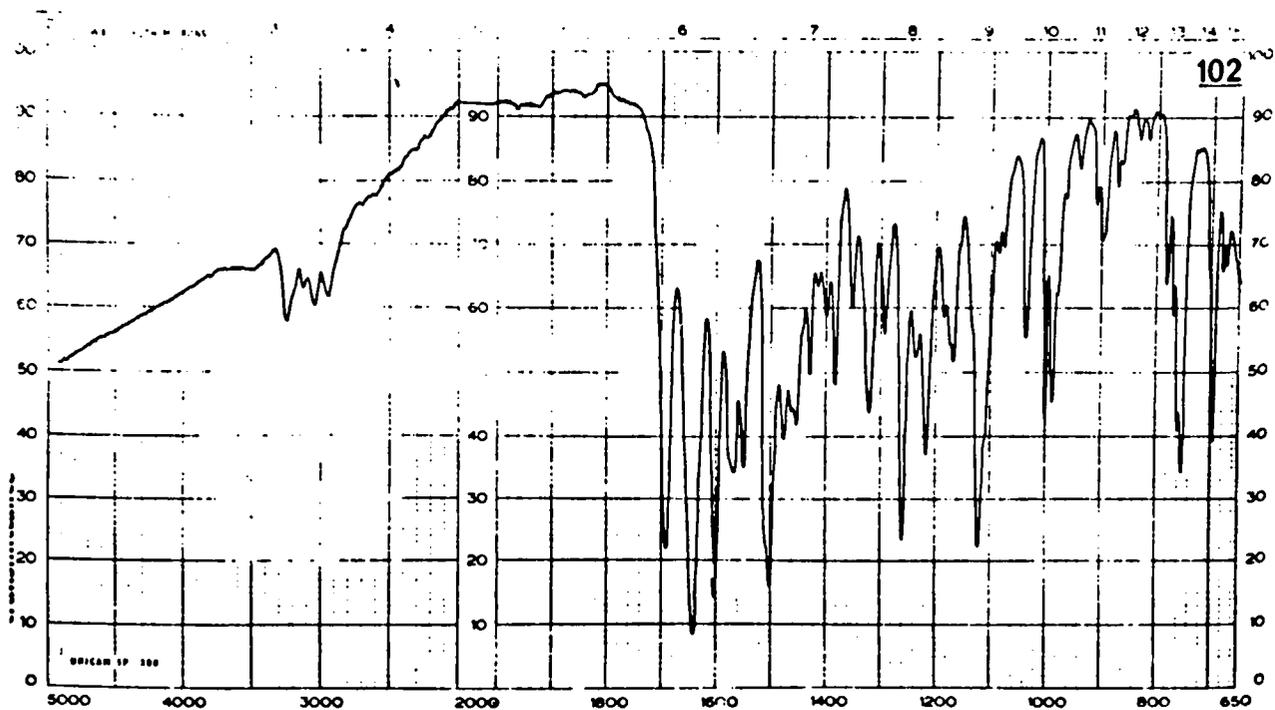
- solide jaune
- P.M. 444,50 pour $C_{23}H_{24}N_8O_2$
- point de fusion : 232°C
- recristallisation : dioxanne, mélange acide acétique/eau

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	62,13	5,44	25,20
Tr. %	61,60	5,44	25,14

Spectrographie dans l'infra-rouge

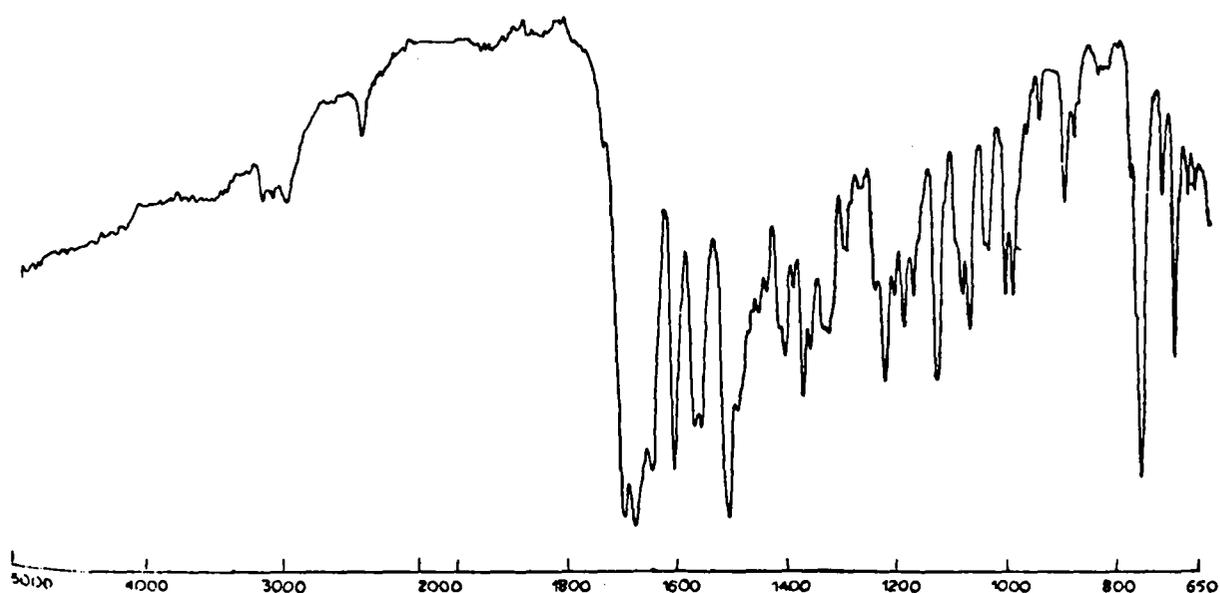
Spectres 2.2.6. (102, recristallisé dans un mélange acide acétique/eau) et 2.2.7. (102 recristallisé dans un mélange Pyridine/D₂O)



Spectre 2.2.6.

$\nu(\text{C-N})$ caractéristique des méthylphénylhydrazones vers 1120 cm^{-1}

$\nu(\text{N-H})$ vers 3250 cm^{-1}

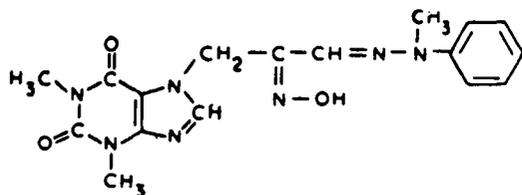


Spectre 2.2.7.

$\nu(N-D)$ vers 2400 cm^{-1}

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, METHYLPHENYLHYDRAZONE-1 OXIME-2

- réaction entre la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, méthylphénylhydrazone-1 et le chlorhydrate d'hydroxylamine (0,015 mole)
- rendement : 80 à 82 %



- solide jaunâtre
- P.M. 369,39 pour $C_{17}H_{19}N_7O_3$
- point de fusion: dec. à partir de 256°C
- recristallisation : éthanol

103

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	55,27	5,18	26,54
Tr. %	55,16	5,23	26,52

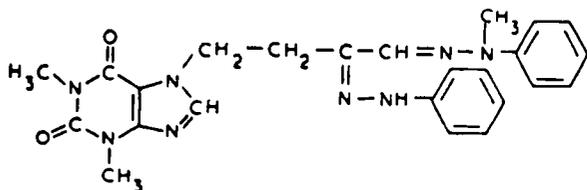
Spectrographie dans l'infra-rouge

 ν (N-O) vers 985 cm^{-1} ν (O-H) entre 3200 et 2800 cm^{-1}

► THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, METHYLPHENYLHYDRAZONE-1, PHENYLHYDRAZONE-2

- réaction entre la théophylline-7:4-butanal-1 one-2, méthylphénylhydrazone-1 78 et la phénylhydrazine (0,0095 mole)
 - rendement : 76 à 81 %

- réaction entre la théophylline-7:4-butanal-1 one-2, phénylhydrazone-2 86 et la méthylphénylhydrazine (0,012 mole)
 - rendement : quantitatif



- solide jaune

- P.M. 458,53 pour $C_{24}H_{26}N_8O_2$ - point de fusion : 238°C

- recristallisation : butanone-2, acide acétique dilué

104

Analyse élémentaire

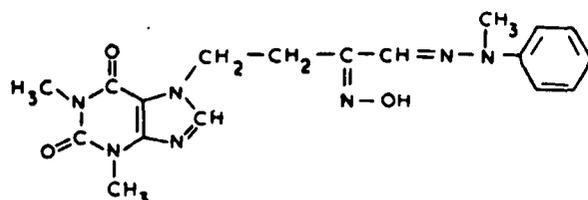
	C	H	N
Calc. %	62,84	5,71	24,43
Tr. %	62,63	5,69	24,55

Spectrographie dans l'infra-rouge

 ν (N-H) vers 3300 cm^{-1} ν (C-H) vers 1120 cm^{-1} (caractéristique des méthylphénylhydrazones)

► THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, METHYLPHENYLHYDRAZONE-1, OXIME-2 .

- réaction entre la théophylline-7:4-butanal-1 one-2, méthylphénylhydrazone-1 78 et le chlorhydrate d'hydroxylamine (0,015 mole)
 - rendement : 82 %



- solide jaunâtre
- P.M. 383,41 pour $C_{18}H_{21}N_7O_3$
- point de fusion : $252^{\circ}C$
- recristallisation : propanol-1

105

Analyse élémentaire

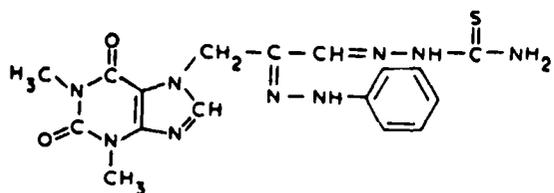
	C	H	N
Calc. %	56,39	5,52	25,57
Tr. %	55,57	5,58	25,41

Spectrographie dans l'infra-rouge

- $\nu(O-H)$ entre 3100 et 2800 cm^{-1}
- $\nu(N-O)$ vers 970 cm^{-1}

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, THIOSEMICARBAZONE-1 PHENYLHYDRAZONE-2

- réaction entre la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, thiosemicarbazone-1 79 et la phénylhydrazine (0,0095 mole)
- rendement : 75 %
- réaction entre la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, phénylhydrazone-2 30 et la thiosemicarbazide (0,015 mole)
- rendement : 85 %



- solide rougeâtre
- P.M. 413,46 pour $C_{17}H_{19}N_9O_2S$
- point de fusion: dec. à partir de $278^{\circ}C$
- recristallisation : acide acétique dilué

106

Analyse élémentaire

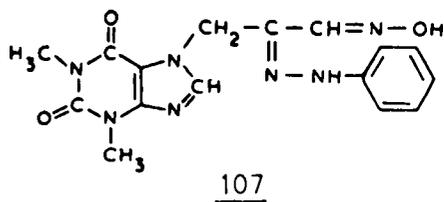
	C	H	N
Calc. %	49,37	4,63	30,48
Tr. %	49,25	4,62	30,05

Spectrographie dans l'infra-rouge

- $\nu(\text{C}=\text{S})$ vers 1105 cm^{-1}
- $\nu(\text{C}_6\text{H}_5)$ entre 2000 et 1780 cm^{-1} (3 bandes)
- $\nu(\text{N}-\text{H})$ entre 3400 et 3000 cm^{-1}

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, OXIME-1 PHENYLHYDRAZONE-2

- réaction entre la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, oxime-1 75 et la phénylhydrazine (0,0095 mole)
- rendement : 82 à 85 %
- réaction entre la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, phénylhydrazone-2 30 et le chlorhydrate d'hydroxylamine (0,015 mole)
- rendement : quantitatif



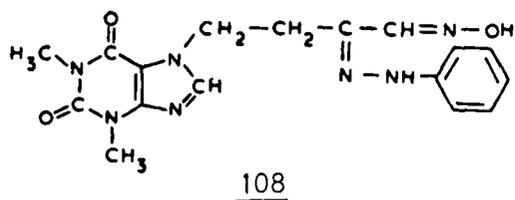
- solide blanc
- P.M. 355,36 pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_3$
- point de fusion: dec. à partir de 256°C
- recristallisation : propanol-1

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	54,08	4,82	27,59
Tr. %	54,04	4,87	27,51

► THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, OXIME-1, PHENYLHYDRAZONE-2

- réaction entre la théophylline-7:4-butanal-1 one-2, oxime-1 76 et la phénylhydrazine (0,0095 mole)
- rendement : 75 à 82 %
- réaction entre la théophylline-7:4-butanal-1 one-2, phénylhydrazone-2 86 et le chlorhydrate d'hydroxylamine (0,015 mole)
- rendement : quantitatif



- solide jaunâtre
- P.M. 369,39 pour $C_{17}H_{19}N_7O_3$
- point de fusion: dec. à partir de $270^{\circ}C$
- recristallisation : mélange eau/dioxanne, butanone-2

Analyse élémentaire

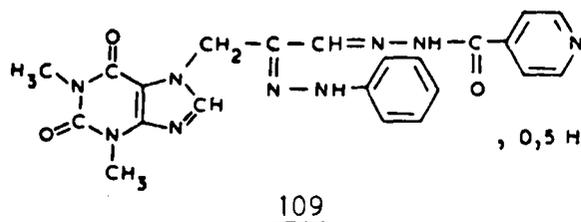
	C	H	N
Calc. %	55,27	5,18	26,54
Tr. %	54,84	5,22	26,26

Spectrographie dans l'infra-rouge : composés 107 et 108

- $\nu(O-H)$ entre 3200 et 2800 cm^{-1}
- $\nu(N-H)$ vers 3250 cm^{-1} pour 107 (peu net) vers 3300 cm^{-1} pour 108
- $\nu(N-O)$ vers 975 cm^{-1} (107), 985 cm^{-1} (108)
- $\nu(C=N)$ vers 1600 cm^{-1}

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, ISONICOTINYLHYDRAZONE-1, PHENYLHYDRAZONE-2

- réaction entre la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, isonicotinylhydrazone-1 81 et la phénylhydrazine (0,0095 mole)
- rendement : 79 %
- réaction entre la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, phénylhydrazone-2 30 et l'hydrazide isonicotinique (0,015 mole)
- rendement : 81 %



- solide jaunâtre
- P.M. 468,48 pour $C_{22}H_{21}N_9O_3 \cdot 1/2 H_2O$
- point de fusion: dec. à partir de $242^{\circ}C$
- recristallisation : propanol-1

Analyse élémentaire

Ce dérivé semble cristalliser avec une demi-molécule d'eau. Des déterminations complémentaires, susceptibles de confirmer les résultats analytiques que nous indiquons ci-dessous, sont actuellement en cours.

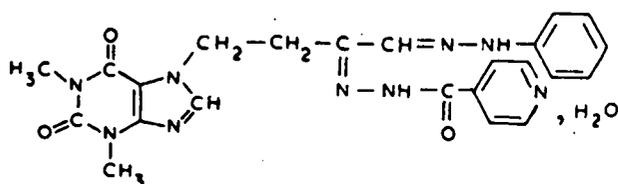
	C	H	N
Calc. %	56,39	4,73	26,90
Tr. %	56,54	4,71	27,08

Spectrographie dans l'infrarouge

- \ ν (N-H) vers 3300 cm^{-1}
- \ ν (C=N) vers 1600 cm^{-1}
- \ δ (N-H) vers 1500 cm^{-1}
- \ ν (C₆H₅) entre 2000 et 1800 cm^{-1}
- \ ν (O-H de H₂O) vers 3500 cm^{-1}

► THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, PHENYLHYDRAZONE-1 ISONICOTINYLDRAZONE-2

- réaction entre la théophylline-7:4-butanal-1 one-2, phénylhydrazone-1 85 et l'hydrazide isonicotinique (0,012 mole)
- rendement : 56 à 58 %



110

- solide jaune
- P.M. 482,50 pour $C_{23}H_{23}N_9O_3, H_2O$
- point de fusion: dec. à partir de 268°C
- recristallisation : éthanol

Analyse élémentaire

Ce dérivé semble cristalliser avec une molécule d'eau. Des déterminations complémentaires susceptibles de confirmer les résultats analytiques que nous indiquons ci-dessous, sont actuellement en cours.

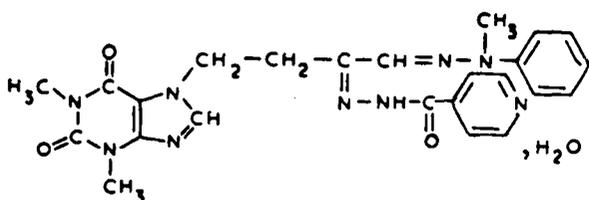
	C	H	N
Calc. %	56,19	5,13	25,64
Tr. %	56,04	4,85	25,27

Spectrographie dans l'infra-rouge

 ν (N-H) vers 3280 cm^{-1}

► THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, METHYLPHENYLHYDRAZONE-1, ISONICOTINYLHYDRAZONE-2

- réaction entre la théophylline-7:4-butanal-1 one-2, méthylphénylhydrazone-1 78 et l'hydrazide isonicotinique (0,015 mole)
- rendement : 69 %



- solide jaunâtre
- P.M. 505,54 pour $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_9\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
- point de fusion: dec. à partir de 217°C
- recristallisation : propanol-1

Analyse élémentaire

Ce dérivé semble cristalliser avec une molécule d'eau. Des déterminations complémentaires susceptibles de confirmer les résultats analytiques que nous indiquons ci-dessous, sont actuellement en cours.

	C	H	N
Calc. %	57,02	5,38	24,93
Tr. %	56,81	5,17	24,65

Spectrographie dans l'infra-rouge

 ν (C-N) caractéristique des méthylphénylhydrazones vers 1120 cm^{-1}

● RESULTATS DIVERS : PREPARATION DE CHLORO-1 OXIME-2

Mode opératoire

Un mélange formé de diazométhylcétone (0,01 mole) ou de cétone α chlorée (0,01 mole), de chlorhydrate d'hydroxylamine (0,012 mole) et de 50 cm^3 d'eau, est maintenu à $30-40^\circ\text{C}$ pendant quelques minutes puis à température ambiante et sous agitation pendant 3 à 4 heures.

Dans le cas de l'utilisation des diazométhylcétones, le dégagement gazeux qui se manifeste dès le début du chauffage, cesse assez rapidement.

L'oxime α chlorée précipite lentement dans le milieu réactionnel.

► THEOPHYLLINE-7:3-CHLORO-1 PROPANONE-2, OXIME-2

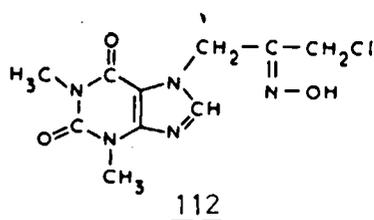
- réaction entre :

le chlorhydrate d'hydroxylamine, et

. la théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2 25

. la théophylline-7:3-chloro-1 propanone-2 36

- rendement : 80 à 82 %



- solide blanc

- P.M. 285,69 pour $C_{10}H_{12}N_5O_3Cl$

- point de fusion : 178°C

- recristallisation : propanol-1, éthanol

Analyse élémentaire

	C	H	N	Cl
Calc. %	42,04	4,23	24,51	12,41
Tr. %	42,31	4,33	24,25	12,20

► THEOPHYLLINE-7:4-CHLORO-1 BUTANONE-2, OXIME-2

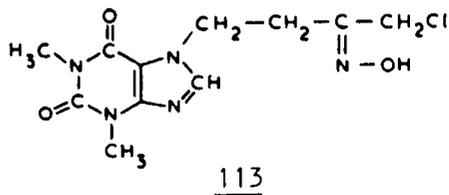
- réaction entre le :

chlorhydrate d'hydroxylamine, et

. la théophylline-7:4-diazo-1 butanone-2 60

. la théophylline-7:4-chloro-1 butanone-2 38

- rendement : 78 à 80 %



- solide blanc

- P.M. 299,72 pour $C_{11}H_{14}N_5O_3Cl$

- point de fusion : 156°C

- recristallisation : eau, éthanol

Analyse élémentaire

	C	H	N	O	Cl
Calc. %	44,08	4,71	23,36	16,01	11,83
Tr. %	44,13	4,67	23,27	16,25	11,27

Spectrographie dans l'infra-rouge : composés 112 et 113

$\nu_{(N-O)}$ vers 1020 cm^{-1} (112), 1000 cm^{-1} (113)

$\nu_{(O-H)}$ entre 3200 et 2800 cm^{-1}

$\nu_{(C-Cl)}$ vers $680-700\text{ cm}^{-1}$ (112), 720 cm^{-1} (113)

III

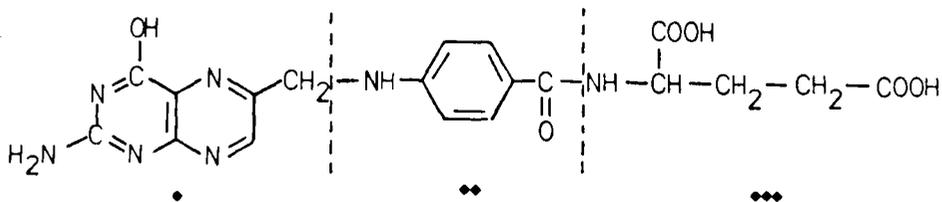
Préparation des dérivés disubstitués de structure ptéridinique

1. Introduction

• La réaction entre l'orthophénylène diamine et les α dicétones ou les aldéhydes α cétoniques, avec formation de benzopyrazines (ou quinoxalines), est bien connue. Les orthodiamines de structure hétérocyclique se comportent de façon analogue. Ainsi en est-il, par exemple, des ortho diamino-pyrimidines qui réagissent avec les dérivés α dicarbonylés en donnant des pyrimido-pyrazines ou ptéridines ⁷².



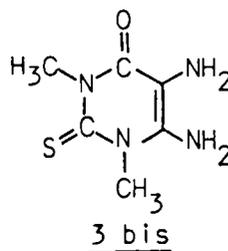
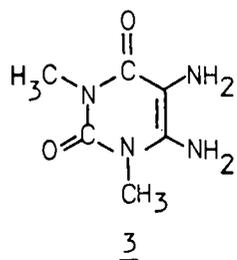
• Les ptéridines sont parfois douées de propriétés médicamenteuses intéressantes. C'est le cas de l'acide folique, vitamine importante appartenant au groupe B :



Nous reconnaissons dans l'enchaînement structural de cette molécule, outre les ensembles correspondant aux acides p.aminobenzoïque ♦♦ et glutamique ♦♦♦, celui de la xanthoptérine ou amino-2,hydroxy-4 ptéridine ♦.

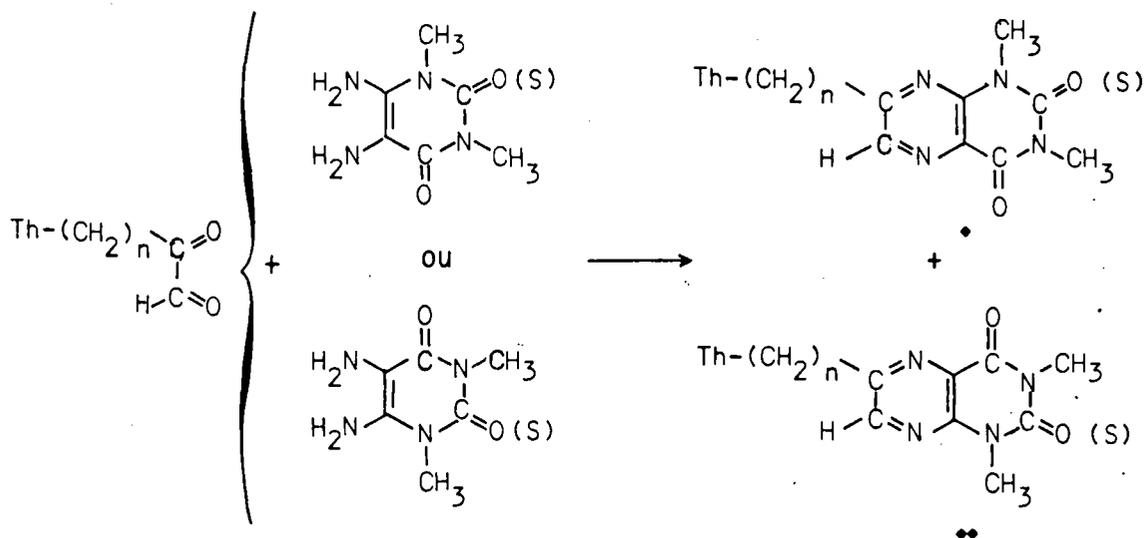
La préparation de composés qui présenteraient une analogie de structure avec l'acide folique, en raison par exemple de la présence dans leur molécule d'un ensemble ptéridinique, et qui seraient par conséquent susceptibles de manifester des propriétés pharmacodynamiques rappelant celles des antagonistes de ce dérivé, n'était pas a priori dénuée d'intérêt. C'est pourquoi nous avons envisagé de transformer en ptéridines, quelques-uns de nos aldéhydes α cétoniques :

• Les ptéridines que nous avons préparées correspondent aux aldéhydes α cétoniques de structure théophyllinique d'une part, aux diméthyl-1,3 diamino-4,5 3 et thio-2, diméthyl-1,3 diamino-4,5 3 bis uraciles d'autre part.



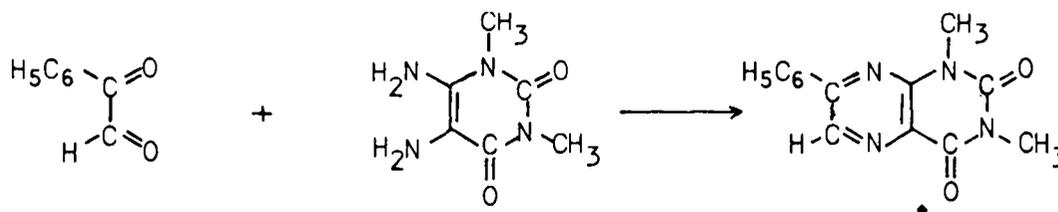
2. Point de vue théorique

En raison même des dissymétries structurales qui caractérisent les diamino-uraciles et les aldéhydes α cétoniques concernés, le résultat le plus probable auquel nous devons nous attendre était la formation d'un mélange des deux isomères • et ♦♦ :



En réalité, seules les ptéridines du type \bullet ont été isolées. Des exemples relativement récents de préparations de dérivés analogues sont mentionnés dans la littérature ^{73,74,75}. Nous y relevons notamment celles de ptéridines diones obtenues par réaction entre le diméthyl-1,3 diamino-4,5 uracile, précisément, et des α dicétones diversement substituées. L'étude qui est faite à leur propos révèle la formation quasi systématique, dans chaque cas de réaction, de deux dérivés isomères quelquefois très difficilement séparables.

L'auteur signale cependant le caractère sélectif de la substitution lorsque le dérivé α dicarbonylé est le phénylglyoxal. Le seul produit de la réaction obtenu dans ce cas est la ptéridine dione du type \bullet .



Ce résultat implique donc, nécessairement, que le groupement aminé situé en position 5 de la molécule d'uracile réagisse préférentiellement avec le groupement aldéhydique du phénylglyoxal.

Ceci n'est pas, notons-le, en contradiction avec le comportement habituel, au cours des réactions de substitution notamment, des diamino-4,5 uraciles d'une part, des aldéhydes α cétoniques de structure théophyllinique d'autre part. Nous connaissons en effet :

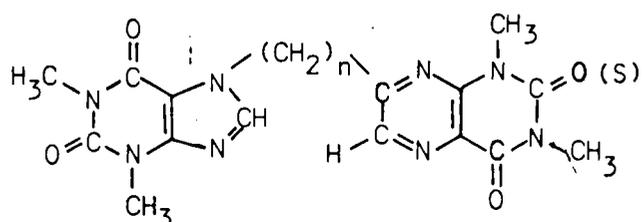
- l'affinité des agents d'acylation pour le groupement aminé situé en position 5 dans la molécule de diméthyl-1,3 diamino-4,5 uracile et l'inertie, au contraire, vis-à-vis de ces mêmes agents d'acylation, du groupement aminé situé en position 4.

- l'affinité de la plupart des réactifs nucléophiles de structure R-NH₂ pour le groupement aldéhydique de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 et de ses homologues.

3. Point de vue expérimental

Notre expérimentation s'est limitée, nous l'avons noté, à la préparation des quatre ptéridines qui résultent de l'utilisation des deux aldéhydes α cétoniques de structure théophyllinique et des diméthyl-1,3 diamino-4,5 et thio-2 diméthyl-1,3 diamino-4,5 uraciles.

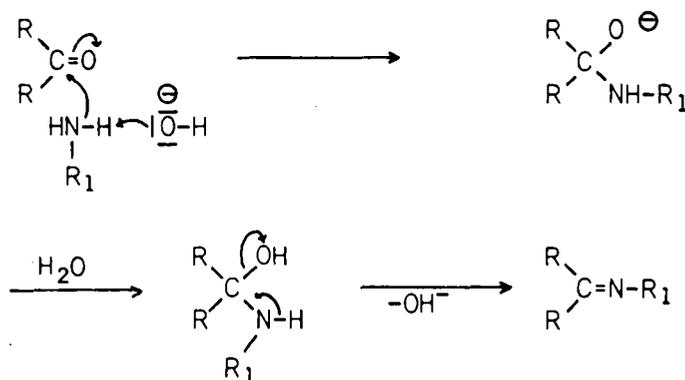
Nous avons souligné par ailleurs le caractère univoque des réactions correspondantes et la formation, par conséquent, de composés à structure unique que nous avons identifiés au modèle suivant :



Ces ptéridines ont été obtenues en milieu alcalin et en milieu acide.

1) Réaction en milieu alcalin

Ce milieu favorise la substitution nucléophile des cétones encombrées :

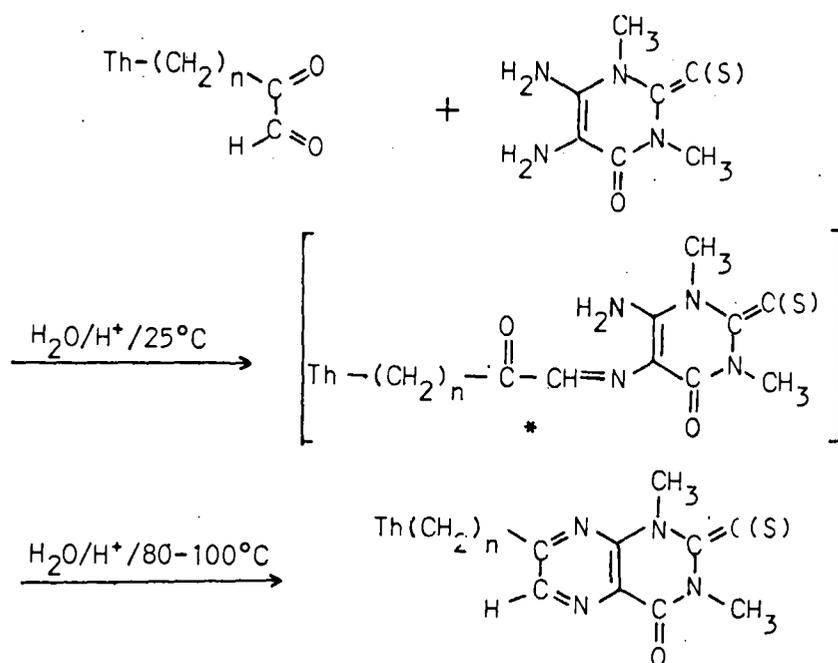


Ceci pourrait expliquer, dans une certaine mesure, le fait que la disubstitution puisse évoluer à température ambiante et, par conséquent, que les deux étapes de la réaction ne puissent être distinguées.

Il convient de rappeler que les milieux basiques sont très défavorables, même à température ambiante, à la stabilité des aldéhydes α cétoniques. Ceci est vraisemblablement à l'origine des rendements médiocres que nous avons obtenus dans ces conditions expérimentales.

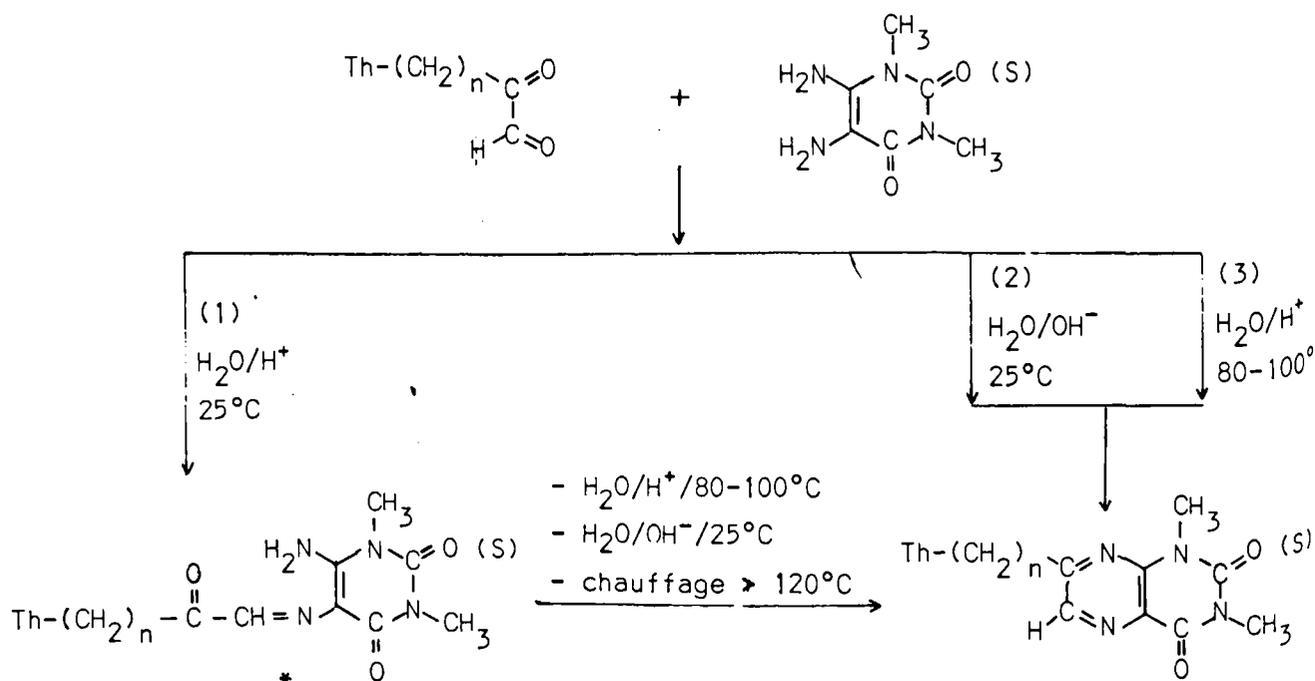
2) Réaction en milieu acide

- En milieu d'acide fort dilué, ou en présence d'un mélange tampon constitué d'acide acétique et d'acétate de sodium, la deuxième substitution - celle du groupement cétonique - des aldéhydes α cétoniques n'intervient généralement qu'à la température du bain-marie bouillant. Le schéma réactionnel serait alors le suivant :



Les rendements maxima sont toujours obtenus lorsque la réaction est faite en deux étapes, c'est-à-dire lorsque la température du milieu réactionnel n'est élevée qu'après avoir laissé évoluer la réaction à température ambiante suffisamment longtemps pour assurer la substitution complète du groupement aldéhydique. Ceci ne contredit pas, notons-le, ce que nous avons déjà eu l'occasion de remarquer à propos de la préparation des dérivés mono et disubstitués de ces mêmes aldéhydes α cétoniques (Cf 2ème partie - chapitres I et II).

- Nous avons, en fait, isolé les produits résultant de la monosubstitution des ensembles α dicarboxylés concernés par les deux uraciles *. Nous les avons ensuite cyclisés soit par chauffage en milieu d'acide fort dilué ou dans un solvant organique à point d'ébullition élevé, soit par action, à température ambiante, d'un milieu aqueux légèrement basique. Le schéma réactionnel correspondant aux possibilités que nous venons d'énoncer est le suivant :



Remarque.-

Ces dérivés monosubstitués * sont, en réalité, très peu solubles dans la plupart des solvants légers, si bien qu'en raison du fait qu'ils se cyclisent très rapidement par simple chauffage, nous ne sommes pas parvenu, sauf exception, à les recristalliser. Nous avons essayé de les purifier, par ébullition prolongée dans l'éthanol.

MODES OPERATOIRES

- FORMATION DES DERIVES MONOSUBSTITUES

Le dérivé uracilique (0,005 mole) est ajouté à la solution hydroalcoolique de l'aldéhyde α cétonique obtenu par hydrolyse de 0,005 mole de triphénylphosphazine. Le mélange limpide correspondant, dont l'acidité a été fixée à pH = 3, est maintenu à température ambiante et sous agitation pendant environ 4 heures. Le dérivé monosubstitué attendu précipite peu à peu dans le milieu réactionnel.

- FORMATION DES PTERIDINES

• Procédé I

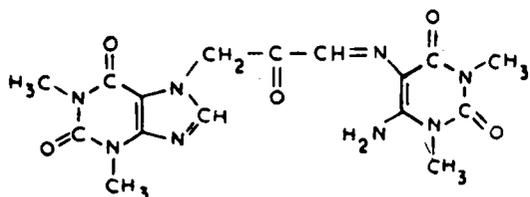
La suspension qui résulte de la réaction précédente, est chauffée à la température du bain-marie bouillant pendant environ 1 heure. La ptéridine précipite dans le milieu réactionnel devenu limpide, soit au cours du chauffage, soit par refroidissement.

• Procédé II

Un mélange formé du dérivé monosubstitué, séparé par filtration, essoré et séché * et de 3 à 4 cm³ d'un solvant convenable, est chauffé à reflux pendant quelques minutes. La ptéridine précipite dans le milieu réactionnel soit au cours du chauffage, soit par refroidissement, soit par addition d'eau ou d'éthanol.

• DERIVES MONOSUBSTITUES INTERMEDIAIRES

► [(THEOPHYLLINE-7 YL)-3 CETO-2 PROPYLIDENE AMINO]-5 AMINO-4 DIMETHYL-1,3 URACILE



114

- solide jaune
- P.M. 402,37 pour C₁₆H₁₈N₈O₅
- point de fusion : > 280°C
- recristallisation : ébullition dans l'éthanol à 95°

Analyse élémentaire

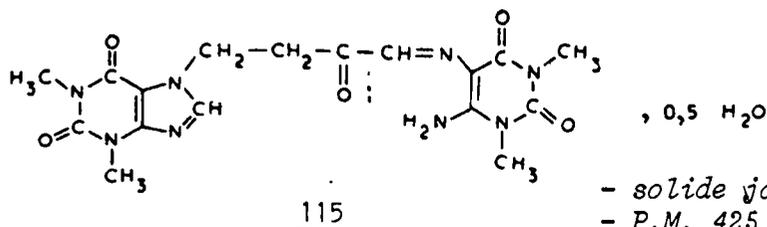
	C	H	N
Calc. %	47,76	4,51	27,85
Tr. %	47,78	4,41	27,24

Spectrographie dans l'infra-rouge

 $\nu_{(N-H)}$ vers 3430 et 3330 cm⁻¹

* Ce dérivé est purifié le cas échéant, par ébullition prolongée dans l'éthanol.

► [(THEOPHYLLINE-7 YL)-4 CETO-2 BUTYLIDENE AMINO]-5 AMINO-4 DIMETHYL-1,3 URACILE



- , 0,5 H₂O
- solide jaune
 - P.M. 425,41 pour
C₁₇H₂₀N₈O₅, 0,5 H₂O
 - point de fusion : 260°C
 - recristallisation : ébullition
dans l'éthanol à 95°

Analyse élémentaire

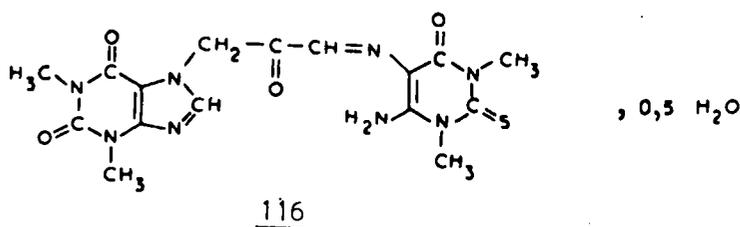
Ce composé semble cristalliser avec une demi-molécule d'eau.

	C	H	N
Calc. %	47,98	4,97	26,33
Tr. %	47,95	5,00	26,19

Spectrographie dans l'infra-rouge

- ν (N-H) vers 3400 cm⁻¹
- ν (O-H de H₂O) vers 3500 cm⁻¹

► [(THEOPHYLLINE-7 YL)-3 CETO-2 PROPYLIDENE AMINO]-5 AMINO-4 DIMETHYL-1,3 THIO-2 URACILE



- , 0,5 H₂O
- solide jaune
 - P.M. 427,44 pour
C₁₆H₁₈N₈O₄S, 0,5 H₂O
 - point de fusion : > 280°C
 - recristallisation : ébullition
dans l'éthanol à 95°

Analyse élémentaire

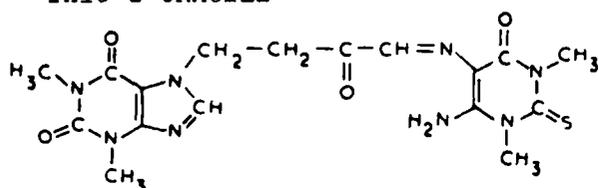
Ce composé semble cristalliser avec une demi-molécule d'eau

	C	H	N
Calc. %	44,78	4,46	26,11
Tr. %	44,71	4,32	25,97

Spectrographie dans l'infra-rouge

- ν (N-H) vers 3430 et 3330 cm^{-1}
- ν (O-H de H_2O) vers 3600 cm^{-1}
- ν (C=S) vers 1120 cm^{-1}

► [(THEOPHYLLINE-7 YL)-4 CETO-2 BUTYLIDENE AMINO]-5 AMINO-4 DIMETHYL-1,3 THIO-2 URACILE



- solide jaune
- P.M. 432,46 pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$
- point de fusion : $>280^\circ\text{C}$
- recristallisation : ébullition dans l'éthanol à 95°

117

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	47,21	4,66	25,91
Tr. %	47,07	4,60	25,69

Spectrographie dans l'infra-rouge

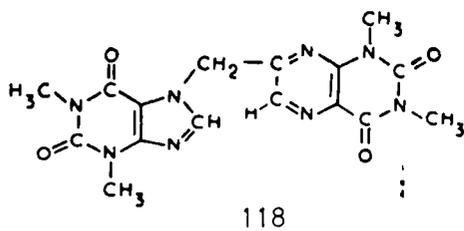
- ν (N-H) vers 3400 et 3300 cm^{-1}
- ν (C=S) vers 1120 cm^{-1}

● PTERIDINES

○ Ptéridines dérivées du diméthyl-1,3 diamino-4,5 uracile 3

► THEOPHYLLINE-7: METHANE: 7-(DIMETHYL-1,3 DICETO-2,4) PTERIDINE

- Procédé I - rendement : 80 à 82 %
- Procédé II - chauffage dans le formamide.
précipitation à chaud
rendement : 80 %



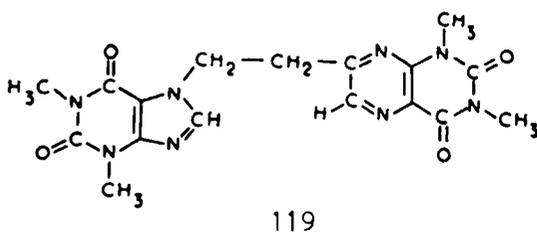
- solide jaune
- P.M. 384,36 pour $C_{16}H_{16}N_8O_4$
- point de fusion $> 280^\circ C$
- recristallisation : acide acétique concentré

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	49,99	4,19	29,15
Tr. %	49,75	4,21	28,75

► THEOPHYLLINE-7:2-ETHANE-1:7-(DIMETHYL-1,3 DICETO-2,4) PTERIDINE

- Procédé I - rendement : 74 à 75 %.
- Procédé II - chauffage dans le diéthylène glycol
précipitation à froid après addition d'eau
rendement : 71 %



- solide jaune
- P.M. 398,38 pour $C_{17}H_{18}N_8O_4$
- point de fusion $> 280^\circ C$
- recristallisation : acide acétique concentré

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	51,25	4,55	28,13
Tr. %	50,78	4,55	27,93

Spectrographie dans l'infra-rouge

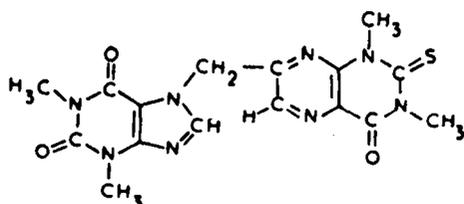
Etude du spectre des composés 118 et 119 par rapport au spectre des composés 114 et 115

-Disparition de la bande $\nu_{(N-H)}$ entre 3450 et 3300 cm^{-1}

○ Pteridines dérivées du diméthyl-1,3 diamino-4,5 thio-2 uracile 3 bis

► THEOPHYLLINE-7: METHANE:7-(DIMETHYL-1,3 THIO-2 CETO-4) PTERIDINE

- Procédé I - rendement : 63 %
- Procédé II - chauffage dans le diéthylène glycol ou l'acide acétique concentré
précipitation par addition d'eau
rendement : 78 %



120

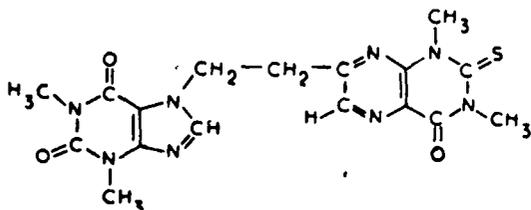
- solide jaune
- P.M. 400,42 pour $C_{16}H_{16}N_8O_3S$
- point de fusion: dec. à partir de 284°C
- recristallisation : acide acétique concentré

Analyse élémentaire

	C	H	N	O	S
Calc. %	47,99	4,03	27,98	11,99	8,01
Tr. %	48,06	4,01	27,79	12,20	8,00

► THEOPHYLLINE-7:2 ETHANE-1:7-(DIMETHYL-1,3 THIO-2 CETO-4) PTERIDINE

- Procédé I - rendement : 67 %
- Procédé II - chauffage en milieu d'acide chlorhydrique dilué
précipitation par refroidissement
rendement : 85 %



121

- solide jaune
- P.M. 414,45 pour $C_{17}H_{18}N_8O_3S$
- point de fusion: dec. à partir de 280°C
- recristallisation : acide acétique concentré

Analyse élémentaire

	C	H	N	S
Calc. %	49,25	4,38	27,03	7,73
Tr. %	48,99	4,38	26,80	7,82

Spectrographie dans l'infra-rouge

Etude du spectre des composés 120 et 121 par rapport au spectre des composés 116 et 117

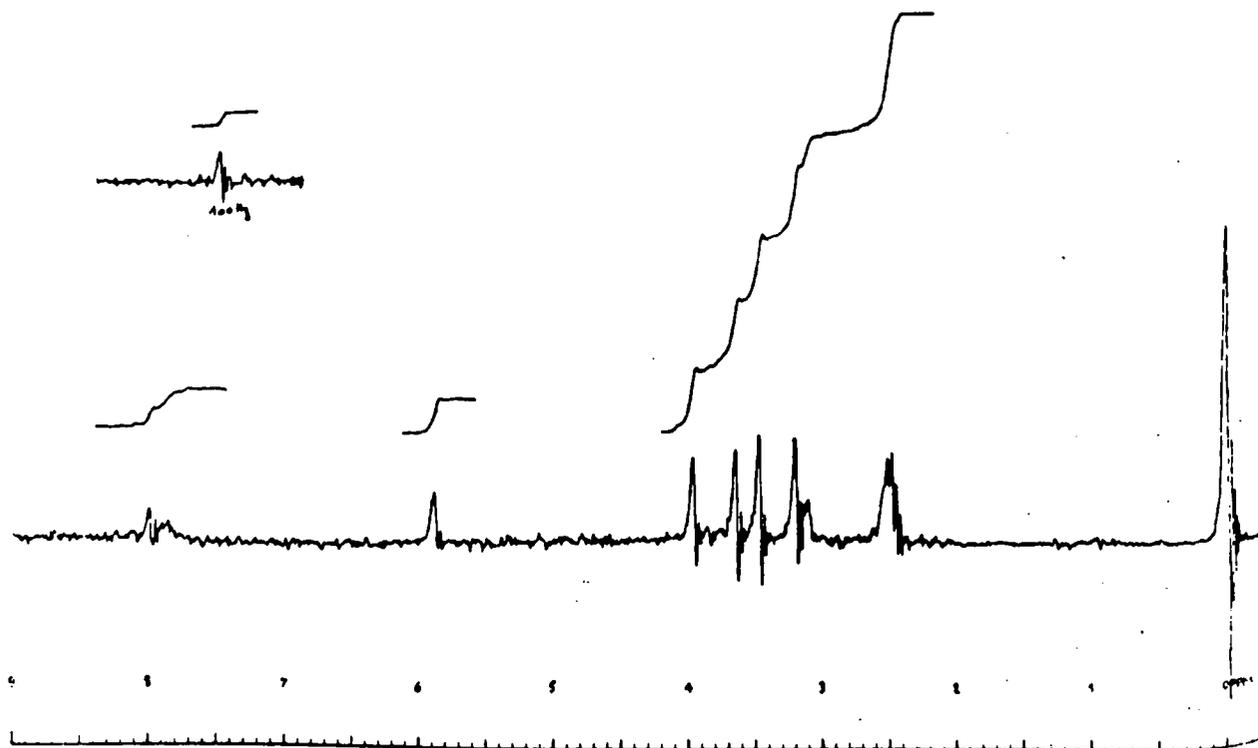
Disparition des bandes ν (N-H) entre 3450 et 3300 cm^{-1}

Spectrographie de résonance magnétique nucléaire

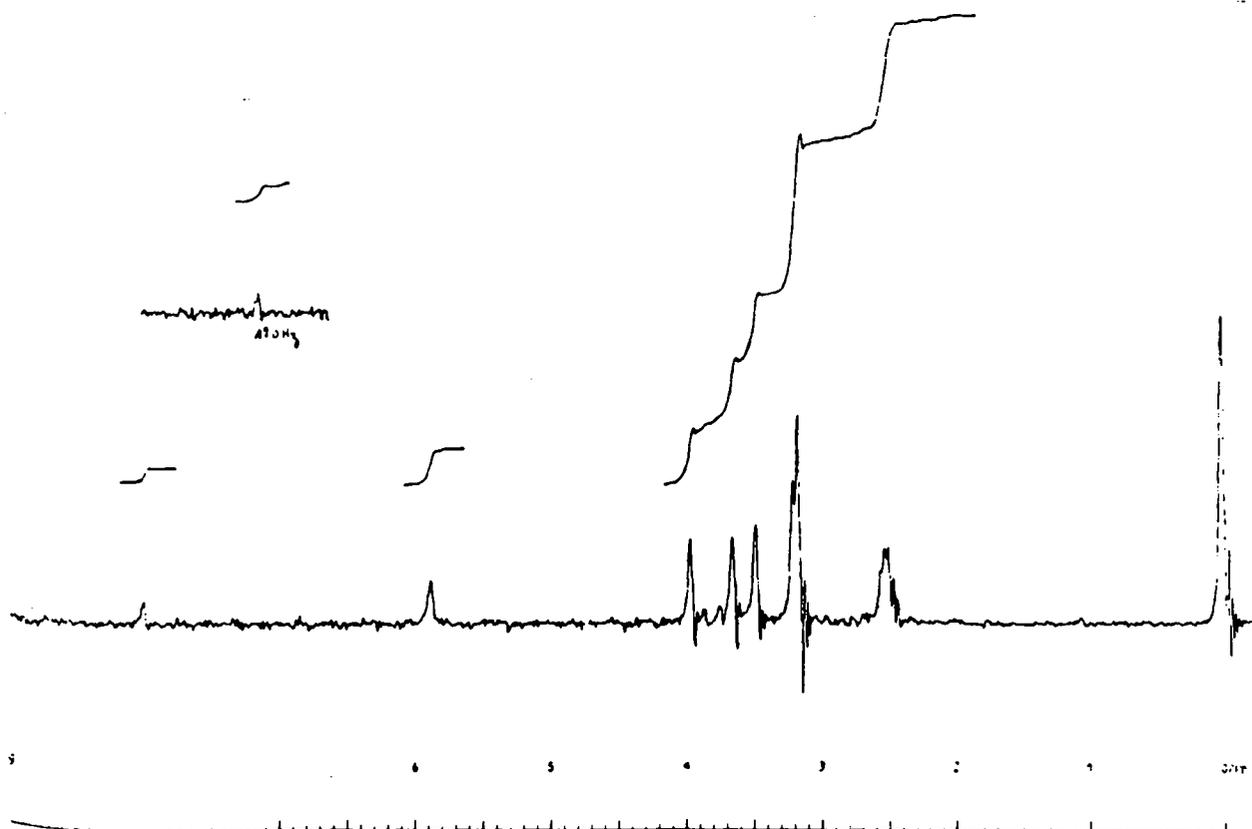
Composés 116 et 120

Nous avons fait figurer ci-après les spectres de R.M.N. des composés 116 (spectres 2.3.1. et 2.3.2.) et 120 (spectre 2.3.3.), produits de la réaction entre la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 et le diméthyl-1, 3 diamino-4,5 thio-2 uracile.

1.- Composé 116 : spectres 2.3.1. (D.M.S.O. deut.) et 2.3.2. (D.M.S.O. deut./D₂O).



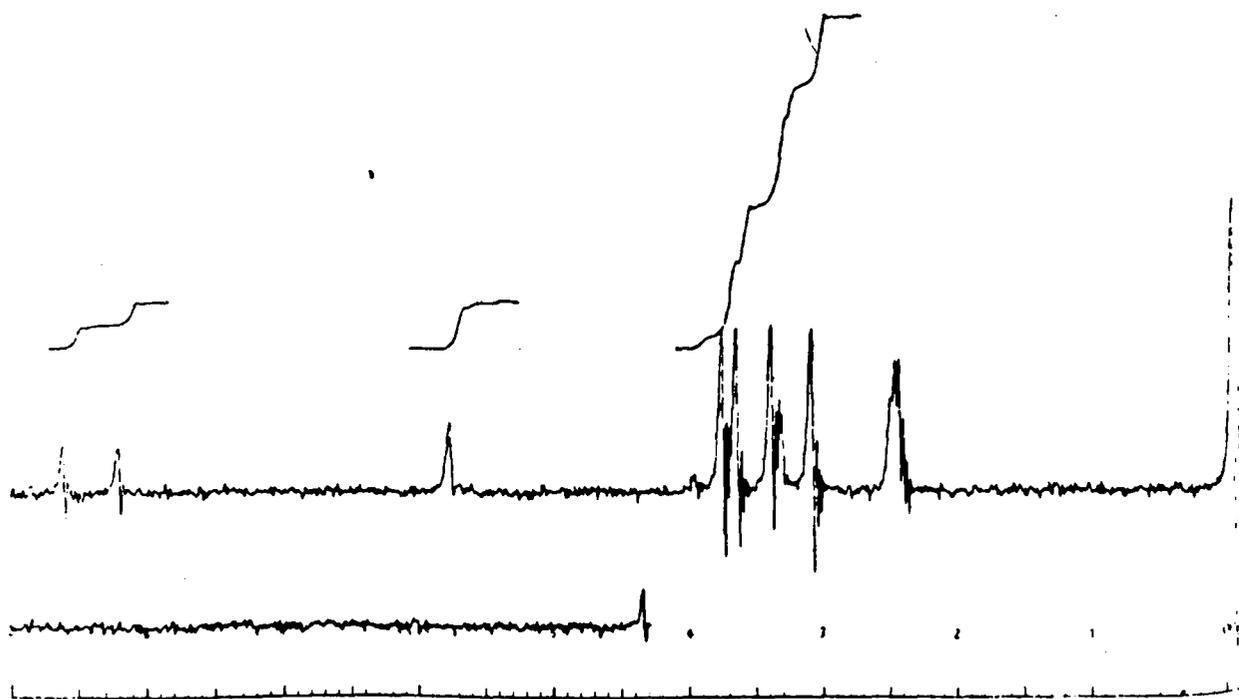
Spectre 2.3.1.



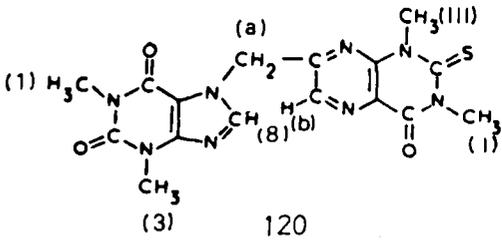
Spectre 2.3.2.

Groupements fonctionnels	δ (ppm)	
	D.M.S.O. deut.	D.M.S.O. deut./D ₂ O
N-CH ₃ (1)	3,21 (s)	3,21 (s)
N-CH ₃ (3)	3,48 (s)	3,48 (s)
N-CH ₃ (I)	3,65 (s)	3,66 (s)
N-CH ₃ (III)	3,97 (s)	3,97 (s)
CH (8)	8,01 (s)	8,01 (s)
CH ₂ (a)	5,89 (s)	5,88 (s)
CH (b)	9,16 (s)	9,20 (s)
NH ₂ (c)	7,86 (ma)	échange isotopique
D.M.S.O.	2,50 (ma)	2,55 (ma)
H ₂ O		3,18 (s)

(s) = singulet (ma) = massif

2.- Composé 120 (produit cyclisé)

Spectre 2.3.3.

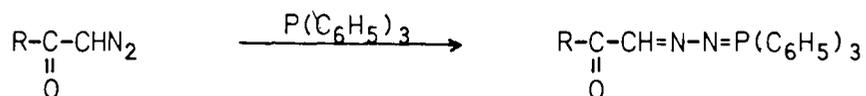
 (1) H ₃ C-N-C(=O)-C ₂ H ₃ -N-CH ₂ -C ₂ H ₃ -N-CH ₂ -C(=S)-N-CH ₃ (3) CH ₃ <u>120</u>	Groupements fonctionnels	δ (ppm)
	N-CH ₃ (1)	3,14 (s)
	N-CH ₃ (3)	3,45 (s)
	N-CH ₃ (I)	3,71 (s)
	N-CH ₃ (III)	3,82 (s)
	CH (8)	8,29 (s)
	CH (b)	8,71 (s)
	CH ₂ (a)	5,84 (s)
	D.M.S.O.	2,50 (ma)
(s) = singulet (ma) = massif		

IV

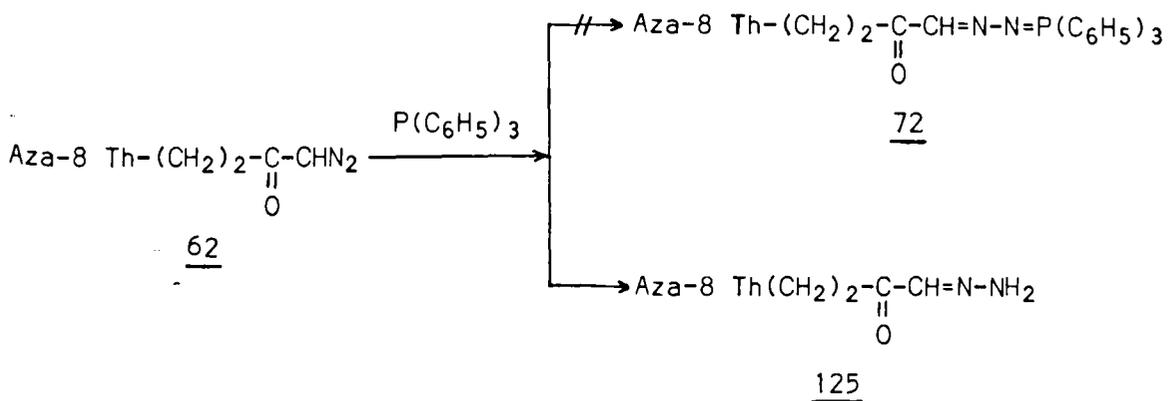
A propos de la préparation des monohydrazones α cétoniques

1. Action de la triphénylphénylphosphine sur les diazométhylcétones

L'étude que nous développons ci-après est la conséquence d'un certain nombre d'observations que nous avons faites au cours des essais de préparation des triphénylphosphazines (Cf. 1ère Partie-Chapitre III):



Cette étude fut envisagée, en réalité, après que nous eûmes constaté, tout à fait fortuitement, que la triphénylphosphine transformait parfois l'aza-8 théophylline-7:4-diazo-1 butanone-2 62 en hydrazone- α cétonique 125 et non pas en triphénylphosphazine 72, comme nous le souhaitions.



A) Rappels et résultats expérimentaux

• Préparation des triphénylphosphazines

Comment préparons-nous habituellement les triphénylphosphazines? C'est, rappelons-le, en mélangeant diazométhylcétone et triphénylphosphine dans une quantité minimum d'un "solvant convenable". Par "solvant convenable", nous entendons solvant dans lequel la triphénylphosphazine est très insoluble et où elle précipite dès sa formation. Le choix en est fait expérimentalement, en fonction uniquement de ce critère et non pas en fonction de son pouvoir solvant vis-à-vis des diazométhylcétone initiales. La triphénylphosphine est elle-même soluble, du moins à chaud, dans la plupart des solvants organiques.

Les triphénylphosphazines que nous avons isolées précipitent ainsi très rapidement, soit à température ambiante, soit après un bref chauffage au bain-marie. Elles recristallisent de solvants divers y compris de l'alcool à 95° ou de l'isopropanol, eux-mêmes utilisés, le cas échéant, pour la réaction de condensation.

• Réaction entre l'aza-8 théophylline-7:4-diazo-1 butanone-2 62 et la triphénylphosphine

C'est précisément au cours du travail préliminaire concernant la préparation de l'aza-8 théophylline-7:4-butanal-1 one-2 triphénylphosphazine que nous avons observé pour la première fois, la formation de monohydrazone α cétonique au lieu de triphénylphosphazine.

C'était, en ce qui nous concerne, un résultat surprenant. En effet :

- il se manifestait pour la première fois, nous devrions plutôt dire que nous le constatons pour la première fois ;

- nous avons procédé de façon tout à fait habituelle, c'est-à-dire selon un processus inspiré strictement de l'expérience que nous avons acquise par l'étude des conditions de préparation des sept triphénylphosphazines déjà isolées.

Par la suite, après avoir remis en cause la nature des réactifs eux-mêmes et vérifié l'identité de la diazométhylcétone et de la triphénylphosphine, nous avons constaté que la réaction concernée conduisait, selon le cas :

- à la monohydrazone α cétonique si le milieu réactionnel était constitué d'alcool hydraté (alcool à 95°) ;

- à la triphénylphosphazine, si le mélange de réactants était traité par l'alcool absolu, l'isopropanol absolu ou le benzène.

Nous nous sommes dès lors posé la question de savoir si cette double évolution de la réaction entre l'aza-8 théophylline-7:4-diazo-1 butanone-2 et la triphénylphosphine, qui nous semblait être liée aux conditions expérimentales, ne résultait pas en réalité d'une propriété plus générale des diazométhylcétones, bien que nous ne l'ayons observée dans aucun des cas précédents. Nous avons donc envisagé d'étudier plus avant le processus de cette réaction entre ces composés et la triphénylphosphine et de rechercher si des variations de conditions expérimentales n'étaient pas susceptibles de changer, le cas échéant, les résultats déjà acquis.

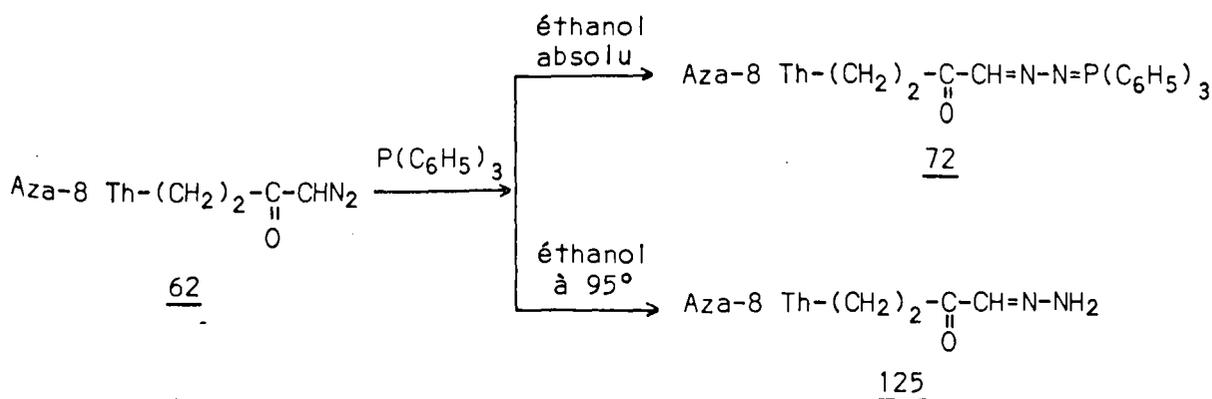
Nous commentons ci-après l'essentiel de cette étude. Il convient de préciser que les monohydrzones α cétoniques isolées au cours de notre expérimentation, ont été identifiées aux produits préparés :

- soit par réaction entre les aldéhydes α cétoniques et l'hydrazine ;
- soit par réduction des diazométhylcétones. Ces réductions ont été faites par l'acide sulfhydrique (SH_2/SH^-) ou par l'hydrosulfite de sodium ($\text{S}_2\text{O}_4\text{Na}_2$) utilisé en milieu ammoniacal ou en présence de bicarbonate de sodium.

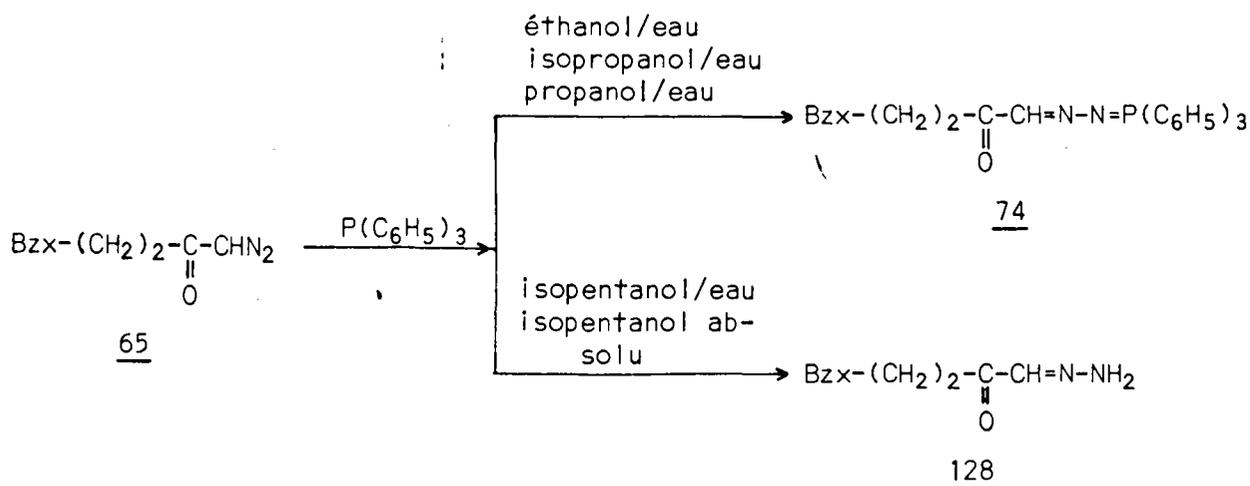
B) Expérimentation

Notons tout de suite que nous avons retrouvé des résultats analogues -formation des hydrzones- pour toutes les diazométhylcétones précédemment transformées en triphénylphosphazine et que l'évolution de leur réaction avec la triphénylphosphine est effectivement liée aux conditions expérimentales. En voici deux exemples :

• La présence ou l'absence d'eau dans le milieu réactionnel est une des conditions qui ont retenu notre attention lors de la réaction entre l'aza-8 théophylline-7:4-diazo-1 butanone-2 62 et la triphénylphosphine.



• La transformation de la benzoxazolinone-3:4-diazo-1 butanone-2 65 est liée à la température d'ébullition du solvant qu'il soit hydraté ou non :



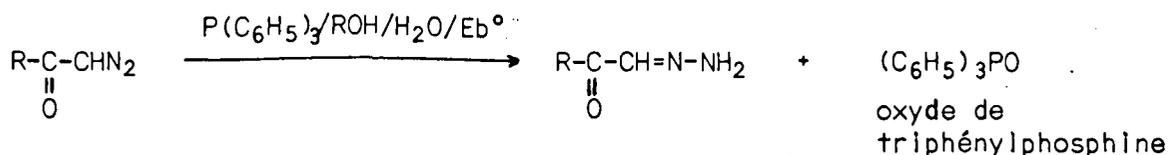
Nous avons préparé de cette manière huit monohydrazones α cétoniques. Le protocole expérimental appliqué à ces préparations est très simple : il suffit en effet de chauffer à reflux pendant un temps pouvant varier de trois, quatre à dix minutes environ, un mélange constitué de la diazométhylcétone choisie, de triphénylphosphine et de quelques centimètres cubes du solvant convenable, puis de laisser refroidir et de provoquer, le cas échéant, la précipitation de l'hydrazone attendue par addition d'éther ou par frottis. Les rendements sont toujours très bons.

De cette expérimentation, il résulte que :

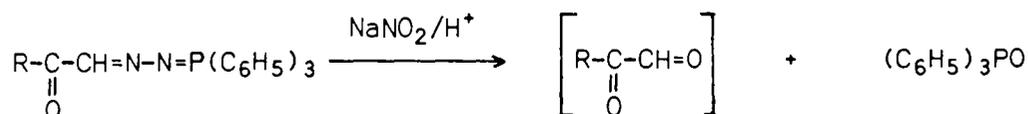
- la condition nécessaire -mais non suffisante- pour provoquer la transformation d'une diazométhylcétone en hydrazone par action de la triphénylphosphine est que le milieu réactionnel soit constitué d'un alcool.

Les caractéristiques de l'alcool utilisé -degré d'hydratation, température d'ébullition- et le temps de chauffage, qui semblent être liés à la nature de la diazométhylcétone elle-même, sont les autres paramètres dont il convient de tenir compte au cours de cette réaction.

- l'un des produits obtenu en même temps que l'hydrazone est l'oxyde de triphénylphosphine :



Rappelons que l'oxyde de triphénylphosphine est également l'un des produits de la réaction d'hydrolyse des triphénylphosphazines par l'acide nitreux (Cf. 1ère Partie - Chapitre III).

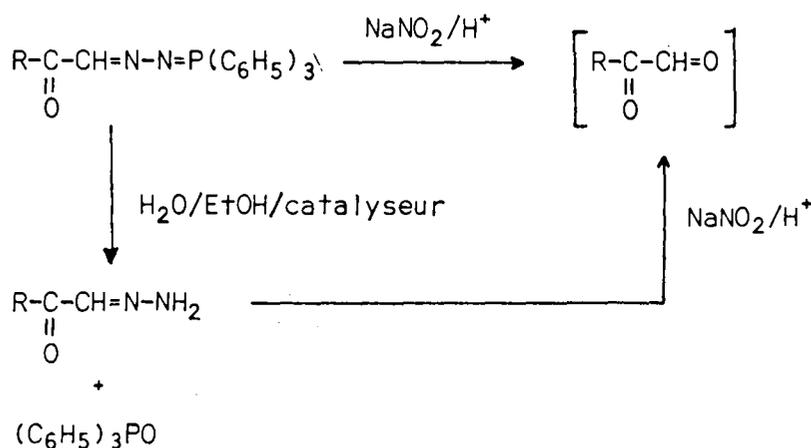


La triphénylphosphine et son oxyde, sont très insolubles dans l'eau. Pour cette raison, nous n'avons pas envisagé d'effectuer les transformations précédentes, dans les milieux réactionnels constitués d'eau pure.

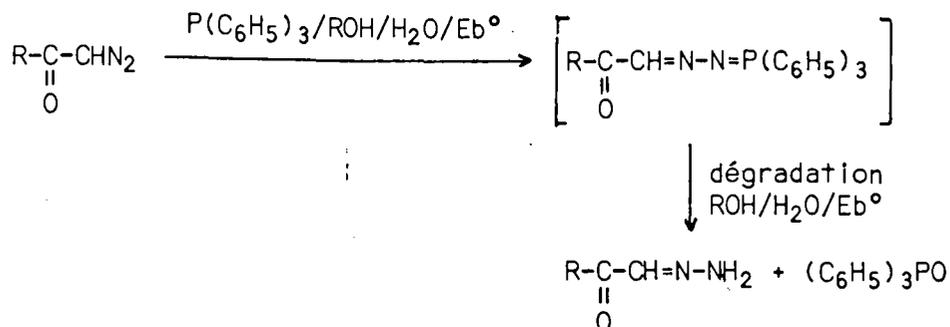
C) Résultats expérimentaux et essais d'interprétation

1.- Résultats expérimentaux

Nous avons déjà mentionné, à propos de l'étude de son mécanisme (voir 1ère Partie- Chapitre III), que la réaction de dégradation des triphénylphosphazines α cétoniques pouvait constituer dans certains cas, un procédé de préparation des monohydrzones α cétoniques (O/6, O/7, O/9).

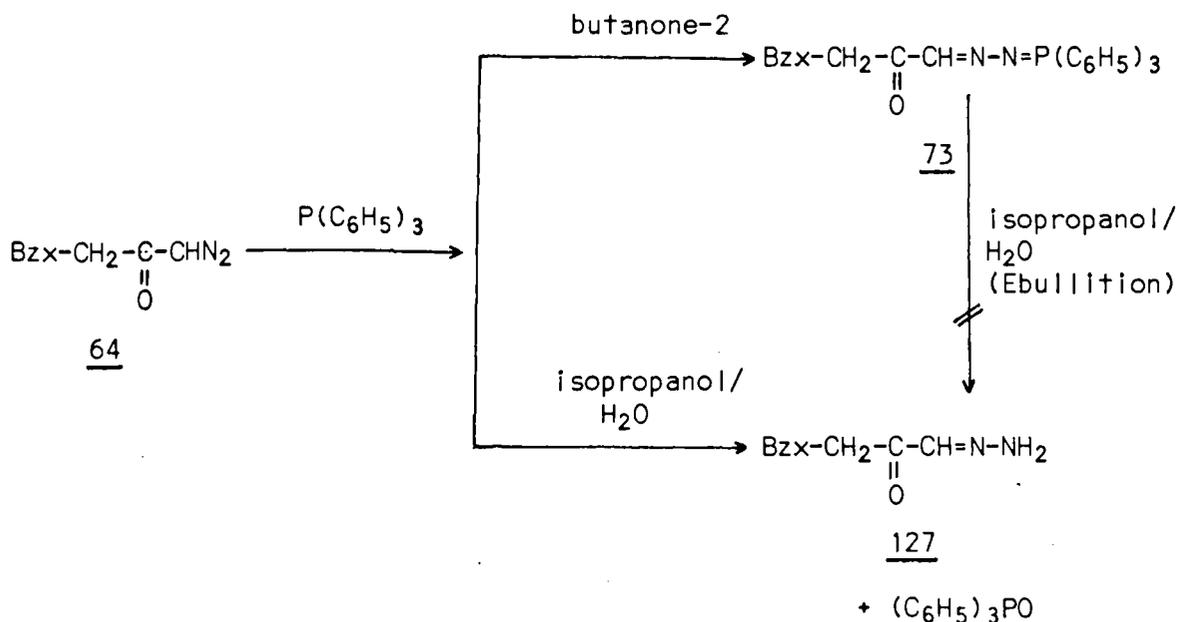


Cette dernière remarque et également certains de nos résultats expérimentaux, nous suggèrent l'idée que la formation de ces hydrzones α cétoniques dans les conditions que nous venons de décrire, pourrait résulter de la fragilité, dans les solvants utilisés, des triphénylphosphazines correspondantes. Selon cette hypothèse, ces triphénylphosphazines se formeraient donc dans un premier temps, mais seraient très rapidement dégradées, au fur et à mesure de leur formation, sans que nous puissions ni les isoler, ni les caractériser :

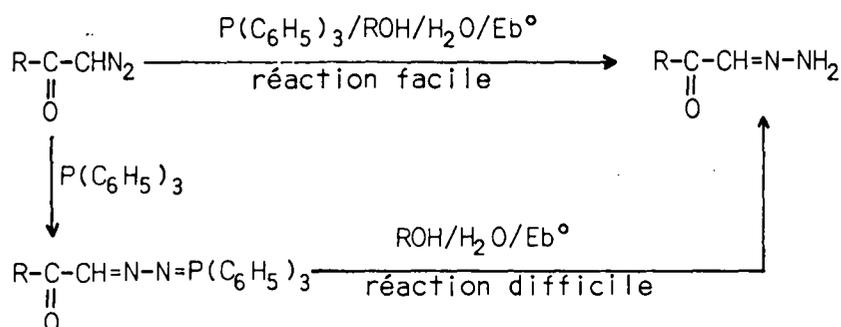


Dans ce cas cependant, comment expliquer :

- que telle triphénylphosphazine -il s'agit de la benzoxazolinone-3:3-propanal-1 one-2, triphénylphosphazine 73- ne se formant pas dans le milieu constitué d'alcool isopropylique et d'eau (le composé obtenu dans ce milieu est l'hydrazone 127), ne soit pas dégradée lorsque, formée dans d'autres conditions, elle est chauffée dans ce mélange de solvants :



- qu'il est beaucoup plus facile, en général, de préparer ces hydrazones α cétoniques par ébullition en milieu alcoolique ou hydroalcoolique des mélanges constitués de diazométhylcétone et de triphénylphosphine, que par ébullition dans les mêmes solvants, des triphénylphosphazines correspondantes :



Le tableau ci-après illustre ces dernières remarques . Nous y avons indiqué la nature des solvants utilisés pour :

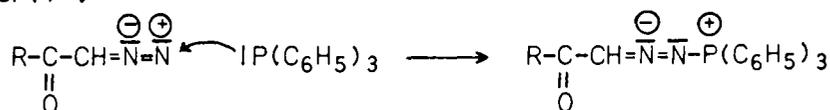
- la formation et la recristallisation des triphénylphosphazines ;
- la formation des hydrazones par action de la triphénylphosphine sur les diazométhylcétone.

2.- Essais d'interprétation

a) Action de la triphénylphosphine sur les diazométhylcétone

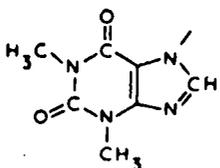
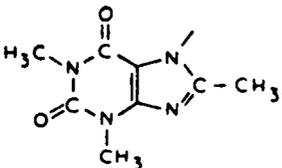
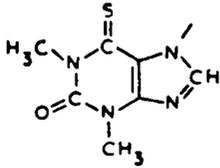
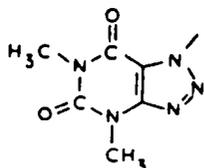
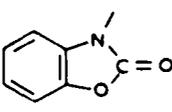
• Nous proposons, pour cette réaction, eu égard aux observations précédentes, un processus qui se déroulerait en deux temps et qui serait susceptible d'évoluer, au cours du deuxième temps vers la formation soit de triphénylphosphazine, soit d'hydrazone α cétonique.

1^{er} temps : ce premier temps serait commun à la formation de la triphénylphosphazine elle-même et de l'hydrazone. Il correspondrait en réalité à la création d'une première liaison de covalence entre la triphénylphosphine et la diazométhylcétone . En voici le mécanisme d'ailleurs déjà décrit :

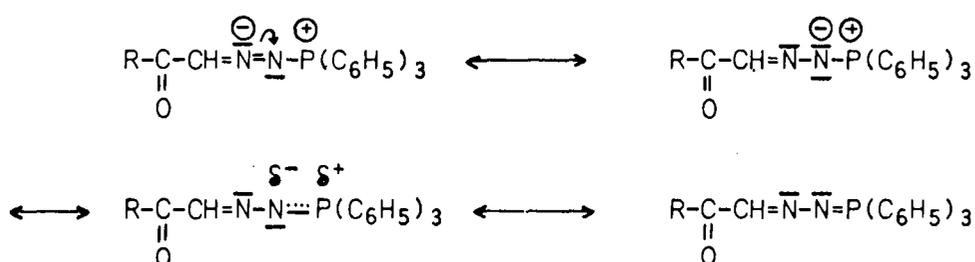


2^{ème} temps : deux possibilités se présenteraient alors pour la molécule précédente , selon qu'il y aurait ou non , création d'une deuxième liaison de covalence entre les atomes d'azote et de phosphore . Ces deux possibilités dépendraient essentiellement de la nature du solvant , de celle peut-être de la fraction hétérocyclique de la diazométhylcétone concernée, ainsi que de la température du milieu réactionnel et, par conséquent , de la stabilité de ce produit de condensation dans les conditions de l'expérience.

1^{ère} possibilité : elle correspondrait à la création de cette deuxième liaison de covalence.

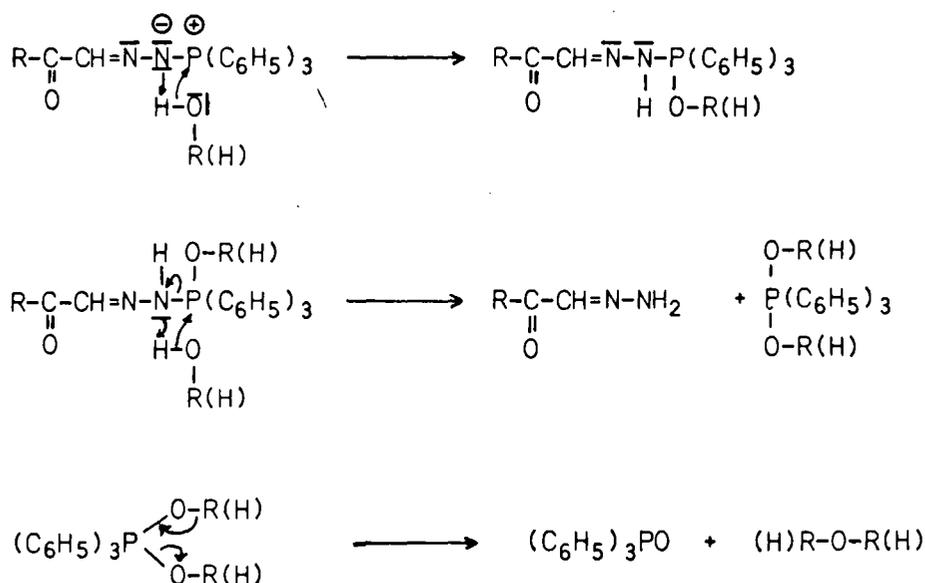
R	n	R-(CH ₂) _n -C(=O)-CH=N-N=P(C ₆ H ₅) ₃		R-(CH ₂) _n -C(=O)-CH=N-NH
		Solvant de formation	recristallisation	Solvant de formation
	1	butanone-2	butanone-2 éthanol absolu	éthanol à 95°
	2	dioxanne	acétate d'éthyle	éthanol à 95°
	1	butanone-2 acétone	propanol-1 éthanol à 95° acétate d'éthyle	mélange isopropanol/eau
	2	butanone-2	éthanol à 95°	éthanol à 95°
	2	acétone, isopropanol	éthanol à 95°	mélange isopropanol/isopentanol/eau
	2	éthanol absolu, benzène	éthanol absolu	éthanol à 95°
	1	butanone-2	éthanol à 95°, isopropanol, acétate d'éthyle	mélange isopropanol/eau
	2	butanone-2	éthanol à 95°	mélange isopropanol/isopentanol/eau

Le passage de la forme ionique précédente à une forme covalente plus stable dans les conditions de l'expérience conduirait à la formation de la triphénylphosphazine. Il est courant, en fait, d'attribuer à ces composés une structure covalente à caractère ionique partiel et de les représenter de la façon suivante :



2^{ème} possibilité : elle correspondrait à une interaction de la molécule de triphénylphosphazine, sous sa forme ionique, et du solvant constitué d'alcool ou d'alcool et d'eau.

Le processus précédent serait ainsi empêché et la réaction évoluerait de cette manière vers la formation de l'hydrazone α cétonique. Le mécanisme en serait le suivant :



L'utilisation de solvants plus ou moins inertes : benzène, éther éthylique, acétate d'éthyle, dioxanne, butanone-2, etc... et aussi de quelques alcools, serait en faveur de la première possibilité : création de la liaison de covalence et formation de triphénylphosphazine.

L'utilisation, au contraire, de solvants plus polaires ou l'élévation de la température du milieu réactionnel -facteurs susceptibles de stabiliser la forme ionique de la molécule de triphénylphosphazine- défavoriserait le processus précédent, en facilitant, par conséquent, l'interaction de cette molécule de triphénylphosphazine et du solvant, et donc la formation de l'hydrazone α cétonique.

b) Dégradation des triphénylphosphazines

Le fait que les triphénylphosphazines ne soient pas facilement dégradées par ébullition dans le solvant ayant été utilisé par ailleurs pour la transformation de la diazométhylcétone correspondante en hydrazone, ne nous semble pas en contradiction avec l'hypothèse que nous venons de développer. Nous pensons, en effet, que les triphénylphosphazines sont, une fois formées, des composés extrêmement stables et que le caractère ionique partiel de leur liaison de covalence doit être, s'il existe, relativement faible. Ceci expliquerait que le passage de cette forme covalente à la forme ionique correspondante ou à une forme covalente possédant un caractère ionique partiel plus prononcé, susceptible de favoriser une interaction triphénylphosphazine-solvant, ne puisse se faire sans l'apport d'une certaine quantité d'énergie. Cet apport d'énergie pourrait nécessiter, le cas échéant, l'utilisation de solvant plus polaire et de catalyseur, ou l'élévation de la température du milieu réactionnel. Ceci correspond bien à nos observations expérimentales.

2. Autres préparations des monohydrzones α cétoniques

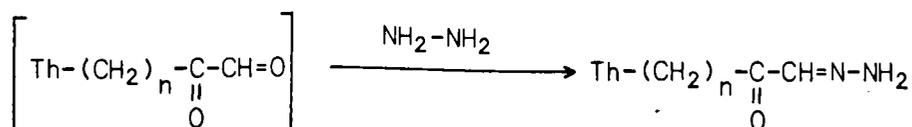
Les deux procédés utilisés sont les suivants :

- action de l'hydrazine sur les aldéhydes α cétoniques ;
- réduction des diazométhylcétones.

Nous en rappelons très succinctement ci-dessous, principes et conditions expérimentales.

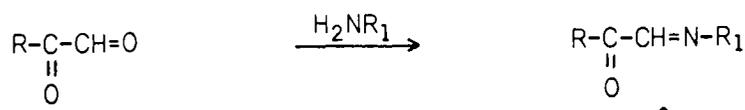
A) Action de l'hydrazine sur les aldéhydes α cétoniques

Cette réaction a déjà été commentée à propos de la préparation des dérivés monosubstitués d'aldéhydes α cétoniques de structure théophyllinique (Cf. 2^{ème} partie - chapitre I) ; qu'il nous suffise donc, d'en rappeler le schéma réactionnel.



B) Réduction des diazométhylcétones

Une étude de structure des dérivés monosubstitués d'aldéhydes α cétoniques (voir 4^{ème} partie - chapitre III) nous a conduit à la conclusion que les réactifs nucléophiles réagissent préférentiellement avec le groupement aldéhydique des ensembles α dicarboxylés, si bien que les dérivés résultants possèdent, sauf exception, une structure cétonique du type •



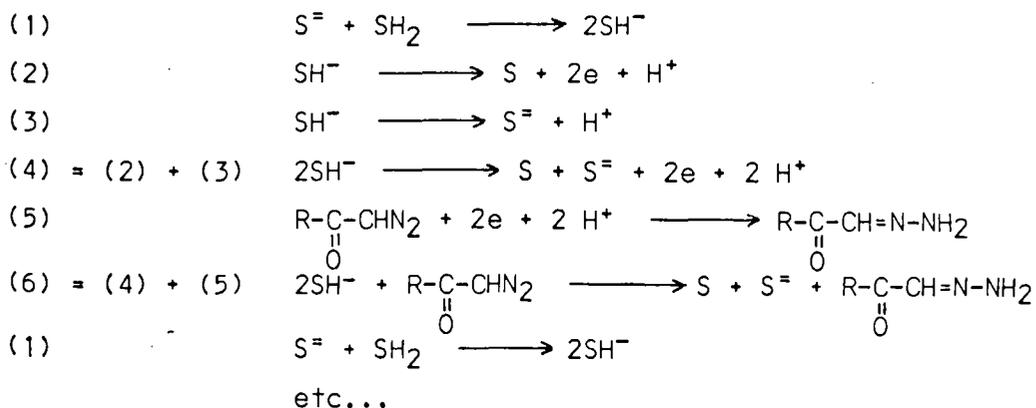
L'un des éléments de notre démonstration est que les monohydrates isolés dans ces conditions ont été identifiés aux monohydrates obtenus par réduction des diazométhylcétones correspondantes.

Cette réduction des diazométhylcétones a été faite, selon les indications de la littérature ⁷³, soit par action de l'acide sulfhydrique en présence de sulfure d'ammonium, soit par action de l'hydrosulfite de sodium en présence de bicarbonate de sodium ou d'ammoniaque :



1. Réduction des diazométhylcétones par l'acide sulfhydrique

C'est l'anion SH^- qui serait, semble-t-il, responsable de la réduction du groupement diazocétonique :



Ce procédé est d'une mise en oeuvre relativement aisée: barbotage d'un courant d'acide sulfhydrique à travers une suspension de la diazométhylcétone dans l'éthanol absolu. Les ions ammoniums nécessaires à la formation de sulfure en présence duquel évolue la réaction sont introduits dans le milieu réactionnel sous la forme de quelques centimètres cubes d'éthanol absolu saturé d'ammoniac.

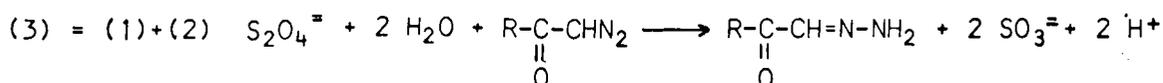
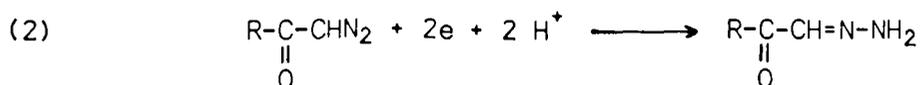
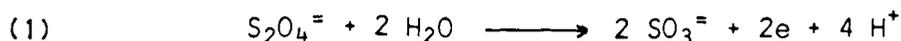
Les monohydrzones α cétoniques sont en général insolubles à froid dans le milieu réactionnel. Deux cas se présentent donc selon que les diazométhylcétone initiales sont elles-mêmes solubles ou insolubles dans les conditions de l'expérience.

- Les diazométhylcétone sont solubles: la réaction évolue en milieu homogène. Les monohydrzones correspondantes précipitent au cours de la transformation. Les temps de réaction sont de l'ordre de 2 à 3 heures.

- Les diazométhylcétone sont insolubles: le terme de la réaction, qui se déroule dans ce cas en milieu hétérogène, ne peut être apprécié immédiatement. Nous avons procédé par analyse des spectres dans l'infra-rouge d'un peu de solide prélevé dans le milieu réactionnel, de temps à autre au cours de la transformation. L'observation de la disparition de la bande la plus caractéristique des diazométhylcétone -pic très important vers 2100 cm^{-1} - et de l'apparition simultanée, des bandes généralement attribuées aux groupements aminés qui se situent entre 3100 et 3500 cm^{-1} , nous a renseigné avec une assez bonne précision sur le déroulement des réactions concernées. Nous avons remarqué que certaines diazométhylcétone sont complètement réduites après 2 heures de réaction. D'autres ne le sont pas encore après 8 heures de contact.

2. Réduction des diazométhylcétone par l'hydrosulfite de sodium (dithionite)

Le dithionite de sodium est oxydé en sulfite :



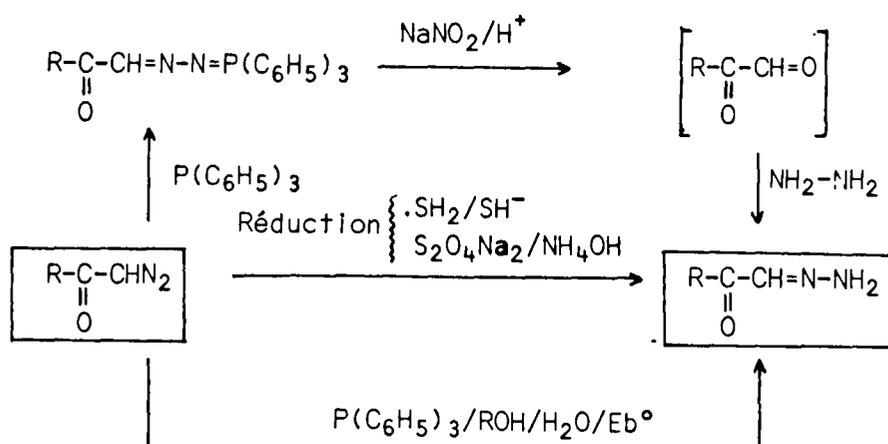
Ce procédé conduit beaucoup plus rapidement aux hydrazones attendues que le précédent. Il est, en outre, d'une mise en oeuvre plus agréable, en raison de l'absence dans ce cas, d'acide sulfhydrique. Nous devons préciser cependant que certaines diazométhylcétone ne sont réduites par l'hydrosulfite qu'à la température du bain-marie bouillant. Le milieu étant ammoniacal ou saturé en bicarbonate de sodium, le risque de dégradation des produits initiaux et finaux est, dans ces conditions, relativement important.

3. Conclusion

Nous venons de décrire très brièvement trois modes de préparation de monohydrzones α cétoniques :

- action de l'hydrazine sur les aldéhydes α cétoniques ;
- réduction des diazométhylcétone ;
- action de la triphénylphosphine sur les diazométhylcétone.

Les aldéhydes α cétoniques résultent de l'hydrolyse des triphénylphosphazines qui sont elles-mêmes préparées par réaction entre la triphénylphosphine et les diazométhylcétone. Celles-ci constituent donc une matière première commune à ces trois procédés de préparation des hydrazones α cétoniques.



Notre expérimentation s'est limitée, nous l'avons précisé, à la préparation de huit monohydrzones α cétoniques. Il serait donc prématuré de vouloir tirer une quelconque conclusion concernant l'efficacité et le champ d'application réels du troisième procédé cité : action de la triphénylphosphine sur les diazométhylcétones. Comparons le cependant aux précédents :

- Substitution des aldéhydes α cétoniques

L'hydrazine réagissant à froid sur le groupement cétonique des aldéhydes α cétoniques concernés, il convient dans ce cas de n'en introduire dans le milieu réactionnel que des quantités stoechiométriques. Notons que, disposant des diazométhylcétones, la préparation des monohydrzones dans ces conditions, se fait en trois étapes, alors qu'une seule étape est nécessaire dans les autres cas. Donnons la valeur R_1 au rendement de la réaction.

- Réduction des diazométhylcétones

- Les inconvénients de l'utilisation de l'acide sulfhydrique sont connus et il nous semble inutile de les commenter. Nous avons noté par ailleurs que les temps de réaction étaient parfois très longs, puisque certaines diazométhylcétones ne sont pas réduites après huit heures de contact. Désignons par R_2 le rendement de cette réaction.

- L'hydrosulfite de sodium réagit souvent plus rapidement que l'acide sulfhydrique. Nous avons cependant mentionné que le milieu dans lequel évolue cette réaction pouvait parfois provoquer la dégradation du substrat. Rendement : R_3 .

- Action de la triphénylphosphine sur les diazométhylcétones

Nous avons noté que les conditions expérimentales de cette réaction étaient relativement "individualisées". Nous entendons par là, qu'il convenait pour chacune des diazométhylcétones étudiées, de déterminer la nature du solvant, susceptible de provoquer sa transformation en monohydrzone.

En fait, le choix d'un solvant est resté, en ce qui nous concerne, relativement rapide puisqu'il s'est agi, dans tous les cas, d'un alcool ou d'un mélange d'alcool et d'eau, et que l'alcool le plus lourd que nous ayons utilisé, est l'alcool isoamylique. Lorsque ce travail préliminaire est terminé, la transformation elle-même n'est plus qu'une question de minutes, alors qu'il faut compter en heures avec les autres procédés. Rendement : R_4 .

Voici quelques autres avantages présentés par ce dernier procédé :

a) absence dans le milieu réactionnel de sels minéraux et surtout d'acide et de base, ce qui élimine les risques de dégradation du substrat et des produits de réaction.

b) solubilité dans les alcools et les autres solvants organiques couramment utilisés, d'une part de la triphénylphosphine que nous introduisons en excès dans le milieu et, d'autre part, de l'oxyde de triphénylphosphine, produit secondaire de la réaction.

c) insolubilité enfin dans ces mêmes solvants, de la plupart des monohydrzones α cétoniques préparées, ce qui facilite les opérations de séparation.

COMPARAISON DES RENDEMENTS

De ce point de vue, nous pouvons établir approximativement la hiérarchie suivante :

$$R_1 < R_2 < R_3 \neq R_4$$

En conclusion : et ceci n'est que "l'avis de l'expérimentateur", si nous avons à choisir un procédé de préparation de monohydrzones α cétoniques, étant entendu que nous disposons déjà des diazométhylcétones, ou que celles-ci soient facilement accessibles, nous donnerions la préférence à la réaction de la triphénylphosphine. Nous classerions les quatre procédés concernés dans l'ordre suivant :

1. action de la triphénylphosphine
2. réduction par l'hydrosulfite
3. réduction par l'acide sulfhydrique
4. action de l'hydrazine sur les aldéhydes α cétoniques.

MODES OPERATOIRES

- Procédé I : réaction entre la triphénylphosphine et les diazométhylcétone.

Un mélange formé de diazométhylcétone (0,005 mole), de triphénylphosphine (0,010 mole) et du solvant convenablement choisi (3 à 4 cm³) est chauffé à reflux pendant quelques minutes. L'hydrazone α cétonique attendue précipite soit par refroidissement, soit par addition d'éther éthylique.

- Procédé II : réduction des diazométhylcétone par l'acide sulfhydrique.

10 cm³ d'éthanol absolu saturé de gaz ammoniac puis 0,01 mole de diazométhylcétone sont ajoutés à 50 cm³ d'éthanol absolu saturé d'acide sulfhydrique. Ce mélange, maintenu à température ambiante et sous agitation, est soumis pendant plusieurs heures à l'action d'un courant d'acide sulfhydrique.

- cas des diazométhylcétone solubles -II(a)-. L'hydrazone attendue précipite dans le milieu devenu limpide dès le début de la réaction. Le courant d'acide sulfhydrique est maintenu pendant 3 heures environ ;

- cas des diazométhylcétone insolubles -II(b)-. Le courant d'acide sulfhydrique est maintenu jusqu'à disparition de la diazométhylcétone (cette disparition est constatée par spectrographie dans l'infra-rouge).

- Procédé III : réduction des diazométhylcétone par l'hydrosulfite de sodium.

Un mélange formé de diazométhylcétone (0,01 mole), d'hydrosulfite de sodium (0,012 mole) et d'une solution aqueuse à 10 % de bicarbonate de sodium (20 cm³) est chauffé à 70-80°C pendant quelques minutes, puis laissé à température ambiante et sous agitation pendant 2 heures. L'hydrazone α cétonique attendue précipite peu à peu dans le milieu devenu limpide au cours du chauffage.

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, HYDRAZONE-1

• Procédé I

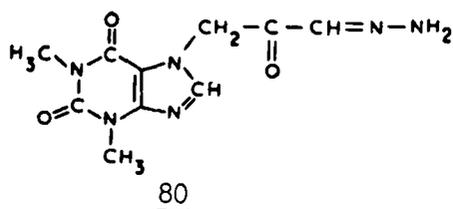
- solvant : éthanol à 95°
- ébullition pendant 4 à 5 minutes
- précipitation par addition d'éther éthylique
- rendement : 82 à 84 %

• Procédé II(a)

- rendement : 70 à 75 %

• Procédé III

- rendement : 78 %

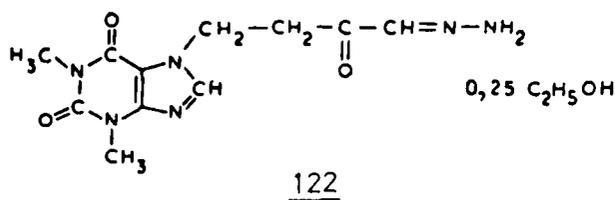


(voir description 2ème Partie -
Chapitre I)

► THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, HYDRAZONE-1

• Procédé I (voir composé ci-dessus)

• Procédé II(a) : rendement 75 %



- solide blanc
- P.M. 289,79 pour
 $C_{11}H_{14}N_6O_3$, 0,25 C_2H_5OH
- point de fusion: dec. à partir
de 138°C
- recristallisation : éthanol à
95°

Analyse élémentaire

Ce dérivé semble cristalliser avec 0,25 molécule d'éthanol.

	C	H	N
Calc. %	47,65	5,39	28,99
Tr. %	47,48	5,16	29,01

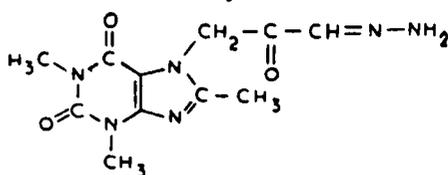
► METHYL-8 THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, HYDRAZONE-1

• Procédé I

- solvant : mélange isopropanol/eau
- ébullition : 4 à 5 minutes
- précipitation : par addition d'éther éthylique
- rendement : 79 %

• Procédé II(b)

- courant SH_2 pendant 3 heures
- rendement : 60 %



Ce dérivé semble cristalliser avec 0,25 mole d'éthanol, qui est éliminé par séchage prolongé du produit dans une étuve à 105°C.

Résultats des dosages effectués
sur le produit non séché :

- solide jaunâtre
- P.M. 289,79 pour $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0,25 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
- point de fusion : 236-238°C
après une première fusion
vers 160°C

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	47,65	5,39	28,99
Tr. %	47,18	5,13	29,10

sur le produit séché :

- solide blanc
- P.M. 278,27 pour $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3$
- point de fusion : 236-238°C

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	47,47	5,07	30,20
Tr. %	47,01	5,00	30,33

► METHYL-8 THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, HYDRAZONE-1

• Procédé I

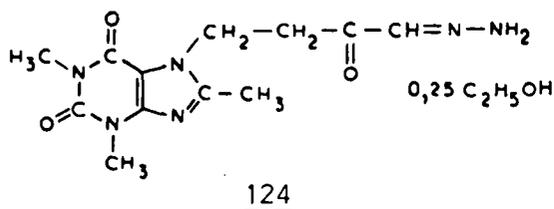
- solvant : éthanol à 95°C
- ébullition pendant 15 minutes
- précipitation par refroidissement
- rendement : 78 %

• Procédé II(b)

- réaction difficile. Courant SH₂ pendant 6 à 8 heures
- rendement : 60 à 65 %

• Procédé III

- rendement : 75 %



- solide blanc
- P.M. 303,82 pour C₁₂H₁₆N₆O₃,
0,25 C₂H₅OH
- point de fusion: dec. à partir
de 226-228°C
- recristallisation : éthanol à
95°

Analyse élémentaire

Ce composé semble cristalliser avec 0,25 molécule d'éthanol

	C	H	N	O
Calc. %	49,41	5,81	27,66	17,11
Tr. %	49,32	5,75	27,87	17,11

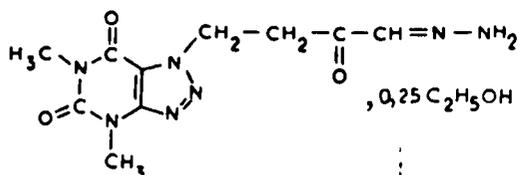
► AZA-8 THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, HYDRAZONE-1

• Procédé I

- solvant : éthanol à 95°
- ébullition pendant 3 à 4 minutes
- précipitation par addition d'éther éthylique
- rendement : 73 %

• Procédé III

- rendement : 61 %

125

- solide blanc
- P.M. 290,78 pour $C_{10}H_{13}N_7O_3$,
0,25 C_2H_5OH
- point de fusion: 142-144°C
- recristallisation : éthanol
à 95°

Analyse élémentaire

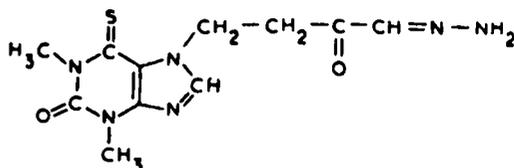
Ce composé semble cristalliser avec 0,25 molécule d'éthanol

	C	H	N	O
Calc. %	43,37	5,03	33,72	17,88
Tr. %	43,32	4,80	33,77	17,58

► THIO-6 THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, HYDRAZONE-1

• Procédé I

- solvant : mélange isopentanol/isopropanol/eau
- ébullition : 3-4 minutes
- précipitation par refroidissement
- rendement : 69 %

126

- solide jaune
- P.M. 294,34 pour $C_{11}H_{14}N_6O_2S$
- point de fusion: dec. à partir
de 140°C
- recristallisation : propanol-1

Analyse élémentaire : néant (résultats qualitatifs)

Ce composé a été caractérisé uniquement par spectrographie dans l'infrarouge. Nous avons placé en fin de chapitre les spectres 2.4.1. de cette hydrazone 126 et 2.4.2. de la diazométhylcétone 63 correspondante.

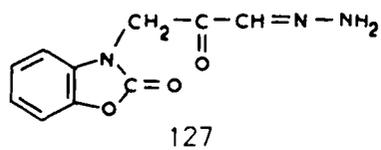
► BENZOAZOLINONE-3:3-PROPANAL-1 ONE-2, HYDRAZONE-1

• Procédé I

- solvant : mélange isopropanol/eau
- ébullition : 3 à 4 minutes
- précipitation : par refroidissement et frottis
- rendement : quantitatif

. Procédé II(b)

- courant SH_2 pendant 4 heures
- rendement : 75 %



- solide blanc
- P.M. 219,20 pour $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$
- point de fusion : 200-204°C
- recristallisation : éthanol

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	54,79	4,14	19,17
Tr. %	54,81	4,24	19,07

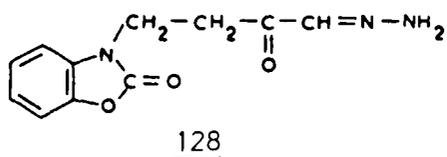
► BENZOXAZOLINONE-3:4-BUTANAL-1 ONE-2, HYDRAZONE-1

. Procédé I

- solvant : mélange isopentanol/isopropanol/eau
- ébullition : 4 à 5 minutes
- précipitation : par refroidissement et frottis
- rendement : quantitatif

. Procédé III

- rendement : 76 %



- solide blanc
- P.M. 233,23 pour $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$
- point de fusion : 160-162°C
- recristallisation : éthanol à 95°

Analyse élémentaire

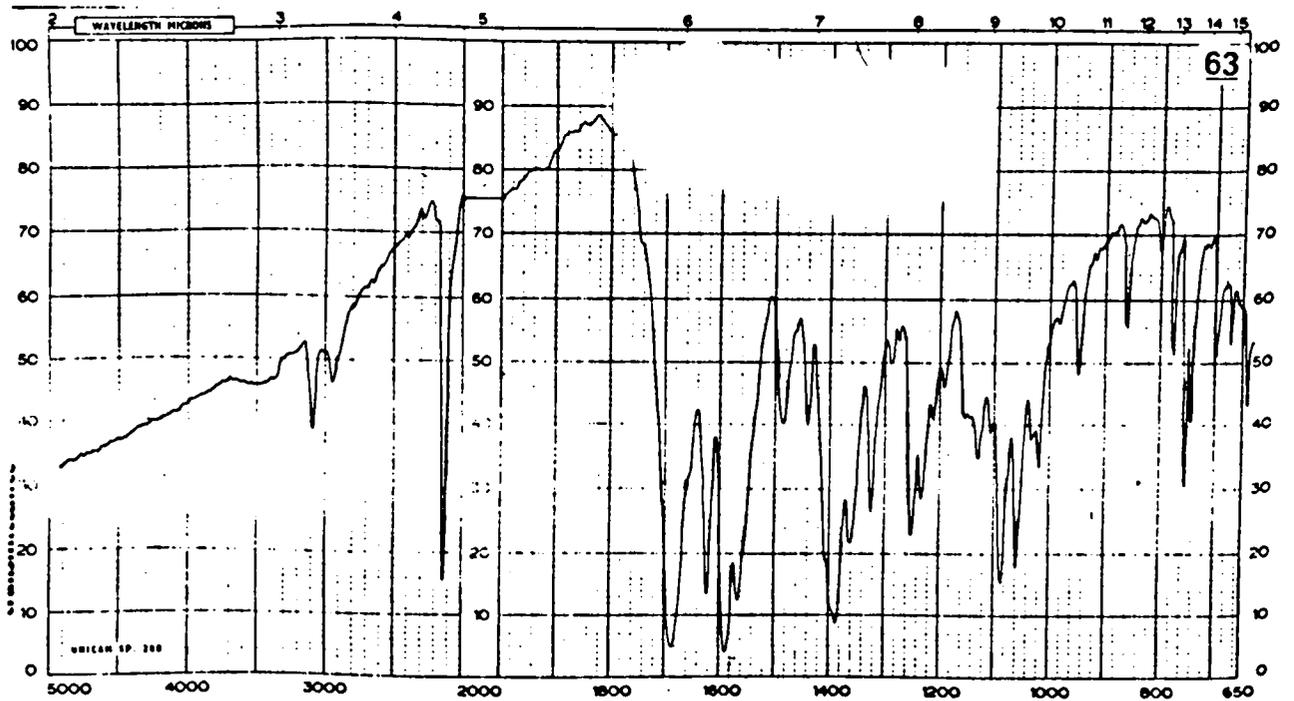
	C	H	N
Calc. %	56,64	4,75	18,01
Tr. %	56,68	4,82	17,84

Spectrographie dans l'infra-rouge - Composés 80 et 122 à 128

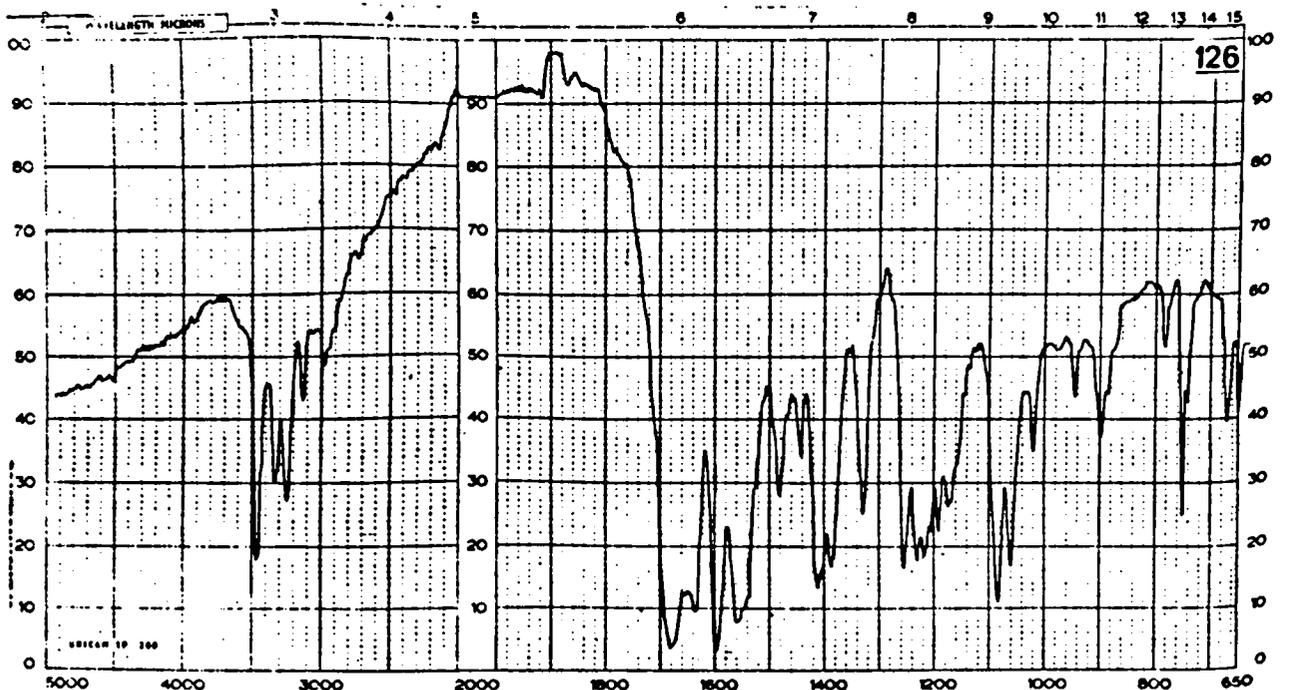
Par rapport au spectre des diazométhylcétones

- disparition de la bande $\nu(N_2)$ vers 2150 cm^{-1}
- $\nu(N-H)$ entre 3500 et 3100 cm^{-1} (2 à 3 bandes)

Exemple : spectres 2.4.1. et 2.4.2. de la diazométhylcétone 63 et de l'hydrazone 126 dérivés de la thio-6 théophylline.



Spectre 2.4.1.



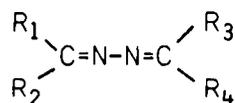
Spectre 2.4.2.

V

Préparation des dérivés de structure azinique

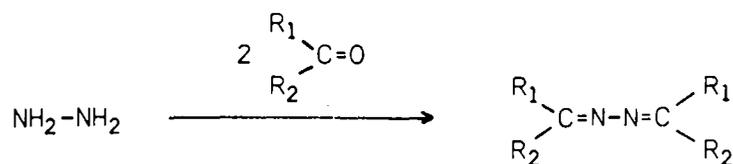
1. Point de vue théorique

- Les azines sont des dérivés de l'hydrazine :

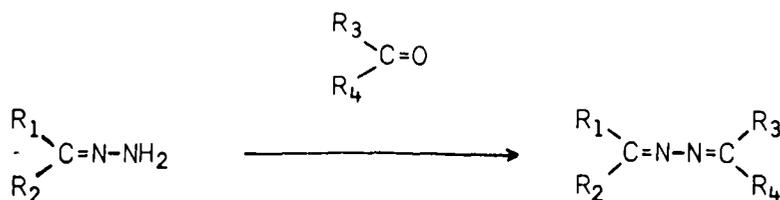


Elles peuvent être préparées

- par réaction entre une molécule d'hydrazine et deux molécules d'aldéhyde ou de cétone :



- par réaction entre une molécule d'hydrazone et une molécule d'aldéhyde ou de cétone :



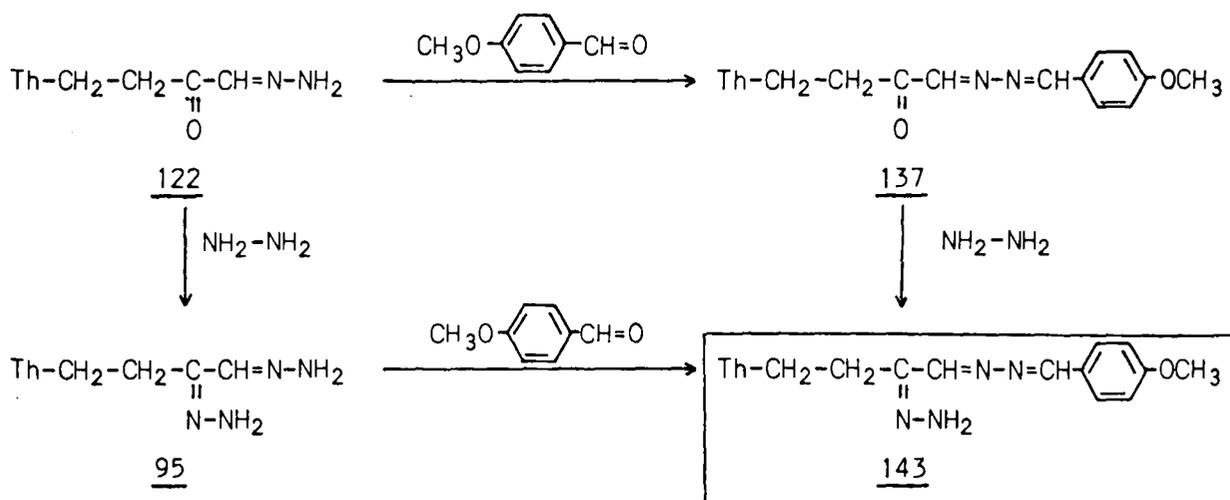
Ce sont ces conditions expérimentales que nous avons finalement choisies.

3. Résultats expérimentaux

Un résultat intéressant a été obtenu avec la théophylline-7:4-butanal-1 one-2, bishydrazone 95. Les deux groupements hydrazoniques de cette molécule ne semblent pas, en effet, réagir simultanément avec les aldéhydes qui leur sont opposés, si bien qu'il a été possible, dans certains cas, d'isoler des monoazines, monohydrazones. Nous n'avons cependant pas eu le temps d'exploiter très avant cette observation et les déterminations analytiques correspondantes sont restées essentiellement qualitatives. Les deux exemples que nous proposons ci-dessous, concernent la réaction du méthoxy-4 benzaldéhyde (para-anisaldéhyde) d'une part, du méthylène dioxy-3,4 benzaldéhyde (pipéronal) d'autre part. Ces deux réactifs ont été utilisés en léger défaut par rapport à l'hydrazone.

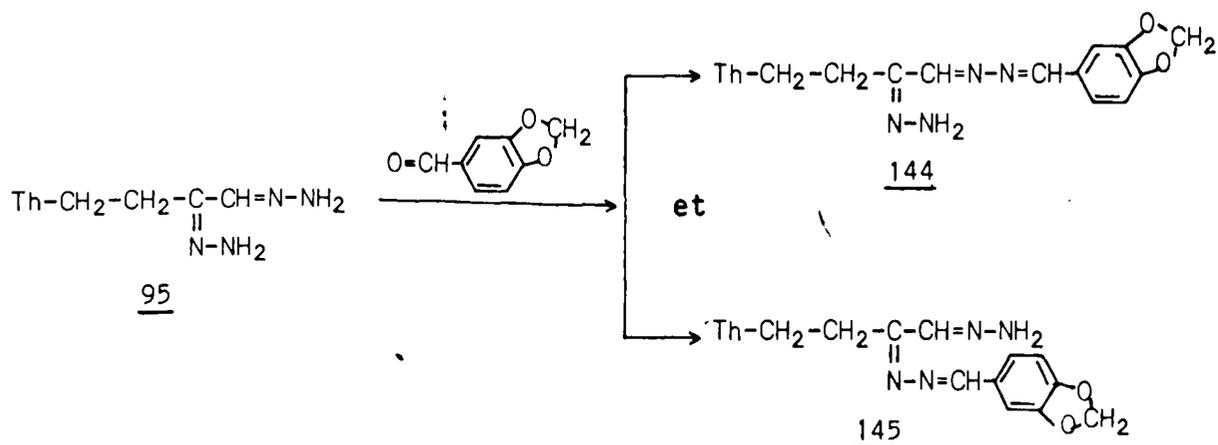
- Cas du para-anisaldéhyde

Nous avons obtenu l'azine-1 hydrazone-2 143, qui a pu être identifiée, qualitativement, au produit de la réaction entre l'azine α cétonique 137 et l'hydrazone :

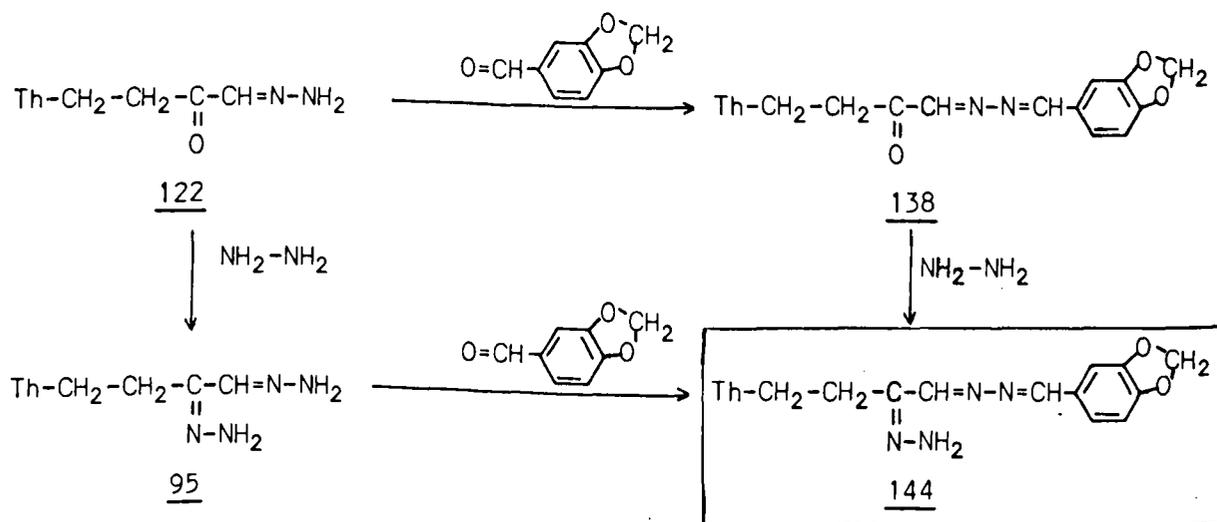


- Cas du pipéronal

Nous avons obtenu dans ce cas, l'azine-1, hydrazone-2 144 en mélange avec très peu d'un composé, non identifié avec certitude, mais qui pourrait être l'hydrazone-1,azine-2 145.



Le composé 144 a été identifié au produit préparé par réaction entre l'azine α cétonique 138 et l'hydrazine :



MODES OPERATOIRES

A) PREPARATION DES MONOAZINES

Un mélange constitué de monohydrzone (0,001 mole), de l'aldéhyde choisi (0,0012 mole), d'acide acétique concentré (0,2 cm³) et d'éthanol (0,5 cm³) est soigneusement touillé avec une baguette de verre jusqu'à dissolution, chauffé pendant quelques secondes à 60-70°C puis laissé à température ambiante pendant deux heures.

Le dérivé azinique précipite plus ou moins rapidement par refroidissement. Rendement : 90 % à quantitatif.

B) PREPARATION DES α DIAZINES

Mode opératoire précédent, mais :

- réaction entre 0,001 mole de dihydrzone et 0,0024 mole de l'aldéhyde choisi.
- rendement : 90 % à quantitatif.

C) PREPARATION DES AZINES, HYDRAZONES

• Procédé I

Un mélange constitué de monoazine α cétonique (0,001 mole), d'hydrazine hydratée (0,1 cm³) et d'éthanol (0,5 cm³) est soigneusement touillé avec une baguette de verre jusqu'à dissolution puis chauffé pendant quelques secondes à 60-70°C. L'azine-1 hydrzone-2 précipite par refroidissement. Rendement : 88-92 %.

• Procédé II

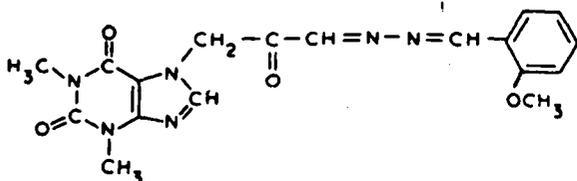
Un mélange constitué de dihydrzone (0,001 mole), de l'aldéhyde choisi (0,0009 mole), d'acide acétique (0,1 cm³) et d'éthanol (0,3 cm³) est soigneusement trituré avec une baguette de verre jusqu'à dissolution et laissé à température ambiante.

Les azines, hydrazones précipitent plus ou moins rapidement dans le milieu réactionnel. Elles sont séparées, le cas échéant, par cristallisation fractionnée.

Rendement : 86-87 %.

● DERIVES DE LA THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, HYDRAZONE-1 80

▶ (THEOPHYLLINE-7 YL)-3 CETO-2 [(METHOXY-2) BENZYLIDENE HYDRAZONO]-1 PROPANE



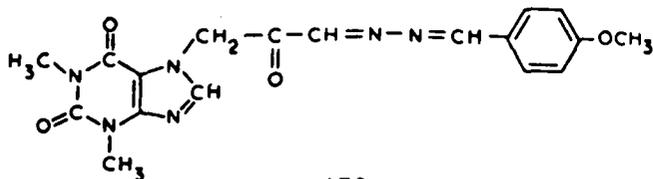
129

- solide jaune
- P.M. 382,38 pour $C_{18}H_{18}N_6O_4$
- point de fusion: dec. à partir de $226^{\circ}C$
- recristallisation : purification par ébullition prolongée dans l'eau

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	56,54	4,74	21,98
Tr. %	56,37	4,78	21,81

▶ (THEOPHYLLINE-7 YL)-3 CETO-2 [(METHOXY-4) BENZYLIDENE HYDRAZONO]-1 PROPANE



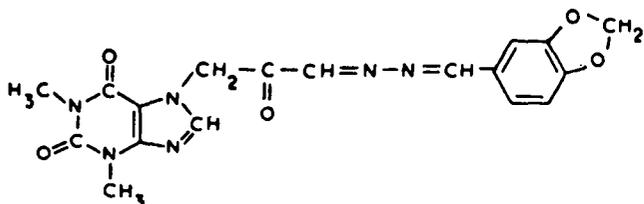
130

- solide jaune
- P.M. 382,38 pour $C_{18}H_{18}N_6O_4$
- point de fusion: dec. à partir de $192-194^{\circ}C$
- recristallisation : éthanol, propanol-1

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	56,54	4,74	21,98
Tr. %	55,96	4,85	21,75

▶ (THEOPHYLLINE-7 YL)-3 CETO-2 [(METHYLENE DIOXY-3,4) BENZYLIDENE HYDRAZONO]-1 PROPANE



131

- solide jaune
- P.M. 396,37 pour $C_{18}H_{16}N_6O_5$
- point de fusion: dec. à partir de $205^{\circ}C$
- recristallisation: éthanol à 95° , propanol

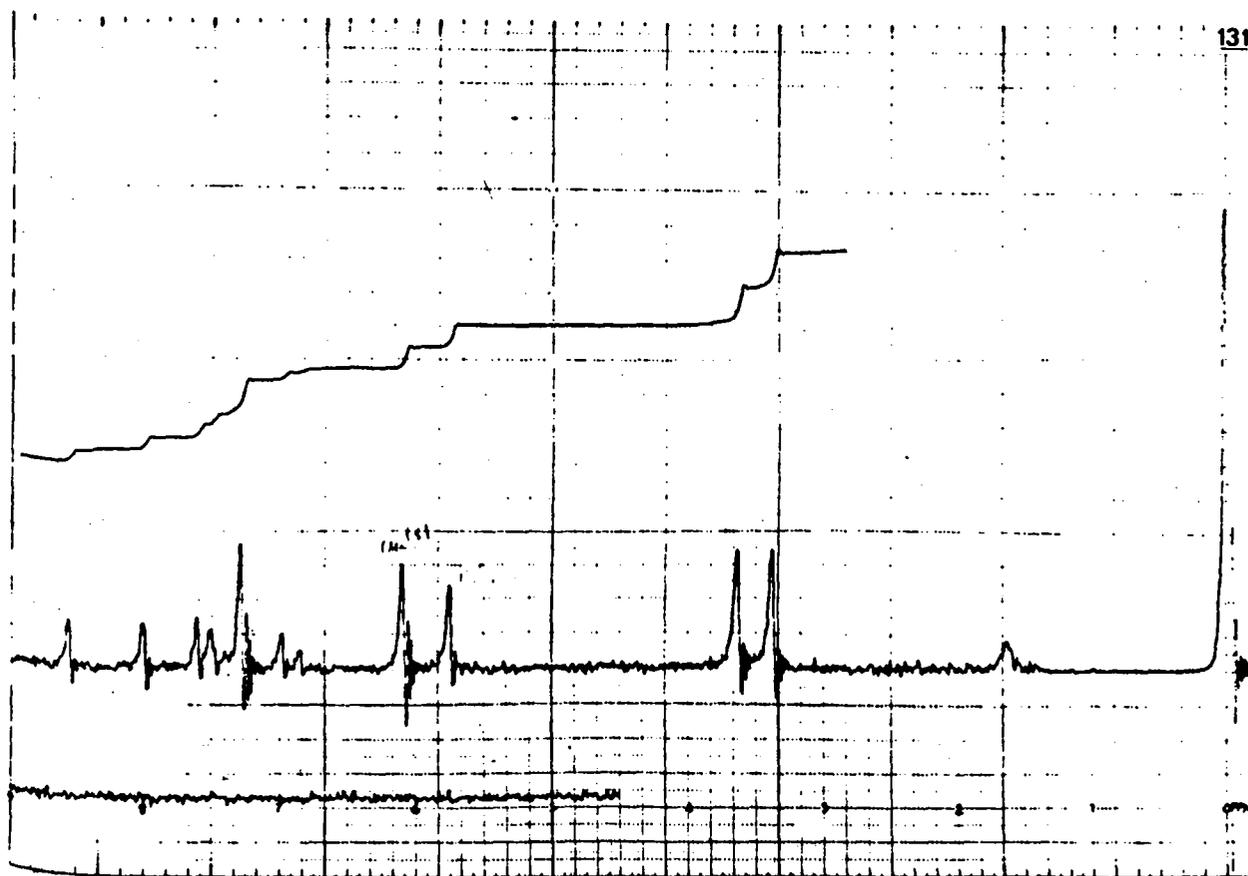
Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	54,53	4,07	21,19
	54,20	4,22	21,09

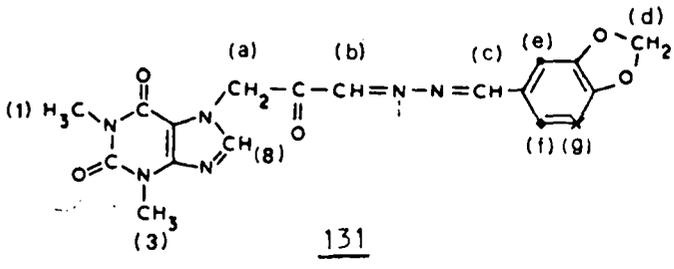
Spectrographie dans l'infra-rouge - Composés 129, 130 et 131

Par rapport au spectre de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2,hydrazo-
zone-1 80 :

- disparition des bandes $\nu(N-H)$ entre 3400 et 3150 cm^{-1}
- apparition de nouvelles bandes $\nu(C=N)$
 - . 1 bande très intense vers 1600 cm^{-1} pour 129 et 130
 - . 2 bandes peu intenses vers 1620 et 1600 cm^{-1} pour 131
- bande $\nu(C-H)$ plus intense vers 2920 cm^{-1} (dus à $O-CH_3$ et $O-CH_2$)
- apparition d'une bande $\nu(C-O-C)$ à $1280-1260\text{ cm}^{-1}$

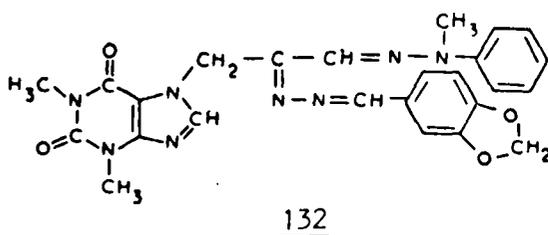
Spectrographie de résonance magnétique nucléaire - Composé 131
(spectre 2.5.)

Spectre 2.5.

 <p style="text-align: center;">131</p> <p>Solvant: chloroforme deutérié</p>	Groupements fonctionnels	δ (ppm)
	<i>N</i> -CH ₃ (1) <i>N</i> -CH ₃ (3) CH (8) CH ₂ (a) CH (b) CH (c) CH ₂ (d) C ₆ H ₃ (e) (f) (g) CHCl ₃	3,38 (s) 3,64 (s) 8,02 (s) 5,75 (s) 7,62 (s) 8,56 (s) 6,09 (s) 7,30 (ma)
(s) = singulet (ma) = massif		

● DERIVES DE LA THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, METHYLPHENYLHYDRAZONE-1 HYDRAZONE-2 100

► (THEOPHYLLINE-7 YL)-3 [(METHYLENE DIOXY-3,4) BENZYLIDENE HYDRAZONO]-2 METHYLPHENYLHYDRAZONO-1 PROPANE

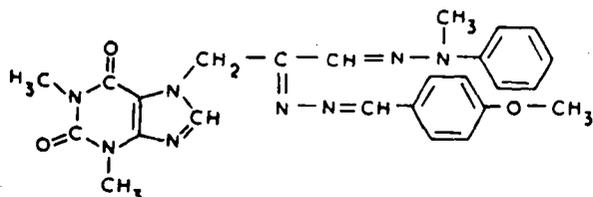


- solide jaune
- P.M. 500,52 pour C₂₅H₂₄N₈O₄
- point de fusion: dec. à partir de 196-198°C
- recristallisation : éthanol à 95°

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	59,97	4,83	22,38
Tr. %	59,91	4,95	22,20

► (THEOPHYLLINE-7 YL)-3 [(METHOXY-4) BENZYLIDENE HYDRAZONO]-2 METHYLPHENYLHYDRAZONO-1 PROPANE



133

- solide jaune
- P.M. 486,54 pour $C_{25}H_{26}N_8O_3$
- point de fusion: dec. à partir de $206^{\circ}C$
- recristallisation : éthanol à 95°

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	61,71	5,79	23,03
	61,41	5,52	22,77

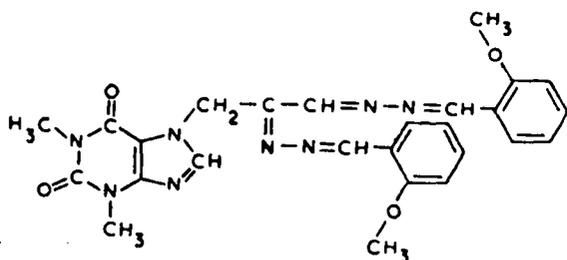
Spectrographie dans l'infra-rouge - Composés 132 et 133

Par rapport au spectre de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, méthylphénylhydrazono-1, hydrazono-2 100

- disparition des bandes $\nu(N-H)$ vers 3400 et 3200 cm^{-1}
- apparition des bandes $\nu(C-O-C-)$ vers 1280 cm^{-1} (peu net pour 133)

● DERIVES DE LA THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2, DIHYDRAZONE 94

► (THEOPHYLLINE-7 YL)-3 BIS [(METHOXY-2) BENZYLIDENE HYDRAZONO]-1,2 PROPANE



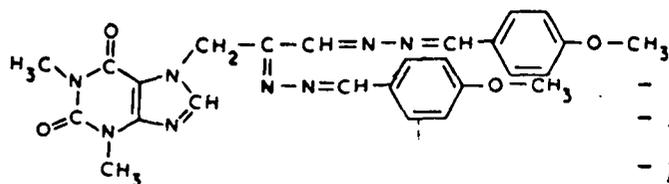
134

- solide jaune
- P.M. 514,55 pour $C_{26}H_{26}N_8O_4$
- point de fusion : $250-252^{\circ}C$
- recristallisation : ébullition prolongée dans l'éthanol à 95°

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	60,68	5,09	21,77
Tr. %	60,33	5,06	22,03

► (THEOPHYLLINE-7 YL)-3 BIS [(METHOXY-4) BENZYLIDENE HYDRAZONO]-1,2 PROPANE



135

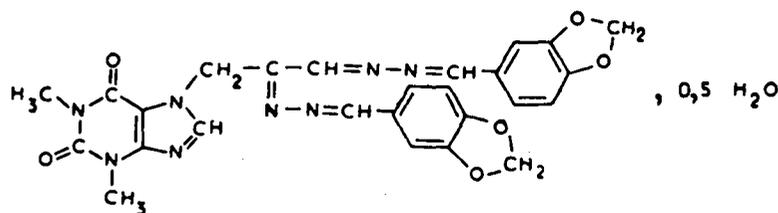
- solide jaune
- P.M. 514,55 pour $C_{26}H_{26}N_8O_4$
- point de fusion : 184-186°C
- recristallisation : éthanol à 95°, propanol-1

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	60,68	5,09	21,77
Tr. %	60,38	5,24	21,74

► (THEOPHYLLINE-7 YL)-3 BIS [(METHYLENE DIOXY-3,4) BENZYLIDENE HYDRAZO - NO]-1,2 PROPANE

Ce dérivé semble cristalliser avec une demi-molécule d'eau



136

- solide jaune
- P.M. 551,52 pour $C_{26}H_{22}N_8O_6 \cdot 1/2 H_2O$
- point de fusion: dec. à partir de 225°C
- recristallisation : mélange dioxanne/éthanol à 95°

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	56,62	4,20	20,32
Tr. %	56,58	4,31	20,14

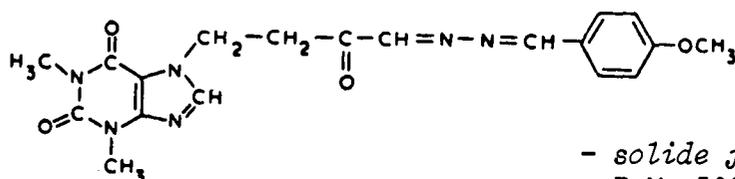
Spectrographie dans l'infra-rouge - Composés 134, 135 et 136

Par rapport au spectre de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, dihydrazone-1,2 94

- disparition des bandes $\nu(N-H)$ vers 3400 et 3200 cm^{-1}
- $\nu(C=N)$ vers 1600 cm^{-1} beaucoup plus intense (moins net pour 136)
- apparition d'une bande $\nu(C-O-C)$ vers 1250 cm^{-1} pour 134 et 1260 cm^{-1} pour 135 et 136

● DERIVES DE LA THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, HYDRAZONE-1 122

- (THEOPHYLLINE-7 YL)-4 CETO-2 [(METHOXY-4) BENZYLIDENE HYDRAZONO]-1 BUTANE

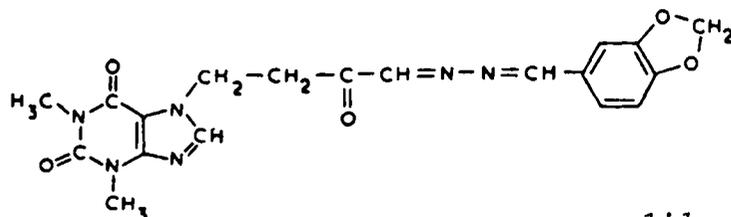
137

- solide jaune
- P.M. 396,41 pour $C_{19}H_{20}N_6O_4$
- point de fusion : $178-180^\circ C$
- recristallisation : éthanol à 95°

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	57,56	5,08	21,19
Tr. %	57,27	5,16	21,00

- (THEOPHYLLINE-7 YL)-4 CETO-2 [(METHYLENE DIOXY-3,4) BENZYLIDENE HYDRAZONO]-1 BUTANE

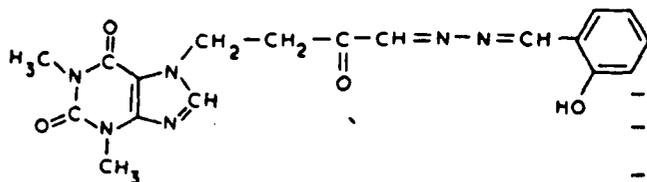
138

- solide jaune
- P.M. 410,39 pour $C_{19}H_{18}N_6O_5$
- point de fusion: dec. à partir de $204-206^\circ C$
- recristallisation: propanol-1

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	55,59	4,42	20,47
Tr. %	55,41	4,61	20,25

► (THEOPHYLLINE-7 YL)-4 CETO-2 [(HYDROXY-2) BENZYLIDENE HYDRAZONO]-1 BUTANE



139

- solide jaune

- P.M. 382,38 pour $C_{18}H_{18}N_6O_4$

- point de fusion : 180-182°C

- recristallisation : éthanol

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	56,54	4,74	21,98
Tr. %	56,41	4,80	21,60

Spectrographie dans l'infra-rouge - Composés 137, 138 et 139

Par rapport au spectre de la théophylline-7:4-butanal-1 one-2, hydrazone 122

- disparition des bandes (N-H) vers 3400 et 3200 cm^{-1}

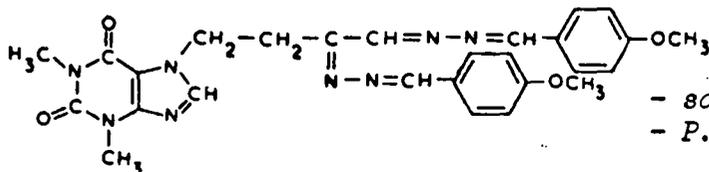
- $\nu(C-O-C)$ vers 1260 cm^{-1} pour 137 et 138

- $\nu(C=N)$ vers 1600 cm^{-1} (très net pour 137, peu net pour 138 et 139)

● DERIVES DE LA THEOPHYLLINE-7:4-BUTANAL-1 ONE-2, DIHYDRAZONE-1,2 95

○ PREPARATION DES α DIAZINES

► (THEOPHYLLINE-7 YL)-4 BIS [(METHOXY-4) BENZYLIDENE HYDRAZONO]-1,2 BUTANE



140

- solide jaune

- P.M. 528,58 pour $C_{27}H_{28}N_8O_4$

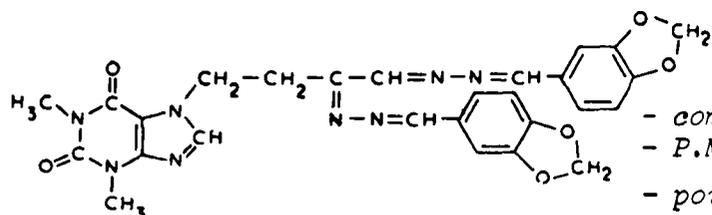
- point de fusion : 196-198°C

- recristallisation : éthanol à 95°

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	61,33	5,34	21,19
Tr. %	61,28	5,41	20,92

► (THEOPHYLLINE-7 YL)-4 BIS [(METHYLENE DIOXY-3,4) BENZYLIDENE HYDRAZO-NO]-1,2 BUTANE



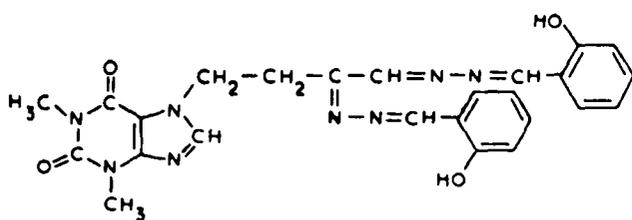
141

- composé jaune
- P.M. 556,54 pour $C_{27}H_{24}N_8O_6$
- point de fusion: dec. à partir de $206^{\circ}C$
- recristallisation : mélange propanol/eau

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	58,24	4,34	20,12
Tr. %	57,51	4,49	20,02

► (THEOPHYLLINE-7 YL)-4 BIS [(HYDROXY-2) BENZYLIDENE HYDRAZONO]-1,2 BUTANE



142

- solide jaune
- P.M. 500,52 pour $C_{25}H_{24}N_8O_4$
- 1er point de fusion : dec. à partir de $136-138^{\circ}C$
- 2ème point de fusion: dec. à partir de $192-194^{\circ}C$
- recristallisation : éthanol à 95°

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	59,97	4,83	22,38
Tr. %	59,62	5,05	22,15

Spectrographie dans l'infra-rouge - Composés 140, 141 et 142

Par rapport au spectre de la théophylline-7:4-butanal-1 one-2, dihydrate zone 95

- disparition des bandes $\nu(N-H)$ vers 3400, 3200 et 3100 cm^{-1}
- $\nu(C=N)$ vers 1600 cm^{-1} beaucoup plus intense
- $\nu(C-O-C)$ vers 1260 cm^{-1} pour 140 et 141

O PREPARATION DES AZINES, HYDRAZONES

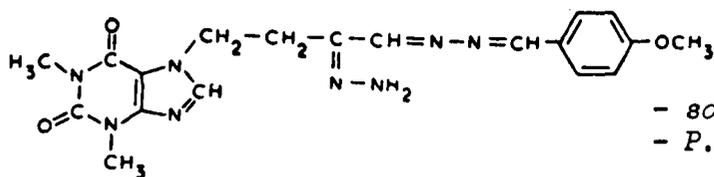
► (THEOPHYLLINE-7 YL)-4 HYDRAZONO-2 [(METHOXY-4) BENZYLIDENE HYDRAZONO]-1 BUTANE

• Procédé I

Réaction entre l'hydrazine et la (théophylline-7 yl)-4 céto-2 [(méthoxy-4)benzylidène hydrazono]-1 butane 137

• Procédé II

Réaction entre le méthoxy-4 benzaldéhyde et la théophylline-7:4-butanal-1 one-2 dihydrazone 95. (l'azine-2 hydrazone-1 ne semble pas se former dans ces conditions).

143

- solide jaune
- P.M. 410,44 pour $C_{19}H_{22}N_8O_3$
- point de fusion : 230-232°C
- recristallisation :
 - mélange éthanol/eau
 - mélange acétonitrile/eau

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	55,59	5,40	27,30
Tr. %	55,43	5,49	27,06

- (THEOPHYLLINE-7 YL)-4 HYDRAZONO-2 [(METHYLENE DIOXY-3,4) BENZYLIDENE HYDRAZONO]-1 BUTANE 144
 et
 ► (THEOPHYLLINE-7 YL)-4 [(METHYLENE DIOXY-3,4) BENZYLIDENE HYDRAZONO]-2 HYDRAZONO-1 BUTANE 145

• Procédé I

Réaction entre l'hydrazine et la (théophylline-7 yl)-4 céto-2 [(méthylène dioxy-3,4) benzylidène hydrazono]-1 butane 138 : formation de l'azine-1 hydrazone-2 144

• Procédé II

Réaction entre le méthylène dioxy-3,4 benzaldéhyde et la théophylline-7:4-butanal-1 one-2, dihydrazone 95. Formation d'un mélange d'azine-1 hydrazone-2 144 et d'hydrazone-1, azine-2 145.

Les deux isomères sont séparés de la façon suivante :

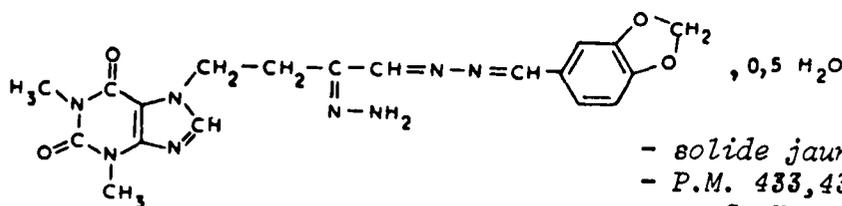
Le précipité est mis en suspension dans 10 cm³ de propanol-1 . Le mélange correspondant est chauffé à reflux pendant quelques minutes et filtré à chaud.

Le résidu est constitué d'hydrazone-1 azine-2.

L'azine-1 hydrazone-2 144 cristallise dans le filtrat par refroidissement.

Remarque.-

Ces deux dérivés semblent cristalliser avec une demi-molécule d'eau. Des déterminations complémentaires, susceptibles de confirmer les résultats analytiques sommaires que nous indiquons ci-dessous, sont actuellement en cours.



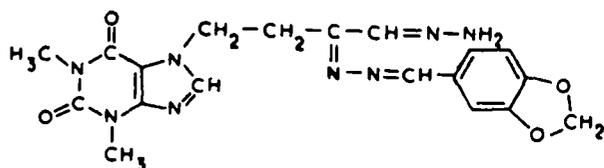
144

- solide jaune
- P.M. 433,43 pour $C_{19}H_{20}N_8O_4, 1/2 H_2O$
- point de fusion: dec. à partir de 230-232°C
- recristallisation : mélange propanol-1/eau

Analyse élémentaire

Ce composé semble cristalliser avec une demi-molécule d'eau.

	C	H
Calc. %	52,65	4,88
Tr. %	52,68	4,99



145

, 0,5 H₂O

- solide jaune
- P.M. 433,43 pour
C₁₉H₂₀N₈O₄, 1/2 H₂O
- point de fusion : 240-242°C
- recristallisation : ébullition
prolongée dans l'éthanol à
95°

Analyse élémentaire

Ce composé semble cristalliser avec une demi-molécule d'eau.

	C	H	N
Calc. %	52,65	4,88	25,85
Tr. %	52,70	4,78	25,60

Spectrographie dans l'infra-rouge - Composés 143, 144 et 145

Par rapport au spectre de la théophylline-7:4-butanal-1 one-2, dihydra

zone 95

- disparition $\nu_{(N-H)}$ vers 3100 cm⁻¹
- diminution de l'intensité des bandes $\nu_{(N-H)}$ vers 3400 et 3200 cm⁻¹
- apparition d'une bande $\nu_{(C-O-C)}$ intense vers 1260 cm⁻¹

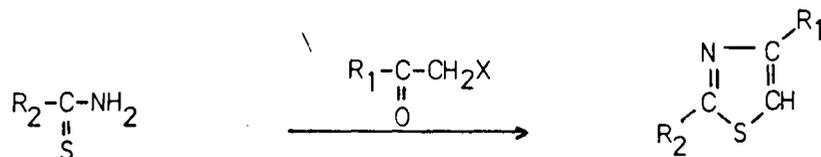
VI

Préparation des thiazolyldiazones

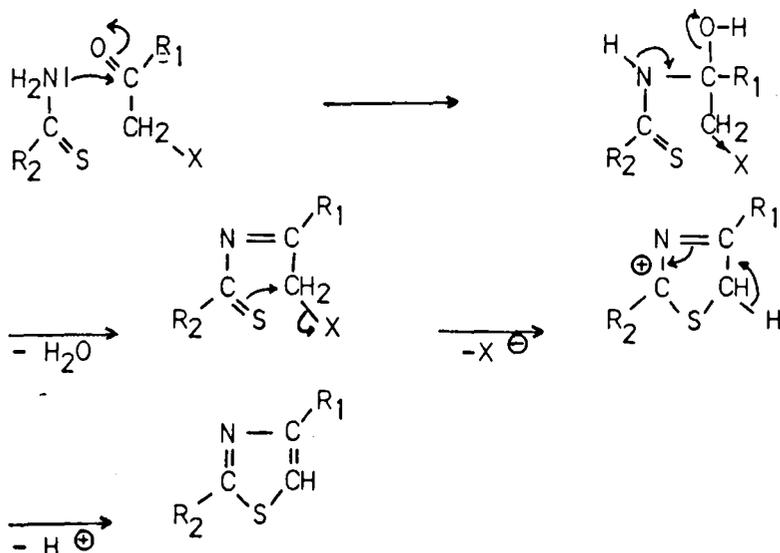
Les raisons pour lesquelles nous avons été amené à préparer des thiazolyldiazones ont déjà été précisées (Cf Introduction - 2ème Partie). Les dérivés que nous décrivons ci-dessous correspondent à la transformation de quelques thiosemicarbazones de structure théophyllinique.

1. Point de vue théorique

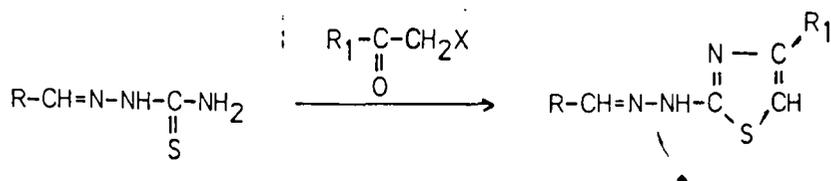
• La structure thiazolique peut être élaborée par réaction entre les thioamides et les cétones α halogénées (O/17 p. 782).



Le mécanisme de cette réaction serait le suivant :



• La réaction entre les cétones α halogénées et les thiosemicarbazones conduit à un résultat du même type. Cependant, R_1 possède dans ce cas une structure hydrazonique $R-CH=N-NH-$, si bien que le produit de la réaction est une thiazolyldiazone • (O/5 p. 101) :

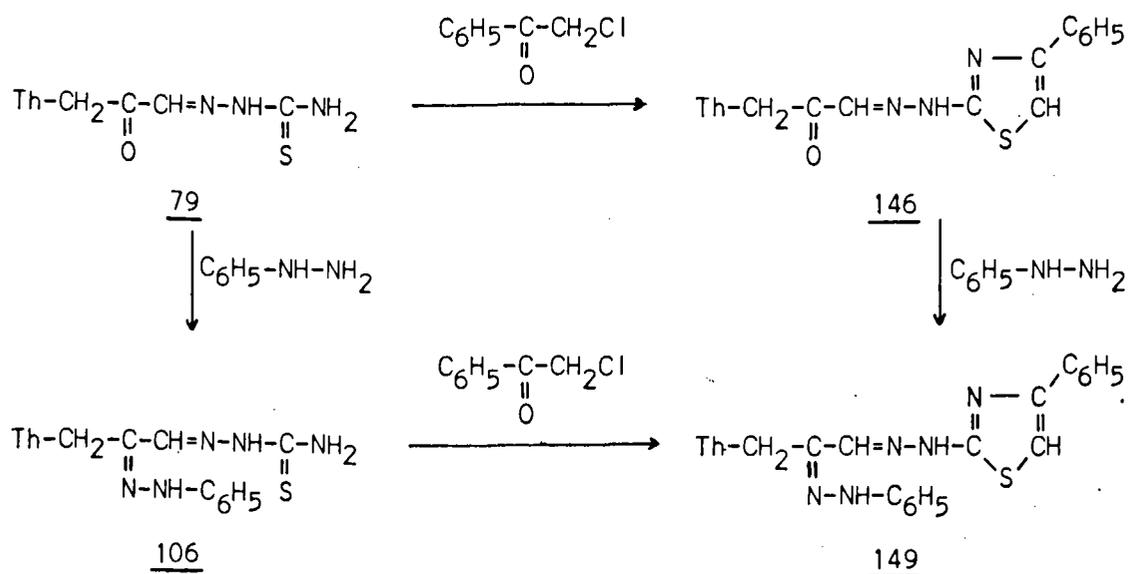


2. Point de vue expérimental

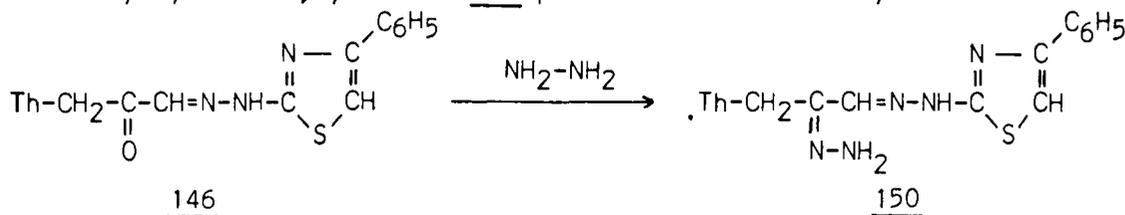
Des exemples de préparation de thiazolyldiazones sont mentionnés dans la littérature ^{89.90}. Nous y avons relevé, notamment, que ces composés étaient obtenus le plus souvent, par chauffage d'un mélange constitué de thiosemicarbazone, de la cétone α halogénée choisie et d'éthanol à 95° . Nous avons procédé de cette manière en nous limitant à l'utilisation de la chloroacétophénone. Nous avons donc obtenu des phényl-4 (thiazolyldiazone).

Remarque.-

• Le produit de transformation 149 de la théophylline-7:3-propenal-1 one-2, thiosemicarbazone-1 phénylhydrazone-2 106 a été identifié au produit obtenu par réaction entre la monothiazolyldiazone 146 correspondante et la phénylhydrazine :



. Cette même monothiazolyldrazone 146 a été transformée en thiazolyldrazone, hydrazone 150 par réaction avec l'hydrazine :



MODES OPERATOIRES

• Transformation des thiosemicarbazones

Un mélange constitué par 0,010 mole de thiosemicarbazone, 0,015 mole de chloroacétophénone (0,030 mole dans le cas de la transformation d'une bithiosemicarbazone) et 25 cm³ d'éthanol à 95° est chauffé au bain-marie pendant environ 1 heure.

La thiazolyldrazone attendue précipite par refroidissement. Les rendements sont voisins de 70 %.

• Action des réactifs nucléophiles sur les thiazolyldrazones

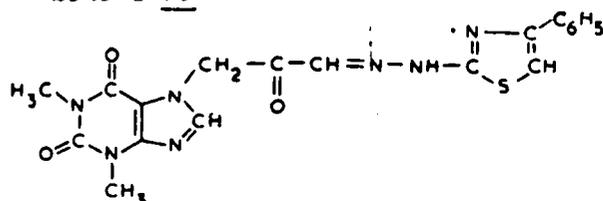
Un mélange formé par la thiazolyldrazone (0,010 mole), le réactif nucléophile choisi (0,010 mole), quelques gouttes d'acide acétique concentré* et 25 cm³ d'éthanol est chauffé au bain-marie pendant quelques minutes.

Le dérivé attendu précipite rapidement soit pendant la réaction, soit par refroidissement. Les rendements sont de l'ordre de 70 %.

* L'hydrazine a été utilisée sans acide acétique.

► (THEOPHYLLINE-7 YL)-3 CETO-2 [(PHENYL-4) THIAZOLE-2 YL HYDRAZONO] -1 PROPANE

Transformation de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, thiosemicarbazone-1 79



146

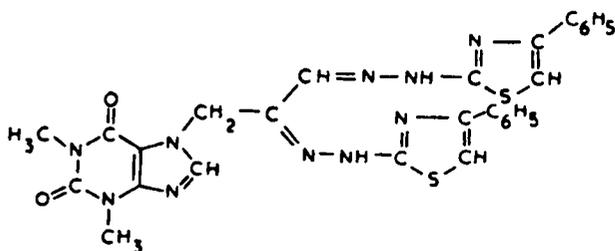
- solide jaune
- P.M. 423,46 pour $C_{19}H_{17}N_7O_3S$
- point de fusion: dec. à partir de $280^{\circ}C$
- recristallisation : mélange dioxanne/éthanol à 95°

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	53,88	4,05	23,15
Tr. %	53,28	4,08	22,95

► (THEOPHYLLINE-7 YL)-3 BIS [(PHENYL-4) THIAZOLE-2 YL HYDRAZONO]-1,2 PROPANE

Transformation de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bithiosemicarbazone-1,2 89



147

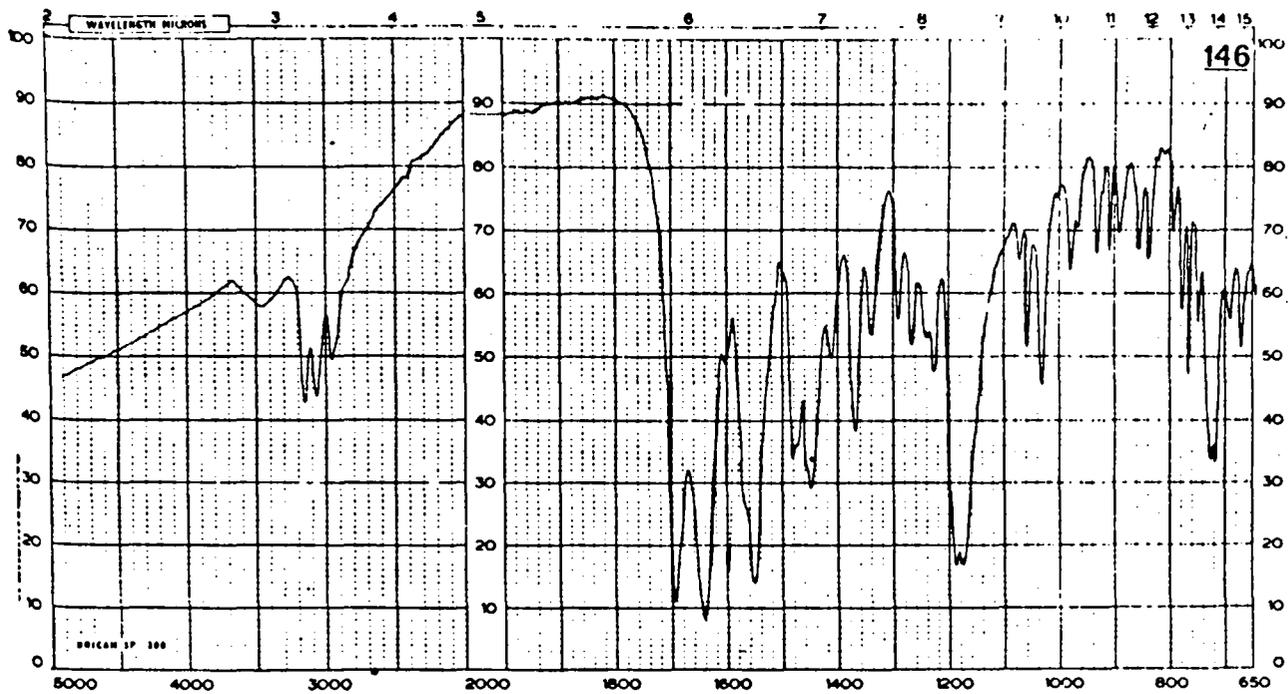
- solide brun rougeâtre
- P.M. 596,70 pour $C_{28}H_{24}N_{10}O_2S_2$
- point de fusion : dec. à partir de $246^{\circ}C$
- recristallisation : mélange eau/éthanol

Analyse élémentaire

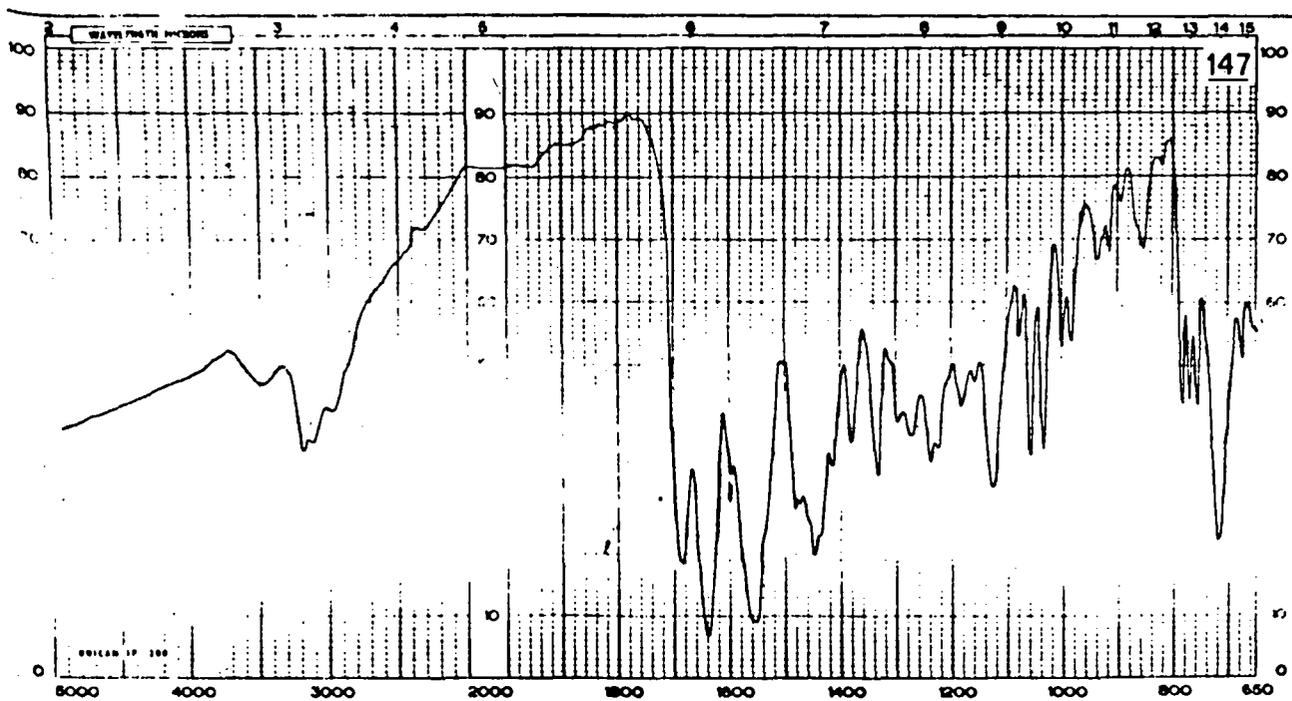
	C	H	N
Calc. %	56,33	4,05	23,46
Tr. %	55,49	4,16	23,31

Spectrographie dans l'infra-rouge - Composés 146 et 147
(spectres 2.6.1. et 2.6.2.)

- $\nu(N-H)$ vers 3150 cm^{-1}
- $\nu(C-S)$ du cycle thiazolique (vraisemblablement) vers 720 cm^{-1}
- bande intense vers 1200 cm^{-1} (pour 146) due sans doute au $C=O$ de $-CH_2-CO-CH=$



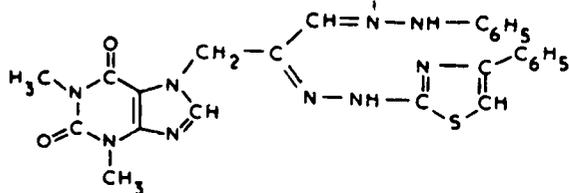
Spectre 2.6.1.



Spectre 2.6.2.

► (THEOPHYLLINE-7 YL)-3 [(PHENYL-4)-THIAZOLE-2 YL HYDRAZONO]-2 PHENYLHYDRAZONO-1 PROPANE

Transformation de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2,phénylhydrazone-1,thiosemicarbazone-2 99



148

- solide jaune
- P.M. 513,59 pour $C_{25}H_{23}N_9O_2S$
- point de fusion : 248-250°C
- recristallisation : acide acétique à 50 %

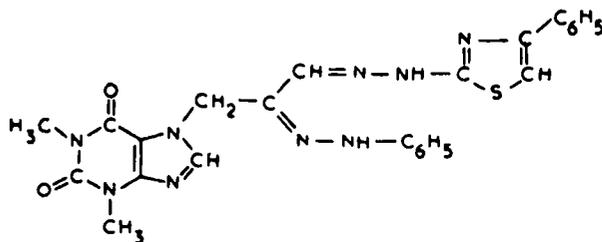
Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	58,46	4,51	24,54
Tr. %	58,58	4,56	24,37

► (THEOPHYLLINE-7 YL)-3 PHENYLHYDRAZONO-2 [(PHENYL-4) THIAZOLE-2 YL HYDRAZONO]-1 PROPANE

Transformation de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2,thiosemicarbazone-1 phénylhydrazone-2 106

Réaction entre la thiazolylhydrazone 146 et la phénylhydrazine.



149

- solide brun rougeâtre
- P.M. 513,59 pour $C_{25}H_{23}N_9O_2S$
- point de fusion:dec. à partir de 266°C
- recristallisation : ébullition dans un mélange eau/éthanol

Analyse élémentaire

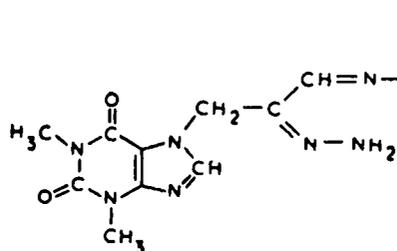
	C	H	N
Calc. %	58,46	4,51	24,54
Tr. %	57,85	4,54	24,33

Spectrographie dans l'infra-rouge - Composés 148 et 149

- $\nu(C-S)$ du cycle thiazolique vers 710-700 cm^{-1}
- $\nu(N-H)$ vers 3200 cm^{-1}

► (THEOPHYLLINE-7 YL)-3 HYDRAZONO-2 [(PHENYL-4) THIAZOLE-2 YL HYDRAZONO]-1 PROPANE

Réaction entre la thiazolyldiazone 146 et l'hydrazine.



150

- solide jaune
- P.M. 437,49 pour $C_{19}H_{19}N_9O_2S$
- point de fusion: dec. à partir de $266^{\circ}C$
- recristallisation: chauffage au bain-marie dans un mélange eau/éthanol

Analyse élémentaire

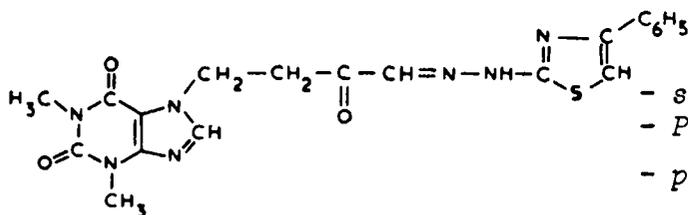
	C	H	N
Calc. %	52,15	4,38	28,80
Tr. %	51,81	4,39	28,85

Spectrographie dans l'infra-rouge

- $\nu(N-H)$: 2 bandes vers 3400 et 3200 cm^{-1}
- $\nu(C-S)$ du cycle thiazolique vers 710 cm^{-1}

► (THEOPHYLLINE-7 YL)-4 CETO-2 [(PHENYL-4) THIAZOLE-2 YL HYDRAZONO]-1 BUTANE

Transformation de la théophylline-7:4-butanal-1 one-2 thiosemicarbazone-1 (non décrite)



151

- solide jaune
- P.M. 437,48 pour $C_{20}H_{19}N_7O_3S$
- point de fusion: dec. à partir de $240^{\circ}C$
- recristallisation: ébullition dans un mélange eau/éthanol

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	54,89	4,38	22,40
Tr. %	54,86	4,45	21,81

Spectrographie dans l'infra-rouge : composés 150 et 151

$\nu(N-H)$ vers 3175 cm^{-1}

$\nu(C-S)$ du cycle thiazolique vers 720 cm^{-1}

bande intense à 1160 cm^{-1} due à C=O de la chaîne latérale comme dans le cas du composé 146.

VII

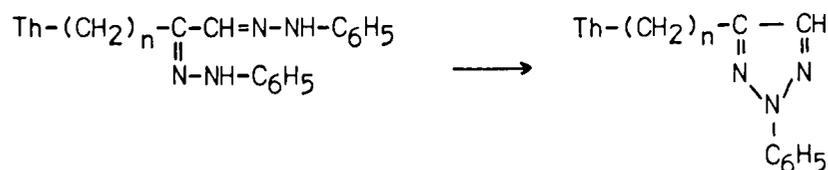
Préparation de deux dérivés de structure triazolique

La préparation des triazoles par cyclisation des bisphénylhydrazones, est l'une des premières synthèses connues de ces composés :



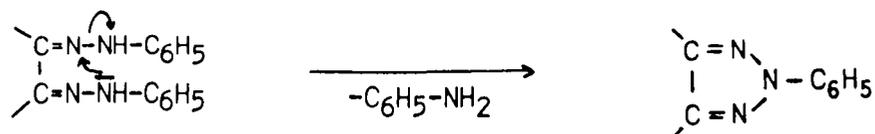
Elle fut découverte par PECHMANN en 1888 (O/6 -10.2- p. 644), mais appliquée bien plus tard, en 1944, par HANN et HUDSON⁹¹ à la cyclisation des osazones des sucres.

Nous décrivons ci-après deux triazoles de structure théophyllinique ($n = 1$ et 2) que nous avons obtenus par cyclisation des bisphénylhydrazones correspondantes :



1. Point de vue théorique

La formation d'un triazole par cyclisation d'une bisphénylhydrazone, se fait avec élimination d'aniline ;

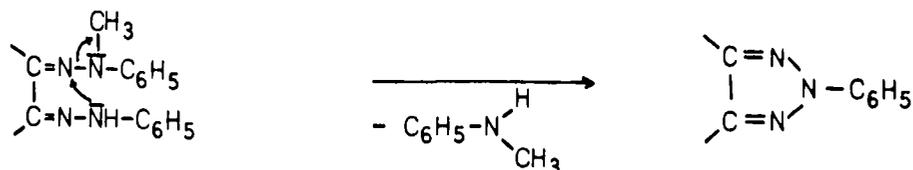


Selon une étude faite à l'aide de molécules marquées ⁹², l'aniline libérée au cours de cette réaction proviendrait :

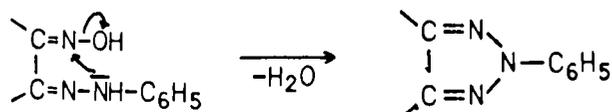
- du seul groupement phénylhydrazonique fixé sur le carbone aldéhydique lorsque la bisphénylhydrazone concernée est une osazone, c'est-à-dire lorsqu'elle correspond à un dérivé glucidique (aldose, cétose ou osone).
- des deux groupements phénylhydrazoniques lorsque cette bisphénylhydrazone correspond à un dérivé α dicarbonylé (dicétone ou aldéhyde α cétonique) non glucidique.

• La cyclisation des méthylphénylhydrazones, phénylhydrazones et des phénylhydrazones, oximes conduit au même type de composés. Elle se fait avec élimination :

- de méthylaniline ⁹³ dans le premier cas ;



- d'eau (réaction de déshydratation) dans le cas des phénylhydrazones, oximes (O/6 -10.2- p. 644 et suiv.) :



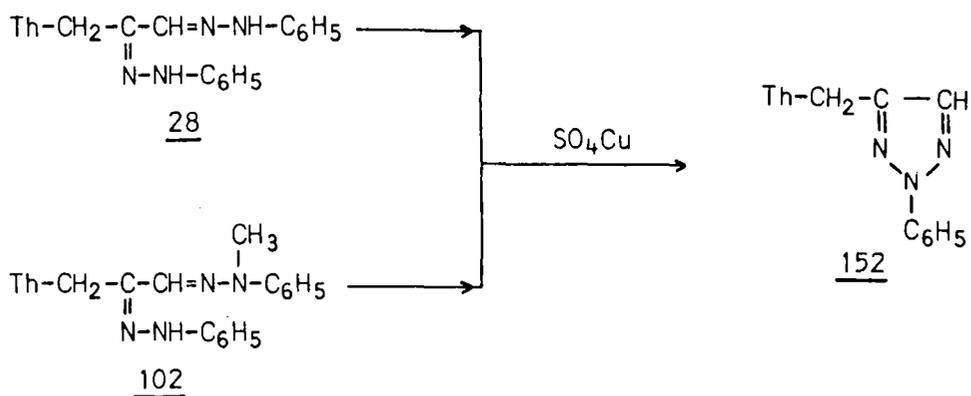
2. Point de vue expérimental

Des exemples de transformation des bisphénylhydrazones en triazoles, sont mentionnés dans la littérature. Les cyclisations qui y sont décrites sont généralement provoquées par action de composés tels que : bichromate de potassium ou nitrite de sodium utilisé en milieu d'acide acétique, perchlorure ou ferricyanure de fer, sulfate de cuivre, etc...

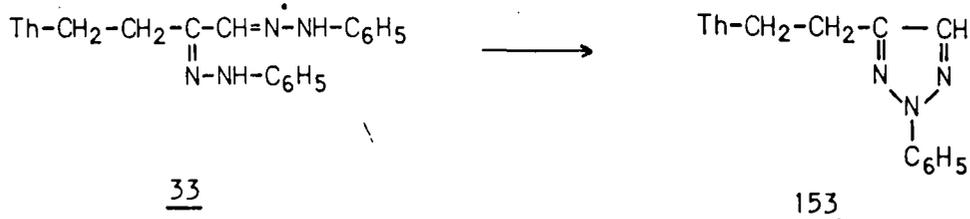
Nous avons appliqué le procédé le plus courant : action du sulfate de cuivre utilisé en milieu d'éthanol (ou de dioxanne) aqueux ^{94.95}. Notre expérimentation concerne la préparation de deux triazoles de structure théophyllinique :

• La théophylline-7:méthane:4-[(phényl-2) triazole 1,2,3 [2 H]] 152 a été préparée par transformation :

- de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone 28
- de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, méthylphénylhydrazone-1, phénylhydrazone-2 102

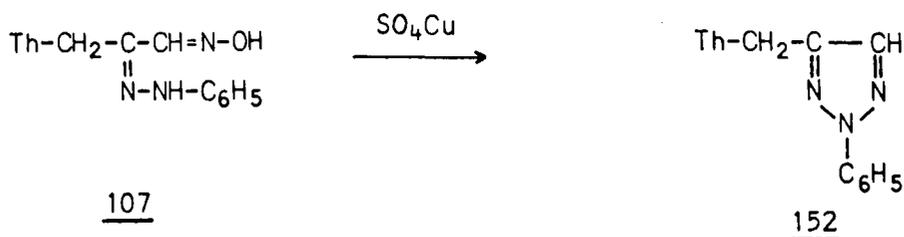


• La théophylline-7:2-éthane-1:4-[(phényl-2) triazole-1,2,3 [2 H]] 153 résulte de la cyclisation de la théophylline-7:4-butanal-1 one-2, bisphénylhydrazone 33 :



Remarque.-

Un essai de deshydratation de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, oxime-1, phénylhydrazone-2 107 a conduit au dérivé triazolique 152 attendu :



MODES OPERATOIRES

Un mélange constitué de bisphénylhydrazone, ou de méthylphénylhydrazone, phénylhydrazone ou d'oxime, phénylhydrazone (0,0010 mole), de sulfate de cuivre (0,012 mole) et d'éthanol à 60 % (800 cm³ à 1 litre) est chauffé à reflux pendant 6 heures et filtré à chaud.

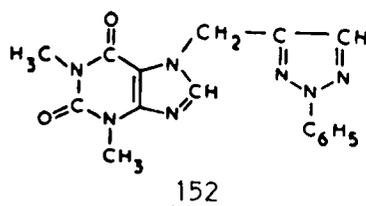
Le volume du filtrat est réduit à 100 cm³ par évaporation sous pression réduite. Le résidu, additionné de 5 g de charbon actif* est chauffé à reflux pendant 15 minutes puis filtré à chaud.

Le dérivé triazolique attendu précipite par refroidissement.

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 ONE-2-[(PHENYL-2) TRIAZOLE-1,2,3 [2 H]]

- action du sulfate de cuivre sur la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone 28, la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, méthylphénylhydrazone-1, phénylhydrazone-2 102 et la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, oxime-1, phénylhydrazone-2 107

- rendement : 60-65 %.



- solide blanc
- P.M. 337,34 pour C₁₆H₁₅N₇O₂
- point de fusion : 148-150°
- recristallisation : mélange eau/éthanol

Analyse élémentaire

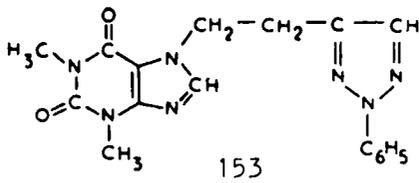
	C	H	N
Calc. %	56,96	4,48	29,06
Tr. %	57,03	4,54	28,95

► THEOPHYLLINE-7:2-ETHANE-1:4-[(PHENYL-2) TRIAZOLE-1,2,3 [2 H]]

- action du sulfate de cuivre sur la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone 33

- rendement : 40 à 45 %.

* Cette opération n'est pas indispensable dans le cas de la deshydratation d'une oxime, phénylhydrazone.



153

- solide jaunâtre
- P.M. 351,37 pour $C_{17}H_{17}N_7O_2$
- point de fusion : 160-162°C
- recristallisation : eau

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	58,09	4,88	27,89
Tr. %	58,12	4,93	27,40

Spectrographie de Résonance Magnétique Nucléaire - Composé 152
(spectre 2.7.1.)

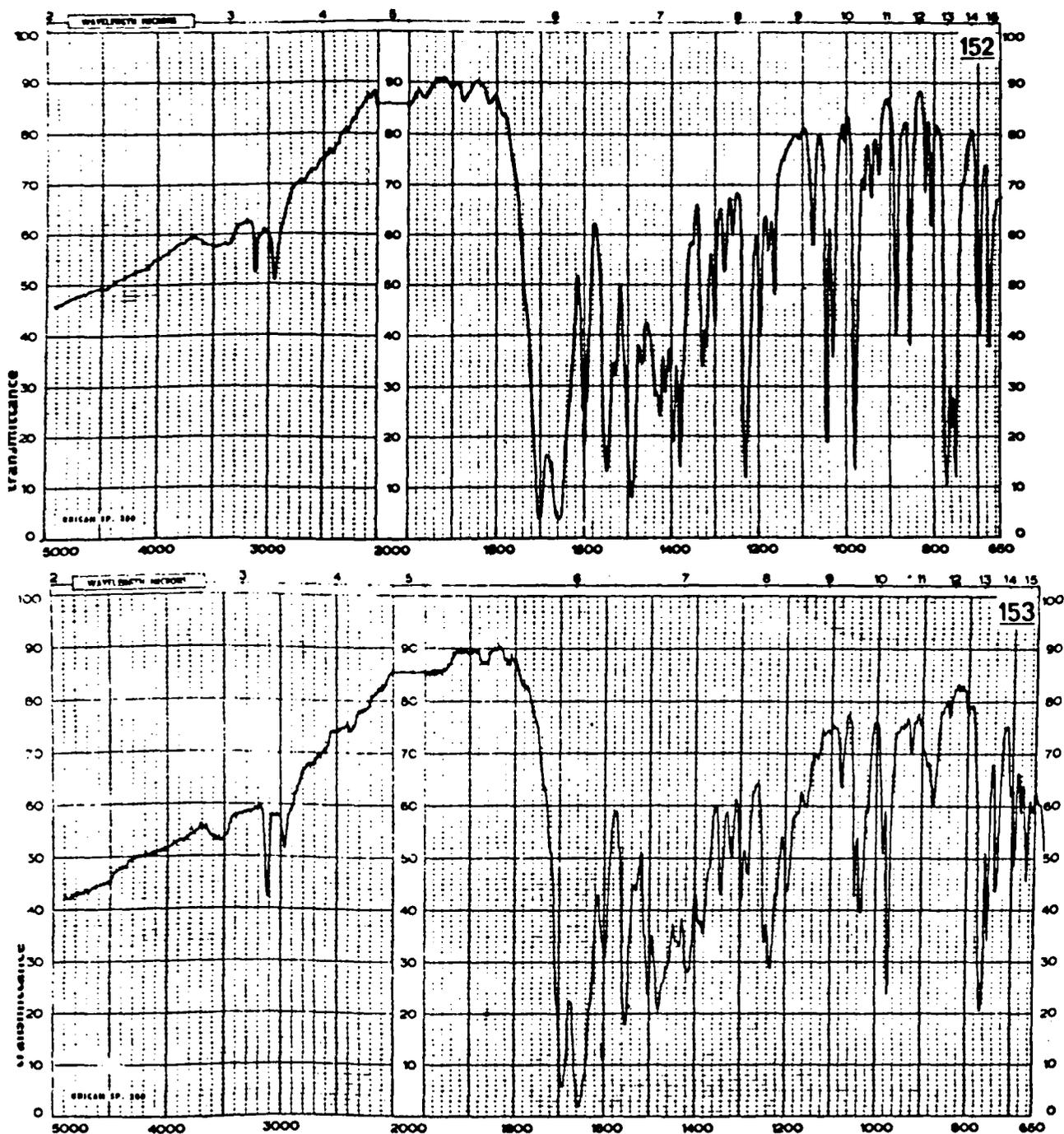
152



Spectre 2.7.1.

	Groupements fonctionnels	δ (ppm)
	(1) H_3C -N N- CH_3 (3) CH (8) CH ₂ (a) CH (b) C ₆ H ₅ (c) C ₆ H ₅ (d)	N- CH_3 (1) N- CH_3 (3) CH (8) CH ₂ (a) CH (b) C ₆ H ₅ (c) C ₆ H ₅ (d)
Solvant: chloroforme deut.		
(s) = singulet (ma) = massif		

Spectrographie dans l'infra-rouge - Composés 152 et 153
(spectres 2.7.2. et 2.7.3.)



Spectres 2.7.2. et 2.7.3.

Par rapport au spectre des bisphénylhydrazones 28 (spectre 1.1.2.) et 33

- disparition de $\nu(\text{N-H})$ vers 3300 cm^{-1}
- $\nu(\text{C-H})$ vers 3100 cm^{-1} plus intense
- bande intense vers $980\text{-}970 \text{ cm}^{-1}$ (attribuable vraisemblablement à $\nu(\text{C-H de =CH})$)

TROISIEME PARTIE

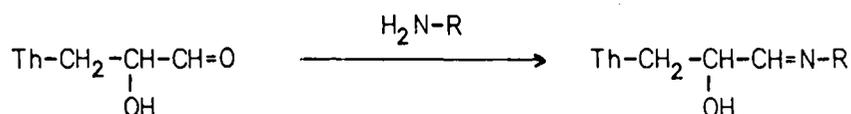
Dérivés d'alcools α carbonylés
et dérivés soufrés

Nous avons déjà eu l'occasion de mentionner que les alcools α cétoniques et α aldéhydiques, ainsi que leurs dérivés, pouvaient présenter, comme les aldéhydes α cétoniques et les α dicétones, des propriétés antivirales intéressantes ³⁰.

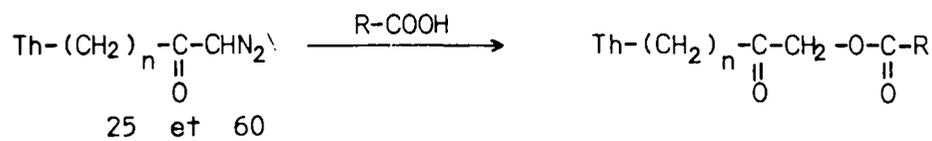
La préparation d'alcools α carbonylés, libres, estérifiés ou diversement substitués, restait par conséquent dans le cadre de notre étude.

Nous décrivons ci-après :

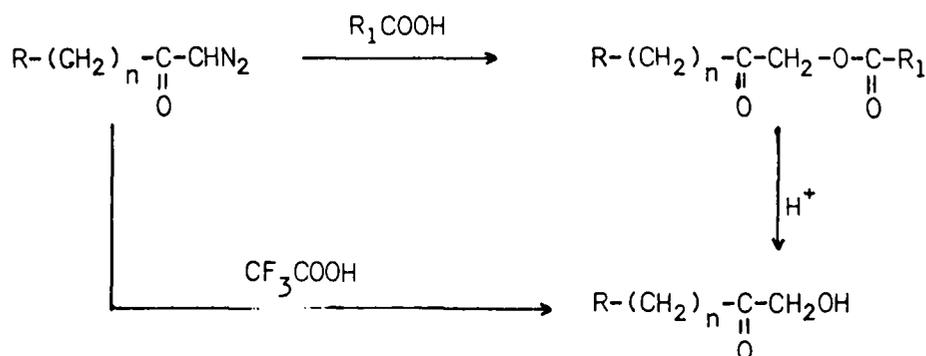
- des dérivés de substitution de la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2, alcool α aldéhydique dont nous avons noté la préparation dans un chapitre précédent (voir 1ère Partie - Chapitre I).



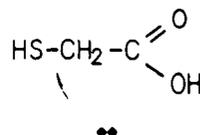
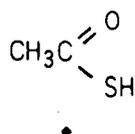
- des esters de cétoles obtenus par réaction entre divers acides carboxyliques et les théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2 (n = 1) 25 et -7:4-diazo-1 butanone-2 (n = 2) 60.



- des alcools α cétoniques enfin, préparés :
- soit par hydrolyse de leurs esters ;
 - soit par réaction entre l'acide trifluoroacétique et les diazométhylcétones correspondantes :



En raison essentiellement de l'analogie qu'elle présente avec celle des dérivés précédents, nous avons inclus dans cette étude la préparation d'un certain nombre de dérivés sulfurés de structure théophyllinique. Il s'agit, en réalité, de composés possédant une structure de thiol, de thioester ou de thioacide, obtenu par réaction entre les diazométhylcétone et les acides thioacétique • et thioglycolique ••.



Cette dernière étude n'a été qu'amorcée. En raison du petit nombre de dérivés auxquels elle nous a conduit, nous ne la citons ici que pour mémoire (voir chapitre IV).

Sommaire

- I Préparation des dérivés de substitution de la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2
- II Préparation des esters de cétols
- III Préparation des α cétols
- IV Préparation des dérivés soufrés

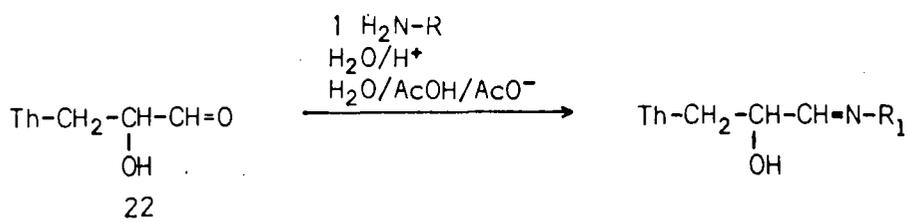
I

Préparation des dérivés de substitution de la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2

La théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 22 est le seul dérivé de structure aldolique que nous ayons préparé (voir 1ère partie - chapitre 1). Elle était essentiellement destinée, avons-nous précisé, à la préparation de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, par l'intermédiaire de la bisphénylhydrazone 28 et à celle de quelques dérivés monosubstitués α hydroxylés.

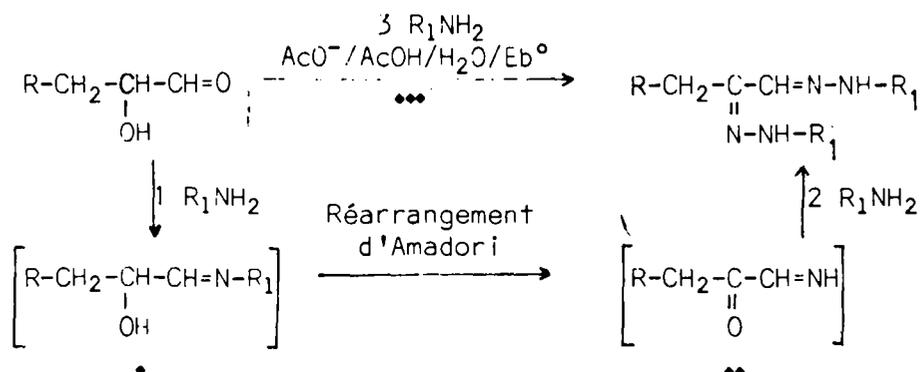
1. Point de vue théorique

Les dérivés monosubstitués α hydroxylés ont été préparés par réaction à température ambiante et en milieu peu acide entre la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 22 et les réactifs nucléophiles correspondants utilisés en quantité stoechiométrique.



Nous remarquons que cette réaction correspond en réalité à la première étape de la transformation des aldéhydes α hydroxylés en dérivés disubstitués d'aldéhydes α cétoniques, transformation dont nous avons déjà eu l'occasion d'indiquer quel pouvait en être le mécanisme le plus probable.

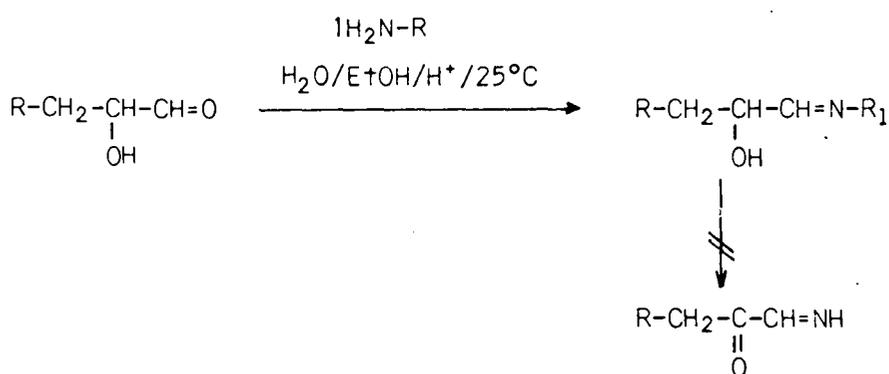
Rappelons-en très brièvement le schéma :



Il convient d'insister sur le fait que les conditions expérimentales mentionnées ci-dessus ne permettent pas, en général, d'isoler les deux dérivés \bullet et $\bullet\bullet$ concernés par le réarrangement d'AMADORI, si bien que ce processus semble évoluer suivant une étape unique $\bullet\bullet\bullet$.

Il est bien évident que seule une modification très profonde du déroulement de cette réaction, et en particulier, l'empêchement du réarrangement intramoléculaire qui intervient à l'issue de la première étape, peut permettre l'isolement des composés du type \bullet attendus.

En fait (O/5 p. 34) ⁷⁷, ce réarrangement d'AMADORI semble être très défavorisé, voire même inhibé, lorsque la substitution est réalisée à température ambiante, en milieu peu acide et en présence d'une quantité strictement stoechiométrique du réactif nucléophile concerné :



Les risques de formation de $\bullet\bullet$ semblent par ailleurs diminuer en fonction de l'insolubilité de \bullet dans le milieu réactionnel.

2. Point de vue expérimental

Les dérivés monosubstitués décrits ci-dessous correspondent à quelques-uns des réactifs déjà utilisés avec les aldéhydes α cétoniques. La plupart, insolubles à froid, précipitent au fur et à mesure de leur formation. La précipitation du composé formé par réaction avec l'hydrazide isonicotinique (isoniazide) est provoquée en fin de réaction par neutralisation de l'acidité du milieu réactionnel.

3. Résultats expérimentaux

Ils concernent la préparation des dérivés 154 à 157 qui correspondent à la réaction de la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 avec la phénylhydrazine (154), la méthylphénylhydrazine (155), la thiosemicarbazide (156) et l'hydrazide isonicotinique (isoniazide) (157).

MODES OPERATOIRES

• Hydrolyse de la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2, diéthylacétal 21

Un mélange formé par 3,26 g (0,01 mole) de théophylline-7:3-propanal-1 ol-2, diéthylacétal 21, 2 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et 50 cm³ d'eau est chauffé à reflux pendant environ 2 heures. La solution obtenue, contient la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 22.

• Action du réactif nucléophile

Le réactif nucléophile choisi (0,01 mole) en solution dans quelques centimètres cubes d'eau ou d'éthanol, est ajouté à la solution refroidie de théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 22 dont l'acidité a été ajustée à pH = 4. Le mélange est maintenu à température ambiante et sous agitation pendant 3 à 4 heures. Le dérivé substitué précipite peu à peu dans le mélange réactionnel.

Rendement : 70 à 75 %.

Remarques.-

- à propos de l'isolement de la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2, isonicotinyldiazone-1 157

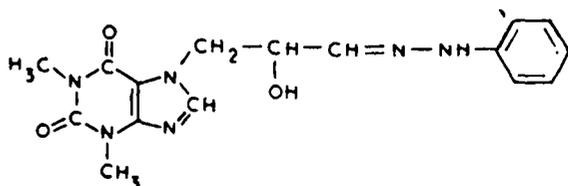
La précipitation de ce dérivé est éventuellement provoquée, en fin de réaction, par neutralisation de l'acidité du mélange réactionnel (addition de bicarbonate de sodium).

- à propos de la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2,phénylhydrazone-1
154

Ce dérivé semble se présenter dans un premier temps sous une forme hydratée, très soluble à froid dans les alcools, même aqueux, et difficilement purifiable. Son point de fusion est alors situé vers 80-90°C. Chauffé à fusion pendant quelques minutes (étuve à 105°C), il se transforme peu à peu en une masse solide, très peu soluble à froid dans les alcools et facilement recristallisable d'un mélange d'eau et d'éthanol. Son analyse élémentaire correspond à la structure proposée ci-dessous.

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 OL-2,PHENYLHYDRAZONE-1

Réactif nucléophile : phénylhydrazine



154

- solide jaune
- P.M. 342,36 pour $C_{16}H_{18}N_6O_3$
- point de fusion:dec. à partir de 180-182°C
- recristallisation : mélange éthanol/eau

Analyse élémentaire

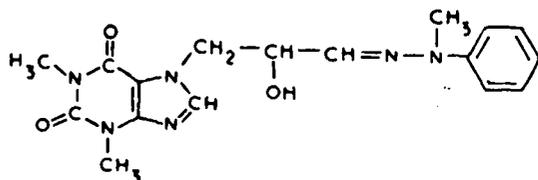
	C	H	N
Calc. %	56,12	5,30	24,54
Tr. %	55,86	5,30	24,38

Spectrographie dans l'infra-rouge

- $\nu(N-H)$ vers 3300 cm^{-1}
- $\nu(O-H)$ vers 3450 cm^{-1}
- $\nu(C=N)$ vers 1600 cm^{-1}

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 OL-2,METHYLPHENYLHYDRAZONE-1

Réactif nucléophile : méthylphénylhydrazine



155

- solide jaunâtre
- P.M. 356,39 pour $C_{17}H_{20}N_6O_3$
- point de fusion : 160-162°C
- recristallisation : mélange eau/éthanol

Analyse élémentaire

	C	H	N	O
Calc. %	57,28	5,65	23,57	13,48
Tr. %	57,27	5,65	23,52	13,69

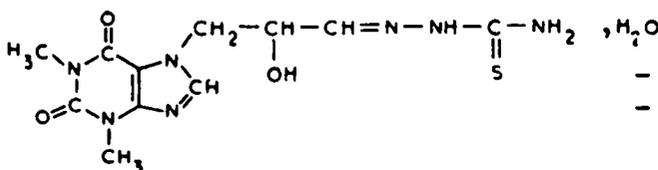
Spectrographie dans l'infra-rouge

$\nu(\text{O-H})$ vers 3420 cm^{-1}

$\nu(\text{C-N})$ caractéristique des méthylphénylhydrazones vers 1120 cm^{-1}

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 OL-2, THIOSEMICARBAZONE-1

Réactif nucléophile : thiosemicarbazide



156

- solide blanc

- P.M. 343,37 pour

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}, \text{H}_2\text{O}$

- point de fusion: dec. à partir de 154°C

- recristallisation: mélange eau/éthanol

Analyse élémentaire

Ce dérivé semble cristalliser avec une molécule d'eau

	C	H	N	O	S
Calc. %	38,47	4,99	28,55	18,64	9,34
Tr. %	37,90	4,98	28,30	18,93	10,04

Spectrographie dans l'infra-rouge

$\nu(\text{O-H de H}_2\text{O})$ vers 3500 cm^{-1}

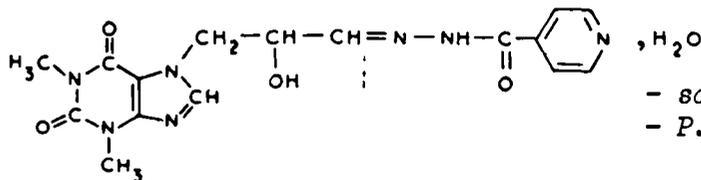
$\nu(\text{O-H de C-OH})$ vers 3400 cm^{-1}

$\nu(\text{N-H})$ entre 3300 et 3200 cm^{-1}

$\nu(\text{C=S})$ vers 1090 cm^{-1}

► THEOPHYLLINE-7:3-PROPANAL-1 OL-2, ISONICOTINYL HYDRAZONE-1

Réactif nucléophile : hydrazide isonicotinique (isoniazide)



157

- solide blanc
- P.M. 389,38 pour $C_{16}H_{17}N_7O_4 \cdot H_2O$
- point de fusion: dec. à partir de 154°C
- recristallisation : eau

Analyse élémentaire :

Ce dérivé semble cristalliser avec une molécule d'eau

	C	H	N	O
Calc. %	49,35	4,92	25,18	20,54
Tr. %	49,60	4,92	25,04	20,08

Spectrographie dans l'infra-rouge

- $\nu(O-H \text{ de } H_2O)$ vers 3520 cm^{-1}
- $\nu(O-H \text{ de } C-OH)$ vers 3420 cm^{-1}
- $\nu(N-H)$ entre 3400 et 3200 cm^{-1}

II

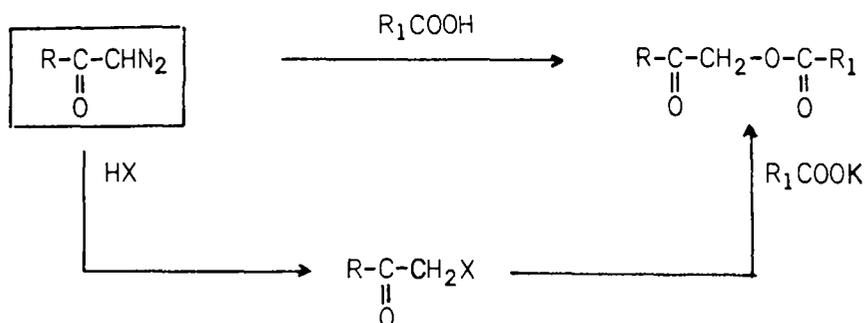
Préparation des esters de cétoles

Hormis les méthodes d'estérification du groupement alcoolique habituellement utilisées -action des acides, des chlorures et des anhydrides d'acide, réaction de transestérification- les moyens d'accès aux esters de cétoles sont finalement peu nombreux.

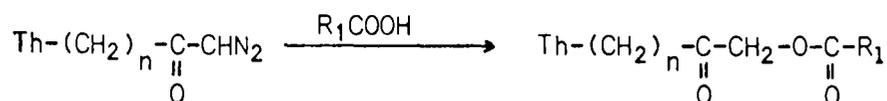
Deux modes de préparation sont cependant d'une mise en oeuvre relativement aisée dans la mesure où les matières premières correspondantes sont disponibles ou facilement accessibles. Il s'agit de :

- l'action des acides organiques sur les diazométhylcétones ;
- l'action des sels de ces mêmes acides sur les cétones α halogénées.

Nous remarquons que, dans l'un et l'autre cas, les matières premières utilisées -il s'agit des diazométhylcétones- sont communes :



Nous décrivons ci-après quelques esters de cétoles que nous avons préparés par réaction entre divers acides carboxyliques et les deux diazométhylcétones de structure théophyllinique 25 et 60.

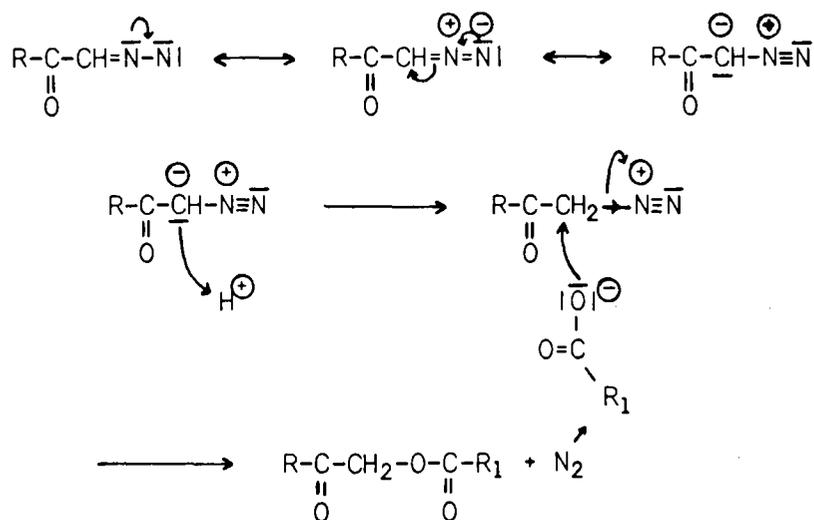


25 (n = 1) et 60 (n = 2)

1. Point de vue théorique

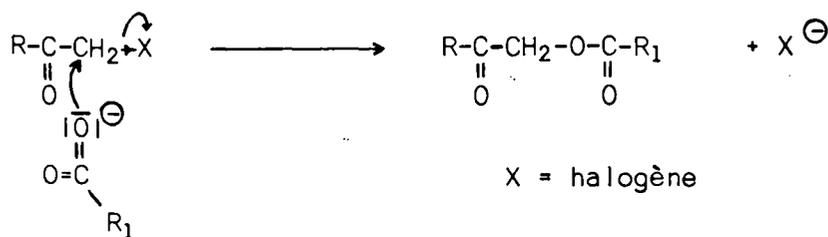
- Réaction entre les acides carboxyliques et les diazométhylcétones

Les acides carboxyliques réagissent sur les diazométhylcétones comme certains hydracides halogénés: addition du proton, puis de l'anion sur le carbone appartenant au groupement diazoté, et départ d'une molécule d'azote. Le mécanisme est le suivant :



- Réaction entre les sels d'acides carboxyliques et les cétones α halogénées.

Il s'agit d'une réaction de substitution :



2. Point de vue expérimental

Les conditions expérimentales appliquées à ces préparations d'esters de cétoles sont les suivantes :

- Réaction entre diazométhylcétones et acides

Deux cas se présentent selon que l'acide choisi est liquide ou solide.

- l'acide est liquide : la réaction peut être faite en présence ou en l'absence de solvant . Dans le premier cas , l'acide est introduit dans une suspension ou une solution chloroformique de la diazométhylcétone concernée . En l'absence de solvant , c'est cette dernière qui est introduite peu à peu dans un excès d'acide pur . Ce mode opératoire est inspiré de celui qui est mentionné dans la littérature ³⁴ à propos de la préparation de l'ester acétique de la théophylline-7:3-propanol-1 one-2. Dans les deux cas, le terme de la réaction est marqué par la cessation de l'effervescence (dégagement d'azote) au sein du milieu réactionnel.

- l'acide est solide : la réaction est faite sans solvant , par fusion du mélange diazométhylcétone/acide . La température du bain-marie bouillant suffit dans la plupart des cas.

- Réaction entre cétones α halogénées et sels d'acides organiques

La cétone α halogénée est chauffée en milieu d'alcool absolu en présence du sel de potassium de l'acide choisi. La cessation de formation d'halogénure de potassium , insoluble dans le milieu réactionnel, marque le terme de la réaction.

Il convient de remarquer, qu'à rendement sensiblement équivalent, correspondent pour les deux procédés que nous venons de décrire sommairement, des temps de réactions très différents, à savoir :

- quelques minutes pour la réaction entre les acides et les diazométhylcétones ;

- quelques heures dans le cas des cétones α halogénées et des sels d'acides organiques, sans compter bien sûr, le temps qu'il faut pour préparer les dérivés halogénés à partir des diazométhylcétones elles-mêmes.

Pour des raisons évidentes , nous avons appliqué de préférence le premier de ces deux procédés.

3. Résultats expérimentaux

Ils concernent la préparation des esters de cétoles 158 à 164, qui correspondent eux-mêmes :

- aux diazométhylcétones 25 et 60 ;

- aux acides formique et acétique (procédé I), chloroacétique et cyanacétique (procédé II).

Ces esters de cétoles ont été obtenus systématiquement avec des rendements de l'ordre de 75 à 80 %.

MODES OPERATOIRES

- Procédé I : cas des acides liquides (158, 159 et 160)

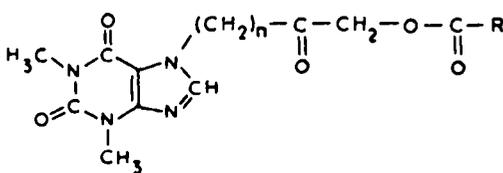
Un mélange constitué de diazométhylcétone (0,001 mole), d'acide carboxylique (0,0015 à 0,0020 mole) et de chloroforme (2 à 3 cm³) est chauffé au bain-marie jusqu'à cessation de l'effervescence puis après évaporation du chloroforme, maintenue à température ambiante pendant environ 1 heure.

L'ester de cétole attendu, précipite soit par refroidissement, soit par addition d'un solvant convenable (éther, alcool léger, eau, etc...).

- Procédé II : cas des acides solides (161, 162, 163 et 164)

Un mélange constitué de diazométhylcétone (0,001 mole) et d'acide carboxylique (0,0015 à 0,0020 mole) est chauffé au bain-marie jusqu'à cessation de l'effervescence, puis maintenu à température ambiante pendant environ 1 heure.

L'ester de cétole attendu est isolé comme précédemment (procédé I).



R=H n=1

158

- solide blanc
- P.M. 280,24 pour C₁₁H₁₂N₄O₅
- point de fusion : 166-168°C.
- recristallisation : éthanol à 95°

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	47,14	4,32	19,99
Tr. %	46,77	4,29	20,03



159

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	48,98	4,80	19,04
Tr. %	48,62	5,01	19,01

- solide blanc
- P.M. 294,27 pour $C_{12}H_{14}N_4O_5$
- point de fusion : 138-140°C
- recristallisation: éthanol absolu, propanol-1



160

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	50,64	5,23	18,17
Tr. %	50,27	5,21	18,09

- solide blanc
- P.M. 308,30 pour $C_{13}H_{16}N_4O_5$
- point de fusion: 120-122°C (dec.)
- recristallisation: éthanol absolu, isopropanol

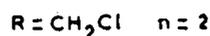


161

Analyse élémentaire

	C	H	N	Cl
Calc. %	43,85	3,99	17,04	10,78
Tr. %	43,88	4,13	17,36	10,60

- solide blanc
- P.M. 328,71 pour $C_{12}H_{13}N_4O_5Cl$
- point de fusion : 156-158°C
- recristallisation: isopropanol

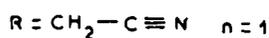


162

Analyse élémentaire

	C	H	N	Cl
Calc. %	45,55	4,41	16,34	10,34
Tr. %	45,54	4,41	16,60	10,15

- solide blanc
- P.M. 342,74 pour $C_{13}H_{15}N_4O_5Cl$
- point de fusion : 136-138°C
- recristallisation: isopropanol

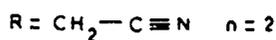


163

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	48,90	4,10	21,93
Tr. %	48,21	4,14	21,74

- solide brun clair
- P.M. 319,28 pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_5$
- point de fusion : 188-190°C
- recristallisation : méthanol, éthanol absolu, isopropanol



164

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	50,45	4,54	21,01
Tr. %	50,34	4,55	20,91

- solide blanc
- P.M. 333,31 pour $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_5$
- point de fusion : 146-148°C
- recristallisation : éthanol absolu, isopropanol

Spectrographie dans l'infra-rouge - Composés 158 à 164

Par rapport au spectre des diazométhylcétones 25 et 60

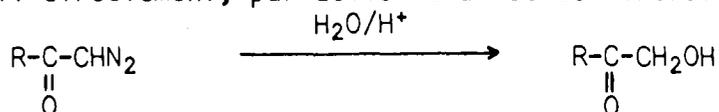
- disparition de la bande $\nu(\text{N}_2)$ vers 2150 cm^{-1}
- $\nu(\text{C}=\text{O}$ ester) : 1 bande, parfois dédoublée entre 1760 et 1740 cm^{-1}
- $\nu(\text{C} \equiv \text{N})$ vers 2300 cm^{-1} , peu intense pour 163 et 164
- $\nu(\text{C}-\text{H})$: 2 bandes vers 3100 et 2900 cm^{-1} . La bande à 2900 cm^{-1} est généralement plus intense que la bande à 3100 cm^{-1} . Cette intensité est inversée par rapport à l'intensité des $\nu(\text{C}-\text{H})$ des diazométhylcétones.

III

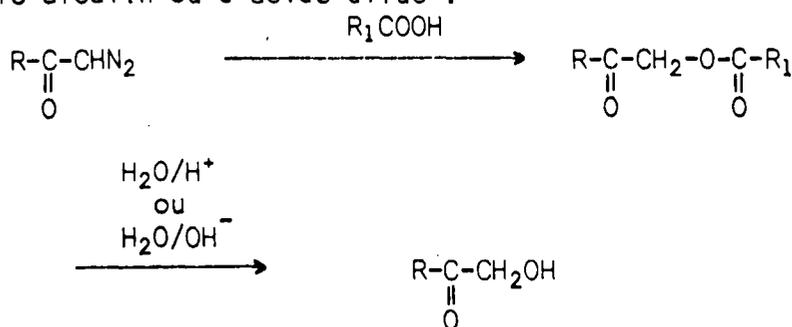
Préparation des α cétoles

Les méthodes de préparation des α cétoles prévoient l'utilisation des α diazométhylcétones, qui sont susceptibles en effet, d'être transformées en ces composés hydroxylés,

- soit directement, par action d'un acide minéral dilué :



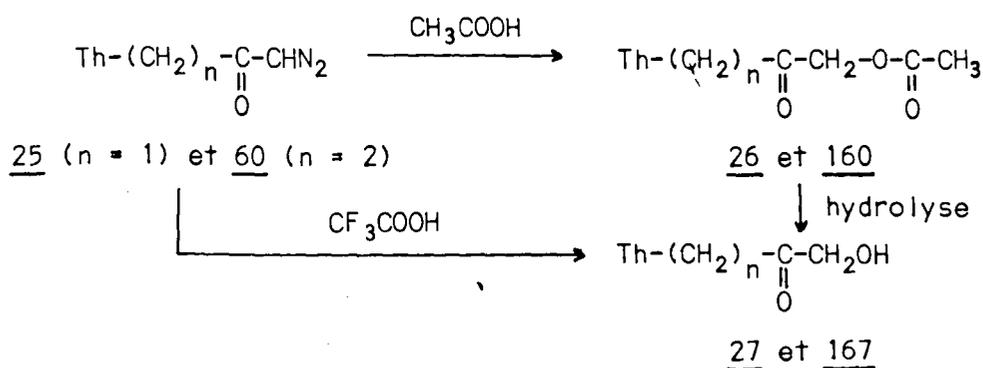
- soit indirectement, par l'intermédiaire de leurs esters de cétoles. Ces derniers, qui sont préparés, comme nous venons de le préciser dans le chapitre précédent, par réaction entre diazométhylcétones et acides carboxyliques, peuvent être transformés en α cétoles par hydrolyse en milieu de carbonate alcalin ou d'acide dilué :



Nous rendons compte, ci-après, de l'expérimentation d'un procédé qui résulte, en réalité, d'une simplification que nous avons apportée, tout à fait fortuitement, aux deux procédés cités ci-dessus.

Au cours de nos essais de préparation des esters trifluoroacétiques des cétoles de structure théophyllinique, nous avons remarqué, en ef-

fet, que les produits résultant de la réaction entre l'acide trifluoroacétique et les deux diazométhylcétone concernées, ne possédaient pas la structure des esters attendus, mais celle des α cétols 27 et 167 correspondants, cétols qui avaient déjà été préparés par hydrolyse en milieu d'acide dilué, des théophylline-7:3-propanol-1 one-2, acétate 26 et théophylline-7:4-butanol-1 one-2, acétate 160.



Ces résultats, caractérisés par :

- la rapidité avec laquelle nous avons transformé ces diazométhylcétone en cétols,
- le degré de pureté de ces derniers,

avaient attiré notre attention.

De ce point de vue, en effet, ils nous paraissaient particulièrement intéressants et pas du tout comparables aux résultats auxquels nous étions accoutumé, lorsque nous appliquons les procédés plus classiques.

Nous avons alors envisagé d'étudier plus avant cette réaction, dans le but notamment de déterminer si le phénomène observé :

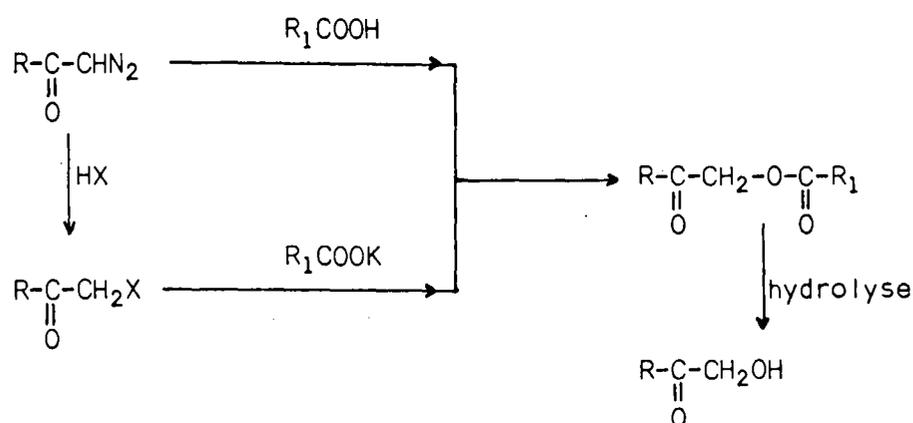
- était strictement lié à la nature théophyllinique des composés étudiés et donc, purement occasionnel, ou s'il dépendait, au contraire,
- de la nature de l'acide utilisé, auquel cas il serait peut-être généralisable à la préparation de n'importe quel α cétol.

L'étude très sommaire et essentiellement qualitative que nous proposons ci-dessous, semble vérifier, en première approximation, l'exactitude de notre seconde hypothèse. Nous avons fait précéder cette étude d'un rappel succinct concernant les deux procédés plus classiques préalablement cités.

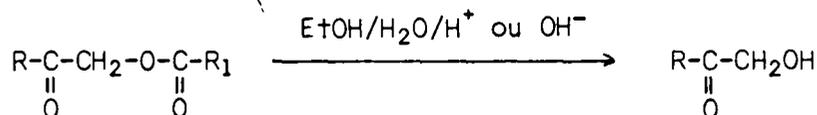
1. Préparation des α cétoles par hydrolyse de leurs esters

A) Point de vue théorique

Parmi les procédés les plus classiques de préparation des α cétoles, la réaction d'hydrolyse de leurs esters semble être l'un des plus accessibles. Par conséquent, les deux modes de formation des esters de cétole que nous évoquions dans le chapitre précédent, peuvent aussi être considérés comme des moyens d'accès aux dérivés cétoles.

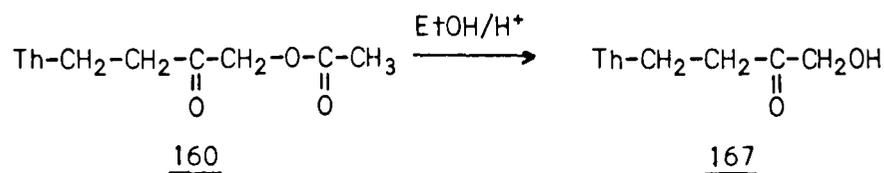


Les esters de cétoles sont généralement hydrolysés par ébullition, en milieu alcoolique ou hydro-alcoolique, en présence d'un acide minéral³⁴ ou d'un carbonate alcalin⁷³.



B) Point de vue expérimental

Nous avons précisé dans le chapitre précédent que seuls les esters des cétoles de structure théophyllinique avaient été préparés. Comme la préparation de la théophylline-7:3-propanol-1 one-2 27 par hydrolyse acide de son ester acétique était connue, le seul α cétole que nous ayons isolé par cette méthode est la théophylline-7:4-butanol-1 one-2 167 :

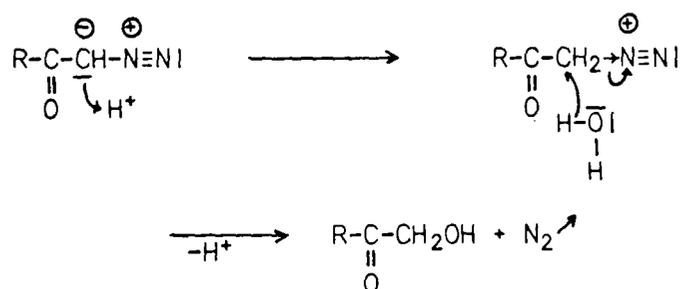


Quelques essais de préparation des α cétoles 27 et 167 par hydrolyse alcaline de leur ester acétique ⁷³ -action du carbonate de sodium en milieu hydro-éthanolique- ont été faits. Ils n'ont pas abouti. La raison en est vraisemblablement la relative fragilité, maintes fois observée, de ces composés lorsqu'ils sont chauffés en présence d'un alcali.

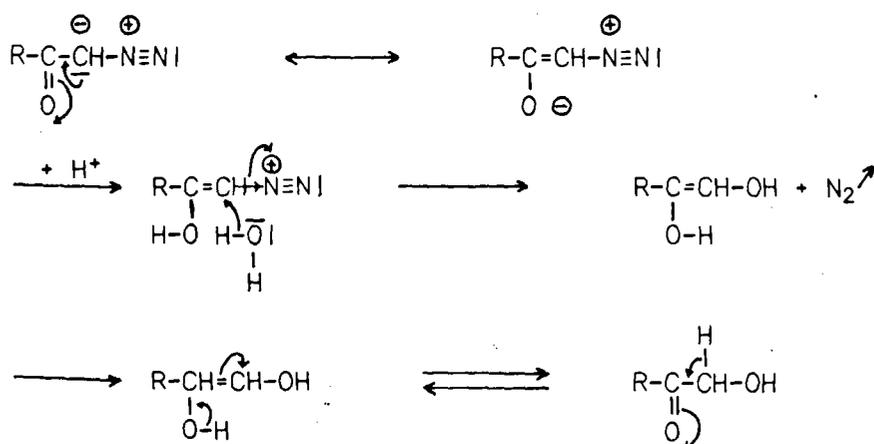
2. Préparation des α cétoles par hydrolyse des diazométhylcétones

A) Point de vue théorique

La préparation des α hydroxycétones, en une seule étape, par réaction entre les acides minéraux, en solution aqueuse diluée, et les diazométhylcétones, est mentionnée dans la littérature (O/6 -10.4- p. 669, O/8 -11- p. 110). Le mécanisme suivant est généralement admis :



Cette réaction peut évoluer avec formation d'un ène diol, qui resterait en équilibre avec la cétone α hydroxylée correspondante :



B) Point de vue expérimental

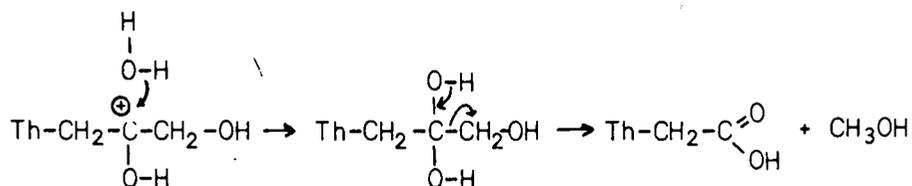
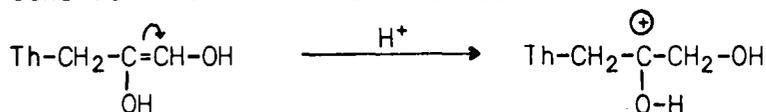
Nous nous sommes limité, au cours de ce travail, aux essais d'hydrolyse en milieu aqueux ou hydro-alcoolique, des deux diazométhylcétones de structure théophyllinique. Ils n'ont pas abouti. Nous avons observé que :

- les acides halogénés (HBr et HCl) utilisés en solution aqueuse, se fixaient systématiquement sur les diazométhylcétones avec formation de cétones α halogénées, composés très stables dans les milieux concernés.

- l'acide sulfurique provoquait parfois la dégradation du substrat. Il nous est arrivé par exemple de constater dans ces conditions, la transformation de la théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2 25 en acide théophylline acétique 23. Cette réaction peut s'expliquer si nous admettons la présence, en solution, de l'ène diol que nous avons mentionné ci-dessus, et sa possible dégradation en milieu d'acide fort dilué :



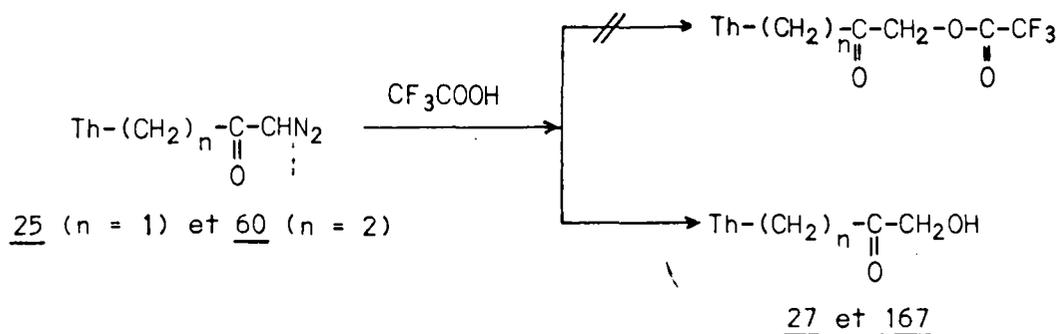
L'addition d'une molécule d'eau sur la double liaison se ferait dans le sens de la formation de l'acide :



3. Préparation des alcools α cétoniques par réaction de l'acide trifluoroacétique sur les diazométhylcétones

Aux esters de cétole dont il a été question dans le chapitre précédent, nous pensions pouvoir ajouter ceux de l'acide trifluoroacétique qu'il nous paraissait logique de préparer suivant les conditions expérimentales auxquelles nous étions alors accoutumés.

En réalité, la réaction entre cet acide et les diazométhylcétones de structure théophyllinique, nous a conduit systématiquement, non pas aux esters attendus, mais directement aux α hydroxycétones elles-mêmes.



Il suffisait pour cela d'appliquer strictement l'un ou l'autre des modes opératoires habituels à savoir par exemple : introduction de l'acide dans une suspension chloroformique des diazométhylcétone puis, après cessation de l'effervescence et élimination du solvant et de l'excès d'acide, évaporation sous pression réduite, de la solution alcoolique du résidu huileux formé.

Ce résultat, s'il nous privait des esters trifluoroacétiques attendus, n'était cependant pas dénué d'intérêt. En effet :

. Nous n'étions pas parvenu à préparer ces deux α hydroxycétone par hydrolyse acide directe des diazométhylcétone concernées ;

. Nous ne pouvions en fait les obtenir qu'après un délai de quelques heures, temps nécessaire pour la mise en oeuvre du procédé classique :
diazométhylcétone \rightarrow ester de cétol \rightarrow cétol

. Nous venions par contre de les préparer en quelques minutes ;

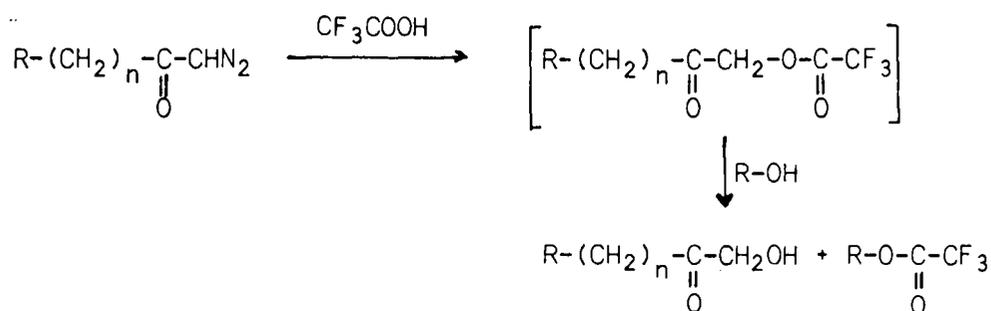
. Nous les avons obtenus sous une forme extrêmement pure à cause notamment, de :

- l'absence dans le milieu réactionnel de sels minéraux, d'eau et de solvant lourd
- l'élimination facile des produits de réaction tels que l'acide trifluoroacétique et ses esters d'alcools légers, composés particulièrement volatils.

En fonction de ces observations, il nous a paru opportun d'essayer d'appliquer cette réaction à la préparation des α cétols appartenant aux autres séries hétérocycliques étudiées.

A). Point de vue théorique

Nous pensons que la formation des α cétols, dans les conditions que nous venons de préciser, pourrait résulter d'une réaction d'alcoololyse des esters trifluoroacétiques de cétols, composés vraisemblablement très instables :



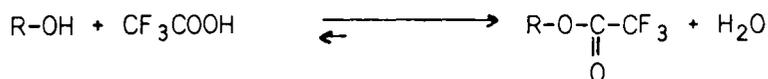
Nous allons tenter de justifier notre point de vue par les remarques suivantes, qui se rapportent à :

- La formation des esters trifluoroacétiques de cétoles

Certains des esters trifluoroacétiques concernés ont pu être caractérisés par spectrographie dans l'infra-rouge, voire même isolés. Ils sont cependant toujours plus ou moins hygroscopiques et leur instabilité semble ne faire aucun doute. Les déterminations quantitatives correspondantes n'ont abouti qu'exceptionnellement.

- La réaction d'estérification de l'acide trifluoroacétique

Lorsque des quantités stoechiométriques d'un alcool léger quelconque et d'acide trifluoroacétique sont mélangées, les caractères physiques les plus remarquables de ce dernier -odeur piquante et désagréable, vapeurs irritantes nettement visibles- disparaissent instantanément tandis que se manifeste tout aussi rapidement une odeur plus agréable d'ester. Nous en concluons que la vitesse de la réaction d'estérification de cet acide, par un alcool, réaction auto-catalysée, est extrêmement rapide et que l'équilibre correspondant ne doit être que très faiblement déplacé dans le sens de la réaction inverse :



- La réaction de dégradation de l'ester trifluoroacétique de cétole

Les traces d'acide trifluoroacétique qui n'auraient pas été éliminées du milieu réactionnel par évaporation, en même temps que le solvant, sont donc de ce fait très certainement transformées en ester, lorsque nous y ajoutons l'alcool léger choisi. Par conséquent, doivent se trouver dans le mélange : esters trifluoroacétiques du cétole et de l'alcool ajouté, alcool, eau, sous forme de traces - eau provenant d'une part de la réaction d'estérification de l'excès d'acide trifluoroacétique et, d'autre part, des alcools, dans la mesure où ils ne sont pas tout à fait

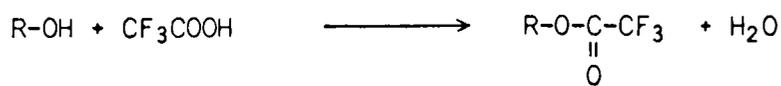
absolus-. Quelles sont alors les diverses possibilités de réaction ?

- Réaction d'hydrolyse

Nous pouvons envisager que l'eau présente dans le mélange soit l'unique facteur de la dégradation de l'ester de céto.



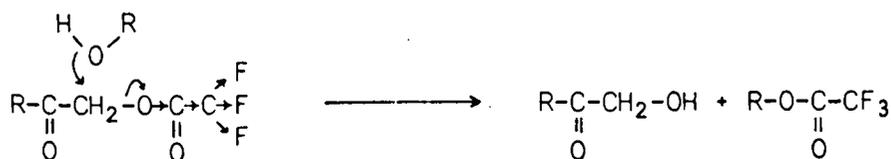
L'acide libéré serait, à son tour, estérifié par l'alcool présent dans le milieu avec, de nouveau, formation d'eau :



Cette eau réagirait comme précédemment sur l'ester de céto et ainsi de suite.

- Réaction d'alcoolyse

En raison de la très grande affinité de l'acide trifluoroacétique pour les alcools légers, il convient d'envisager également la possible dégradation de l'ester trifluoroacétique de céto par une réaction d'alcoolyse. Le mécanisme de cette "transestérification" pourrait être le suivant, en tenant compte comme précédemment, du très important effet (-I) du groupement trifluorométhylé :



Nous pensons, en réalité, que l'eau initialement présente dans le milieu, doit s'y trouver en trop petite quantité par rapport à l'alcool qui s'y trouve également, pour pouvoir être d'une quelconque efficacité. De ce fait, il semble probable que cette réaction d'alcoololyse prenne le pas sur la réaction d'hydrolyse que nous évoquons ci-dessus.

B) Point de vue expérimental

Cette expérimentation nous a conduit à l'isolement d'un certain nombre d'alcools α cétoniques. Deux d'entre eux appartiennent à la série benzénique; les autres, à la plupart des ensembles hétérocycliques auxquels nous sommes accoutumé.

En fonction des résultats expérimentaux que nous avons obtenus, nous sommes en mesure de confirmer les observations qui avaient été faites à l'occasion de la préparation des dérivés de structure théophyllinique et en particulier à propos :

- de l'instabilité des esters trifluoroacétiques : deux esters seulement ont pu faire l'objet de déterminations quantitatives. Les autres n'ont pas été purifiés. Ils ont cependant pu être caractérisés par spectrographie dans l'infra-rouge ;

- des conditions expérimentales : nous avons évalué le temps moyen nécessaire pour transformer les diazométhylcétones en α cétoles à environ 15 minutes. Il faut par contre 4 à 5 heures pour isoler et hydrolyser les esters acétiques correspondants ;

- de la qualité des produits isolés : ces derniers, qui précipitent généralement dans le milieu réactionnel, soit pendant la dégradation de l'ester, soit après refroidissement, sont toujours très purs. Ils sont en tous les cas, exempts de sels minéraux.

Remarques.-

Les cétoles de structure benzénique que nous avons isolés correspondent aux acides para-nitrobenzoïque et téréphtalique. Notons que ce choix n'avait rien de concerté. Nous désirions savoir en fait s'il était possible d'appliquer le procédé concerné à la préparation de cétoles de structure non hétérocyclique. La nature des acides importait donc peu. En réalité, nous avons utilisé les acides cités ci-dessus, essentiellement parce que nous disposions au laboratoire de leur chlorure d'acide. De plus, ces derniers sont solides, ce qui devait nous conduire à des diazométhylcétones également solides et, par conséquent, plus faciles à purifier et à manipuler.

Conclusion.-

En conclusion des remarques et des suggestions que nous avons

faites à propos de cette réaction et de son mécanisme, nous pensons qu'il serait intéressant de poursuivre cette étude à peine amorcée. Nous nous proposons notamment de préciser expérimentalement la nature -hydrolyse ou alcoololyse?-, de la réaction de dégradation de ces esters trifluoroacétiques. Une étude cinétique du phénomène observé pourrait, vraisemblablement, nous éclairer à ce sujet.

C) Résultats expérimentaux

Ils concernent la préparation des α cétoles 27, 167 à 170 (résultats quantitatifs) et 171 à 174 (résultats qualitatifs).

Tous les α cétoles ont été obtenus, avec des rendements compris entre 75 et 80 %, par action de l'acide trifluoroacétique sur les diazométhylcétones correspondantes. Les cétoles de structure théophyllinique 27 et 167 ont également été préparés par hydrolyse en milieu d'acide dilué des esters acétiques 26 et 160 respectivement. Le cétole 27 et son ester 26 étaient déjà décrits³⁴.

Les résultats concernant les esters trifluoroacétiques sont, sauf exceptions (165 et 166) des résultats qualitatifs (spectrographie dans l'infra-rouge).

MODES OPERATOIRES

- Procédé I : réaction entre l'acide trifluoroacétique et les diazométhylcétones.

0,0015 mole d'acide trifluoroacétique (environ 1 cm³) est ajoutée goutte à goutte à la diazométhylcétole (0,001 mole) en suspension dans un peu de chloroforme (2 à 3 cm³). Le mélange est maintenu à température ambiante jusqu'à cessation de l'effervescence (5 à 10 minutes) puis chauffé très légèrement pendant 2 à 3 minutes. Le chloroforme est alors éliminé par évaporation. Le résidu est redissous dans 2 cm³ de chloroforme, qui est également éliminé par évaporation. Cette dernière opération est répétée 2 ou 3 fois. L'ester trifluoroacétique du cétole peut alors être caractérisé, voire même isolé.

10 cm³ d'alcool absolu (éthanol, isopropanol) sont ajoutés au résidu laissé par l'évaporation du chloroforme. Le mélange est chauffé à reflux pendant un temps variant de 4, 5 à 15 minutes environ. Le cétole précipite soit au cours du chauffage, soit par refroidissement. Les rendements sont de l'ordre de 78 à 84 %.

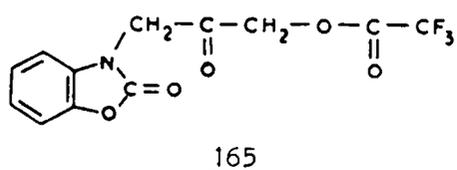
• Procédé II : hydrolyse des esters acétiques de cétoles

Un mélange constitué par 0,01 mole de l'ester acétique de cétole, 50 cm³ d'éthanol absolu et 0,5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré est chauffé à reflux pendant 4 heures.

Le résidu huileux laissé par l'évaporation du solvant est redissous dans quelques centimètres cubes d'éthanol absolu. Le cétole attendu précipite peu à peu dans le milieu. Rendement : 52 à 56 %.

• ESTERS TRIFLUOROACÉTIQUES : Résultats quantitatifs

► BENZOAZOLINONE-3:3-PROPANOL-1 ONE-2, TRIFLUOROACÉTATE-1

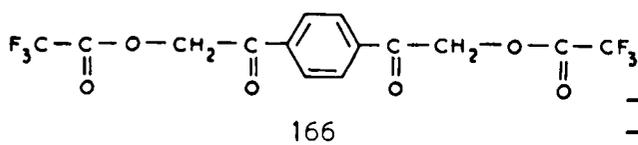


- solide blanc
- P.M. 303,20 pour C₁₂H₈NO₅F₃
- point de fusion: dec. vers 125-130°C

Analyse élémentaire (sur produit brut)

	C	H	N
Calc. %	47,53	2,66	4,62
Tr. %	47,82	2,93	4,72

► BIS (CETO-1 HYDROXY-2 ETHYL)-1,4 BENZENE, DITRIFLUOROACÉTATE



- solide blanc
- P.M. 386,21 pour C₁₄H₈O₆F₆
- point de fusion: dec. vers 180°C

Analyse élémentaire (sur produit brut)

	C	H
Calc. %	43,54	2,09
Tr. %	43,08	2,25

Spectrographie dans l'infra-rouge - Composés 165 et 166

Par rapport au spectre des diazométhylcétones correspondantes :

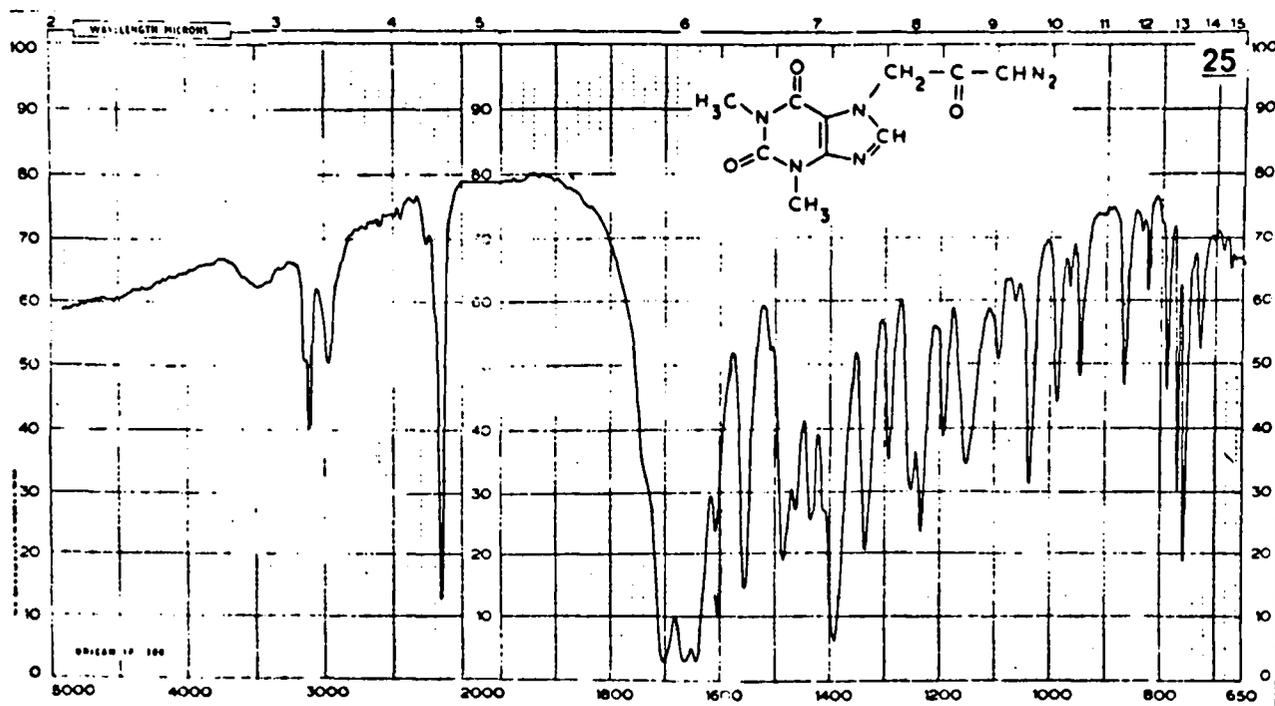
- disparition de $\nu(N_2)$ entre 2200 et 2100 cm⁻¹
- apparition de $\nu(C=O \text{ ester})$ vers 1795 cm⁻¹ pour 165 et 1780 cm⁻¹ pour 166

● ESTERS TRIFLUOROACÉTIQUES : résultats qualitatifs

Spectrographie dans l'infrarouge

- THEOPHYLLINE-7:3-PROPANOL-1 ONE-2, TRIFLUOROACÉTATE-1
spectres 3.3.1. (diazométhylcétone 25) et 3.3.2. (ester 181)

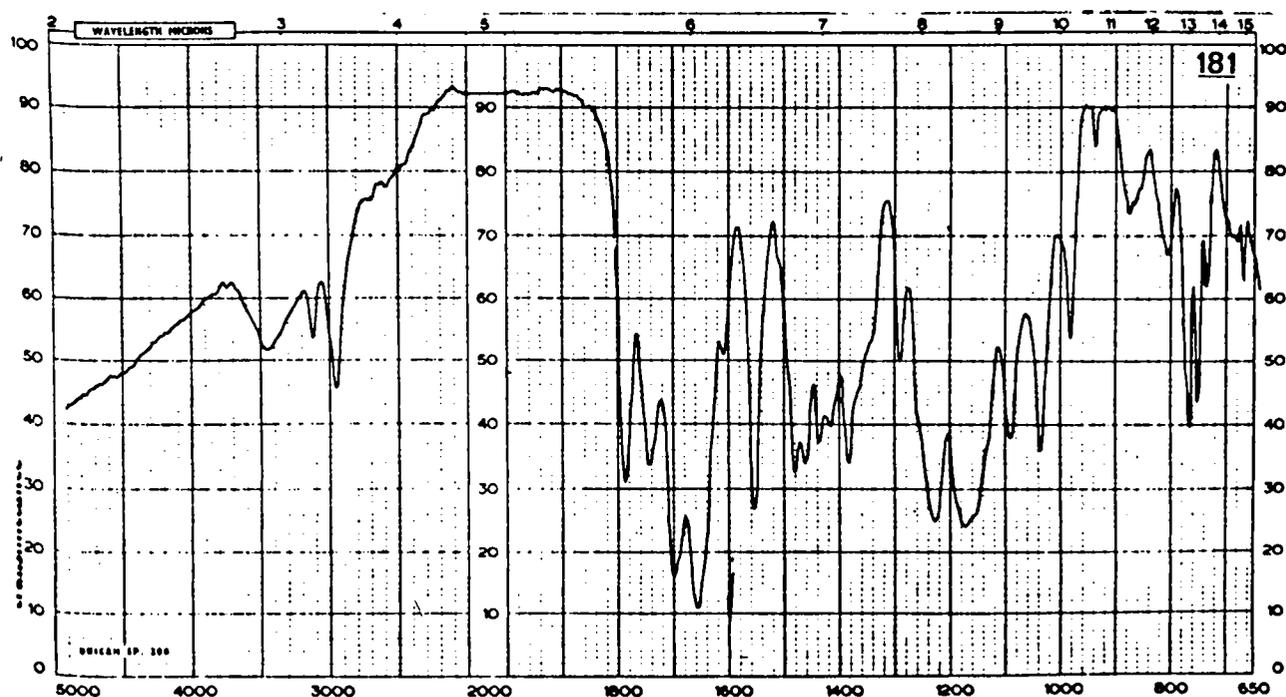
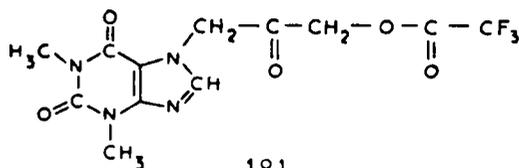
- Spectre de la diazométhylcétone 25



Spectre 3.3.1.

- $\nu(N_2)$ vers 2150 cm^{-1}
- $\nu(C-H)$ vers 3100 et 2900 cm^{-1}

- Spectre de l'ester trifluoroacétique 181

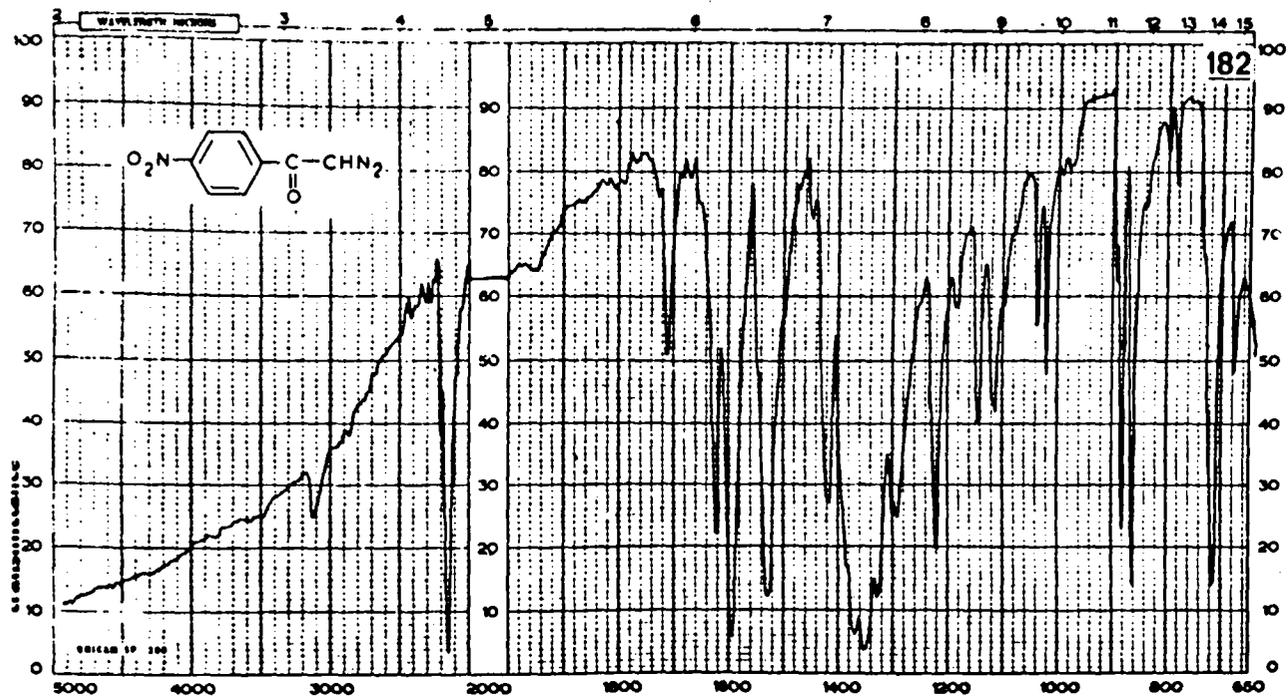


Spectre 3.3.2.

- Disparition de $\nu_{(N_2)}$ vers 2150 cm^{-1}
- $\nu(\text{C=O ester})$ vers 1790 cm^{-1}
- $\nu(\text{C-H})$: 2 bandes vers 3100 et 2900 cm^{-1} (intensité inversée par rapport à celle des bandes correspondantes du spectre de la diazo-méthylcétone)
- $\nu(\text{O-H})$ faible vers 3450 cm^{-1} due à des traces d' α cétoI (impuretés) dans l'ester étudié.

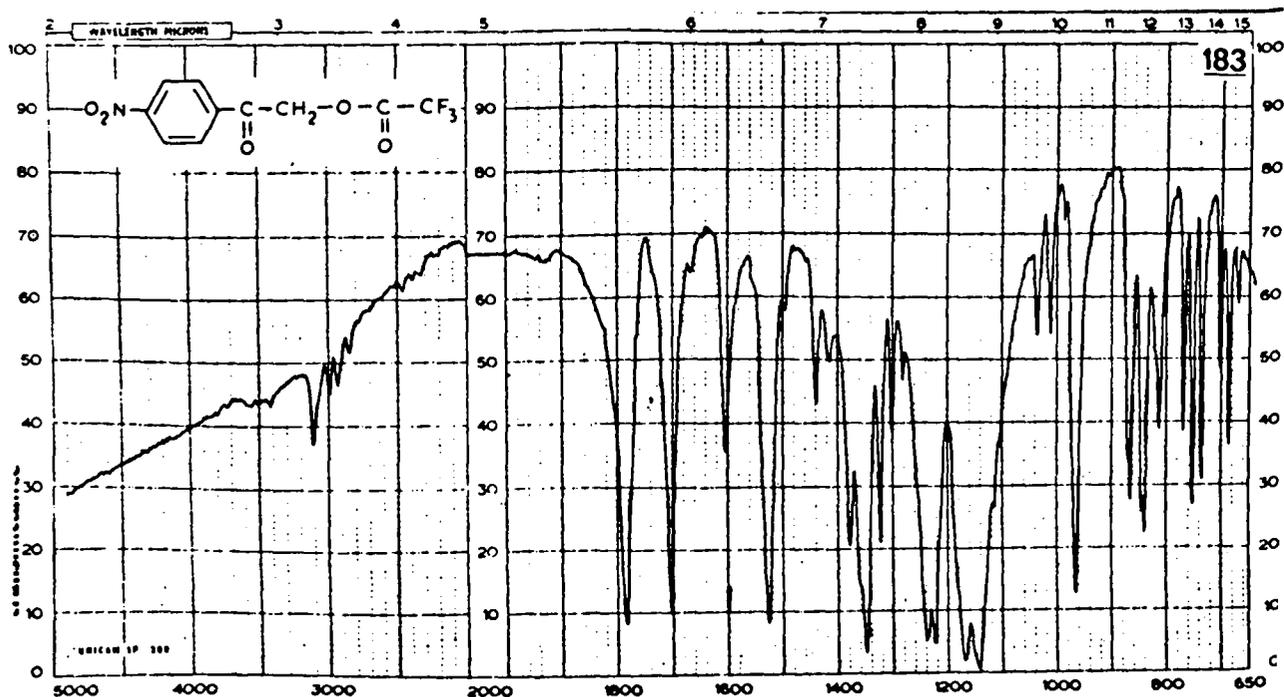
► NITRO-4 (CETO-1 HYDROXY-2 ETHYL)-1 BENZENE, TRIFLUOROACETATE
spectres 3.3.3. (diazométhylcétone 182) et 3.3.4. (ester 183)

- Spectre de la diazométhylcétone 182



$\nu(N_2)$ vers 2150 cm^{-1}

- Spectre de l'ester trifluoroacétique 183

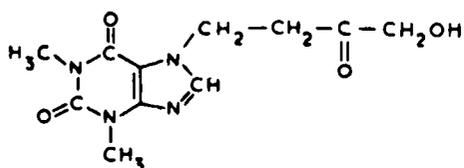


Spectres 3.3.3. et 3.3.4.

● α CETOLS : résultats expérimentaux quantitatifs

► THEOPHYLLINE-7:4-BUTANOL-1 ONE-2

Procédé I et II



167

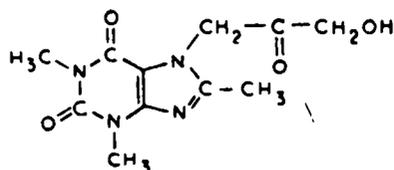
- solide brun clair
- P.M. 266,26 pour $C_{11}H_{14}N_4O_4$
- point de fusion: dec. à partir de 158-160°C
- recristallisation : éthanol à 95°

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	49,61	5,30	21,04
Tr. %	49,20	5,10	21,05

► METHYL-8 THEOPHYLLINE-7:3-PROPANOL-1 ONE-2

Procédé I



168

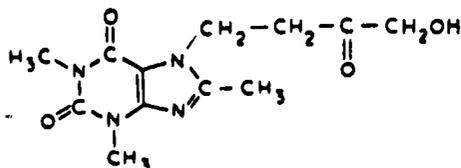
- solide blanc
- P.M. 266,26 pour $C_{11}H_{14}N_4O_4$
- point de fusion : 200-202°C
- recristallisation :
éthanol, propanol

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	49,61	5,30	21,04
Tr. %	49,61	5,37	20,95

► METHYL-8 THEOPHYLLINE-7:4-BUTANOL-1 ONE-2

Procédé I



169

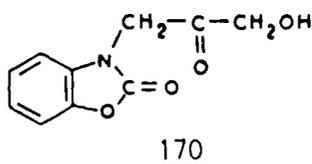
- solide blanc
- P.M. 280,29 pour $C_{12}H_{16}N_4O_4$
- point de fusion: 186-188°C
- recristallisation : éthanol à 95°

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	51,41	5,75	19,98
Tr. %	51,32	5,74	19,81

- BENZOXAZOLINONE-3:3-PROPANOL-1 ONE-2

Procédé I



- solide blanc
- P.M. 207,19 pour $C_{10}H_9NO_4$
- point de fusion : 130-132°C
- recristallisation :
éthanol, isopropanol

Analyse élémentaire

	C	H	N	O
Calc. %	57,97	4,38	6,76	30,89
Tr. %	58,12	4,40	6,82	30,72

Spectrographie dans l'infra-rouge - Composés 167 à 170

Par rapport au spectre des diazométhylcétone correspondantes :

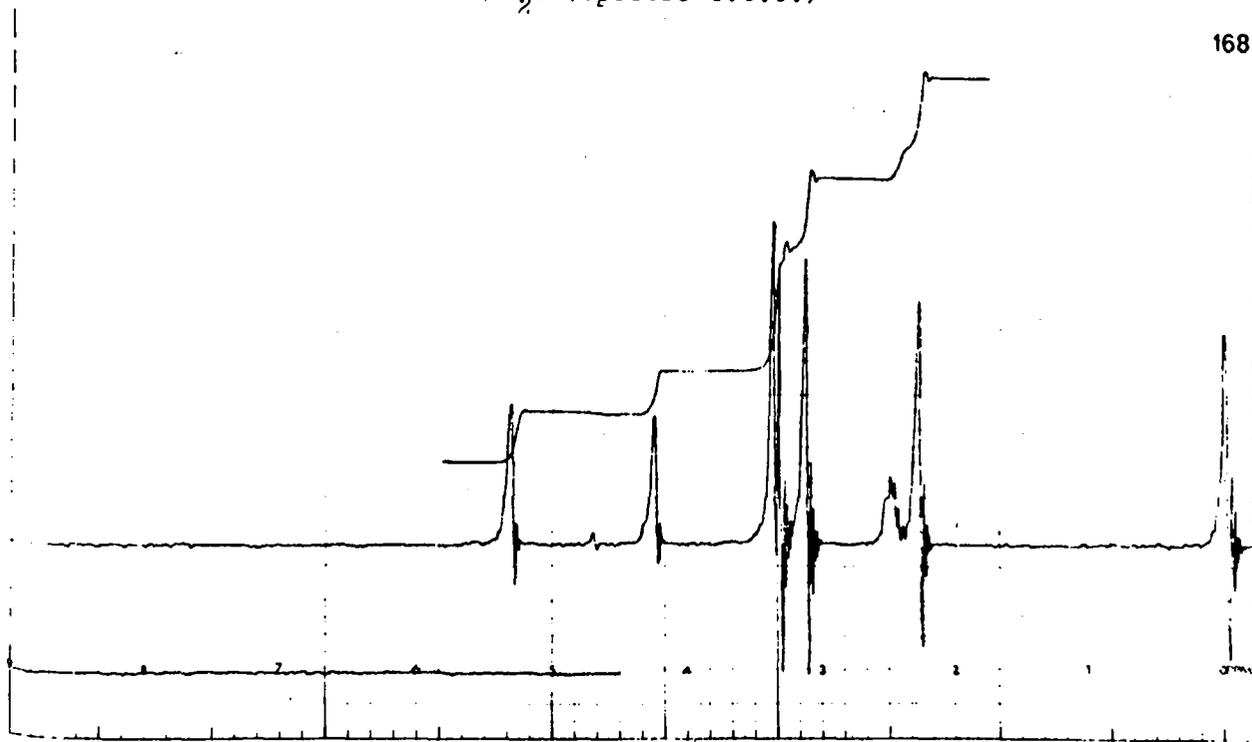
- disparition de $\nu(N_2)$ vers 2150 cm^{-1}
- apparition de $\nu(O-H)$ de $C-OH$ entre 3500 et 3400 cm^{-1}
- disparition $\nu(C=O)$ de $-CO-CHN_2$ entre 1640 et 1600 cm^{-1} (très net pour 169 et 170, moins net pour 167 et 168).

Spectrographie de résonance magnétique nucléaire - Composé 168

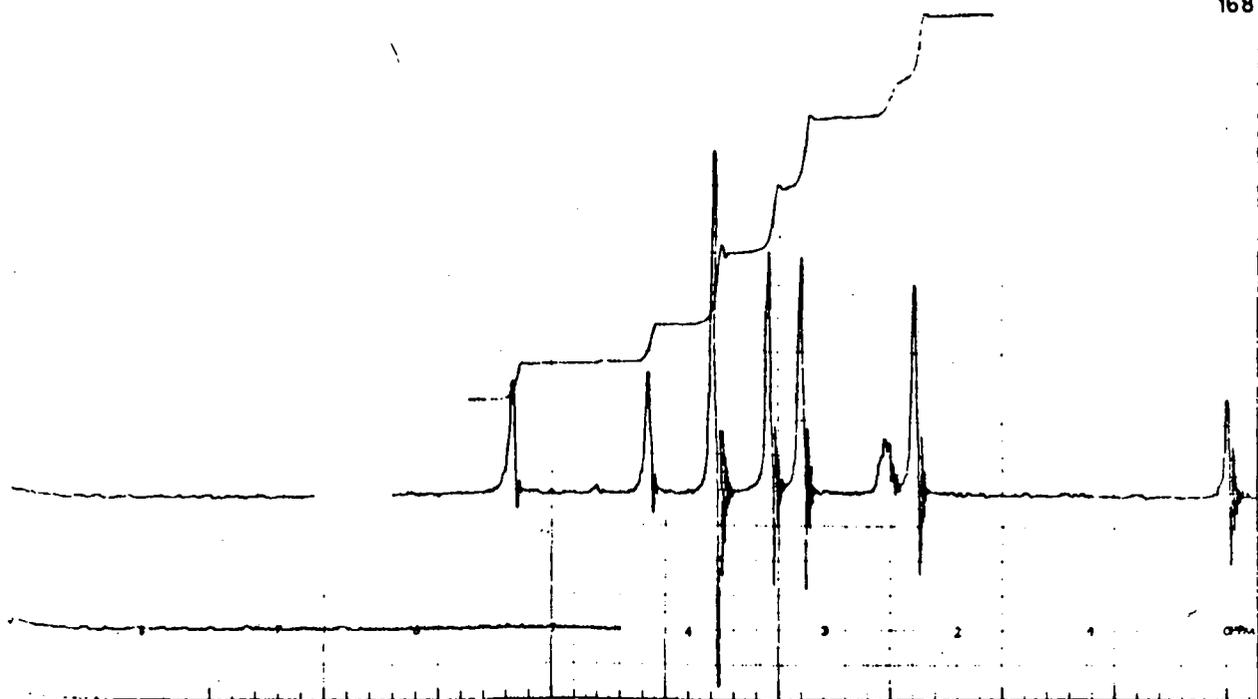
Solvant : D.M.S.O. deut. (spectre 3.3.5.),

D.M.S.O. deut./D₂O (spectre 3.3.6.)

168



168



Spectres 3.3.5. et 3.3.6.

168

Solvant^l : D.M.S.O. deutérié

Groupements fonctionnels	δ (ppm)	
	D.M.S.O. deut.	D.M.S.O. deut./D ₂ O
N-CH ₃ (1)	3,15 (s)	3,17 (s)
N-CH ₃ (3)	3,39 (s)	3,41 (s)
C-CH ₃ (8)	2,31 (s)	2,33 (s)
CH ₂ (a)	5,32 (s)	5,29 (s)
CH ₂ (b)	4,26 (s)	4,31 (s)
OH (c)	non repéré: vraisemblablement dans la région 3,3-3,4	
H ₂ O	3,35 (s)	3,82 (s)
D.M.S.O.	2,50 (ma)	2,50 (ma)

(s) = singulet (ma) = massif

● α CETOLS : résultats expérimentaux qualitatifs (Procédé I)

Caractérisation par spectrographie dans l'infra-rouge: étude comparée du spectre des α cétoles 171 à 174 et de leur diazométhylcétone (voir spectres 3.3.7. à 3.3.13. ci-après).

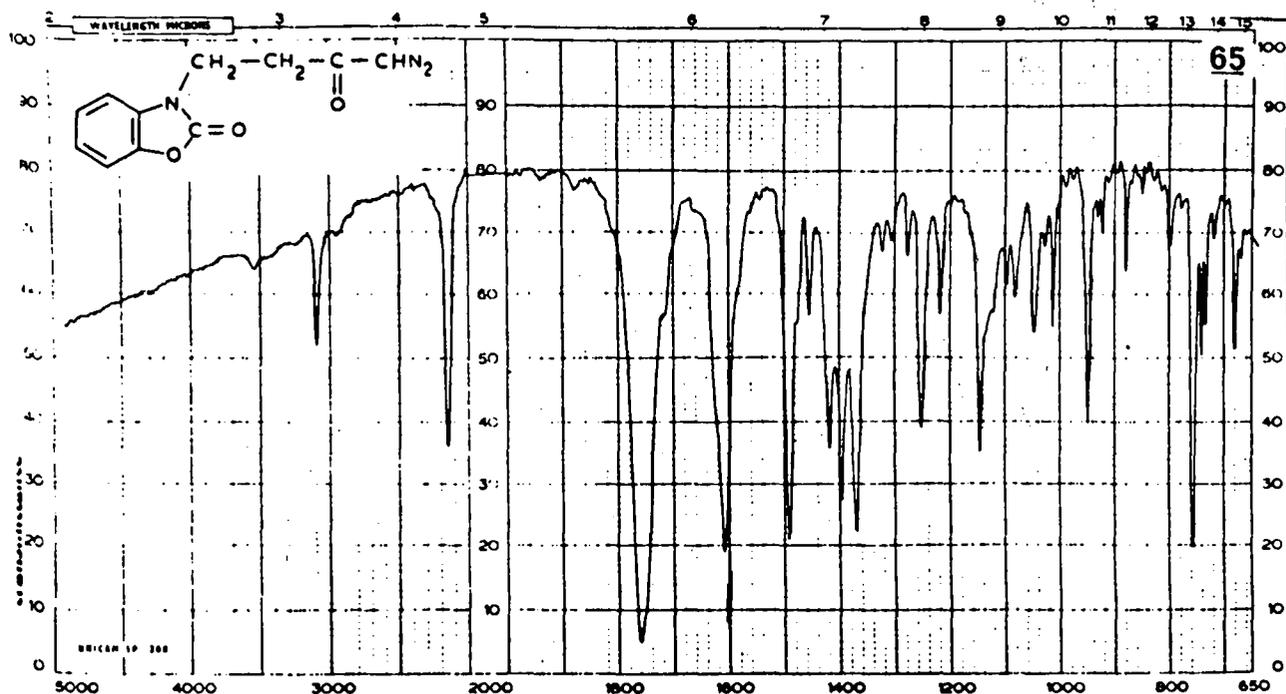
- disparition de ν(N₂) entre 2150 et 2100 cm⁻¹
- disparition de ν(C=O de -COCHN₂) vers 1610 cm⁻¹ (très net pour chacun des 4 composés)
- apparition de ν(O-H de C-OH) vers 3400 cm⁻¹

► BENZOXAZOLINONE-3:4-BUTANOL-1 ONE-2

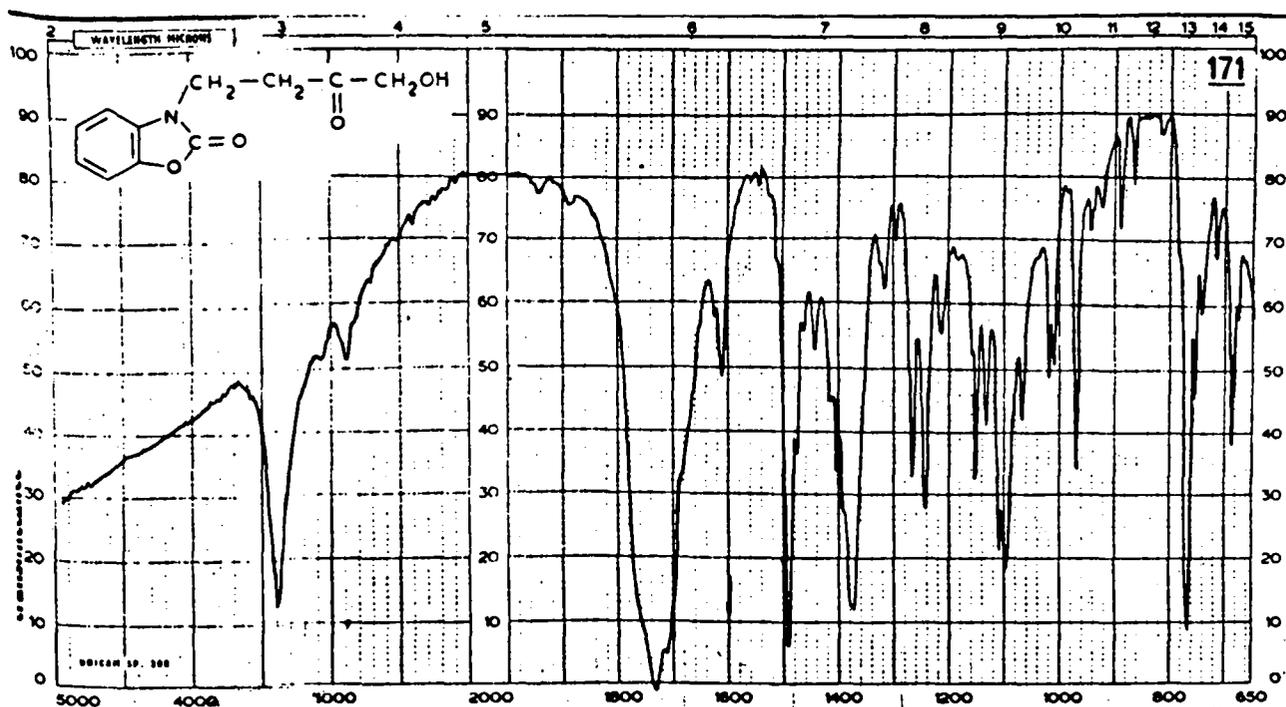
- solide blanc
- point de fusion : dec. à partir de 64-68°C

Spectres dans l'infra-rouge

- Diazométhylcétone 65



- α cétol 171

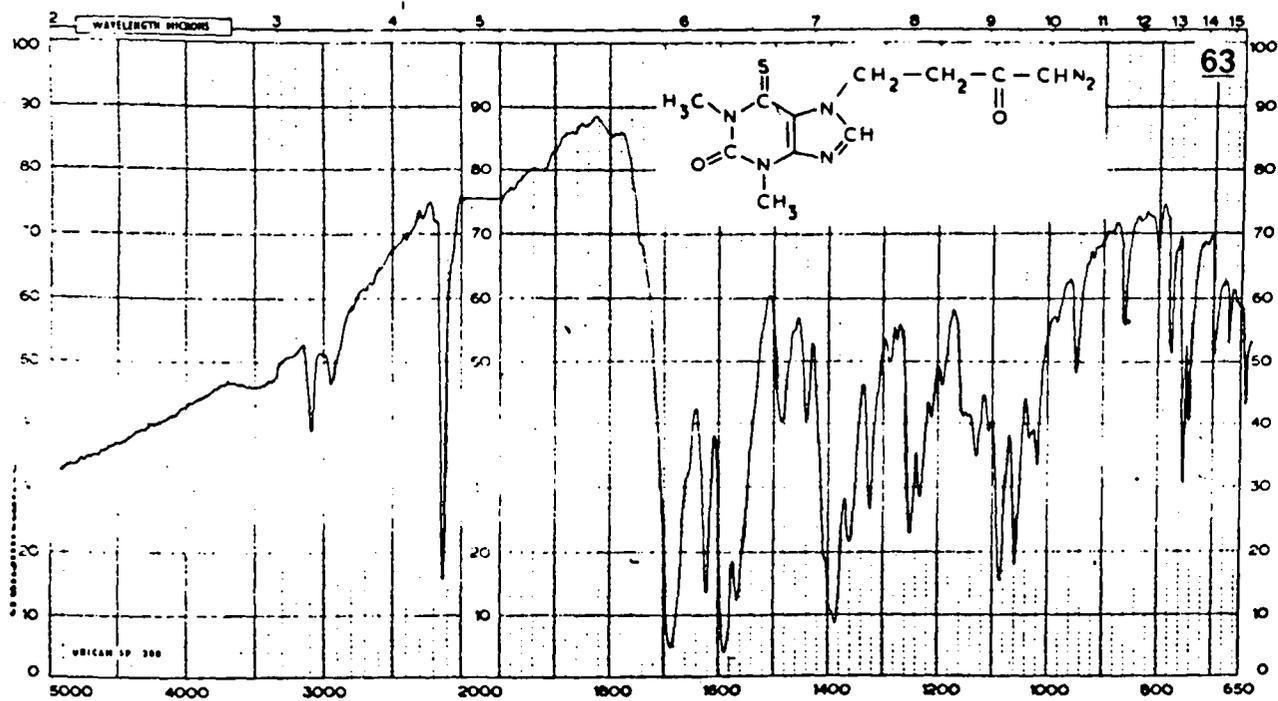
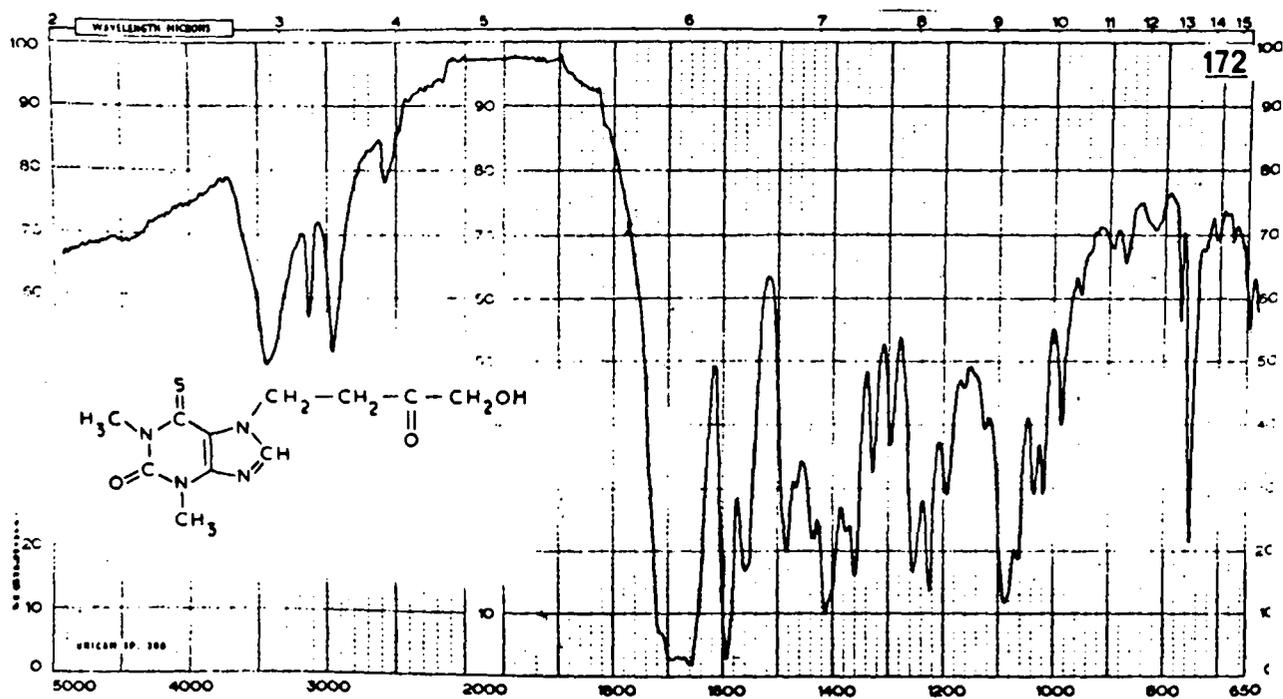


Spectres 3.3.7. et 3.3.8.

- THIO-6 THEOPHYLLINE-7:4-BUTANOL-1 ONE-2

- solide jaune
- point de fusion : 160-164°C (dec.)

Spectres dans l'infra-rouge

- diazométhylcétone 63- α cétol 172

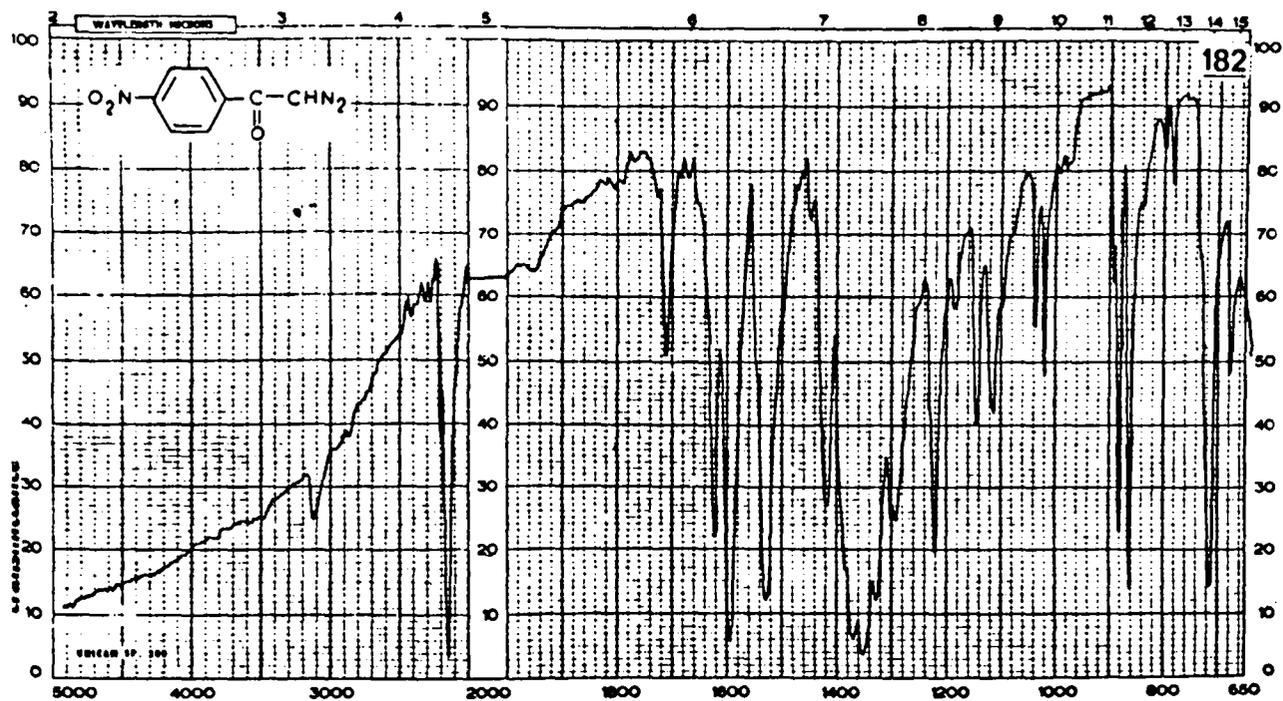
Spectres 3.3.9. et 3.3.10.

► NITRO-4 (CETO-1 HYDROXY-2 ETHYL)-1 BENZENE

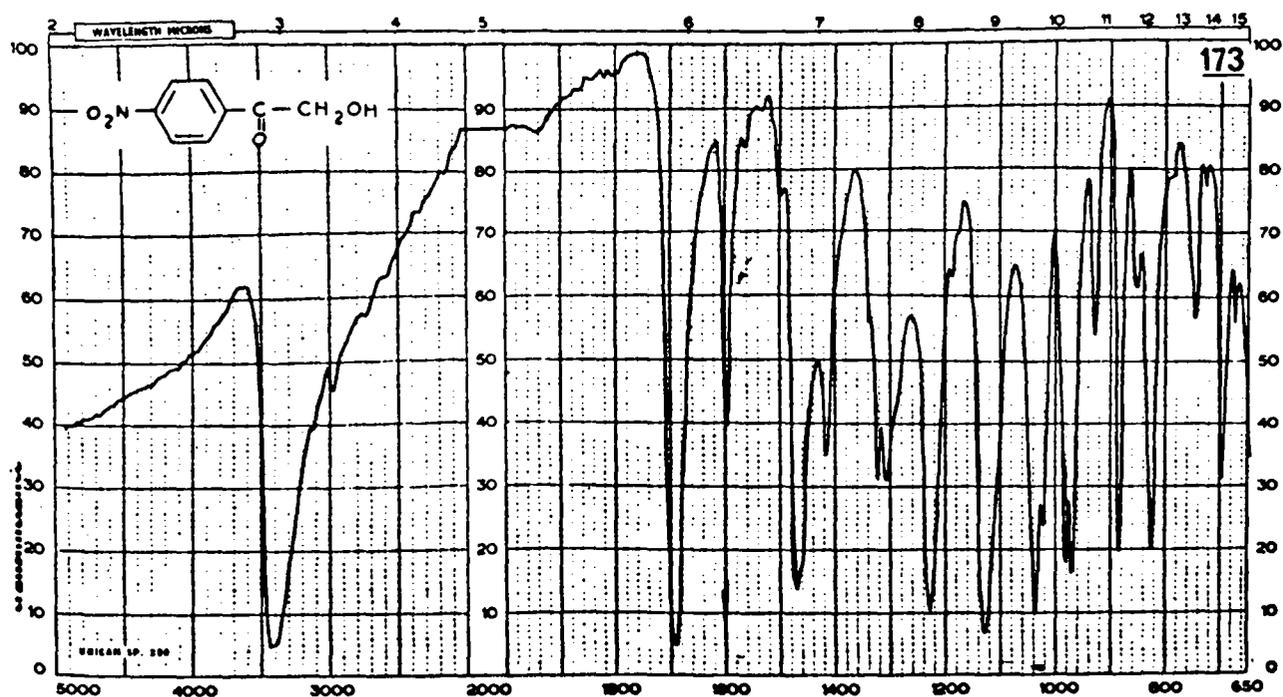
- solide blanc

Spectres dans l'infra-rouge

- diazométhylcétone 182



- α cétol 173



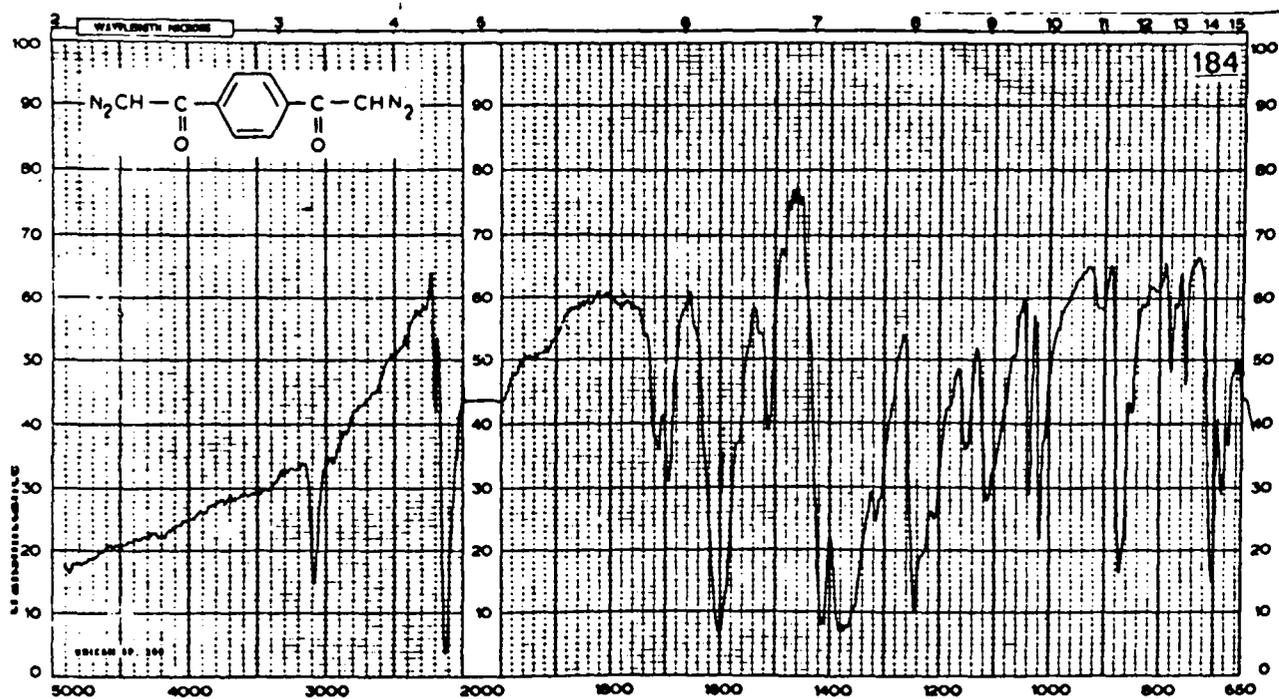
Spectres 3.3.3. et 3.3.11.

► BIS (CETO-1 HYDROXY-2 ETHYL)-1,4 BENZENE

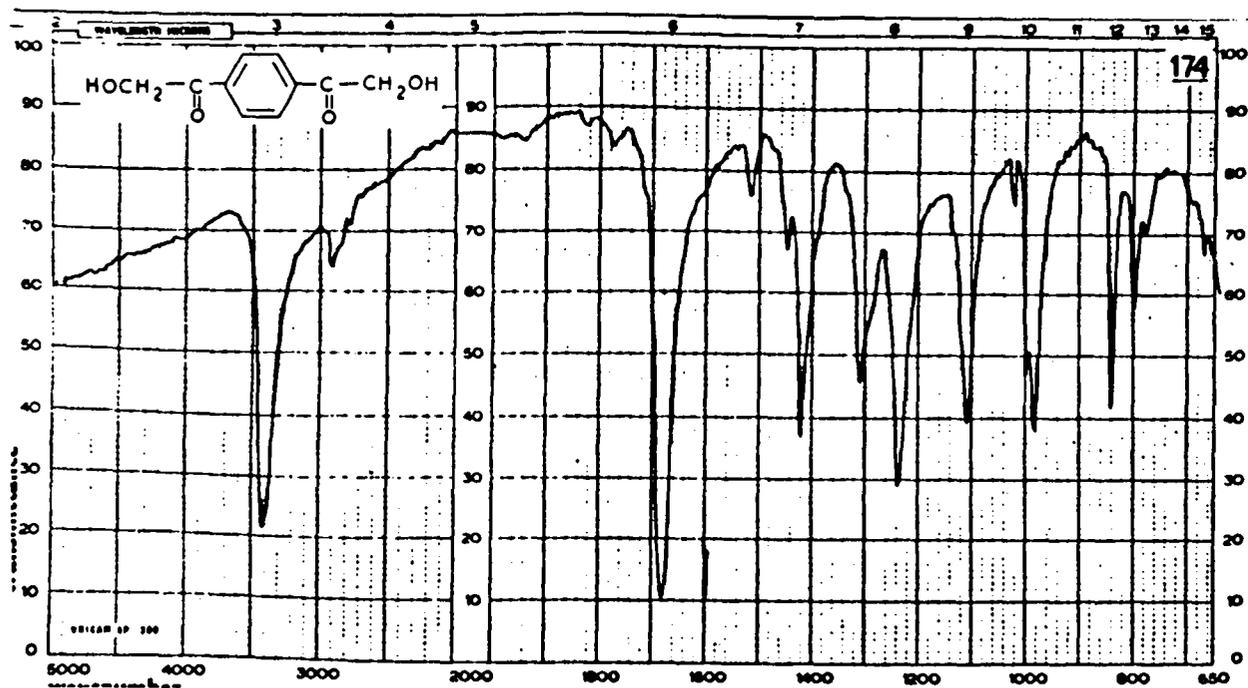
- solide blanc

Spectres dans l'infra-rouge

- diazométhylcétone 184



- α cétol 174

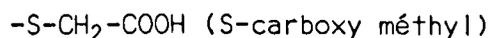


Spectres 3.3.12. et 3.3.13.

IV

Préparation des dérivés soufrés

Le but de cette expérimentation était d'une part de préparer un certain nombre de thiols α cétoniques et d'autre part, d'introduire dans la chaîne latérale des ensembles hétérocycliques étudiés, un groupement :

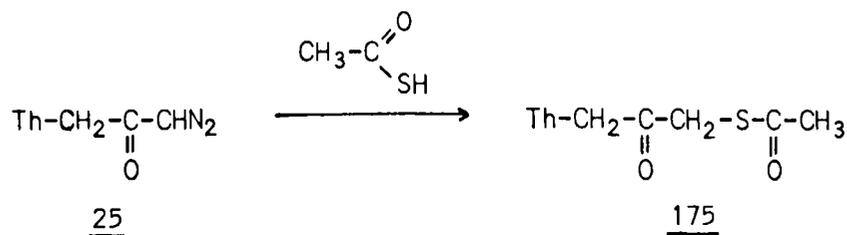


Cette étude ne fut qu'à peine amorcée. Elle ne nous a donc conduit qu'à un très petit nombre de dérivés, tous de structure théophyllinique. Nous les mentionnons ci-après pour mémoire.

1. Point de vue théorique

Les acides thioacétique et thioglycolique réagissent avec les diazométhylcétone par leur groupement soufré.

1. L'acide thioacétique réagit avec formation d'ester de thiol. Nous l'avons expérimenté avec la théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2.



L'hydrolyse acide de cet ester, nous a conduit au thiol α cétonique attendu :

La théophylline-7:3-thiol-1 propanone-2 178 a été préparée par ébullition du thio-ester 175 en milieu hydroalcoolique en présence d'un acide fort dilué.

L'estérification de l'acide 176 a été faite par l'alcool méthylique en présence d'acide chlorhydrique.

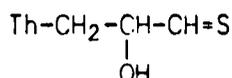
Remarque à propos de la structure de la théophylline-7:3-thiol-1 propanone-2 178

Si les résultats de l'analyse élémentaire de ce composé semblent être en accord avec la formule brute que nous proposons, le spectre dans l'infra-rouge ne correspond pas tout à fait à la structure annoncée. Nous constatons en effet sur ce spectre :

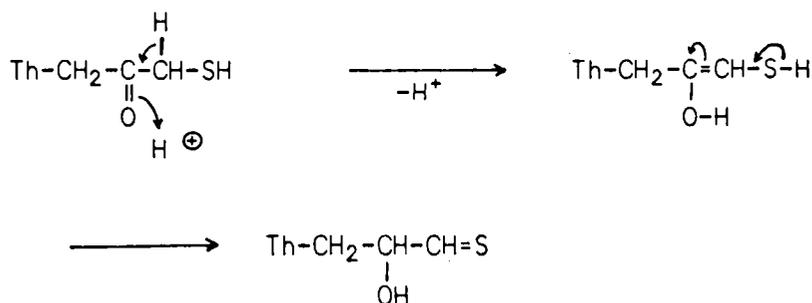
- l'absence de la bande caractéristique des groupements S-H, bande qui devrait apparaître vers $2550-2600\text{ cm}^{-1}$ (O/14 p. 350) ;

- la présence vers 3400 cm^{-1} d'une bande intense, caractéristique des groupements O-H et qui rappelle celles que nous trouvons habituellement dans les spectres des α cétons.

Ces observations nous suggèrent l'idée que cette molécule pourrait se trouver non pas sous la forme thiol α cétonique attendue, mais plutôt sous la forme thione α alcoolique :



Ceci résulterait, vraisemblablement, de la transposition intramoléculaire suivante :



Le composé en question est très peu soluble dans les solvants deutériés utilisés en spectrographie de R.M.N., si bien que la caractérisation des groupements CH , -CH_2 et -SH , appartenant à l'une ou à l'autre de ces deux structures, n'a pas pu être faite.

La caractérisation chimique du groupement SH par réaction du nitroprussiate nous a bien donné un résultat positif, encore que relative-

ment peu net. Cependant, en admettant la possibilité d'existence en solution d'un équilibre entre les deux formes de la molécule concernée, ces résultats perdent toute signification.

MODES OPERATOIRES

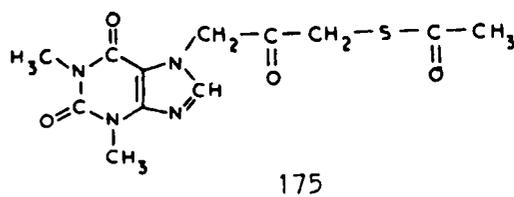
Ils concernent la préparation des dérivés soufrés 175 à 179, tous dérivés des diazométhylcétones de structure théophyllinique 25 et 60 et des acides thioacétique et thioglycolique.

● ACTION DES ACIDES THIOACÉTIQUE ET THIOGLYCOLIQUE SUR LES DIAZOMÉTHYL-CÉTONES

Mode opératoire (se reporter au Chapitre II : "Préparation des esters de cétoles").

Cas des acides liquides (Procédé I).

► THEOPHYLLINE-7:3-THIOL-1 PROPANONE-2, ACETATE



- solide blanc

- P.M. 310,33 pour $C_{12}H_{14}N_4O_4S$

- point de fusion : $178^{\circ}C$

- recristallisation: éthanol à 95°

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	46,44	4,55	18,05
Tr. %	46,48	4,64	18,11

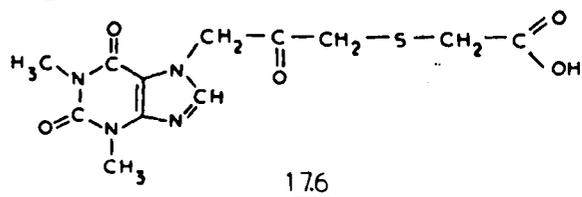
Spectrographie dans l'infra-rouge

Par rapport au spectre de la diazométhylcétone 25

- disparition de $\nu(N_2)$ vers 2150 cm^{-1}

- apparition de $\nu(C=O\text{ de }S-CO-CH_3)$ vers 1730 cm^{-1} (un peu haut en fonction de ce qui est mentionné dans la littérature : $\nu(C=O)$ des thiols esters vers $1680\text{ cm}^{-1} \pm 10\text{ cm}^{-1}$ (O/14 et O/15))

► [(CARBOXY METHYL THIO)-3 CETO-2 PROPYL]-7 THEOPHYLLINE



- solide blanc

- P.M. 326,33 pour $C_{12}H_{14}N_4O_5S$

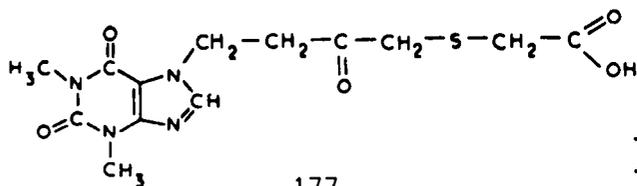
- point de fusion : $190-192^{\circ}C$

- recristallisation: éthanol, eau

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	44,16	4,32	17,17
Tr. %	44,11	4,31	17,23

► [(CARBOXY METHYL THIO)-4 CETO-2 BUTYL]-7 THEOPHYLLINE

177

- solide blanc jaunâtre
- P.M. 340,36 pour $C_{13}H_{16}N_4O_5S$
- point de fusion : 168-170°C
- recristallisation: isopropanol

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	45,88	4,74	16,46
Tr. %	45,77	4,77	16,45

Spectrographie dans l'infra-rouge - Composés 176 et 177

Par rapport au spectre des diazométhylcétone 25 et 60

- disparition de $\nu(N_2)$ vers 2150 cm^{-1}
- apparition de $\nu(OH\text{ de }-COOH)$ entre 3000 et 2500 cm^{-1} (peu net pour 176)

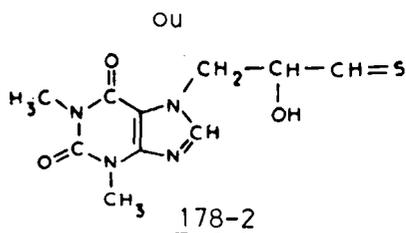
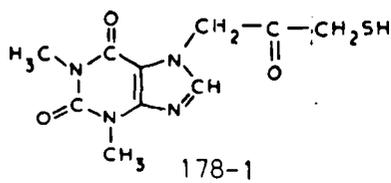
● HYDROLYSE DE LA THEOPHYLLINE-7:3-THIOL-1 PROPANONE-2, ACETATE 175

Mode opératoire

Un mélange formé par 3 g (environ 0,01 mole) du thioester 175, 25 cm^3 d'eau, 25 cm^3 d'éthanol et 2 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré est chauffé à reflux pendant 4 heures. Le résidu huileux, laissé par l'évaporation du solvant, est redissous dans quelques centimètres cubes d'isopropanol. Le dérivé attendu précipite peu à peu dans le milieu.

Rendement : 68 à 72 %.

- ▶ THEOPHYLLINE-7:3-THIOL-1 PROPANONE-2 178-1
 ou
 ▶ THEOPHYLLINE-7:3-THIONE-1 PROPANOL-2 178-2



- solide blanc jaunâtre
- P.M. 268,30 pour $C_{10}H_{12}N_4O_3S$
- point de fusion: dec. à partir de 178-180°C
- recristallisation : ébullition prolongée dans l'éthanol

Analyse élémentaire (sur produit non recristallisé)

	C	H	N
Calc. %	44,76	4,51	20,88
Tr. %	44,84	4,37	21,09

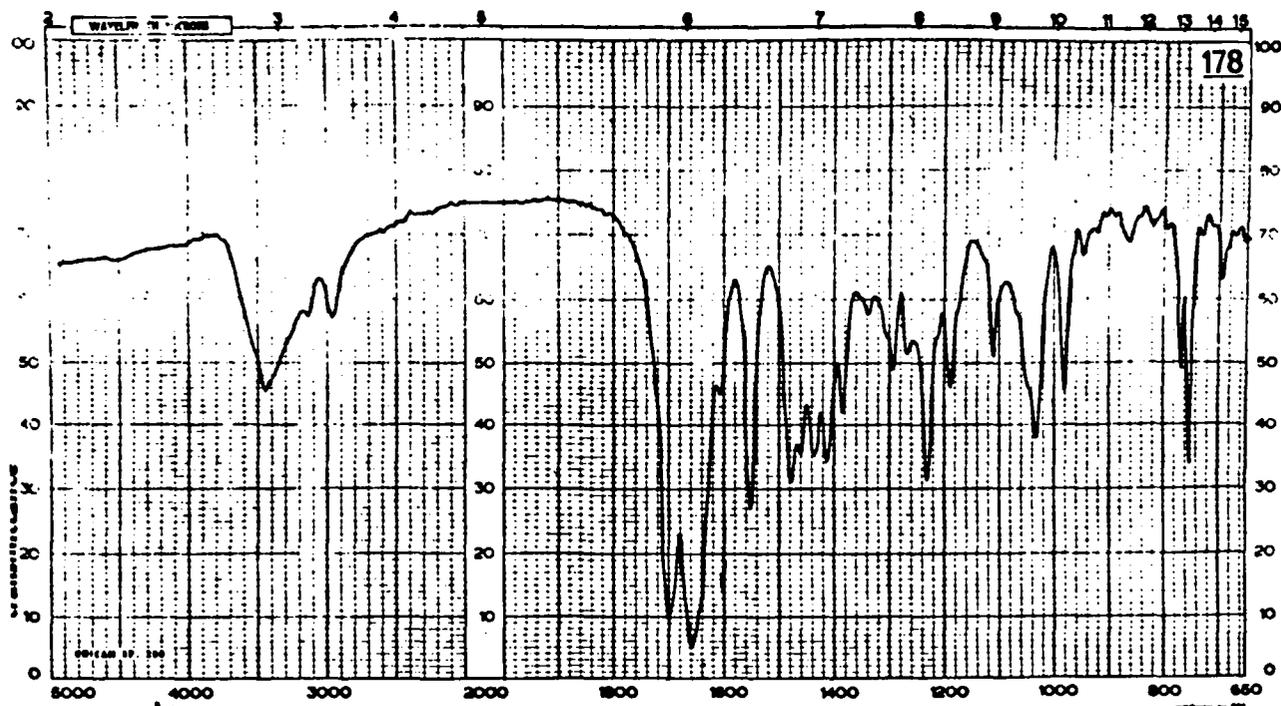
Spectrographie dans l'infra-rouge - Composé 178-1 ou 178-2
 (spectre 3.4.) (voir page suivante).

● ESTERIFICATION DE L'ACIDE 176

Mode opératoire

Un mélange formé par 3,2 g (environ 0,01 mole) de l'acide 176, 50 cm³ de méthanol et 0,5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, est chauffé à reflux pendant 3 heures. Le solvant est alors éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu est redissous dans quelques centimètres cubes d'eau et son acidité neutralisée par addition de bicarbonate de sodium.

L'ester méthylique attendu, extrait de sa solution aqueuse par le chloroforme, lequel est ensuite éliminé par évaporation, est redissous dans très peu de dioxanne. Il cristallise dans ce solvant après addition d'éther éthylique. Rendement : 67 %.

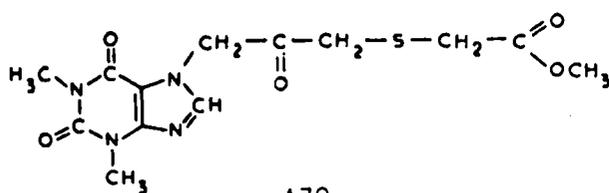


Spectre 3.4.

Par rapport au spectre du thioester 175

- disparition de $\nu(\text{C}=\text{O}$ de $\text{S}-\text{CO}-\text{CH}_3$) vers 1730 cm^{-1}
- apparition de $\nu(\text{O}-\text{H})$ vers 3450 cm^{-1} (Cf remarque § "Point de vue expérimental" p. 323).

► [(CARBOXY METHYL THIO)-3 CETO-2 PROPYL]-7 THEOPHYLLINE, ESTER METHYLIQUE

179

- solide blanc
- P.M. 340,36 pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$
- point de fusion : $102-104^\circ\text{C}$
- recristallisation : dissolution dans le dioxane et précipitation par addition d'éther éthylique

Analyse élémentaire

	C	H	N
Calc. %	45,88	4,74	16,46
Tr. %	45,46	4,65	16,29

Spectrographie dans l'infra-rouge

Par rapport au spectre de l'acide 176

- disparition de $\nu(\text{O-H de COOH})$ entre 3000 et 2500 cm^{-1}*
- apparition $\nu(\text{CH de O-CH}_3)$ vers 2950 cm^{-1}*
- apparition $\nu(\text{C=O de -COOCH}_3)$ vers 1740 cm^{-1}*

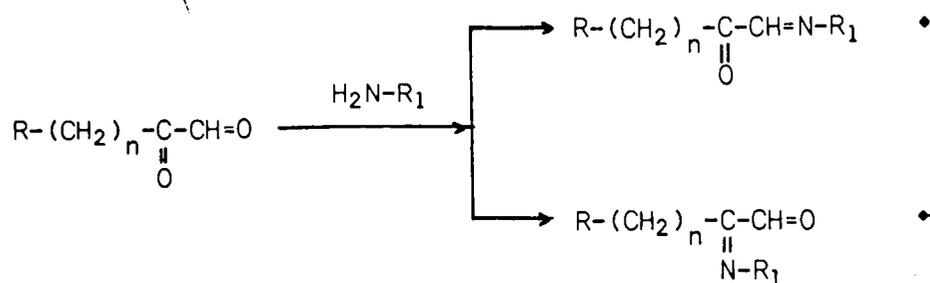
*
* *

QUATRIEME PARTIE

Etude de la structure des
dérivés d'aldéhydes α cétoniques

Nous rassemblons, ci-après, nos principaux résultats expérimentaux, et les observations qui s'y rapportent, concernant l'étude de la structure des dérivés monosubstitués d'aldéhydes α cétoniques dont nous avons évoqué la préparation dans un chapitre précédent (voir 2ème partie chapitre 1).

Nous nous souvenons que la question qui s'était posée à leur propos était la suivante : ces dérivés possèdent-ils une structure α cétonique \bullet ou α aldéhydique \blacklozenge ?

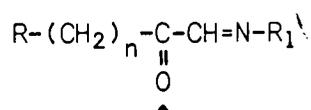


D'un point de vue expérimental, l'existence d'une différence entre les réactivités des deux fonctions carbonyles de ces ensembles est indéniable. A ce propos, nous avons fait trois types d'observations :

- Les premières n'apportent aucune précision en ce qui concerne la structure des dérivés de mono substitution. Elles confirment simplement que l'un des deux groupements carbonyles des aldéhydes α cétoniques étudiés est plus réactif que l'autre. Elles sont liées :

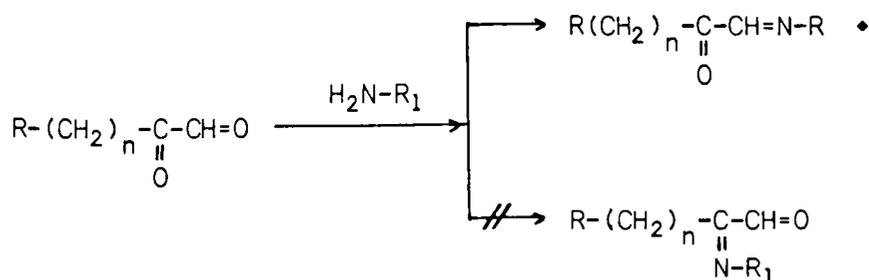
- au fait même que des dérivés monosubstitués aient été isolés ;
- à l'isomérisation de certains d'entre eux par échange fonctionnel intramoléculaire.

• Les deuxièmes apportent quelques présomptions de preuves en faveur de la structure α cétonique • de ces dérivés :



Elles concernent une étude de quelques-uns d'entre eux par spectrographie dans l'infra-rouge et de R.M.N.

• Les troisièmes enfin, prouvent sans équivoque, en "confortant" les quelques données spectrographiques précédentes, que ces dérivés monosubstitués possèdent, sauf exception, une structure α cétonique • :



Elles se rapportent pour l'essentiel :

- à des réactions de caractérisation spécifiques de certains groupements fonctionnels, telles que la réaction formazylique et la réaction de dégradation des aldoximes ;
- à la synthèse univoque de certains dérivés monosubstitués et, notamment, à l'identification des monohydrazones aux produits des réactions de réduction des diazométhylcétones correspondantes.

Nous avons déjà noté qu'en raison du fait que leurs propriétés médicamenteuses pouvaient être plus intéressantes que celles des dérivés des autres aldéhydes α cétoniques, nous nous étions d'abord attaché à la préparation des dérivés de substitution de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2. Les déterminations les plus importantes concernant l'étude des structures, correspondent donc essentiellement à cette série de composés.

Les résultats expérimentaux obtenus à l'occasion de la préparation des dérivés de la théophylline-7:4-butanal-1 one-2 et des dérivés

des ensembles α dicarbonylés appartenant aux autres séries hétérocycliques présentent, par ailleurs, d'importantes similitudes avec les résultats correspondant à la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 . Nous avons donc pensé qu'il n'était pas indispensable de systématiser notre étude et qu'il devait être possible de transposer, à ces autres séries, certaines des conclusions qui y sont présentées.

Sommaire

- I Point de vue théorique
- II Preuves expérimentales de l'existence d'une différence entre la réactivité des deux groupements carbonyles des aldéhydes α cétoniques
- III A propos d'une étude spectrographique des monophénylhydrazones
- IV Preuves expérimentales en faveur de la structure α cétonique des dérivés mono-substitués des aldéhydes α cétoniques

I

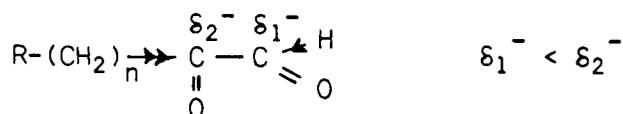
Point de vue théorique

1. Electronégativité relative des deux fonctions carbonylés dans les molécules d'aldéhydes α cétoniques

Nous avons déjà eu l'occasion, à l'appui de nos premiers résultats expérimentaux (voir 2ème partie-Chapitre I), d'évaluer très sommairement, en fonction de leur électronégativité, quelle pouvait être l'affinité des réactifs nucléophiles pour chacun des deux groupements carbonylés des aldéhydes α cétoniques.

Nous ne rappellerons ici que notre conclusion :

"l'effet électro-donneur d'un groupement $R-(CH_2)_n-$ est très certainement plus grand que l'effet correspondant d'un seul atome d'hydrogène.



Les réactifs nucléophiles auraient, par conséquent, plus d'affinité pour l'atome de carbone du groupement aldéhydique, moins électronégatif puisque $\delta_1^- < \delta_2^-$, que pour l'atome de carbone voisin appartenant au groupement cétonique".

2. Encombrement stérique dans les molécules d'aldéhydes α cétoniques

Il serait logique de penser, en supposant que l'enchaînement $-(CH_2)_n-CO-CHO$ dans les molécules étudiées soit linéaire, que le groupe-

La similitude que nous constatons à propos du nombre des formes tautomères que peut prendre chacune de ces molécules ♦ et ♦♦ rend bien sûr difficile toute conclusion concernant leur stabilité et , par conséquent, leur probabilité relative d'existence.

II

Preuves expérimentales de l'existence d'une différence entre la réactivité des deux groupements carbonylés des aldéhydes α cétoniques

Nous dressons ci-dessous , un bilan des résultats expérimentaux confirmant l'existence d'une dissymétrie au niveau de la réactivité des deux groupements carbonylés des aldéhydes α cétoniques étudiés. Les renseignements qu'ils nous donnent ne sont cependant pas suffisants pour conclure quant à la structure elle-même des dérivés monosubstitués obtenus.

1. Préparation des dérivés monosubstitués

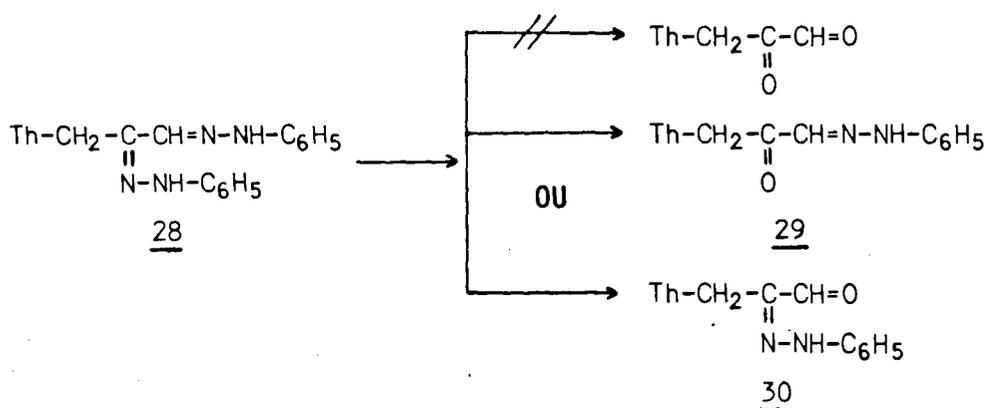
Le fait même que des dérivés monosubstitués aient été isolés prouve en quelque sorte que l'une des deux fonctions carbonylées de ces molécules d'aldéhydes α cétoniques est plus réactive que l'autre. Il est cependant également logique de penser qu'après une première substitution la réactivité à température ambiante du groupement carbonylé non substitué, vis-à-vis des réactifs nucléophiles , soit dans la plupart des cas, sinon inhibée, du moins, considérablement abaissée . La raison en serait l'insolubilité , plus ou moins grande , dans le milieu réactionnel, des molécules correspondantes . L'inertie initiale de la fonction carbonylée restée libre , qui serait peut-être tout à fait négligeable si le dérivé monosubstitué était soluble, doit se trouver dans ces conditions très accentuée.

Le cas de la réaction entre la phénylhydrazine et les aldéhydes α cétoniques de structure théophyllinique est un peu particulier puisque celle-ci nous conduit à l'isolement d'un mélange constitué de deux dérivés monosubstitués isomères et que seules des conditions de pH assez inhabituelles rendent à la réaction de monosubstitution son caractère univoque. Cependant, si les bisphénylhydrazones, de même d'ailleurs que les

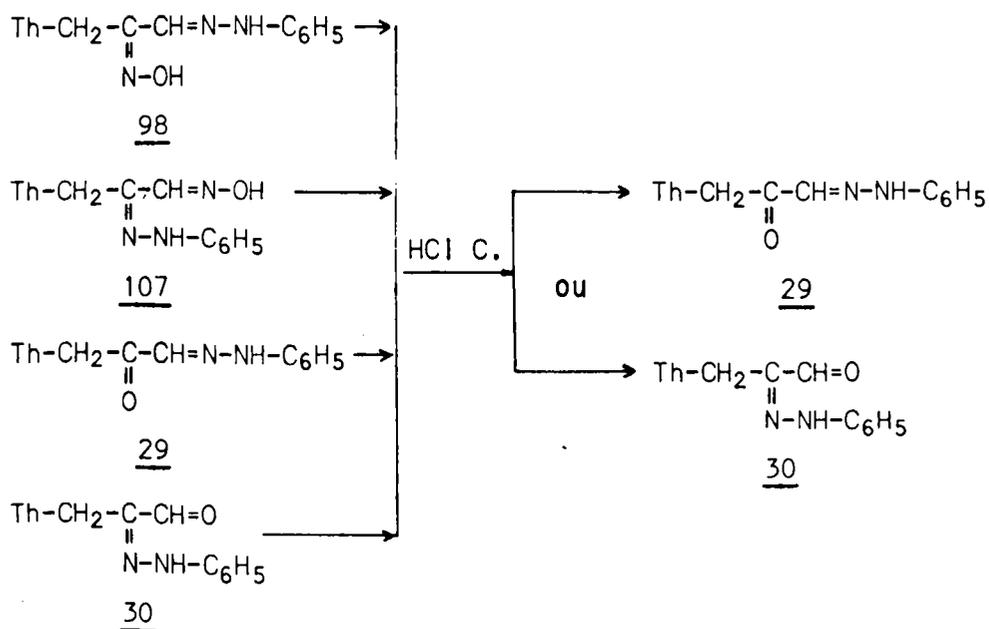
bisthiosemicarbazones, peuvent être isolées à froid, malgré l'insolubilité du dérivé monosubstitué intermédiaire, ce n'est qu'en présence d'un excès de réactif nucléophile. Ceci sous-entend bien sûr que la première des raisons évoquées ci-dessus, à savoir que l'un des deux groupements carbonyles serait le siège d'une action préférentielle de la part des ensembles nucléophiles, est juste.

2. Réactions d'hydrolyse des dérivés phénylhydrazoniques de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2

Nous avons déjà eu l'occasion d'insister très longuement (voir 1ère partie - chapitre 1) sur les essais de transformation de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone 28 en aldéhyde α cétonique. Rappelons que les réactions d'hydrolyse et d'échange fonctionnel que nous avons alors expérimentés nous avaient conduit, systématiquement, à l'une des monophénylhydrazones α carbonylées 29 ou 30.



Nous rendons compte ci-après d'une étude similaire concernant les deux phénylhydrazones-oximes 98 et 107 et les deux monophénylhydrazones 29 et 30 que les réactions d'hydrolyse et d'échange fonctionnel, transforment également, de façon systématique, en la même monophénylhydrazonè 29 ou 30, l'une de ces deux dernières restant nécessairement inchangée au cours de ces réactions.



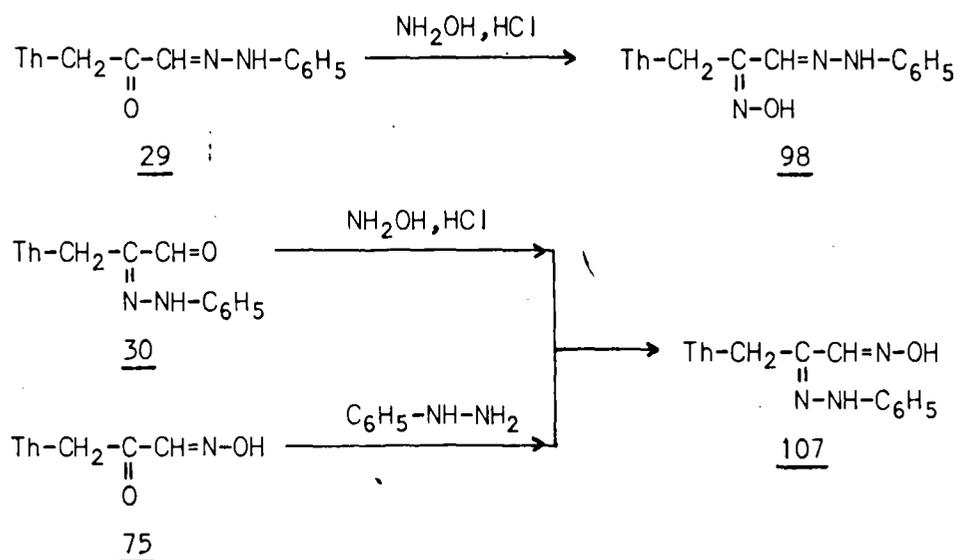
Ces résultats, a priori inattendus, deviennent cohérents si nous admettons :

- que les conditions expérimentales appliquées aient pu provoquer le réarrangement intramoléculaire de certains de ces composés ;
- que, par conséquent, l'un des deux groupements carbonyles de l'aldéhyde α cétonique concerné soit beaucoup plus réactif que l'autre.

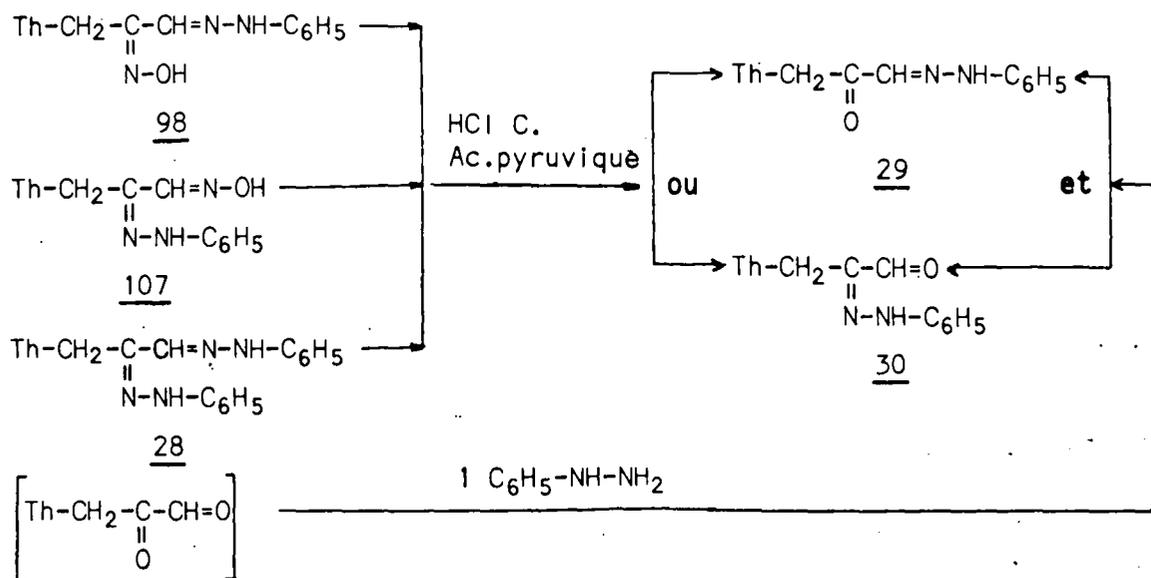
1. Cas de la phénylhydrazone-1 oxime-2 98 et de l'oxime-1 phénylhydrazone-2 107

Rappelons que ces phénylhydrazones-oximes 98 et 107 ont été préparées (Cf 2ème partie - chapitre II) :

- par action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur la monophénylhydrazone 29 (dérivé 98) ;
- par action du chlorhydrate d'hydroxylamine et de la phénylhydrazine, respectivement, sur la monophénylhydrazone 30 et la monooxime 75 (dérivé 107).

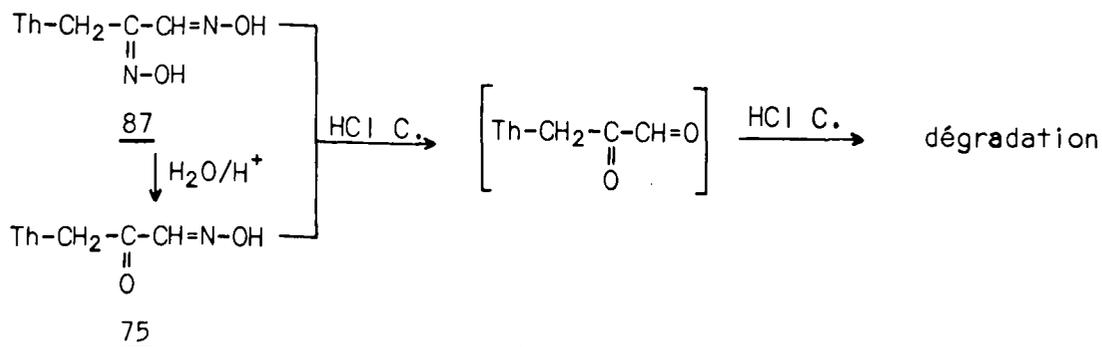


Les réactions d'hydrolyse ou d'échange fonctionnel de ces phénylhydrazones-oximes, conduisent systématiquement à un même dérivé de structure monophénylhydrazonique qui a été identifié au produit d'hydrolyse de la bisphénylhydrazone 28 et, par conséquent, à l'un des deux dérivés isomères 29 ou 30 obtenus par réaction entre la phénylhydrazine et la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 :

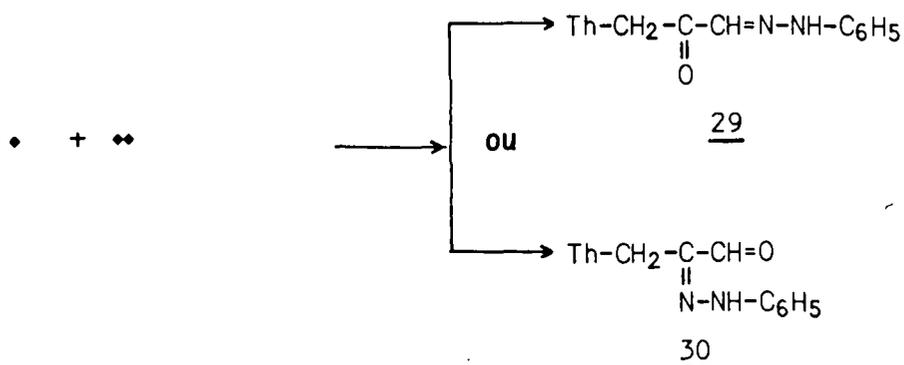
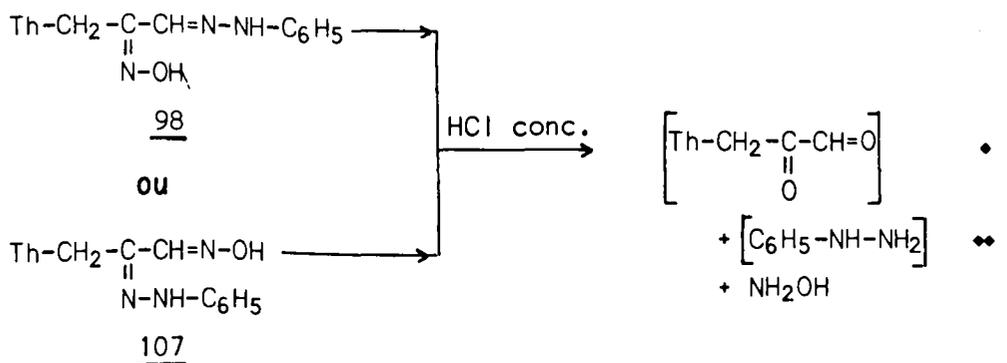


Les conditions expérimentales appliquées à ces réactions d'hydrolyse et d'échange sont celles que nous avons définies (voir 1ère partie - chapitre 1) à propos des essais de dégradation de la bisphénylhydrazone 28 elle-même.

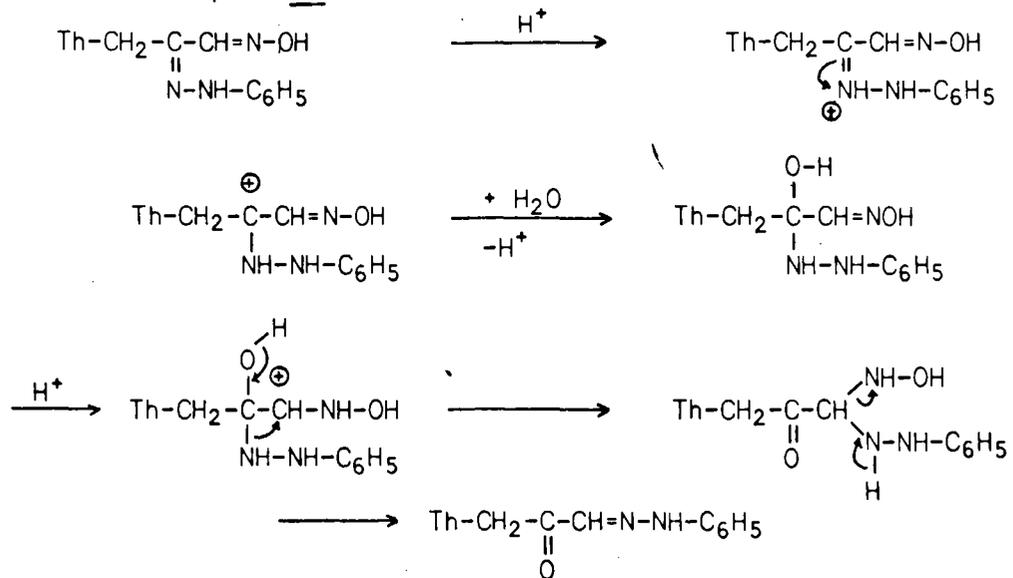
Il convient de noter que les oximes 87 et 75 se comportent normalement lorsqu'elles sont traitées dans les mêmes conditions de milieu et de température : libération de l'aldéhyde α cétonique qui se dégrade ensuite selon toute vraisemblance :



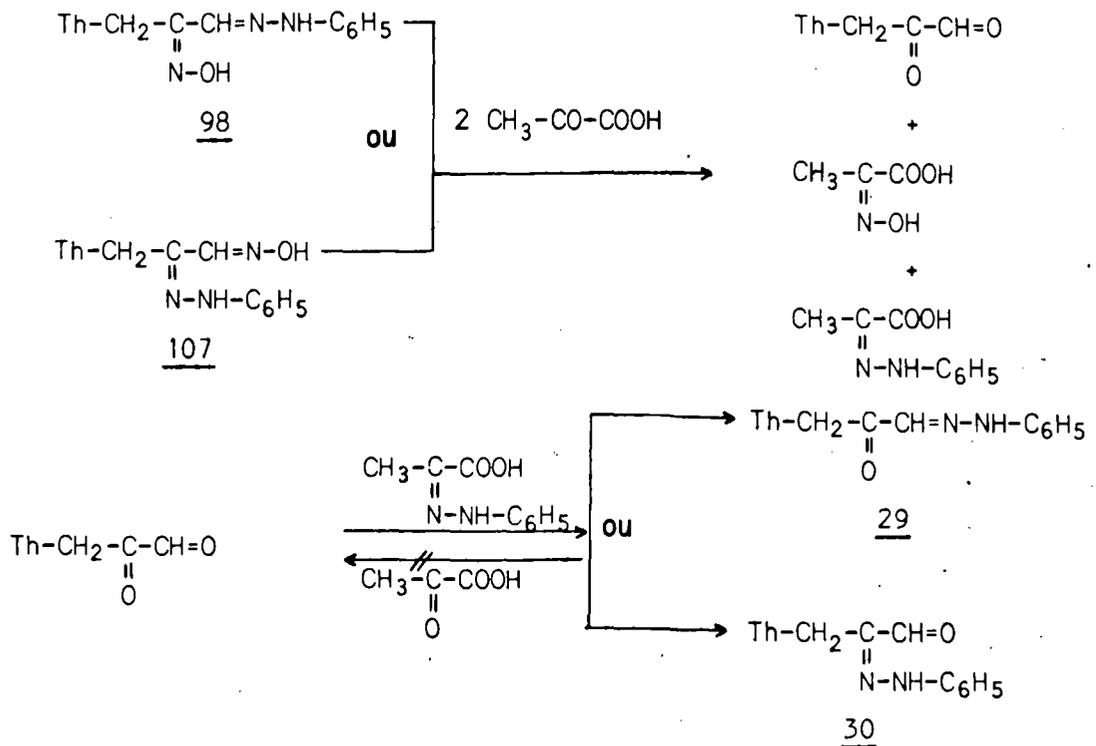
Pour cette raison, et aussi parce que l'une des deux monophénylhydrazones 29 ou 30 n'est pas altérée par les réactions d'hydrolyse et d'échange fonctionnel, nous pouvons admettre que le comportement surprenant de l'un des deux composés 98 ou 107 implique qu'il soit le siège d'une transposition intramoléculaire et, finalement, que le groupement phénylhydrazonique libère une fonction carbonylée pour se fixer sur une autre nécessairement plus réactive :



Le mécanisme de la transposition intramoléculaire pourrait être le suivant, en envisageant par exemple le cas du dérivé 107 qui conduirait donc au composé 29 :

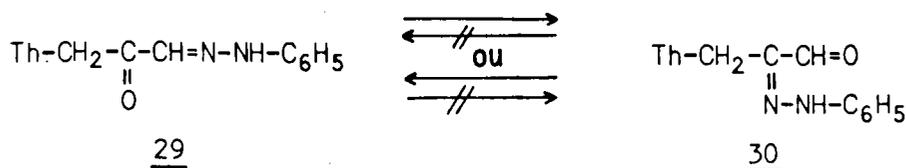


L'action de l'acide pyruvique conduit au même résultat. Celui-ci est nécessairement la conséquence d'une double réaction d'échange. Il s'explique si nous admettons que l'un des deux groupements carbonyles de l'aldéhyde α cétonique est plus réactif que celui de l'acide pyruvique lui-même.



2. Cas des monophénylhydrazones 29 ou 30

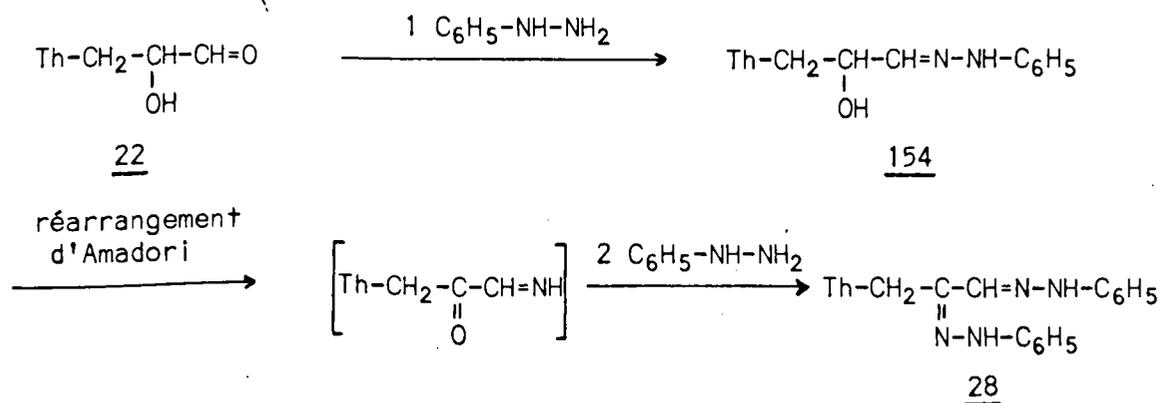
Nous avons déjà noté (Cf 2ème partie - chapitre 1) la possible transformation irréversible de l'une des deux phénylhydrazones 29 ou 30 en l'autre, par réaction d'hydrolyse en milieu d'acide chlorhydrique concentré :



Cette réaction est de même nature que les précédentes et peut s'expliquer par des mécanismes identiques.

3. Action de la phénylhydrazine sur la théophylline-7:3-propanal-1 ol-2 22

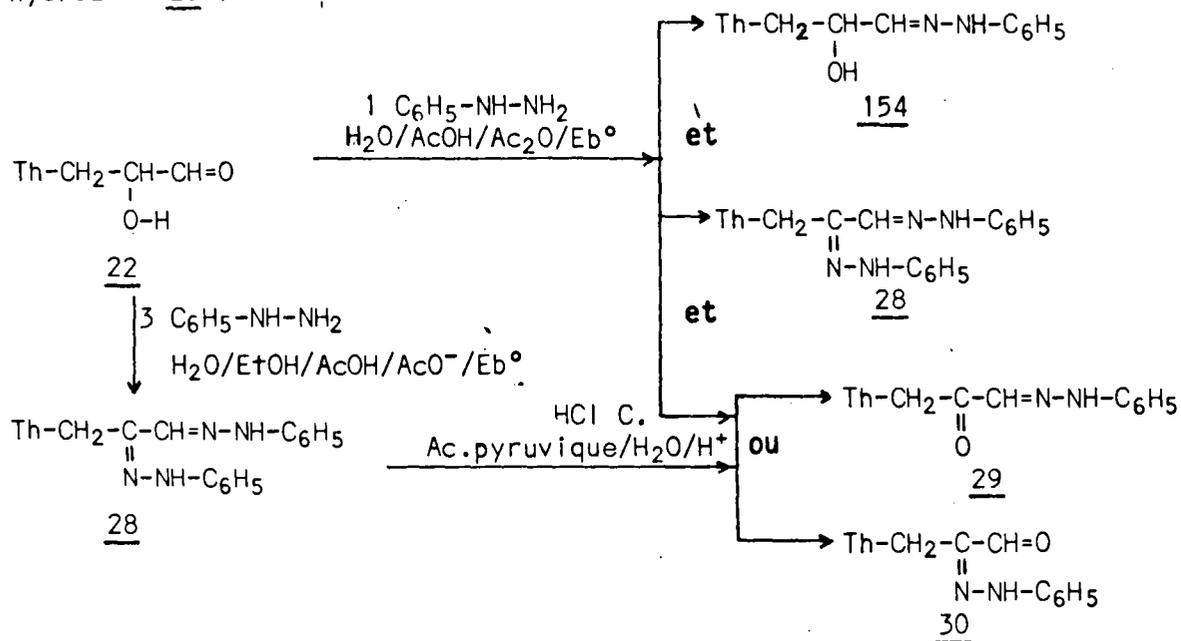
Cette réaction a déjà été citée maintes fois depuis le début de notre exposé. Rappelons-en cependant le schéma le plus classique :



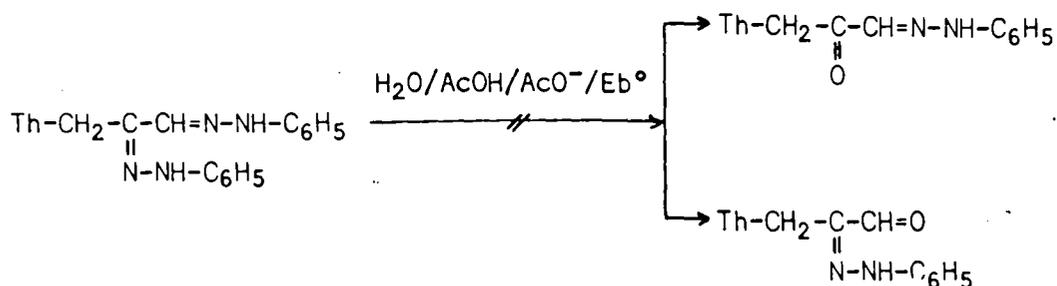
Nous avons, d'autre part, été amené à préciser (voir 3ème partie Chapitre I), les conditions expérimentales qui nous ont conduit à l'isolement de la phénylhydrazone α hydroxylée 154 : réaction à température ambiante et en milieu peu acide, entre l'aldol 22 et la phénylhydrazine, utilisée en quantité stoechiométrique.

Lorsque cette réaction est faite dans les mêmes conditions de milieu et de concentration des réactants, mais à chaud, nous isolons cette même monophénylhydrazone α hydroxylée 154 en mélange avec la bisphé-

nylhydrazone 28 et la monophénylhydrazone α carbonylée 29 ou 30, cette dernière ayant été identifiée au composé qui est habituellement obtenu par hydrolyse en milieu d'acide chlorhydrique concentré de la bisphénylhydrazone 28 :

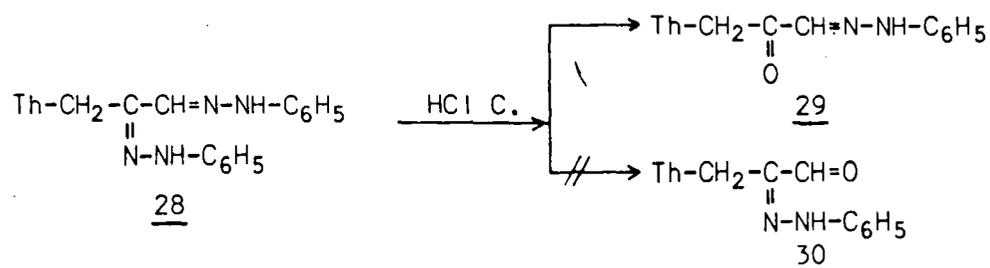


Rappelons que la transformation de la bisphénylhydrazone en monophénylhydrazone 29 ou 30 n'est possible qu'en milieu d'acide fort (HCl) concentré ou en présence d'acide pyruvique. Il n'est donc pas vraisemblable de l'imaginer dans les conditions expérimentales que nous venons de citer :



Ce résultat, et en particulier la présence dans le mélange isolé de la monophénylhydrazone α carbonylée 29 ou 30 nous suggère l'idée - que le réarrangement d'AMADORI de la monophénylhydrazone α hydroxylée 154, tel que nous l'avons décrit précédemment, avec formation d'une imine α cétonique \cdot , intervient effectivement au cours de cette réaction :

En tous les cas, quel que soit le mode de formation \square , $\bullet\bullet$ ou $\bullet\bullet\bullet$ de cette monophénylhydrazone 29, une telle interprétation laisserait supposer que le produit de la réaction d'hydrolyse de la bisphénylhydrazone 28 est lui aussi la monophénylhydrazone 29 :



III

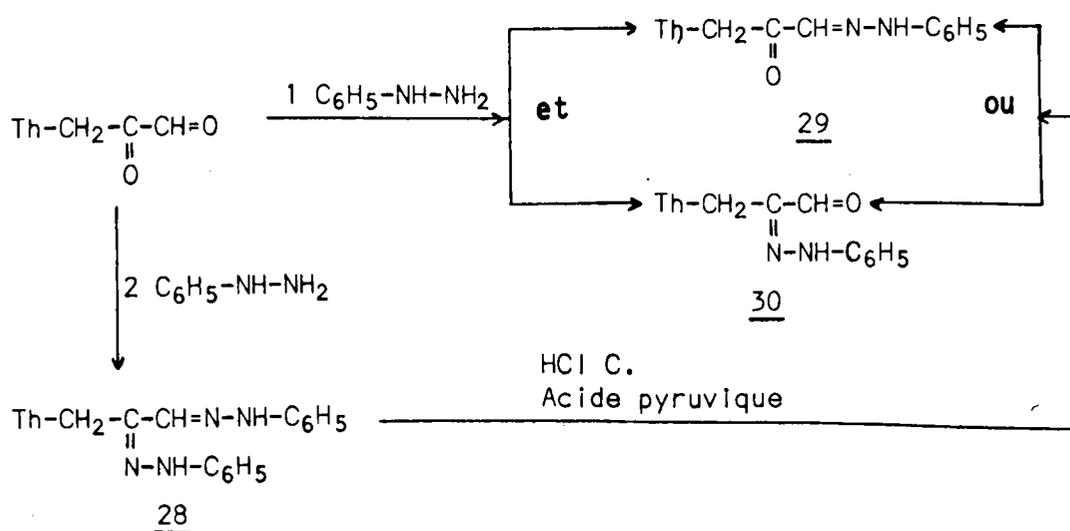
A propos d'une étude spectrographique des monophénylhydrazones

L'étude spectrographique que nous proposons ci-après correspond aux monophénylhydrazones de structure théophyllinique. Nous avons déjà eu maintes fois l'occasion de mentionner les modes de préparation de ces composés. Rappelons cependant :

• Pour ce qui concerne les théophylline-7:3-propanal-1 one-2 monophénylhydrazones 29 et 30

- que la réaction faite avec des quantités équimoléculaires de théophylline-7:3-propanal-1 one-2 et de phénylhydrazine conduit à un mélange constitué des deux monophénylhydrazones 29 et 30,

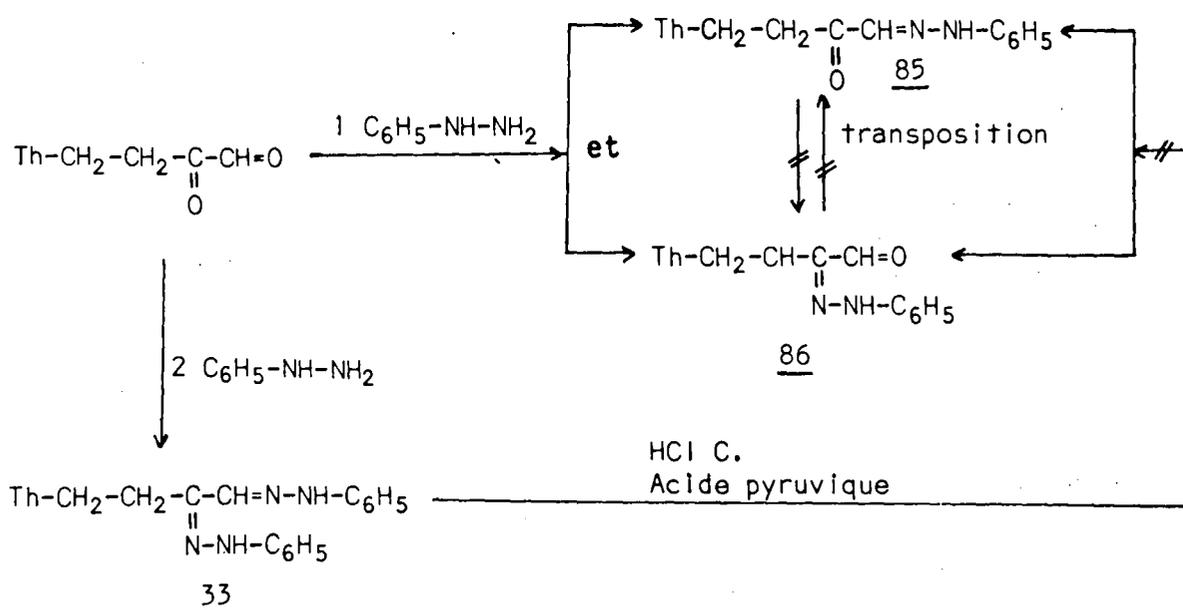
- que l'un de ces deux composés 29 ou 30 a été identifié au produit de la réaction d'hydrolyse de la bisphénylhydrazone 28 et également, au produit d'une réaction de transposition irréversible de son dérivé isomère 30 ou 29 :



. Pour ce qui concerne les théophylline-7:4-butanal-1 one-2 monophénylhydrazones 85 et 86

- que la réaction faite avec des quantités équimoléculaires de théophylline-7:4-butanal-1 one-2 et de phénylhydrazine, conduit de la même façon à un mélange constitué des deux monophénylhydrazones 85 et 86, mais

- qu'aucun de ces deux isomères 85 ou 86 n'est obtenu par transposition de l'autre ou par hydrolyse de la bisphénylhydrazone 33 correspondante :

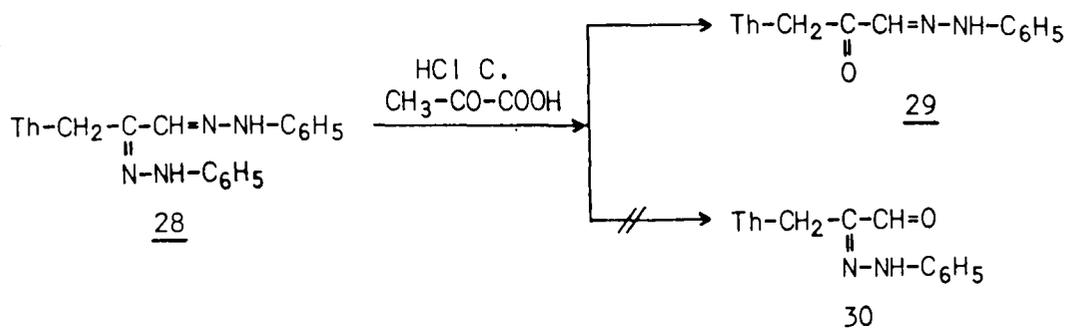


1. Théophylline-7:3-propanal-1 one-2, monophénylhydrazones 29 et 30

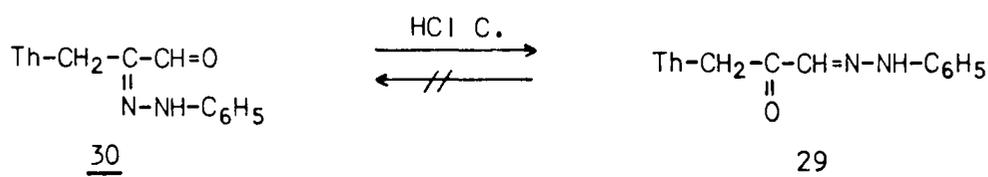
L'étude comparée des spectres dans l'infra-rouge et de R.M.N. de ces dérivés isomères nous fournit quelques renseignements intéressants à propos de la structure qui pourrait leur être attribuée.

Ces renseignements, confirmés par diverses données bibliographiques nous suggèrent l'idée :

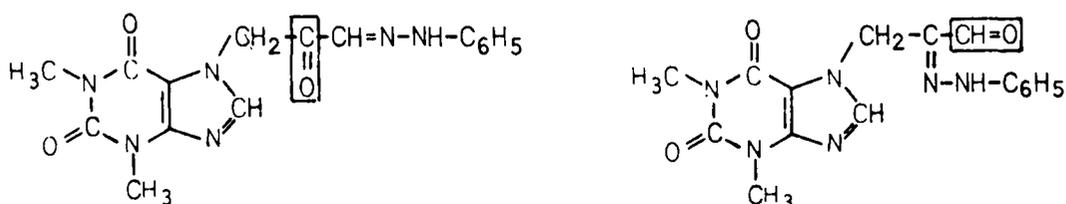
- que le produit de la réaction d'hydrolyse ou d'échange de la bisphénylhydrazone 28, pourrait être la monophénylhydrazone α cétonique 29 :



- que, par conséquent, la transformation irréversible de l'un des deux isomères 29 ou 30 en l'autre ne se ferait que dans le sens 30 → 29.



Considérons les deux modèles moléculaires suivants :



Ils diffèrent, essentiellement, par la nature du groupement carbonylé contenu dans leur chaîne latérale. Nous pouvions donc penser que l'étude de leurs spectres dans l'infrarouge et de R.M.N. ferait ressortir les différences correspondantes, c'est-à-dire celles qui sont habituellement observées entre les spectres des aldéhydes et ceux des cétones.

A) Spectrographie dans l'infrarouge

Les principales zones d'absorption dans l'infrarouge des aldéhydes et des cétones sont les suivantes (0/14) :

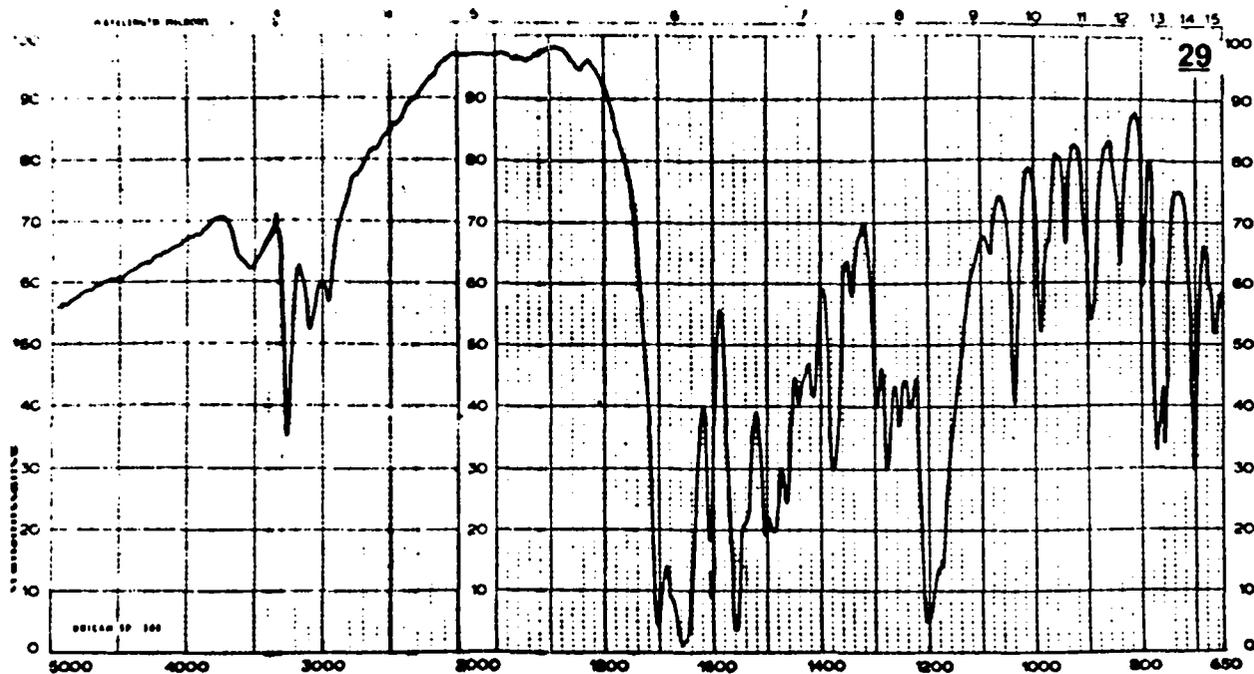
Groupements fonctionnels	ν (cm ⁻¹)			
	C=O	Autres fréquences dues aux groupements carbonylés (O/14) dans les composés :		C-H
		aliphatiques	aromatiques	
Cétones	1725-1705	1325-1215	1225-1075	2900-2700 (2820 et 2720)
Aldéhydes	1740-1720	1440-1325	1230-1160	
			1320-1260 1415-1350	

TABLEAU I

Nous remarquons que les aldéhydes absorbent vers des fréquences généralement plus élevées que les cétones. Les écarts correspondants sont de l'ordre de 20 cm⁻¹ vers 1700 cm⁻¹ et de 75 à 100 cm⁻¹ dans la zone comprise entre 1200 et 1400 cm⁻¹.

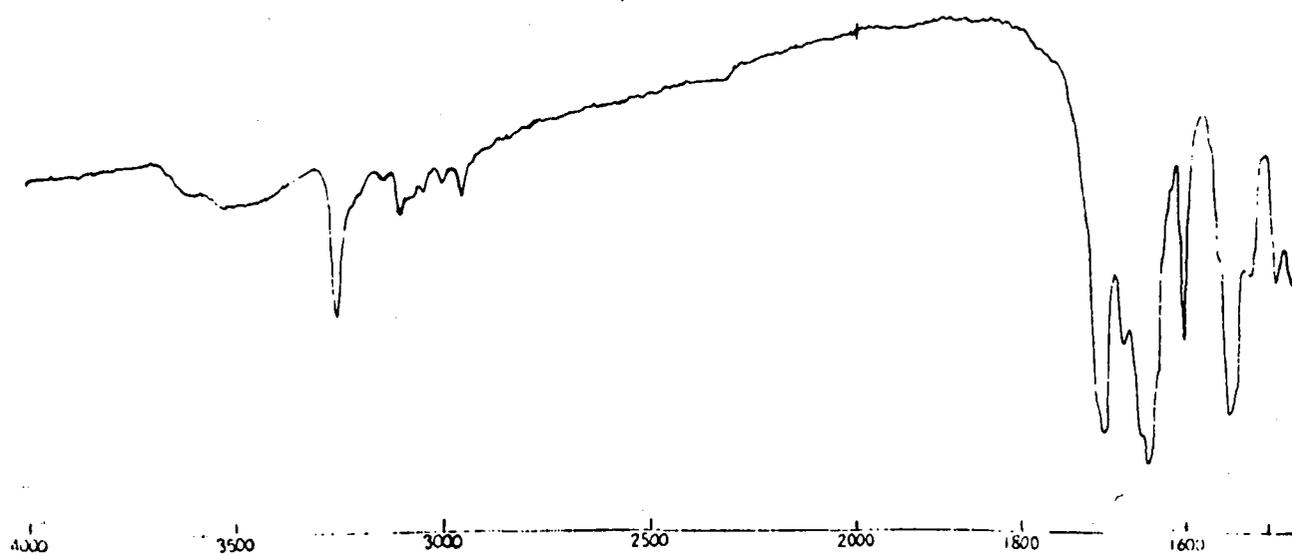
La zone d'absorption la plus caractéristique des groupements carbonylés est sans conteste celle qui se situe vers 1700 cm⁻¹. Les bandes y sont généralement beaucoup plus intenses que dans les autres régions citées. Elle ne se prête cependant pas, dans notre cas particulier, aux comparaisons désirées. En effet, la surcharge que nous constatons dans cette partie du spectre des monophénylhydrazones 29 et 30 (Cf. spectres 4.3.1. à 4.3.4. ci-après, surcharge imputable aux groupements carbonylés de la théophylline elle-même, gêne considérablement l'observation des déplacements éventuels des bandes concernées.

Des différences très nettes sont, par contre, constatées dans les régions situées vers 1200 cm⁻¹ d'une part, vers 2850 cm⁻¹ d'autre part.



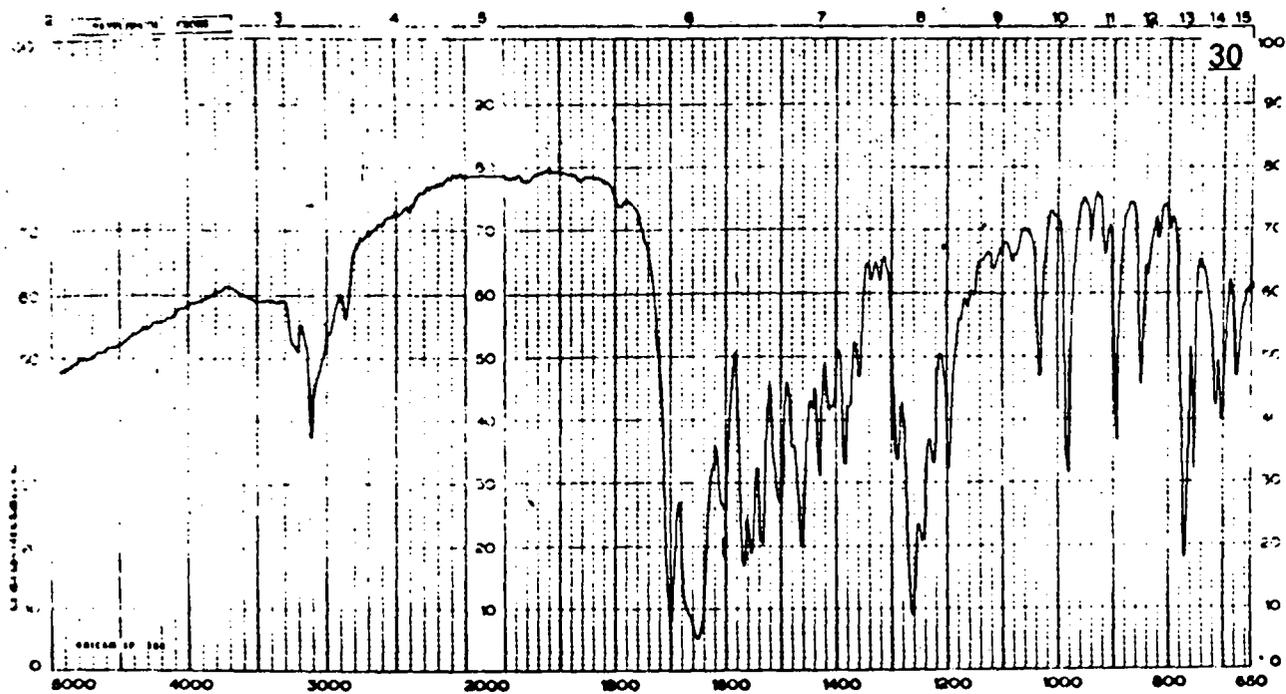
Spectre 4.3.1.

29

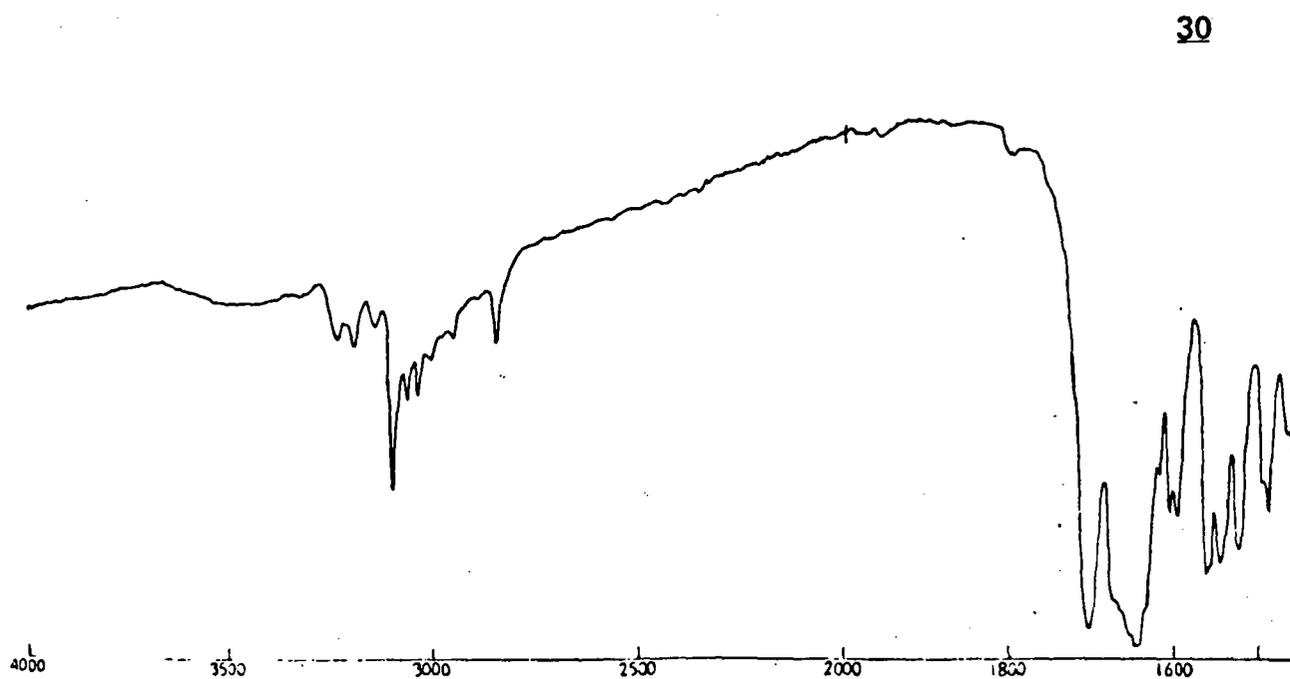


Spectre 4.3.2.

(de 4000 à 1500 cm^{-1})



Spectre 4.3.3.



Spectre 4.3.4.

(de 4000 à 1500 cm^{-1})

Nous avons indiqué dans le tableau ci-après les valeurs correspondantes des fréquences intéressantes :

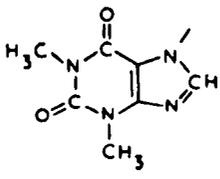
	$\nu(\text{cm}^{-1})$		
	$\nu(\text{C}=\text{O})$	Autres fréquences dues aux groupements carbonylés	$\nu(\text{C}-\text{H})$ (groupement aldéhydique)
$\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ <p style="text-align: center;"><u>29</u></p> $\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{O}$ <p style="text-align: center;"><u>30</u></p>			
Spectres 4.3.1. et 4.3.2. Produit de la réaction d'hydrolyse de la bisphénylhydrazone <u>28</u> , identifié à l'une des monophénylhydrazones <u>29</u> ou <u>30</u> , obtenue par substitution de la théophylline-7:3-propanal-1 one -2	1710-1740 non significatif	1200-1190	
Spectres 4.3.3. et 4.3.4. Monophénylhydrazone <u>30</u> ou <u>29</u> composé isomère du précédent.		1260	2850

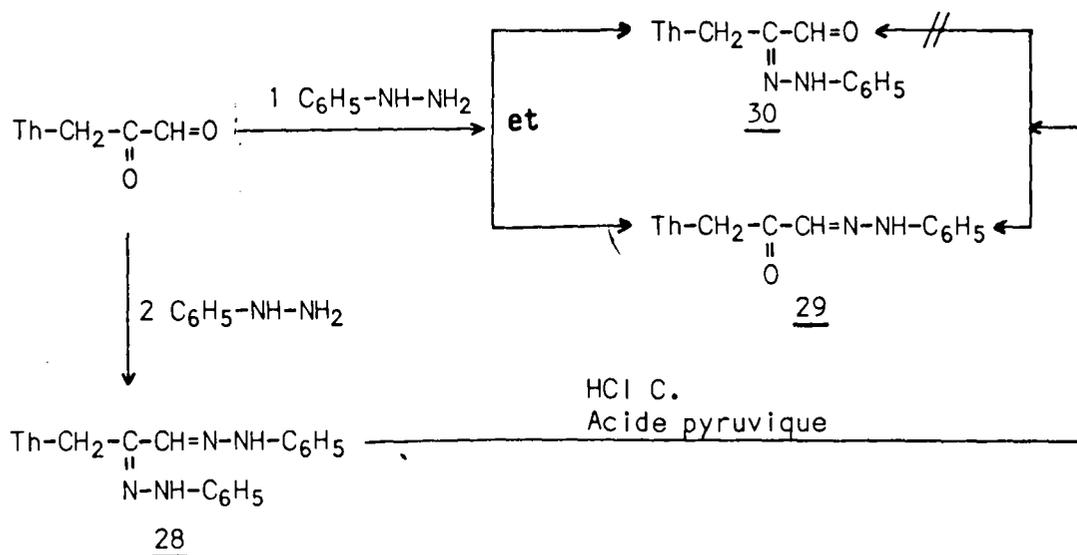
TABLEAU II

Ces résultats révèlent :

- que les bandes caractéristiques autres que $\nu(\text{C}=\text{O})$, mais dues aux groupements carbonylés sont localisées vers 1200 cm^{-1} (spectre 4.3.1.) et 1260 cm^{-1} (spectre 4.3.3.) ;

- que seul le dérivé correspondant aux spectres 4.3.3. et 4.3.4. absorbe dans la zone caractéristique de la liaison C-H des aldéhydes (ν vers 2850 cm^{-1}).

En fonction des données théoriques que nous avons précisées dans le premier tableau, le produit d'hydrolyse de la bisphénylhydrazone 28 serait donc la monophénylhydrazone α cétonique 29, d'où le schéma réactionnel correspondant à cette conclusion :

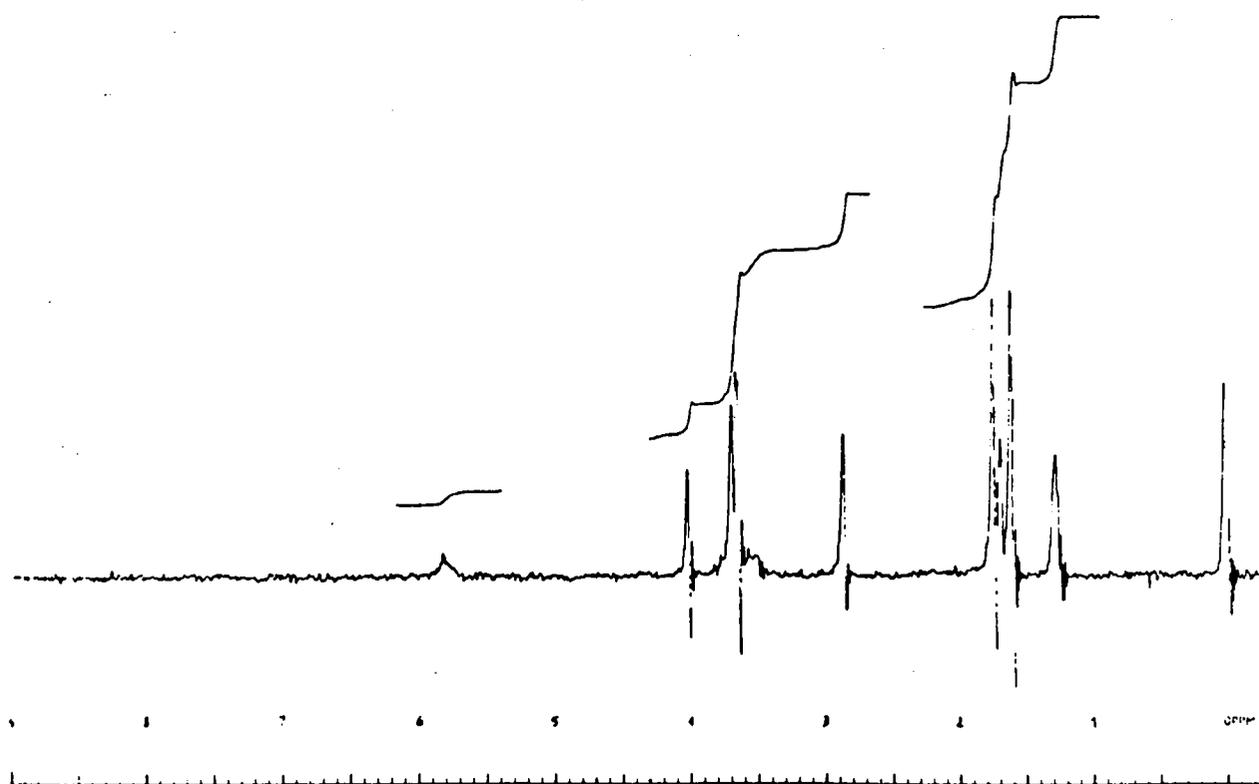


B) Spectrographie de Résonance Magnétique Nucléaire

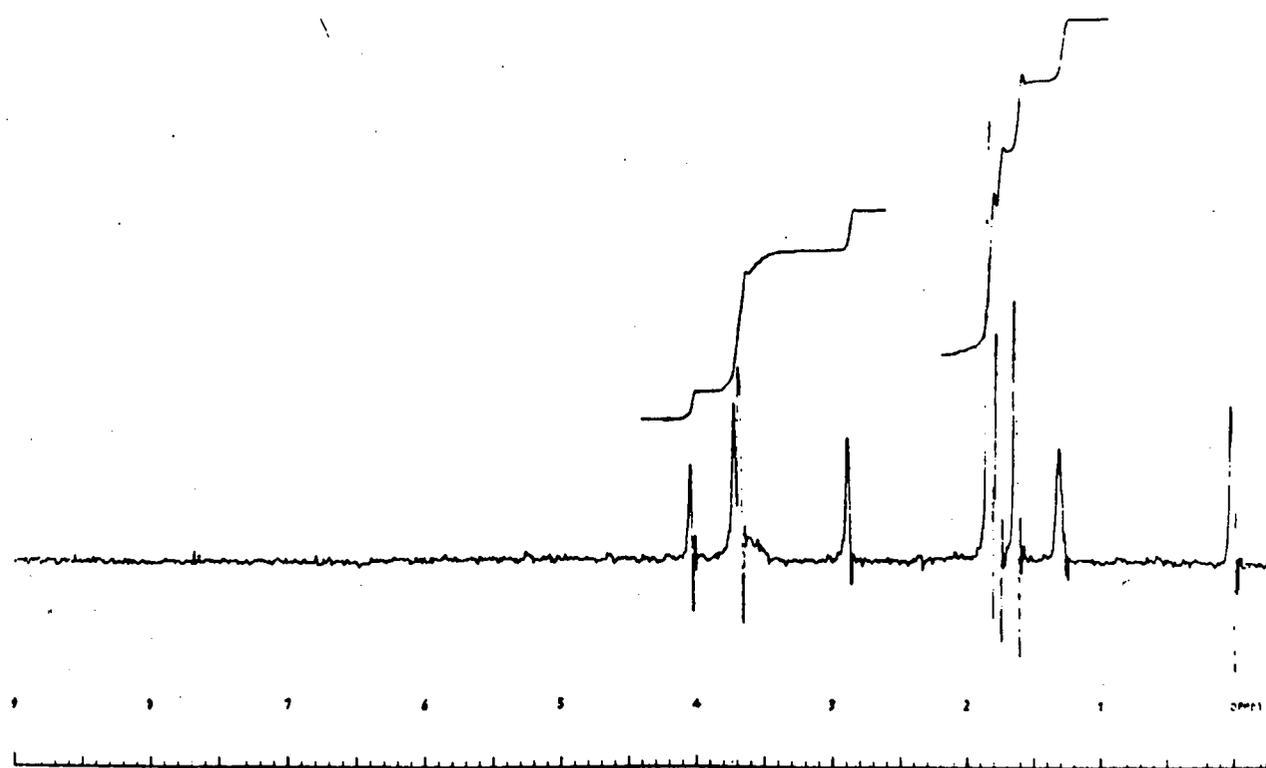
Les spectres de R.M.N. des composés concernés sont d'une interprétation relativement plus aisée que celle des spectres dans l'infrarouge. Les signaux, imputables aux ensembles hétérocycliques, qui sont souvent facilement repérables, interfèrent assez peu dans ce cas et ne sont pas, en général, trop gênants.

Les valeurs des glissements chimiques qui caractérisent les spectres de R.M.N. des deux monophénylhydrazones 29 et 30 obtenues par substitution de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 sont reportées dans le tableau ci-après: spectres 4.3.5. (D.M.S.O. deut.) et 4.3.6. (D.M.S.O. deut./D₂O) pour 29, 4.3.7. (D.M.S.O. deut.) et 4.3.8. (D.M.S.O. deut./D₂O) pour 30.

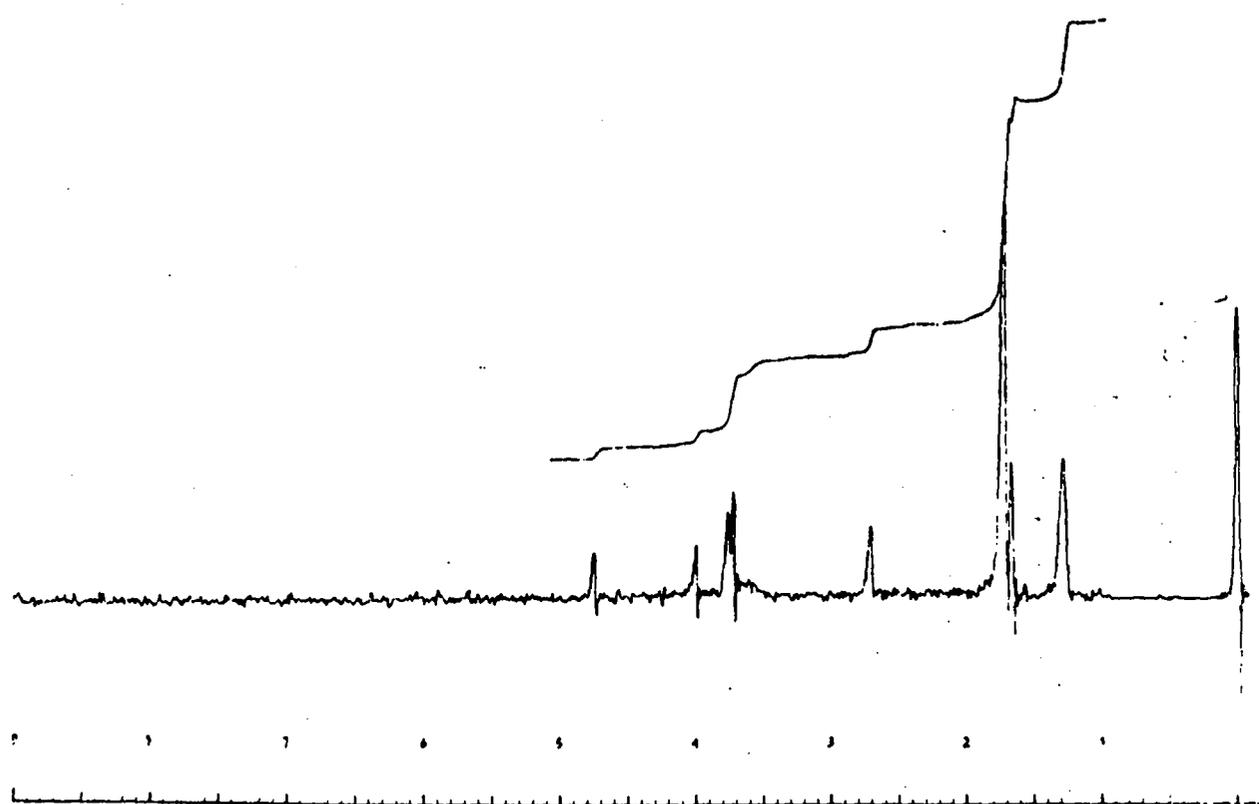
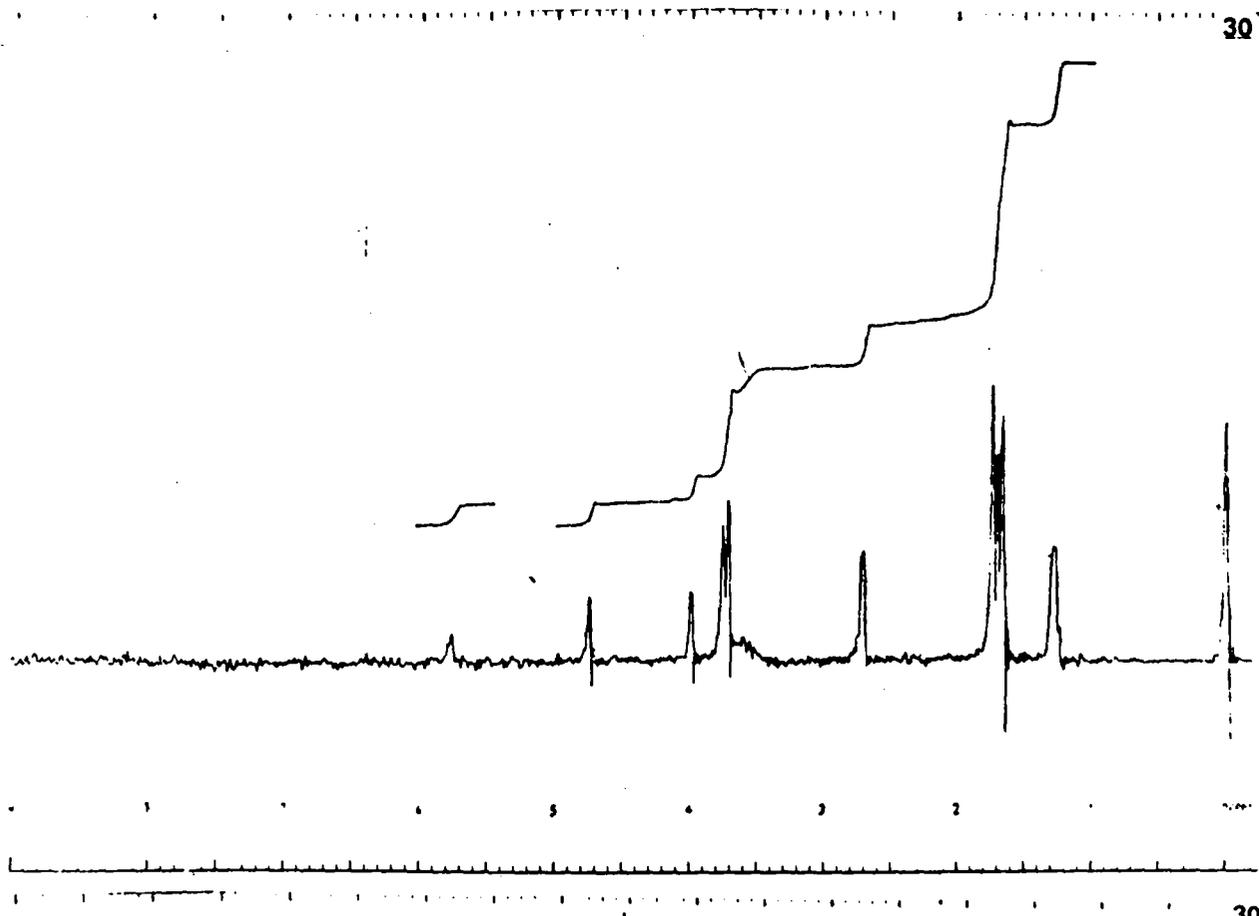
29



29



Spectres 4.3.5. et 4.3.6.



Spectres 4.3.7 et 4.3.8.

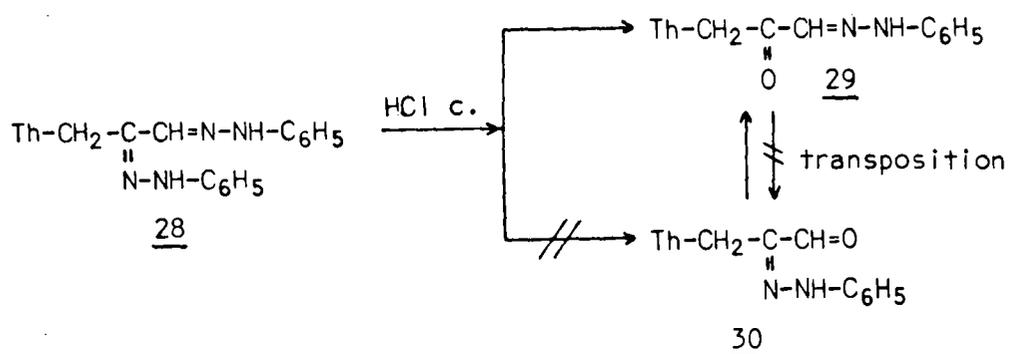
Groupements fonctionnels	<u>29</u> ou <u>30</u>		<u>30</u> ou <u>29</u>	
	D.M.S.O.deut.	D.M.S.O.deut. /D ₂ O	D.M.S.O.deut.	D.M.S.O.deut. /D ₂ O
N-CH ₃ (1)	3,22 (s)	3,24 (s)	3,34 (s)	3,34 (s)
N-CH ₃ (3)	3,48 (s)	3,50 (s)	3,50 (s)	3,47 (s)
C-H (8)	8,05 (s)	8,08 (s)	8,04 (s)	8,04 (s)
CH ₂ (a)	5,74 (s)	5,74 (s)	5,44 (s)	5,44 (s)
<u>C-H</u> (b)	<u>7,40</u> (s)	<u>7,44</u> (s)	<u>9,54</u> (s)	<u>9,54</u> (s)
N-H (c)	11,66 (ma)	échange iso-topique	11,57 (ma)	échange iso-topique
N-C ₆ H ₅ (d) } N-C ₆ H ₅ (e) }	7,33 (ma)	7,35 (ma)	7,50 (ma)	7,50 (ma)
H ₂ O (impureté)	3,36 (s)	3,64 (s)	3,44 (s)	3,47 (s)
D.M.S.O.	2,54 (ma)	2,56 (ma)	2,56 (ma)	2,58 (ma)

(s) = singulet (ma) = massif

La seule variation spectaculaire que nous remarquons à la lecture de ce tableau, lorsque nous passons d'un spectre à l'autre, concerne les valeurs du glissement chimique du proton (b) attribué à l'ensemble C-H (b). Cet ensemble est en fait le seul qui appartienne à des groupements fonctionnels différents -phénylhydrazonique ou aldéhydique- selon le modèle moléculaire 29 ou 30 considéré.

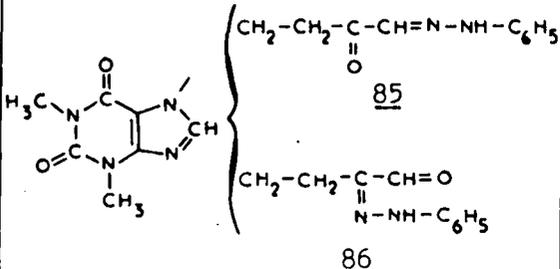
Les déplacements correspondants, exprimés en ppm, sont 7,40 et 9,54. La première valeur (7,40 ppm) concerne la monophénylhydrazone 29 ou 30, qui a été identifiée au produit d'hydrolyse de la bisphénylhydrazone

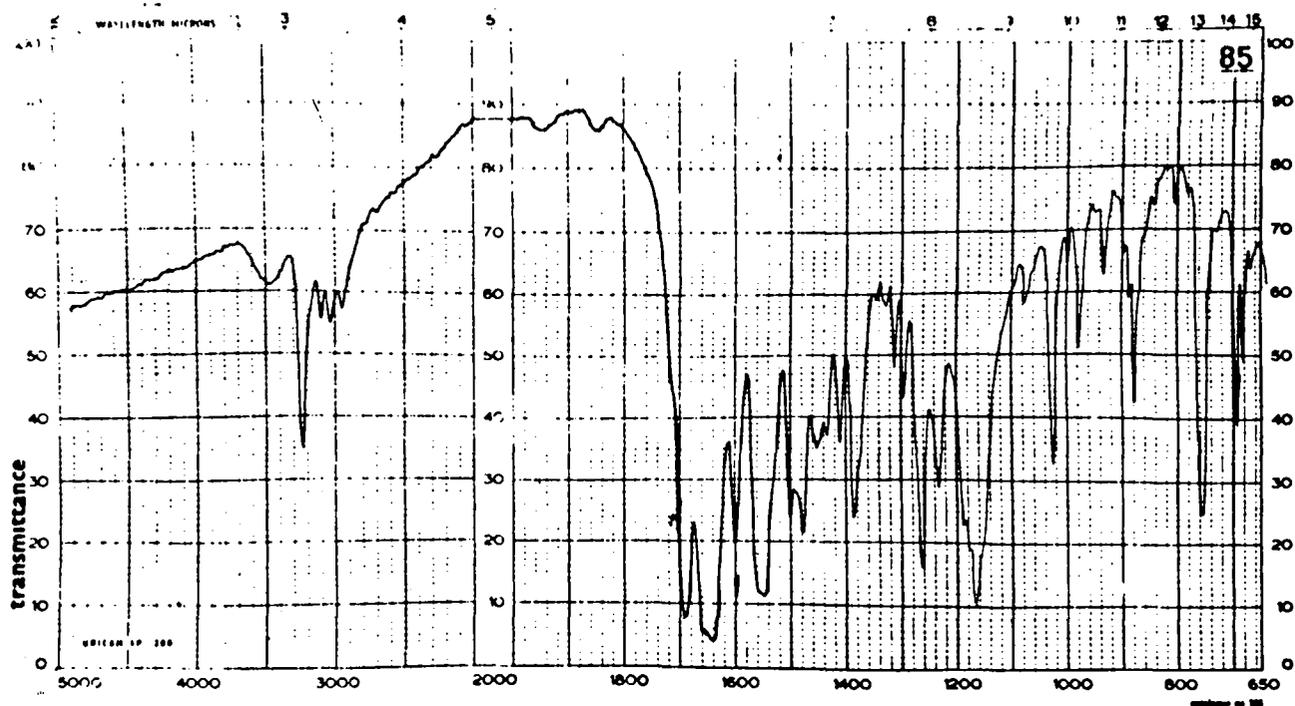
28. La seconde (9,54 ppm) se rapporte à l'autre isomère, celui dont le spectre dans l'infra-rouge présente une bande d'absorption vers 2850 cm^{-1} , caractéristique de la liaison -CH- aldéhydique. L'importance de ce glissement chimique (9,54 ppm) par rapport à l'autre, plus faible de 2,14 ppm, nous fait penser qu'il pourrait correspondre à un proton d'aldéhyde, si bien que la conclusion logique à laquelle cette comparaison des spectres de R.M.N. aboutit, est que le produit de la réaction d'hydrolyse de la bisphénylhydrazone 28 est vraisemblablement la monophénylhydrazone α cétonique 29. Cette conclusion confirmerait par conséquent, notre précédent propos concernant l'étude des spectres dans l'infra-rouge :



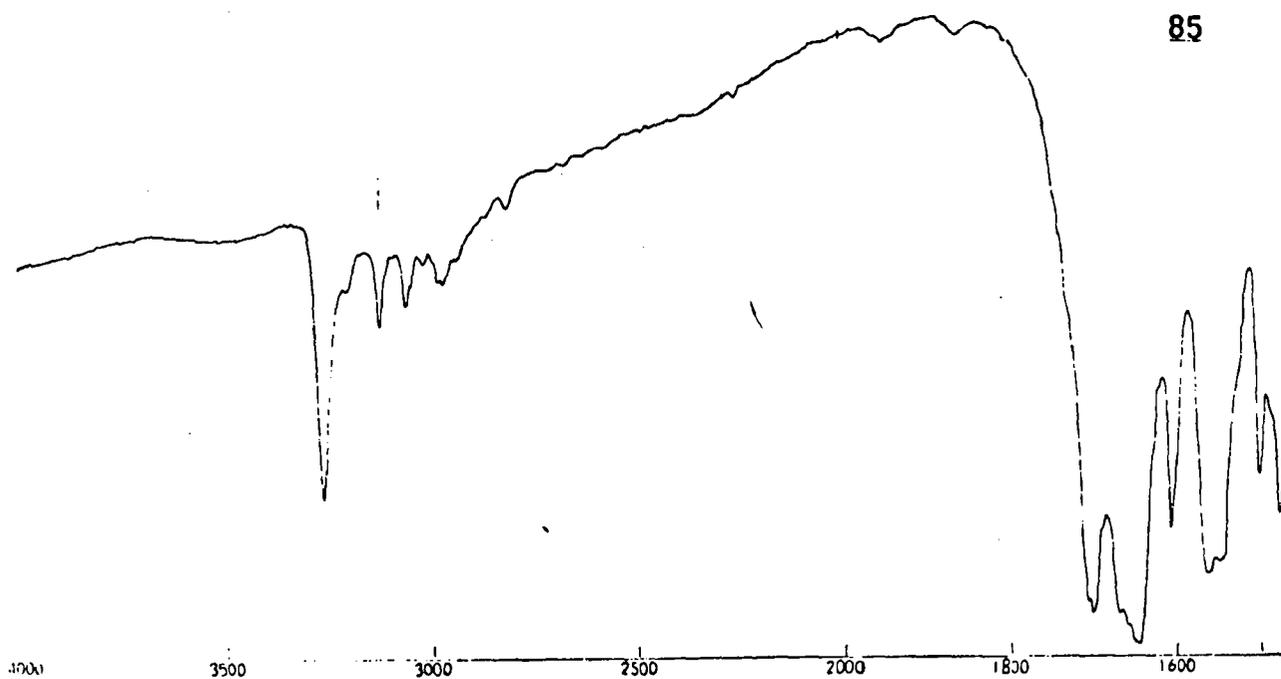
2. Théophylline-7:4-butanal-1 one-2, phénylhydrazones 85 et 86

Seuls les spectres dans l'infra-rouge de ces deux composés ont été comparés. Les résultats correspondants figurent dans le tableau ci-après: spectres 4.3.9. et 4.3.10 (85), 4.3.11. et 4.3.12. (86).

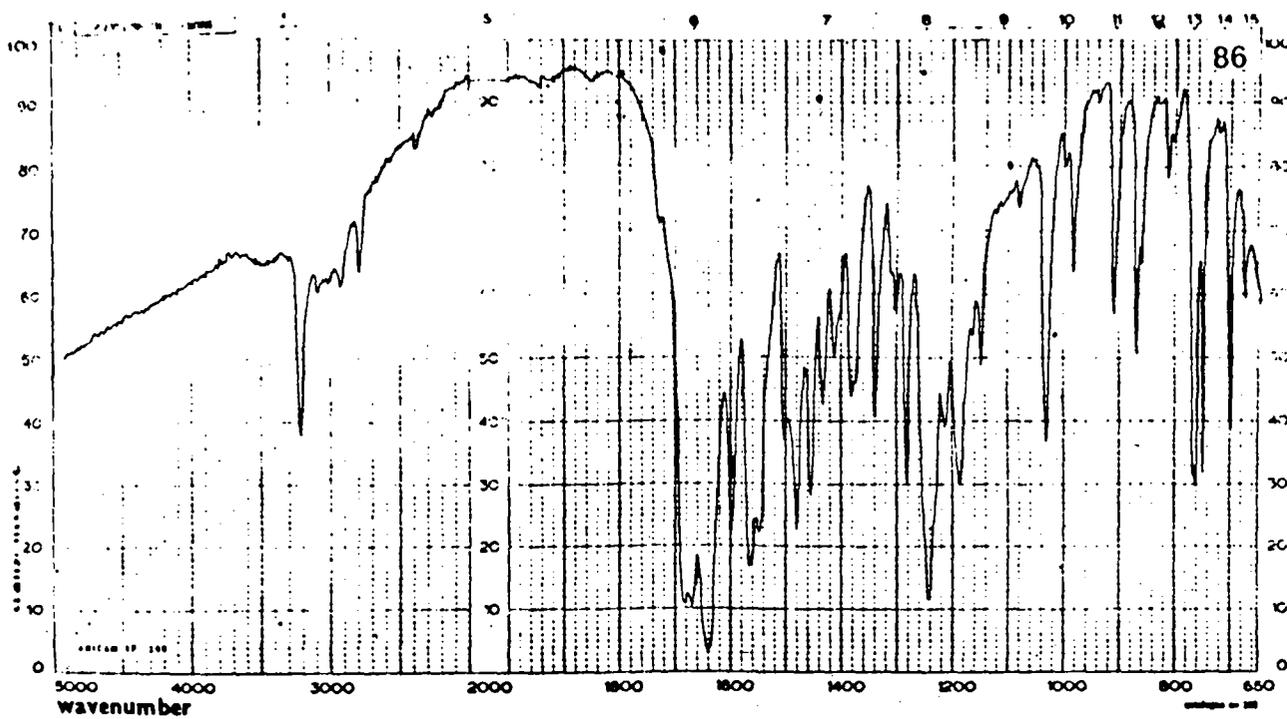
	$\nu \text{ cm}^{-1}$		
	$\nu(\text{C}=\text{O})$	Autres fréquences dues aux groupements carbonyles	$\nu(\text{C}-\text{H})$ (groupement aldéhydique)
Spectres 4.3.9. et 4.3.10. Monophénylhydrazone <u>85</u> ou <u>86</u>	1710-1640 non significatif	1245	
Spectres 4.3.11. et 4.3.12. Monophénylhydrazone <u>86</u> ou <u>85</u> (isomère du précédent)		1190-1140	2820



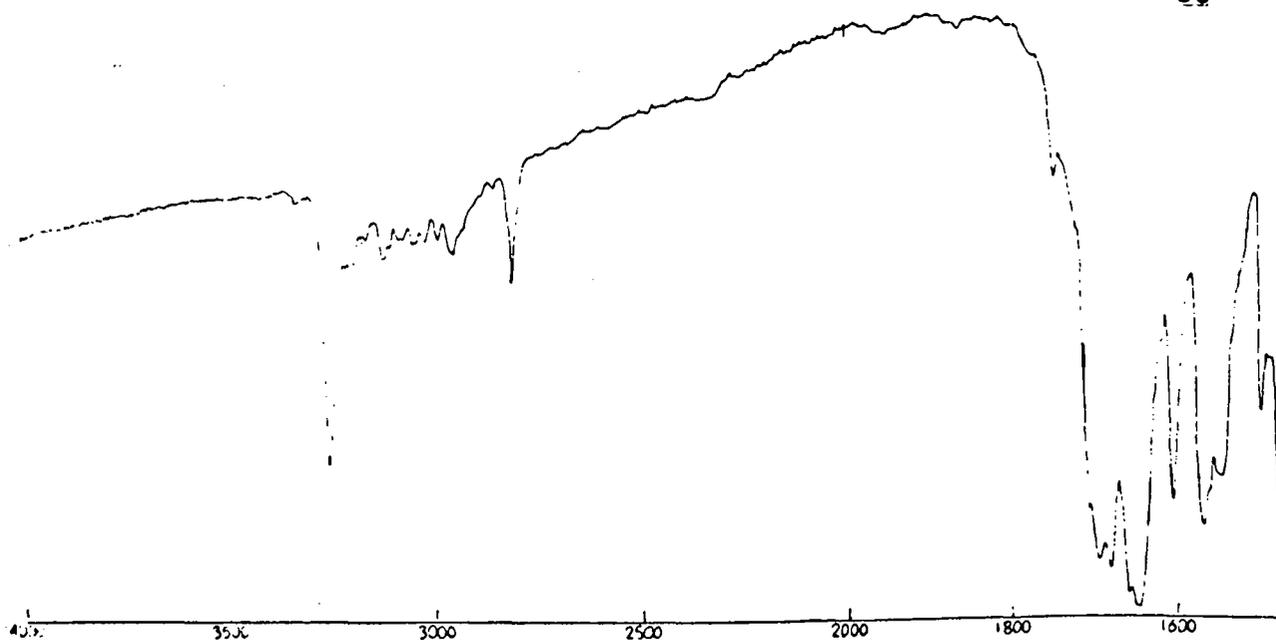
Spectre 4.3.9.



Spectre 4.3.10.



Spectre 4.3.11.



Spectre 4.3.12.

La présence dans les spectres 4.3.11. et 4.3.12. uniquement, d'une bande d'absorption vers 2820 cm^{-1} conduit à la conclusion suivante :

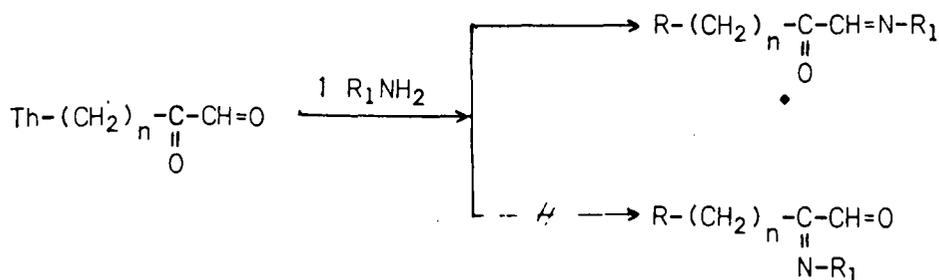
- les spectres 4.3.9. et 4.3.10. correspondent à la monophénylhydrazone α cétonique 85 ;
- les spectres 4.3.11. et 4.3.12. à la monophénylhydrazone α aldéhydique 86.

IV

Preuves expérimentales en faveur de la structure α cétonique des dérivés monosubstitués des aldéhydes α cétoniques

Les quelques résultats expérimentaux que nous présentons ci-après correspondent à des réactions de caractérisation dont la spécificité ne semble pas pouvoir être mise en doute ou à des synthèses dont le caractère univoque prouve la nature et par conséquent, la structure des composés qui y sont impliqués.

Notre argumentation, qui se rapporte surtout à l'étude de dérivés obtenus par réaction entre les aldéhydes α cétoniques de structure théophyllinique et la phénylhydrazine, l'hydrazine et l'hydroxylamine, aura, notons-le dès à présent, pour conclusion que des réactifs nucléophiles concernés réagissent, sauf exception, de préférence avec le groupement aldéhydique et conduisent de ce fait à des dérivés monosubstitués α cétoniques du type •.

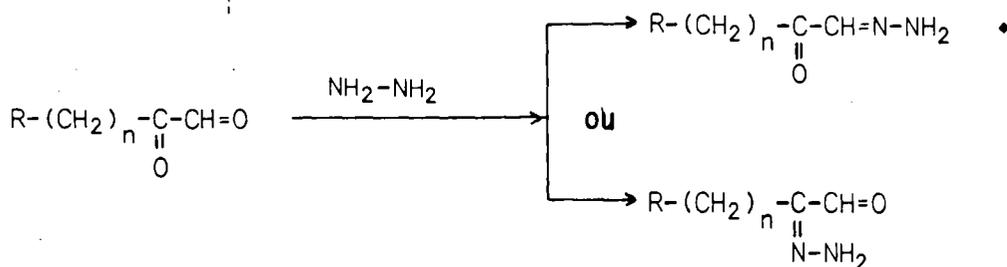


1. Structure des monohydrazones

A) Point de vue théorique

Pas plus que celle des autres dérivés monosubstitués appartenant

à la même série (voir 2ème partie - chapitre I), la structure des monohydrzones préparées par réaction entre l'hydrazine et les aldéhydes α cétoniques ne pouvait être précisée de façon immédiate :



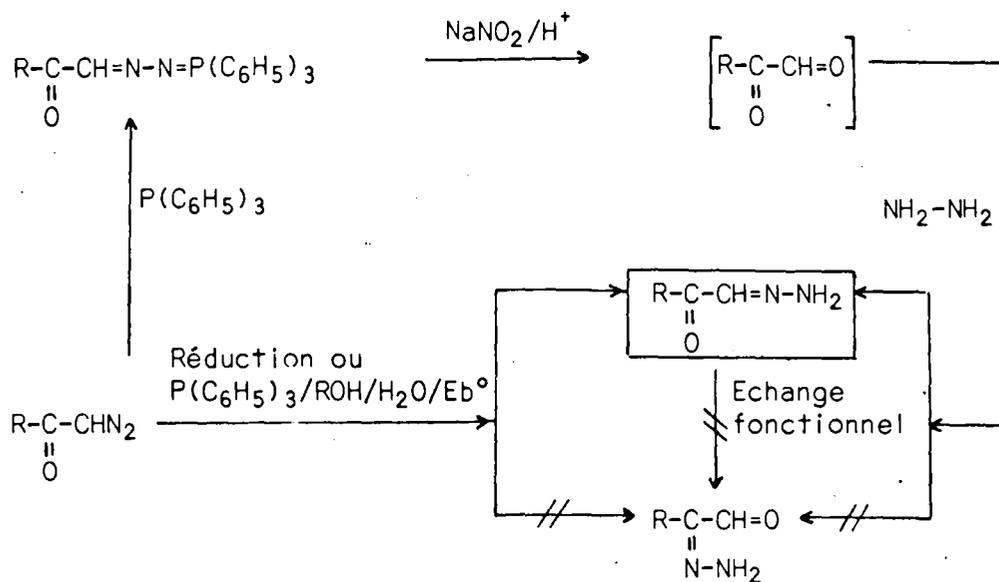
Le fait, cependant, qu'elles aient pu être identifiées aux composés obtenus (Cf. 2ème partie - chapitre IV)

- par réduction des diazométhylcétone correspondantes d'une part,
- par réaction entre ces mêmes diazométhylcétone et la triphénylphosphine d'autre part,

prouve que ces monohydrzones sont des hydrzones α cétoniques •

En effet, à cause de l'absence probable d'échange fonctionnel au cours des réactions de réduction des diazométhylcétone, nous pouvons raisonnablement penser que ce mode de préparation des monohydrzones est univoque : la position du groupement hydrzonique dans ces composés est fixée par celle du groupement diazocétonique dans les molécules initiales.

Nous avons résumé, dans le schéma ci-dessous, l'essentiel de cette étude :

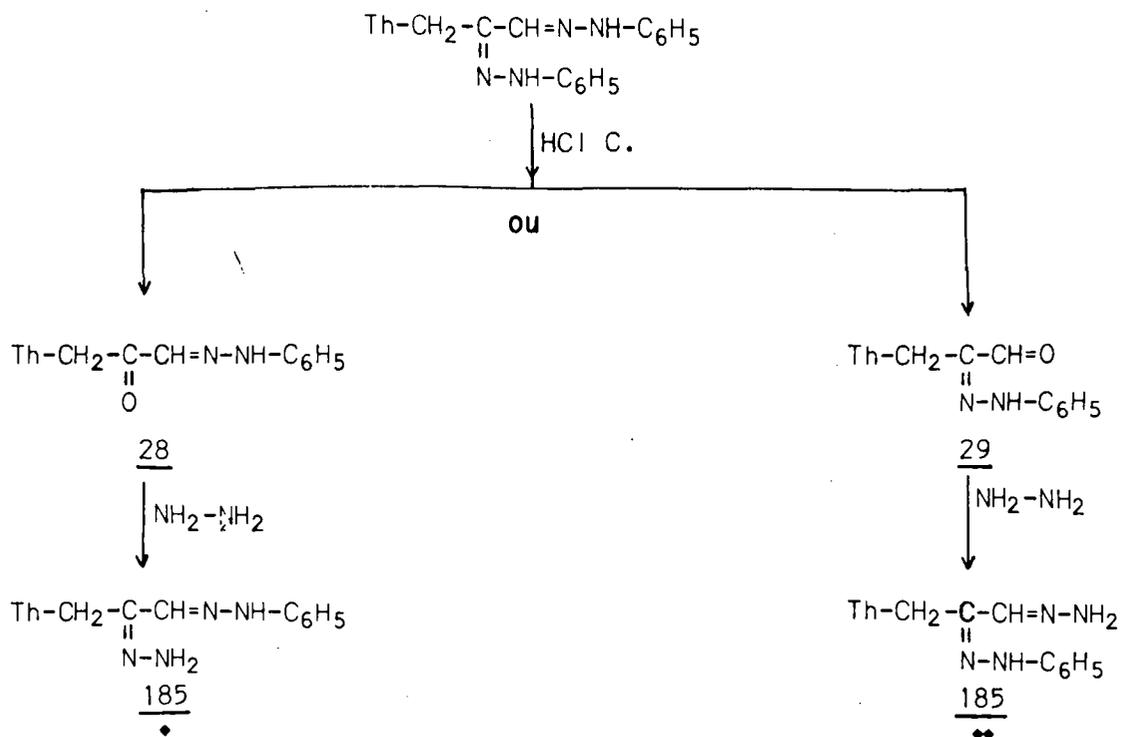


B) Point de vue expérimental

L'aspect expérimental des réactions que nous venons de citer a déjà été évoqué par ailleurs (Cf. 2ème partie - Chapitre IV).

2. Action de l'hydrazine sur la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, phénylhydrazone

La réaction entre l'hydrazine et la monophénylhydrazone 29 ou 30 -produit de dégradation par l'acide chlorhydrique concentré, de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, bisphénylhydrazone 28- a été expérimentée à l'occasion de la préparation des dérivés disubstitués "mixtes", dérivés dans lesquels, rappelons-le, les deux groupements R₁ et R₂ sont apportés par des ensembles nucléophiles différents (Cf. 2ème Partie-Chapitre II). Nous pouvons nous attendre logiquement à l'un des deux résultats ♦ ou ♦♦ (composés 185) consignés dans le schéma suivant :



A) Résultats expérimentaux

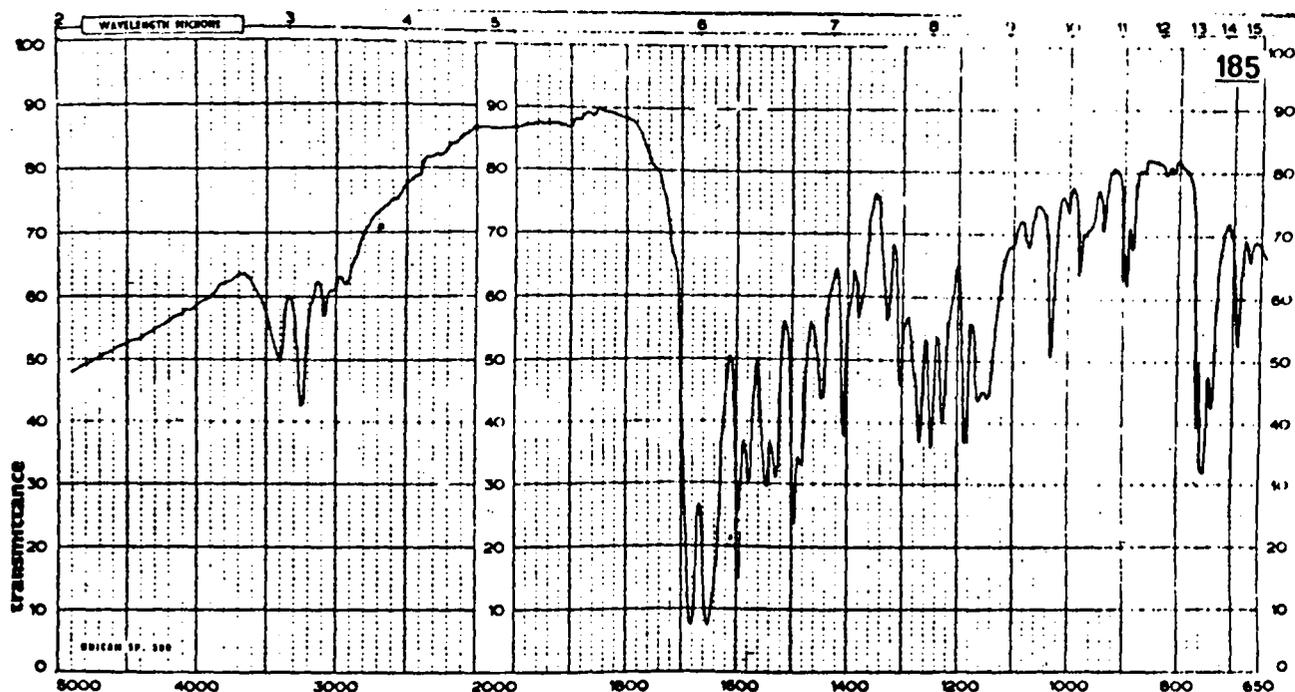
• Cette réaction a vraisemblablement abouti à l'une des deux monophénylhydrazones, monohydrazones ♦ ou ♦♦. Cependant, en raison de l'approximation insuffisante fournie par les résultats des analyses élé-

mentaires correspondantes, nous n'avons pas rendu-compte de cette préparation dans la partie réservée à la description des dérivés disubstitués "mixtes" (Cf. 2ème partie - Chapitre II).

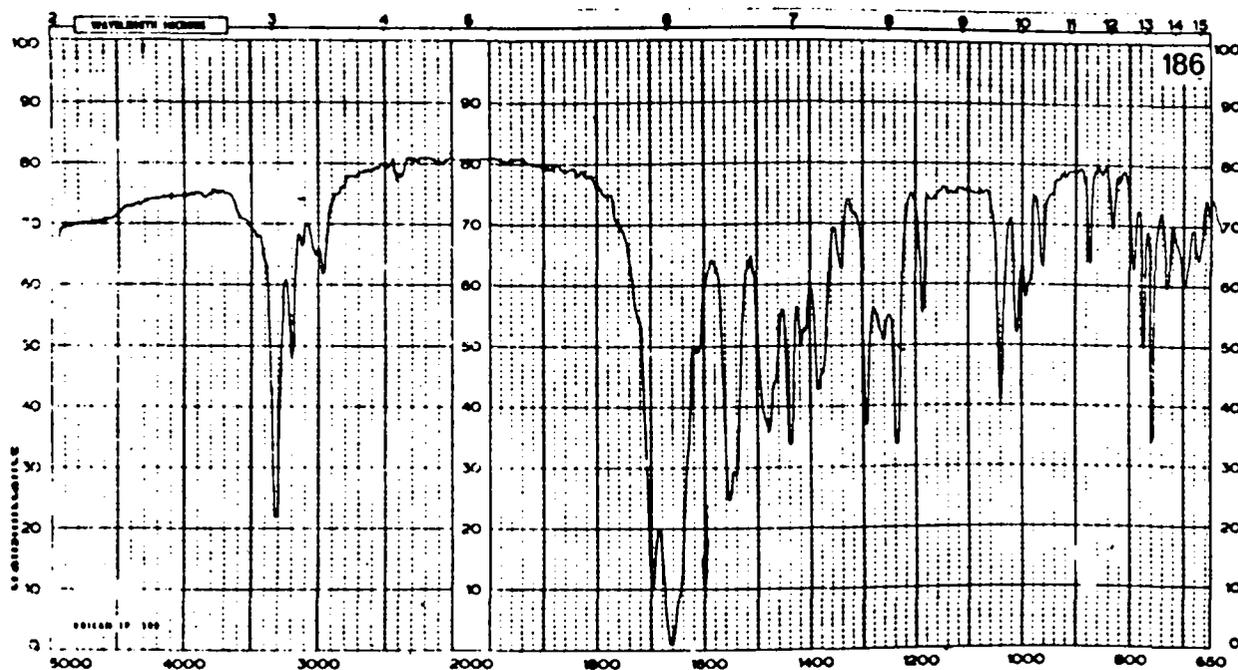
Si nous la mentionnons à présent, c'est dans le but, uniquement, de signaler le comportement, parfois inattendu, de l'hydrazine vis-à-vis de la monophénylhydrazone 29 ou 30 concernée, comportement qui nous "conforte" dans l'idée que cette dernière ne peut être que la théophylline-7:3-propanal-1 one-2,phénylhydrazone 29.

La réaction entre l'hydrazine et cette phénylhydrazone, que nous continuerons de désigner par 29 ou 30, conduit en effet, de façon assez anarchique, tant au point de vue de la reproductibilité que des conditions expérimentales, à l'isolement de deux composés très différents. Les spectres dans l'infra-rouge de ces derniers sont présentés ci-dessous (spectres 4.4.1. et 4.4.2.).

Le spectre 4.4.1. correspond au composé que nous croyons être la monophénylhydrazone, monohydrazone ♦ ou ♦♦ attendue.

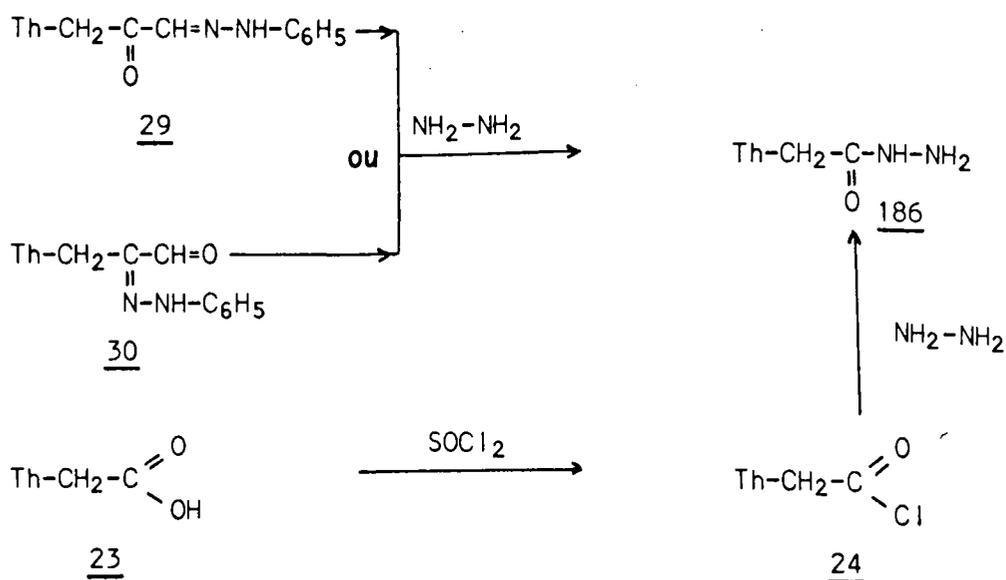


Spectre 4.4.1.



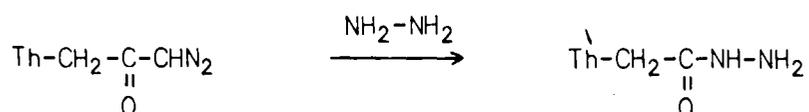
Spectre 4.4.2.

Le spectre 4.4.2. est celui du second composé. C'est aussi celui de l'hydrazide de l'acide théophylline-7:2-acétique 186, auquel il a été identifié et que nous avons été amené à préparer à l'occasion de cette étude, en faisant réagir l'hydrazine avec le chlorure de théophylline-7:2-acétyle 24 :



Remarque. -

Notons que cet hydrazide 186 a aussi été obtenu de façon très occasionnelle par hydrazinolyse de la théophylline-7:3-diazo-1 propanone-2 25. Nous avons déjà mentionné ce résultat dans un chapitre précédent (Cf 2^{ème} Partie - Chapitre II).



• Les conditions expérimentales appliquées à la réaction entre l'hydrazine et la monophénylhydrazone sont les suivantes :

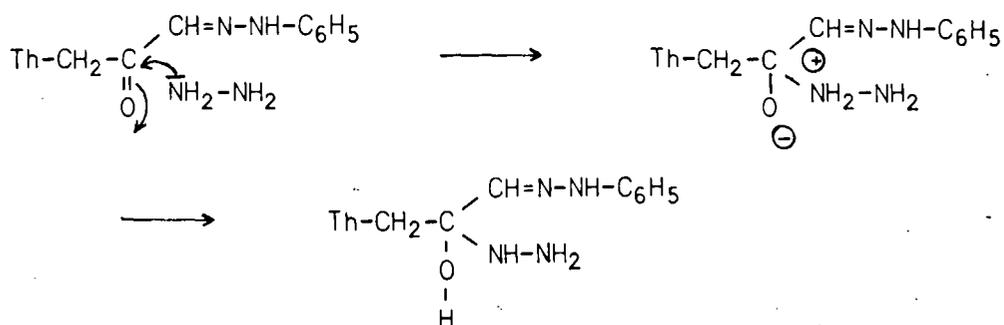
- réaction sans solvant : le mélange formé par la monophénylhydrazone et l'hydrazine est chauffé modérément pendant quelques minutes, puis laissé à température ambiante pendant quelques heures ;

- réaction en milieu hydro-alcoolique : l'hydrazine est également utilisée en excès par rapport à la quantité stoechiométrique. Les conditions de température sont les mêmes que précédemment.

B) Essais d'interprétation

• Ce résultat, curieux a priori, peut s'expliquer, mais à la condition que la structure de la monophénylhydrazone concernée soit α cétonique. Le mécanisme de la réaction serait alors le suivant :

- 1^{er} stade : la fixation de l'hydrazine sur le groupement carbonylé se ferait, de façon classique, selon le processus que nous connaissons :



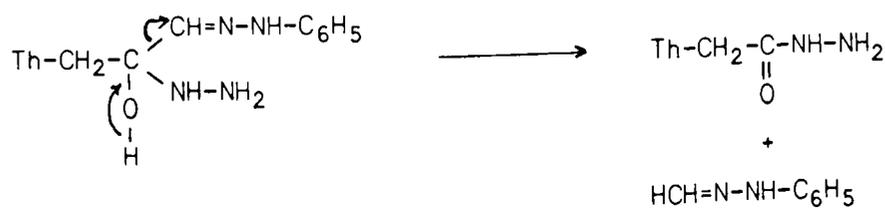
- 2^{ème} stade : l'élimination d'une molécule d'eau, tel qu'elle se déroule habituellement, serait, dans les conditions expérimentales que nous avons précisées, très défavorisée, si bien qu'un retour à la forme céto-

nique avec départ soit d'hydrazine, soit de la phénylhydrazone de l'aldéhyde formique pourrait être envisagé.

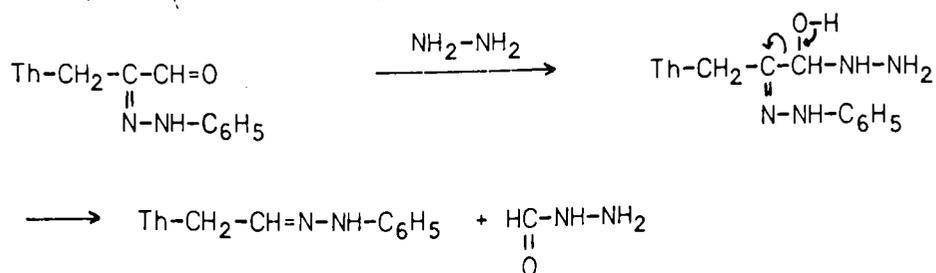
-le départ d'hydrazine se ferait avec récupération de la phénylhydrazone initiale :



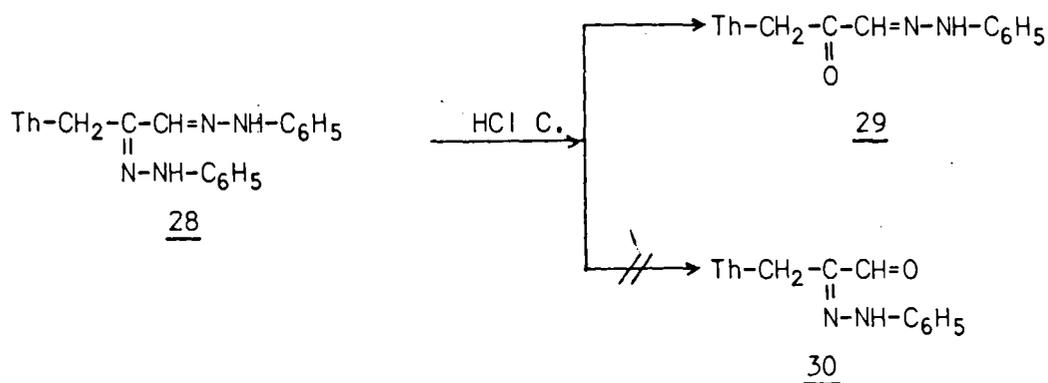
-celui de formaldéhyde phénylhydrazone se ferait par contre avec formation de l'hydrazide de l'acide théophylline acétique, ce qui correspondrait au résultat que nous avons effectivement obtenu :



• Si la structure de la monophénylhydrazone était aldéhydique, nous obtiendrions, dans les mêmes conditions, la théophylline-7:2-acétaldéhyde phénylhydrazone et l'hydrazide de l'acide formique :

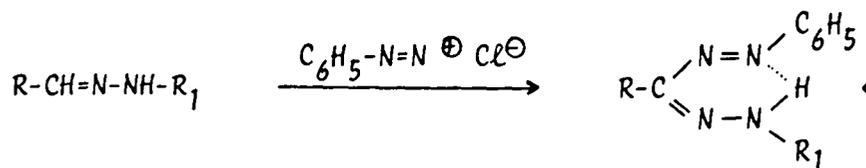


Il convient d'insister sur le caractère "anarchique" des résultats de cette réaction que nous ne sommes pas parvenu à maîtriser. Malgré tout, le fait même de l'avoir observé semble prouver que la monophénylhydrazone en question, qui est, rappelons-le, le produit de la réaction d'hydrolyse de la bisphénylhydrazone 28, ne peut être que la monophénylhydrazone α cétonique 29



3. La réaction formazylique

La réaction formazylique est une réaction qui met en jeu certaines hydrazones et l'aniline diazotée. Elle aboutit aux dérivés formazyliques ou formazanes.



Il s'agit d'une réaction de substitution électrophile, réaction qui évolue en milieu basique -hydroxyde de potassium en milieu éthanolique, pyridine- et à froid sans décomposition de l'aniline diazotée :

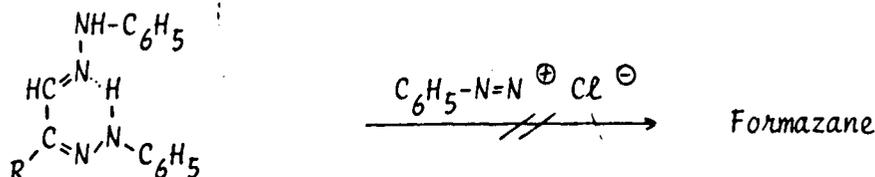


Les formazanes sont des composés très colorés -ils sont rouges ou noirs, selon le cas- et cette particularité fait que leur formation au sein d'un milieu réactionnel peut difficilement passer inaperçue.

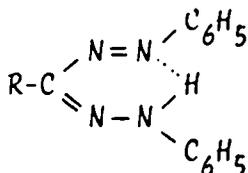
A) Rappels bibliographiques

La réaction formazylique concerne surtout les phénylhydrazones bien qu'elle ait été utilisée, également, avec des semicarbazones et divers autres composés possédant une structure similaire. Connue depuis

- ni parfois, avec celles dans lesquelles l'atome d'hydrogène, porté par leur second atome d'azote, serait engagé dans une chélation (cas de certaines bisphénylhydrazones, par exemple)

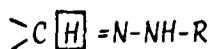


Les raisons pour lesquelles la réaction formazylique semble être inhibée en l'absence d'un atome d'hydrogène au niveau de ce second atome d'azote du groupement phénylhydrazonique sont mal définies. Il semblerait que cette "condition", déduite de l'expérience vraisemblablement, soit la conséquence de l'existence possible d'une relation entre la stabilité de la molécule de formazane et son degré de chélation intramoléculaire :

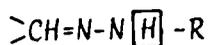


• Quoiqu'il en soit, les deux facteurs suivants conditionnent le succès d'une réaction formazylique :

- l'ensemble phénylhydrazonique de la molécule traitée par l'aniline diazotée doit avoir une véritable structure de base de Schiff :

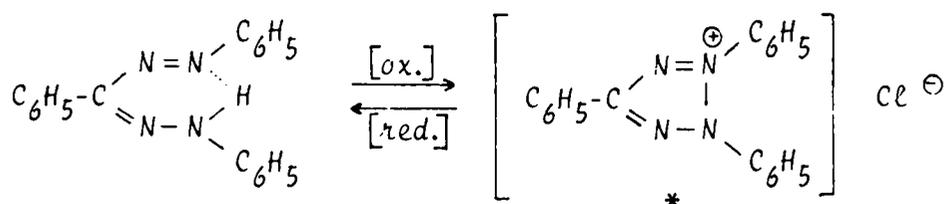


- il doit en outre posséder un atome d'hydrogène libre sur son second atome d'azote



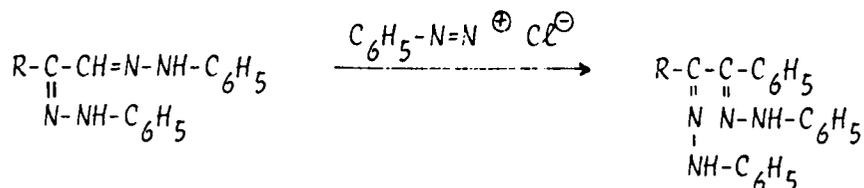
b) Formazanes des dérivés non glucidiques

Quoique d'une mise en oeuvre parfois plus délicate, la réaction formazylique est aussi appliquée aux dérivés de la série non glucidique. Citons pour mémoire son utilisation dans la préparation des sels de tétrazoles ⁷⁸. Le chlorure de triphényltétrazolium *, par exemple, obtenu par oxydation du benzaldéhyde phénylhydrazone formazane, est utilisé comme indicateur biologique et, en chromatographie sur papier, comme révélateur des sucres réducteurs (0/5 p. 55) :

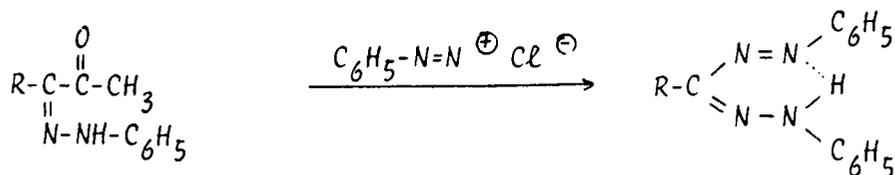


Il convient de noter qu'une certaine originalité caractérise ces dérivés non glucidiques, lorsqu'ils sont engagés dans une réaction avec l'aniline diazotée, originalité qui se manifeste de diverses manières. En voici quelques aspects :

• Certaines phénylhydrazones aldéhydiques ne donnent pas de formazane avec l'aniline diazotée. Celle-ci réagit bien, mais avec libération d'azote et fixation du reste phénylê sur l'atome de carbone aldéhydique de la molécule qui se transforme, par conséquent, en phénylhydrazone de cétone. Cette anomalie peut être illustrée par l'exemple des méthyl et phénylglyoxals, bisphénylhydrazones⁸², qui conduisent aux bisphénylhydrazones des dicétones correspondantes :

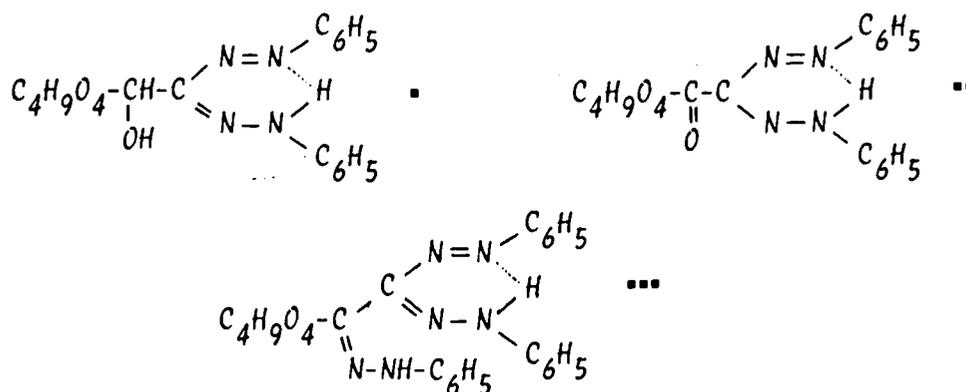


• Des exemples de fixation de l'aniline diazotée sur des hydrazones de cétones sont connus. Cette réaction qui s'effectue nécessairement avec dégradation de la molécule initiale - puisqu'il s'agit d'une réaction de substitution- conduit également à des formazanes. Les monophénylhydrazones des dicétones et des acides α cétoniques peuvent réagir de cette manière. Voici un exemple de ce type de réaction (O/6 -10.3- p. 644) :



• Une autre façon d'accéder aux formazanes est de faire réagir l'aniline diazotée avec des composés dont la structure comporte un groupement méthylénique (ou méthylique) situé en position α d'un ensemble attracteur d'électrons. Parmi ces composés, les cétones et les aldéhydes α alkylés. C'est le cas par exemple de l'acétone qui peut réagir avec l'aniline diazotée en donnant d'abord une phénylhydrazone α cétonique, puis le dérivé formazylique correspondant (O/6 -10.3- p. 644).

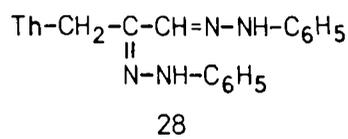
formazane • et d-glucosone-1 phénylhydrazone formazane •• sont tous les deux d'un rouge qui ne peut être distingué que par la nuance ⁴³, (0/5 p. 53), alors que le d-glucosazone, formazane ••• est violet ⁸¹ :



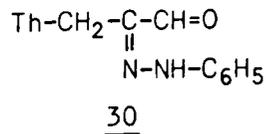
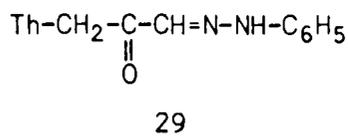
B) Point de vue expérimental

Nous avons appliqué la réaction formazylique aux dérivés phénylhydrazoniques de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 essentiellement, c'est-à-dire :

- à la bisphénylhydrazone 28



- aux deux monophénylhydrazones 29 et 30, résultant de la réaction de substitution de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, l'une d'elle ayant été identifiée au produit de l'hydrolyse de la bisphénylhydrazone 28 :



Nous l'avons appliquée également, mais très sommairement, aux deux monophénylhydrazones 85 et 86 de la théophylline-7:4-butanal-1 one-2.

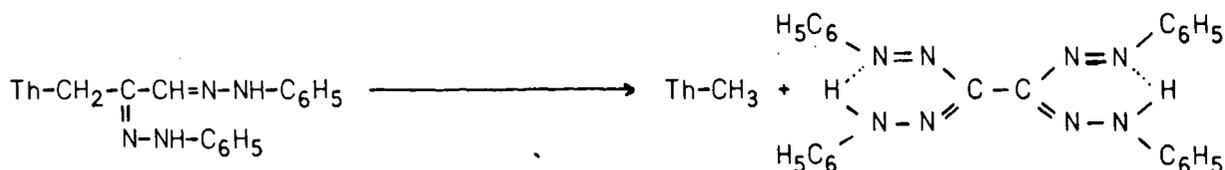
Quels étaient les résultats possibles ? En voici quelques-uns :

a) avec la bisphénylhydrazone 28

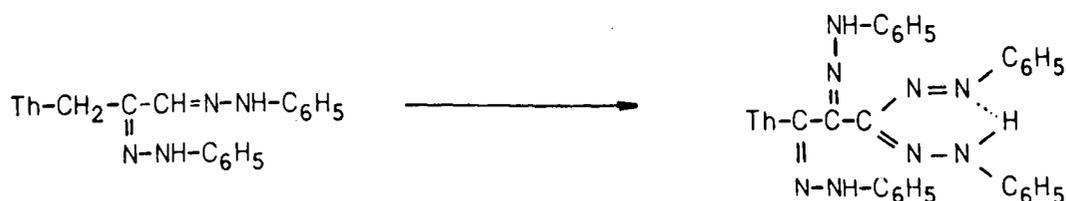
• Réaction "classique", sans dégradation



- Réaction au niveau des deux groupements phénylhydrazoniques avec dégradation de la molécule initiale :

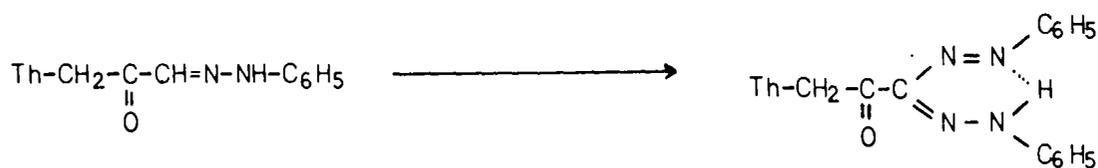


- Réaction avec le groupement méthylénique et avec la phénylhydrazone d'aldéhyde :

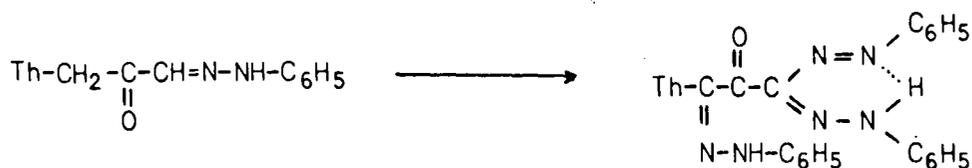


b) Avec la monophénylhydrazone 29

- Réaction "classique" sans dégradation



- Réaction avec le groupement méthylénique et le groupement phénylhydrazonique

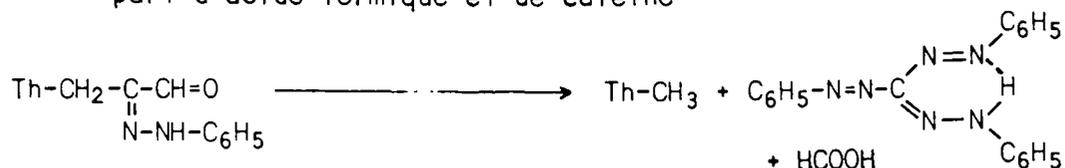


c) Avec la monophénylhydrazone 30

- Réaction au niveau du groupement phénylhydrazonique, avec départ d'acide formique



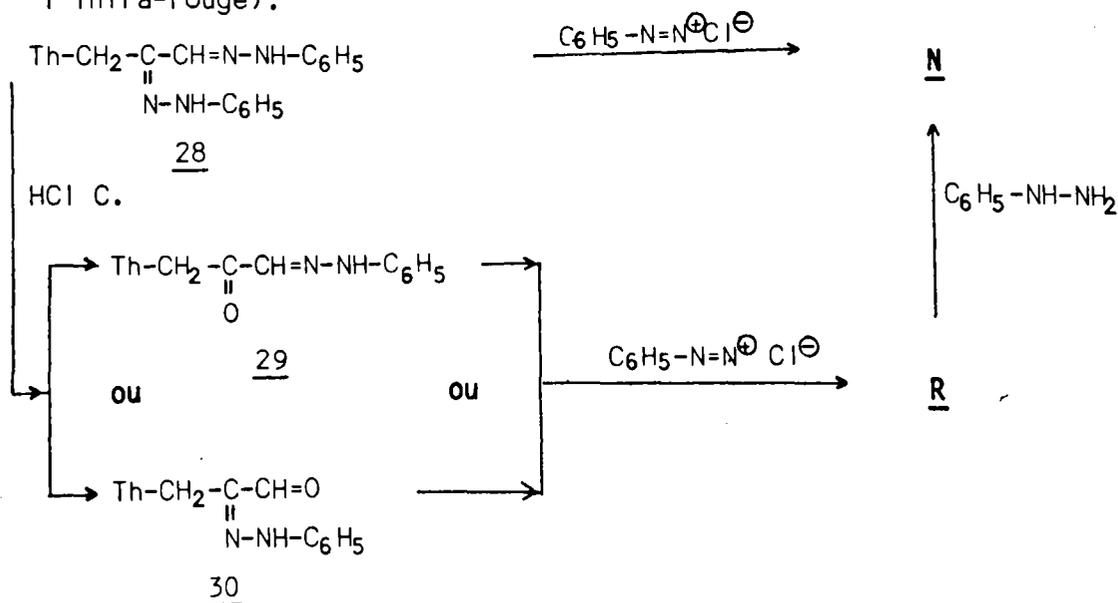
- Réaction au niveau du groupement phénylhydrazonique, avec départ d'acide formique et de caféine



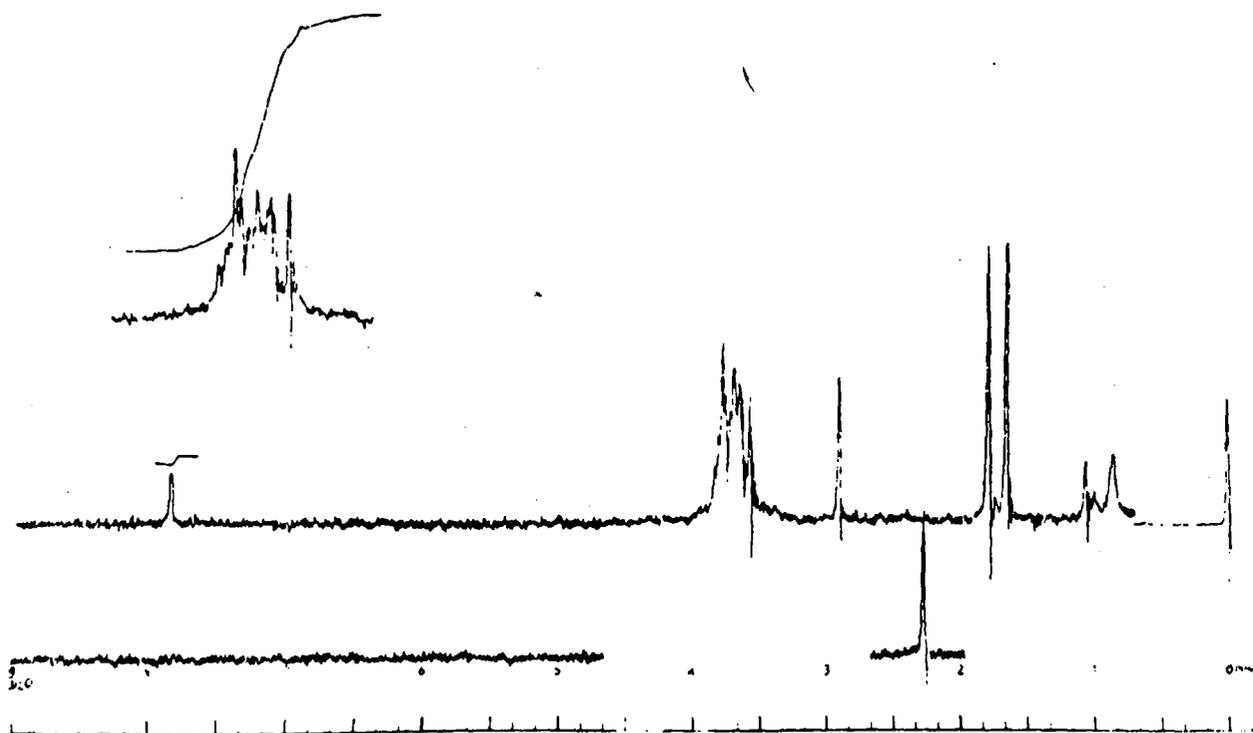
C) Résultats expérimentaux

Nous avons constaté, en fait :

- que l'aniline diazotée réagissait avec la bisphénylhydrazone 28 en provoquant la formation d'une substance de coloration noire N transformait la monophénylhydrazone 29 ou 30 en un composé rouge R.
- que la phénylhydrazine réagissait avec le composé rouge R en donnant la même substance noire N que précédemment (identification faite par spectrographie dans l'infra-rouge).



Le spectre de R.M.N. du composé rouge R présente d'autre part, les particularités suivantes (voir spectre 4.4.3. ci-dessous).



Spectre 4.4.3.

- 2 singlets caractéristiques des protons appartenant aux groupes $N-CH_3$ de la molécule de théophylline à 3,31 et 3,58 ppm ;
- 1 singlet disparaissant par échange isotopique, et pouvant être attribué au proton d'un groupement $N-H$ phénylhydrazonique, à 15,72 ppm ;
- 1 singlet correspondant aux deux protons d'un ensemble méthylénique à 5,79 ppm ;
- 1 massif enfin, attribuable aux protons de deux noyaux benzéniques et dans lequel se trouve vraisemblablement, le signal dû au proton appartenant au groupement $-CH=$ de la théophylline entre 7,10 et 7,60 ppm.

D) Essais d'interprétation

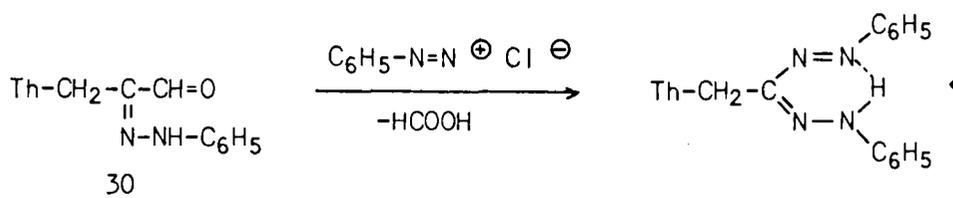
1.- Spectrographie de Résonance Magnétique Nucléaire

• La présence dans le spectre de R.M.N. d'un signal que nous pouvons attribuer aux protons d'un groupement méthylénique, nous donne le choix entre les deux modèles moléculaires suivants • et •• :

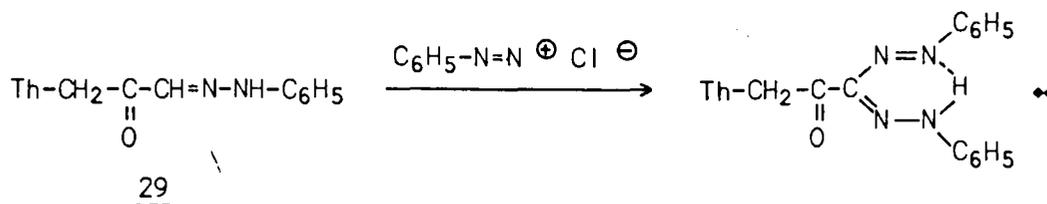


Eu égard aux remarques précédentes (Cf point de vue expérimental),

- le premier modèle \bullet correspondrait à une transformation avec dégradation partielle de la phénylhydrazone α aldéhydique 30



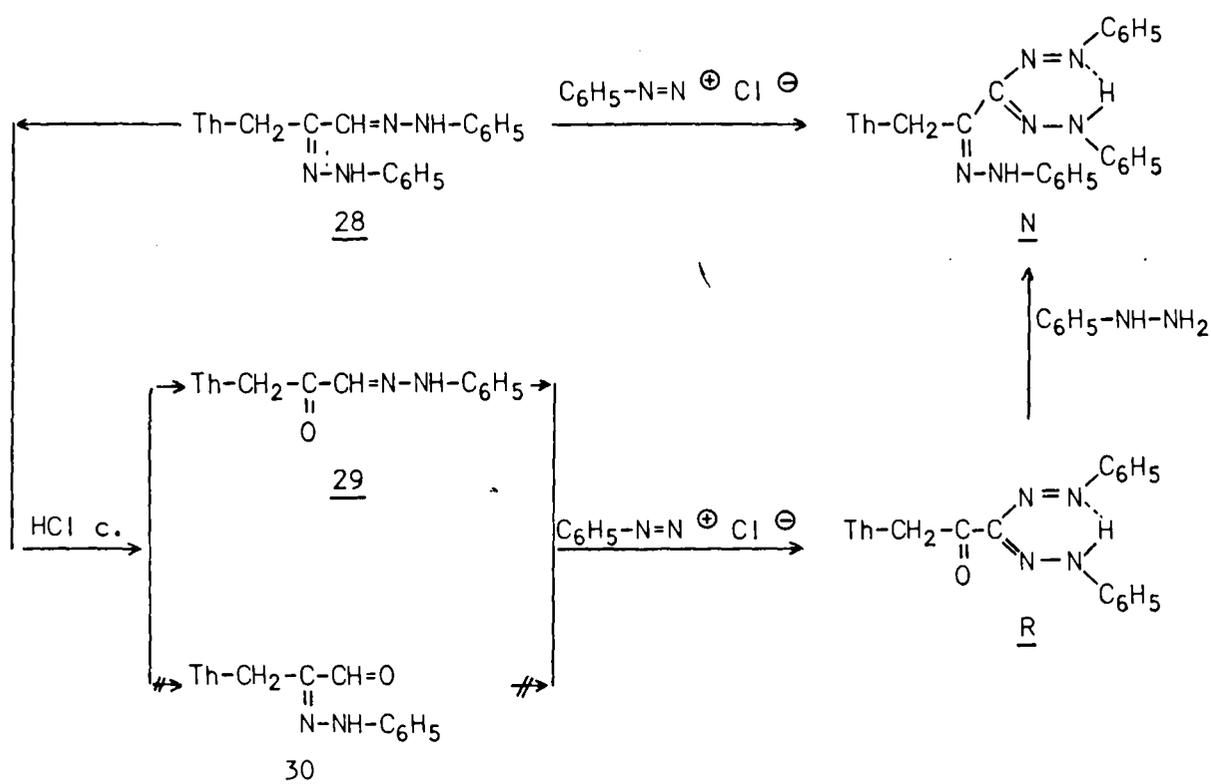
- le second $\bullet\bullet$ à une réaction "classique" entre l'aniline diazotée et la phénylhydrazone α cétonique 29



• Par sa position dans le spectre (5,79 ppm), ce signal pourrait être attribué aux protons d'un méthylène α cétonique. Il correspondrait par conséquent au modèle $\bullet\bullet$.

2.- Réaction chimique

Les remarques concernant l'interprétation des résultats spectrographiques, semblent être confirmées par le fait que le composé \bullet ou $\bullet\bullet$ ait été transformé en composé N par action de la phénylhydrazine. Rappelons que N a été préparé également par réaction entre l'aniline diazotée et la bisphénylhydrazone 28. Sa préparation à partir du formazane \bullet ou $\bullet\bullet$ implique nécessairement que ce dernier soit identifié au modèle $\bullet\bullet$. Nous savons que ce dernier correspond à la monophénylhydrazone 29, laquelle provient de l'hydrolyse de la bisphénylhydrazone 28 d'où notre conclusion qui figure dans le schéma ci-dessous :



Nous n'avons pas décrit quantitativement les deux formazanes R et N. La raison en est que ces composés étant difficilement purifiables, les résultats des analyses élémentaires les concernant sont demeurés d'une approximation très insuffisante.

Remarques.-

- la phénylhydrazone α aldéhydrique 30 -parfois obtenue en mélange avec l'isomère 29, ne réagit pas avec l'aniline diazotée ;

- des déterminations du même type, mais très sommaires, ont été faites à partir des phénylhydrazones de la théophylline-7:4-butanal-1 one-2. Elles ont abouti aux résultats suivants :

la réaction formazylique est positive (coloration et précipité rouges) avec la phénylhydrazone 85 qui possède une structure α cétonique, et négative avec l'isomère 86.

Conditions expérimentales.-

Les conditions expérimentales de formation des formazanes sont bien précisées dans la littérature. Les modes opératoires décrits correspondent à l'utilisation de milieux réactionnels basiques constitués soit de pyridine ^{48.68.81.83}, soit d'hydroxyde de potassium ou de sodium en solution alcoolique ⁷⁹, soit de carbonate de sodium ⁸⁴.

MODES OPERATOIRES

- Action de l'aniline diazotée sur les phénylhydrazones

L'aniline diazotée est ajoutée peu à peu à un mélange formé de phénylhydrazone (1 g), de pyridine (50 cm³) et d'éthanol (50 cm³), maintenu à -5°C et sous agitation.

- Composé R : le formazane R précipite peu à peu dans le milieu qui se colore en rouge dès l'addition des premières gouttes d'aniline diazotée ;

- Composé N : le formazane N est soluble dans la pyridine . Il précipite très lentement dans le milieu, par addition d'eau.

- Action de la phénylhydrazine sur le formazane R

Un mélange formé de phénylhydrazone formazane R dissous par léger chauffage dans un peu d'acide acétique concentré et de phénylhydrazine (utilisée en léger défaut) est laissé à température ambiante pendant quelques heures. Le formazane N précipite peu à peu dans le milieu.

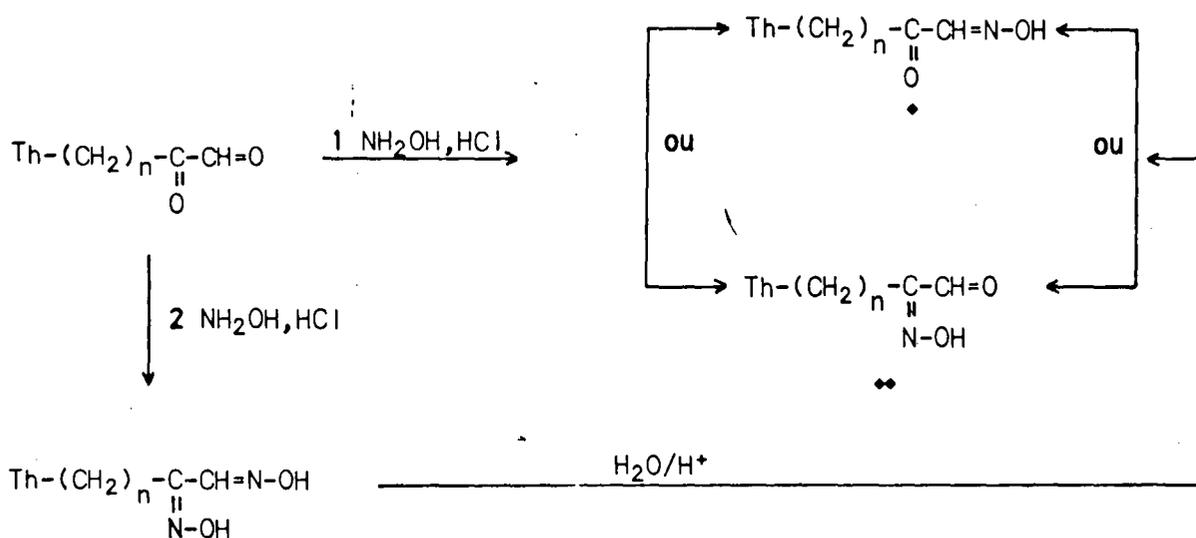
4. Structure des oximes et des méthylphénylhydrazones α carbonylées

Les conditions expérimentales appliquées à l'isolement de certains dérivés disubstitués dans lesquels les groupements R₁ et R₂ sont apportés par des ensembles nucléophiles différents (Cf. 2ème partie - Chapitre II), et quelques-uns des résultats expérimentaux dont il a été fait mention dans les paragraphes précédents, nous éclairent au sujet de la structure des oximes et des méthylphénylhydrazones α carbonylées que nous avons eu l'occasion de décrire (Cf. 2ème partie - Chapitre I).

Il convient de rappeler :

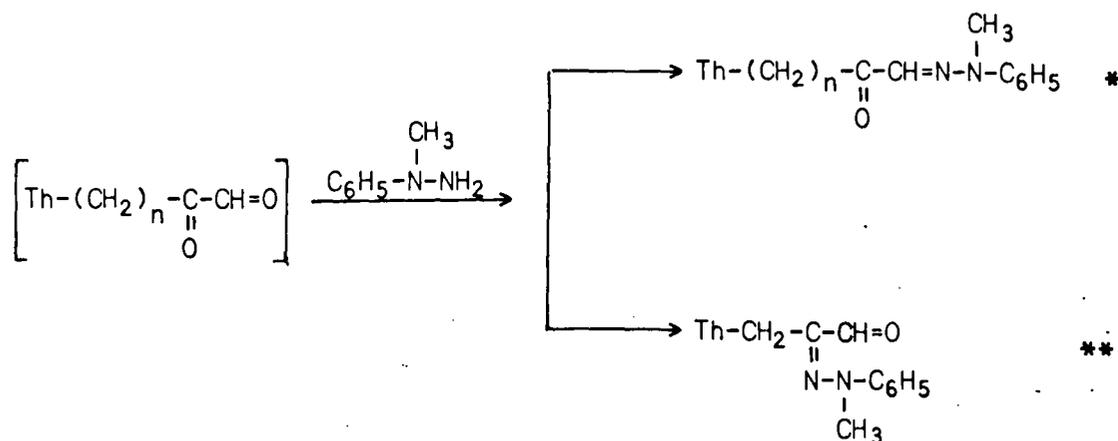
- A propos des monophénylhydrazones α carbonylées
 - que leur structure est maintenant connue ;
 - que les isomères 29 et 30 d'une part, 85 et 86 d'autre part, ont été distingués l'un de l'autre, par spectrographie dans l'infra-rouge et par la réaction formazylique.
- A propos des oximes α carbonylées
 - qu'elles ont été préparées (Cf. 2ème Partie - Chapitre I) par action à température ambiante du chlorhydrate d'hydroxylamine sur les aldéhydes α cétoniques correspondants ;
 - par hydrolyse ménagée (action de l'acide chlorhydrique dilué) de leur dioxime

- qu'elles ont été obtenues sous une forme structurale unique • ou ♦♦ :



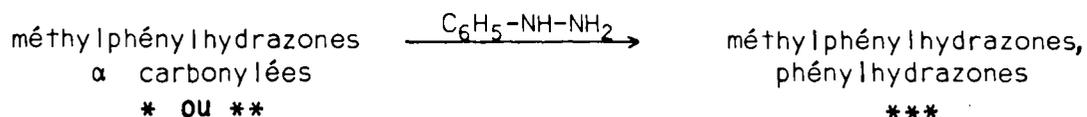
- A propos des méthylphénylhydrazones α carbonylées

- qu'elles ont été préparées (Cf. 2ème Partie - Chapitre I) par substitution des aldéhydes α cétoniques correspondants ;
- qu'elles ont été obtenues sous une forme structurale unique * ou ♦♦

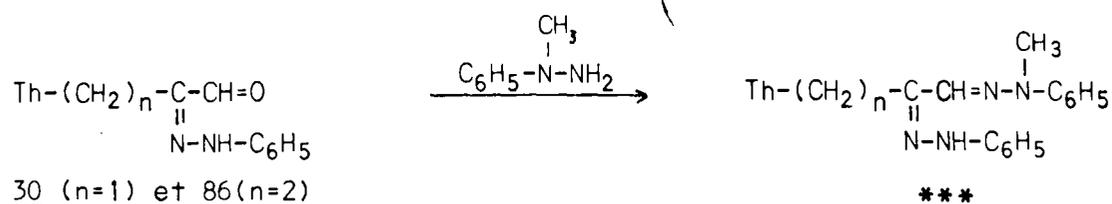


A) Structure des oximes α carbonylées

Les oximes phénylhydrazones ♦♦ ont été obtenues par réaction entre la phénylhydrazine et les oximes α carbonylées • ou ♦♦ dont nous essayons de préciser la structure :



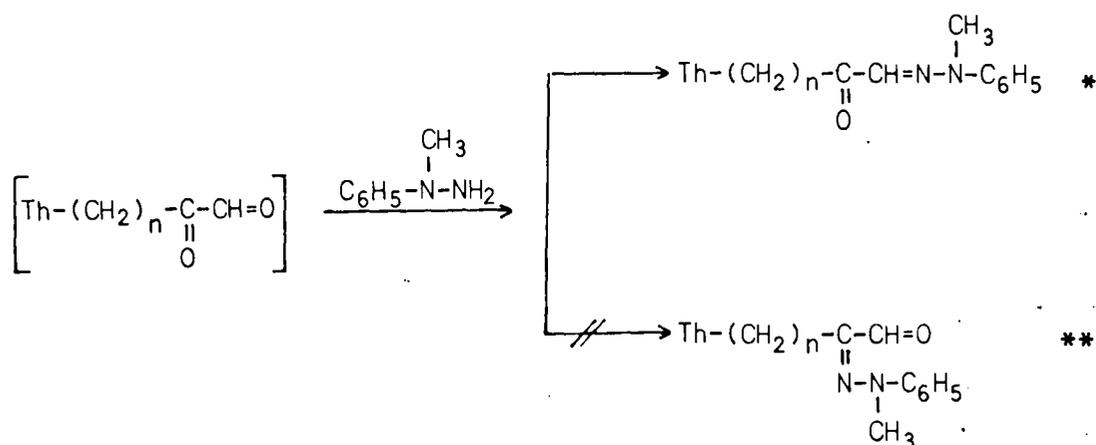
Elles ont ensuite été identifiées aux méthylphénylhydrazones, phénylhydrazones, préparées par action de la méthylphénylhydrazine sur les monophénylhydrazones α aldéhydiques 30 et 86 respectivement :



Conclusion

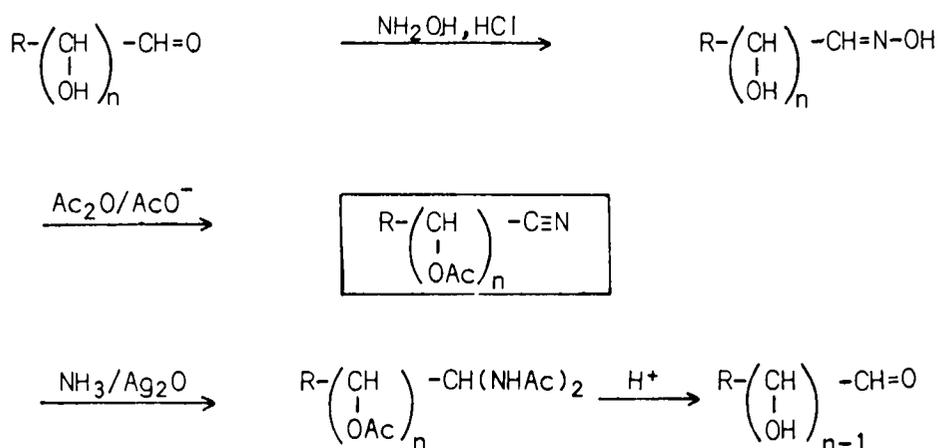
Elle est du même type que la précédente. La structure des phénylhydrazones α aldéhydiques 30 et 86 étant connue, celle de leur produit de réaction avec la méthylphénylhydrazine l'est donc également. Par récurrence, nous connaissons aussi la structure des méthylphénylhydrazones α carbonylées * OU ** qui ne peut être identifiée qu'à une structure α cétonique*.

Par conséquent : le produit de la monosubstitution des aldéhydes α cétoniques par la méthylphénylhydrazine ne peut être qu'une mono-méthylphénylhydrazone α cétonique :



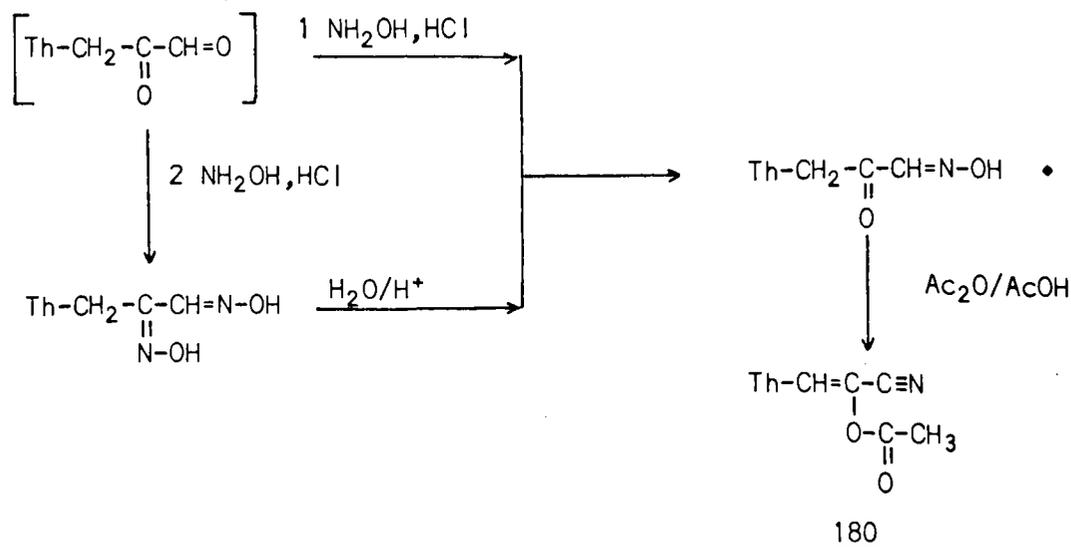
5. Déshydratation de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2 , monooxime 75

• La deshydratation des aldoximes , avec formation de nitrile, constitue la deuxième étape du passage d'un aldose à son homologue immédiatement inférieur . Il s'agit , rappelons-le , de ce qui est appelé "dégradation de Wohl" et que nous avons déjà mentionné à propos d'une énumération de quelques procédés d'élaboration des structures aldoliques:

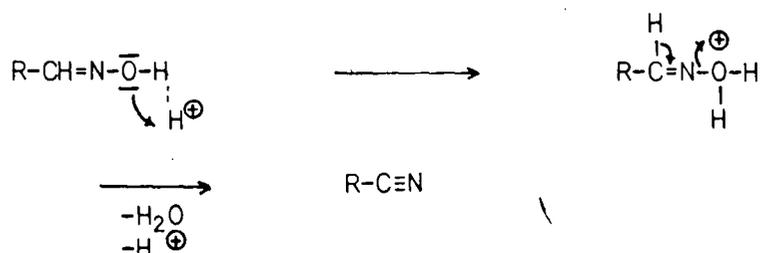


En raison du fait qu'elles ne peuvent être transformées en nitrile, sans dégradation de leur molécule (O/6 -10.4- p. 229) , les céto-ximes α carbonylées ne sont pas concernées par cette réaction. Une étude du comportement de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2, monooxime, placée dans les conditions de la dégradation de Wohl , pouvait, par conséquent, nous renseigner au sujet de la nature du groupement carbonylé resté libre dans cette molécule.

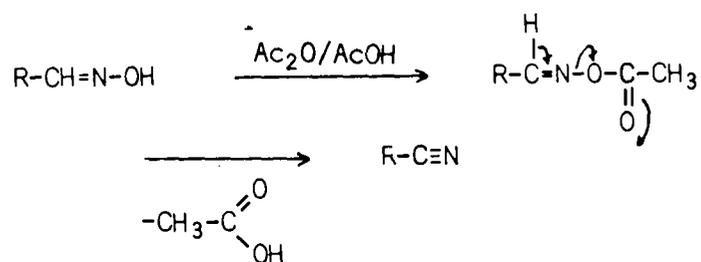
• Les essais de deshydratation , réalisés en milieu d'anhydride acétique, ont, en fait, abouti à la préparation d'un nitrile α cétonique que nous avons isolé sous forme d'acétate d'énol . Il s'agit de la théophylline-7:3-acrylonitrile , acétoxy-2 180 . Ce résultat prouve donc que l'oxime α carbonylée en question est bien une oxime d'aldéhyde • :



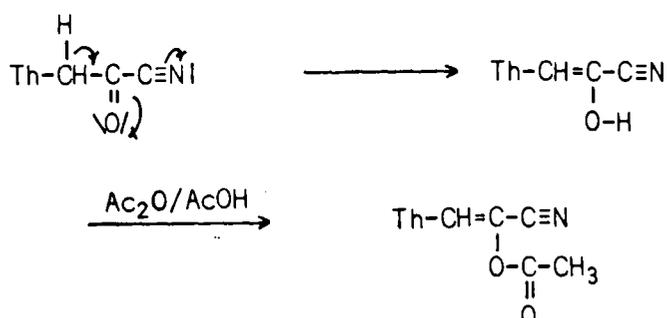
• Le mécanisme de la réaction de dégradation des aldoximes, qui se déroule en milieu acide (O/3 p. 354), est connu :



En milieu d'anhydride acétique, cette dégradation se fait vraisemblablement à partir de la molécule estérifiée :



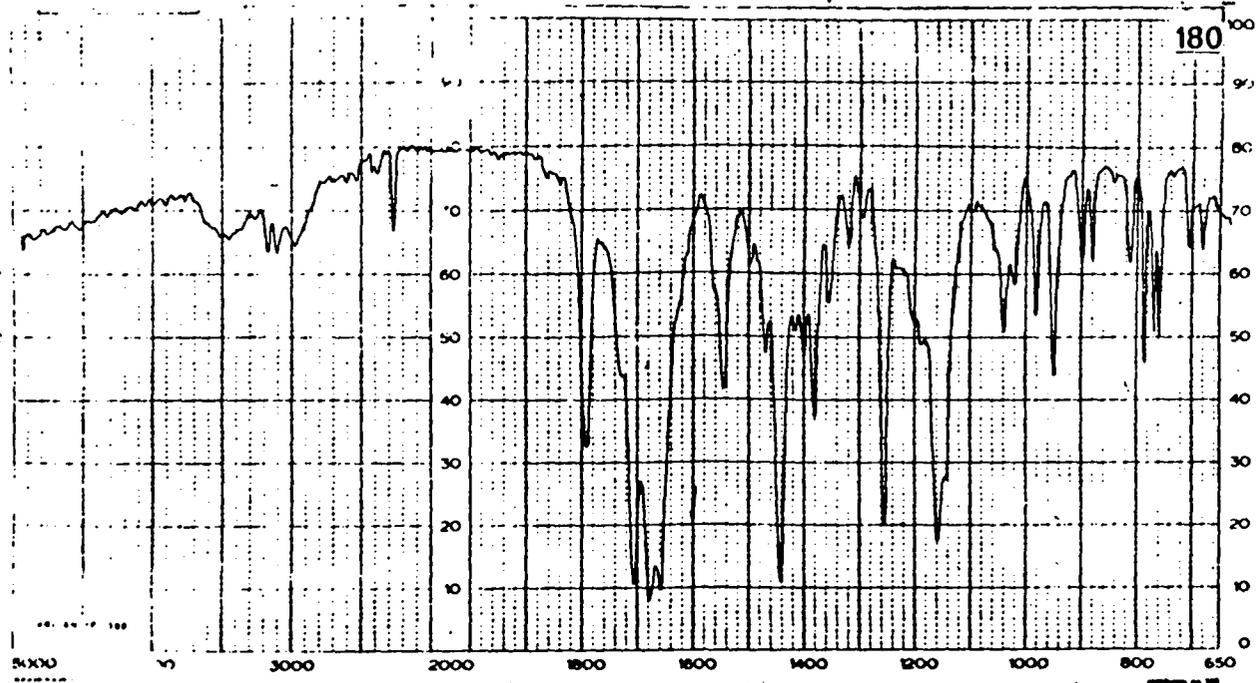
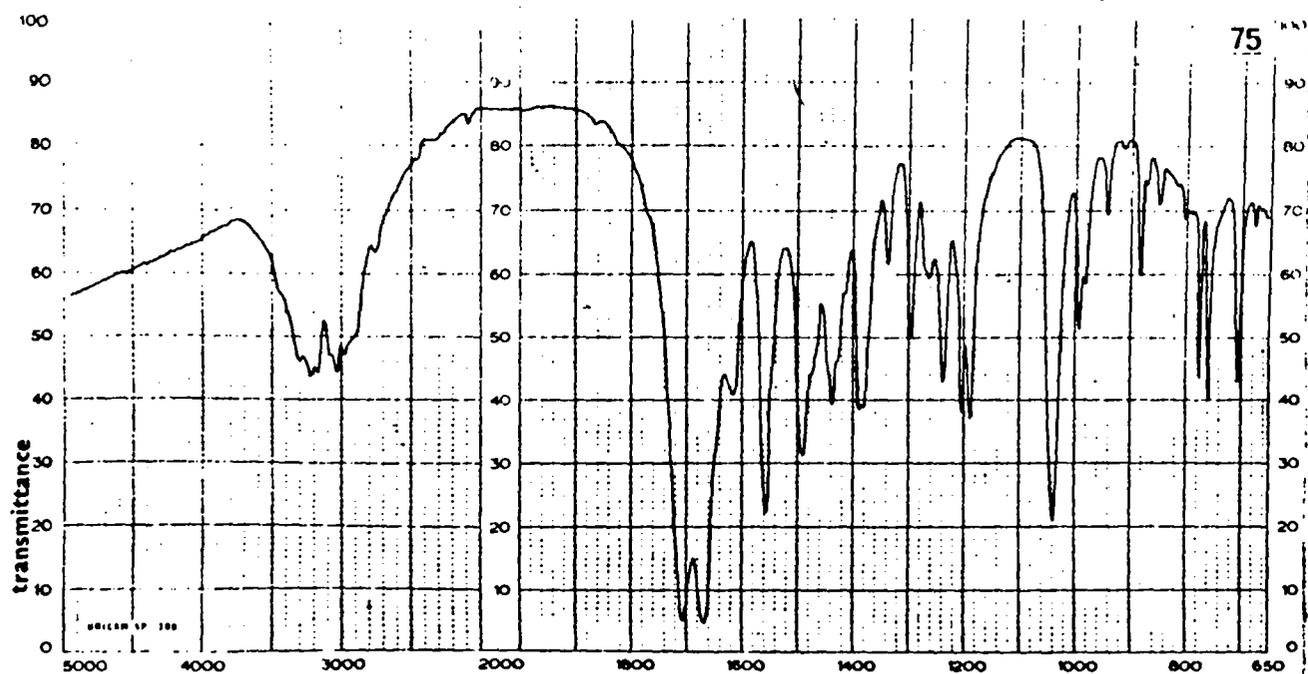
Notre résultat : isolement d'un acétate d'énol, ne nous semble pas a priori étonnant. Il s'explique probablement par le fait que les effets attracteurs du carbonitrile et du groupement cétonique du nitrile α cétonique, doivent provoquer une énolisation rapide de ce dernier, qui peut alors réagir avec l'anhydride acétique :



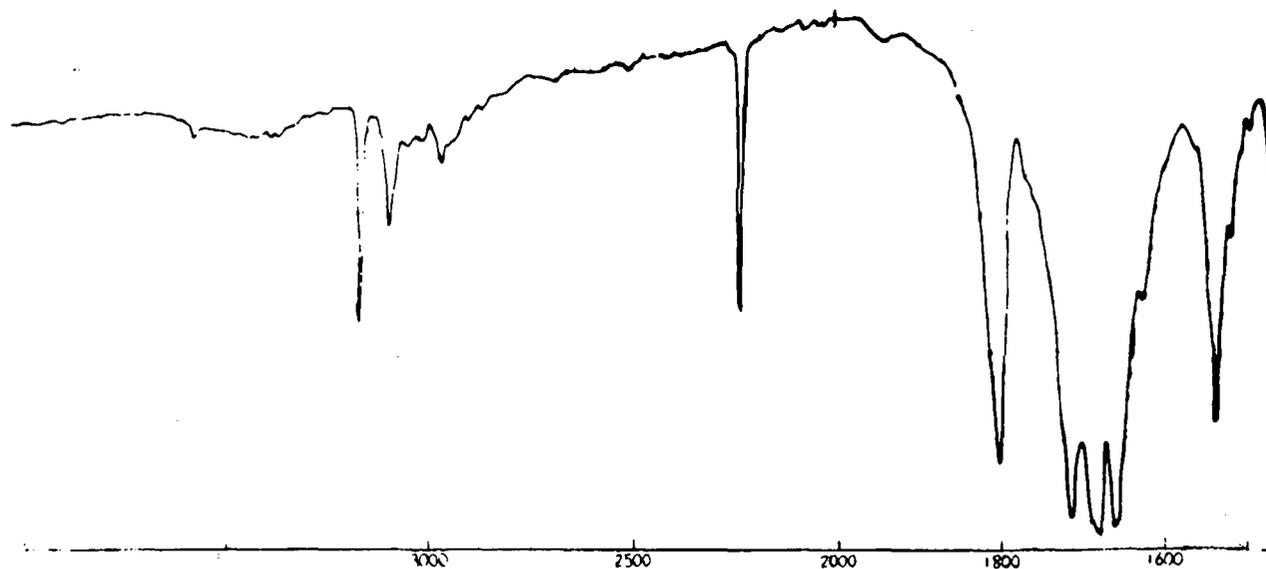
Remarquons qu'une énolisation, suivie d'une réaction avec l'anhydride acétique, de la molécule non encore dégradée, n'est pas à écarter :

Spectrographie dans l'infra-rouge

(spectres 4.4.4., 4.4.5. et 4.4.6.)

- Spectres de la théophylline-7:3-propanal-1 one-2,oxime-1 75 (4.4.4.)
et du nitrile correspondant (4.4.5. et 4.4.6. de 4000 à 1500 cm^{-1})

Spectres 4.4.4. et 4.4.5.



Spectre 4.4.6.

Analyse des spectres 4.4.5. et 4.4.6.

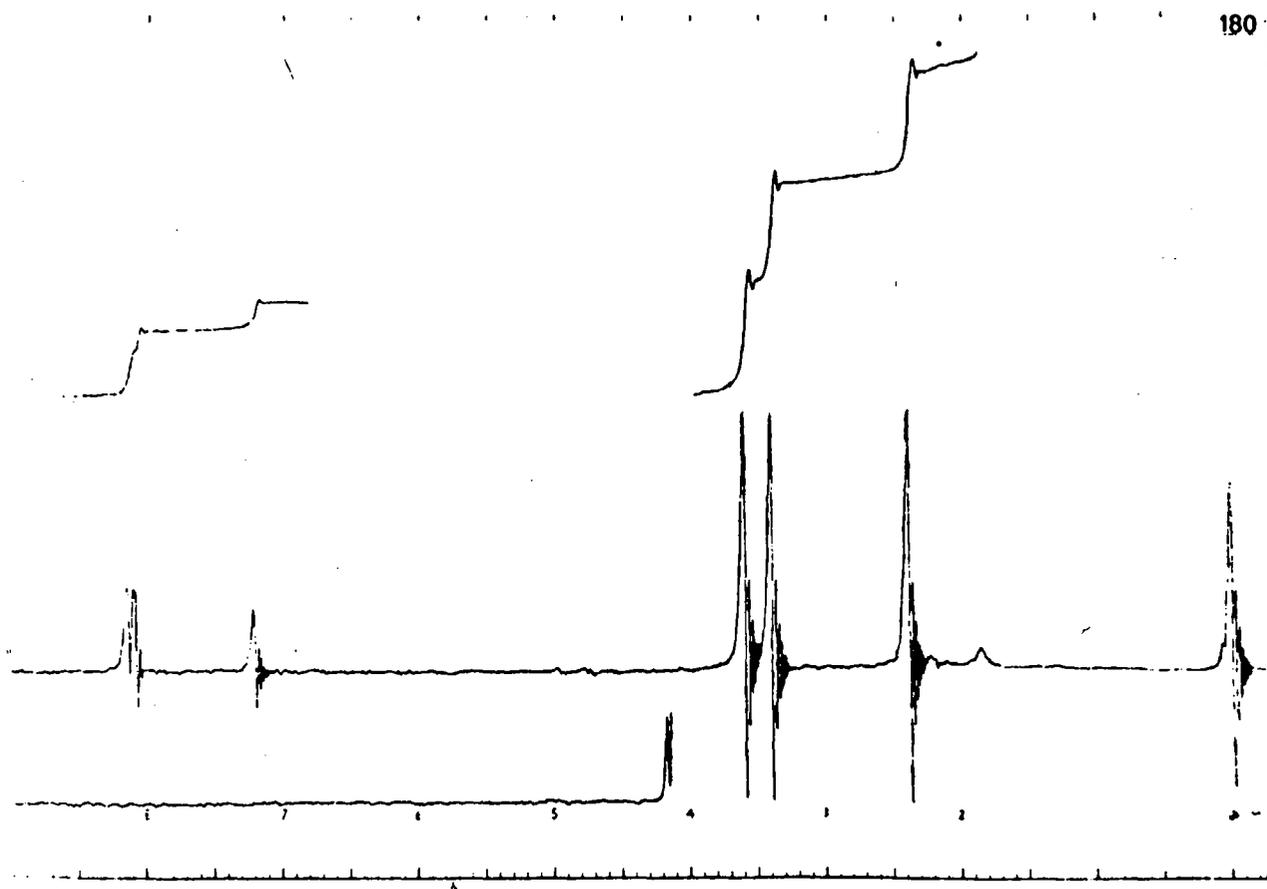
$\nu(\text{C-H})$ vers 3170 et 3100 cm^{-1}

$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ vers 2240 cm^{-1}

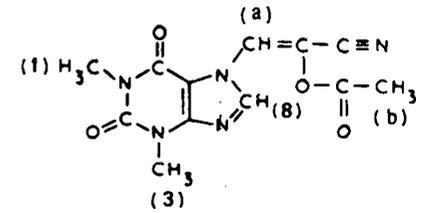
$\nu(\text{C=O de O-CO-CH}_3)$ vers 1800 cm^{-1}

Spectrographie de résonance magnétique nucléaire

(Spectre 4.4.7.)



Spectre 4.4.7.

 <p>Solvant : chloroforme deutérié</p>	<p>Groupements fonctionnels</p> <p>N-CH₃ (1) N-CH₃ (3) C-H (8) C-H (a) CH₃ (b) CHCl₃</p>	<p>δ(ppm)</p> <p>3,42 (s) 3,62 (s) 8,16 (s) 8,11 (ma) 2,40 (s) 7,23 (s)</p>
<p>(s) = singulet (ma) = massif</p>		

Conclusion

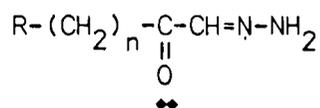
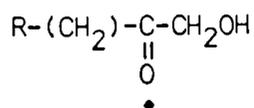
Nous avons fait le point ci-dessus d'un certain nombre d'essais visant à préparer des molécules, susceptibles de manifester une activité antivirale, et résultant de l'association :

- d'un ensemble hétérocyclique possédant une structure aussi proche que possible des structures biologiques ou de molécules douées de propriétés médicamenteuses (théophyllines, benzoxazolinone) d'une part ;
- d'un groupement difonctionnel réputé virulicide (COCHO, CH(OH)-CHO, COCH₂OH) d'autre part.

Ce travail nous a conduit à l'isolement :

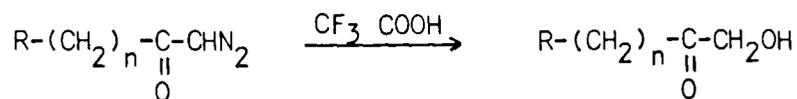
- d'aldéhydes α cétoniques (R-(CH₂)_n-COCHO) que nous avons stockés sous forme de triphénylphosphazine et transformés ensuite en hydrazones diversement substitués, thiosemicarbazones, ptéridines, etc...
- d'alcools α carbonylés, libres ou estérifiés
- de composés soufrés.

Quelques résultats expérimentaux inattendus nous ont amené à donner une importance plus grande qu'il n'était d'abord prévu, à certaines réactions des diazométhylcétones et en particulier à la préparation, par leur intermédiaire, des alcools • et des hydrazones α cétoniques ♦♦ :

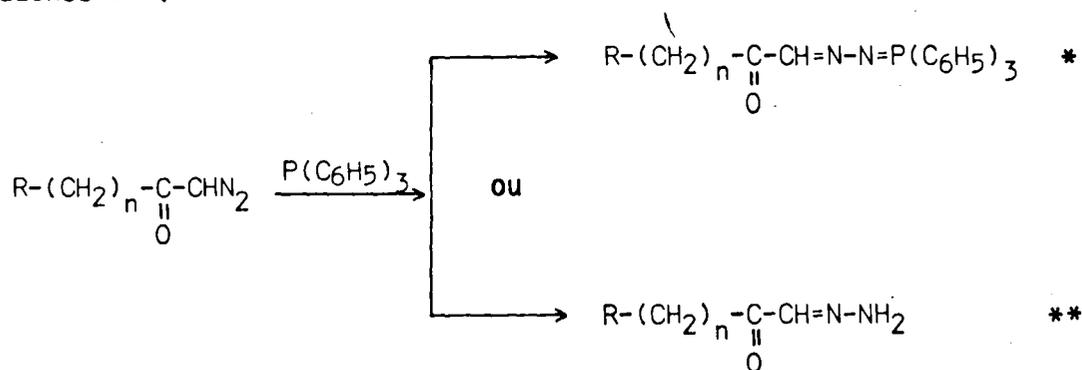


C'est ainsi que nous avons inclus dans notre mémoire deux études -essentiellement qualitatives- qui rendent compte d'un certain nombre d'observations faites à propos :

- a) d'une réaction d'hydrolyse particulièrement rapide des diazométhylcétones par action de l'acide trifluoroacétique :



b) de la double évolution en fonction des conditions expérimentales, de la réaction entre la triphénylphosphine et les diazométhylcétone, réaction qui conduit tantôt aux triphénylphosphazines *, tantôt aux hydrazones **: :



Les essais de recherche d'une activité antivirale qui ont été faits sur certains des composés que nous avons décrits se sont révélés positifs. Nous pensons donc avoir atteint sur ce point particulier, le but que nous nous étions fixé en entreprenant ce travail, à savoir : vérifier que l'association dans un même ensemble de groupements réputés virulicides et de molécules possédant une structure biologique pouvait - selon l'hypothèse de nos Maîtres les Professeurs Albert et Charles LESPAGNOL - conduire à des composés possédant eux-mêmes des propriétés virulicides intéressantes.

*
* *

Bibliographie

- (1) W.F. Mc LIMANS, G.E. UNDERWOOD, E.A. SLATER, E.V. DAVIS, R.A. SIEMS
J. Immunol. 1957, 78, 104
- (2) M. DRAKE, S. SAWCHUK et Coll.
Ile Symposium International de chimiothérapie, NAPLES 1961
- (3) L. SCHWARZENBERG, M. SCHNEIDER, A. CATTAN, J.L. AMIEL,
J.R. SCHLUMBERGER, G. MATHE
Traitement des leucémies aiguës par le méthylglyoxal-bis (guanyl-
hydrazone). Semaine des Hôpitaux de Paris 1966, 2955
- (4) G. CAVALLINI, E. MASSARANI, D. NARDI, F. MAGRASSI, P. ALTUCCI,
G. LORENUZZI, U. SAPIO
J. Med. Pharm. Chem. (U.S.A.) 1959, 1/6, 601
- (5) C.G. ENGLE, O.C. LIU
J. Immunol. 1962, 89, 531
- (6) C.G. ENGLE, O.C. LIU
Ile Symposium International de Chimiothérapie, NAPLES 1961
- (7) L. MEDICUS - A., 1875, 175, 243
E. FISCHER - Ber. dtsh. chem. Ges. 1899, 32, 435
- (8) Règles de nomenclature pour la chimie organique
Société chimique de France
- (9) A. LESPAGNOL, A. LEFEBVRE
Purines et hypouricémiques - Cours de l'Institut de Chimie Phar-
maceutique.
- (10) A. KOSSEL
Ber. dtsh. chem. Ges. 1888, 25, 2164
- (11) A. MARTINE
Thèse pour le Doctorat de 3e cycle (Lille, janvier 1974)
"(Bis hydroxy-2 éthyl) amino-8 théophylline".

- (12) L.F. CAVALIERI
J.A.C.S. 1954, 76, 1119-1122
- (13) J. SEYDEN-PENNE, LE THI MINH, P. CHABRIER
Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, 12, 3934-3938
- (14) J.F. BAXTER, F.S. SPRING
J. Chem. Soc. 1945, 232
- (15) J. SARASIN, R. WEGMANN
Helv. Chim. Acta 1924, 7, 713
- (16) W. TRAUBE
Ber. dtsh. chem. Ges. 1900, 33, 3041
- (17) J.H. SPEER, A. RAYMOND
J.A.C.S. 1953, 75, 114
- (18) H. BREDERECK, A. EDENHOFER
Ber. dtsh. chem. Ges. 1955, 88, 1306-1312
- (19) H. GOLDNER, G. DIETZ, E. CARSTENS
Brevet Allemand Ger. 1245969
- (20) W. PFLEIDERER, K.H. SCHUNDEHÜTTE
Ann. Chem. 1958, 612, 158-163
- (21) S.W. CLARCK-LEWIS, M.J. THOMPSON
J.A.C.S. 1959, 2, 1628
- (22) G.H. HITCHINGS, TUCKAHOE, G.B. ELION
Brevet américain, 3, 135, 753, juin 1964
- (23) F.F. BLIKE, H.G. GODT Jr
J.A.C.S. 1954, 76, 2798-2800
- (24) GROENWIK
Bull. Soc. Chim. Fr. 1876, 25, (2) 178
- (25) A. LESPAIGNOL, DURBET, MONGY
Bull. Soc. Bio. LILLE 1941, 1255
C.A. 1944, 38, 5587
- (26) A. LESPAIGNOL, LEFEBVRE-CANNESSON Mme
Bull. Soc. Chem. Fr. 1945, 12, 386
- (27) A. MARCINCAL-LEFEBVRE
Thèse pour le Doctorat d'Etat en Pharmacie (Lille 1967)
"Recherches dans la série des benzoxazolinones"

- (28) D. LESIEUR
Thèse pour le Doctorat d'Etat en Pharmacie (Lille 1967)
"Etudes dans la série des benzoxazolinones"
- (29) CH. LESPAGNOL
Thèse pour le Doctorat d'Etat ès-Sciences (Lille 1954)
"Etudes dans la série des benzoxazolinones"
- (30) B.D. TIFFANY, J.B. WRIGHT, R.B. MOFFETT, R.V. HEINZELMAN,
R.E. STRUBE, B.D. ASPERGREN, E.H. LINCOLN, J.L. WHITE
J.A.C.S. 1957, 79, 1682
- (31) E. FISCHER
Ber. dtsh. chem. Ges. 1884, 17, 579
- (32) D.I. WEISBLAT, B.J. MAGERLEIN, D.R. MYERS, A.R. HANZE,
E.I. FAIRBURN, S.T. ROLFSON
J.A.C.S. 1953, 75, 5893
- (33) J.B. WRIGHT, E.H. LINCOLN, R.V. HEINZELMAN
J.A.C.S. 1956, 79, 1690
- (34) F. DE MARTIIS, J. AVICO, F. TOFFOLI
Rend. Ist. Super. Sanita
1963, 26, 1031-1042
- (35) G. HENSEKE, H.J. BINTE
Ann. Chem. 1958, 612, 205
- (36) E. FAHR, F. SCHECKENBACH
Ann. Chem. 1962, 655, 86
- (37) N. RABJOHN, H.S. SAMPSON, R.S. SCHREIBER
Org. syn. 1955, coll. vol. 3, 375
- (38) R. SWERN
Org. react. 7, 379 et 398
- (39) J.A. VAN ALLAN, T.L. CAIRNS, R.E. BENSON
Org. syn. 1952, 32, 5
- (40) E. FISCHER
Ber. dtsh. chem. Ges. 1888, 21, 2831
1889, 22, 87
- (41) E. FISCHER, E.F. ARMSTRONG
Ber. dtsh. chem. Ges 1902, 35, 3141

- (42) H. OHLE, G. HENSEKE, A. CZYZEWSKI
Ber. dtsch. chem. Ges. 1953, 86, 316
- (43) G. HENSEKE, M. WINTER
Ber. dtsch. chem. 1956, 89, 956
- (44) M.L. WOLFRON, H.EL. KHADEM, H. ALFES
J. Org. Chem. 1964, 29, 2072
- (45) W. RIED, G. MÜHLE
Ann. Chem. 1962, 956, 119
- (46) N. KORNBLUM, J.W. POWERS
J.A.C.S. 1957, 79, 6562
- (47) K. TORSSELL
Chem. Scand. 1967, 21, 1
- (48) P. LE DERF
D.E.A. de Chimie Organique 1970
- (49) M. POLVECHE
Thèse pour le Doctorat de 3e cycle (Lille 1972)
"Recherches dans la série du cycloheptadiène et du bicyclo (5,1,0)
octadiène-2,4"
- (50) J.W. BAKER, D.M. EASTY
Nature 1950, 156-166
J. Chem. Soc. 1952, 1193-1208
- (51) G.R. LUCAS, L.P. HAMMET
J.A.C.S. 1942, 64, 1928
- (52) N.W. CONNON
Organic Chemical Bulletin (Eastman Kodak Cie) 1970, 42, (2)
- (53) N. KORNBLUM, H.W. FRASIER
J.A.C.S. 1966, 88 (4), 865
- (54) N. VINOT
Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, 7, 2708
- (55) R. ZELNICK, M. PESSON, M. POLONOWSKI
Bull. Soc. Chim. Fr. 1956, 6, 888
- (56) J. BAISSE
Bull. Soc. Chim. Fr. 1949, 9, 769

- (57) A. et CH. LESPAGNOL, D. LESIEUR, A. MARCINCAL-LEFEBVRE, C. DUPONT
Bull. Chim. Ther. 1957, 5, 343
- (58) R. ZELNIK, M. PESSON
Bull. Soc. Chim. Fr. 1959, 10, 1667
- (59) N.L. SMITH
J. of Org. Chem. 1950, Coll. vol. 15, 1128
- (60) F. ARNDT, B. EISTERT, W. PARTALE
Ber. dtsch. chem. Ges. 1927, 60, 1364
- (61) J. KLOSA
Arch. der. Pharm. 1955, 288, 118
- (62) A. LALLEMENT
Thèse pour le Doctorat d'Etat en Pharmacie (Lille 1968)
"Recherches dans la série de la théophylline"
- (63) F. ARNDT, G.R. NOLLER, I. BERGSTEINSSON
Org. synth. (Ed. Fr.) 1949, Coll. Vol. II, 276
- (64) F. ARNDT, C.R. NOLLER, S. UEBERMAN
Org. Synth. (Ed. Fr.) 1949, Coll. Vol. II, 431
- (65) C. RIOUX-LACOSTE, C. ISARD-VERCHERE, C. VIEL
Communication à l'Assemblée Générale annuelle de la Société
Chimique de France - Lille - 16-18 mai 1972
- (66) C. IZARD-VERCHERE
Thèse pour le Doctorat de 3e cycle (Paris 1970)
"Contribution à l'étude de la réaction de DISCHE et de son
mécanisme"
- (67) G. HENSEKE, H. HANTSCHHEL
Ber. dtsch. chem. Ges. 1954, 87, 477
- (68) G. HENSEKE, M. WINTER
Ber. dtsch. chem. Ges. 1959, 92, 3156
- (69) G. HENSEKE, U. KRÜGER
Ber. dtsch. chem. Ges. 1955, 88, 1640
- (70) G. HENSEKE, H.J. BINTE
Ann. Chem. 1958, 612, 205
- (71) G. HENSEKE, H.J. BINTE, S. SCHWERIN
Ann. Chem. 1961, 640, 37

- (72) W. PFLEIDERER
Anzew. chem. 1963, 75, 993
- (73) N. VINOT
Bull. Soc. Chem. Fr. 1971, 7, 2708
- (74) N. VINOT
Bull. Soc. Chem. Fr. 1971, 10, 3695
- (75) N. VINOT
Bull. Soc. Chem. Fr. 1973, 9-10, 2752
- (76) M.L. WOLFROM, J.B. MILLER
J. Org. Chem. 1958, 80, 1678
- (77) L. MESTER, A. MESSMER
Methods in carbohydrate chemistry, 117
- (78) L. MESTER
Advances in carbohydrate chemistry, 1958, 13, 105
"The Formazan reaction in carbohydrate research"
- (79) L. MESTER
J.A.C.S. 1955, 77, 4301
- (80) L. MESTER, A. MAJOR
J.A.C.S. 1955, 77, 4305
- (81) L. MESTER, A. MAJOR
J. Chem. Soc. 1956, 3227
- (82) W. RIED, K. SOMMER
Ann. Chem. 1958, 611, 108
- (83) L. MESTER, A. MESSMER
Methods in carbohydrate chemistry, 119
- (84) L. MESTER, F. WEYGAND
Bull. Soc. Chim. Fr. 1960, 2, 350
- (85) R.C. HOCKETT
J.A.C.S. 1935, 57, 2265
- (86) E. RESTELLI DE LABRIOLA, V. DEULOFEU
J.A.C.S. 1940, 62, 1611
- (87) J.K. CHAKRABARTI, T.M. HOTTEN
Chem. commun. 1972, 1226

- (88) TSE-LOK HO, CHIU MING WONG
J. Org. Chem. 1973, 38, 2241
- (89) G. HENSEKE, U. KRÜGER
Ber.dtsch. chem. Ges. 1955, 88, 1640
- (90) H. BEYER, G. HENSEKE, W. LIEBENOU
Ber. dtsch. chem. Ges. 1953, 86, 10
- (91) R.M. HANN, C.S. HUDSON
J.A.C.S. 1944, 66, 735
1945, 67, 939
- (92) L. MESTER, F. WEYGAND
Bull. Soc. Chem. Fr. 1960, 2, 350
- (93) H. EL KHADEM
J. Chem. Soc. 1953, 3452
- (94) W.F. HASKINS, R.M. HANN, C.S. HUDSON
J.A.C.S. 1948, 70, 2288
- (95) N. K. RICHTMYER
Methods in carbohydrate chemistry 133

Ouvrages consultés

- 0/1 Rodd's chemistry of carbon compounds 1^f (2e édition)
- 0/2 V. Grignard : Les glucides
A. LESPAGNOL
- 0/3 Cours de Chimie Organique : 2e édition (1968)
H. NORMANT, J.F. NORMANT
- 0/4 Structural Carbohydrate Chemistry
E.G.H. PERCIVAL
- 0/5 Dérivés hydraziniques des glucides
LASLO MESTER
- 0/6 Methoden der Organischen Chemie : (Houben-Weyl)
- 0/7 Reagents for organic synthesis
L.F. FIESER, M. FIESER
- 0/8 Syntetic reagents
J.S. PIZEY
- 0/9 Neuere methoden der präparativen organischen chemie
W. FOERST
- 0/10 Physical organic chemistry
Jack HINE
- 0/11 Cours de Chimie Organique
GRAM et HAMMOND
Principes de Chimie Organique
J.A. GEISSMAN

- 0/12 Cours de Chimie Organique à l'usage des Etudiants en Pharmacie
A. et CH. LESPAGNOL
- 0/13 Cours de Chimie Organique
J.D. ROBERTS et M.C. CASERIO
- 0/14 The Infra-red spectra of complex molecules
L.J. BELLAMY
- 0/15 La spectroscopie infra-rouge et ses applications en Chimie Organique
M. AVRAM, G.H.D. MATEESCU
- 0/16 Mécanismes réactionnels en Chimie Organique
J. MATHIEU, R. PANICO
- 0/17 Traité de Chimie Organique
P. KARRER
- 0/18 Chimie des Médicaments
A. LESPAGNOL
- 0/19 Spectroscopie d'absorption appliquée aux composés organiques (DUNOD)
J.R. DYER
- 0/20 Identification spectrométrique des composés organiques
R.M. SILVERSTEIN, G. CLAYTON BASSLER
- 0/21 Interpreted Infra-red spectra - Vol. 1, 2 et 3
H.A. SZYMANSKI
- 0/22 N.M.R. Band Handbook
H.A. SZYMANSKI, R.E. YELIN
- 0/23 Initiation aux mécanismes réactionnels en Chimie Organique
P. SYKES

ERRATA

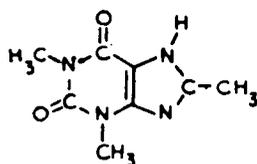
p. V 5ème ligne
 Au lieu de ptéridines diones, lire : ptéridines diones, etc...

p. VI Remarques.- 1er §
 Au lieu de nous avons fait précédé cet ensemble, lire :
 nous avons fait précéder cet ensemble.

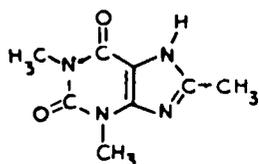
p. VII 5ème § - 2ème alinea - 2ème ligne
 au lieu de pectrophotomètre UNICAM, lire :
 spectrophotomètre UNICAM

p. 19 Formule en bas de page

au lieu de



lire



p. 35 au lieu de $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\overline{\text{N}}-\overline{\text{N}}$, lire : $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CHN}_2$

p. 49 Formule en haut de page
 au lieu de $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\overline{\text{N}}-\overline{\text{N}}$, lire $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CHN}_2$

p. 112 Au lieu de $\text{H}_2\overset{\ominus}{\text{C}}=\overline{\text{N}}-\overline{\text{N}}$ \longleftrightarrow $\overset{\ominus}{\text{H}_2\text{C}}-\overline{\text{N}}^{\oplus}=\text{N}$ \longleftrightarrow etc..., lire :
 $\text{H}_2\text{C}=\overline{\text{N}}-\overline{\text{N}}$ \longleftrightarrow $\overset{\ominus}{\text{H}_2\text{C}}-\overline{\text{N}}^{\oplus}=\text{N}$ \longleftrightarrow etc...

p. 113 Au lieu de $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}-\overline{\text{N}}\equiv\overline{\text{N}}$ \longleftrightarrow $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\overline{\text{N}}^{\oplus}=\overline{\text{N}}$ \longleftrightarrow etc...
 lire : $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}-\overline{\text{N}}\equiv\overline{\text{N}}$ \longleftrightarrow $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\overline{\text{N}}^{\oplus}=\overline{\text{N}}$ \longleftrightarrow etc...

p. 123 Formule en haut de page
 au lieu de : $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}-\overline{\text{N}}=\overline{\text{N}}-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ \longleftrightarrow etc...

lire : $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}-\overline{\text{N}}=\overline{\text{N}}-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ \longleftrightarrow etc...

