50376
1975
25

UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE CHIMIE

50376
1975
25

Pierre LE DERF

Contribution à l'étude de l'acide opianique et de quelques-uns de ses dérivés

BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE
Section de SCIENCES
LILLE

THÈSE

Pour obtenir le titre de Docteur Troisième Cycle
présentée et soutenue publiquement le 5 juin 1975

JURY

Président : **M. C. GLACET**
Rapporteur : **M. C. LESPAGNOL**
Examinateur : **M. H. SLIWA**
Membre Invité : **M. A. LESPAGNOL**

N° 530

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

R. DEFRETIN , M. PARREAU

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

J. LOMBART

PROFESSEURS TITULAIRES

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

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

PROFESSEURS SANS CHAIRE

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

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

MAITRES DE CONFERENCES (et Chargés d'Enseignement)

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

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

M. VILLETTE Michel	*Mécanique*
M. WERNIÉR Georges	*Informatique*
M. WATERLOT Michel	*Géologie Générale*
M. YVON Jean-Pierre	*Analyse numérique*
Mme ZINN JUSTIN Nicole	*Algèbre*

JE DEDIE CETTE THESE

A Danielle,

en témoignage de tout mon amour et en remerciement de l'aide et du soutien dont elle m'a toujours assuré tout au long de ce travail.

A mes parents,

A mes beaux-parents,

A toute ma famille,

en témoignage de mon affection.

A NOTRE MAITRE

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.)

Nous lui sommes reconnaissant de nous avoir accueilli avec tant de bienveillance dans son Laboratoire.

Nous le remercions de nous avoir guidé tout au long de ce travail et de nous avoir fait ainsi bénéficier de sa grande expérience et de ses éminents conseils.

Nous lui témoignons ici l'expression de notre profonde admiration et de notre respectueux attachement.

A NOTRE PRESIDENT DE JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES GLACET

Commandeur des Palmes Académiques

Nous lui exprimons nos remerciements pour l'excellent enseignement dont nous avons pu bénéficier au cours de nos études et de l'honneur qu'il nous fait de présider ce Jury de Thèse.

Qu'il soit assuré de notre profond respect.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES LESPAGNOL

Officier des Palmes Académiques

Nous lui sommes reconnaissant de l'intérêt qu'il a pris à nos travaux et des nombreux encouragements qu'il nous a prodigués.

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

MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI SLIWA

Nous lui exprimons notre gratitude pour avoir bien voulu accepter de siéger dans ce Jury de Thèse.

A **MONSIEUR LE PROFESSEUR J.C. CAZIN ET MADAME M. CAZIN**

Nous leur sommes reconnaissant de l'aide bienveillante qu'ils nous ont apportée lors de l'étude pharmacodynamique.

A **MONSIEUR ALAIN LEFEBVRE**

Chargé de Recherches I.N.S.E.R.M.

Nous le remercions de sa bienveillante collaboration.

A mes amis

A mes camarades de Laboratoire

Table des matières

INTRODUCTION

Chapitre Premier : **ETUDE CHIMIQUE ET SPECTROGRAPHIQUE DE L'ACIDE OPIANIQUE ET DE SES ESTERS**..... 6

I.- Préparation..... 7

A - Préparations de l'acide opianique..... 7

Préparation à partir de la narcotine..... 7
Préparation à partir de l'hydrastine..... 9
Hémisynthèse à partir de la méconine..... 9

B - Préparations des esters de l'acide opianique..... 12

Préparation des "esters vrais"..... 13
Préparation des "pseudo-esters"..... 13

Modes opératoires..... 15

a) Esters vrais..... 15
- Préparation du "pseudo-chlorure" d'opianoyle... 15
- Préparation des esters..... 16
Ester éthylique - Ester méthylique..... 16

b) Pseudo-esters..... 17
- Pseudo-ester éthylique..... 17
- Pseudo-ester méthylique..... 18

II.- Etude de la structure des esters de l'acide opianique..... 19

A - Rappel..... 19

- Acide opianique..... 19
- Esters de l'acide opianique..... 20

B - Etude chimique..... 21

a) Action de la phénylhydrazine..... 21
- sur l'ester vrai..... 21
- sur le pseudo-ester..... 23
Conclusion..... 24

b) Action de la dinitro-2,4 phénylhydrazine..... 24
- sur l'ester vrai..... 25
Milieu alcoolique..... 25
Milieu acide..... 26
- sur le pseudo-ester..... 26
Milieu alcoolique..... 26
Milieu acide..... 27
Conclusion..... 28

C - Etude spectrographique..... 29

a) Spectrographie dans l'infra-rouge..... 29
- Etude de l'acide, de son "chlorure", de ses "esters vrais" et "pseudo-esters"..... 29
Résultats..... 30
- Dérivés des "esters vrais" et "pseudo-esters". 34
Résultats..... 34

b) Spectrographie dans l'ultra-violet..... 37

c) Spectrographie de résonance magnétique nucléaire... 44
- Ester et "pseudo-ester" méthylique..... 44
- Ester et "pseudo-ester" éthylique..... 46
- "Pseudo-chlorure"..... 48
- Acide opianique..... 49

Conclusion générale de l'étude spectrale..... 53

Conclusion..... 54

Chapitre Deuxième : **SYNTHESE D'AMIDES OPIANIQUES ET D'UN "PSEUDO-ESTER" OPIANIQUE D'AMINO-ALCOOL**..... 55

I.- Préparation d'amides..... 56

A - Mode opératoire général..... 56

B - Caractérisations..... 58

a) Chimique..... 58

b) Spectrographique..... 59

- Spectrographie dans l'infra-rouge..... 59
- Spectrographie dans l'ultra-violet..... 62
- Spectrographie de résonance magnétique nucléaire..... 67

Conclusion..... 70

II.- Préparation d'un ester d'amino-alcool..... 71

A - Mode opératoire..... 71

B - Etude spectrographique..... 72

- Infra-rouge..... 72
- Ultra-violet..... 72
- Résonance magnétique nucléaire..... 73

Conclusion..... 76

Chapitre Troisième : **REACTIONS DE CONDENSATION D'ACIDES, D'ESTERS ET D'AMIDES OPIANIQUES AVEC DIVERSES AMINES**..... 77

I.- Etude chimique..... 79

A - Concensation de l'acide opianique avec le p. aminophénol, la phénétidine et l'amino-4 antipyrine. 79

B - Condensation des esters et amides de l'acide opianique avec l'amino-4 antipyrine..... 81

C - Condensation de l'opianate d'éthyle avec le p. aminophénol et la phénétidine..... 82

II.- Etude spectrographique..... 83

1) Spectrographie dans l'infra-rouge..... 83
Conclusion..... 86

2) Spectrographie de résonance magnétique nucléaire..... 91

- DP 17..... 91
- DP 22..... 93
- DP 13..... 94
- DP 25..... 96
- DP 26..... 99

III.- Etude particulière de l'imine de l'acide opianique et de l'amino-4 antipyrine(DP 13)..... 100

A - But de l'étude..... 100

B - Réalisations..... 100

1) Etude en milieu acide..... 100
Spectrographie..... 103
Essai d'interprétation de la réaction..... 105

2) Etude en milieux neutre et basique..... 106

Conclusion..... 107

Chapitre Quatrième : **CONDENSATION DE L'AMINO-4 ANTIPYRINE AVEC DIVERS ACIDES ALDEHYDES**..... 108

I.- Essais d'introduction d'un groupement formyle sur l'acide méthoxy-2 benzoïque..... 110

A - Réaction de Vilsmeier et Haack..... 110

B - Réaction de Duff..... 110

II.- Introduction d'un groupement formyle sur l'acide salicylique : acides formyl-3 et -5 salicyliques..... 112

III.- Structure de l'acide phtalaldéhydique (acide formyl-2 benzoïque)..... 115

IV.- Réaction de l'amino-4 antipyrine avec divers acides aldéhydes..... 118

A - Réaction de condensation..... 118
- DP 56..... 119
- DP 35..... 119
Etude spectrographique..... 120

B - Réduction de l'imine de l'acide phtalaldéhydique et de l'amino-4 antipyrine (DP 35)..... 123

Chapitre Cinquième : RESULTATS PHARMACODYNAMIQUES (Etude sommaire)..... 124

I.- Détermination de la toxicité..... 126

II.- Activité analgésique..... 126

Chapitre Sixième : ETUDE DE LA STABILITE DE LA NORAMIDOPYRINE..... 128

CONCLUSION..... 136

BIBLIOGRAPHIE..... 138

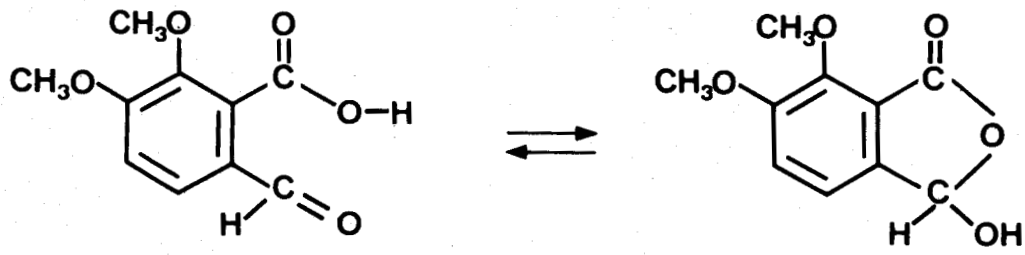
RECAPITULATION DES COMPOSES PREPARES..... 142

CATALOGUE DES SPECTRES INFRA-ROUGE..... 150

-=-=-=-=-

Introduction

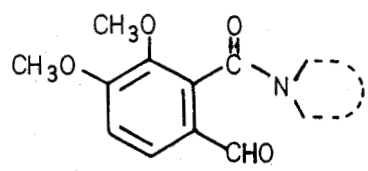
Ce travail a été, pour une large part, inspiré par la recherche d'éventuels débouchés pour l'acide opianique (A⇌B) et , par conséquent , par la possibilité d'une utilisation nouvelle de sa matière première : la narcotine, alcaloïde qui accompagne la morphine dans l'opium, et se présente en quelque sorte comme un résidu de son extraction.



(A) **(B)**

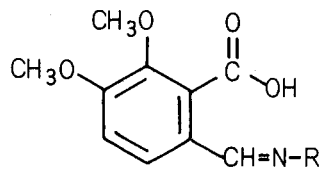
On pouvait attendre de dérivés de l'acide opianique (amides et esters) une activité dans le domaine analgésique , en fonction d'une part de l'origine opiacée de cet acide , du fait d'autre part qu'on retrouve dans sa formule la structure de l'acide salicylique.

C'est ce qui nous a amené à préparer des dérivés amidés de l'acide opianique, dérivés qui répondent à la formule générale C ci-dessous :



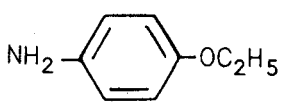
(C)

Par ailleurs, la réactivité au niveau du groupement aldéhydique permet d'envisager des combinaisons iminées D :

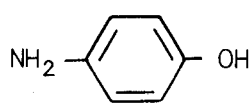


(D)

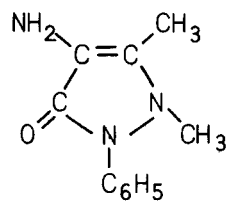
Dans cette série , nous nous sommes surtout intéressé à des condensations avec des molécules douées par elles-mêmes d'activité analgésique, telles que la phénétidine, le p. aminophénol et l'amino-4 antipyrine.



phénétidine



p. aminophénol

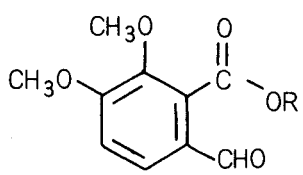


amino-4 antipyrine

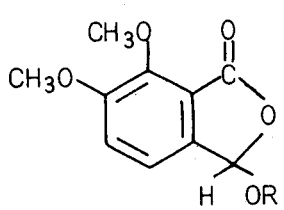
L'étude de la condensation avec ce dernier dérivé a été particulièrement développée.

Au cours de nos recherches , nous nous sommes trouvé en présence d'anomalies réactionnelles qui nous ont conduit à l'étude de problèmes structuraux :

Aux deux formes A et B de l'acide opianique correspondent des "esters vrais" F et des "pseudo-esters" G, tous stables et isolables.



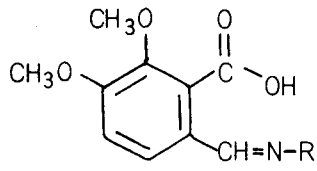
(F)



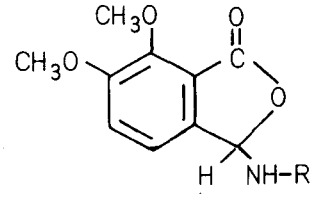
(G)

Les données de la littérature étant plutôt imprécises à ce sujet, nous en avons vérifié la structure réelle sur plusieurs exemples, tant par une étude chimique que spectrographique.

De façon analogue, les imines D peuvent faire place aux amino-lactones E.

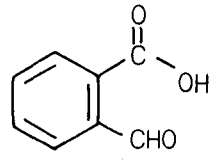


(D)

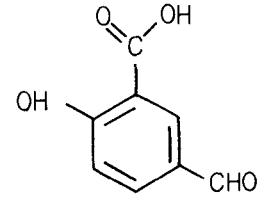


(E)

Dans le cadre de l'étude de la combinaison acide opianique/amino-4 antipyrine, il nous a semblé intéressant de rechercher l'influence de la présence de groupes méthoxylés sur les propriétés pharmacologiques, et nous avons remplacé l'acide opianique par d'autres acides aldéhydes, tels l'acide phtalaldéhydique et l'acide formyl-5 salicylique.



Acide phtalaldéhydique



Acide formyl-5 salicylique

Dans un dernier chapitre, nous avons rapporté les quelques résultats pharmacodynamiques de l'étude sommaire qui a été pour l'instant réalisée.

Notre travail se présentera donc de la façon suivante :

Chapitre I

Etude chimique et spectrographique de l'acide opianique et de ses esters.

Chapitre II

Synthèse d'amides opianiques et d'un "pseudo-ester" opianique d'amino-alcool.

Chapitre III

Réactions de condensation d'acides , d'esters et d'amides opianiques avec diverses amines.

Chapitre IV

Condensation de l'amino-4 antipyrine avec divers acides aldéhydes.

Chapitre V

Résultats pharmacodynamiques (Etude sommaire).

Chapitre VI

Etude de la stabilité de la noramidopyrine.

CHAPITRE PREMIER

Etude chimique et spectrographique de l'acide opianique et de ses esters

I - PREPARATION

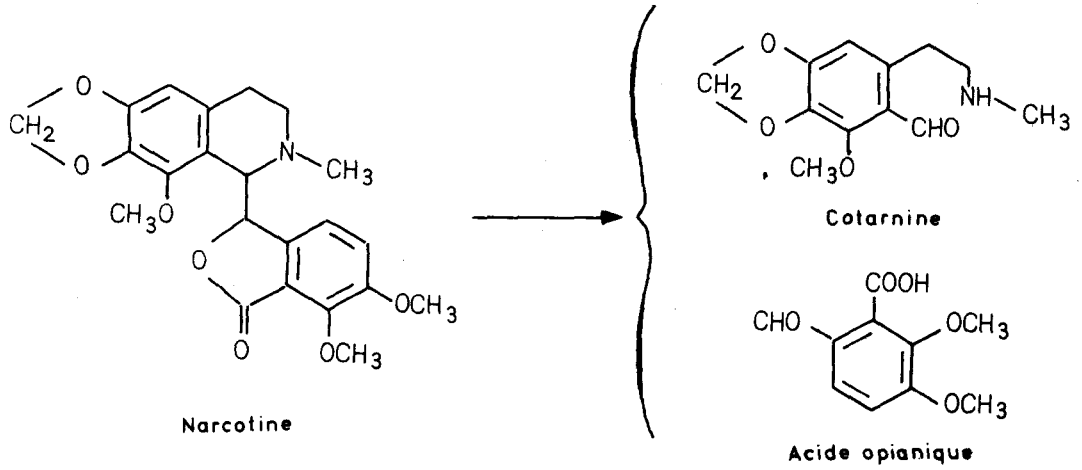
A - PREPARATIONS DE L'ACIDE OPIANIQUE

L'acide opianique a été préparé à partir de la narcotine, de l'hydrastine et par hémi-synthèse à partir de la méconine.

Préparation à partir de la narcotine

La narcotine (dénommée également noscapine) est un alcaloïde qui est extrait de l'opium dans lequel il existe en quantité non négligeable (5 %). Dépourvue de propriétés analgésiques, la narcotine est actuellement utilisée pour son activité antitussive.

Par oxydation, cette narcotine, de structure tétra-isoquinoléique, se dédouble en cotarnine et en acide opianique.



Narcotine

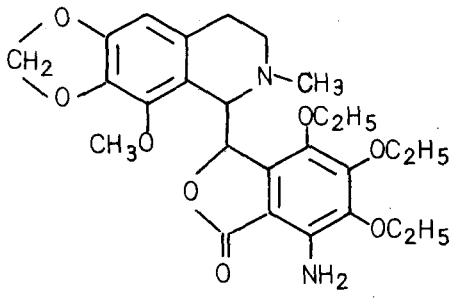
Cotarnine

Acide opianique

De nombreux agents oxydants ont été utilisés.

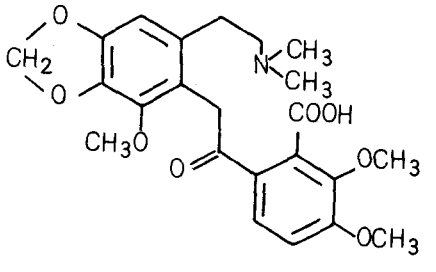
Ce furent LIEBIG et WÖHLER *(1, 2)* qui obtinrent les premiers l'acide opianique en utilisant du dioxyde de manganèse (ou de plomb) en milieu sulfurique. Ensuite , les chlorures ferrique ou de platine en milieu nitrique furent utilisés par BLYTH *(3)* et ANDERSON *(4)*.Enfin,JÖRGENSEN *(5)* l'isola par action de l'iode.

Signalons que quelques dérivés de la cotarnine furent utilisés comme hémostatiques ; celle-ci sert actuellement de produit de base à la préparation d'un antihistaminique, qui est la Tritoqualine.



Tritoqualine

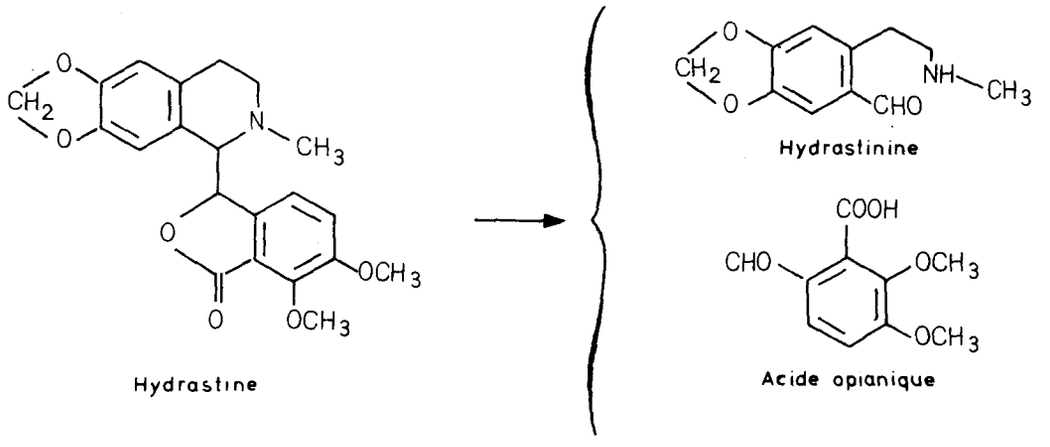
Il faut également noter que la transformation de la narcotine par action d'halogénure de méthyle en milieu alcalin *(6 , 7)*, fournit la narcéine, médicament utilisé comme antitussif.



Narcéine

Préparation à partir de l'hydrastine

L'hydrastine est un alcaloïde qui est extrait des racines de l'Hydrastis canadensis . Il ne diffère de la narcotine que par l'absence d'un groupement méthoxylé sur le noyau tétrahydro-isoquinoléique . Son oxydation par l'acide nitrique dilué ou le permanganate de potassium en solution acide *(8)* fournit de l'hydrastinine et de l'acide opianique :



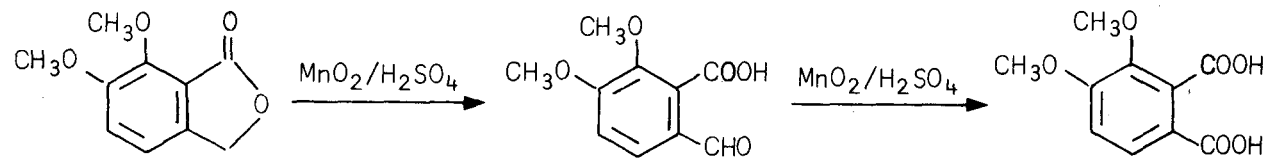
Notons que l'hydrastine est un hémostatique peu utilisé , alors que l'hydrastinine, également hémostatique, est d'un emploi plus répandu.

Hémisynthèse à partir de la méconine

La synthèse de l'acide opianique a également été réalisée à partir de la méconine, produit qu'on trouve dans l'opium *(9)* et dans les racines de l'Hydrastis canadensis *(10)*.

Le procédé décrit par EDWARDS , PERKIN et STOYLE *(11)*, qui consistait à oxyder directement cette méconine par le dioxyde de manganèse dans l'acide sulfurique dilué ne donnait que des traces d'acide opianique. Il se

formait surtout de l'acide hémipinique, diacide résultant de l'oxydation du groupement aldéhydique en groupement acide.



Méconine ou diméthoxy-6,7 phtalide — Acide opianique — Acide hémipinique

WILSON et ses Collaborateurs *(12)* apportèrent certaines modifications dans le mode opératoire et obtinrent alors un rendement de 34 % en acide opianique.

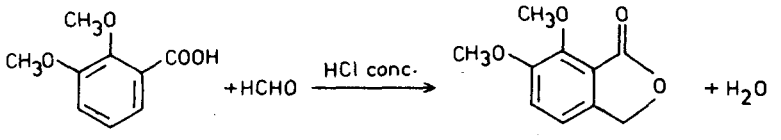
Cet acide fut enfin synthétisé par BLAIR, BROWN et NEWBOLD *(13)* . Les auteurs partent également de la méconine , mais ils l'oxydent en passant par l'intermédiaire d'un alcool.

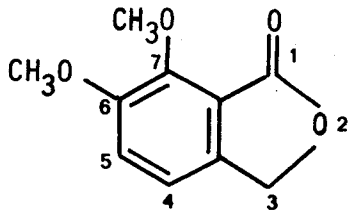
Le procédé utilisé est le suivant *(voir tableau I)* :

La méconine en solution dans l'éthanol est d'abord traitée par la diméthylamine à la température ambiante pendant deux jours.L'alcool obtenu après évaporation du solvant est alors oxydé à froid par le tri-oxyde de chrome dans l'acide acétique. Le produit d'oxydation qui en résulte, extrait au chloroforme, est ensuite porté à reflux avec de l'acide chlorhydrique dilué pendant deux heures.L'acide opianique précipite par refroidissement et recristallise dans l'eau. Le rendement est de 41 % par rapport à la méconine (*).

Remarquons que la réduction de l'acide opianique nous conduit à la méconine *(15, 16)*.

(*) *FRITSCH (14) fut le premier à effectuer la synthèse totale de la méconine à partir du gaïacol . Elle a ensuite été obtenue par condensation du formol avec l'acide diméthoxy-2,3 benzoïque en présence d'acide chlorhydrique concentré (11, 12).*

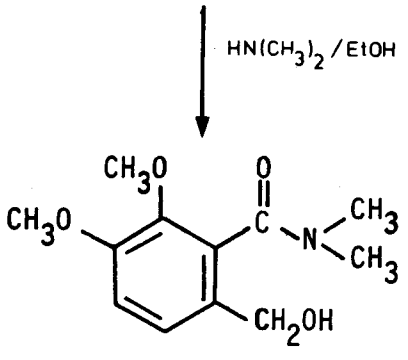


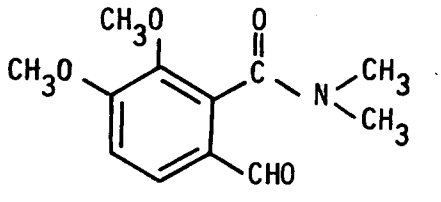


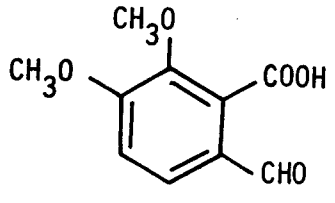
Méconine

ou

diméthoxy-6.7 phtalide







Acide opianique

ou

Acide diméthoxy-5.6 formyl-2 benzoique

ou

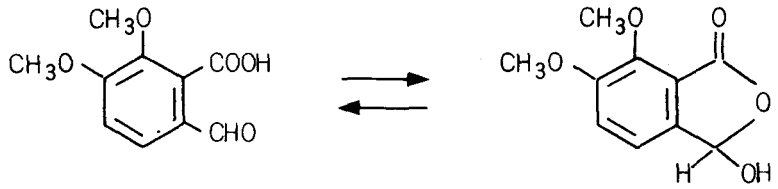
Acide diméthoxy-5.6 phtalaldéhydique

TABLEAU I

BUS LILLE

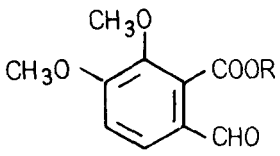
B- PREPARATIONS DES ESTERS DE L'ACIDE OPIANIQUE

Nous avons précisé précédemment que l'acide opianique existait sous deux formes tautomères : l'une ouverte , l'autre cyclisée . Un équilibre existe entre ces formes et il est impossible d'en isoler une spécialement.

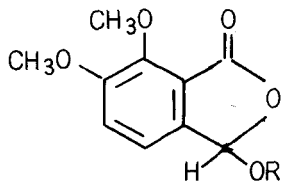


Par contre , en ce qui concerne les esters , les deux formes ont été isolées sous forme cristallisée et leurs points de fusion en ont été décrits.

Pour la simplicité de l'exposé, nous utiliserons les dénominations anciennes utilisées dans la littérature qui qualifie d' **"esters vrais"** les esters dérivés de la forme ouverte de l'acide opianique,et de **"pseudo-esters"**, les esters dérivés de la forme lactonique.

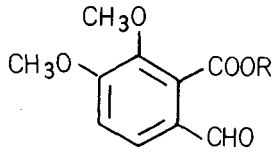


"Ester vrai"



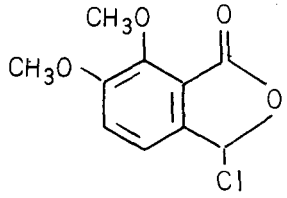
"Pseudo-ester"

Préparation des "esters vrais"

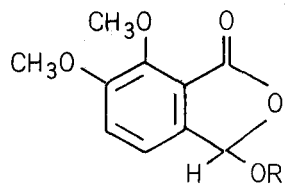


Ils s'obtiennent par action des alcools à température ordinaire, en présence de pyridine, sur le chlorure d'opianoyle *(17)* ou plus exactement sur le "pseudo-chlorure" d'opianoyle, le chlorure n'ayant jamais été isolé. On peut également les préparer par estérification directe de l'acide en présence d'acide chlorhydrique *(18)*.

Quant au pseudo-chlorure, il se forme très facilement et avec d'excellents rendements par action directe du chlorure de thionyle sur l'acide *(17)*. On peut aussi le préparer par action du pentachlorure de phosphore sur l'acide *(19)*.



Préparation des "pseudo-esters"



Ils s'obtiennent par action directe des alcools à l'ébullition sur l'acide *(20)* ou par action des alcools à température ordinaire sur le pseudo-chlorure *(19)*. Le Tableau II (p. suivante) récapitule toutes ces préparations.

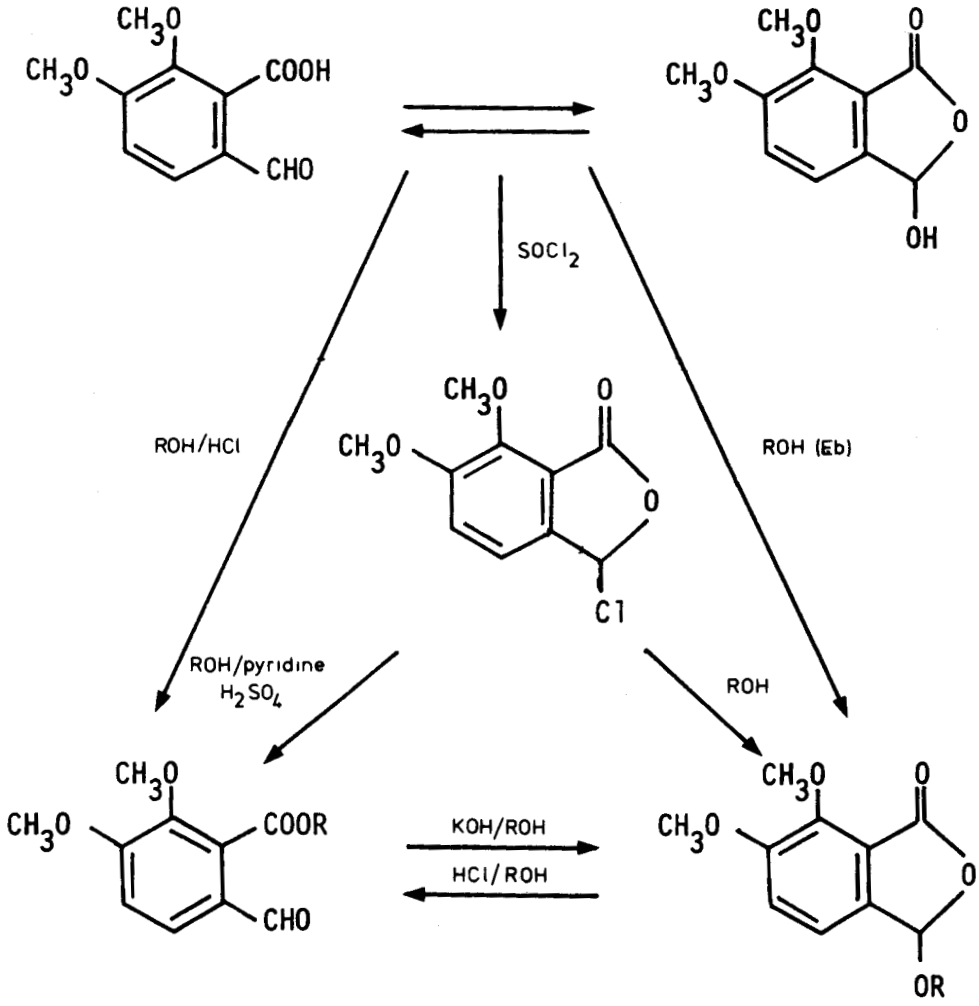


TABLEAU II

BUS LILLE

MODES OPERATOIRES

A) ESTERS VRAIS

Parmi les différentes méthodes proposées, nous avons utilisé la préparation préconisée par RODIONOW et FEDOROWA *(17)* qui consiste à condenser le pseudo-chlorure d'opianoyle avec l'alcool désiré en présence de pyridine.

- PREPARATION DU "PSEUDO-CHLORURE" D'OPIANOYLE (DP 4) (17)

10,5 g (0,05 mole) d'acide opianique sont chauffés au bain-marie et sous reflux avec 30 g (0,25 mole) de chlorure de thionyle jusqu'à ce que l'acide soit totalement dissous . La solution qui en résulte est ensuite débarrassée du chlorure de thionyle en excès par évaporation sous vide.On reprend plusieurs fois par le benzène sec et on évapore jusqu'à siccité . Le résidu solide formé est séché et recristallisé dans le toluène sec ou l'éther de pétrole.

Rendement : 90 %

Point de fusion : 93°C

Analyse : $C_{10}H_9O_4Cl$ P.M. = 228,635

DP 4	C	H
Calculé %	52,53	3,97
Trouvé %	52,65	4,08

Spectre I.R. : $\upsilon_{C=O}$ = 1780 cm^{-1}

- PREPARATION DES ESTERS

2,28 g (0,01 mole) de "pseudo-chlorure" sont dissous dans 50 cm^3 de pyridine et additionnés de 50 cm^3 d'alcool (éthanol ou méthanol selon le cas). La solution est mise sous agitation pendant une heure, puis est abandonnée une nuit. La solution est ensuite versée dans de l'acide sulfurique très dilué puis extraite à l'éther. L'extrait éthéré donne, après évaporation, une huile qui se solidifie par refroidissement.

Ester éthylique (DP 5) : recristallisation dans l'éthanol dilué.

Rendement : 77 %

Point de fusion : 64°C

Analyse : $C_{12}H_{14}O_5$ P.M. = 238,244

DP 5	C	H
Calculé %	60,49	5,92
Trouvé %	60,20	5,93

Ester méthylique (DP 6) : recristallisation dans le méthanol.

Rendement : 74 %

Point de fusion : 80°C

Analyse : $C_{11}H_{12}O_5$ P.M. = 224,207

DP 6	C	H
Calculé %	58,92	5,39
Trouvé %	58,59	5,32

B) PSEUDO-ESTERS

Nous les avons obtenus par action de l'alcool correspondant soit sur le "pseudo-chlorure" d'opianoyle , soit sur l'acide opianique lui-même.

- Méthode de KIRPAL (19).-

2,28 g (0,01 mole) de pseudo-chlorure sont ajoutés à 20 cm^3 d'alcool (éthylique ou méthylique). Par agitation à température ordinaire, il en résulte une solution qui laisse apparaître un précipité par refroidissement. Le solide est essoré et recristallisé.

- Méthode de LIEBERMANN et KLEEMANN (20).-

10,5 g (0,05 mole) d'acide opianique sont dissous dans 200 cm^3 d'alcool (éthylique ou méthylique) et portés à ébullition pendant 2 heures. Par refroidissement, le pseudo-ester précipite. Il est essoré et recristallisé.

En utilisant ces divers procédés, nous avons obtenu les produits correspondant aux critères trouvés dans la littérature.

Pseudo-ester éthylique (DP 7) : recristallisation dans l'éthanol à 95°.

Rendement : 80 %

Point de fusion : 92°C

Analyse : $C_{12}H_{14}O_5$ P.M. = 238,244

DP 7	C	H
Calculé %	60,49	5,92
Trouvé %	60,44	5,89

Pseudo-ester méthylique (DP 8) : recristallisation dans le méthanol.

Rendement : 78 %

Point de fusion : 104°C

Analyse : $C_{11}H_{12}O_5$ P.M. = 224,207

DP 8	C	H
Calculé %	58,92	5,39
Trouvé %	58,90	5,41

II – ETUDE DE LA STRUCTURE DES ESTERS DE L'ACIDE OPIANIQUE

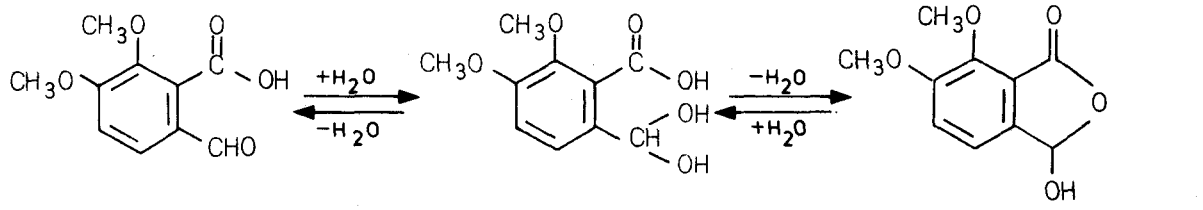
A- RAPPEL

Acide opianique

L'acide opianique, acide aldéhyde,jouit d'une grande activité chimique grâce à sa double fonction nucléaire . D'autre part, puisque ces deux fonctions sont en position ortho l'une par rapport à l'autre,il possède une aptitude remarquable à des réactions de cyclisation interne.

L'acide opianique peut donc exister sous deux formes tautomères :

- l'une (forme A) comportant les deux groupements fonctionnels acide et aldéhyde ;
- l'autre , hydroxylactonique ou hydroxyphtalidique dans laquelle la fonction aldéhyde primitive se trouve engagée dans le cycle phtalidique par l'un des hydroxyles de sa forme hydrate d'aldéhyde *(21)* (forme B).



Acide opianique — Hydrate hypothétique — Hydroxy-3 diméthoxy-6,7 phtalide ou hydroxy-3 méconine

FORME A — FORME B

Il apparaît ainsi que l'acide opianique, de même que ses dérivés de substitution nucléaires,est susceptible d'engendrer deux séries de dérivés : d'une part les dérivés de la forme acide (dérivé normaux), et,d'autre part, les dérivés de la forme hydroxylactonique (pseudo-dérivés).

Esters de l'acide opianique

Nous avons déjà précisé que la littérature décrit deux sortes d'esters de l'acide opianique : les "esters vrais" et les "pseudo-esters". Cependant,la détermination de la structure de ces composés nous a semblé imprécise.

Si l'on prend l'exemple de l'ester éthylique de l'acide opianique, on peut lire que le composé fondant à 64°C possède une structure ouverte (ester vrai) et que le dérivé dont le point de fusion est 92°C se présente sous une forme cyclique (pseudo-ester) . Cette distinction étant établie par le fait que "le dérivé fondant à 64°C (forme vraie) présente les réactions caractéristiques des aldéhydes".Or, aucune précision n'est apportée au sujet des réactions utilisées *(22)*.

C'est la raison pour laquelle nous avons voulu confirmer ces affirmations , aussi bien en utilisant des méthodes chimiques traditionnelles (action de la phénylhydrazine et de la dinitro-2,4 phénylhydrazine), que des méthodes plus modernes , telles les spectrographies dans l'ultraviolet, dans l'infra-rouge ou de résonance magnétique nucléaire.

B - ETUDE CHIMIQUE

Nous avons tout d'abord fait réagir la phénylhydrazine et la dinitro-2,4 phénylhydrazine sur l'"ester vrai" et le "pseudo-ester" éthylique de l'acide opianique.

A. ACTION DE LA PHENYLHYDRAZINE

Théoriquement , l'action de la phénylhydrazine sur un "ester vrai" ou un "pseudo-ester" ne doit pas fournir le même composé.

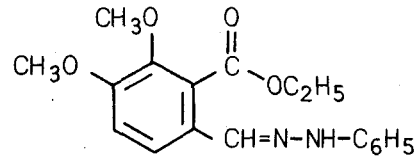
a) Action de la phénylhydrazine sur l'"ester vrai"

Mode opératoire.- L'ester est dissous dans l'éthanol à 95° et on ajoute à la solution quelques gouttes de phénylhydrazine. Un précipité apparaît immédiatement.Celui-ci est essoré et recristallisé dans l'éthanol à 95°.

Caractéristiques.-

- Point de fusion : 142°C
- Analyse trouvée :
  C % = 65,51
  H % = 6,14
  N % = 8,52

Ces résultats nous permettent de conclure à la structure suivante :

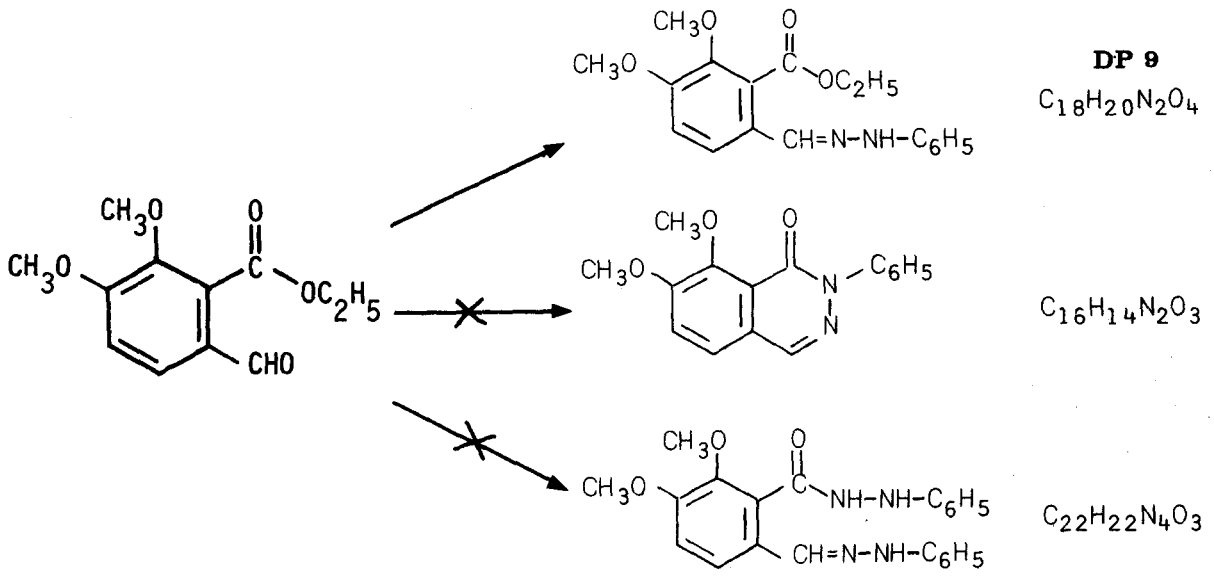


DP 9

En effet , la composition centésimale calculée pour ce dérivé correspond à celle décrite ci-dessus :

- Analyse calculée : $C_{18}H_{20}N_2O_4$ - P.M. = 328,368
  C % = 65,84
  H % = 6,14
  N % = 8,53

Remarque .- Dans l'"ester-vrai", le groupement fonctionnel aldéhydique est libre et , par action de la phénylhydrazine , donne une phénylhydrazone. Cependant, une cyclisation interne conduisant à une phtalazone ne pouvait être exclue. De même, l'action d'une nouvelle molécule de phénylhydrazine sur la fonction ester pour donner un hydrazide était aussi possible. Or, l'analyse élémentaire nous a montré que nous obtenions un composé hydrazonique comportant toujours la fonction ester . La spectrographie dans l'infra-rouge nous le confirmera par la suite.



DP 9
$C_{18}H_{20}N_2O_4$

$C_{16}H_{14}N_2O_3$

$C_{22}H_{22}N_4O_3$

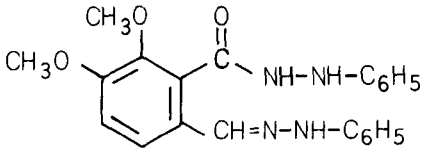
b) Action de la phénylhydrazine sur le "pseudo-ester"

Mode opératoire.- Nous avons fait réagir le "pseudo-ester" dans les mêmes conditions que précédemment. Aucun précipité ne s'est formé après addition de quelques gouttes de phénylhydrazine. Nous avons laissé reposer la solution pendant quelques heures et l'avons ensuite concentrée par chauffage au bain-marie . Par refroidissement , un précipité est apparu. Celui-ci, une fois essoré, est recristallisé dans l'éthanol à 95°.

Caractéristiques.-

- Point de fusion : 212°C
- Analyse trouvée :
  C % = 67,58
  H % = 5,72
  N % = 14,21

Nous constatons que ces caractéristiques permettent d'envisager la structure suivante :



DP 10

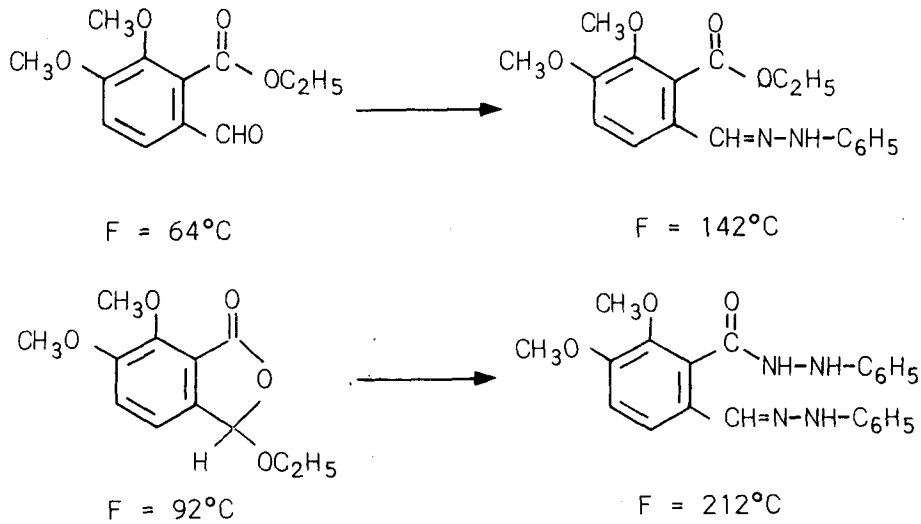
En effet, la composition centésimale calculée pour ce composé correspond à celle citée plus haut.

- Analyse calculée : $C_{22}H_{22}N_4O_3$ - P.M. = 390,443
  C % = 67,68
  H % = 5,68
  N % = 14,35

Conclusion

L'action de la phénylhydrazine sur l' "ester-vrai" et le "pseudo-ester" ne conduit pas au même composé ; les points de fusion et l'analyse élémentaire le prouvent.Nous verrons plus loin que la spectrographie dans l'infra-rouge en apporte une preuve supplémentaire.

En résumé,



B. ACTION DE LA DINITRO-2,4 PHENYLHYDRAZINE

Nous avons renouvelé les mêmes expériences en faisant réagir la dinitro-2,4 phénylhydrazine et non plus la phénylhydrazine.

a) Action de la dinitro-2,4 phénylhydrazine sur l'"ester vrai"

La réaction a été faite d'une part en milieu alcoolique comme précédemment, d'autre part en milieu acide.

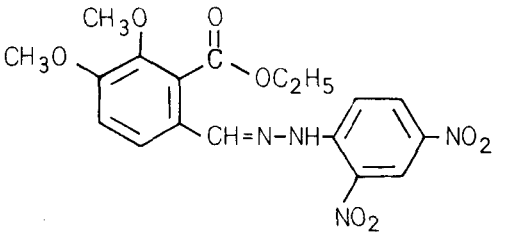
Milieu alcoolique

Mode opératoire.- L'ester est dissous dans l'éthanol à 95° et on ajoute à la solution quelques centimètres cubes d'une solution saturée de dinitro-2,4 phénylhydrazine dans l'éthanol à 95°.Un précipité commence à apparaître au bout de quelques minutes. On laisse celui-ci se déposer pendant environ une heure. Les cristaux sont alors essorés, séchés puis recristallisés dans un mélange acétate d'éthyle/éthanol à 95°.

Caractéristiques.-

- Point de fusion : 238°C
- Analyse trouvée :
  C % = 51,52
  H % = 4,41
  N % = 13,30

Ces résultats nous permettent de conclure à la structure suivante :



DP 11

En effet , la composition centésimale calculée pour ce dérivé correspond à la formule décrite ci-dessus.

- Analyse calculée : $C_{18}H_{18}N_4O_8$ - P.M. = 418,362
  C % = 51,68
  H % = 4,34
  N % = 13,39

Milieu acide

Mode opératoire.- L'ester est dissous dans l'éthanol à 95° et on ajoute à la solution quelques centimètres cubes d'une solution à 0,2 % de dinitro-2,4 phénylhydrazine dans l'acide chlorhydrique 2 N.Un précipité rouge orange se forme immédiatement ; celui-ci est essoré, séché et recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle/éthanol à 95°.

Caractéristiques.-

Ce sont les mêmes que celles décrites en milieu alcoolique ; ceci revient à dire que nous obtenons le même produit mais d'une façon plus rapide.

b) Action de la dinitro-2,4 phénylhydrazine sur le "pseudo-ester"

Nous avons également opéré d'une part en milieu alcoolique, d'autre part en milieu acide, pour effectuer la réaction.

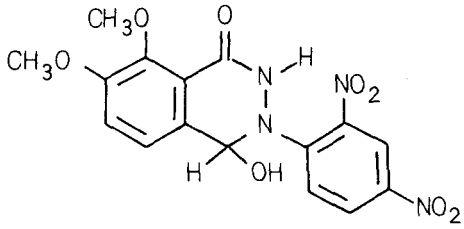
Milieu alcoolique

Nous avons utilisé les mêmes conditions que pour l'action de la dinitro-2,4 phénylhydrazine sur l'"ester-vrai". Cette fois, un précipité n'est apparu qu'au bout de quelques heures. Nous l'avons essoré,séché et recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle/éthanol à 95°.

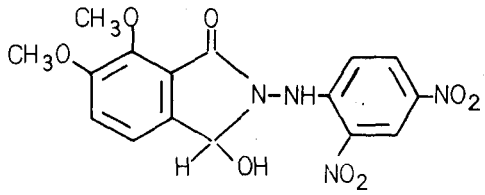
Caractéristiques.-

- Point de fusion : 285°C
- Analyse trouvée :
  C % = 49,28
  H % = 3,74
  N % = 14,27

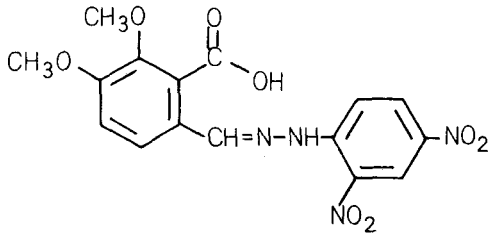
Ces résultats nous permettent d'envisager pour ce composé DP 12 différentes structures qui correspondent toutes à la même formule brute $C_{16}H_{14}N_4O_8$.



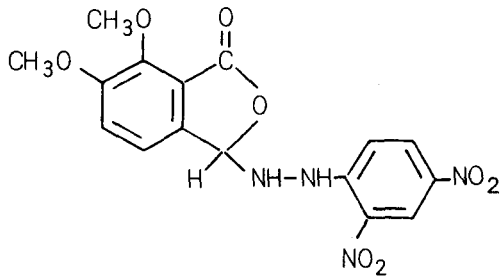
1



2



3



4

Comme nous le verrons plus loin, le spectre infra-rouge du composé DP 12 semblerait montrer que nous sommes en présence de la forme 3. Le spectre de résonance magnétique nucléaire n'a pu être réalisé en raison du peu de solubilité de ce composé dans les différents solvants utilisés.

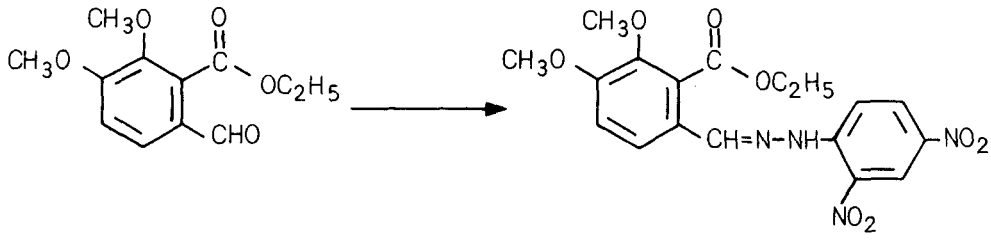
Milieu acide

Mode opératoire.- Nous avons fait réagir le "pseudo-ester" dans les mêmes conditions que l'"ester-vrai". Un précipité rouge-orange s'est formé immédiatement. Celui-ci une fois essoré , séché et recristallisé fournit les mêmes caractéristiques que le composé DP 12.

Conclusion

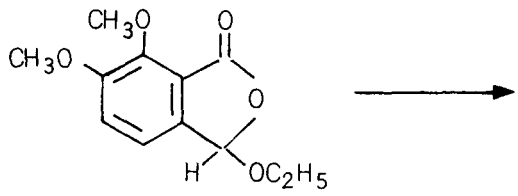
Comme dans le cas de la phénylhydrazine, l'action de la dinitro-2,4 phénylhydrazine sur l'"ester vrai" et le "pseudo-ester" soit en milieu alcoolique, soit en milieu acide ne conduisent pas au même composé comme le prouvent les points de fusion et l'analyse élémentaire.

En résumé,



F = 64°C

F = 238°C



DP 12

F = 92°C

F = 285°C

C - ETUDE SPECTROGRAPHIQUE

Nous avons réalisé l'étude spectrographique de l'acide opianique et de ses dérivés dans l'infra-rouge,dans l'ultra-violet et en résonance magnétique nucléaire. Nous précisons immédiatement que nous nous sommes principalement intéressé (notamment dans l'infra-rouge) à l'étude des caractéristiques spectrales,permettant de nous informer de la structure ouverte ("vraie") ou fermée ("pseudo") des dérivés étudiés.

1. SPECTROGRAPHIE DANS L'INFRA-ROUGE (*)

Elle nous permet de caractériser les pics correspondant aux groupements fonctionnels.

Nous ne nous intéressons ici qu'aux groupements carbonyle et hydroxyle.

ETUDE DE L'ACIDE, DE SON "CHLORURE", DE SES "ESTERS VRAIS" ET "PSEUDO-ESTERS"

En ce qui concerne les composés qui existent sous forme ouverte, nous devons retrouver deux pics C=O correspondant

- l'un au C=O aldéhyde ;
- l'autre au C=O acide, ester ou chlorure.

Par contre, pour les composés se présentant sous forme fermée,nous ne devons trouver qu'un seul pic C=O correspondant au C=O lactonique.

(*) Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un spectrophotomètre UNICAM SP 200 et effectués en pastille de bromure de potassium (Kbr).

Nous avons fait figurer les spectres entiers en fin de thèse.

Résultats.-

- *Esters éthylique et méthylique de l'acide opianique*

Les vibrations d'allongement des doubles liaisons C=O de la fonction aldéhyde et de la fonction ester se situent respectivement vers 1690 cm^{-1} et vers 1725 cm^{-1} pour les esters méthylique et éthylique.

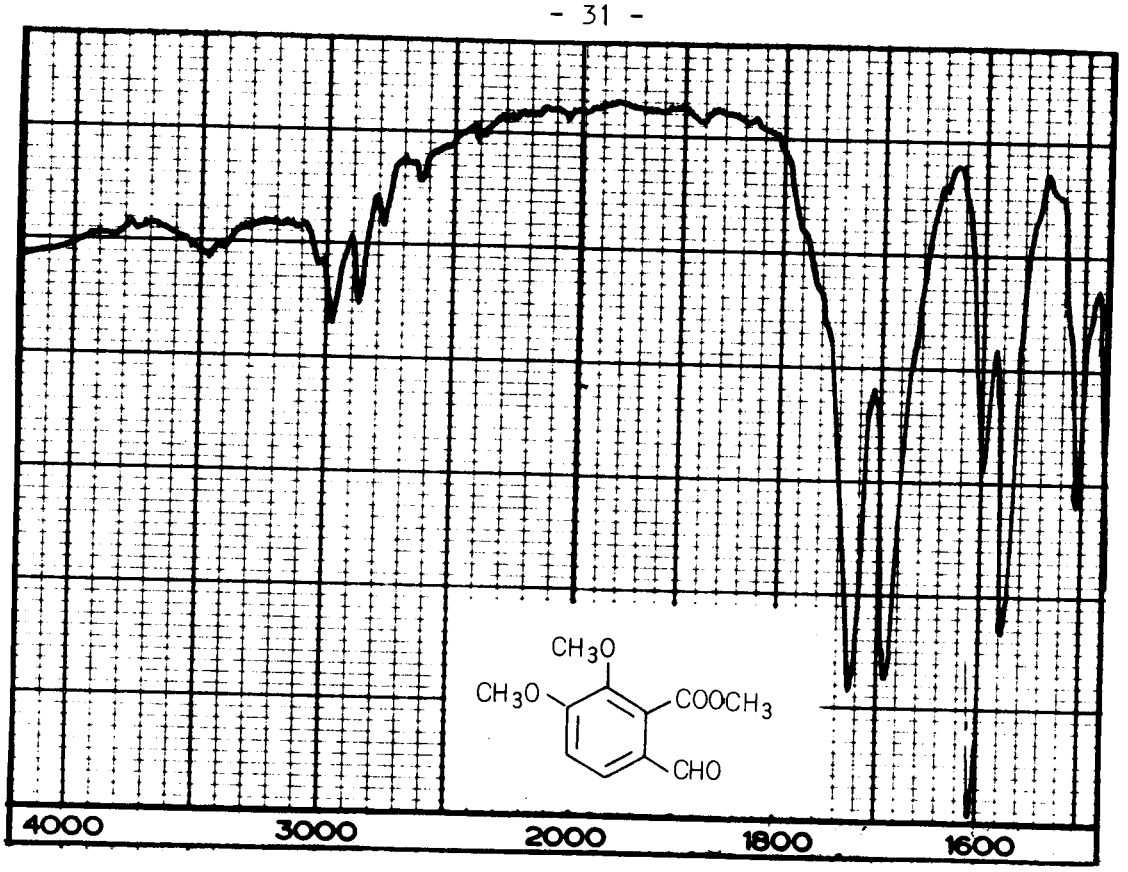
- *"Pseudo-esters"*

Leur groupement carbonyle absorbe vers 1770 cm^{-1}.

- *Acide opianique et "chlorure d'opianoyle"*

Nous n'observons, dans ces spectres, qu'un seul pic C=O respectivement vers 1750 cm^{-1} et vers 1780 cm^{-1}, ce qui nous permet d'envisager pour ces deux composés une forme lactonique à l'état solide.

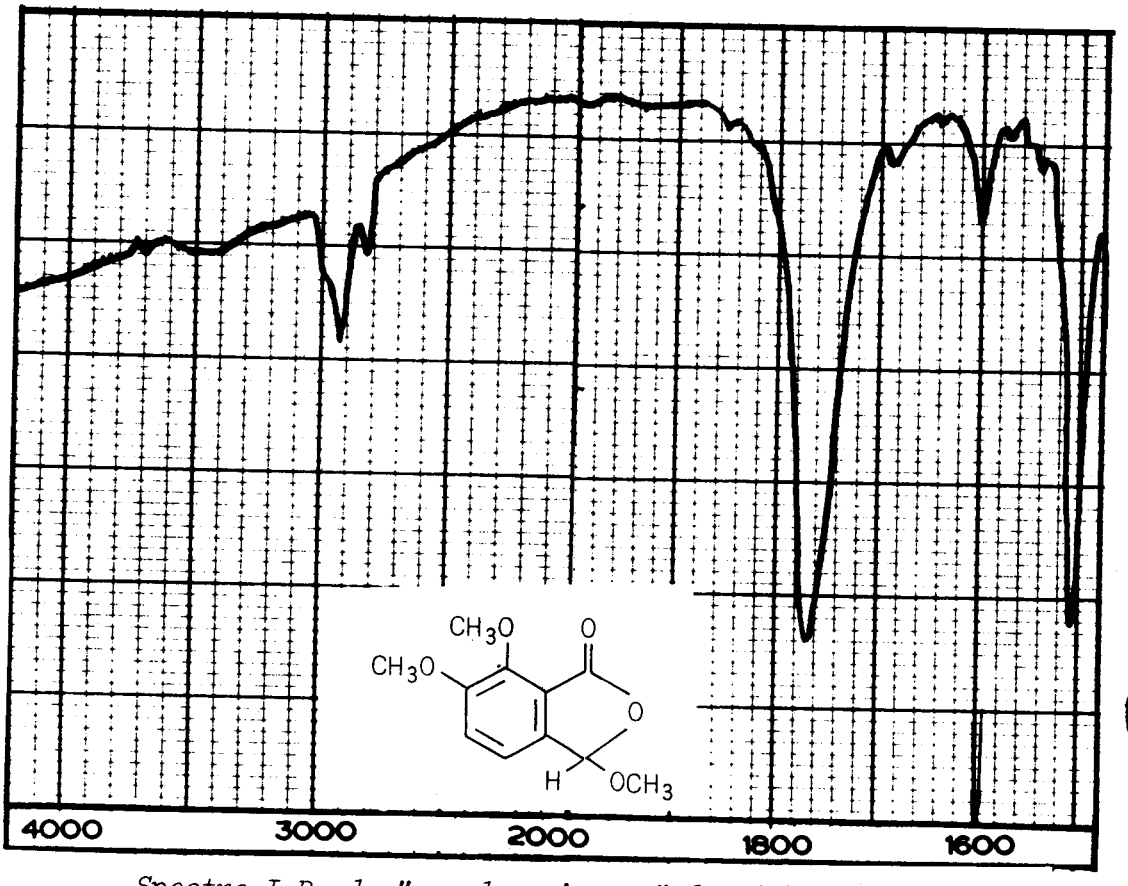
Dans le spectre de l'acide opianique, nous observons la présence d'un pic vers 3450 cm^{-1} . Nous pouvons raisonnablement l'attribuer au groupement hydroxyle, car nous constatons que ce pic disparaît dans le spectre du "chlorure d'opianoyle".



Spectre I.R. de l'opianate de méthyle (DP 6)

$\upsilon_{(C=O\ aldéhyde)} = 1690\ cm^{-1}$

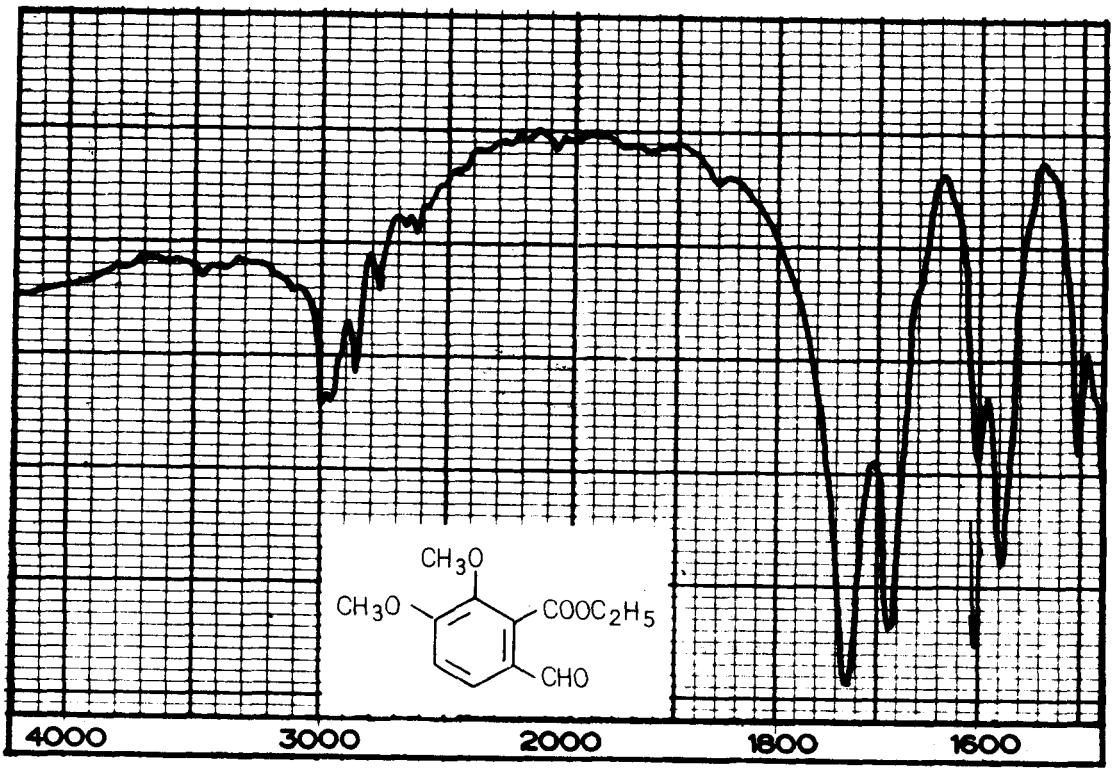
$\upsilon_{(C=O\ ester)} = 1720\ cm^{-1}$



BUS LILLE

Spectre I.R. du "pseudo-opianate" de méthyle (DP 8)

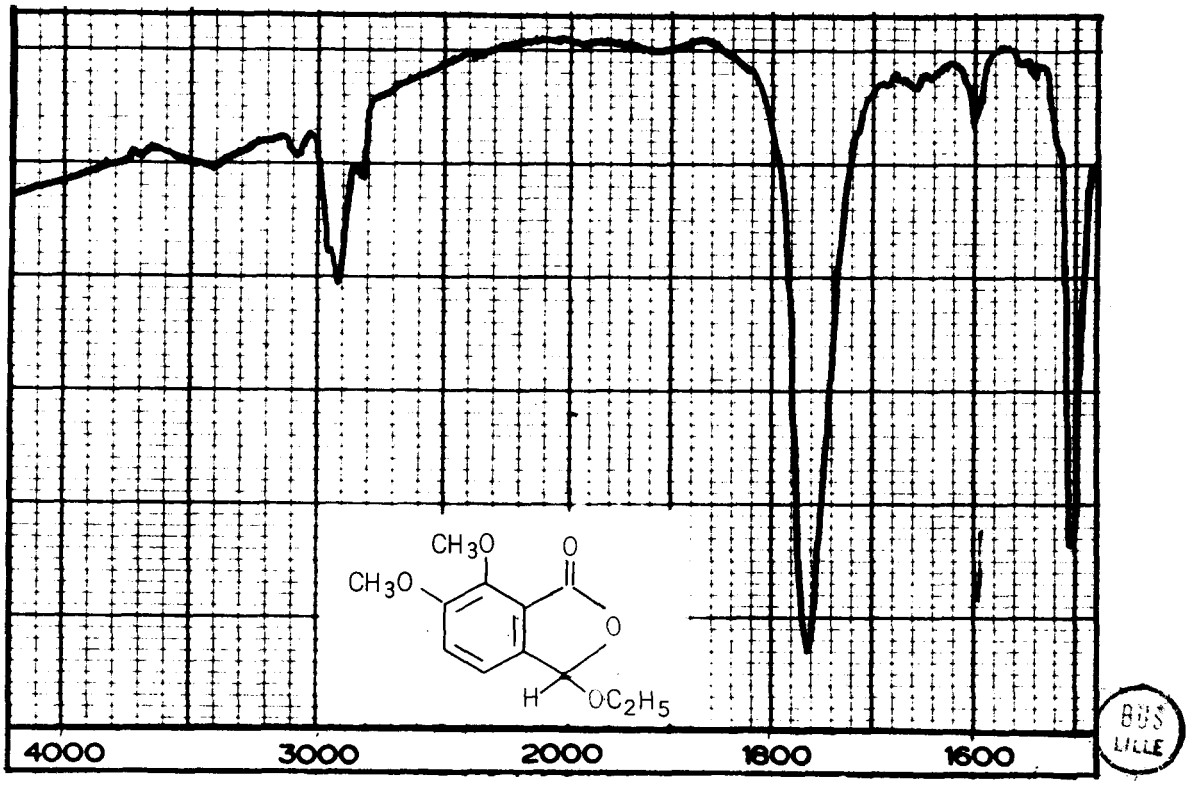
$\upsilon_{(C=O\ lactone)} = 1770\ cm^{-1}$



Spectre I.R. de l'opianate d'éthyle (DP 5)

υ (C=O aldéhyde) = 1690 cm^{-1}

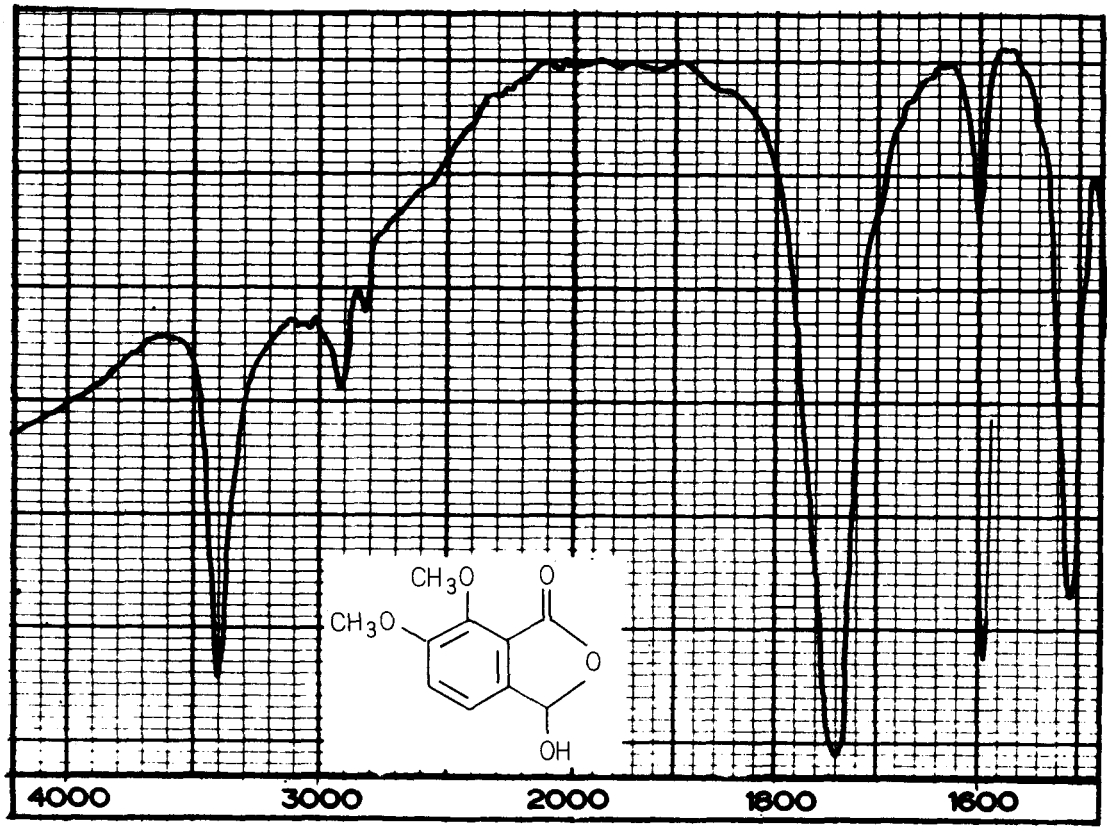
υ (C=O ester) = 1730 cm^{-1}



BUS LILLE

Spectre I.R. du "pseudo-opianate" d'éthyle (DP 7)

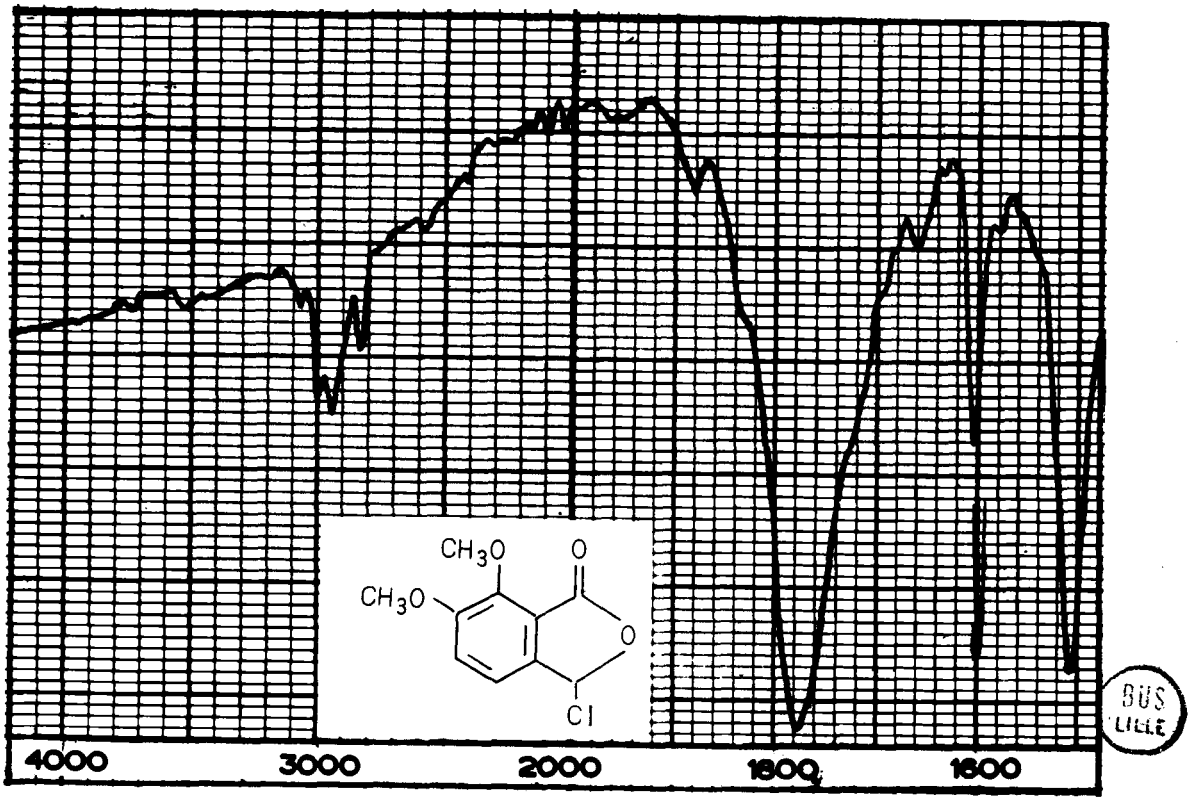
υ (C=O lactone) = 1765 cm^{-1}



Spectre I.R. de l'acide opianique

$\upsilon_{(C=O\ lactone)} = 1750\ cm^{-1}$

$\upsilon_{(OH)} = 3450\ cm^{-1}$



BUS LILLE

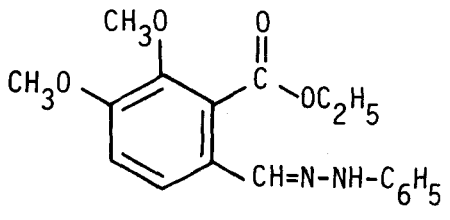
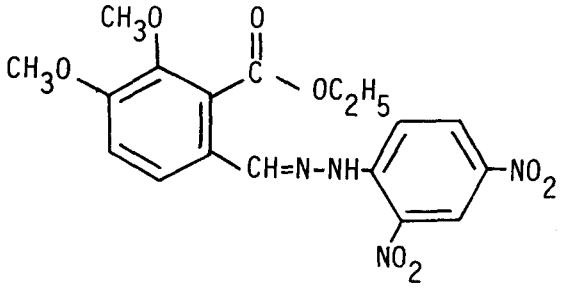
Spectre I.R. du "pseudo-chlorure" d'opianoyle (DP 4)

$\upsilon_{(C=O\ lactone)} = 1780\ cm^{-1}$

DERIVES DES "ESTERS VRAIS" et "PSEUDO-ESTERS"

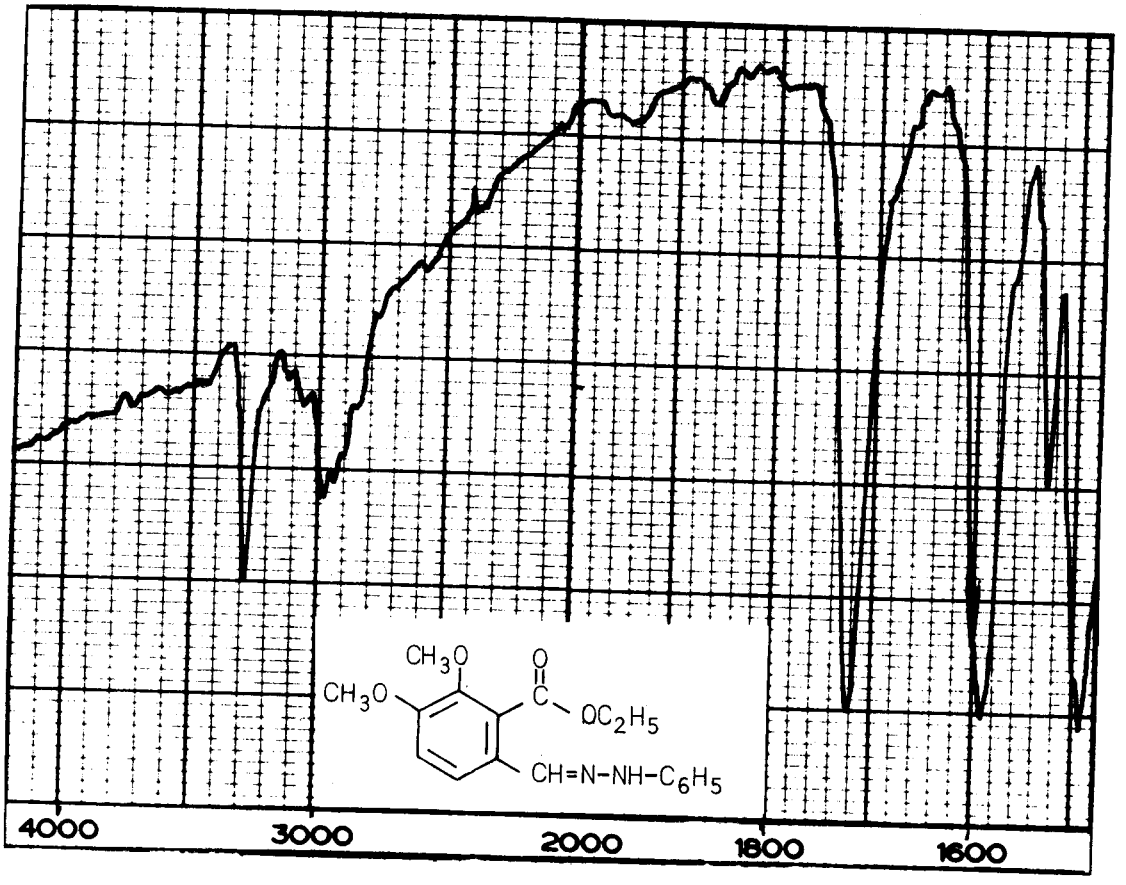
En ce qui concerne l'action de la phénylhydrazine et de la dinitro-2,4 phénylhydrazine sur l'"ester vrai", nous retrouvons dans le spectre des composés obtenus le pic C=O attribué à la fonction ester et constatons la disparition du pic C=O correspondant à la fonction aldéhyde.

Résultats.-

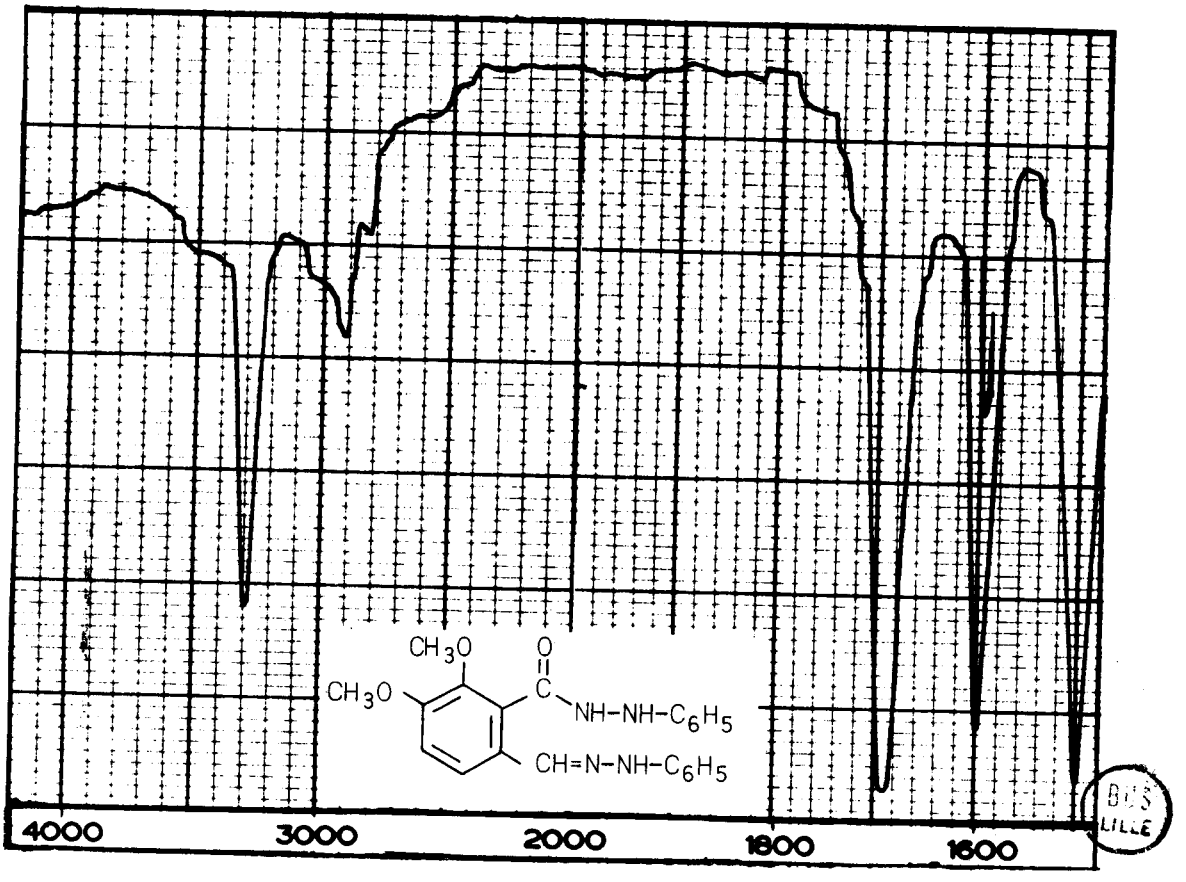
PRODUITS	Dénomination	ν (C=O ester) en cm^{-1}	ν (NH) en cm^{-1}
	DP 9	1720	3300
	DP 11	1720	3300

Dans le cas de l'action de la phénylhydrazine sur le "pseudo-ester" , nous constatons dans le spectre du composé obtenu (DP 10) la disparition du pic C=O attribué à la fonction ester et l'apparition vers 1700 cm^{-1} d'un pic C=O correspondant au C=O hydrazidique.

Si , dans le spectre du composé préparé en traitant le "pseudo-ester" par la dinitro-2,4 phénylhydrazine (DP 12),nous constatons aussi la disparition du pic C=O correspondant à la fonction ester , par contre nous observons entre 2500 et 3200 cm^{-1} une bande très large caractéristique des vibrations d'allongement de la liaison OH d'un acide carboxylique.De plus, nous constatons à υ = 1700 cm^{-1} l'apparition d'un pic pouvant être attribué au groupe carbonyle d'un acide.

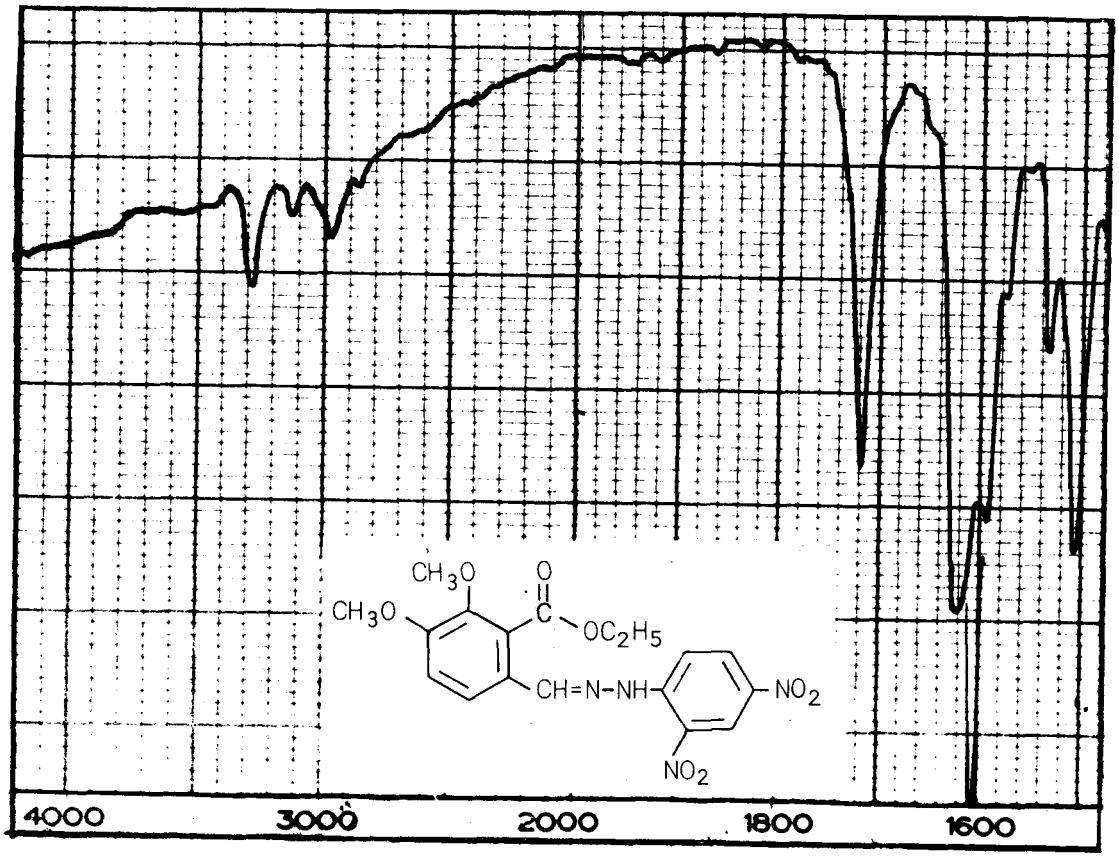


Spectre I.R. du composé DP 9

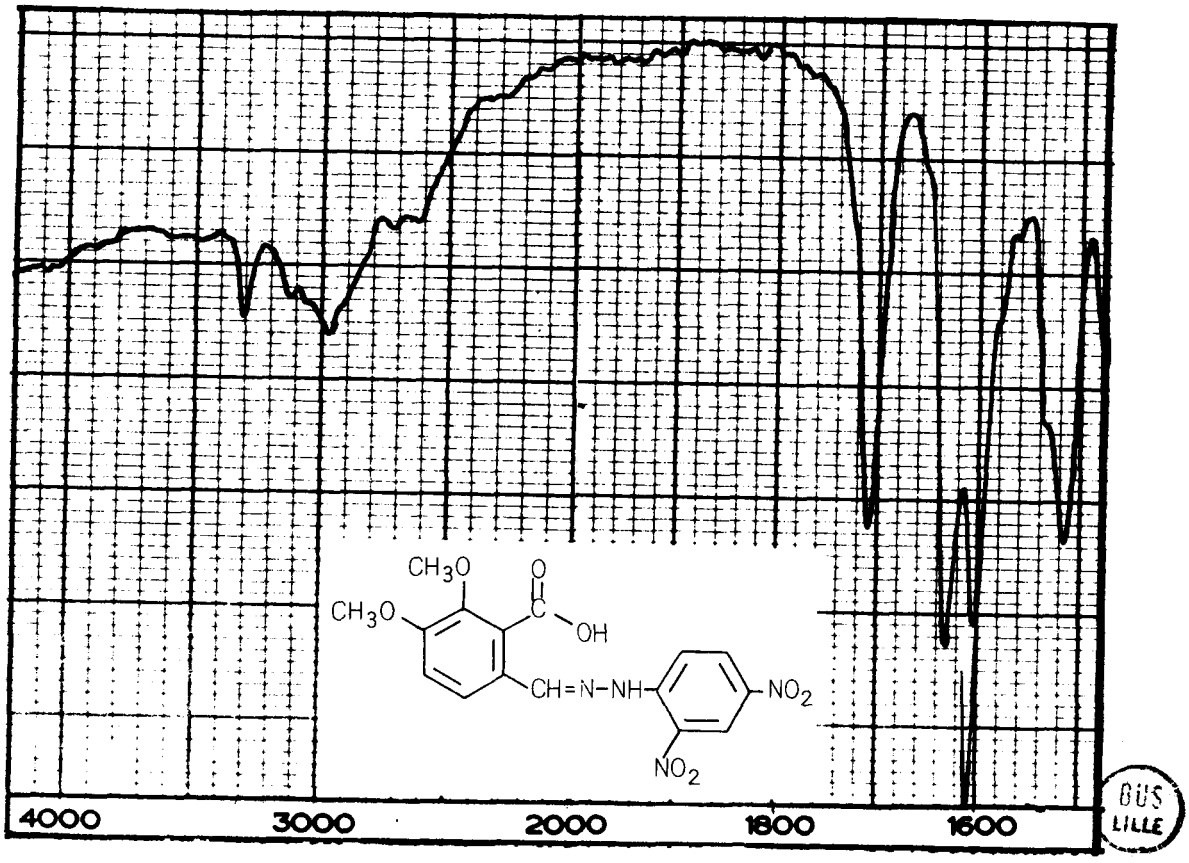


BUS LILLE

Spectre I.R. du composé DP 10



Spectre I.R. du composé DP 11



Spectre I.R. du composé DP 12

2. SPECTROGRAPHIE DANS L'ULTRA-VIOLET (*)

L'étude de l'acide , de ses esters et pseudo-esters en spectrographie ultra-violet apporte une preuve supplémentaire des structures ouverte ou fermée de ces composés.

Nous avons réalisé les spectres U. V. de nos produits en solution au 1/50 000 dans l'éther à partir de 5.10^{-4} mode de produit. Nous avons appliqué la loi de BEER-LAMBERT pour calculer le coefficient d'extinction moléculaire correspondant au maximum d'absorption.

$$A = \log \frac{I_o}{I} = \varepsilon c l$$

A = Intensité de l'absorption ou densité optique

I_o = Intensité de la lumière incidente

I = Intensité de la lumière transmise

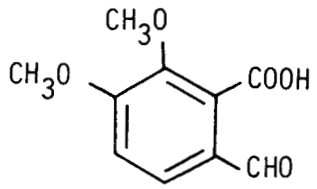
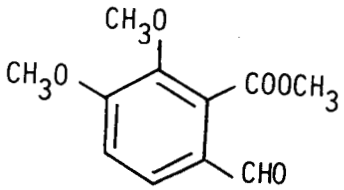
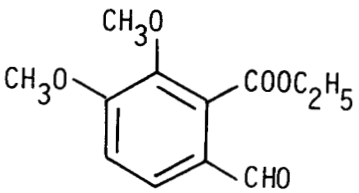
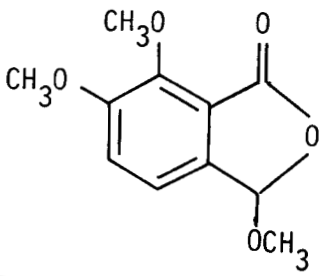
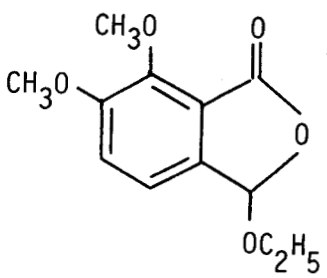
ε = Coefficient d'extinction moléculaire

c = Concentration moléculaire

l = Traversée optique

Le tableau III résume les résultats obtenus . Nous observons que le spectre des esters vrais présente 3 maxima , alors que le spectre des pseudo-esters n'en présente que deux . Quant à l'acide opianique en solution dans l'éther éthylique, nous pouvons lui attribuer une structure ouverte puisque son spectre présente 3 maxima à des longueurs d'onde à peu près identiques à celles observées pour ses esters vrais.

(*) Les spectres ultra-violet ont été enregistrés sur un spectrophotomètre UNICAM SP 200.

PRODUITS	λ max en nm	A=Densité optique	C en mole/l	ε max
	226 274 301	1,87 0,80 0,68	10^{-4}	18 700 8 000 6 800
	228 272 298	1,435 1,39 0,76	10^{-4}	14 350 13 900 7 600
	226 272 299	1,60 1,33 0,73	10^{-4}	16 000 13 300 7 300
	223 308	1,66 0,38	10^{-4}	16 600 3 800
	222 307	1,65 0,37	10^{-4}	16 500 3 700

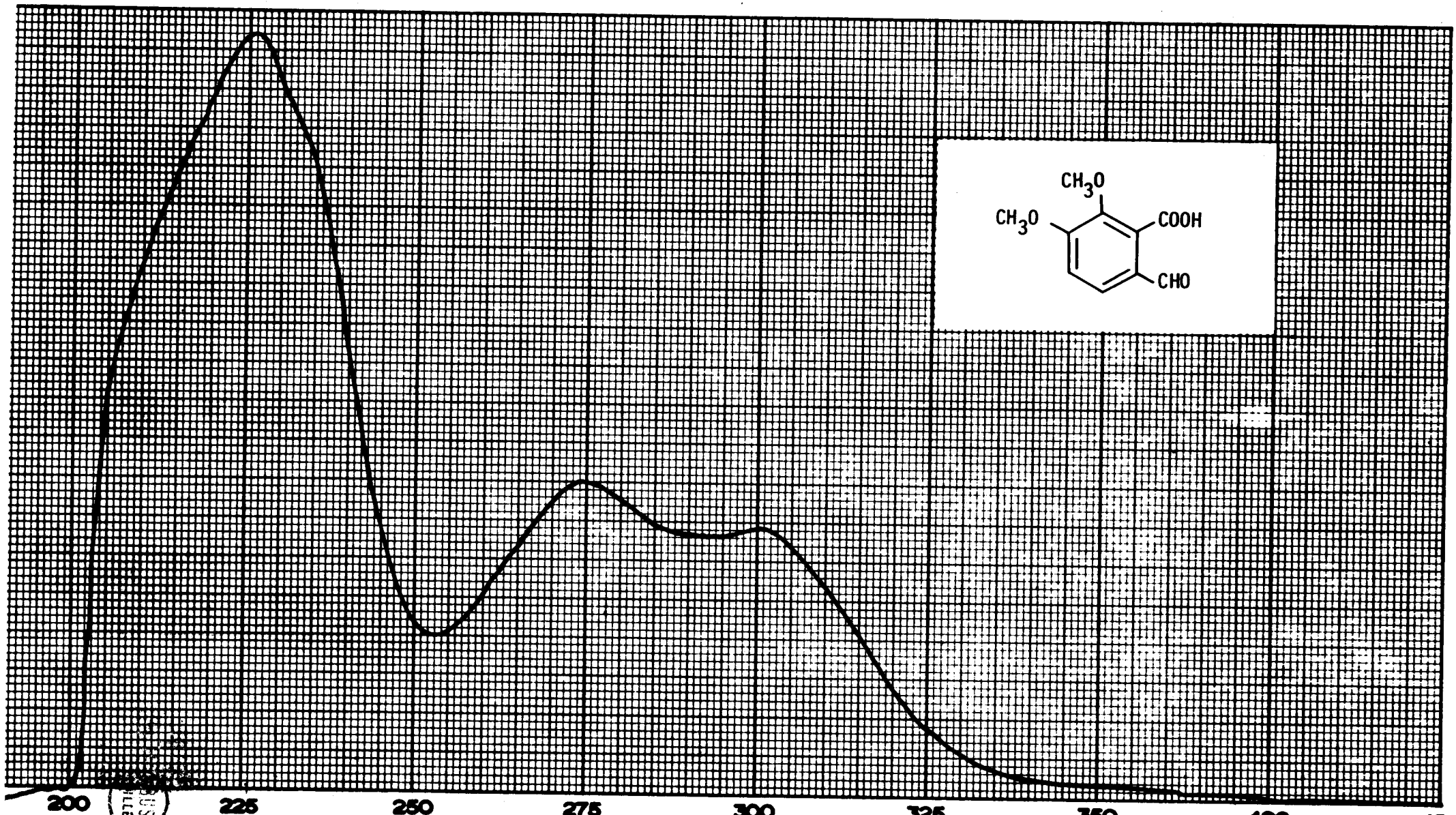
BIU LILLE

TABLEAU III

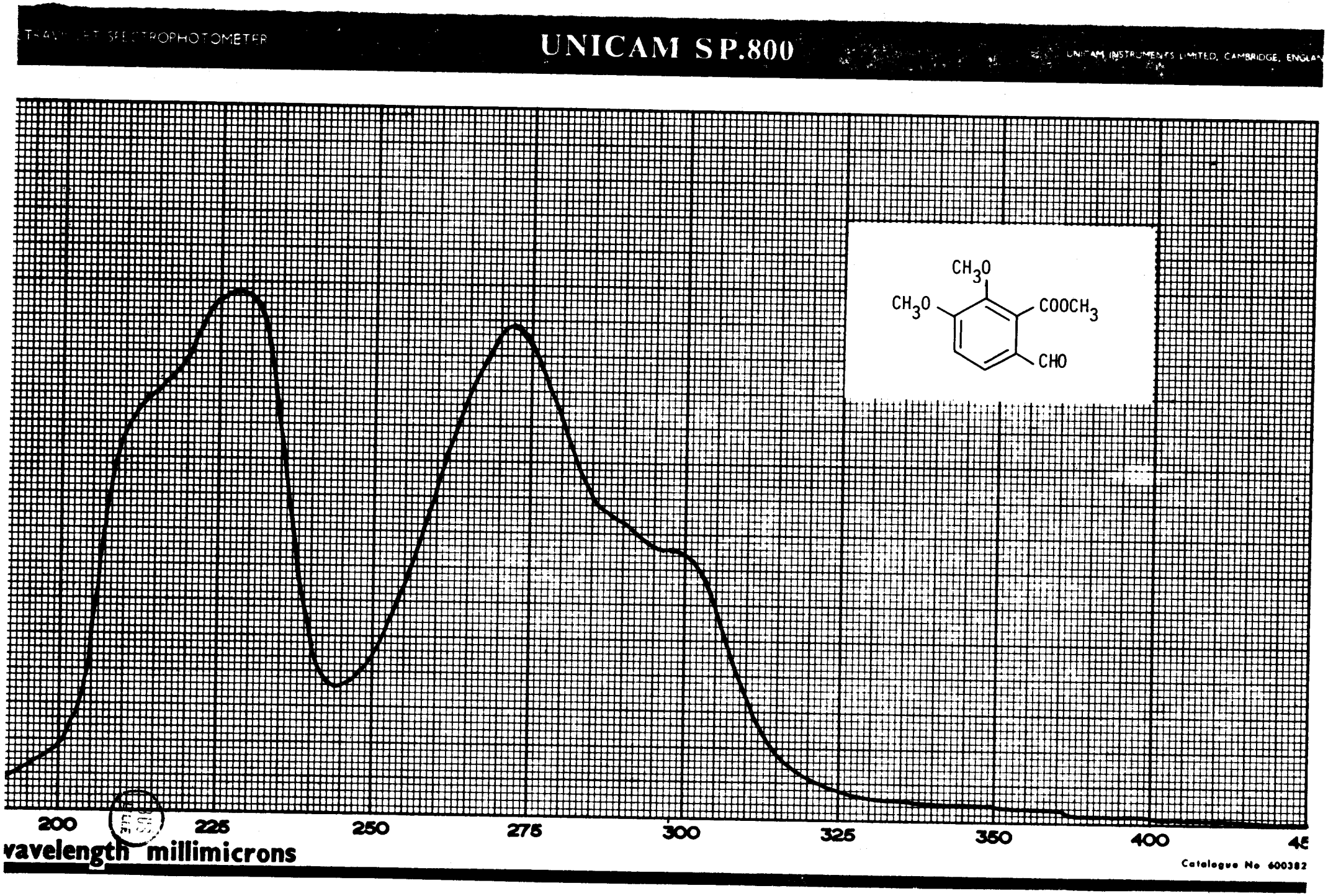
SPECTROPHOTOMETER

UNICAM SP.800

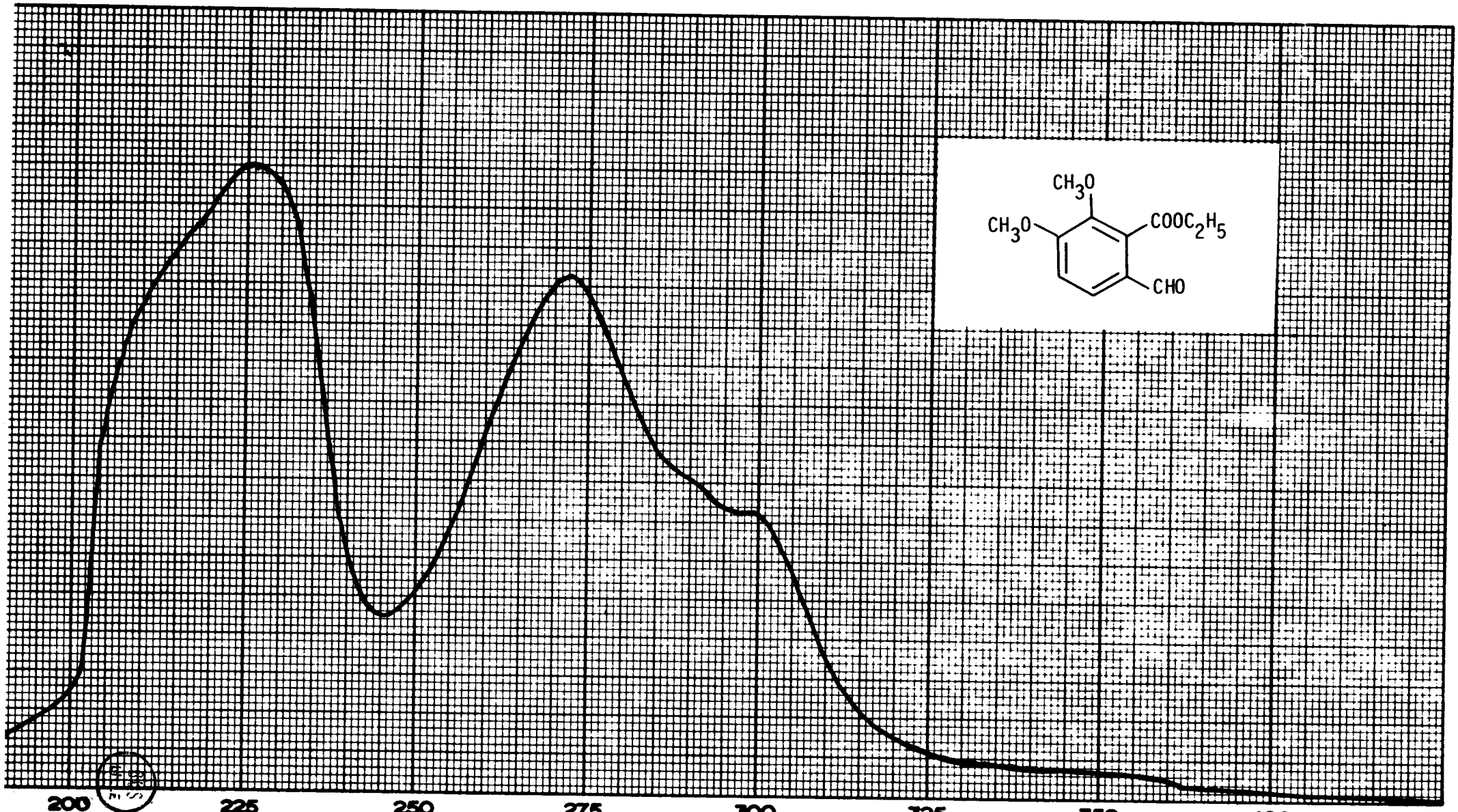
UNICAM INSTRUMENTS LIMITED, CAMBRIDGE, ENGLAND



Catalogue No 600382



TRAVIOLET SPECTROPHOTOMETER
UNICAM SP.800
UNICAM INSTRUMENTS LIMITED, CAMBRIDGE, ENGLAN
CH3O
CH3O
COOCH3
CHO
200
225
250
275
300
325
350
400
45
vavelength millimicrons
Catalogue No 600382

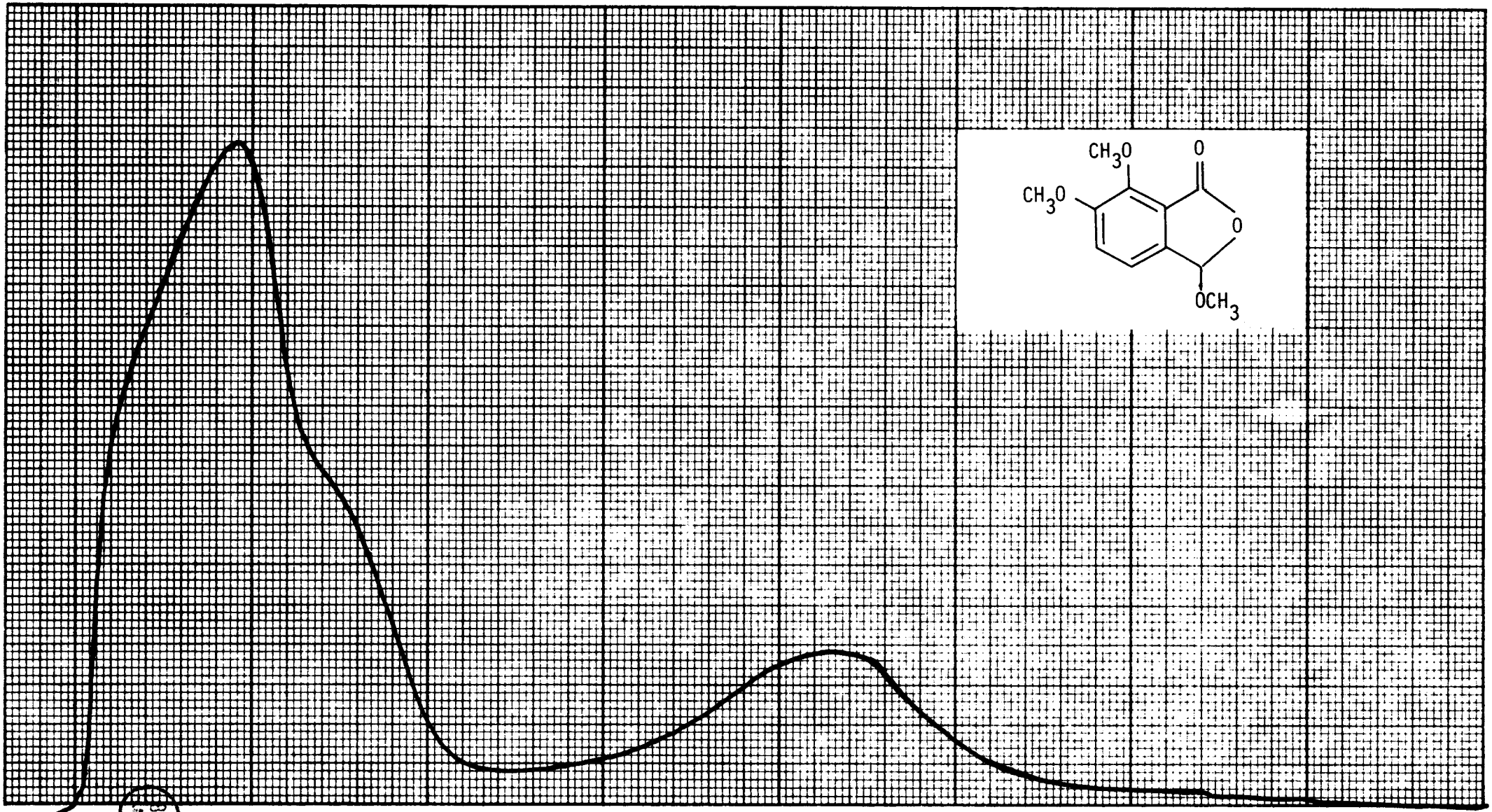


Catalogue No 600382

ULTRAVIOLET SPECTROPHOTOMETER

UNICAM SP.800

UNICAM INSTRUMENTS LIMITED, CAMBRIDGE, ENGLAND



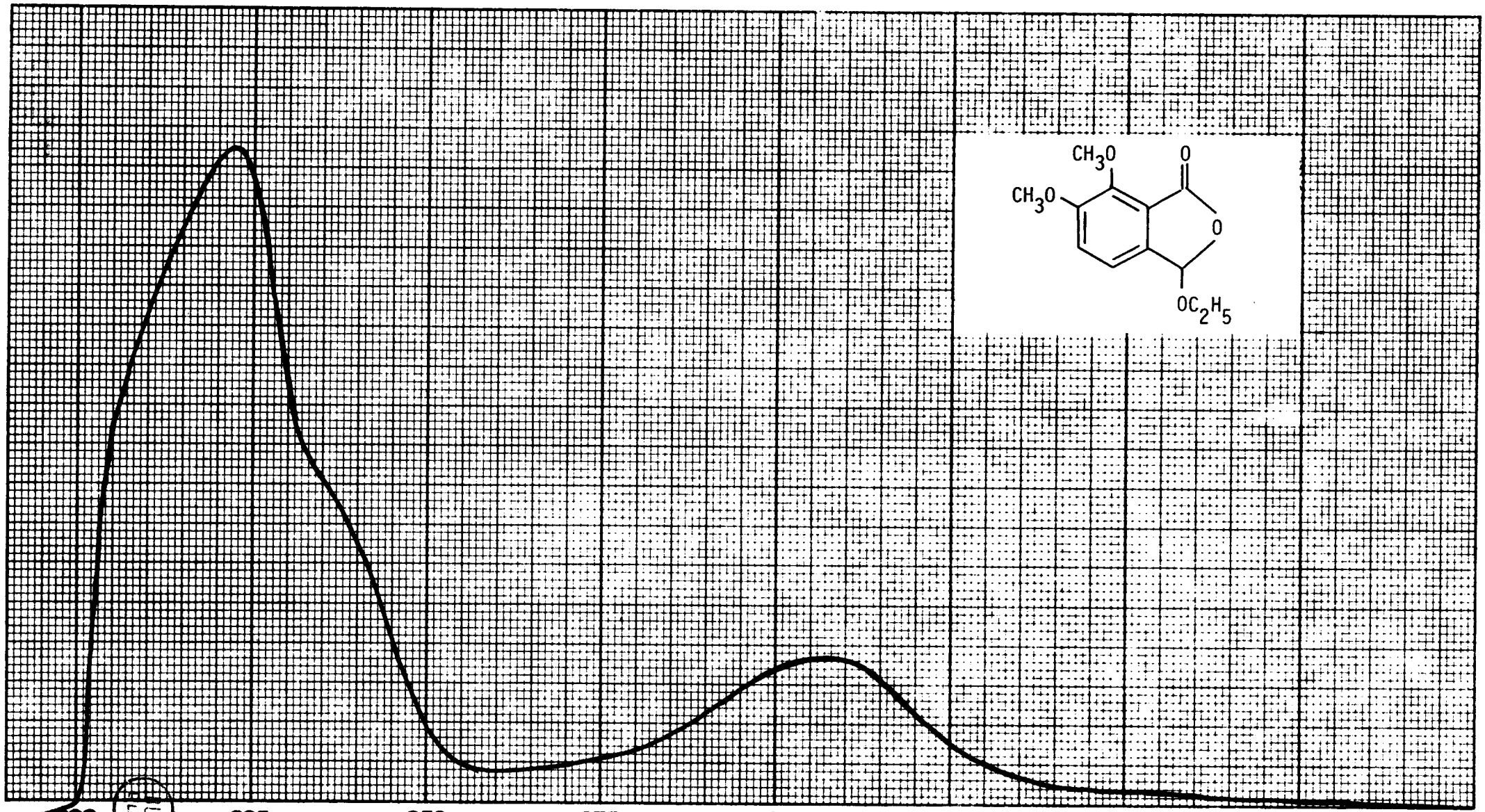
BUS FILE

Catalogue No 600382

ULTRAVIOLET SPECTROPHOTOMETER

UNICAM SP.800

UNICAM INSTRUMENTS LIMITED, CAMBRIDGE, ENGLAND



Catalogue No 600382

3. SPECTROGRAPHIE DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE (*)

Nous abordons ici l'étude spectrographique de résonance magnétique nucléaire de l'acide, de son "pseudo-chlorure" , de ses "esters vrais" et de ses "pseudo-esters" en solution dans le chloroforme ou le diméthylsulfoxyde.

Les tableaux suivants résument les résultats obtenus.

A.- ESTER ET "PSEUDO-ESTER" METHYLIQUE

(Solvant : chloroforme deutérié)

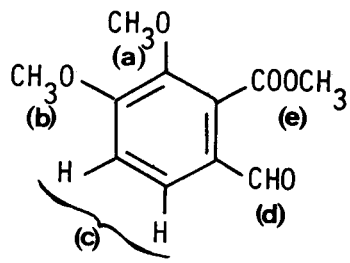
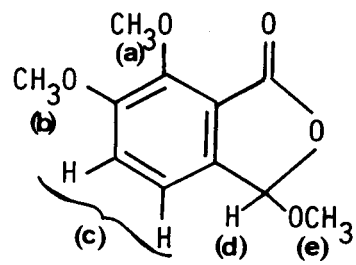
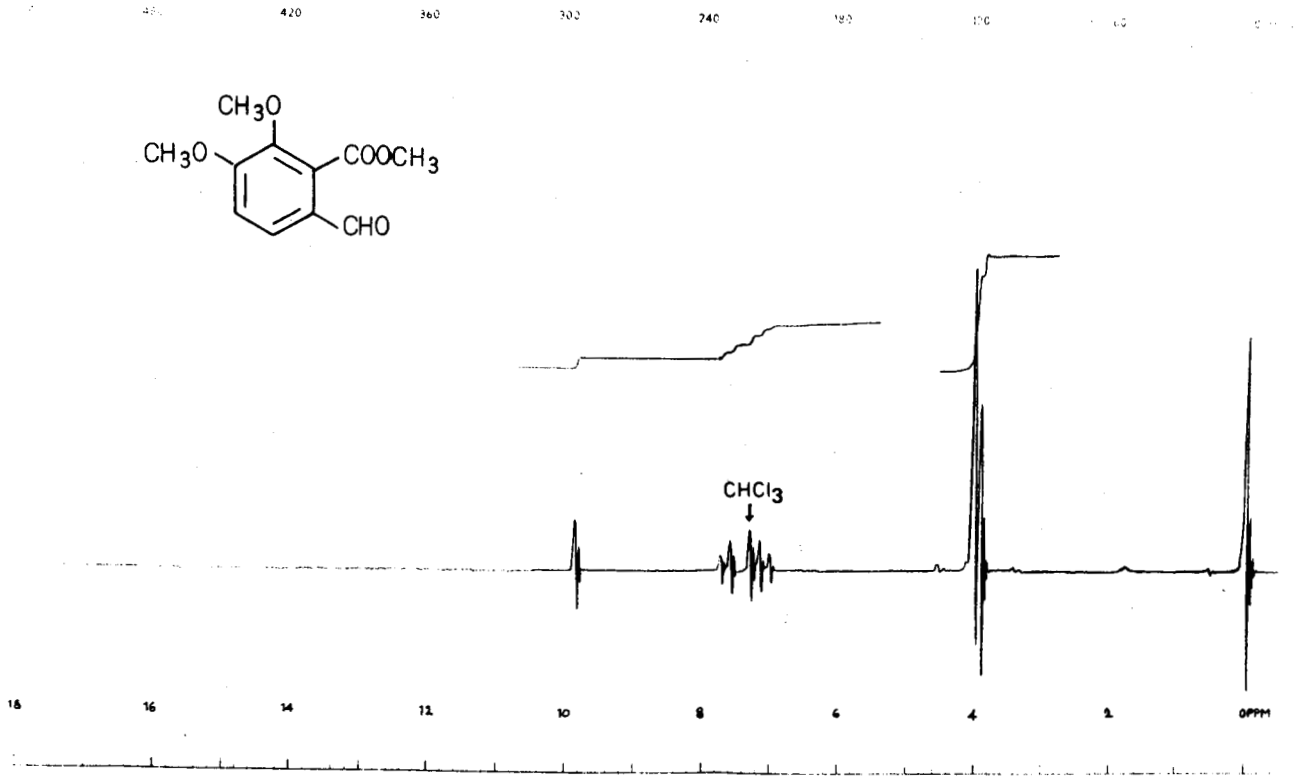
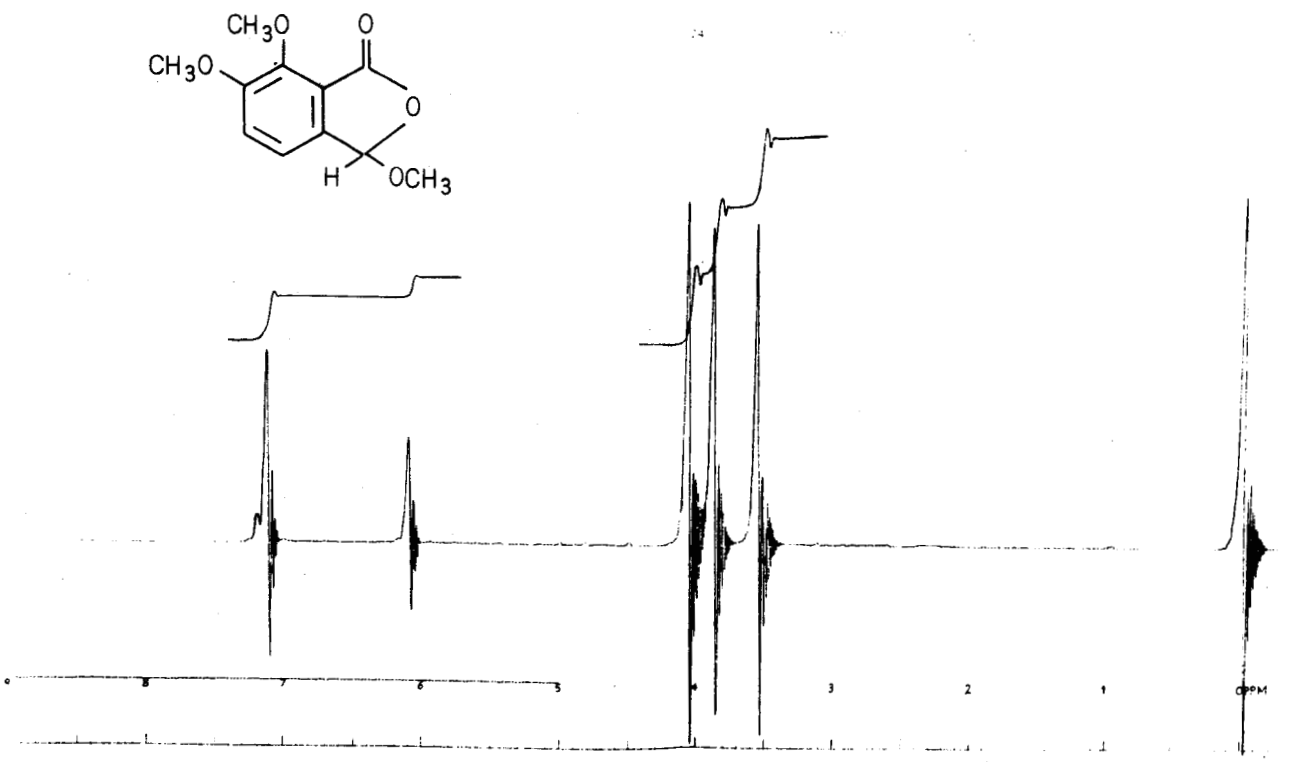
PROTONS \ FORMULES		
(a) et (b)	4,00 *(s)*	3,88 *(s)* et 4,07 *(s)*
(c)	7,45 *(q)*	7,13 *(s)*
(d)	**9,85** *(s)*	**6,10** *(s)*
(e)	3,92 *(s)*	3,57 *(s)*
(s) : singulet ; (q) : quadruplet		

TABLEAU IV

(*) Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été enregistrés sur un appareil JEOL JNM-MH-60. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (T.M.S.) pris comme référence.



Spectre de R.M.N. de l'opianate de méthyle (DP 6)

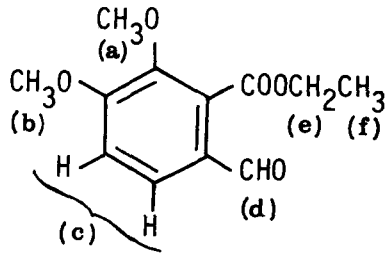
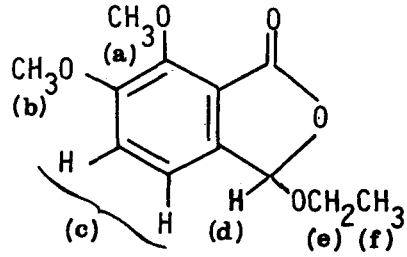


Spectre de R.M.N. du "pseudo-opianate" de méthyle (DP 8)

BUS LILLE

B.- ESTER ET "PSEUDO-ESTER" ETHYLIQUE

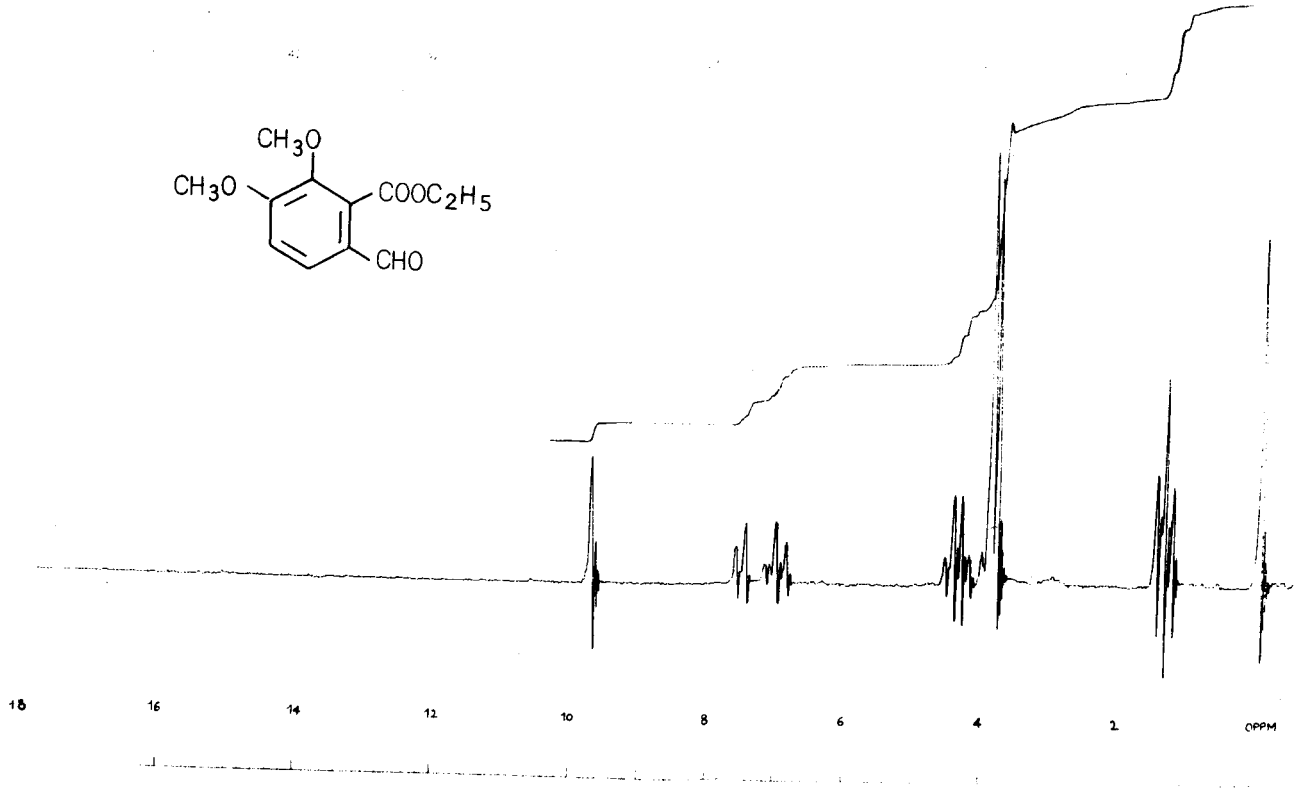
(Solvant : chloroforme deutérié)

PROTONS \ FORMULES		
(a) et (b)	3,80 *(s)* et 3,88 *(s)*	
(a), (b) et (e)		3,98 *(m)*
(c)	7,24 *(q)*	7,13 *(s)*
(d)	**9,75** *(s)*	**6,16** *(s)*
(e)	4,36 *(q)*	
(f)	1,32 *(t)*	1,30 *(t)*

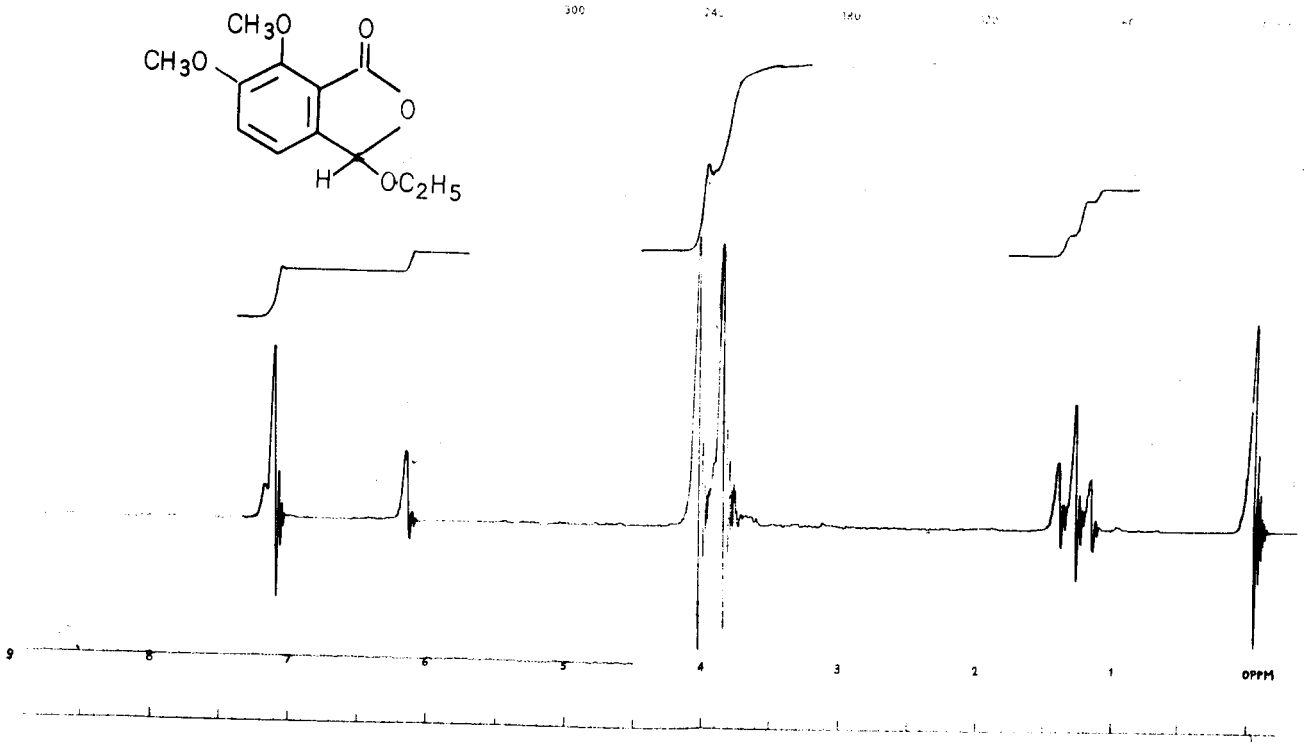
(s) : singulet ; (t) : triplet ; (q) : quadruplet ; (m) : multiplet

TABLEAU V

BUS LILLE



Spectre de R.M.N. de l'opianate d'éthyle (DP 5)



Spectre de R.M.N. du "pseudo-opianate" d'éthyle (DP 7)

BUS LILLE

C.- "PSEUDO-CHLORURE"

(Solvant : chloroforme deutérié)

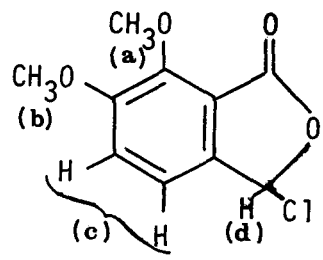
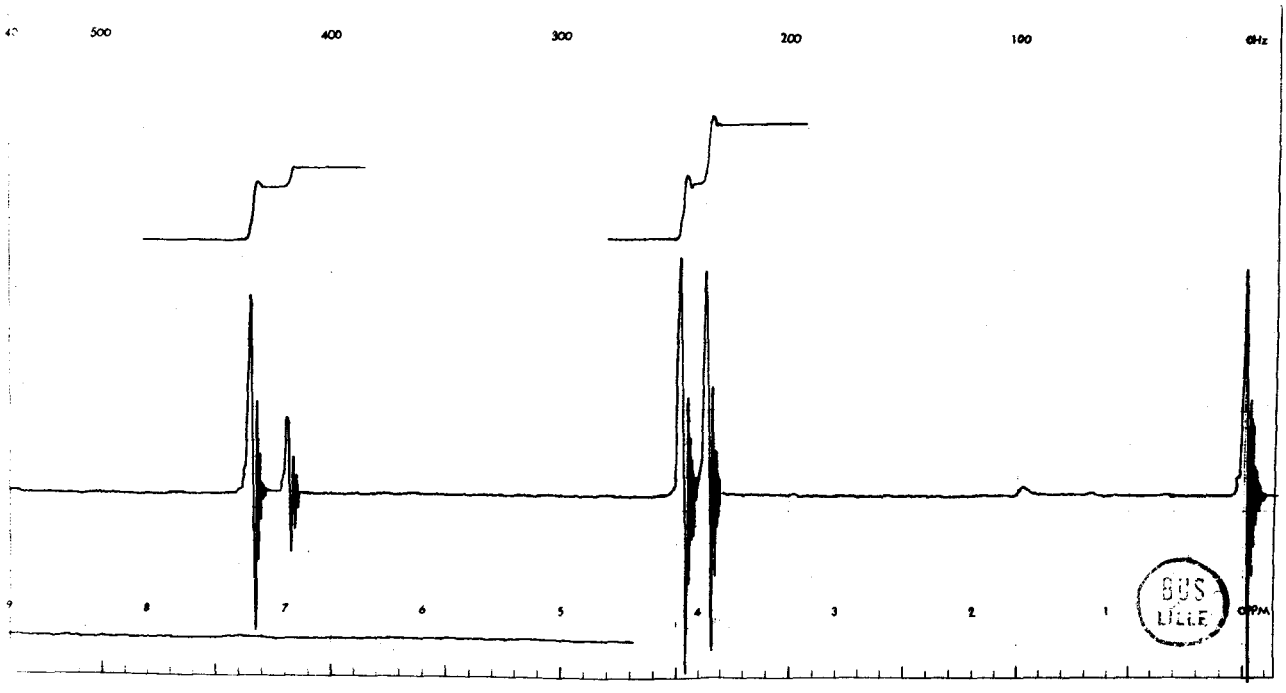
PROTONS \ FORMULE	
(a) et (b)	3,94 *(s)* et 4,14 *(s)*
(c)	7,25 *(s)*
(d)	**6,99** *(s)*
(s) : singulet	

TABLEAU VI



Spectre de R.M.N. du "pseudo-chlorure" d'opianoyle (DP 14)

D.- ACIDE OPIANIQUE

- Solvant : chloroforme deutérié

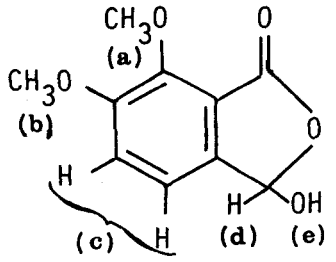
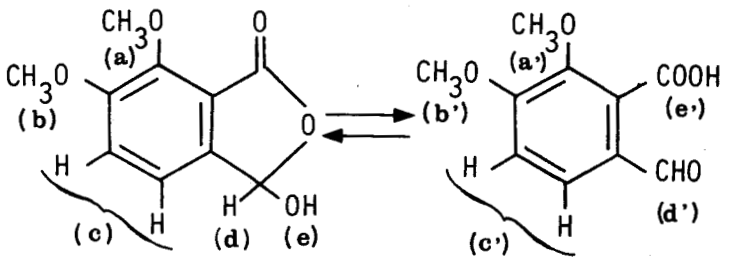
PROTONS \ FORMULE	
(a) et (b)	3,88 *(s)* et 4,05 *(s)*
(c)	7,15 *(s)*
(d)	**6,40** *(s)*
(e)	3,32 *(*)*
(s) : singulet ; (*) pic évasé	

TABLEAU VII

Ces derniers résultats , comparés à ceux obtenus avec les "pseudo-esters", nous montrent que l'acide opianique en solution dans le chloroforme est sous la forme "pseudo", puisque nous observons à δ =6,40 ppm un pic correspondant au proton H (d) . De plus, à δ = 3,32 ppm, nous observons un pic correspondant à un proton que nous pouvons attribuer au proton alcoolique H(e).Ce dernier pic disparaît par addition d'eau lourde.

- Solvant : diméthylsulfoxyde deutérié

A titre d'essai, nous avons enregistré le spectre de l'acide opianique dans le diméthylsulfoxyde.

PROTONS \ FORMULES	
(a),(b),(a') et (b')	3,90 *(m)*
(c) et (c')	7,40 *(m)*
(d)	**6,52** *(s)*
(d')	**9,86** *(s)*
(e)	3,60 *(*)*
(e')	

(s) : singulet ; (m) : multiplet ; (*) : pic évasé

TABLEAU VIII

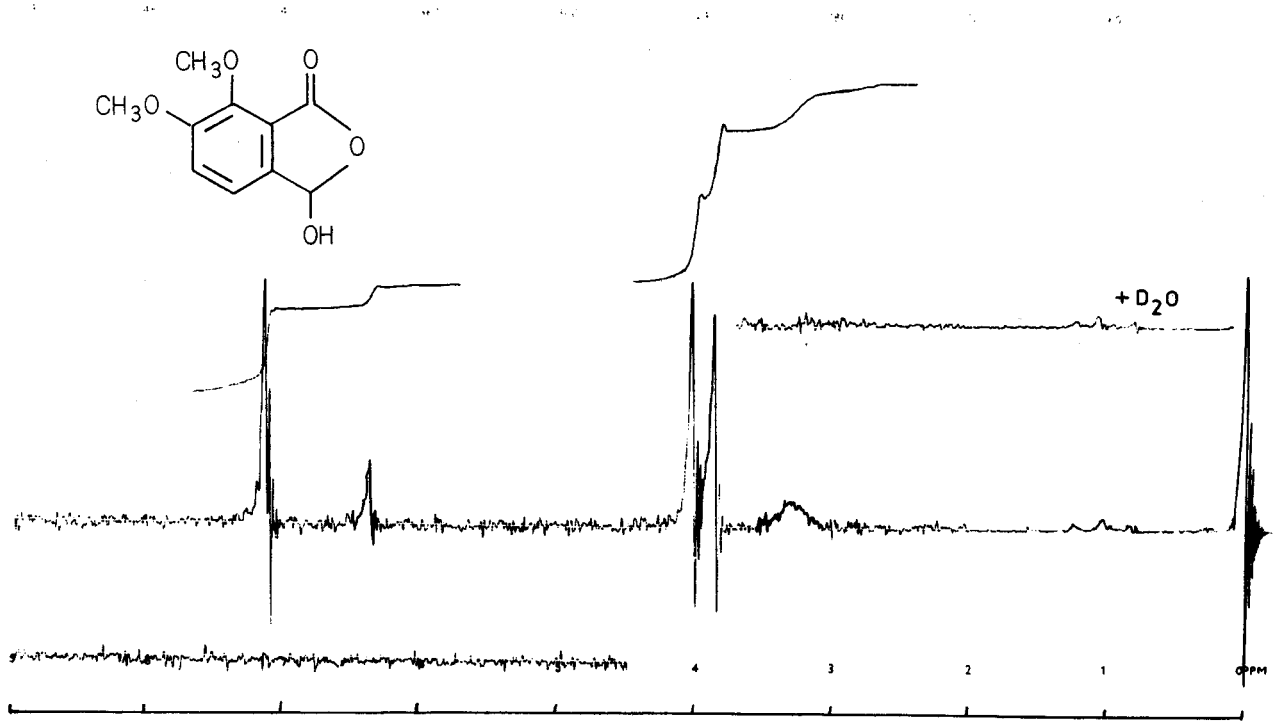
Ce résultat nous montre que dans le diméthylsulfoxyde , nous sommes en présence d'un mélange des deux formes de cet acide . En effet, nous observons à δ = 9,86 ppm un pic que nous attribuons au proton aldéhydique H(d') (par comparaison avec les esters) et à δ = 6,52 ppm un pic que nous attribuons au proton H (d) (par comparaison avec les "pseudo-esters").

Pour connaître le pourcentage relatif des deux formes, nous avons effectué nos calculs sur les protons H (d) et H (d'). L'intégration du pic à δ = 9,86 ppm correspondrait à 0,45 proton; celle du pic à δ = 6,52 ppm à 0,55 proton . Nous en déduisons une évaluation approximative des pourcentages :

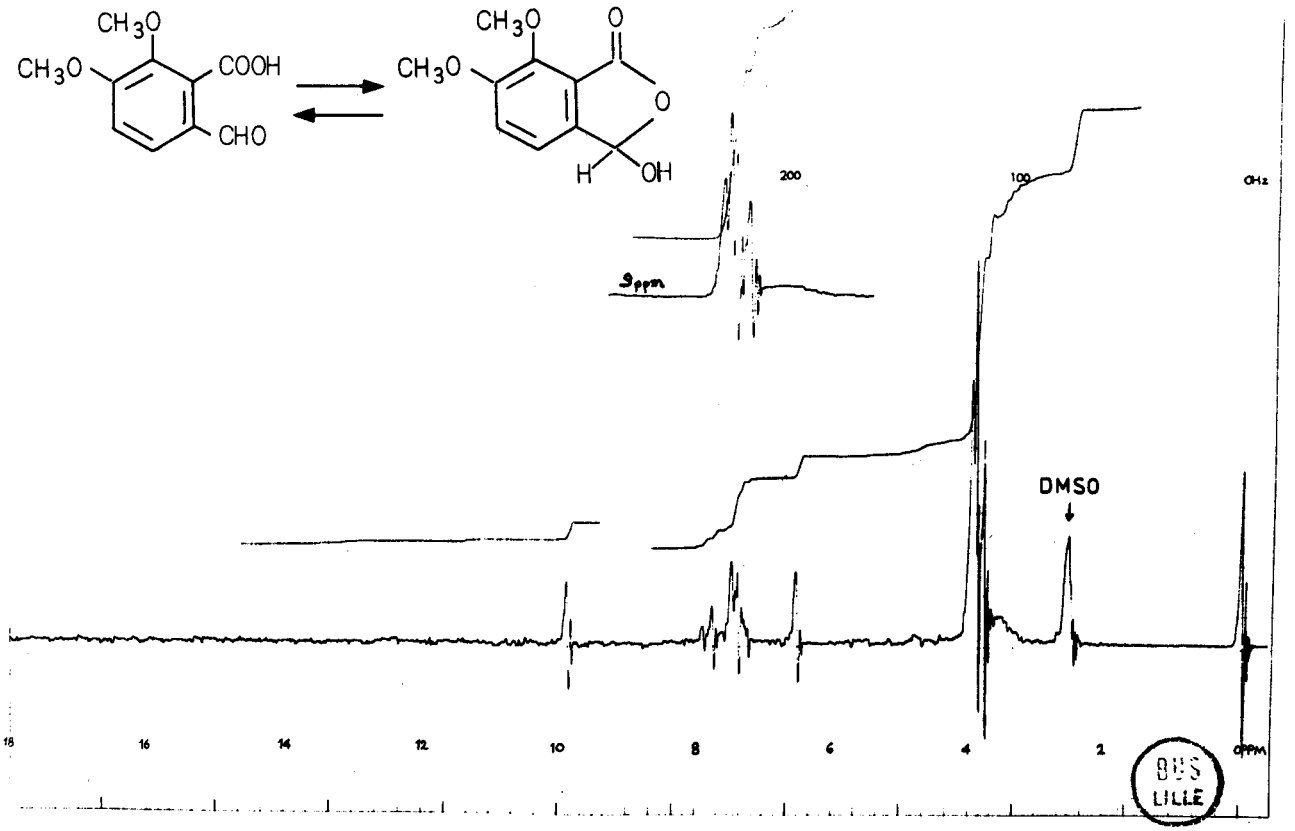
45 % de la forme ouverte ;

55 % de la forme fermée.

Nous pouvons remarquer que le pic correspondant au proton acide H(e') n'apparaît pas dans le diméthylsulfoxyde . Par contre, le pic correspondant au proton alcoolique H (e) apparaît à δ = 3,60 ppm et disparaît par addition d'eau lourde.



Spectre de R.M.N. de l'acide opianique (solvant $CDCl_3$)



Spectre de R.M.N. de l'acide opianique (solvant D.M.S.O.)

Nous constatons que l'étude en spectrographie de résonance magnétique nucléaire montre que la différence essentielle entre une forme ouverte et une "pseudo-forme" se traduit par un déplacement chimique différent du proton H (d). En effet , le pic correspondant à ce proton a un déplacement chimique voisin de 6-6,50 ppm si le composé est cyclisé. Par contre, il est voisin de 9,80 ppm si le composé est ouvert.Nous pouvons ajouter en outre que dans le chloroforme, l'absorption due aux protons H (c) apparaît :

- soit en un quadruplet pour une forme ouverte ;
- soit en un singulet pour une forme fermée.

Conclusion générale de l'étude spectrale

L'étude spectrographique réalisée nous a permis de constater les caractéristiques que nous résumons dans le tableau ci-après :

	Forme "vraie"	Forme "pseudo"
I.R.	2 pics C=O	1 pic C=O
U.V.	3 bandes 226 nm < λ < 228 nm 272 nm < λ < 274 nm 298 nm < λ < 301 nm	2 bandes 222 nm < λ < 223 nm 307 nm < λ < 308 nm
R.M.N.	- H(d):9,75 ppm < δ < 9,86 ppm - H(c): → quadruplet (solvant : $CDCl_3$)	- H(d):6,10 ppm < δ < 6,52 ppm - H(c): → singulet (solvant : $CDCl_3$)

Ces considérations spectrales pourront nous permettre de reconnaître par la suite si un dérivé opianique se trouve sous la forme "vraie" ou sous la forme "pseudo".

CONCLUSION

Le but de l'étude de la structure des esters et "pseudo-esters" de l'acide opianique était de confirmer par des études chimiques et spectrographiques les données de la littérature établies sur la foi de constatations et d'affirmations assez peu convaincantes.

L'étude chimique a montré que les "esters vrais"conduisaient facilement à des dérivés hydrazoniques par réaction de dérivés hydraziniques sur la fonction aldéhydique libre , et que les "pseudo-esters" donnaient des composés différents par action de ces mêmes dérivés hydraziniques en utilisant des conditions opératoires identiques.

L'étude spectrographique entreprise aussi bien dans l'infrarouge, dans l'ultra-violet et en résonance magnétique nucléaire a apporté des éléments supplémentaires de confirmation des structures dans la plupart des cas.

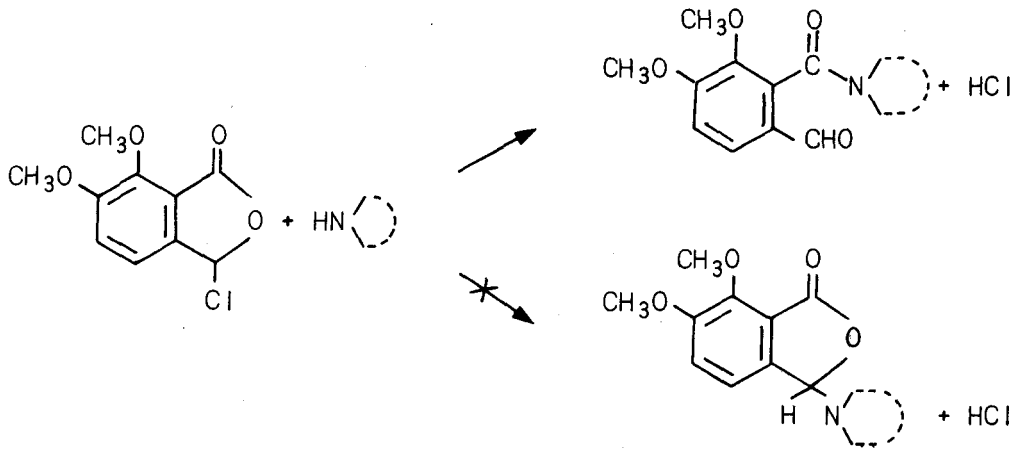
Quant à l'acide opianique,sa structure en solution dépend du solvant dans lequel il est dissous . Rappelons qu'à l'état solide, il se trouve sous la forme lactonique.

CHAPITRE DEUXIEME

Synthèse d'amides opianiques et d'un "pseudo-ester" opianique d'amino-alcool

I - PREPARATION D'AMIDES

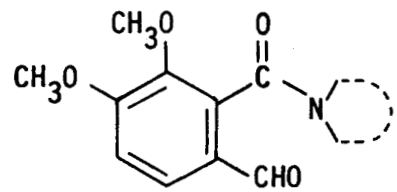
Nous avons synthétisé différents amides tertiaires par condensation d'amines secondaires , avec le pseudo-chlorure d'opianoyle décrit au chapitre précédent.Le produit obtenu pouvait posséder deux structures : l'une ouverte, l'autre cyclique. L'étude chimique et spectrographique montrera que nous sommes en présence d'une forme ouverte.



A. MODE OPERATOIRE GENERAL

A une solution de 4,57 g (0,02 mole) de pseudo-chlorure d'opianoyle dans 50 cm^3 de toluène anhydre, on ajoute sous agitation à température ambiante 0,04 mole d'amine.Un précipité de chlorhydrate de l'amine de départ apparaît immédiatement.On termine la réaction en poursuivant l'agitation pendant une heure. On filtre le chlorhydrate et évapore le toluène jusqu'à siccité. L'huile obtenue cristallise par refroidissement.

En ce qui concerne l'amide obtenu avec la N-méthyl pipérazine, il nous a semblé préférable de fixer l'acide chlorhydrique formé sur de la triéthylamine, ajoutée préalablement à la solution toluénique.Ceci permettait en outre de consommer une quantité d'amine deux fois moins grande. Les amides obtenus figurent,avec leurs caractéristiques, dans le tableau IX.



-N<	Dénomination	Point de fusion °C	Rendement %	Solvant de recristallisation	Analyse	C	H	N
-N	DP_{20}	112	62	eau	Calc. %	64,97	6,91	5,05
					Tr. %	64,65	6,86	5,13
-N O	DP_{21}	116	65	eau	Calc. %	60,21	6,14	5,02
					Tr. %	60,27	6,10	5,25
-N	DP_{23}	111	78	cyclohexane	Calc. %	63,86	6,51	5,32
					Tr. %	63,63	6,46	5,41
-N N-CH3	DP_{24}	98	80	éthanol	Calc. %	61,63	6,90	9,58
					Tr. %	61,78	6,95	9,40

TABLEAU IX

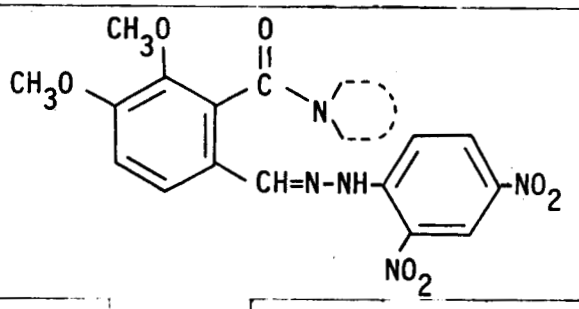
B. CARACTERISATIONS

1) CHIMIQUE

Nous avons caractérisé le groupement aldéhydique par formation d'hydrazones avec la dinitro-2,4 phénylhydrazine.

Mode opératoire.- *(23)*

Quelques décigrammes de dérivé carbonylé sont ajoutés à 10 cm^3 d'une solution à 0,2 % de dinitro-2,4 phénylhydrazine dans l'acide chlorhydrique 2 N. Un précipité rouge-orange d'hydrazone apparaît immédiatement. Celui-ci est essoré et recristallisé dans l'éthanol à 95° . Le tableau ci-dessous rend compte des résultats de l'analyse élémentaire et des points de fusion des dérivés obtenus.



-N	Point de fusion °C		Analyse C	H	N
-N	257	Calc. %	55,14	5,07	15,31
		Tr. %	55,26	5,07	15,31
-N O	268	Calc. %	52,29	4,60	15,24
		Tr. %	51,94	4,77	14,98
-N	269	Calc. %	54,17	4,77	15,79
		Tr. %	53,87	4,83	15,80
-N N-CH3	270	Calc. %	53,88	5,12	17,79
		Tr. %	53,95	4,98	17,70

TABLEAU X

2) SPECTROGRAPHIQUE

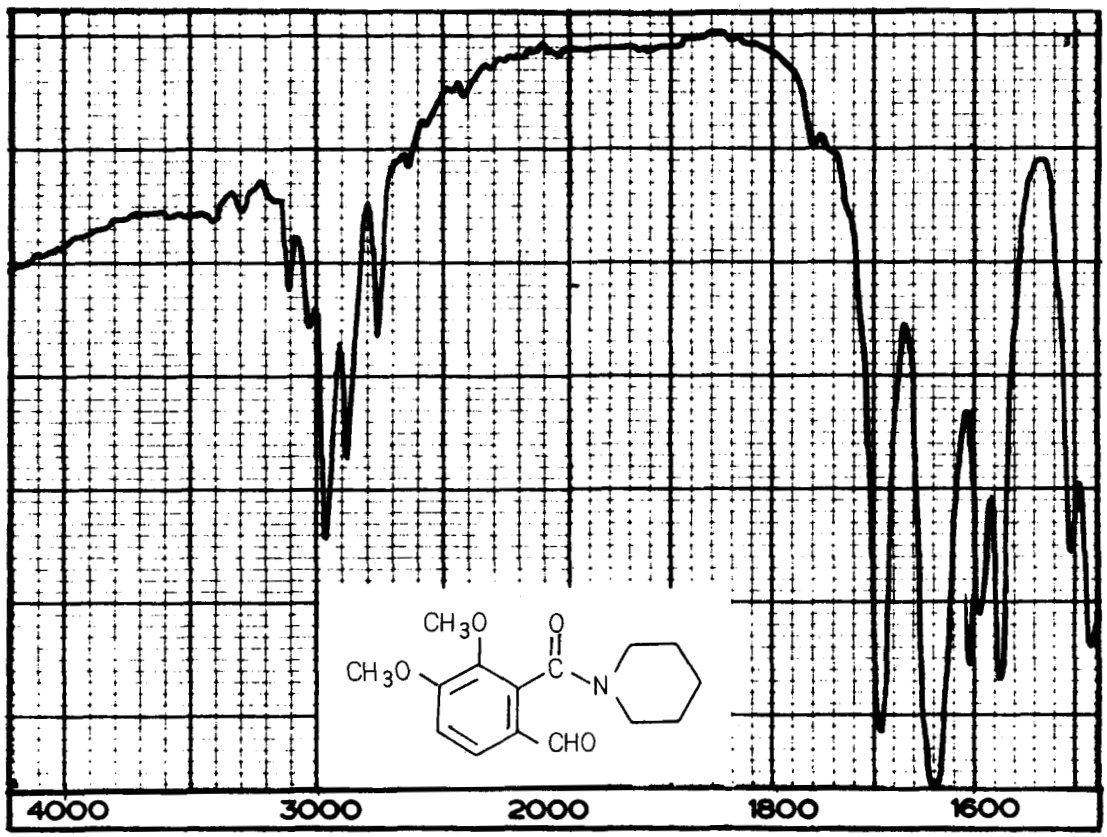
A. SPECTROGRAPHIE DANS L'INFRA-ROUGE

Nous ne nous intéressons ici qu'aux groupements carbonyles. En règle générale, les vibrations d'allongement des doubles liaisons C=O de la fonction amide se situent vers 1630,1640 cm^{-1} et celles de la fonction aldéhyde vers 1680, 1690 cm^{-1}.

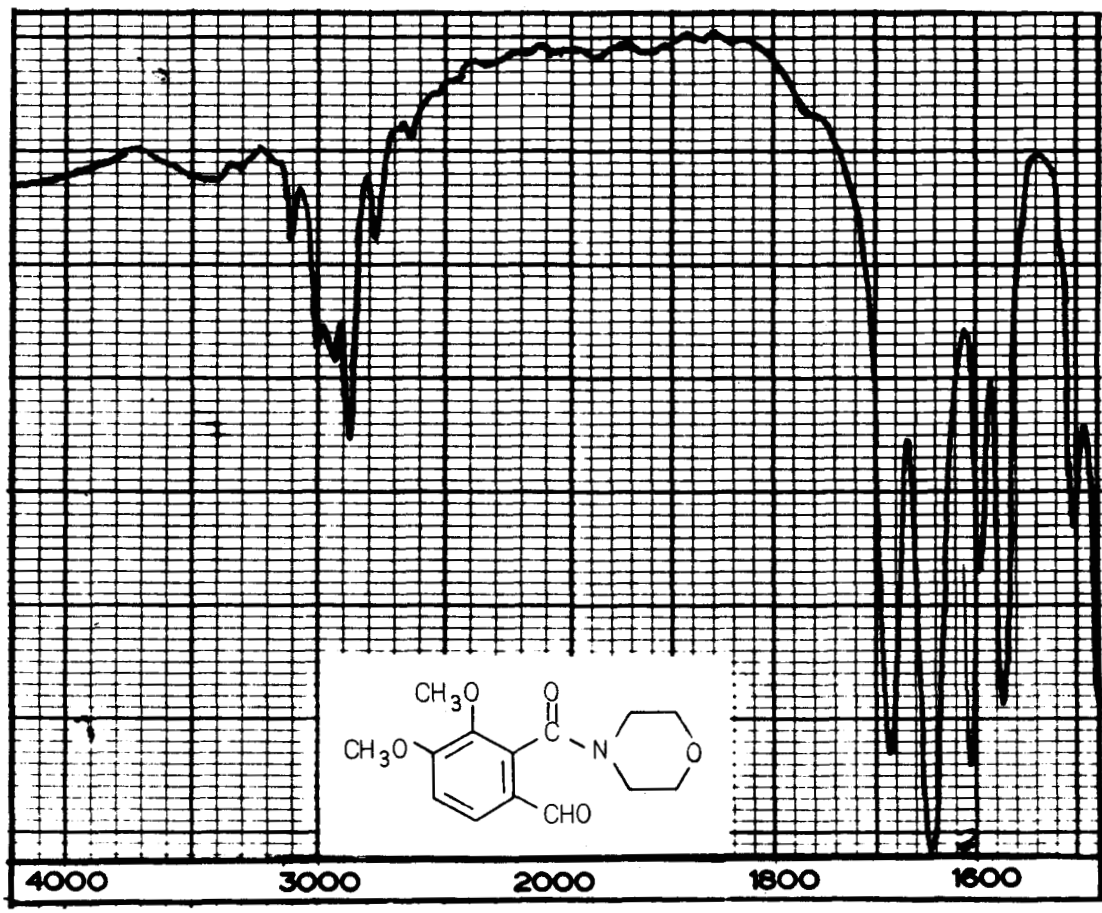
PRODUITS	$\nu_{C=O}(cm^{-1})$ amide	$\nu_{C=O}(cm^{-1})$ aldéhyde
DP_{20}	1630	1690
DP_{21}	1640	1680
DP_{23}	1630	1680
DP_{24}	1640	1680

TABLEAU XI

Les spectres I.R. des dérivés hydrazoniques montrent la disparition des pics correspondant au groupement aldéhydique.

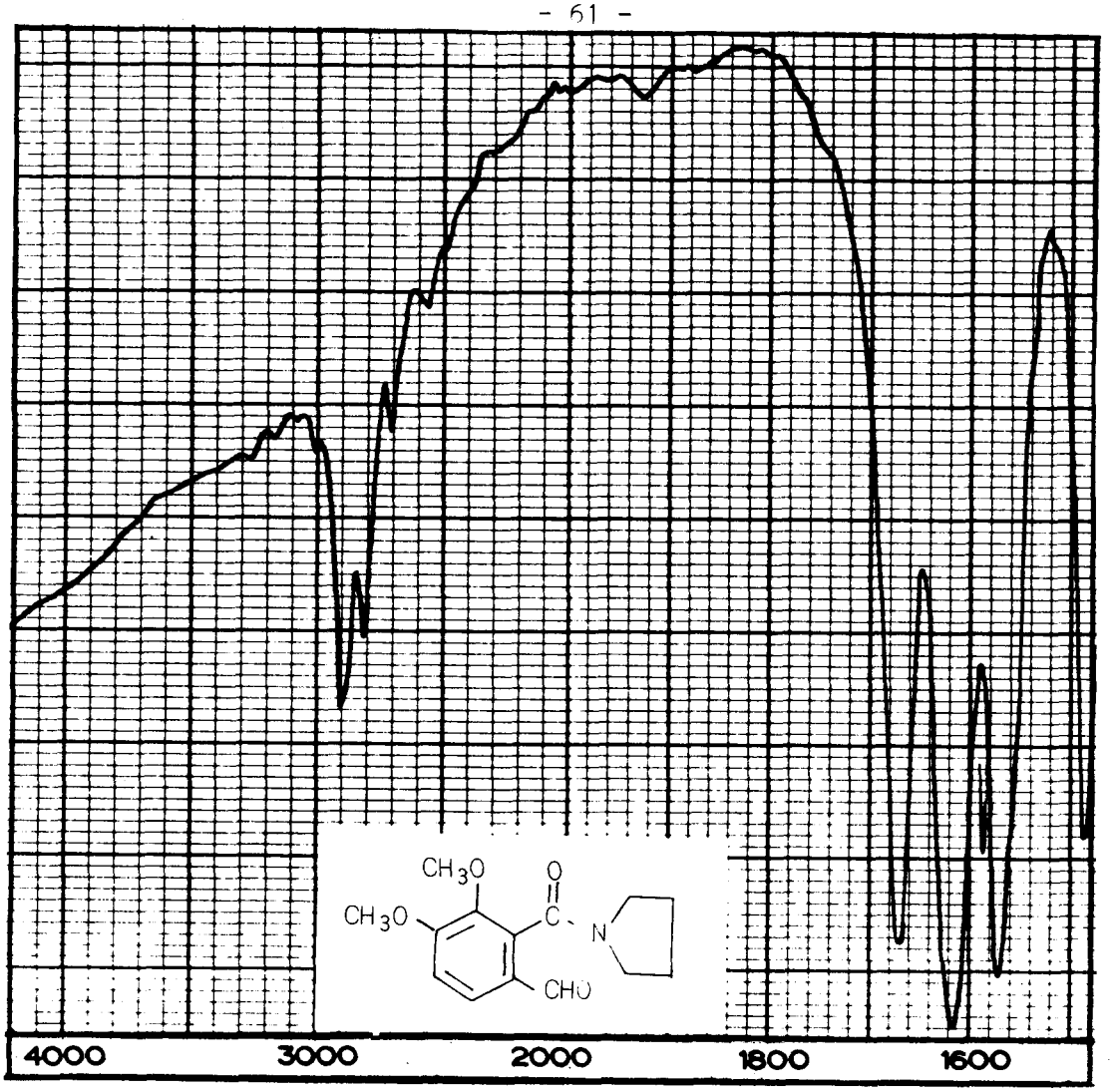


Spectre I.R. de l'opianoyl-pipéridine (DP 20)

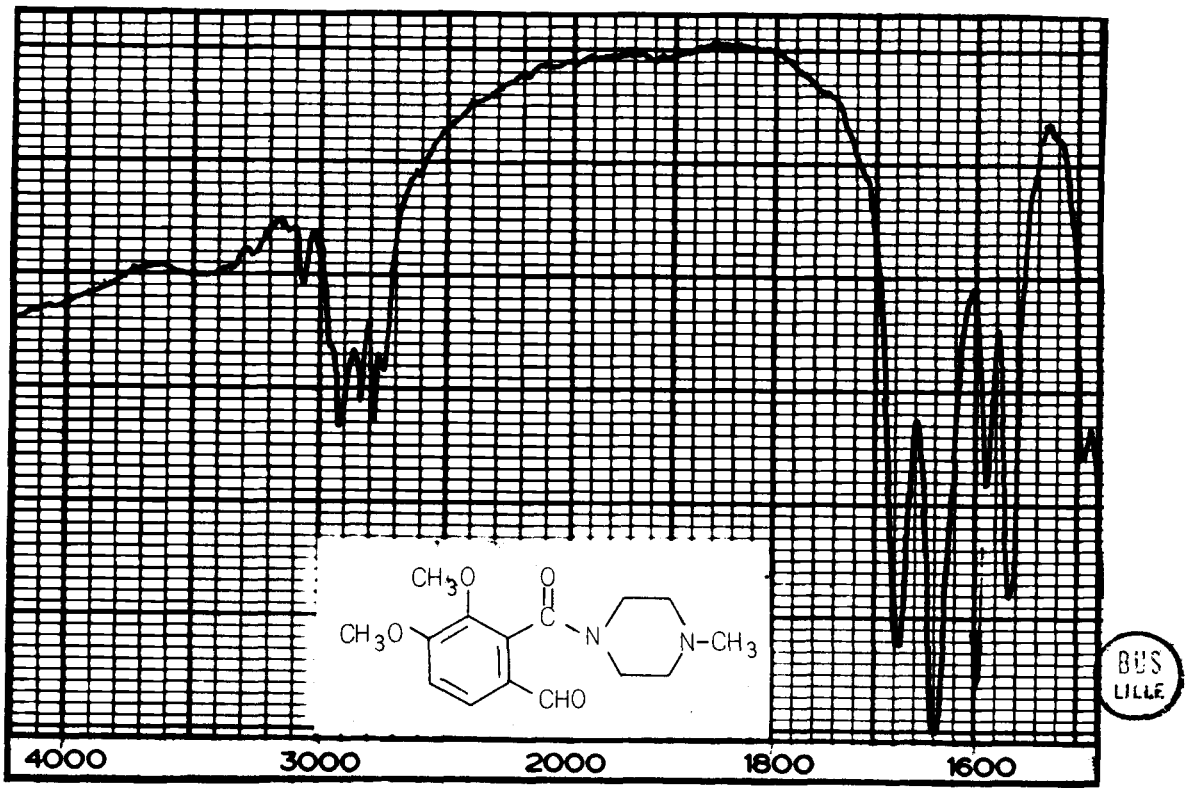


BUS LILLE

Spectre I.R. de l'opianoyl-morpholine (DP 21)



Spectre I.R. de l'opianoyl-pyrrolidine (DP 23)



BUS LILLE

Spectre I.R. de la N-opianoyl N' méthylpipérazine (DP 24)

B. SPECTROGRAPHIE DANS L'ULTRA-VIOLET

Nous avons réalisé les spectres U. V. des amides en solution au 1/50 000 dans l'eau. Le tableau XII résume les résultats obtenus. Nous pouvons remarquer que les courbes présentent les 3 maxima que nous avons déjà rencontrés sur les spectres des "esters vrais".

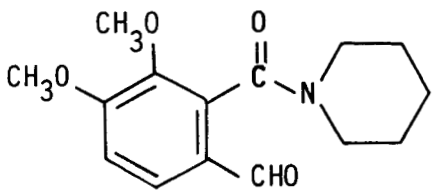
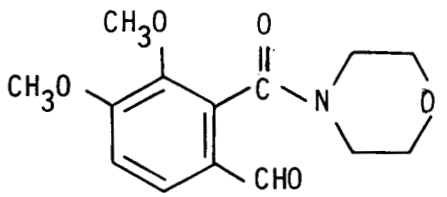
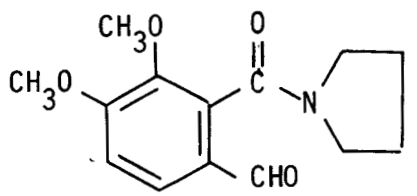
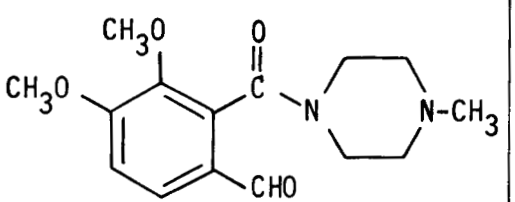
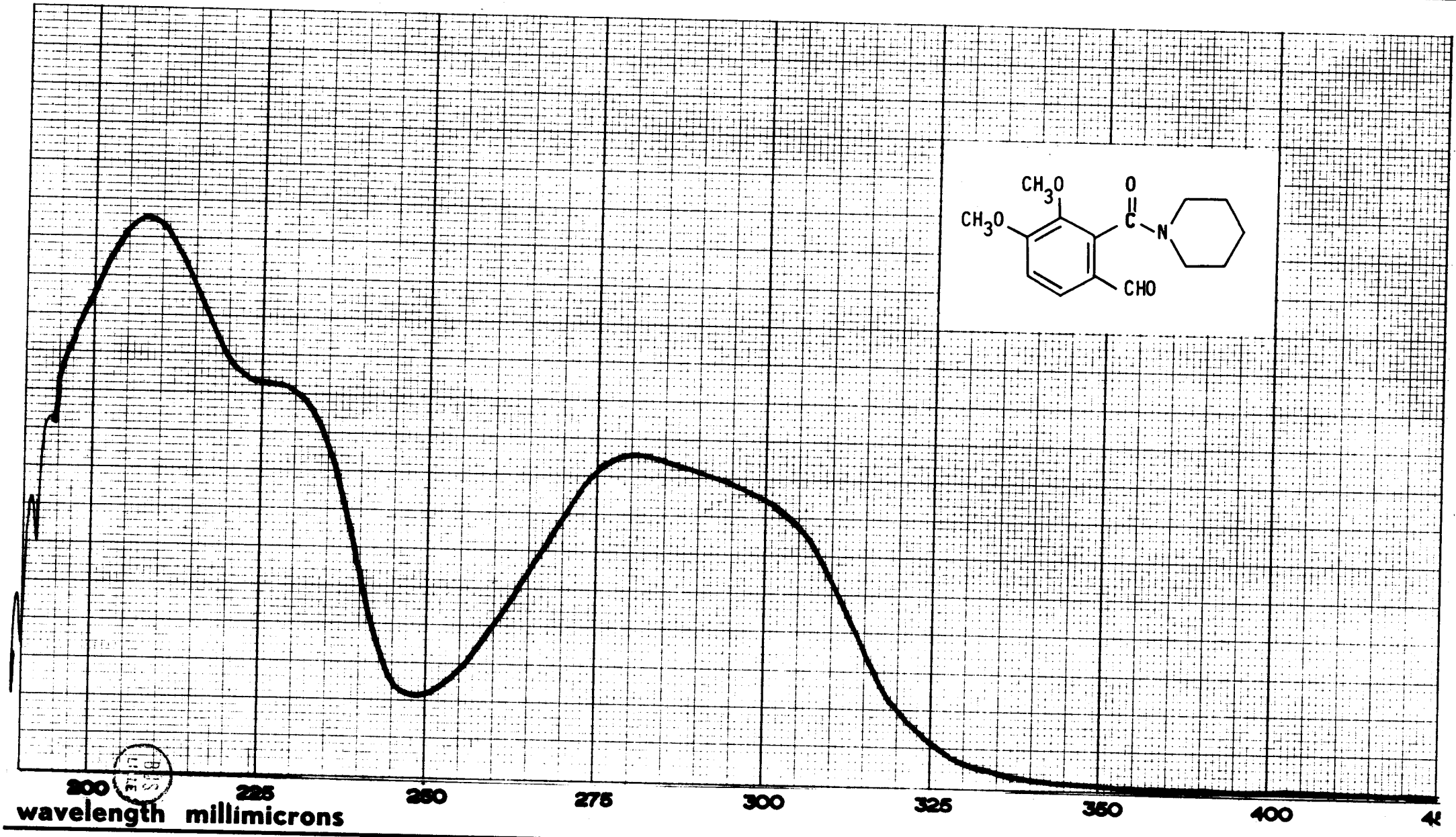
PRODUITS	λ max en nm	A=Densité optique	C en mole/l	ε max
	208 280 299	1,45 0,86 0,76	$0,72.10^{-4}$	20080 11910 10520
	211 281 300	1,59 0,77 0,70	$0,71.10^{-4}$	22180 10740 9760
	213 280 300	1,75 0,98 0,88	$0,76.10^{-4}$	23010 12880 11570
	211 281 300	1,61 0,81 0,75	$0,68.10^{-4}$	23500 11820 10950

TABLEAU XII

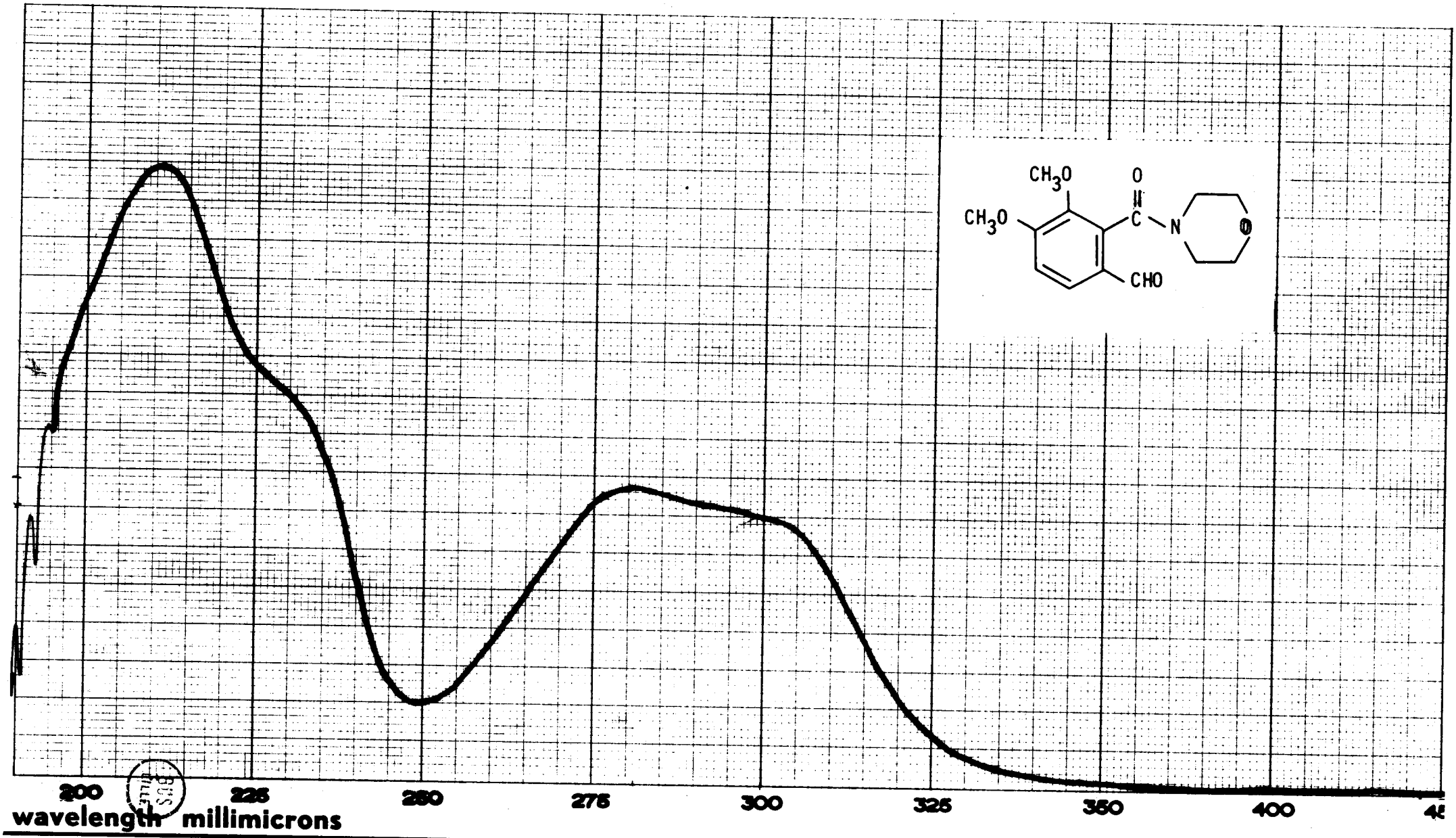
ULTRAVIOLET SPECTROPHOTOMETER

UNICAM SP. 800



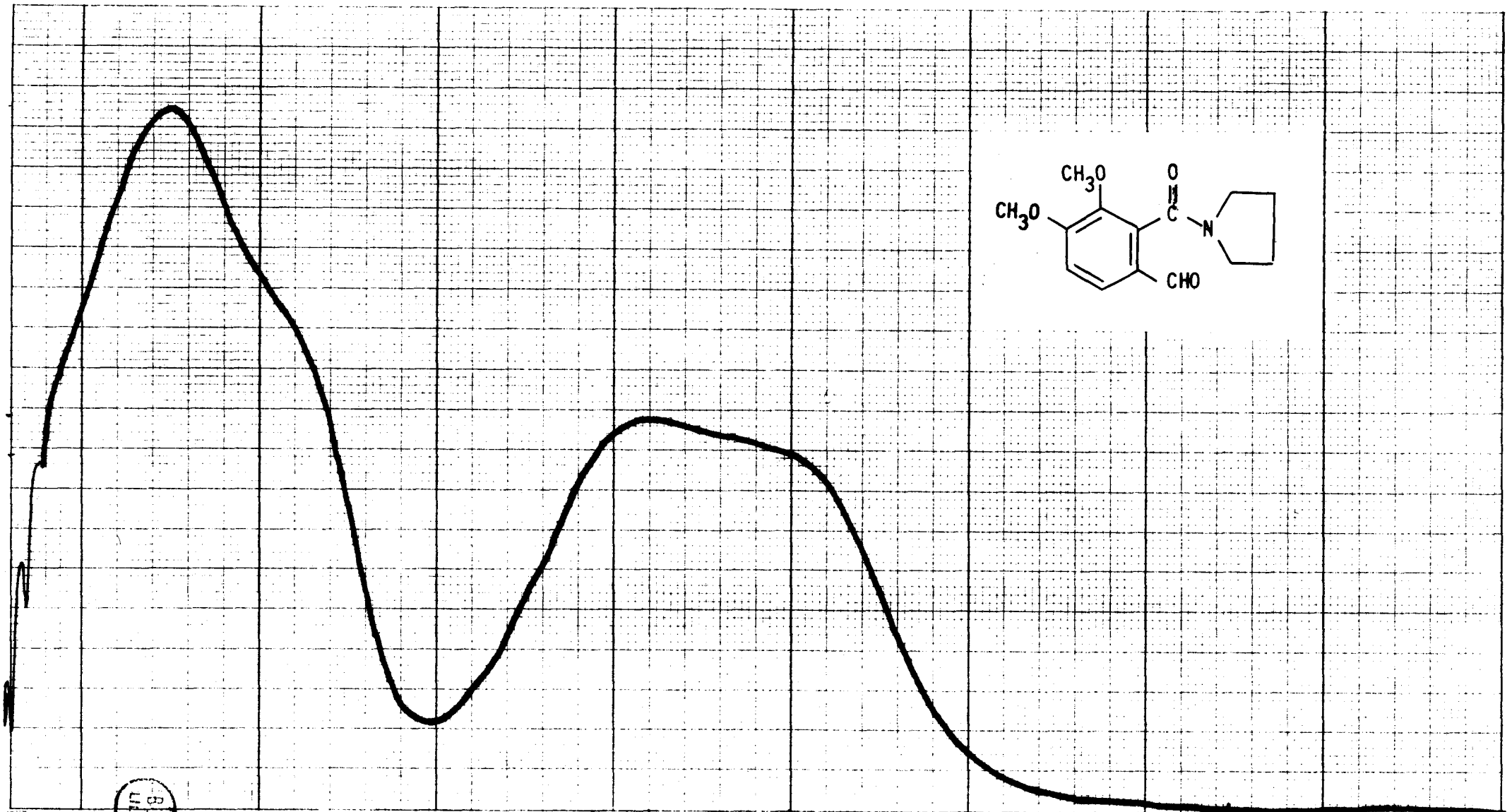
ULTRAVIOLET SPECTROPHOTOMETER

UNICAM SP. 800



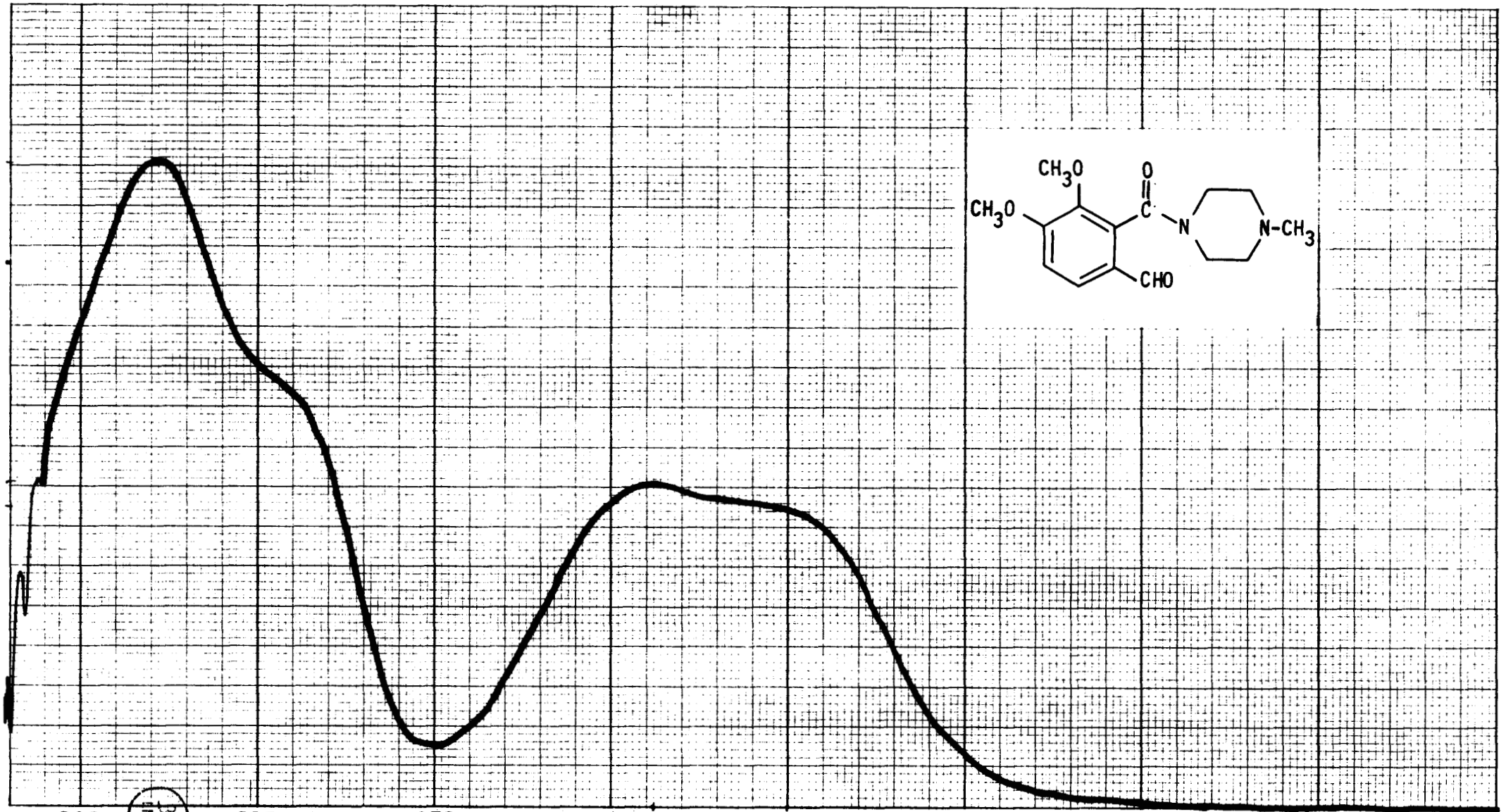
ULTRAVIOLET SPECTROPHOTOMETER

UNICAM SP. 800



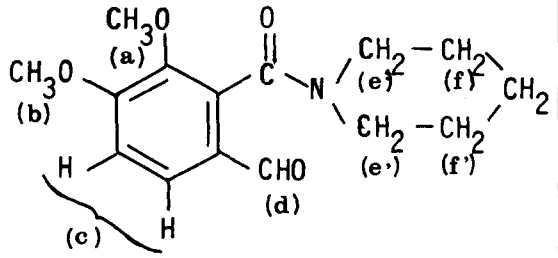
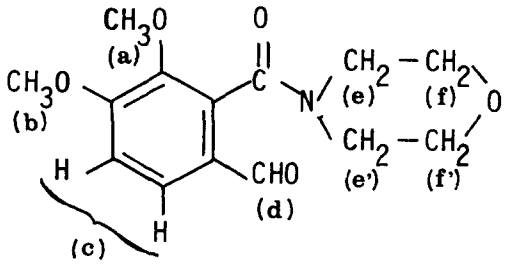
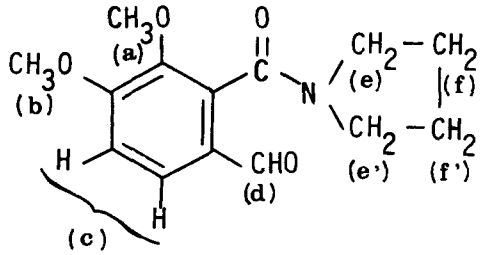
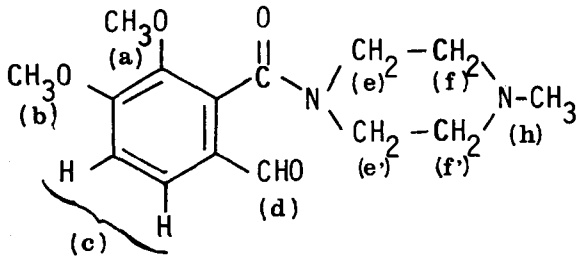
BUS LILLE

ULTRAVIOLET SPECTROPHOTOMETER UNICAM SP. 800



C. SPECTROGRAPHIE DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire des amides ont été réalisés dans le chloroforme deutérié.Le tableau XIII résume les résultats obtenus.

PRODUITS	PROTONS	δ (ppm)
	(a),(b),(e) et (e')	3,86 (**) et 3,10 (**)
	(c)	7,30 (q)
	(d)	**9,78** (s)
	(f),(f') et (g)	1,62 (**)
	(a),(b),(e), (e'),(f) et (f')	3,96 (**) et 3,40 (**)
	(c)	7,40 (q)
	(d)	**9,88** (s)
	(a),(b),(e) et (e')	3,82 (**) et 3,14 (**)
	(c)	7,40 (q)
	(d)	**9,90** (s)
	(f) et (f')	1,96 (**)
	(a),(b),(e) et (e')	3,96 (**) et 3,40 (**)
	(c)	7,46 (q)
	(d)	**9,94** (s)
	(f),(f') et (h)	2,70 (**)

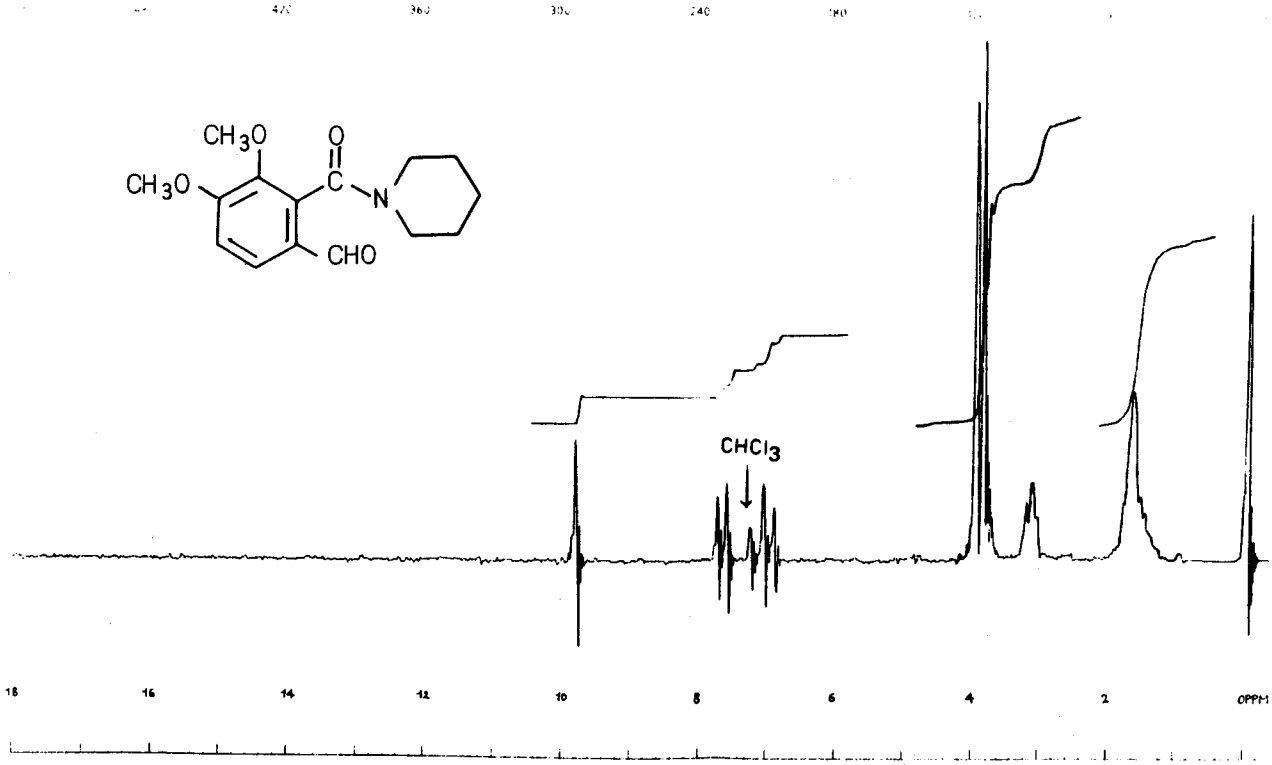
(s) : singulet ; (q) : quadruplet ; (**) : massif

TABLEAU XIII

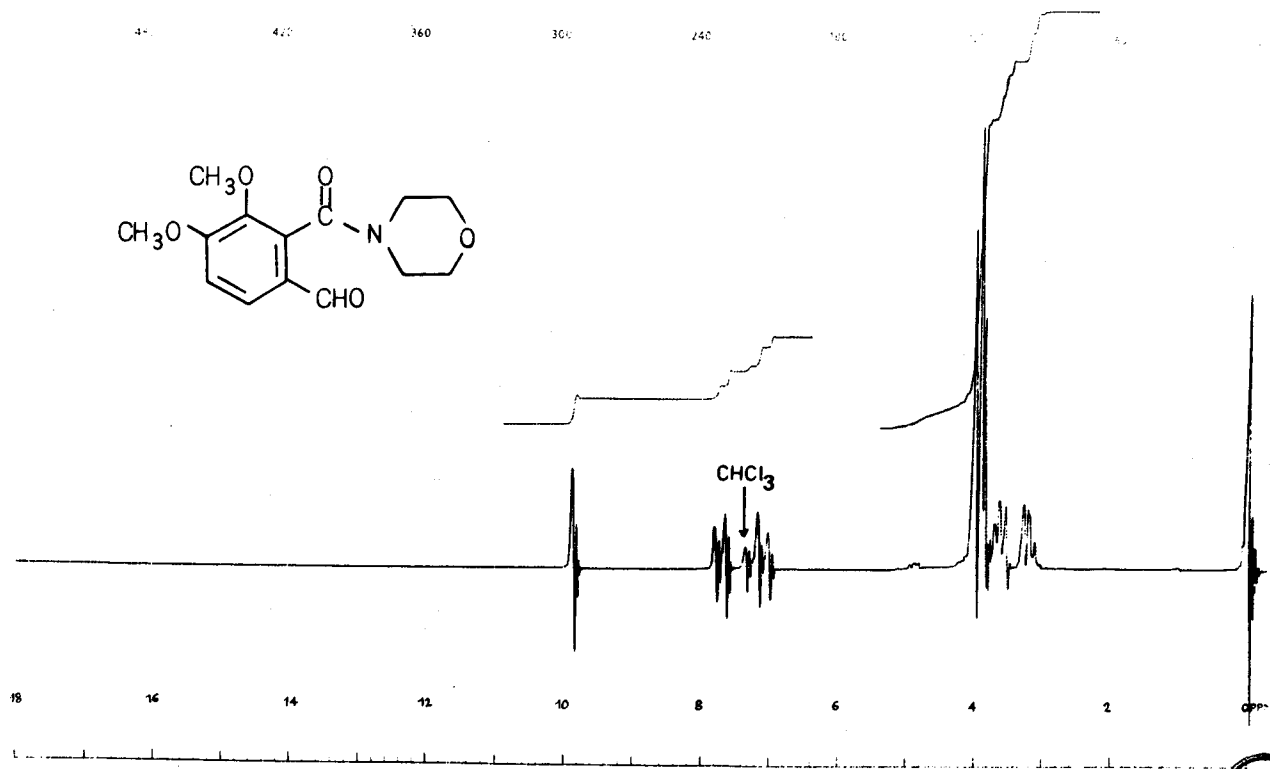
BUS LILLE

Remarques

1. Le pic correspondant au proton H(d) se situe entre 9,78 ppm et 9,94 ppm ;
2. L'absorption due aux protons H(c) apparaît sous forme de quadruplet.

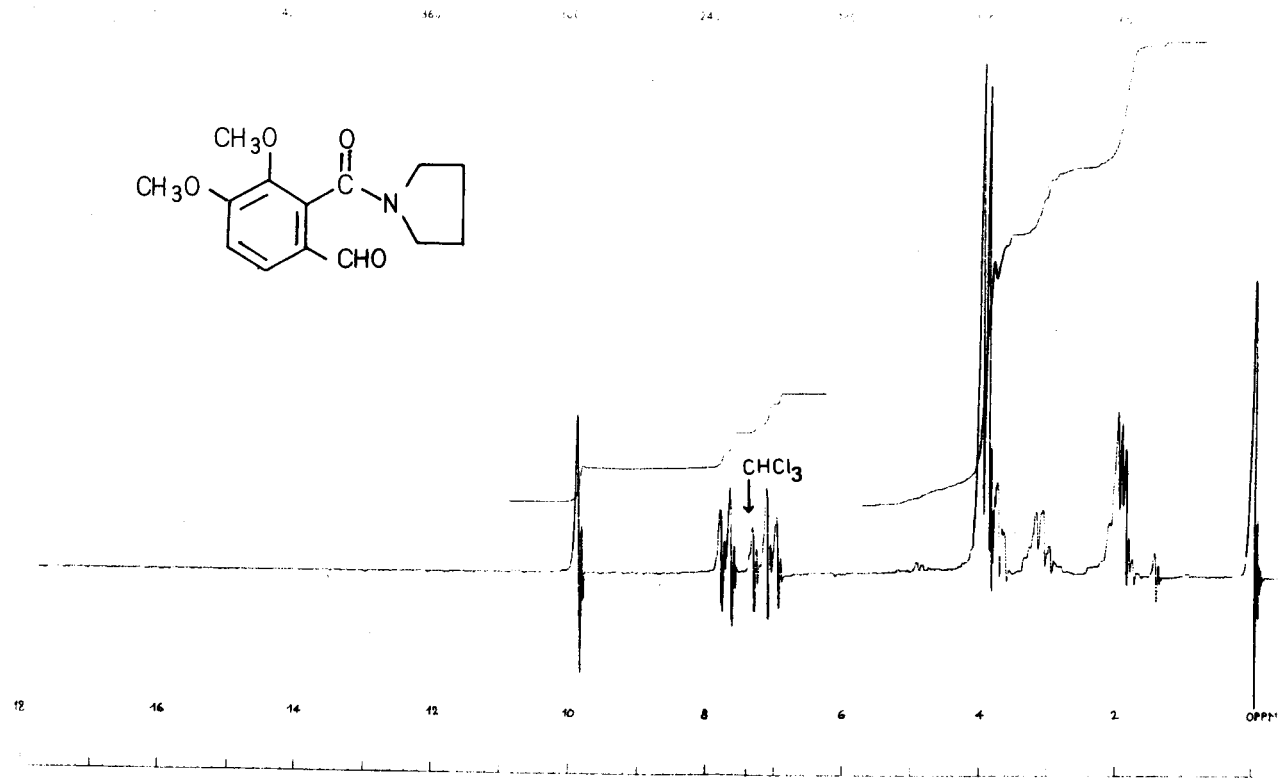


Spectre de R.M.N. de l'opianoyl-pipéridine (DP 20)

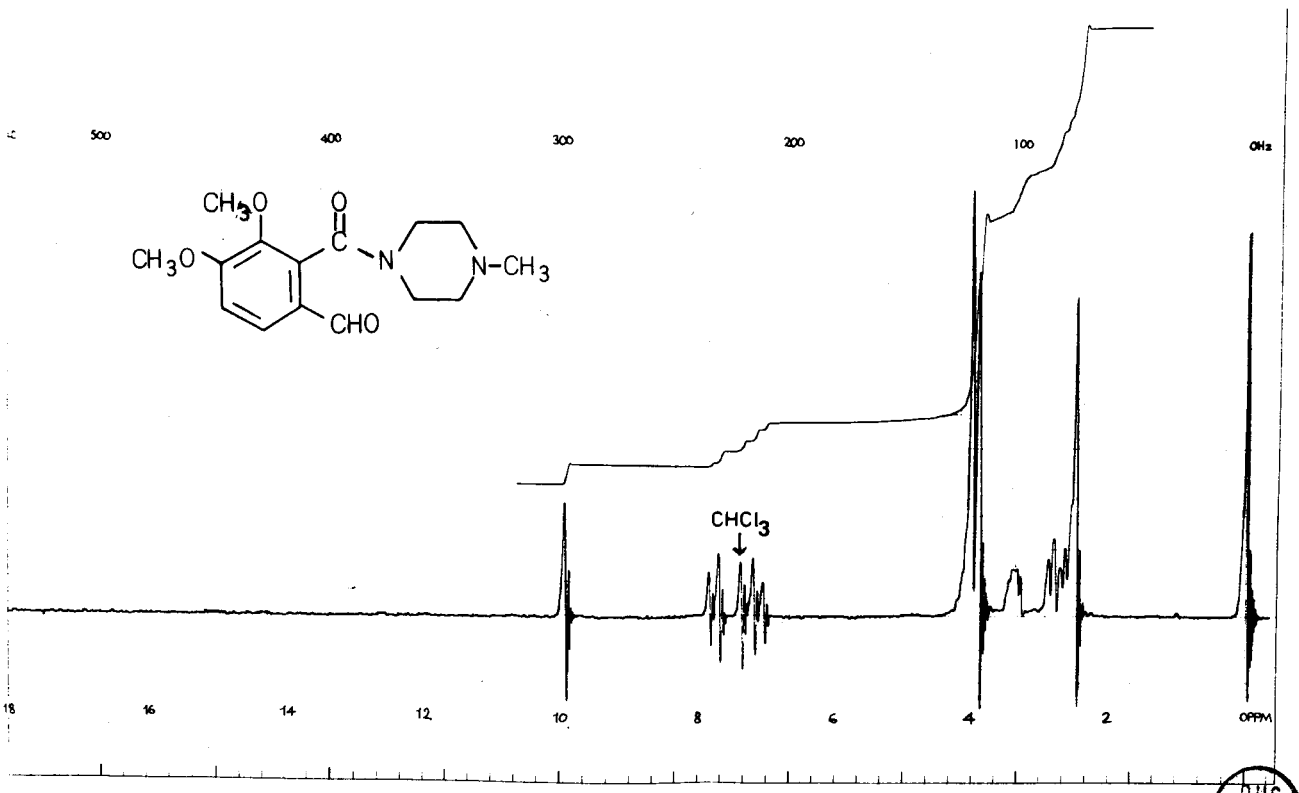


Spectre de R.M.N. de l'opianoyl-morpholine (DP 21)

BCS LILLE



Spectre de R.M.N. de l'opianoyl-pyrrolidine (DP 23)



Spectre de R.M.N. de la N-opianoyl N' méthylpipérazine (DP 24)

BUS LILLE

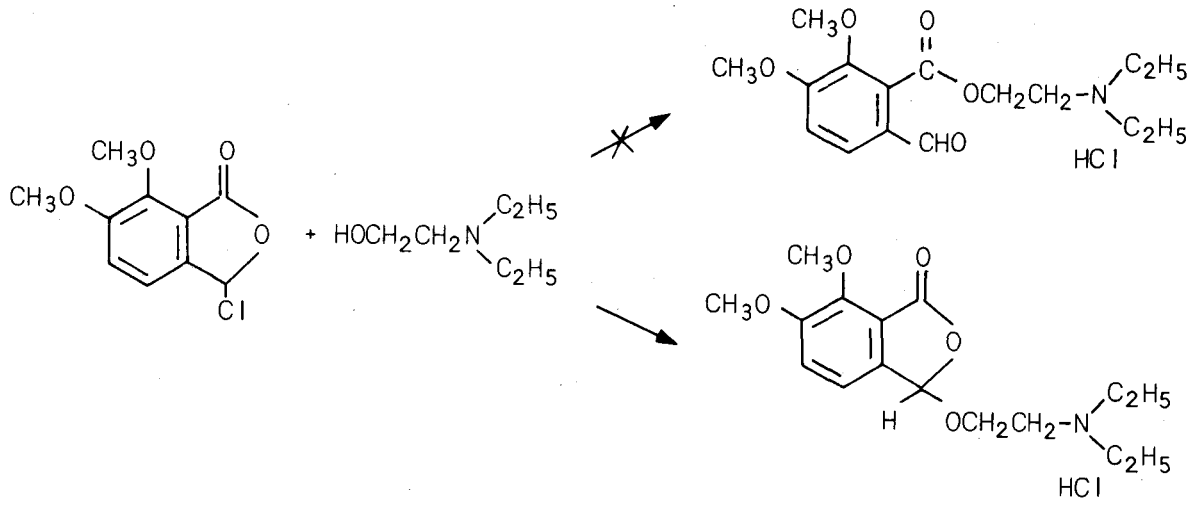
Conclusion

L'étude chimique et spectrale que nous avons réalisée avait pour but de nous préciser la structure des amides que nous avions préparés. Les résultats observés concordent et prouvent que ces amides possèdent un groupement fonctionnel aldéhydique libre et que, par conséquent, ils peuvent être qualifiés d'amides "vrais".

II - PREPARATION D'UN ESTER D'AMINO-ALCOOL

Nous avons préparé un ester d'amino-alcool dont on peut attendre des propriétés antispasmodiques.

Nous avons fait réagir des proportions équimoléculaires de diéthylaminoéthanol et de pseudo-chlorure d'opianoyle dans du dioxanne anhydre *(24)* . L'étude spectrale que nous avons réalisée nous montre que cette réaction fournit un "pseudo-ester".



A. MODE OPERATOIRE

A une solution de 4,75 g (0,02 mole) de "pseudo-chlorure" d'opianoyle dans 30 cm^3 de dioxanne anhydre , on ajoute lentement 2,34g (0,02 mole) de diéthylaminoéthanol récemment distillé. Le mélange est alors chauffé à reflux pendant 2 heures.Le chlorhydrate qui précipite dès le refroidissement de la solution , est essoré et lavé plusieurs fois à l'éther anhydre. La recristallisation s'effectue dans l'acétone.

Rendement : 60 %

Point de fusion : 168°C

Analyse : $C_{16}H_{24}O_5NCl$ M = 345,823

DP 28	C	H	N	Cl
Calculé : %	55,57	6,99	4,05	10,25
Trouvé : %	55,28	6,94	4,29	10,35

Nous avons effectué la même réaction en utilisant le toluène anhydre comme solvant et nous avons obtenu le même produit que précédemment.

B. ETUDE SPECTROGRAPHIQUE

- *INFRA-ROUGE*

Le spectre ne fait apparaître qu'un seul groupement carbonyle vers 1770 cm^{-1}.

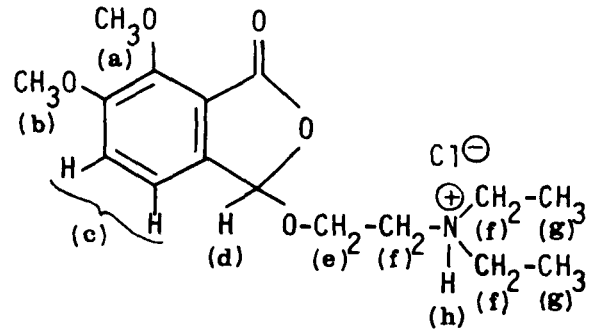
- *ULTRA-VIOLET*

Le spectre réalisé en solution au 1/50 000 dans l'eau présente 2 bandes d'absorption.

λ max en nm	**A=Densité optique**	**C en mole/l**	**ε max**
218	1,39	$0,58.10^{-4}$	24030
308	0,19		3285

- RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

Le spectre de R.M.N. a été réalisé dans le chloroforme deutérié. Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus :



PROTONS	δ (ppm)
(a) et (b)	3,94 *(s)* et 4,10 *(s)*
(c)	7,40 *(m)*
(d)	**6,44** *(s)*
(e)	4,40 *(**)*
(f)	3,34 *(**)*
(g)	1,42 *(m)*
(h)	12,20 *(*)*

(s): singulet ; (m): multiplet ; (*): pic évasé ; (**): massif

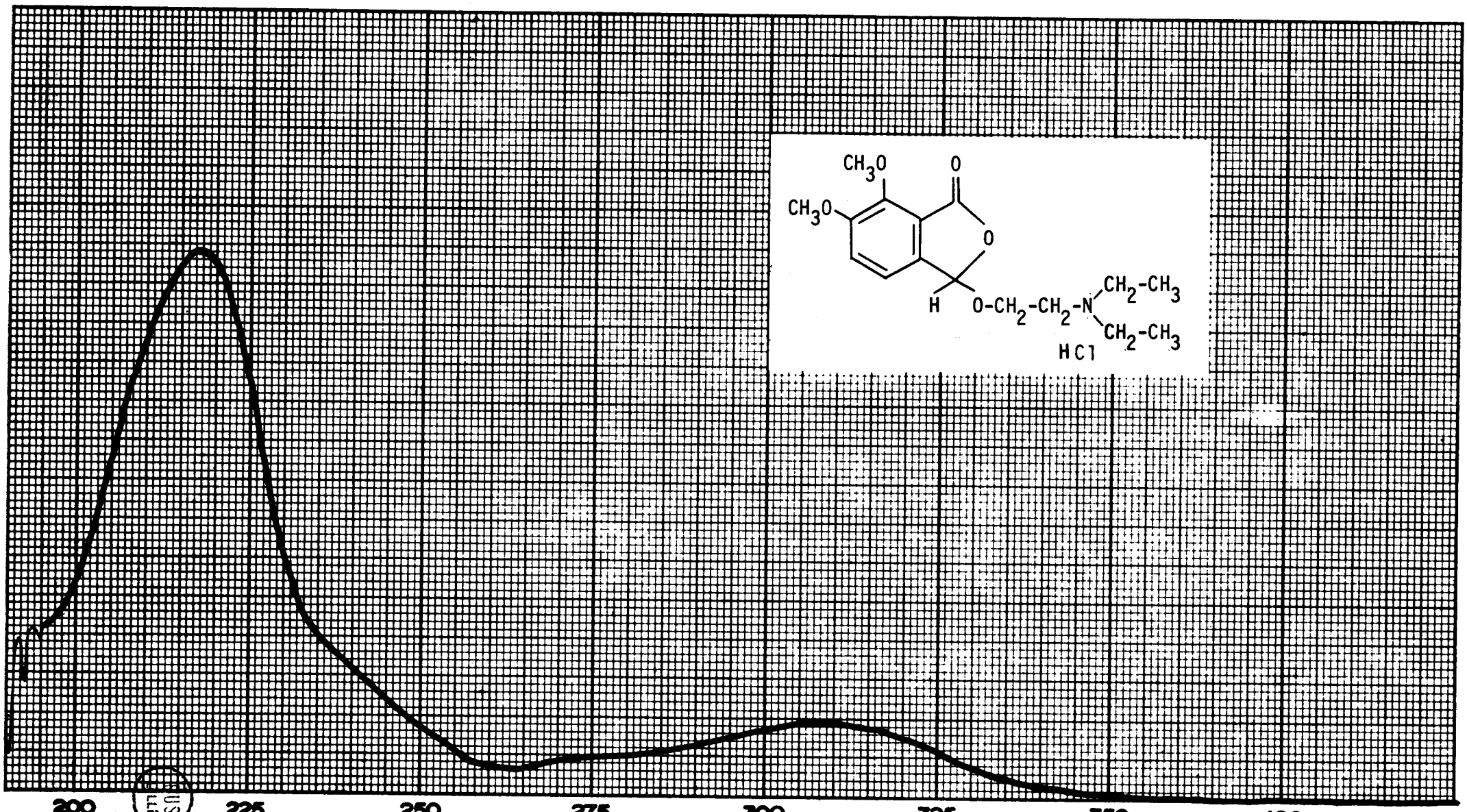
TABLEAU XIV

Nous remarquons que le pic correspondant au proton H(d) se situe à 6,44 ppm.

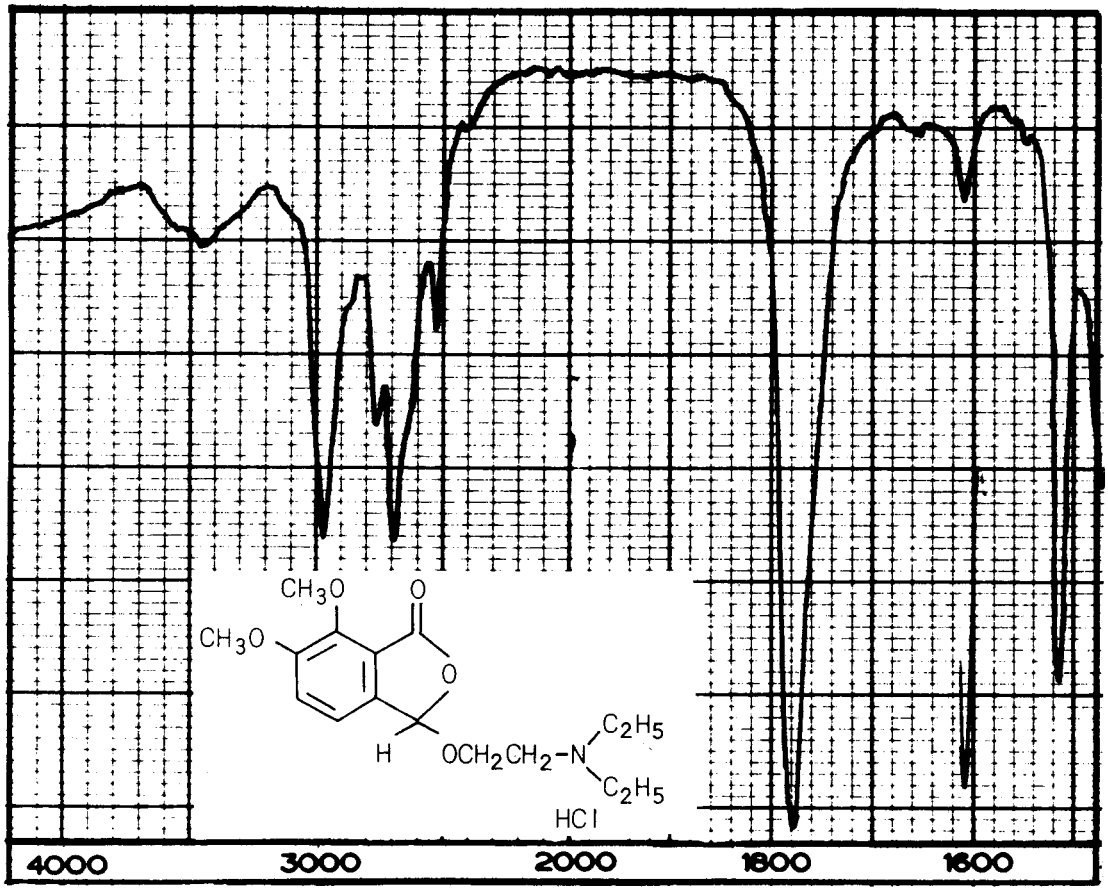
ULTRAVIOLET SPECTROPHOTOMETER

UNICAM SP.800

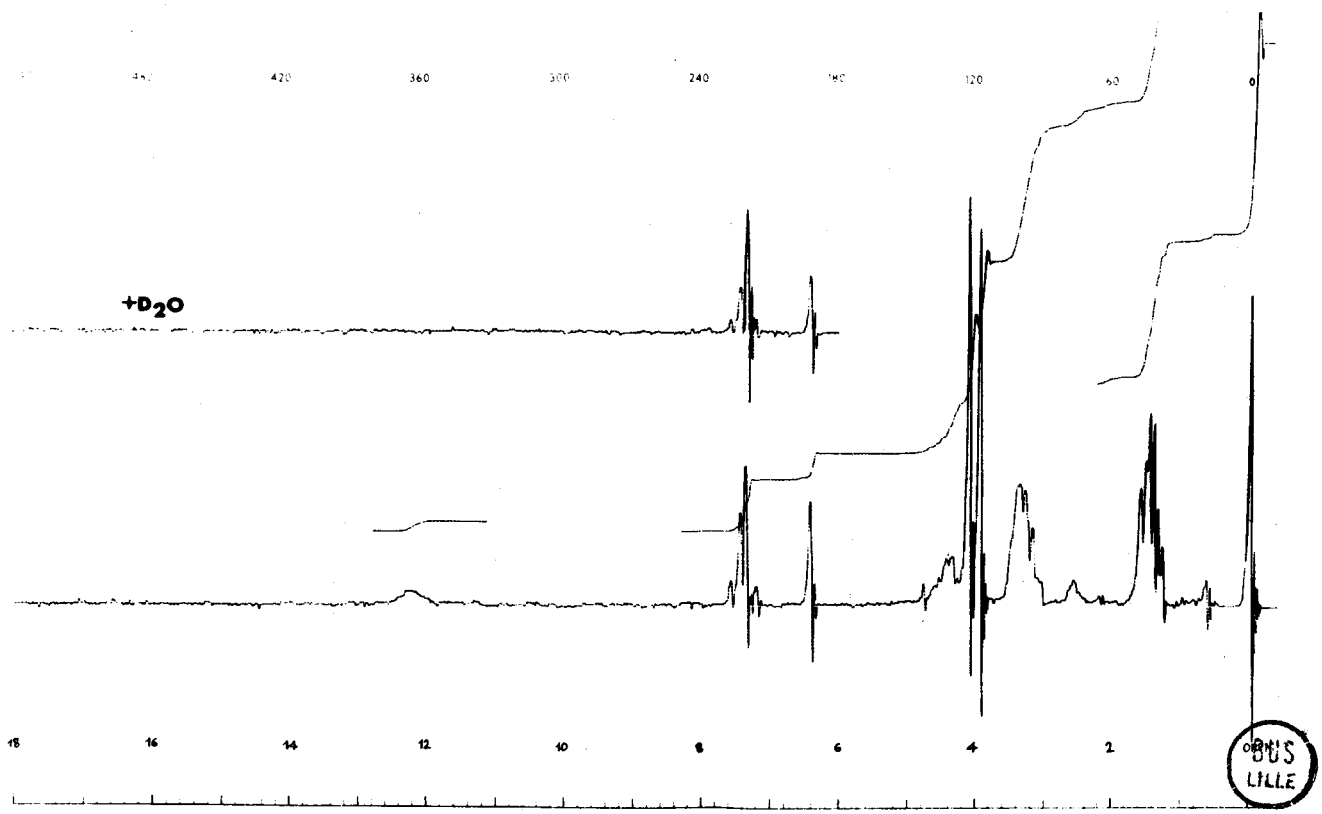
UNICAM INSTRUMENTS LIMITED, CAMBRIDGE, ENGLAND



Catalogue No 600382



Spectre I.R. de DP 28



Spectre de R.M.N. de DP 28

Conclusion

L'étude spectrographique réalisée nous prouve bien que cet ester existe sous la forme d'un "pseudo-ester". Les conclusions que nous avons formulées précédemment *(p. 53)* le confirment. En effet, nous constatons :

- en spectrographie I. R., un seul pic situé à 1770 cm^{-1} ;
- en spectrographie U.V., 2 bandes à 218 et 308 nm ;
- en spectrographie de R.M.N., le proton H(d) possède un déplacement chimique de 6,44 ppm.

CHAPITRE TROISIEME

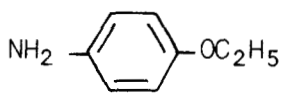
Réactions de condensation d'acides , d'esters et d'amides opianiques avec diverses amines

Nous abordons,dans ce Chapitre,un aspect des dérivés de l'acide opianique , dont l'orientation est peut-être plus thérapeutique que chimique.

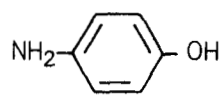
Dans les Chapitres précédents, nous nous sommes préoccupé de la structure que pouvaient affecter les dérivés opianiques,réagissant au niveau du carboxyle pour conduire aux esters d'alcools simples, d'amino-alcool et aux amides.

Nous envisagerons maintenant les dérivés susceptibles de provenir des réactions du groupement aldéhydique , et particulièrement de l'action d'amines primaires.

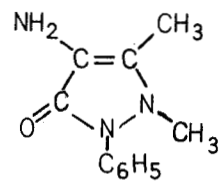
Nous avons choisi des composés aminés doués déjà par eux-mêmes de propriétés pharmacodynamiques,tels la phénétidine,le p. aminophénol et surtout l'amino-4 antipyrine.



phénétidine
ou
amino-1 éthoxy-4 benzène



p. aminophénol
ou
amino-1 hydroxy-4 benzène



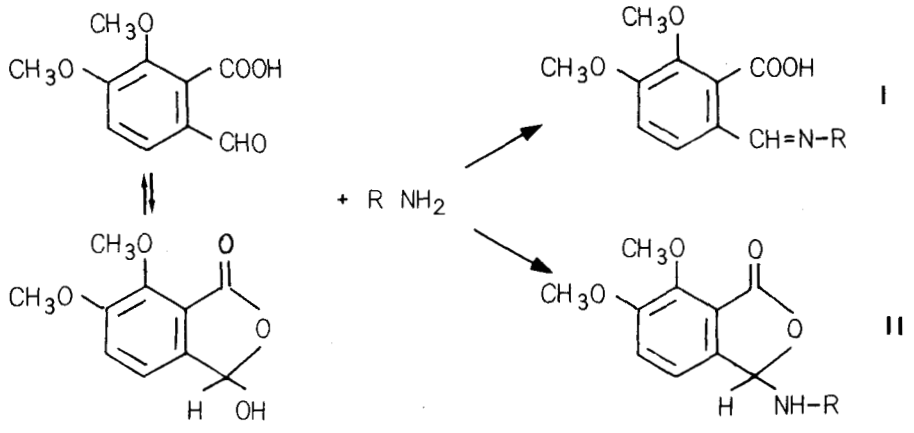
amino-4 antipyrine
ou
amino-4 diméthyl-2. 3 phényl-1 pyrazoline-3 one-5

I - ETUDE CHIMIQUE

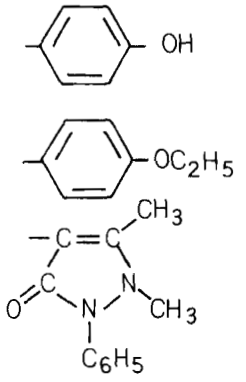
A. Condensation de l'acide opianique avec le p. aminophénol, la phénétidine et l'amino-4 antipyrine

La réaction s'effectue avec d'excellents rendements , par ébullition en milieu hydroalcoolique *(25)*.

Les combinaisons obtenues sont susceptibles de répondre à deux formules *(26, 27)* : l'une iminée, l'autre lactonique, comme le montre le schéma réactionnel ci-dessous :



avec R =



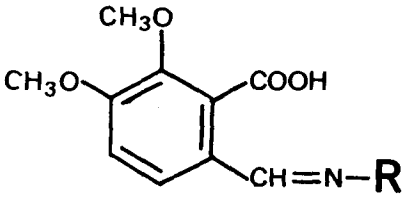
Une étude spectrographique rapportée plus loin *(p. 83)* nous a été nécessaire pour déterminer la structure exacte de ces composés : ce sont des dérivés de la forme I (acide imine) ou de la forme II (lactone amine).

Mode opératoire.-

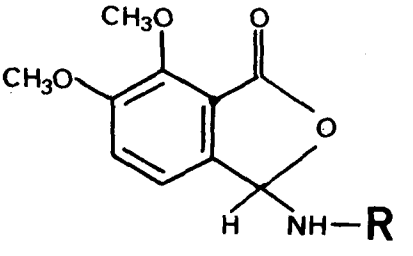
On prépare d'une part, une solution d'acide opianique (4,2 g soit 0,02 mole) dans un mélange d'éthanol et d'eau (40 cm^3 d'éthanol et 20 cm^3 d'eau).L'amine (0,02 mole) est dissoute,d'autre part, dans 25 cm^3 d'éthanol à 50 %. Les deux solutions sont ensuite mélangées et chauffées à reflux pendant une heure . Dès le refroidissement du mélange réactionnel,il apparaît un précipité qui devient de plus en plus abondant.Celui-ci est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé.

Avec l'amino-4 antipyrine , le précipité apparaît déjà après quelques secondes d'ébullition , si bien qu'on abandonne au refroidissement seulement après quelques minutes.

Les caractéristiques des composés obtenus se trouvent résumées dans le tableau XV.



ou



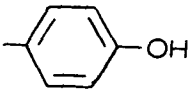
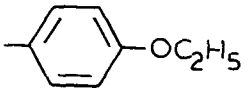
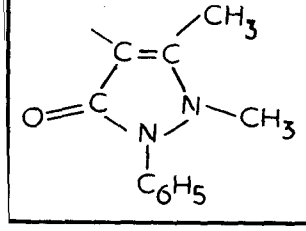
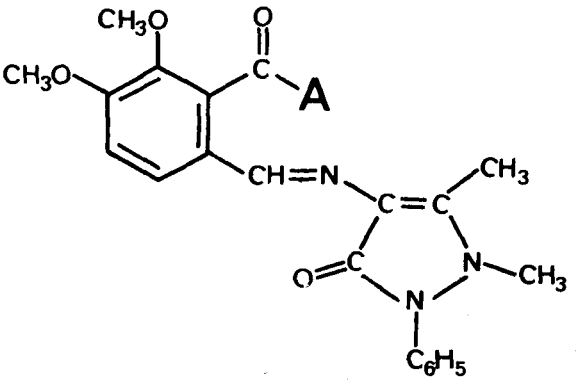
R	Dénomination	Point de fusion °C	Rendement %	Solvant de recristallisation	Analyse	C	H	N
	DP_{26}	240	90	éthanol	Calc.% Tr. %	63,78 63,52	5,02 5,13	4,65 4,64
	DP_{25}	178	80	éthanol	Calc.% Tr. %	65,64 65,33	5,81 5,83	4,26 4,44
	DP_{13}	250	96	pyridine	Calc.% Tr. %	63,78 63,75	5,35 5,45	10,62 10,40

TABLEAU XV

B. Condensation des esters et amides de l'acide opianique avec l'amino-4 antipyrine

Nous avons synthétisé plusieurs composés iminés en faisant réagir l'amino-4 antipyrine avec, d'une part, des "esters vrais" de l'acide opianique et, d'autre part, avec les amides décrits au chapitre précédent.

Le mode opératoire utilisé est le même que celui qui est décrit précédemment *(p. 80)*. Le Tableau XVI résume les résultats obtenus.



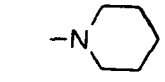
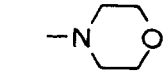
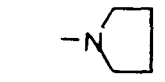
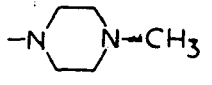
A	Dénomination	Point de fusion °C	Rendement %	Solvant de recristallisation	Analyse	C	H	N
$-OCH_3$	DP_{18}	165	80	eau/éthanol	Calc. % Tr. %	64,54 64,36	5,66 5,66	10,26 10,25
$-OC_2H_5$	DP_{17}	178	86	eau/éthanol	Calc. % Tr. %	65,23 65,00	5,95 5,98	9,92 9,82
	DP_{22}	192	79	eau/éthanol	Calc. % Tr. %	67,51 67,50	6,54 6,54	12,11 12,12
	DP_{31}	245	90	eau/éthanol	Calc. % Tr. %	64,64 64,58	6,07 6,08	12,06 12,10
	DP_{33}	185	83	eau/éthanol	Calc. % Tr. %	66,95 66,66	6,29 6,27	12,49 12,41
	DP_{34}	218	65	eau/éthanol	Calc. % Tr. %	65,39 65,24	6,54 6,40	14,66 14,70

TABLEAU XVI

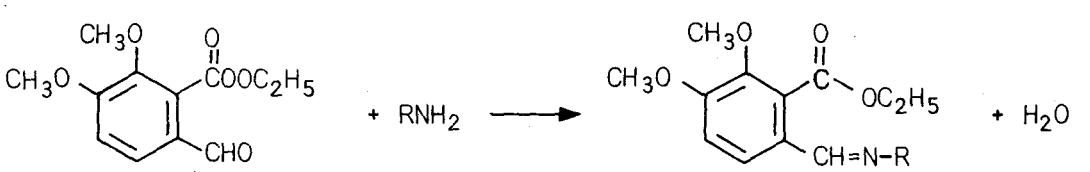
Remarque

Les esters utilisés dans cette réaction de condensation, effectuée en quantité stoechiométrique , présentent sur leur molécule un groupement aldéhydique libre,et par action d'une amine primaire, donnent des dérivés iminés. Cependant, l'obtention d'amide par action de l'amine sur la fonction ester était possible.Remarquons que dans ce cas, les résultats des analyses élémentaires des produits de condensation seraient alors fort différents,puisqu'il y aurait élimination d'une molécule d'alcool au lieu d'une molécule d'eau. Nous avons pu donc conclure que la fonction ester n'était pas touchée , ce que nous ont confirmé les études spectrographiques dans l'infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire.

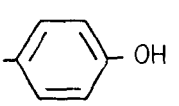
Comme on pouvait l'attendre , le groupement aldéhyde réagit plus rapidement que le groupement ester.

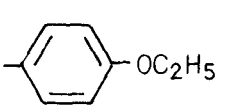
C. Condensation de l'opianate d'éthyle avec le p. aminophénol et la phénétidine

Dans le but d'effectuer une étude comparative dans l'infra-rouge avec les dérivés précédents, nous avons préparé des imines en faisant réagir le p.aminophénol et la phénétidine avec l'opianate d'éthyle.



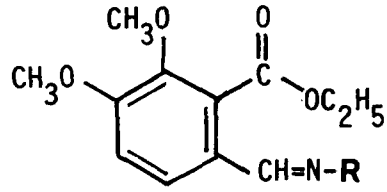
avec R =





Le mode opératoire est toujours celui qui est décrit p.80.

Caractéristiques des produits obtenus :



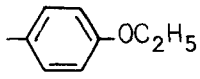
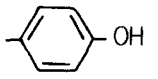
R	Dénomination	Point de fusion °C	Rendement %	Solvant de recristallisation	Analyse	C	H	N
	DP 25'	108	80	eau/éthanol	Calc.% Tr. %	67,21 67,28	6,44 6,49	3,92 4,18
	DP 26'	170	75	eau/éthanol	Calc.% Tr. %	65,64 65,68	5,81 5,87	4,25 4,42

TABLEAU XVII

II – ETUDE SPECTROGRAPHIQUE

Nous avons réalisé l'étude spectrographique de la plupart de ces composés dans l'infra-rouge et pour certains d'entre eux en réscnance magnétique nucléaire.

1. SPECTROGRAPHIE DANS L'INFRA-ROUGE

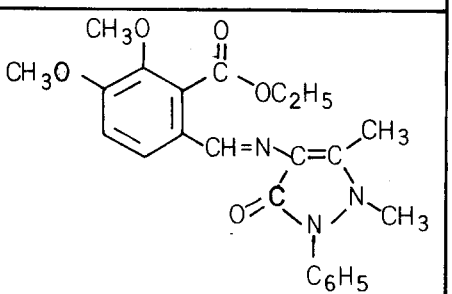
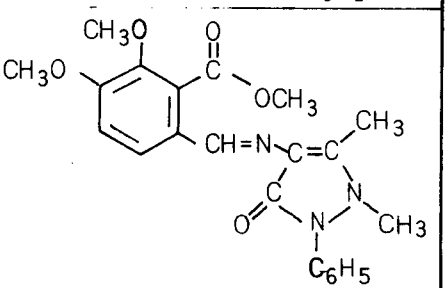
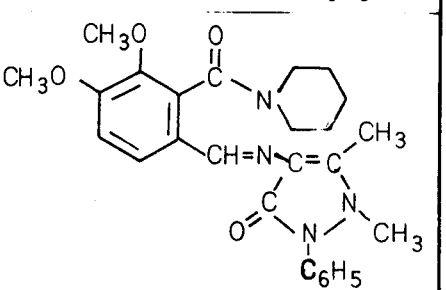
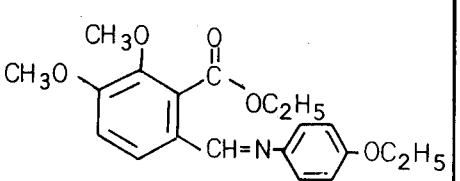
Précisons que dans cette étude , nous ne ferons que signaler les pics susceptibles de nous informer sur la forme ouverte ou fermée de nos composés.

La forme ouverte doit présenter un pic C=O correspondant soit au C=O ester vers 1720 cm^{-1}, soit au C=O amide vers 1730-1740 cm^{-1}, soit au C=O acide vers 1700 cm^{-1}.

Par contre, la forme fermée doit montrer à la fois les deux pics suivants :

- l'un C=O après 1720 cm^{-1} correspondant au C=O lactonique ;
- l'autre NH vers 3300 cm^{-1}.

Résultats.-

Référence des PRODUITS	**Bandes d'absorption en cm^{-1}**	**FORMULES**
DP 17	1720	
DP 18	1720	
DP 22	1640	
DP 25'	1720	

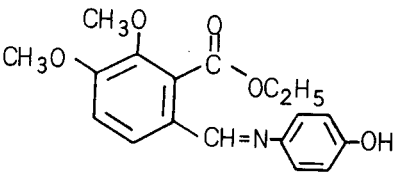
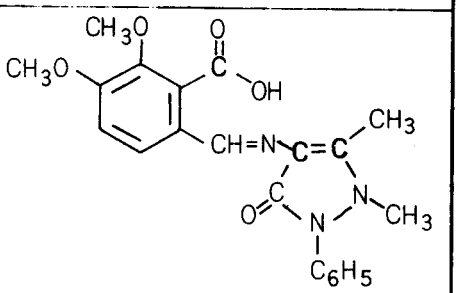
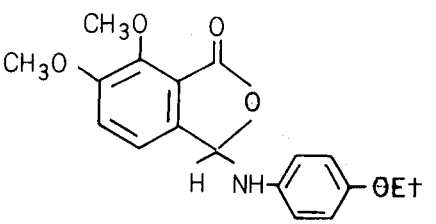
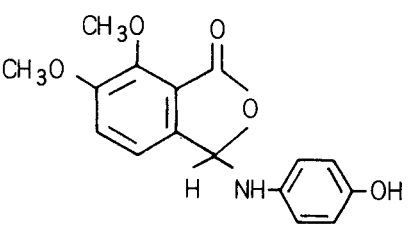
DP 26'	1700	
DP 13	1705	
DP 25	1725 3300	
DP 26	1720 3350	

TABLEAU XVIII

BUS LILLE

Remarque

Le composé DP 13 présente en plus du pic C=O acide, une bande très large , entre 2400 et 3200 cm^{-1} , caractéristique des vibrations d'allongement de la liaison OH d'un acide carboxylique.

Le spectre du composé DP 26 *(voir p. 90)* , présente vers 3350 cm^{-1} un pic que nous pouvons attribuer aussi bien à une liaison OH qu'à une liaison NH, puisque nous n'observons pas entre 2500 et 3300 cm^{-1} la bande OH très large caractéristique des acides carboxyliques. Quant au pic C=O il se trouve à 1720 cm^{-1}.

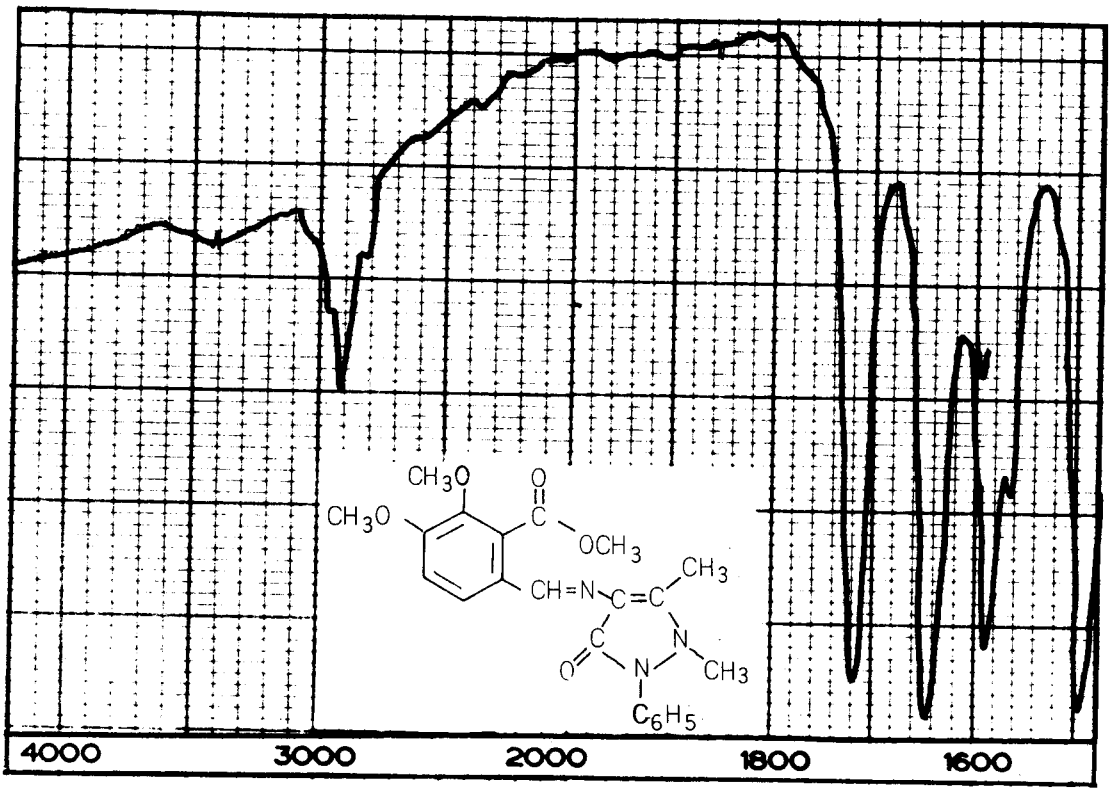
De plus, nous constatons l'absence des pics à 1580 et 1620 cm^{-1} qui étaient présents dans le spectre du dérivé DP 26' que nous pouvions attribuer à la liaison C=N.

Remarquons également que cette même différence existe entre les spectres des composés DP 25 et DP 25'.

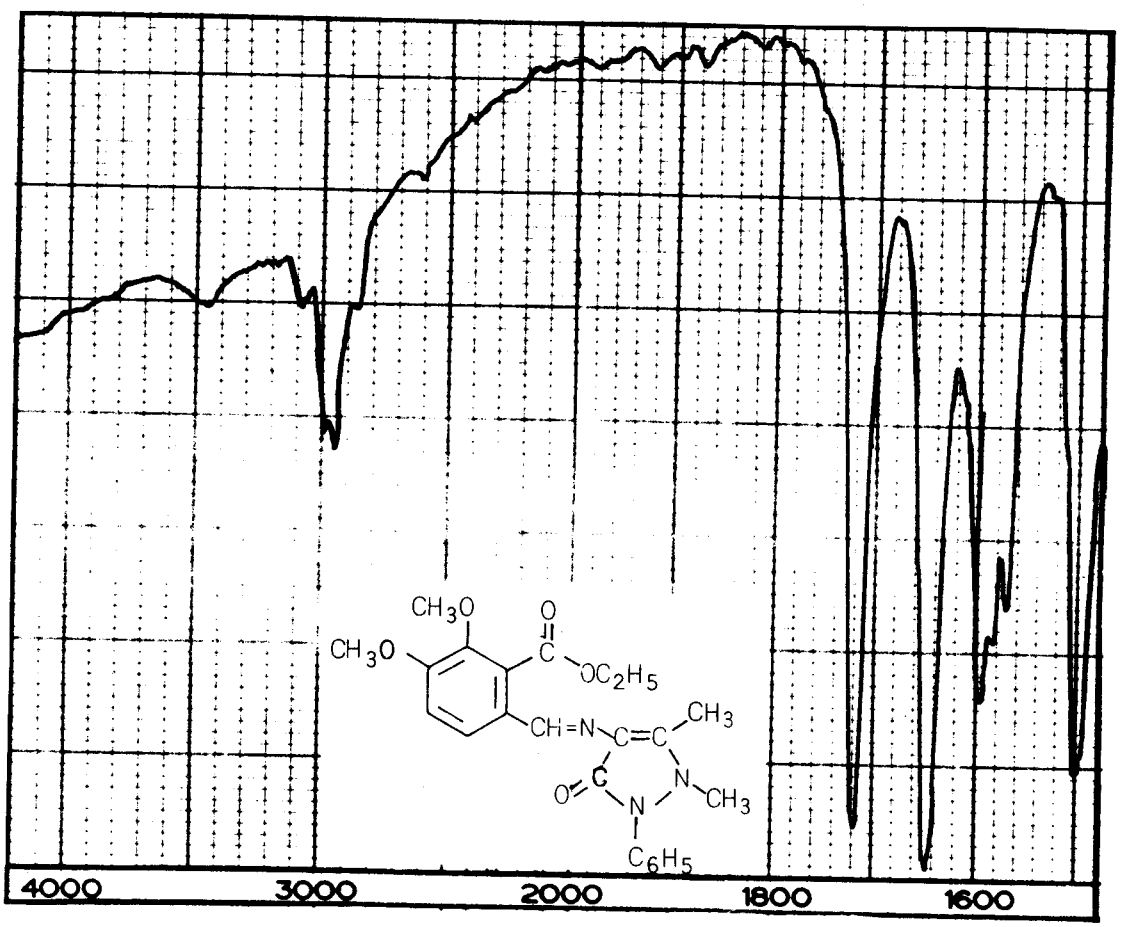
Conclusion

Ces résultats semblent montrer que le composé DP 13 se trouve sous la forme iminée , c'est-à-dire ouverte , alors que les composés DP 25 et DP 26 sont sous la forme aminée, c'est-à-dire cyclisée.

La Résonance Magnétique Nucléaire nous aidera à confirmer ces propositions.

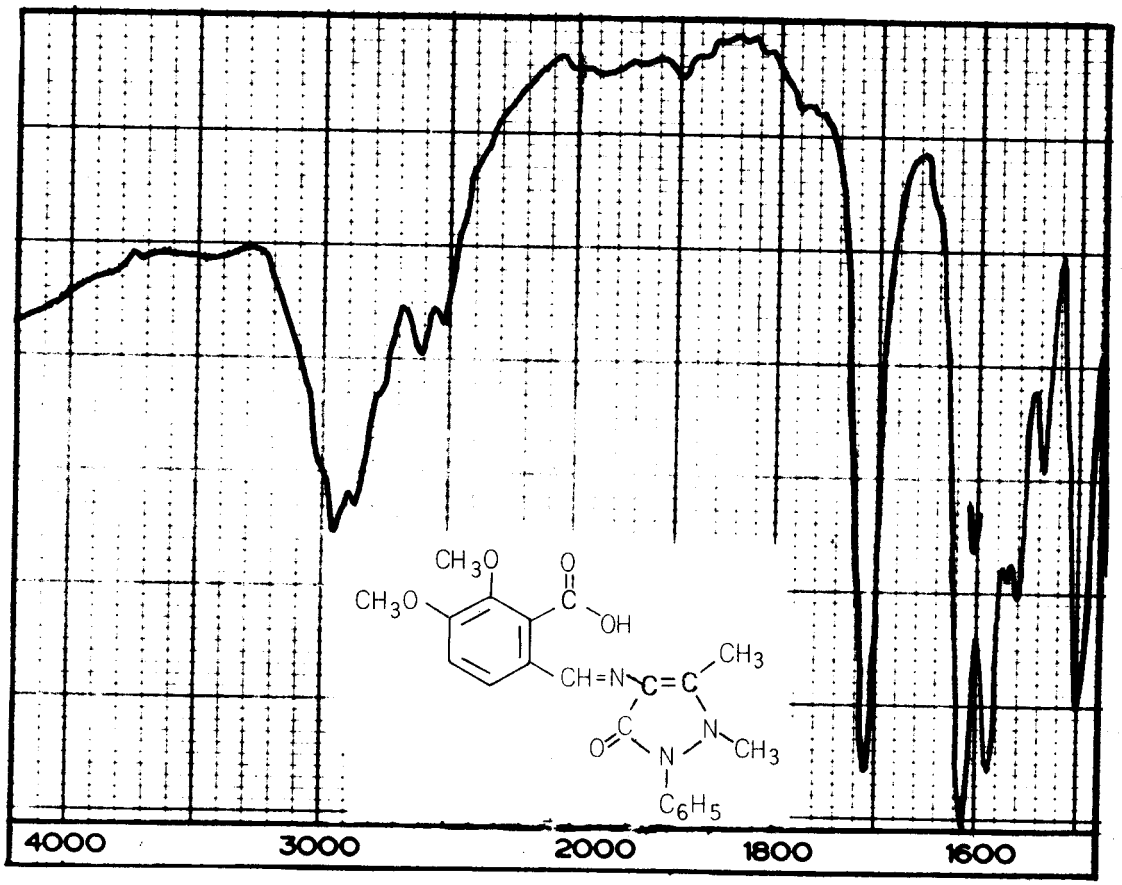


Spectre I.R. du dérivé D P 18

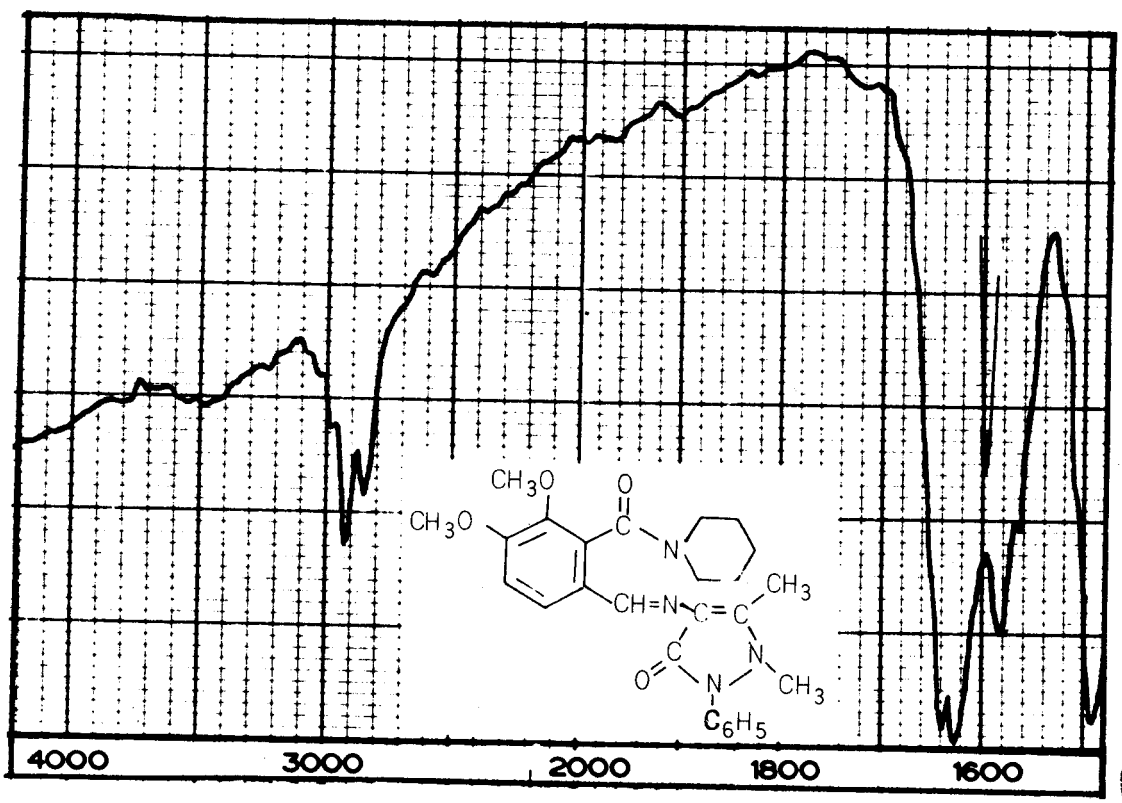


BUS LILLE

Spectre I.R. du dérivé D P 17

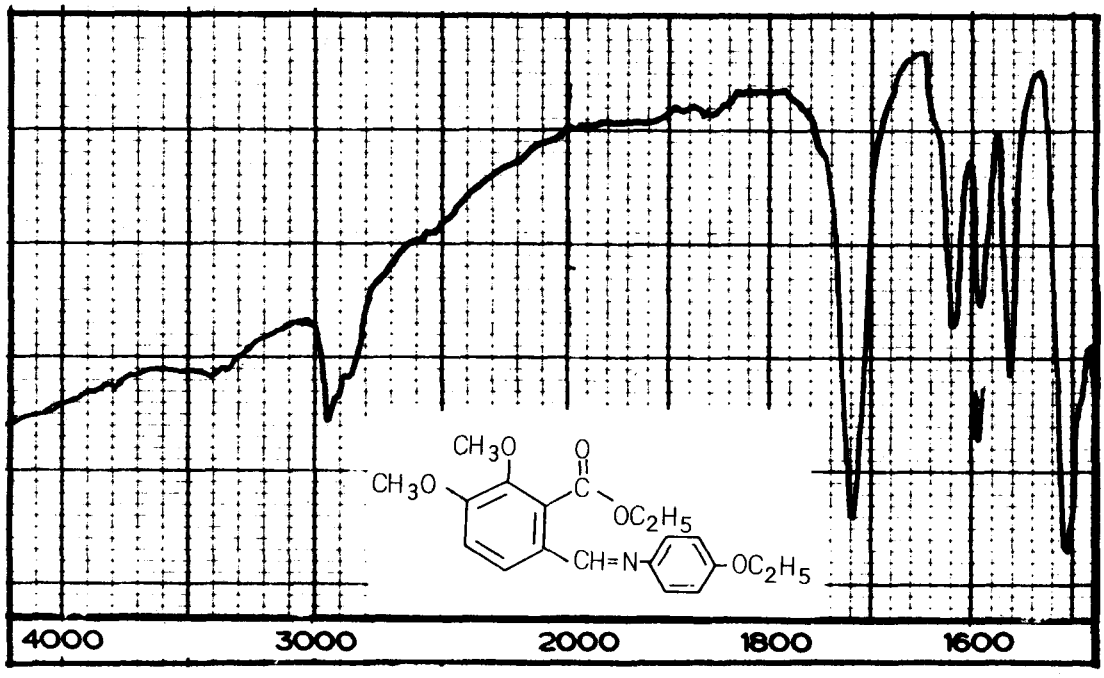


Spectre I.R. du dérivé D P 13

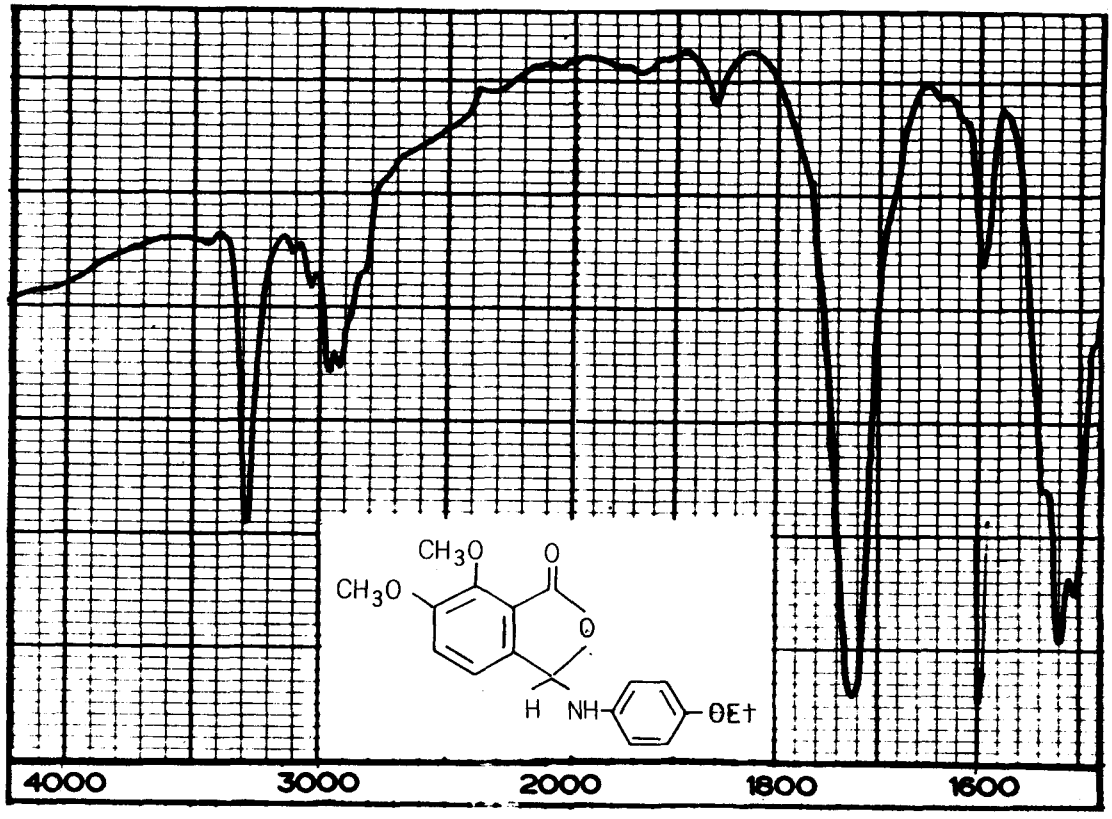


BUS LILLE

Spectre I.R. du dérivé D P 22

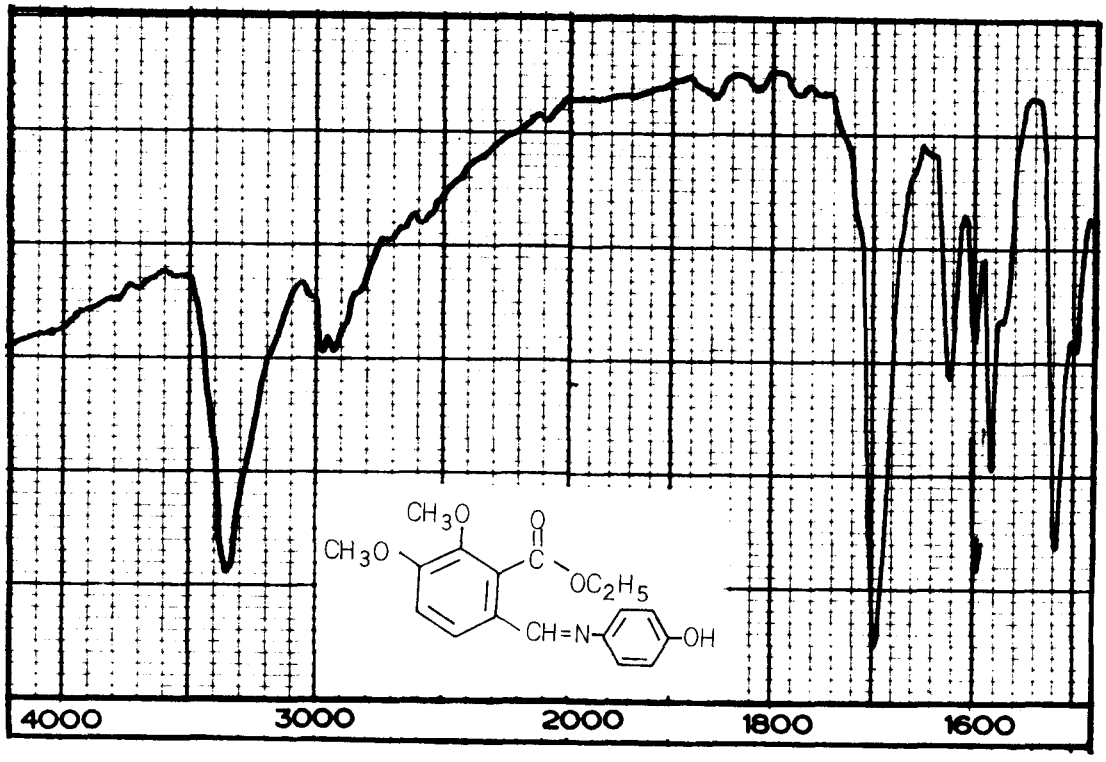


Spectre I.R. du dérivé D P 25'

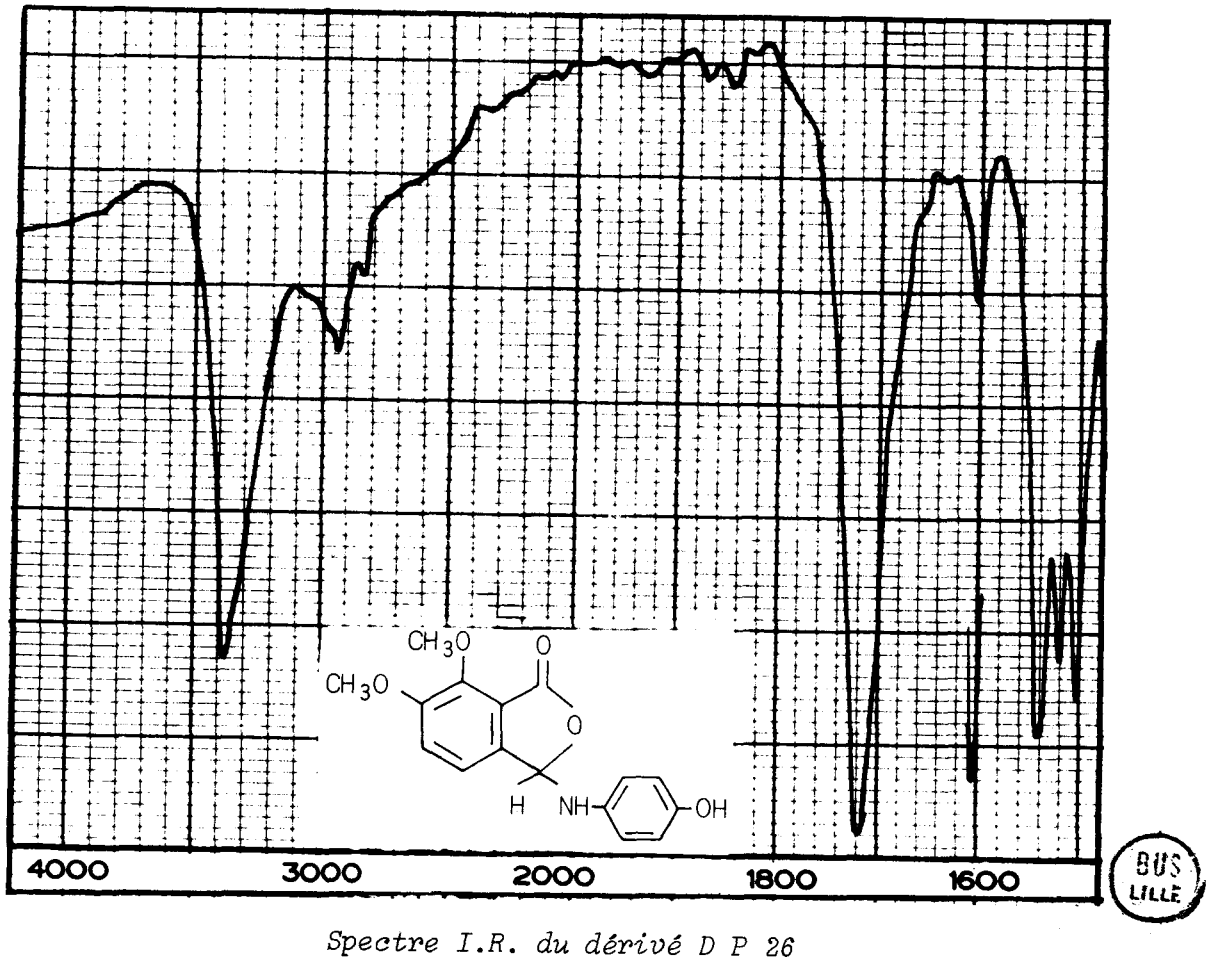


BUS LILLE

Spectre I.R. du dérivé D P 25



Spectre I.R. du dérivé D P 26'



BUS LILLE

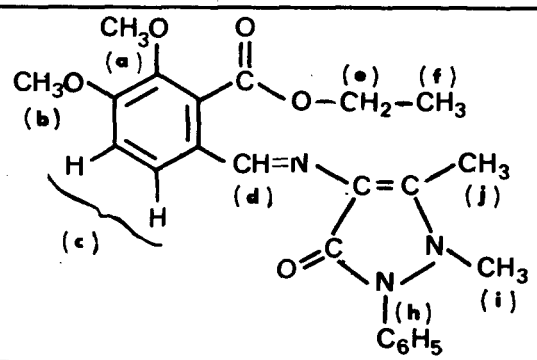
Spectre I.R. du dérivé D P 26

2. SPECTROGRAPHIE DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire des composés DP 17, DP 22, DP 13, DP 25 et DP 26 ont été effectués dans le chlorofor - me deutérié ou le diméthylsulfoxyde deutérié.

Les tableaux suivants rendent compte des résultats obtenus.

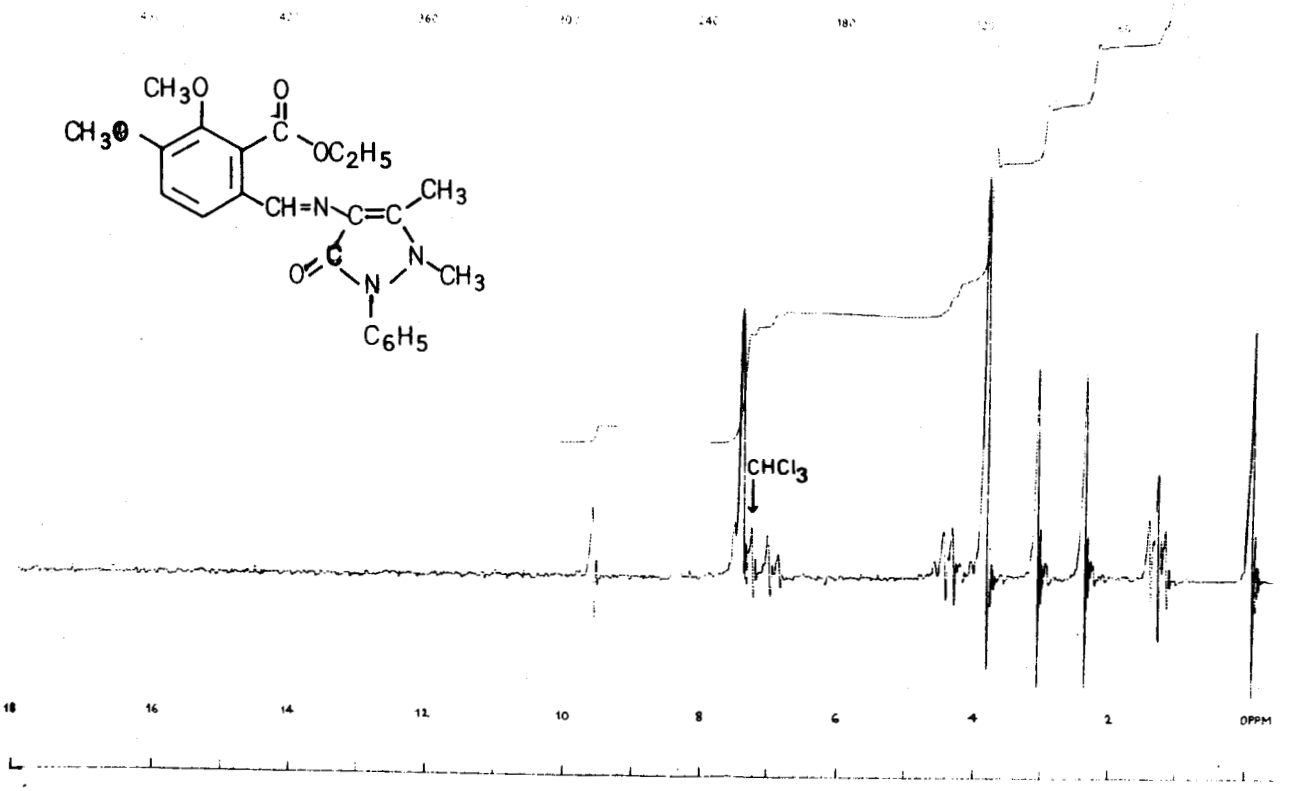
1) DP 17



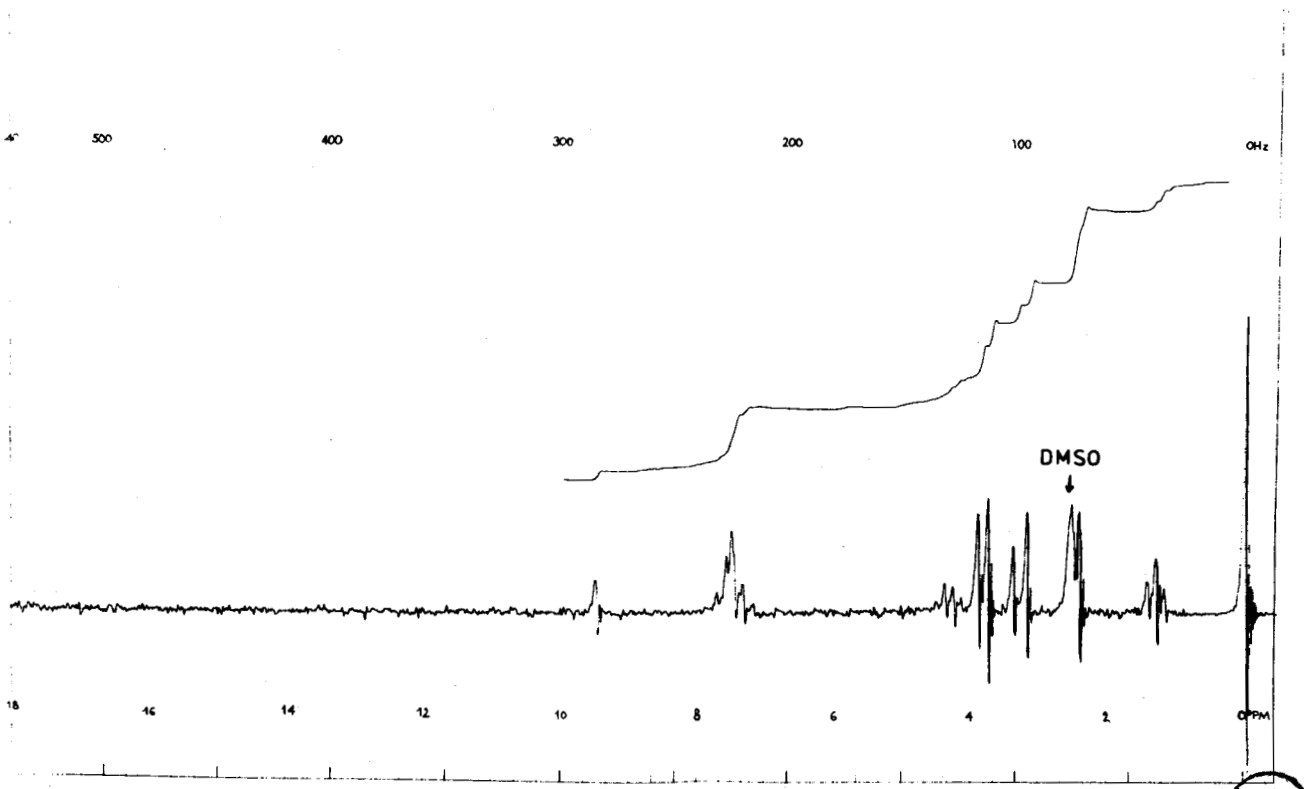
Solvant : chloroforme deutérié		*Solvant : diméthylsulfoxyde deutérié*
PROTONS	**δ (ppm)**	**PROTONS**
(a) et (b)	3,90 *(s)*	3,92 *(s)* et 3,76 *(s)*	(a) et (b)
(c)	7,14 *(m)*	7,50 *(m)*	(c) et (h)
(d)	9,60 *(s)*	9,52 *(s)*	(d)
(e)	4,40 *(q)*	4,32 *(q)*	(e)
(f)	1,32 *(t)*	1,26 *(t)*	(f)
(h)	7,40 *(m)*		
(i)	3,10 *(s)*	3,20 *(s)*	(i)
(j)	2,40 *(s)*	2,44 *(s)*	(j)

(s) : singulet - (t) : triplet
(q) : quadruplet - (m) : multiplet

TABLEAU XIX



Spectre de R.M.N. du composé DP 17 (solvant $CDCl_3$)



Spectre de R.M.N. du composé DP 17 (solvant D.M.S.O.)

BUS LILLE

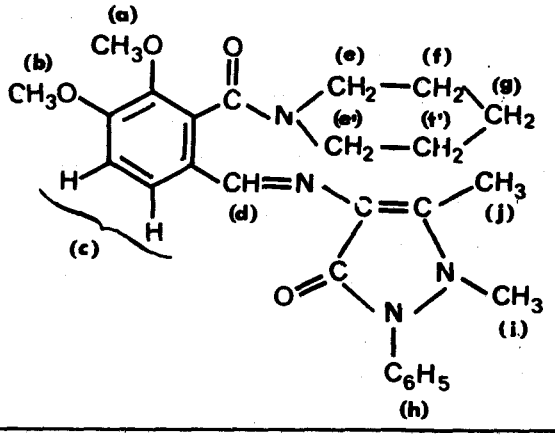
Remarque

Le proton H(d), qui est un proton iminé, possède un déplacement chimique voisin de celui observé pour le proton aldéhydique des esters éthylique et méthylique de l'acide opianique.

. Ester éthylique : δ = 9,75 ppm

. Ester méthylique: δ = 9,85 ppm

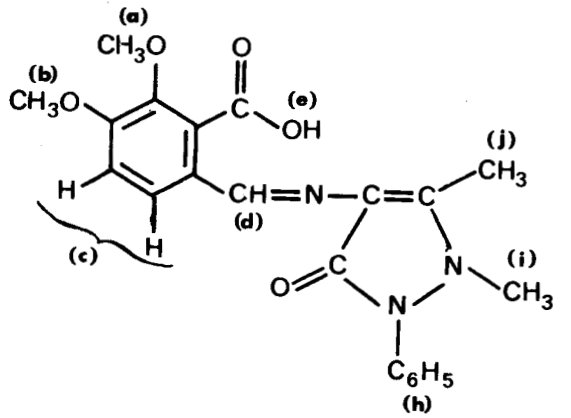
2) DP 22



Solvant : chloroforme deutérié	
PROTONS	**δ (ppm)**
(a) (b) (e) (e') et (i)	3,92 *(m)* et 3,12 *(m)*
(c)	7,14 *(m)*
(d)	9,48 *(s)*
(f) (f') et (g)	1,62 (**)
(h)	7,42 *(m)*
(j)	2,44 *(s)*
(s) : singulet - (m) : multiplet - (**) : massif	

TABLEAU XX

3) DP 13



Solvant : diméthylsulfoxyde deutérié

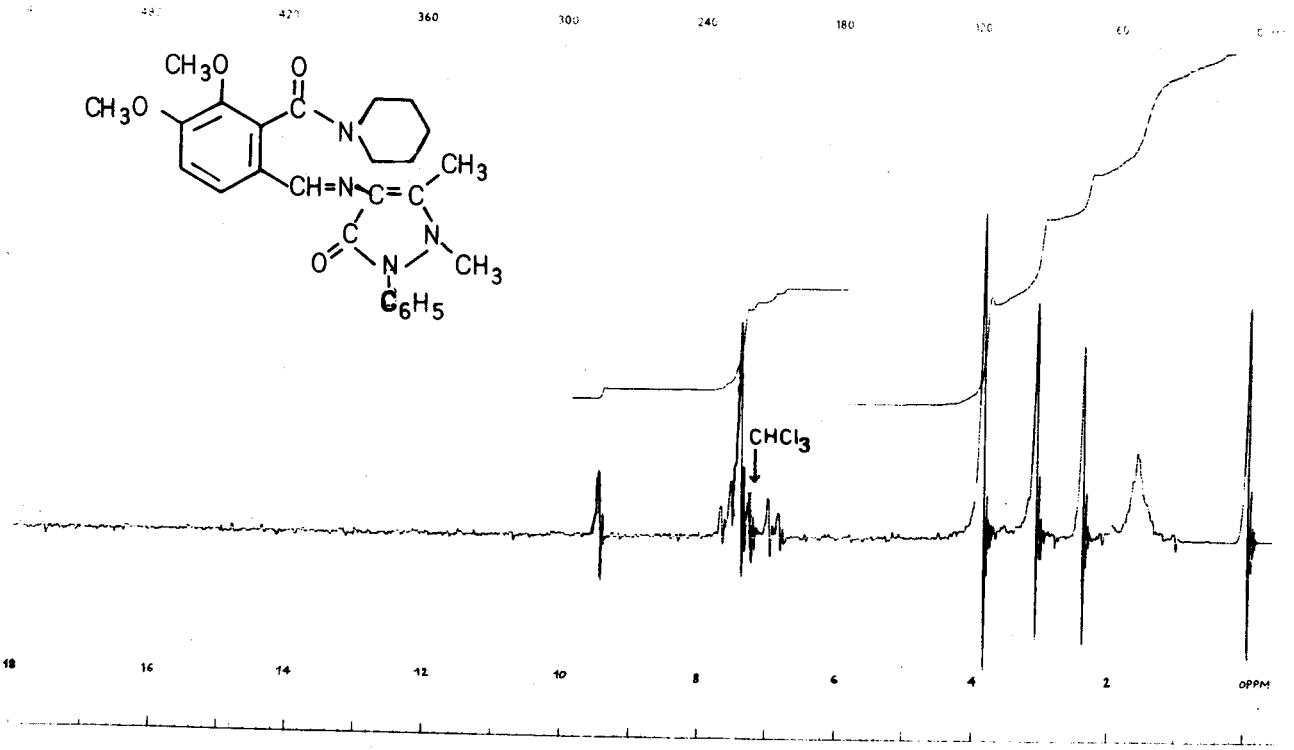
PROTONS	δ (ppm)
(a) et (b)	3,76 *(s)* et 3,90 *(s)*
(c) et (h)	7,40 (**)
(d)	9,46 *(s)*
(e)	12,84 (*)
(i)	3,16 *(s)*
(j)	2,44 *(s)*

(s) : singulet - (*) : pic évasé - (**) : massif

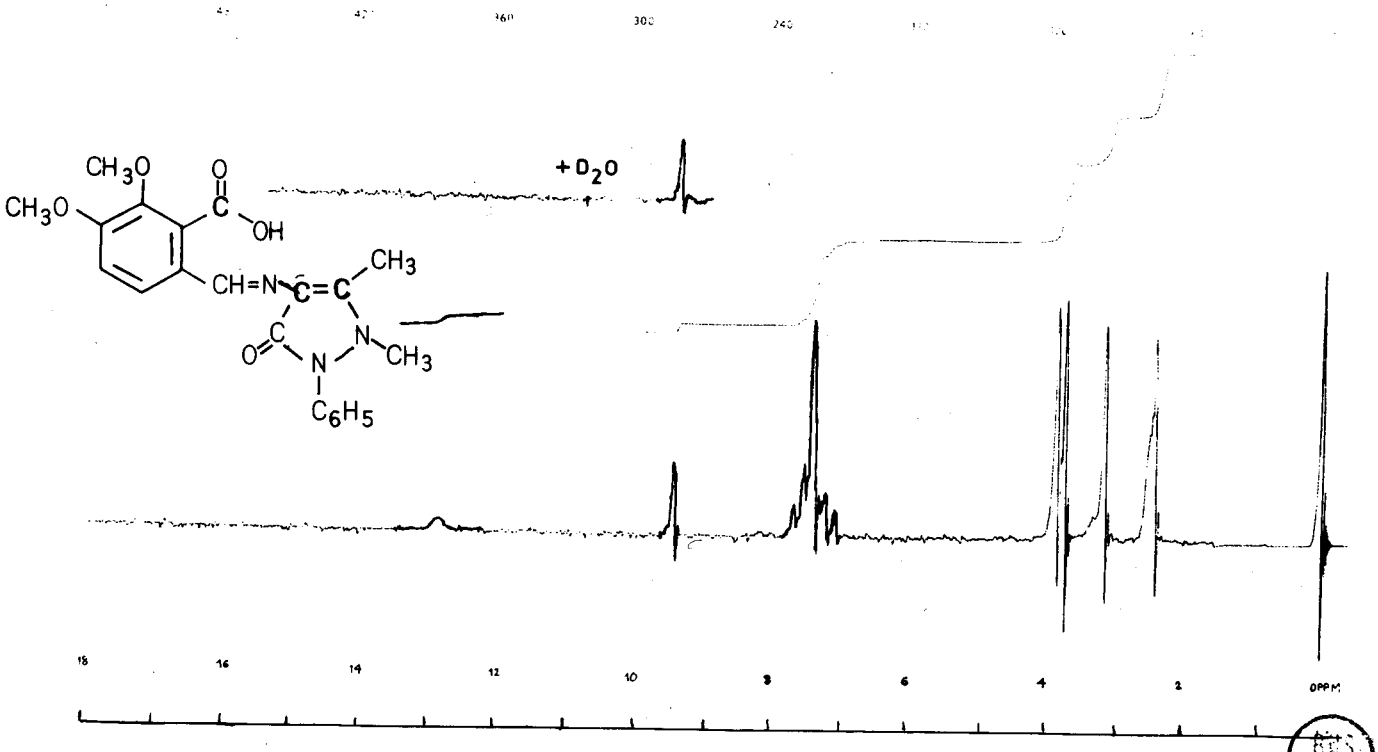
TABLEAU XXI

Ce tableau montre que le proton H(d) a un déplacement chimique voisin de celui observé pour les protons H(d) des composés DP 17 et DP 22 (δ = 9,60 ppm pour l'ester et δ = 9,48 ppm pour l'amide). De plus, le pic correspondant au proton acide H(e) apparaît à δ = 12,84 ppm et disparaît par addition d'eau lourde.

Ces résultats confirment le fait que nous sommes en présence d'une forme iminée pour le composé DP 13.



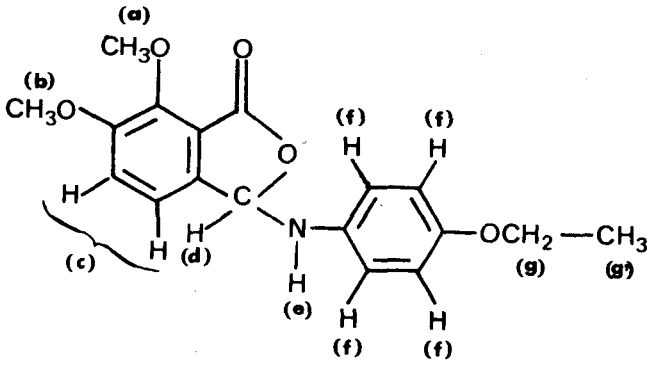
Spectre de R.M.N. du dérivé DP 22 (solvant $CDCl_3$)



Spectre de R.M.N. du dérivé DP 13 (solvant D.M.S.O.)

BDS LILLE

4) DP 25



Solvant : chloroforme deutérié

PROTONS	δ (ppm)
(a) (b) et (g)	4,00 *(m)*
(c)	7,21 *(s)*
(d)	6,62 (*)
(e)	4,50 (*)
(f)	6,86 *(s)*
(g')	1,39 *(t)*

(s) : singulet - (t) : triplet -
(m) : multiplet - (*) : pic évasé -

TABLEAU XXII

BUS LILLE

Ce tableau appelle quelques remarques :

- le proton H(d), qui apparaît sous la forme d'un pic évasé, possède un déplacement chimique de 6,62 ppm, qui est voisin de celui qui est observé dans le spectre des composés "pseudo" étudiés au chapitre I *(Cf conclusion p. 53)*..

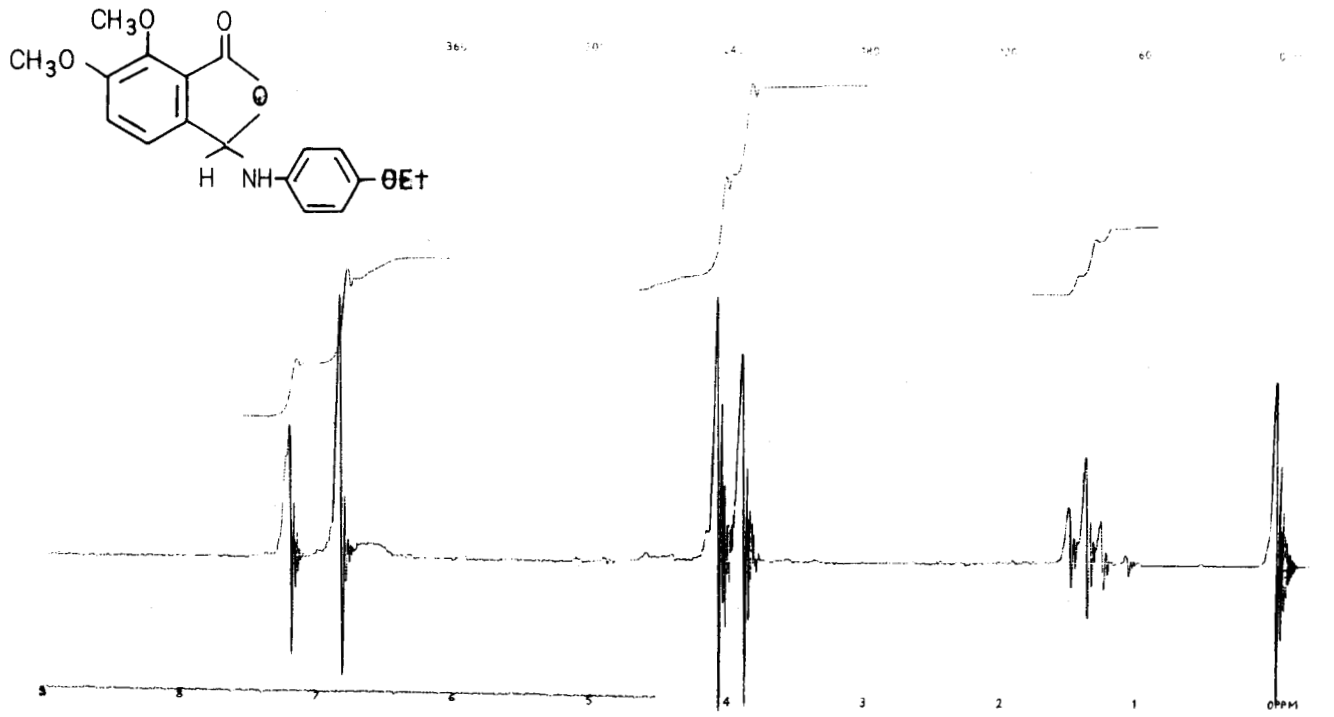
De plus, l'addition d'eau lourde permet à ce proton d'apparaître nettement en un singulet à δ = 6,60 ppm.

- les protons H(c) apparaissent sous la forme d'un singulet.

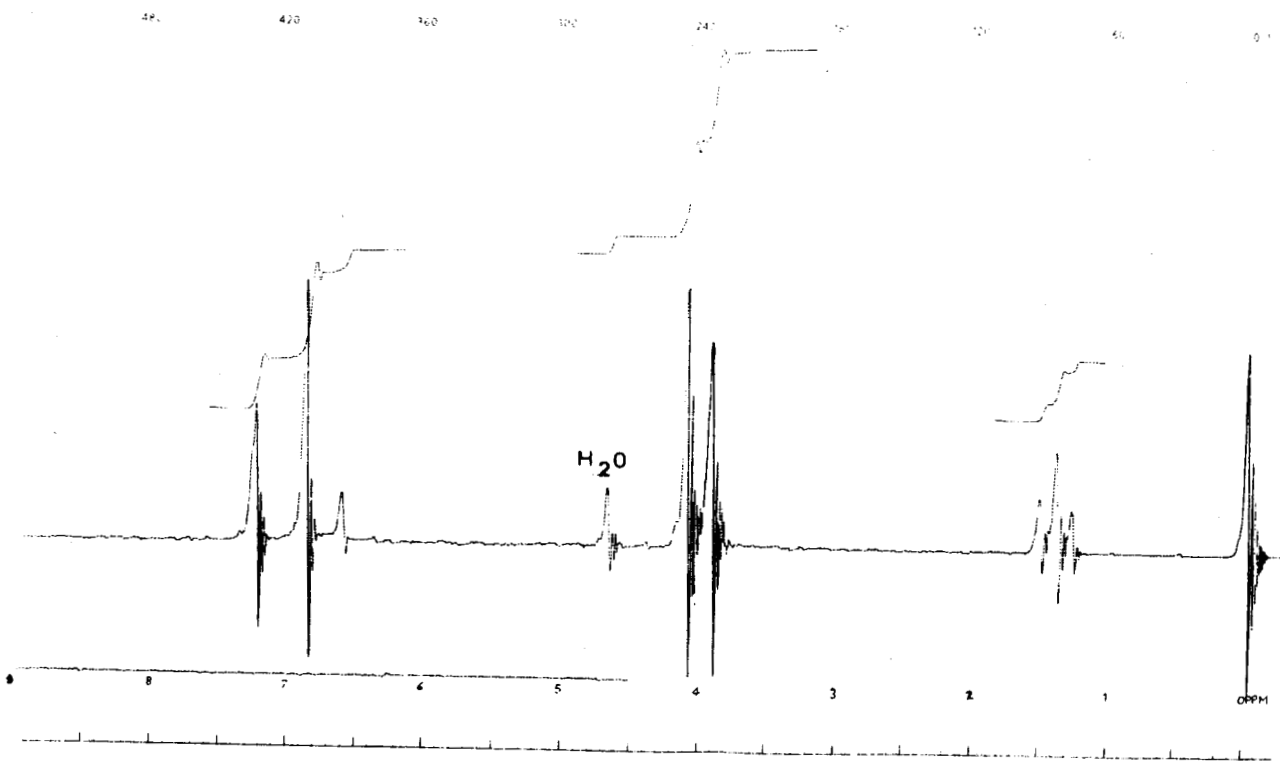
- le proton H(e) se présente sous la forme d'un pic évasé à δ = 4,50 ppm et disparaît en présence d'eau lourde.

Ces différentes constatations nous incitent à conclure à une forme lactonique aminée pour le composé DP 25.

Le spectre de R. M. N. de ce composé a également été réalisé dans le diméthylsulfoxyde deutérié . Nous avons remarqué que les protons H(d) et H(e) n'apparaissaient pas dans ce solvant.



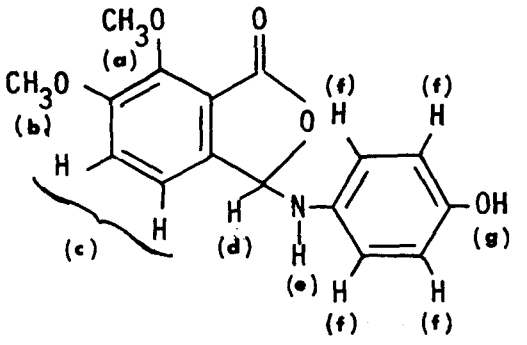
Spectre de R.M.N. du dérivé DP 25 (solvant $CDCl_3$)



Spectre de R.M.N. du dérivé DP 25 (solvant $CDCl_3$ + D_2O)

BUS LILLE

5) DP 26

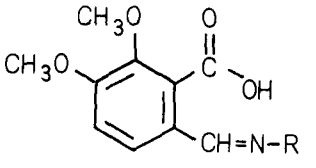


Le manque de solubilité de ce composé dans le chloroforme n'a pas permis de réaliser le spectre de R.M.N. dans ce solvant.Par contre, l'étude a pu être entreprise dans le diméthylsulfoxyde deutérié. Le spectre ne montre pas la présence de proton H(d) iminé vers 9,50 ppm.Ceci tendrait à prouver que le composé se trouve sous une forme lactonique aminée.Cependant, nous ne pouvons conclure, car les protons H(d) et H(e) n'apparaissent pas. Cette anomalie se retrouve aussi dans le cas du composé DP 25 (éther éthylique de DP 26) lorsqu'on utilise le diméthylsulfoxyde comme solvant, alors que ces protons sont visibles lorsqu'on travaille dans le chloroforme deutérié.

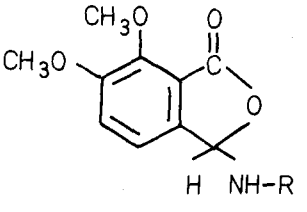
BUS LILLE

En résumé,l'étude spectrographique, aussi bien dans l'infrarouge que de résonance magnétique nucléaire,nous a permis de montrer que la réaction de condensation de l'acide opianique avec des amines primaires fournissait des composés qui possédaient :

- soit une forme ouverte : DP 13



- soit une forme cyclique : DP 25, DP 26



III – ETUDE PARTICULIERE DE L'IMINE DE L'ACIDE OPIANIQUE ET DE L'AMINO-4 ANTIPYRINE (DP_{13})

A. But de l'étude

L'obtention de ce dérivé étant aisée et les rendements excellents (96 %) , il nous avait semblé intéressant de réduire l'imine en amine puis, le cas échéant,de méthyler cette dernière.En augmentant ainsi la stabilité de la liaison entre les fractions opianique et pyrazolonique, on pouvait espérer un retentissement sur les propriétés physiologiques des composés obtenus.

B. Réalisations

Nous avons essayé de réaliser cette réduction en différents milieux (acide , basique , neutre) , et nous ne sommes jamais parvenu au produit désiré , mais à d'autres composés que nous avons identifiés et qui résultent d'une amidification intramoléculaire.

1) ETUDE EN MILIEU ACIDE

La réduction se fait par le zinc et l'acide acétique en milieu alcoolique *(28)*.

Mode opératoire.-

3,25 g (0,05 mole) de poudre de zinc sont broyés intimement avec 3,95 g (0,01 mole) d'imine . Le mélange est ajouté à une solution bouillante de 10 cm^3 d'acide acétique dans 100 cm^3 d'éthanol à 95° . On met sous agitation et laisse l'ébullition se poursuivre pendant une heure. Après refroidissement , le zinc en excès est filtré . Le filtrat est alors alcalinisé par de la lessive de soude et extrait au chloroforme. L'évaporation du solvant nous donne une huile qui cristallise par addition d'éther. Le solide obtenu est purifié par recristallisation dans le xylène.

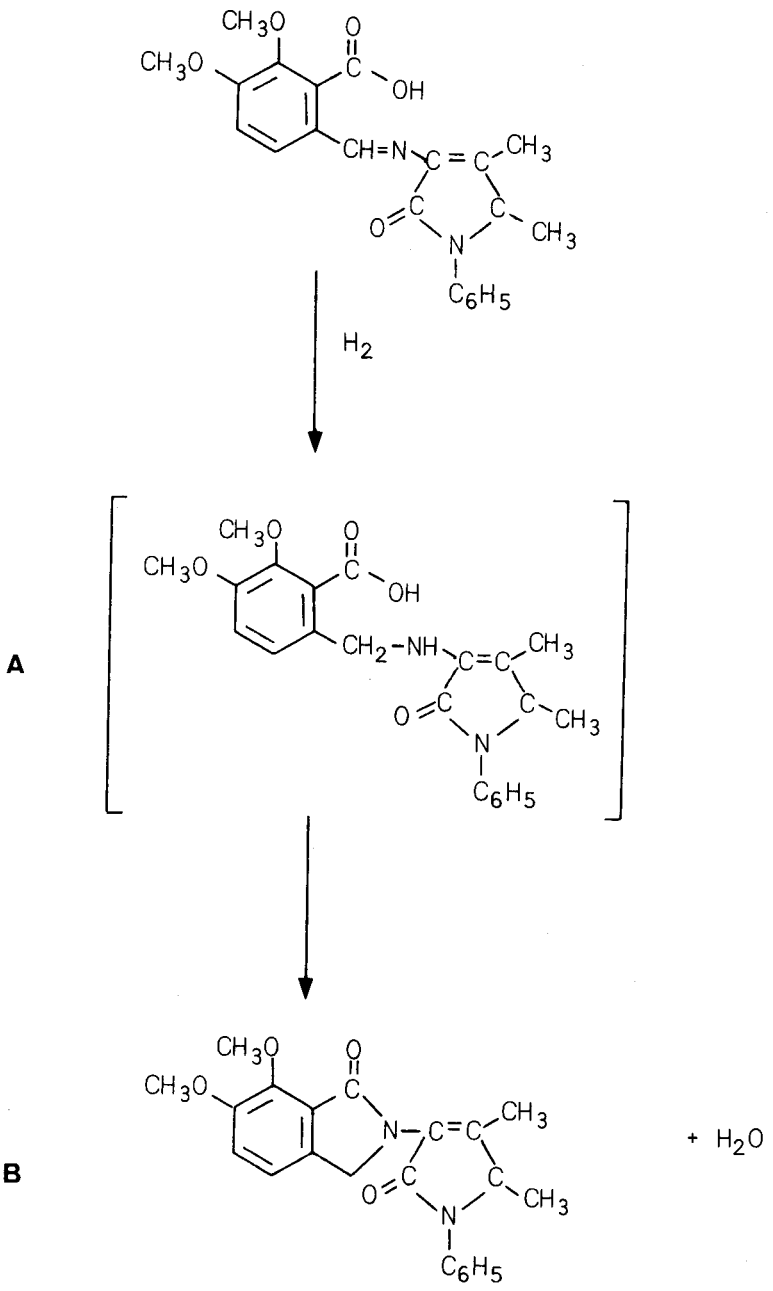
Caractéristiques.-

- Rendement : 60 %
- Point de fusion : 170°C
- Analyse :

Formule		C	H	N	Formule brute	P.M.
A	Calculé %	63,46	5,83	10,57	$C_{21}H_{23}N_3O_5$	397,431
DP 37	Trouvé %	66,29	5,65	10,97		
B	Calculé %	66,48	5,58	11,07	$C_{21}H_{21}N_3O_4$	379,416

La composition centésimale trouvée ne correspond pas au produit de simple réduction A mais , par contre, est identique à celle du produit B de cyclisation de l'acide aminé A.

Le schéma réactionnel est donc le suivant :



Nous avons donc formation d'une lactame comme le montrera l'étude spectrographique.

BUS LILLE

SPECTROGRAPHIE

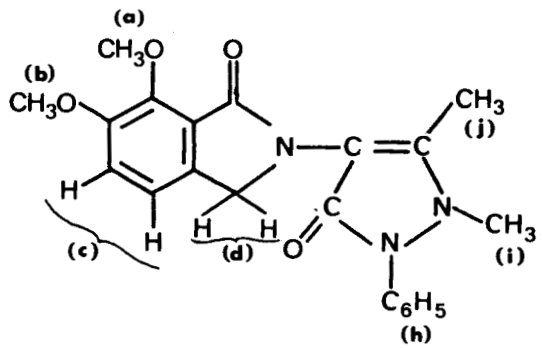
- *INFRA-ROUGE*

Nous constatons :

- absence de pic NH vers 3300 cm^{-1} ;
- absence de bande OH entre 2400 et 3200 cm^{-1}.

- *RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE*

Le solvant utilisé est le diméthyl sulfoxyde deutérié . Les résultats obtenus se trouvent résumés dans le tableau XXIII.



PROTONS	δ (ppm)
(a) et (b)	3,88 *(s)* et 3,84 *(s)*
(c)	7,29 *(s)*
(d)	4,65 *(s)*
(h)	7,42 *(m)*
(i)	3,15 *(s)*
(j)	2,22 *(s)*
(s) : singulet - (m) : multiplet	

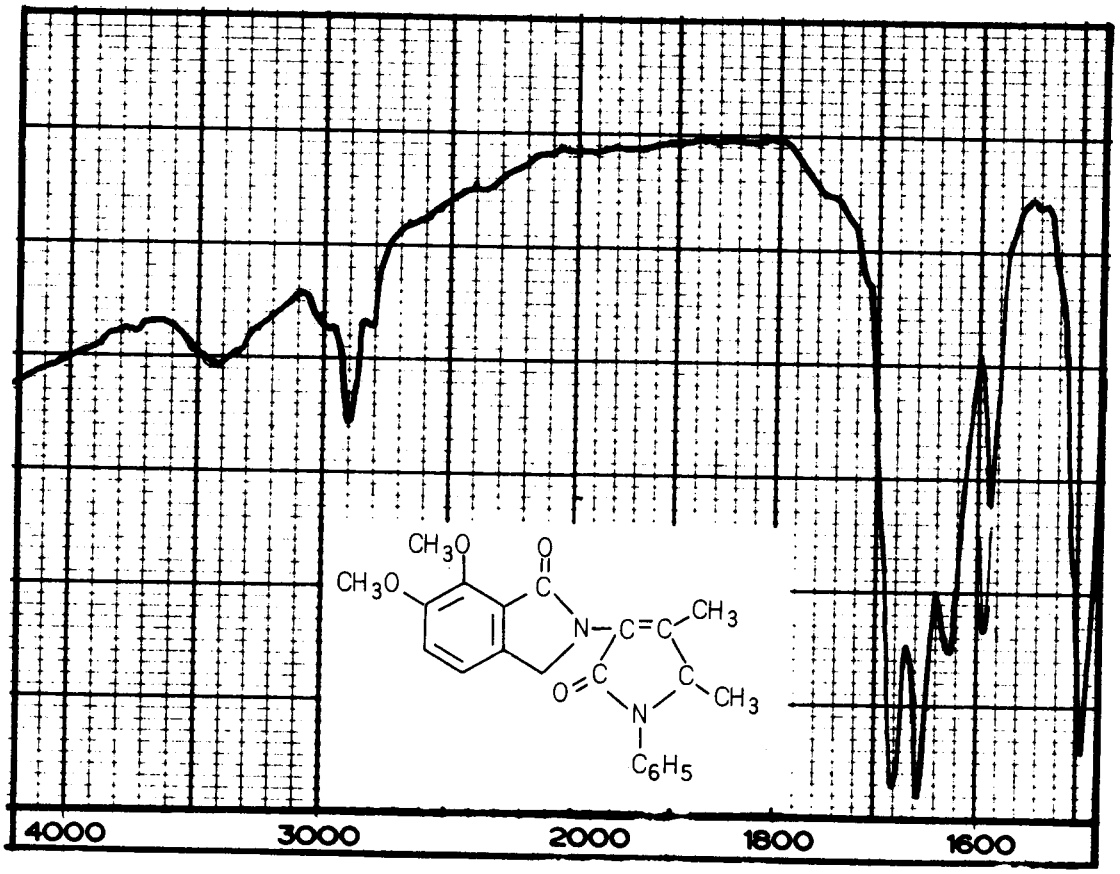
TABLEAU XXIII

Nous constatons l'absence de proton acide et de proton aminé.

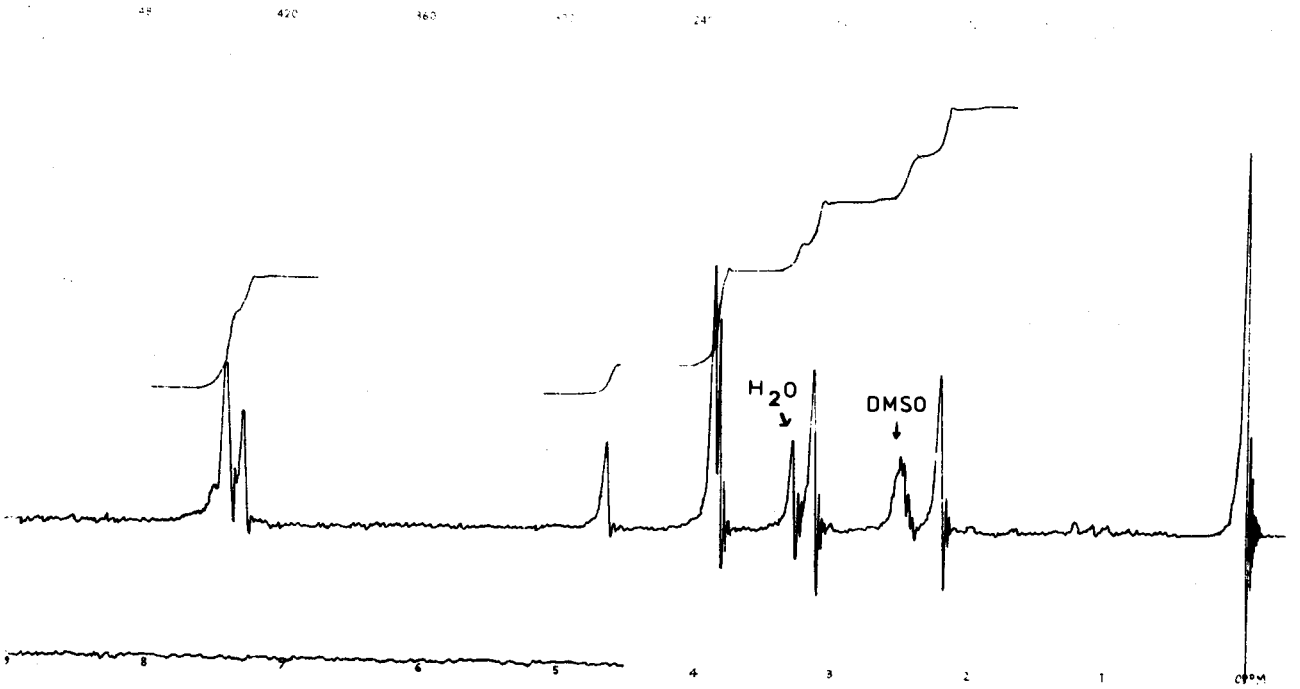
BUS LILLE

Conclusion

Les résultats spectraux sont en accord avec la formule proposée.



Spectre I.R. de DP 37



Spectre de R.M.N. de DP 37

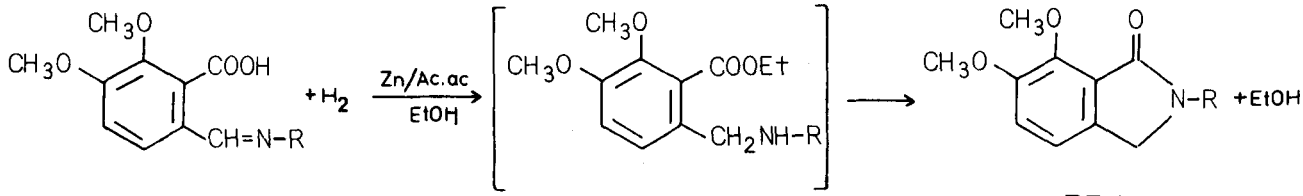
BUS LILLE

Essai d'interprétation de la réaction

Comme nous obtenions une lactame,nous avons pensé qu'il n'apparaissait pas nécessaire de passer en milieu alcalin pour isoler ce composé. Aussi l'avons nous préparé en restant en milieu acide.Le mode opératoire est alors modifié comme suit :

Après élimination du zinc en excès par essorage , la solution est évaporée jusqu'à siccité et le résidu obtenu dissous dans l'eau.Puis on extrait la solution au chloroforme, sèche et évapore . L'huile qu'on isole devient solide par addition d'éther éthylique et est recristallisée dans le xylène.

Pour interpréter la formation de lactame,nous avons supposé qu'en même temps que la réaction de réduction , il pouvait se produire une réaction d'estérification , puisque nous opérions en milieu alcoolique et qu'ensuite, il y aurait élimination d'une molécule d'alcool.



DP 37

Pour vérifier cette hypothèse, deux expériences étaient à réaliser :

1) Vérification qu'en effectuant la réduction à partir de l'ester (composé DP 17), il y avait ensuite cyclisation avec élimination d'une molécule d'alcool pour obtenir le même composé DP 37 ;

2) Vérification qu'en effectuant la réduction en milieu simplement aqueux, la cyclisation n'avait pas lieu puisqu'il n'y avait plus possibilité de réaction d'estérification.

La première expérience , effectuée dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment , a montré que nous obtenions le même produit DP 37.

Quant à la deuxième expérience, elle nous a,contrairement à notre attente , également conduit au même composé DP 37 ; nous avons utilisé les conditions opératoires suivantes :

Le mélange imine-poudre de zinc est mis en suspension dans de l'eau additionnée d'acide acétique, puis porté à ébullition sous agitation magnétique pendant une heure. Après élimination du zinc en excès, la solution est extraite au chloroforme. Après évaporation du solvant, une huile est obtenue ; celle-ci, qui devient solide par addition d'éther éthylique,est recristallisée dans le xylène. Les caractéristiques de ce produit sont les mêmes que celles du composé DP 37.

Notre hypothèse n'a donc pas été vérifiée.

La réduction de l'imine est donc suivie d'une amidification par élimination d'une molécule d'eau.

2) ETUDE EN MILIEUX NEUTRE ET BASIQUE

Nous avons tenté une réduction catalytique par le Nickel de Raney soit en milieu neutre,soit en milieu nettement alcalin. Nous avons opéré à différentes températures et à pression ordinaire mais chaque fois , nos essais se sont soldés par des échecs puisque nous avons toujours récupéré notre imine de départ.

En résumé , les conditions opératoires dans lesquelles nous avons travaillé ne nous ont pas permis de réduire l'imine en milieu neutre ou basique. Par contre,en milieu acide,la réduction a bien lieu mais va plus loin, puisque nous avons obtention d'une lactame.

CONCLUSION

La condensation de l'acide opianique avec des amines primaires nous a permis d'obtenir deux sortes de composés :

- soit une combinaison iminée dont la réduction en milieu acide a conduit à l'obtention d'une lactame ;
- soit un dérivé aminé cyclique.

L'étude spectrographique réalisée dans l'infra-rouge et en résonance magnétique nucléaire nous a été d'un grand secours pour déterminer la structure de ces composés.

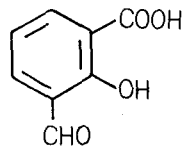
CHAPITRE QUATRIEME

Condensation de l'amino-4 antipyrine avec divers acides aldéhydes

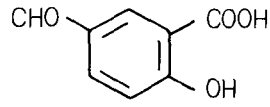
Dans le Chapitre III , nous nous sommes particulièrement intéressé à la condensation de l'acide opianique avec l'amino-4 antipyrine. Nous avons ensuite envisagé le remplacement de cet acide par d'autres acides-aldéhydes pourvus ou non de groupement phénolique ou éther phénolique . En effet , il était intéressant de rechercher si la présence de groupes OH ou OCH_3 influençait les propriétés biologiques.

Nous avons d'abord envisagé d'utiliser des acides-aldéhydes ne comprenant plus qu'un groupement méthoxylé. Les essais de synthèse que nous avons faits par réaction de VILSMEIER ou de DUFF ont échoué , les rendements étant nuls ou très faibles.

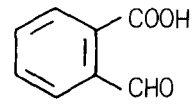
Nous avons alors préparé des acides formyl salicyliques - dont la littérature fait mention - tels l'acide formyl - 3 salicylique et l'acide formyl-5 salicylique . Ensuite, nous avons utilisé l'acide formyl-2 benzoïque qui est commercial.



Acide formyl-3 salicylique



Acide formyl-5 salicylique

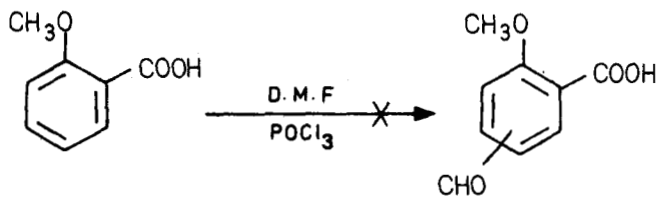


Acide formyl-2 benzoique ou
Acide phtalaldéhydique

I - ESSAIS D'INTRODUCTION D'UN GROUPEMENT FORMYLE SUR L'ACIDE METHOXY-2 BENZOÏQUE

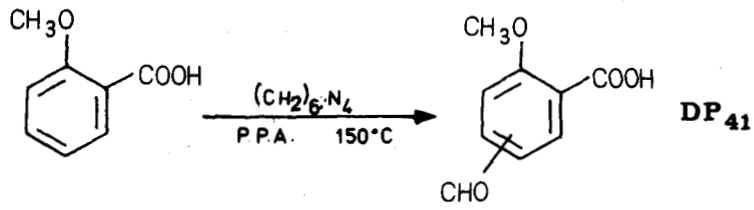
A) Réaction de VILSMEIER et HAACK (29)

Nous avons tenté cette réaction en utilisant classiquement le diméthylformamide comme solvant et comme agent formylant en présence d'oxychlorure de phosphore *(30)* . Mais chaque fois , nous avons récupéré intégralement notre acide de départ.



B) Réaction de DUFF (31)

Cette réaction utilise l'hexaméthylènetétramine en présence d'acide polyphosphorique (P.P.A.), à la fois solvant et catalyseur *(32)*.



La réaction, dont il existe d'assez nombreux exemples, comprend vraisemblablement une fixation de formaldéhyde conduisant à un alcool , suivie d'une oxydation.

Mode opératoire.-

A une solution de 0,04 mole d'acide méthoxy-2 benzoïque dans 100 g d'acide polyphosphorique,on ajoute 0,06 mole d'hexaméthylènetétramine.Le mélange est chauffé à 150°C et agité à cette température pendant 10 minutes. On refroidit rapidement et verse le mélange réactionnel dans 10 volumes d'eau glacée. Un précipité apparaît par agitation vigoureuse. Il est essoré , lavé à l'eau et séché. Le filtrat est soumis à plusieurs extractions par le chloroforme . Les solutions chloroformiques réunies sont lavées à l'eau, séchées puis évaporées . Le résidu obtenu est joint au précipité précédent. On recristallise dans l'eau.

Caractéristiques.-

- Rendement : 10 %
- Point de fusion : 152°C
- Analyse : $C_9H_8O_4$ P.M. = 180,154

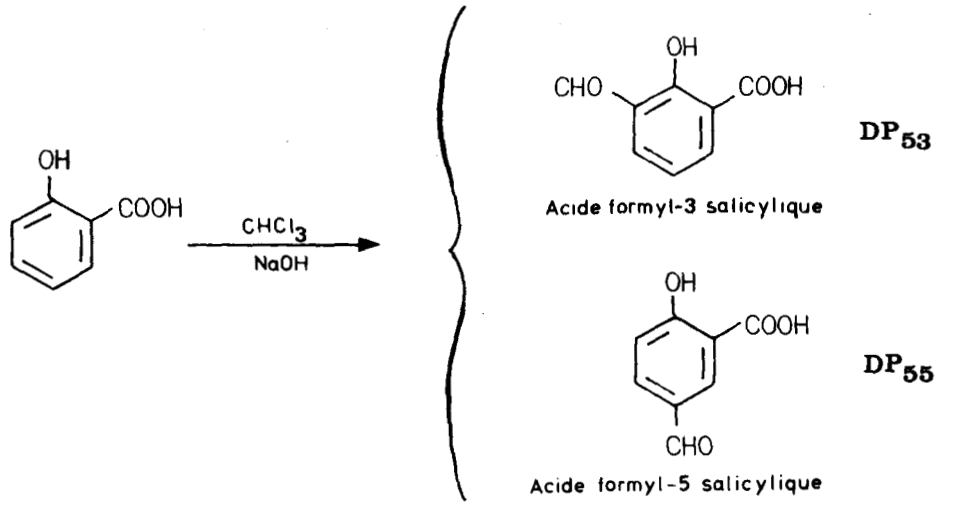
DP 41	C	H
Calculé %	60,00	4,47
Trouvé %	59,75	4,37

Dosage d'acidité - masse moléculaire trouvée : 177

Etant donné que ce produit ne nous intéressait pas en lui-même, mais simplement par la présence des groupements fonctionnels acide et aldéhyde , accompagnés d'un groupement dérivé d'un phénol , nous avons préféré à l'étude de l'amélioration de sa synthèse nous tourner vers des dérivés analogues plus immédiatement accessibles.

II - INTRODUCTION D'UN GROUPEMENT FORMYLE SUR L'ACIDE SALICYLIQUE : ACIDES FORMYL-3 ET-5 SALICYLIQUES

Devant l'échec relatif des réactions précédentes, nous avons appliqué à l'acide salicylique la réaction de REIMER et TIEMANN *(33)*.



Le mode opératoire que nous avons utilisé est celui qui est décrit par F. TIEMANN et K. REIMER *(34)* :

On chauffe à reflux une solution de 30 g d'acide salicylique dans 100 cm^3 de lessive de soude à 40 % avec 5 à 10 g de chloroforme . Quand le chloroforme est dissous, on verse alternativement de nouvelles quantités de chloroforme et de lessive de soude, de sorte qu'en 4 à 5 heures environ , on ait ajouté 150 cm^3 de lessive de soude et 45 g de chloroforme. Après refroidissement, on neutralise la solution par de l'acide chlorhydrique , filtre les dépots résineux , acidifie le filtrat par de l'acide chlorhydrique concentré et on l'extrait plusieurs fois par l'éther . On concentre les extraits éthérés et les agite ensuite avec un mélange de 80 à 100 cm^3 d'une solution de bisulfite de sodium (d = 1,35) et de 40 à

50 cm^3 d'eau . La phase éthérée contient l'acide salicylique qui n'a pas réagi. La couche aqueuse est séparée . On y ajoute un mélange de 40 cm^3 d'acide sulfurique concentré , 40 cm^3 d'eau et on chauffe à ébullition ; une partie de l'acide formyl-5 salicylique précipite,qu'on recueille par filtration à température d'environ 60°C . Le filtrat refroidi est soumis à extraction par l'éther. La phase éthérée est évaporée, le résidu obtenu dissous dans l'ammoniaque diluée . La solution ammoniacale est additionnée de sulfate de cuivre pulvérisé jusqu'à saturation et traitée ensuite avec de l'ammoniaque en excès, de sorte qu'une partie du précipité formé se redissolve . On chauffe à ébullition. Le formyl-5 salicylate de cuivre reste en solution tandis que le formyl-3 salicylate de cuivre précipite. Le précipité est essoré et lavé avec de l'ammoniaque diluée ; par action d'acide chlorhydrique dilué , il fournit l'acide formyl-3 salicylique attendu que l'on recristallise dans l'eau.

Caractéristiques.-

- Rendement : 20 %
- Point de fusion : 177°C
- Analyse : $C_8H_6O_4$ P.M. = 166,132

DP 53	C	H
Calculé %	57,84	3,64
Trouvé %	57,58	3,66

- R.M.N.

Le solvant utilisé est le diméthylsulfoxyde deutérié.

CH=O δ = 10,46 ppm (1 proton) singulet.

Outre la fraction précipitant en cours de réaction , l'acide formyl-5 salicylique est obtenu par action de l'acide chlorhydrique sur la solution ammoniacale de formyl-5 salicylate de cuivre,obtenue au cours de la réaction décrite ci-dessus.

Caractéristiques.-

- Rendement : 38 %
- Point de fusion : 246°C
- Analyse : $C_8H_6O_4$ P.M. = 166,132

DP 55	C	H
Calculé %	57,24	3,64
Trouvé %	57,73	3,76

- R.M.N.

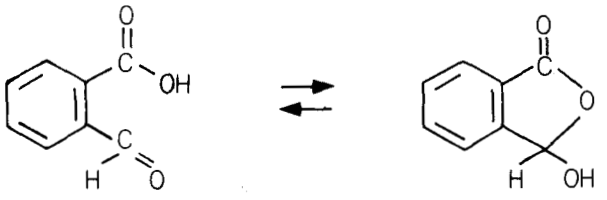
Le solvant utilisé est le diméthylsulfoxyde deutérié.

CH=O δ = 10,00 ppm (1 proton) singulet.

III - STRUCTURE DE L'ACIDE PHTALALDEHYDIQUE

(ACIDE FORMYL-2 BENZOÏQUE)

Comme l'acide opianique, c'est un acide-aldéhyde qui ne diffère de ce dernier que par l'absence de deux groupements méthoxylés en position 5 et 6 sur le noyau benzénique. Il est donc susceptible d'exister sous les deux formes tautomères acide-aldéhyde et hydroxy-lactone :



CARACTERISTIQUES SPECTRALES

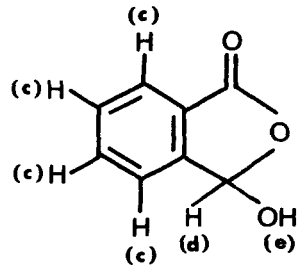
- *INFRA-ROUGE*

Nous constatons :

- un seul pic C=O à υ = 1730 cm^{-1} ;
- un pic OH à υ = 3350 cm^{-1}.

- *RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE*

Le spectre a été réalisé dans le diméthylsulfoxyde deutérié. Les résultats obtenus se trouvent dans le tableau XXIV.



PROTONS	δ (ppm)
(c)	7,69 *(m)*
(d)	6,80 (*)
(e)	3,45 (*)
(m) : multiplet - (*) pic évasé	

TABLEAU XXIV

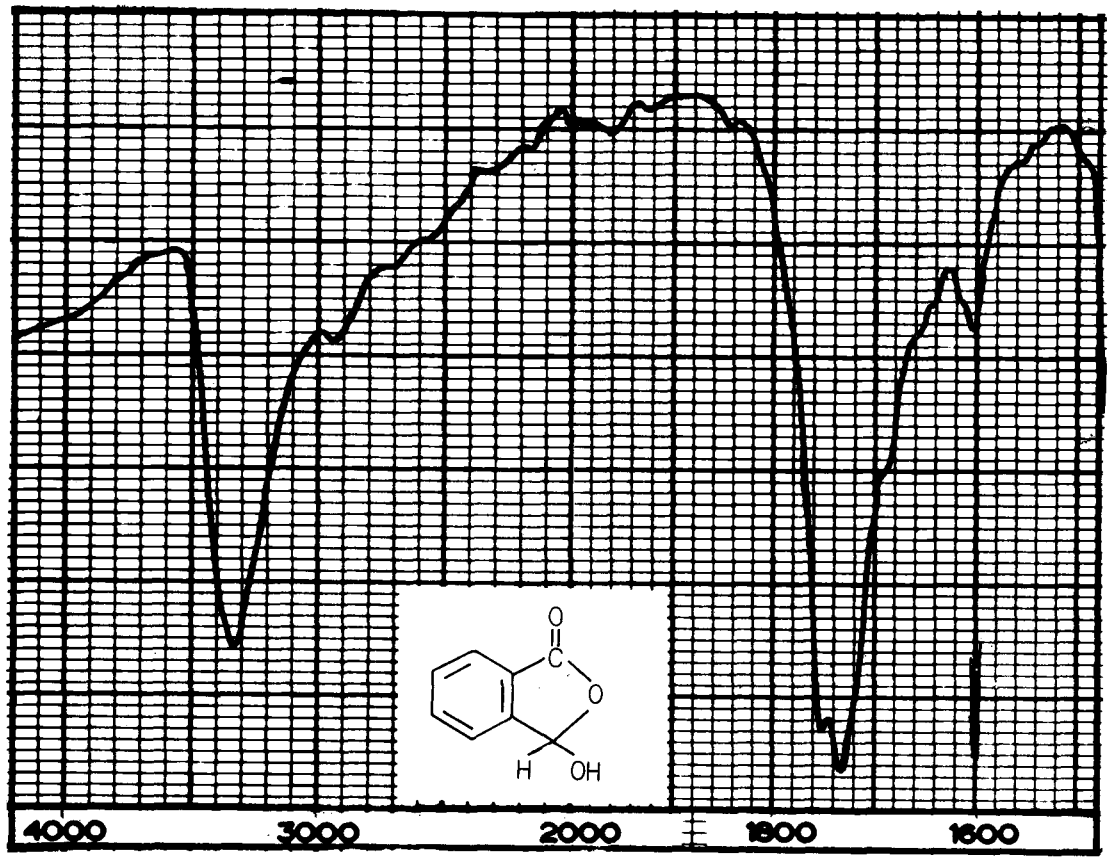
Remarque

Le déplacement chimique du proton H(d) se situe à 6,80 ppm.

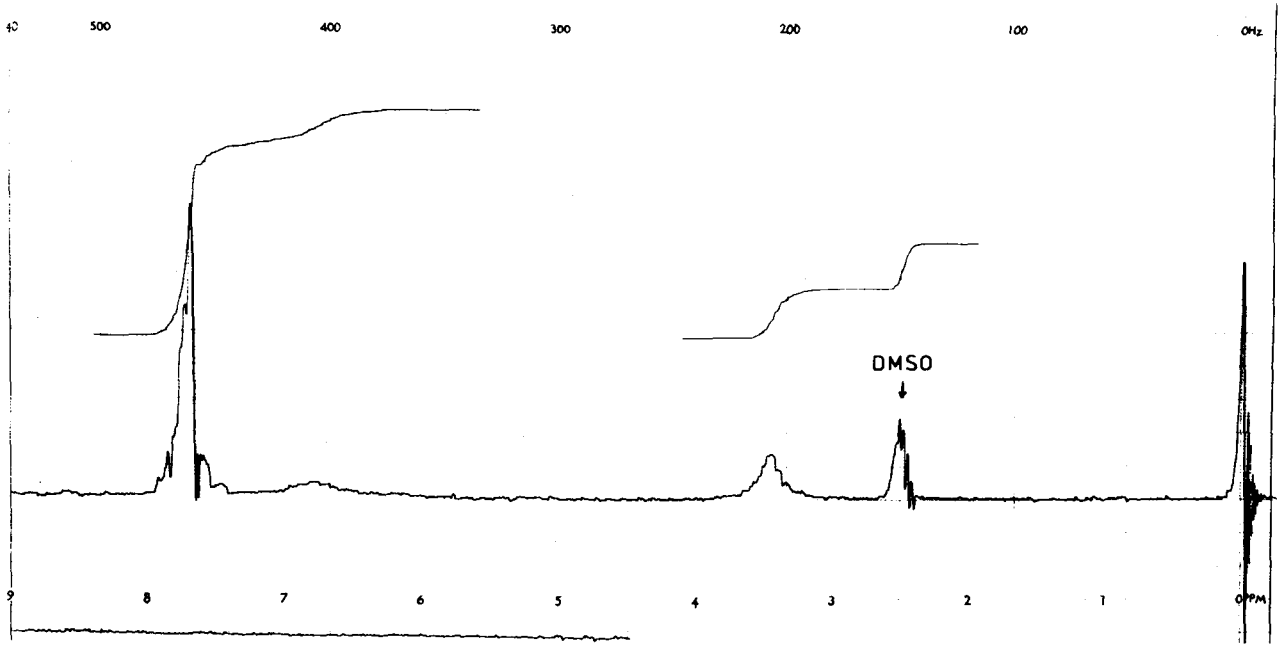
Conclusion

Les résultats , comparés à ceux de l'acide opianique , nous prouvent que ce composé se trouve sous la forme lactonique aussi bien à l'état solide que dans le diméthylsulfoxyde.

BUS LILLE



Spectre I.R. de l'acide phtalaldéhydique

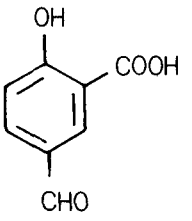


Spectre de R.M.N. de l'acide phtalaldéhydique

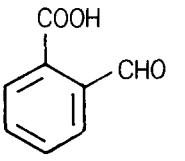
BUS LILLE

IV- REACTION DE L'AMINO-4 ANTIPYRINE AVEC DIVERS ACIDES ALDEHYDIQUES

Nous avons condensé l'amino-4 antipyrine avec l'acide formyl-5 salicylique d'une part, avec l'acide phtalaldéhydique d'autre part.



Acide formyl-5 salicylique



Acide phtalaldéhydique
ou
Acide formyl-2 benzoique

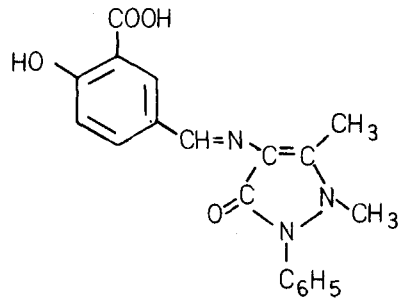
Nous avons utilisé l'acide formyl-5 salicylique plutôt que l'acide formyl-3 salicylique car c'est le produit principal de la réaction de REIMER et TIEMANN.Quant à l'acide phtalaldéhydique,c'est un produit commercial.

A. Reaction de condensation

Le mode opératoire utilisé est identique à celui que nous avons décrit au Chapitre III lors de la réaction de l'acide opianique ou de ses dérivés avec l'amino-4 antipyrine.

Nous avons obtenu deux composés : DP 35 et DP 56.

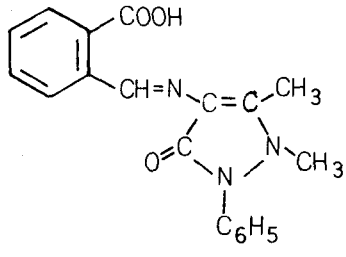
DP 56



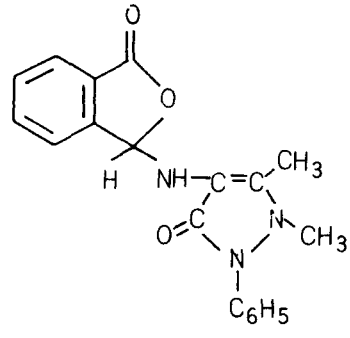
Il n'existe aucune ambiguité de structure pour ce composé puisque les fonctions acide et aldéhyde de l'acide formyl-5 salicylique de départ sont en position méta l'une par rapport à l'autre et ne peuvent, de ce fait, fournir de composé cyclique.

DP 35

En ce qui concerne ce composé , deux structures étaient possibles (A et B) :



A



B

Les résultats des spectres réalisés en infra-rouge et en résonance magnétique nucléaire montreront que nous sommes en présence de la forme ouverte A *(voir p. 120)*.

Les caractéristiques de ces produits figurent dans le tableau XXV.

Dénomination	Point de fusion °C	Rendement %	Solvant de recristallisation	Analyse	C	H	N
DP 35	180	80	EtOH	Calc. % Tr. %	68,05 67,97	5,11 5,19	12,53 12,44
DP 56	270	85	EtOh	Calc. % Tr. %	64,95 64,66	4,88 4,96	11,96 11,74

TABLEAU XXV

ETUDE SPECTROGRAPHIQUE

DP 56

- *Infra-rouge*

$\upsilon_{C=O(acide)}$ = 1670 cm^{-1} ;

$\upsilon_{OH\ (acide)}$ entre 2500 cm^{-} et 3300 cm^{-1}.

- *Résonance Magnétique Nucléaire*

Le spectre, réalisé dans le diméthylsulfoxyde deutérié, montre, entre autre , un singulet à δ = 9,54 ppm que l'on peut attribuer au proton -CH=N-

DP 35

- *Infra-rouge*

$\upsilon_{C=O\ (acide)}$ = 1700 cm^{-1} ;

$\upsilon_{OH\ (acide)}$ entre 2400 cm^{-} et 3200 cm^{-1} ;

pas de pic NH vers 3300 cm^{-1}.

- *Résonance Magnétique Nucléaire*

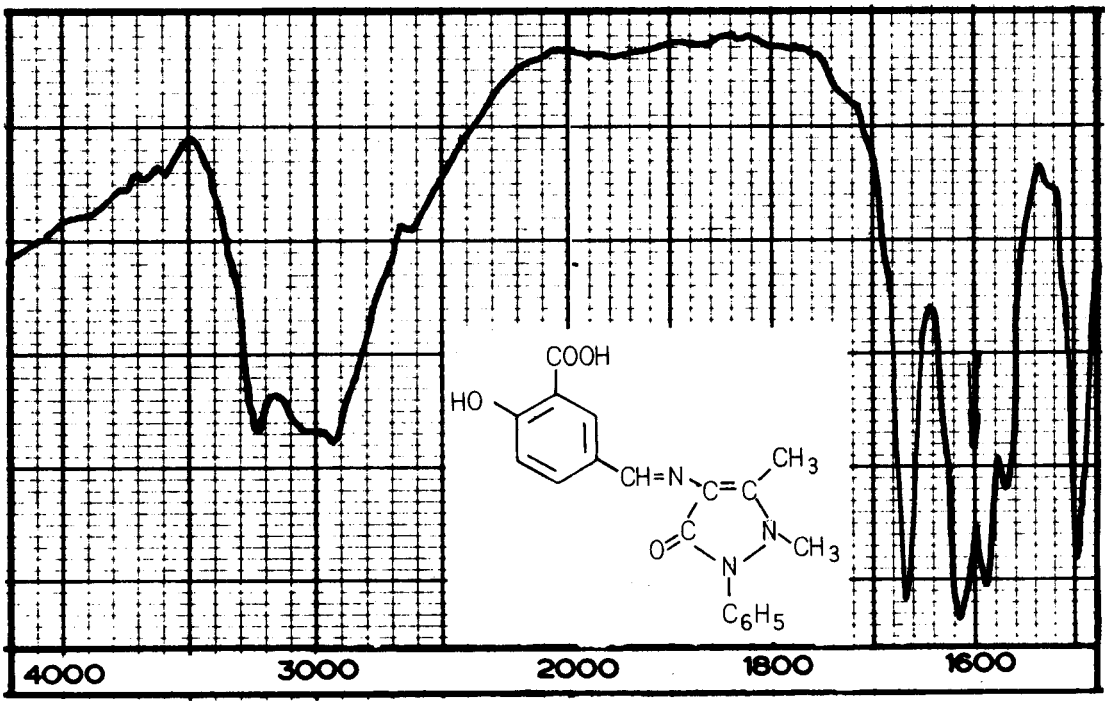
Le spectre a été réalisé dans la pyridine deutériée. On peut y remarquer :

-CH=N- δ = 11,28 ppm (1 proton) pic évasé ;

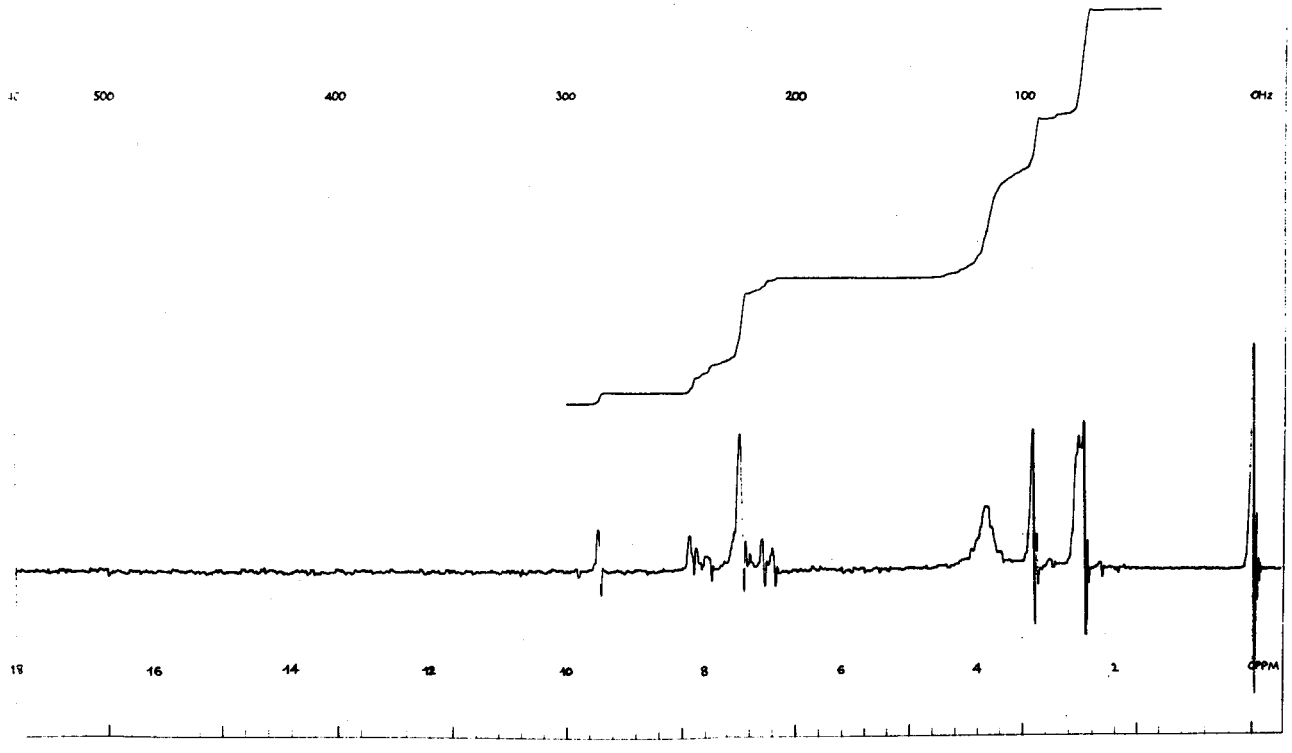
-OH δ = 11,68 ppm (1 proton) pic évasé.

Ce pic disparaît par addition d'eau lourde.

Les résultats spectraux de ce composé , comparés à ceux obtenus avec DP 13 *(Cf Chapitre III, p. 85 et 86)* permettent de conclure à une forme iminée.

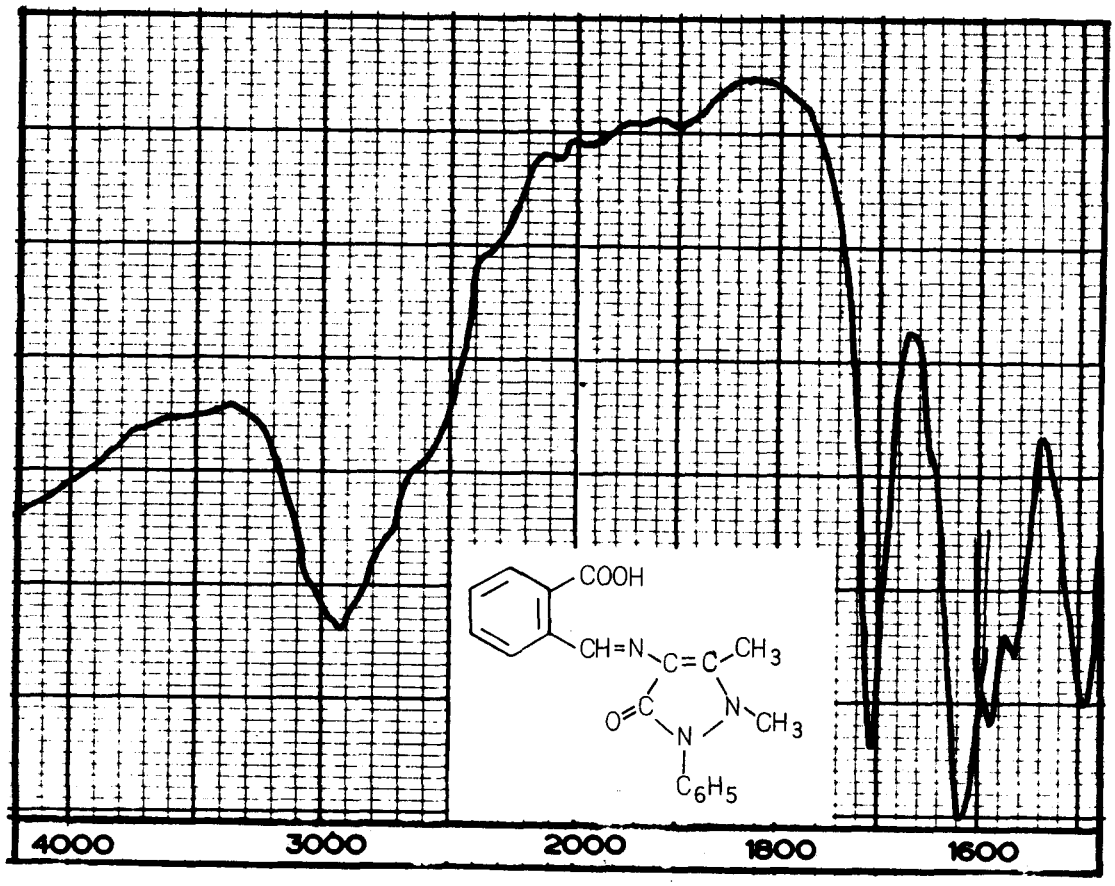


Spectre I.R. de DP 56

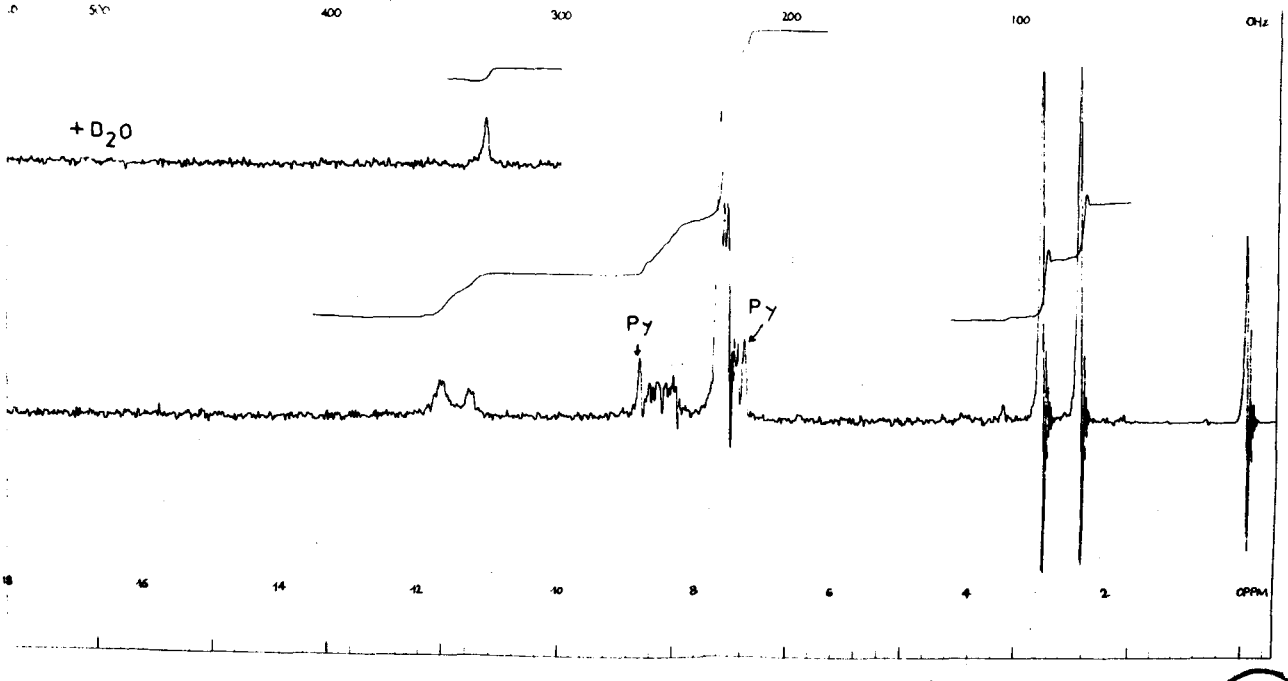


Spectre de R.M.N. de DP 56

BUS LILLE



Spectre I.R. de DP 35

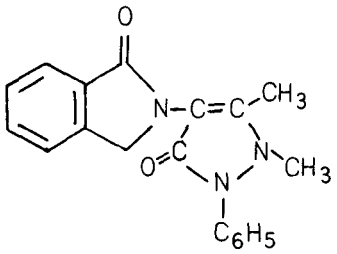


Spectre de R.M.N. de DP 35

BUS LILLE

B. Réduction de l'imine de l'acide phtalaldéhydique et de l'amino-4 antipyrine (DP35)

Nous avons réalisé cette réduction en milieu acide (zinc et acide acétique) dans les mêmes conditions opératoires que nous avions utilisées pour le composé DP 13 . Nous avons également obtenu une lactame dont les caractéristiques sont les suivantes :



DP 36

Solvant de recristallisation : xylène.

Point de fusion : 160°C.

Analyse : $C_{19}H_{17}N_3O_2$ P.M. = 319,364

DP 36	C	H	N
Calculé %	71,46	5,36	13,16
Trouvé %	71,10	5,48	12,99

A nouveau, la réduction effectuée en milieu neutre ou basique par le nickel de Raney ne nous a pas donné de résultat positif puisque nous avons retrouvé l'imine de départ.

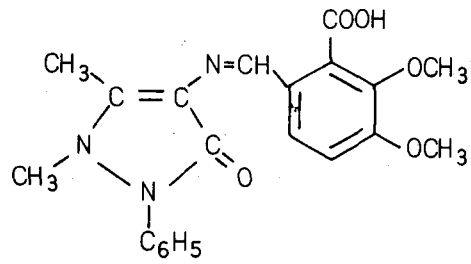
CHAPITRE CINQUIEME

Résultats pharmacodynamiques

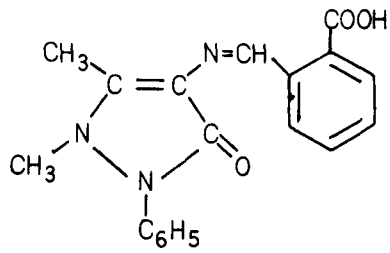
(Etude sommaire)

La détermination de l'activité pharmacodynamique de certains de nos composés a été entreprise dans le Service de Monsieur le Professeur J.C. CAZIN.

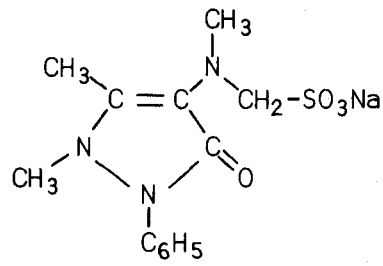
A ce jour, l'étude de deux composés (DP 13 et DP 35) est connue. Elle consiste en une évaluation de leur toxicité et de leur pouvoir analgésique par rapport à la Noramidopyrine (N.A.P.)



DP 13



DP 35



N.A.P

Nous ne relaterons ci-après que les résultats obtenus sans détailler les protocoles expérimentaux utilisés.

I - Détermination de la toxicité

Nous ne ferons que mentionner dans le tableau ci-dessous les résultats obtenus pour ces composés.

PRODUITS	DL 50 en mg/kg	
	voie I. P.	voie p. o.
N.A.P.	supérieure à 500	voisine de 7000
DP 13	supérieure à 500	supérieure à 7 500
DP 35	supérieure à 500	voisine de 2 500

Ce tableau appelle une remarque :

L'absence de groupements méthoxylés semble entrainer une augmentation importante de la toxicité.

II - Activité analgésique

L'activité analgésique a été mise en évidence par le test classique à l'acide acétique.

Nous ne ferons que résumer dans le tableau ci-après les résultats trouvés.

PRODUITS	ANALGESIE (en % par rapport acide acétique)	
	Dose : 200 mg.kg/po	Dose : 500 mg/kg/po
N.A.P.	56 %	90 %
DP 13	50 %	81 %
DP 35	45 %	95 %

Conclusion

Les trois produits étudiés présentent une activité analgésique sensiblement identique ; cependant DP 13 semble le plus intéressant du fait de sa toxicité moindre due vraisemblablement à la présence des groupements $-OCH_3-$.

CHAPITRE SIXIEME

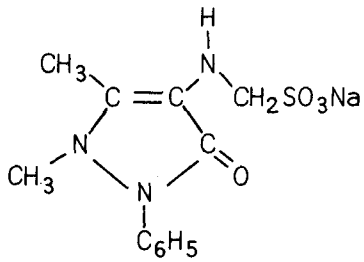
Etude de la stabilité de la noramidopyrine

Le présent chapitre , qui rassemble des déterminations que nous avons faites sur la stabilité d'un dérivé de l'amino-4 antipyrine , paraît être tout à fait en marge du thème principal de nos recherches.

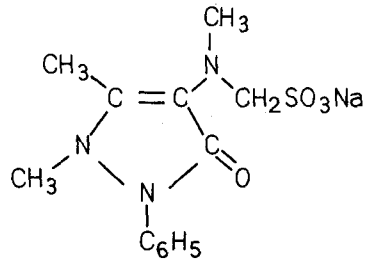
C'est cependant à propos de cette étude et de la préparation d'autres dérivés de l'amino-4 antipyrine que nous avons été conduit à nous préoccuper de l'acide opianique, qui s'est imposé ensuite au premier rang.

Les renseignements que nous avions auparavant rassemblé sur la stabilité de la noramidopyrine auraient peut-être pu être délaissés.Notre Directeur de Thèse nous a au contraire conseillé de les présenter,tant par ce qu'ils furent à l'origine du sujet que pour leur utilité potentielle.

Nous nous étions particulièrement intéressé au Chapitre III à l'amino-4 antipyrine -en raison de la renommée thérapeutique de composés de ce type tels la "Mélubrine"- dans lequel le groupement fonctionnel aminé est combiné au formol bisulfite de sodium,ou son dérivé méthylé qui est la "Noramidopyrine" ou "Novalgine".



Mélubrine

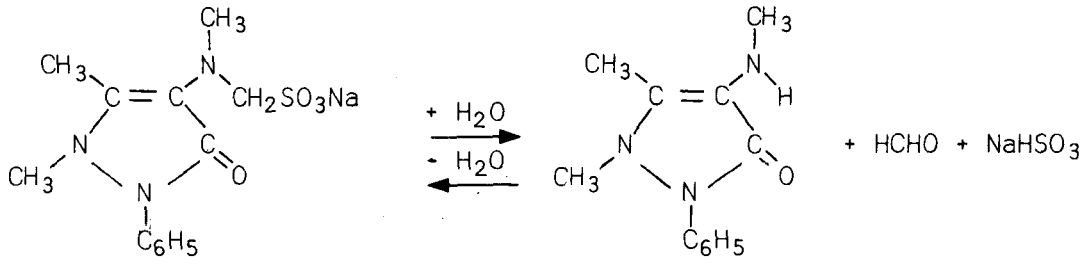


Noramidopyrine
ou
Novalgine

Cependant , au vu de la structure de ces composés, nous pouvions nous interroger sur leur stabilité en solution, leur décomposition pouvant se traduire par une libération de formol.C'est la raison pour laquelle nous avons étudié la stabilité de la noramidopyrine et mis au point une cinétique de sa décomposition en présence d'un accepteur de formol.

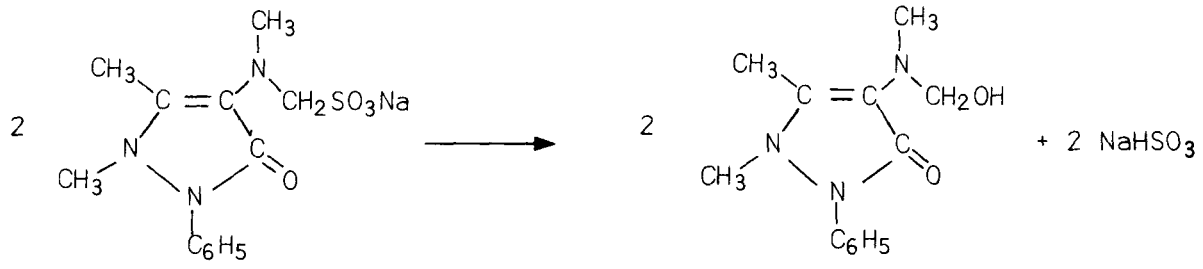
Ce problème avait déjà été étudié par différents auteurs en utilisant des méthodes chromatographiques sur couches minces *(35)* , sur papier*(36, 37)* ou en phase gazeuse *(38)*.

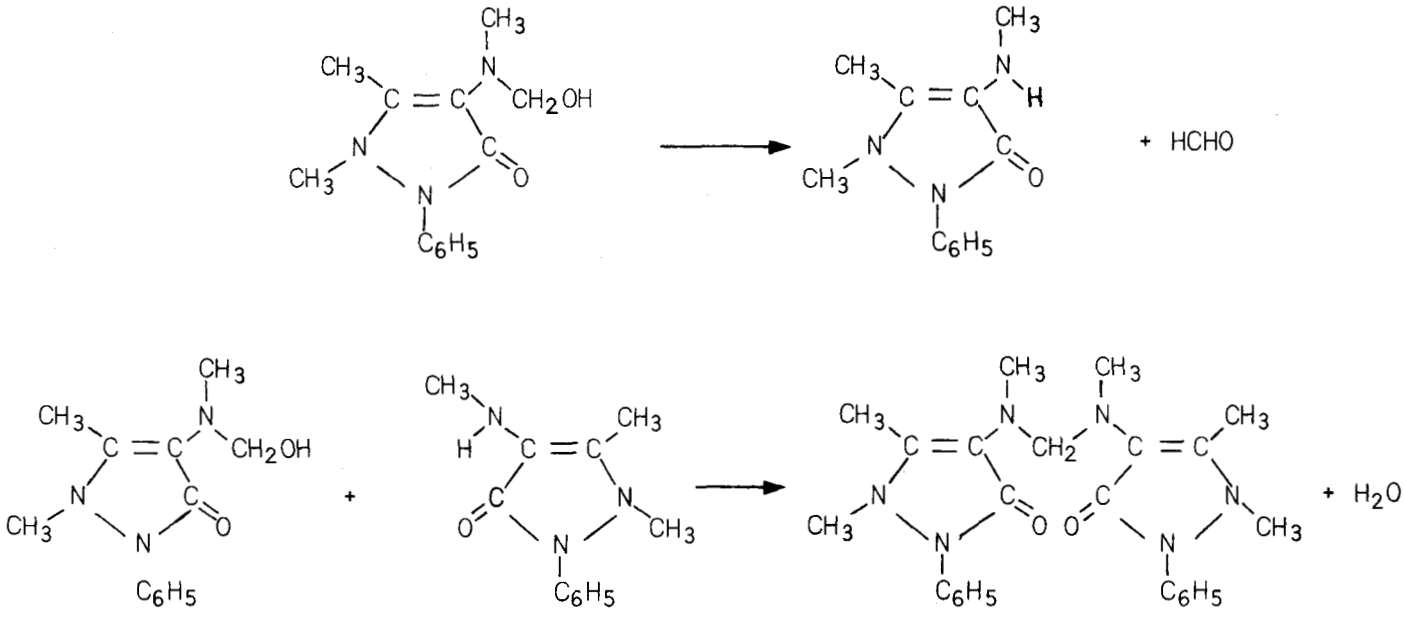
ONO, ONISHI et KAWAMURA *(35)* ont décrit l'équilibre qui s'établit en solution aqueuse entre la noramidopyrine d'une part et la méthylamino-4 antipyrine, le formol et le bisulfite de sodium d'autre part.



Noramidopyrine — Méthylamino-4 antipyrine

WAGNER *(36)* et PECHTOLD *(37)* ont montré que l'hydrolyse en milieu acide de la noramidopyrine conduit au bis(méthylamino-4 antipyryl) méthane, selon le schéma réactionnel suivant :





Bis (méthylamino-4 antipyryl) méthane

Pour notre part, nous avons essayé d'établir une étude de la vitesse de décomposition de la noramidopyrine en solution en dosant le formol libéré . Pour cela, nous avons mis au point une méthode pondérale en utilisant la propriété qu'a le formol de se combiner à la dimédone (diméthyl-5,5' cyclohexane dione-1,3) pour fournir un composé stable et bien défini. Cette étude revient en fait à établir une cinétique de l'échange du formol entre la noramidopyrine et la dimédone.

Il n'est évidemment pas question de mettre en défaut les qualités thérapeutiques de la noramidopyrine , qui sont établies par une utilisation de plusieurs dizaines d'années . Les déterminations que nous avons faites ne contredisent pas les précédents travaux qui concluaient à une altération relativement faible de la noramidopyrine en raison de l'existence d'un équilibre qui se produit rapidement avec les dérivés du formol qui résulteraient de sa dégradation . Et c'est vraisemblablement cet équilibre qui limite rapidement cette dégradation.Il en va sans doute différemment quand le formol est fixé au fur et à mesure de sa formation.En effet,si par l'expérimentation que nous avons menée en utilisant

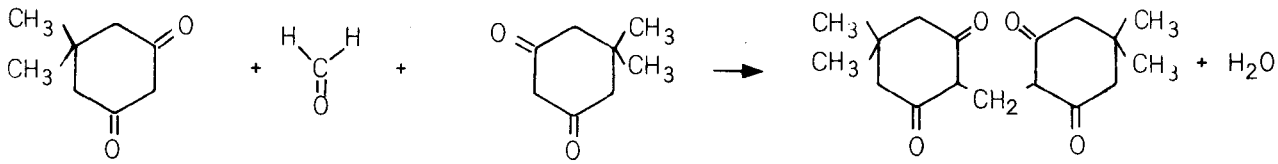
la dimédone comme réactif révélateur, on dénote un pourcentage de décomposition arrivant assez rapidement à des taux élevés , c'est vraisemblablement que l'équilibre est à chaque instant rompu par la condensation du formol avec la dimédone . Mais cette rupture d'équilibre est précisément celle qui peut se produire dans l'organisme par fixation du formol sur les tissus par exemple ou sur des médicaments ingérés simultanément (tels que les sulfamides).

DECOMPOSITION DE LA NORAMIDOPYRINE

Nous avons mis en évidence la libération de formol à partir de la noramidopyrine en la mettant en contact en solution hydroalcoolique avec un léger excès de dimédone.

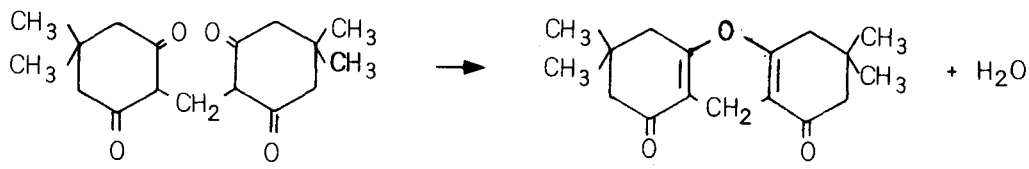
Le produit de condensation obtenu est différent selon que l'on opère à froid ou à chaud.

- à froid,la réaction entre deux molécules de dimédone et une de formol conduit à la formation de méthylène-2 bis(diméthyl-5,5' cyclohexane dione-1,3).



DP 40

- à chaud,en milieu acide, la condensation est suivie d'une déshydratation fournissant un dérivé du xanthane :



Pour notre part nous avons opéré à froid et avons vérifé que le composé obtenu correspondait bien à celui qui était décrit dans la littérature.

Le poids de produit de condensation recueilli nous donne une mesure de l'altération de la noramidopyrine.Pour calculer le pourcentage de décomposition, nous sommes parti du principe qu'une molécule de Noramidopyrine libérait une molécule de formol.Le tableau XXVI, ainsi que la description de l'expérience permettent d'apprécier cette décomposition.

Mode opératoire.-

On prépare d'une part une solution de 2,5 g ($17,8.10^{-3}$ mole) de dimédone dans 50 cm^3 d'éthanol dilué au demi , d'autre part une solution de 2,5 g ($7,5.10^{-3}$ mole) de Noramidopyrine dans 50 cm^3 d'éthanol dilué au demi.La solution de Noramidopyrine est additionnée de la solution de dimédone. Un précipité commence à apparaître au bout de 15 minutes et devient de plus en plus abondant au fil des heures. On laisse la cristallisation se poursuivre pendant plusieurs jours. Après essorage et séchage au bout de 55 h,on obtient 1,44 g de cristaux soit 66 % de décomposition.

Caractéristiques.-

Point de fusion : 190°C

Analyse : $C_{17}H_{24}O_4$ M = 292,375

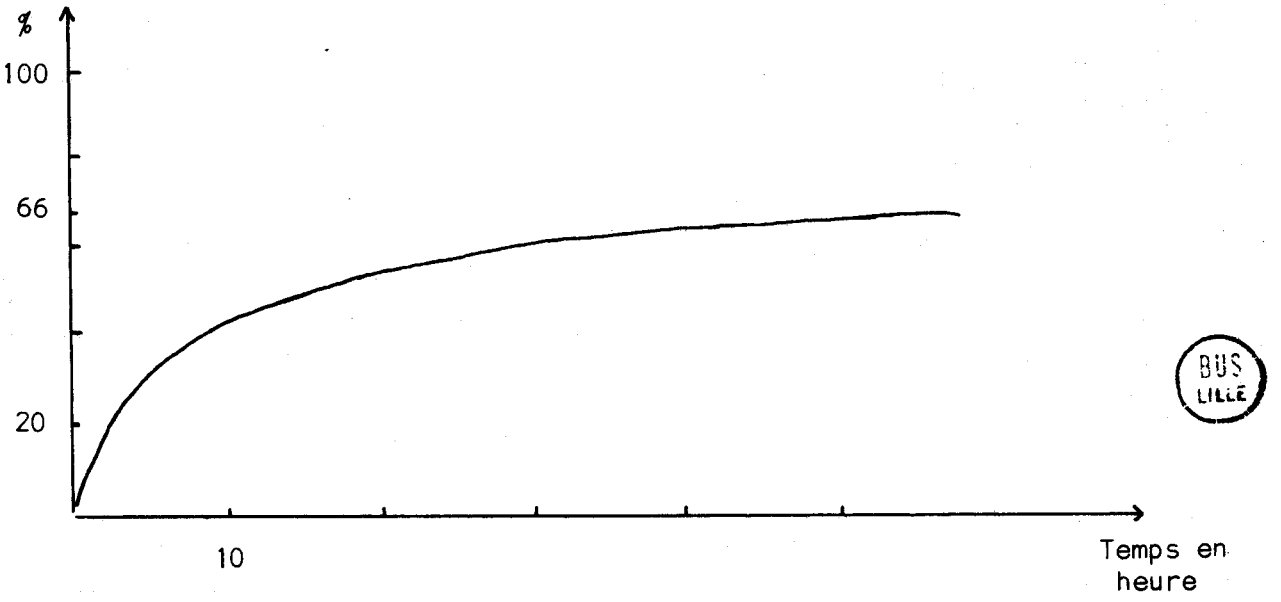
DP 40	C	H
Calculé %	69,84	8,27
Trouvé %	69,93	8,24

Le tableau XXVI rend compte du pourcentage de décomposition en fonction du temps.

TEMPS en heure	POIDS OBTENU en g	POURCENTAGE DE DECOMPOSITION
1/2	0,181	8,3
3/4	0,214	9,8
1 h 30	0,271	12,4
2	0,332	15,2
3	0,487	22,1
10	0,843	38,5
19	1,087	49,6
27	1,205	55
43	1,353	61
55	1,445	66

TABLEAU XXVI

La courbe du pourcentage de décomposition en fonction du temps a été établie. Elle est la suivante :



BUS LILLE

CONCLUSION

On se rend compte de l'intérêt que peut présenter une telle étude. En effet, la littérature signale les inconvénients qui peuvent résulter de l'administration d'un produit tel que l'urotropine (hexaméthylène tétramine) facilement décomposable avec libération de formol. En effet, il n'est pas sans danger d'administrer de tels médicaments générateurs de formol avec des amines primaires aromatiques et particulièrement les sulfamides. Les imines que donnent certains de ces dérivés avec le formol sont en effet très peu solubles et peuvent "ensabler" le rein et provoquer de très graves désordres.

On peut donc, semble-t-il, considérer avec vraisemblance que dans le cas de médications associées, la Noramidopyrine aurait les mêmes incompatibilités que l'hexaméthylène tétramine.

Conclusion

Les travaux réalisés sur l'acide opianique nous ont permis d'obtenir diverses sortes de produits :

- d'une part des dérivés du groupement acide ;
- d'autre part des dérivés du groupement aldéhydique ;
- enfin, des composés correspondant à des structures cycliques.

C'est pourquoi la détermination de la structure des différents composés préparés a nécessité une étude spectrographique aussi bien dans l'infra-rouge que de résonance magnétique nucléaire.

L'extension de nos travaux à d'autres acides aldéhydes a été faite dans un but pharmacodynamique.

L'étude pharmacologique est encore limitée mais prometteuse puisque l'un de nos composés semble posséder des propriétés analgésiques intéressantes.

Ces perspectives peuvent donner à l'acide opianique un regain d'intérêt en chimie pharmaceutique.

-=-=-=-=-=-=-

Bibliographie

(1) J. LIEBIG et F. WOHLER
Ann., 1842, 44, 126

(2) F. WOHLER
Ann., 1844, 50, 1

(3) J. BLYTH
Ann., 1844, 50, 36

(4) T. ANDERSON
Ann., 1853, 86, 188

(5) S.M. JORGENSEN
J. Prakt. Chem.,(2), 1870, 2, 444

(6) W. ROSER
Ann., 1888, 249, 167 ; 1889, 254, 334 ; 1893, 272, 221

(7) M. FREUND
Ann., 1893, 277, 20
Ber., 1903, 36, 1521

(8) M. FREUND et W. WILL
Ber. 1886, 19, 2799
Ber. 1887, 20, 88

(9) J.P. COUERBE
Ann., 1832, 2, 272
Ann., 1833, 5, 180

(10) M. FREUND
Ber. 1889, 22, 459

(11) G.A. EDWARDS, W.H. PERKIN et F.W. STOYLE
J. Chem. Soc., 1925, 127, 195

(12) J. WILSON, C. ZIRKLE, E. ANDERSON, J. STEYLE et G. ULLYOT
J. Org. Chem., 1951, 16, 792

(13) J. BLAIR, J.J. BROWN et G.T. NEWBOLD
J. Chem. Soc. 1955, 708

(14) P. FRITSCH
Ann., 1897, 296, 344

(15) A. MATHIESSEN et G.C. FOSTER
Fahresb., 1863, 446

(16) P. FRITSCH
Ann., 1898, 301, 352

(17) W.M. RODIONOW et A.M. FEDOROWA
Ber., 1926, 59, 2949

(18) R. WEGSCHEIDER
Monatsh., 1892, 13, 703

(19) A. KIRPAL
Ber., 1927, 60, 382

(20) C. LIEBERMANN et S. KLEEMANN
Ber., 1887, 20, 881

(21) A. BISTRYCKI et M.F. ELLMANN
Ber., 1910, 50, 1023

(22) V. GRIGNARD
Traité de Chimie Organique, 11, 1214

(23) S. VEIBEL
Identification des substances organiques, I, 87

(24) H. MARTIN et A. MARGOT
Geigy VS 2, 460, 182, Jan. 25 (1949)

(25) A. LESPAGNOL et J. BERTRAND
Bull. Soc. Pharm., Lille, 1947, 2, 16

(26) C. LIEBERMANN
Ber. 1886, 19, 2274

(27) A. BISTRZYCKI et C. HERBST
Ber., 1901, 34, 1010

(28) H. FRANZEN
J. Prakt. Chem.,(2), 1905, 72, 218

(29) A. VILSMEIER et A. HAACK
Ber., 1927, 60, 119

(30) E. CAMPAIGNE et W.L. ARCHER
Org. Synth., 1953, 33, 27

(31) THE MERCK INDEX
8ème édition - Duff reaction, 1160

(32) D.A. DENTON et H. SUSCHITZKY
J. Chem. Soc., 1963, 47, 41

(33) K. REIMER et F. TIEMANN
Ber., 1876, 9, 1268

(34) F. TIEMANN et K. REIMER
Ber., 1877, 10, 1562

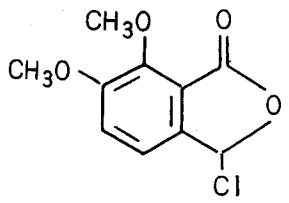
(35) S. ONO, R. ONISHI et K. KAWAMURA
J. Pharm. Soc., Japan, 1966, 86, 11

(36) G. WAGNER
Archiv. Pharm., 1956, 289, 121

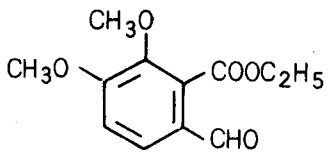
(37) F. PECHTOLD
Arzneim. Forsch., 1964, 14, 1056

(38) F. PELLERIN et J.F. LETAVERNIER
Ann. Pharm. Fses., 1973, 31, 161

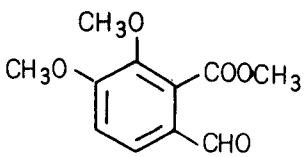
Récapitulation des composés préparés



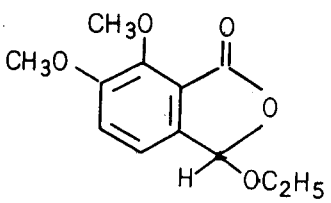
DP 4



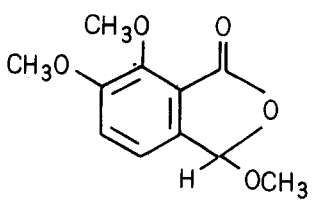
DP 5



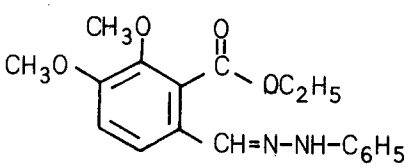
DP 6



DP 7

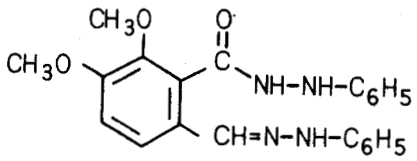


DP 8

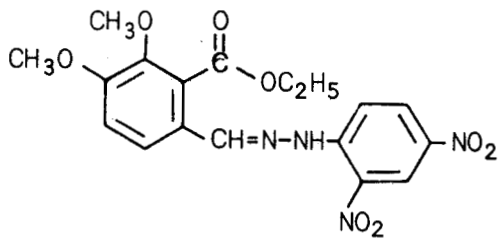


DP 9

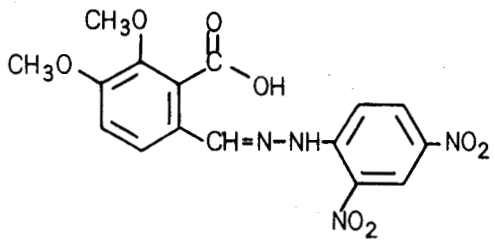
BUS LILLE



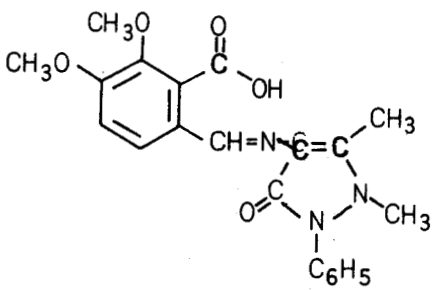
DP 10



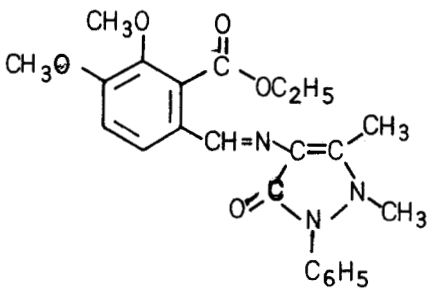
DP 11



DP 12

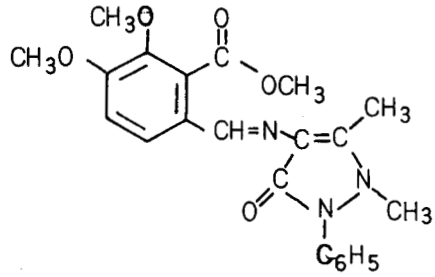


DP 13

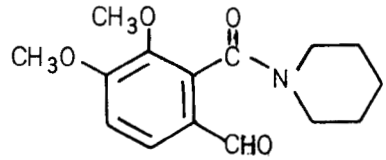


DP 17

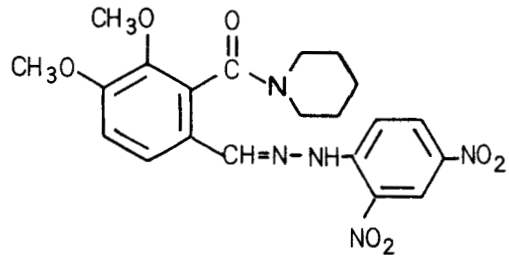
BUS LILLE



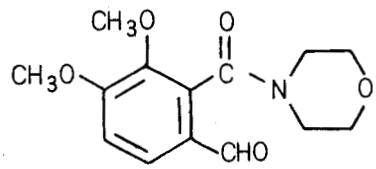
DP 18



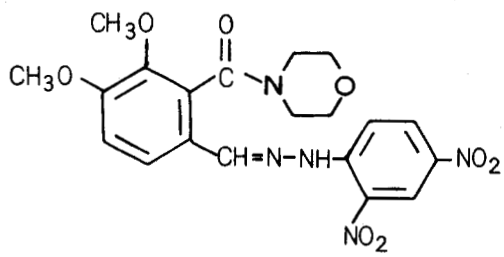
DP 20



DP 20'

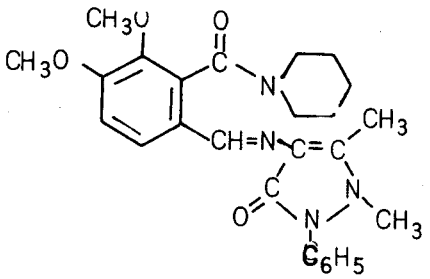


DP 21

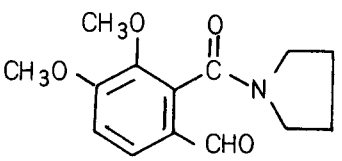


DP 21'

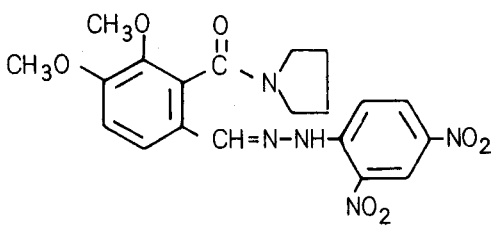
BUS LILLE



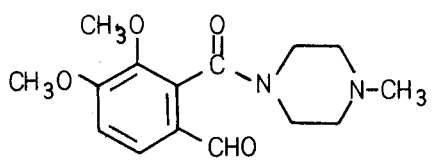
DP 22



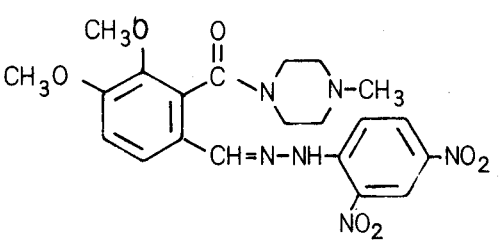
DP 23



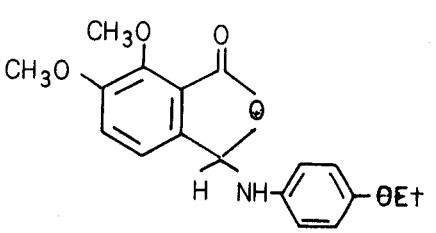
DP 23'



DP 24

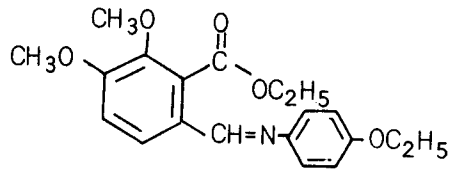


DP 24'

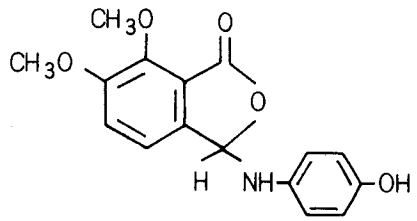


DP 25

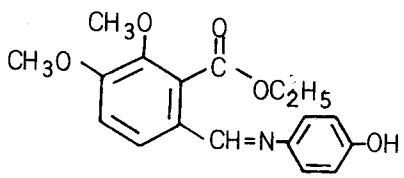
BUS LILLE



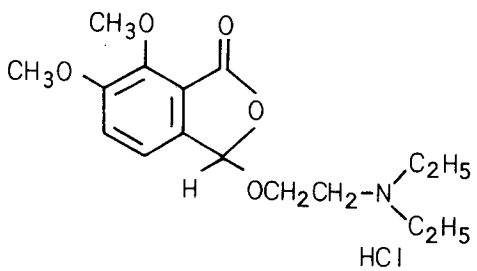
DP 25'



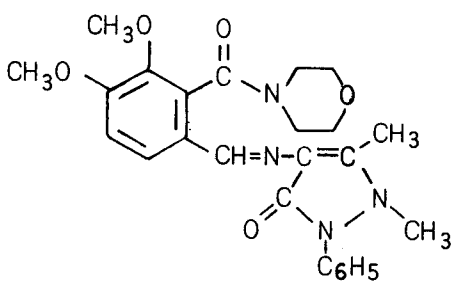
DP 26



DP 26'

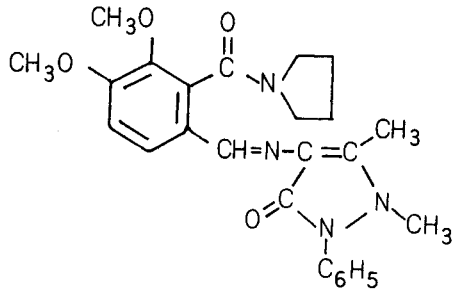


DP 28

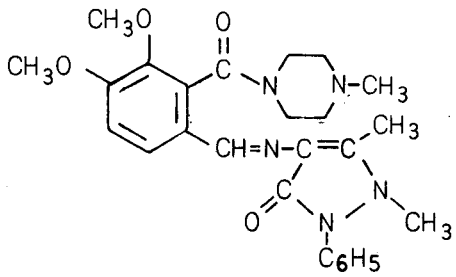


DP 31

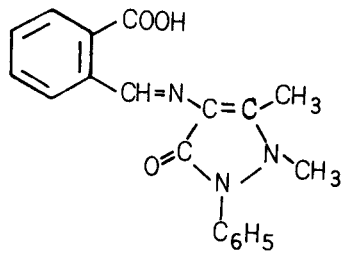
BUS LILLE



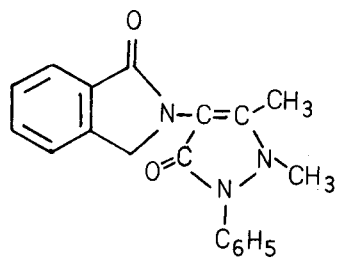
DP 33



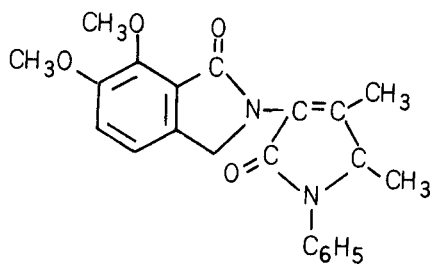
DP 34



DP 35

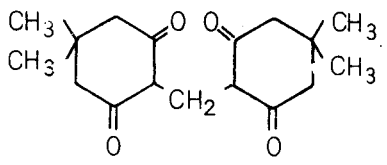


DP 36

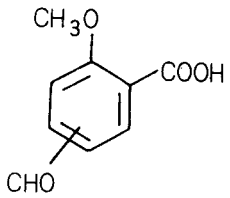


DP 37

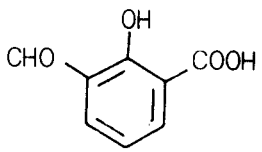
BUS LILLE



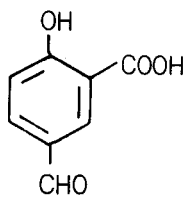
DP 40



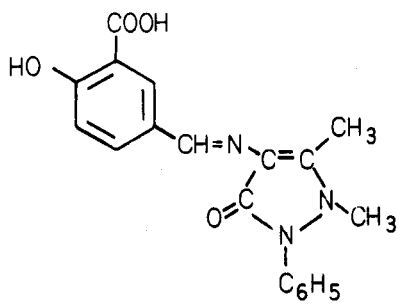
DP 41



DP 53



DP 55



DP 56

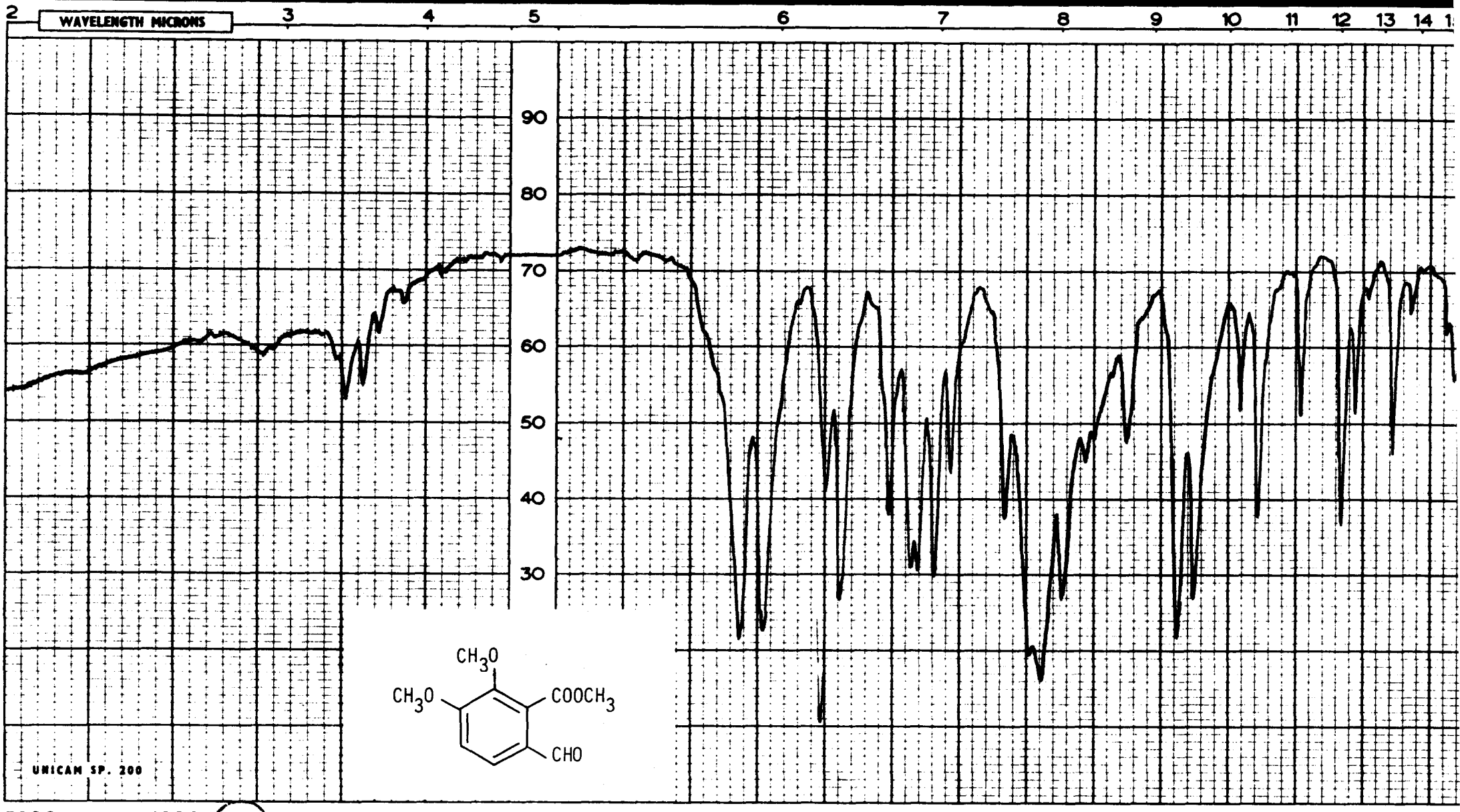
BUS LILLE

Catalogue des spectres infra-rouge

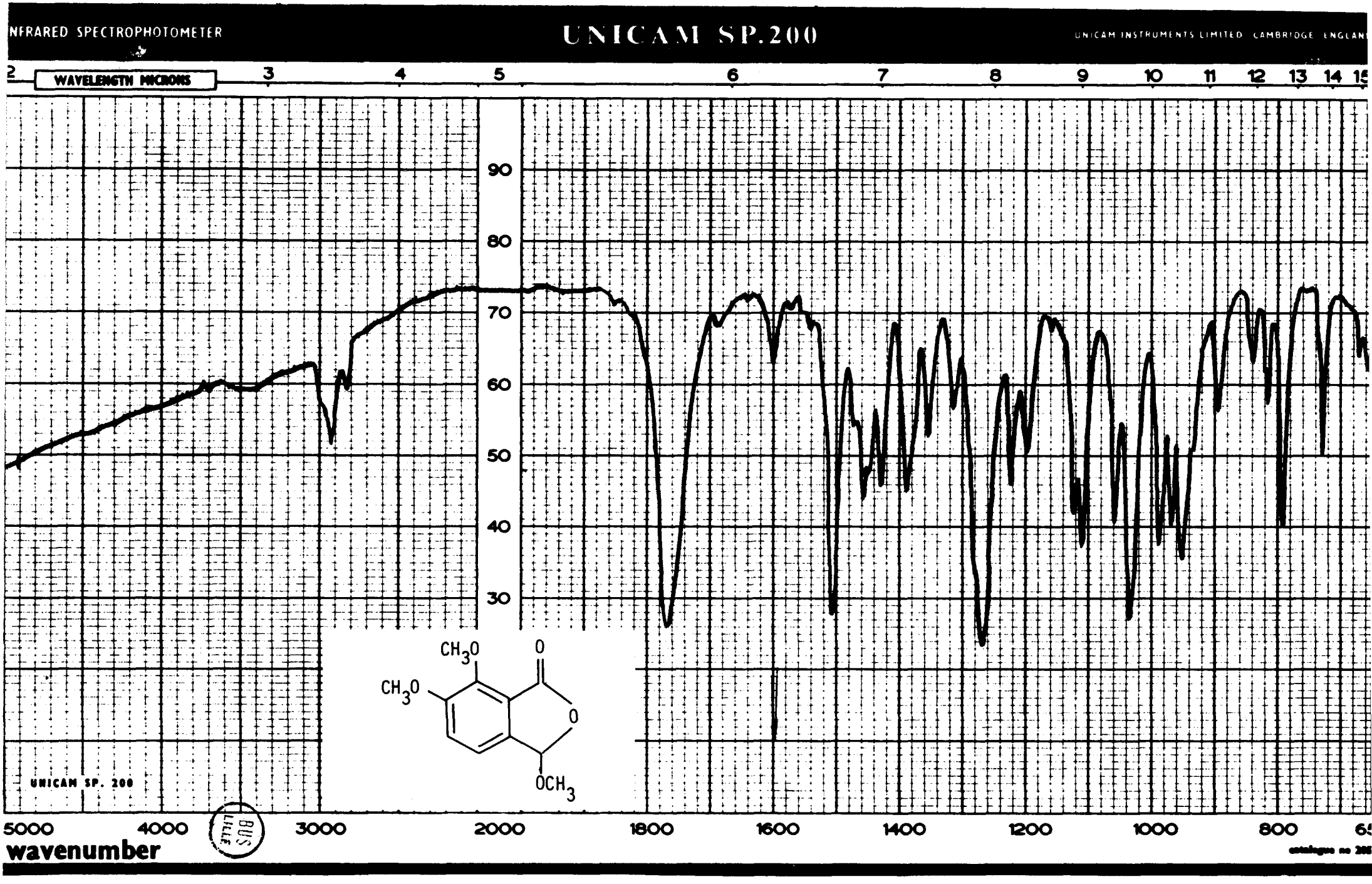
INFRARED SPECTROPHOTOMETER

UNICAM SP.200

UNICAM INSTRUMENTS LIMITED, CAMBRIDGE, ENGLAN



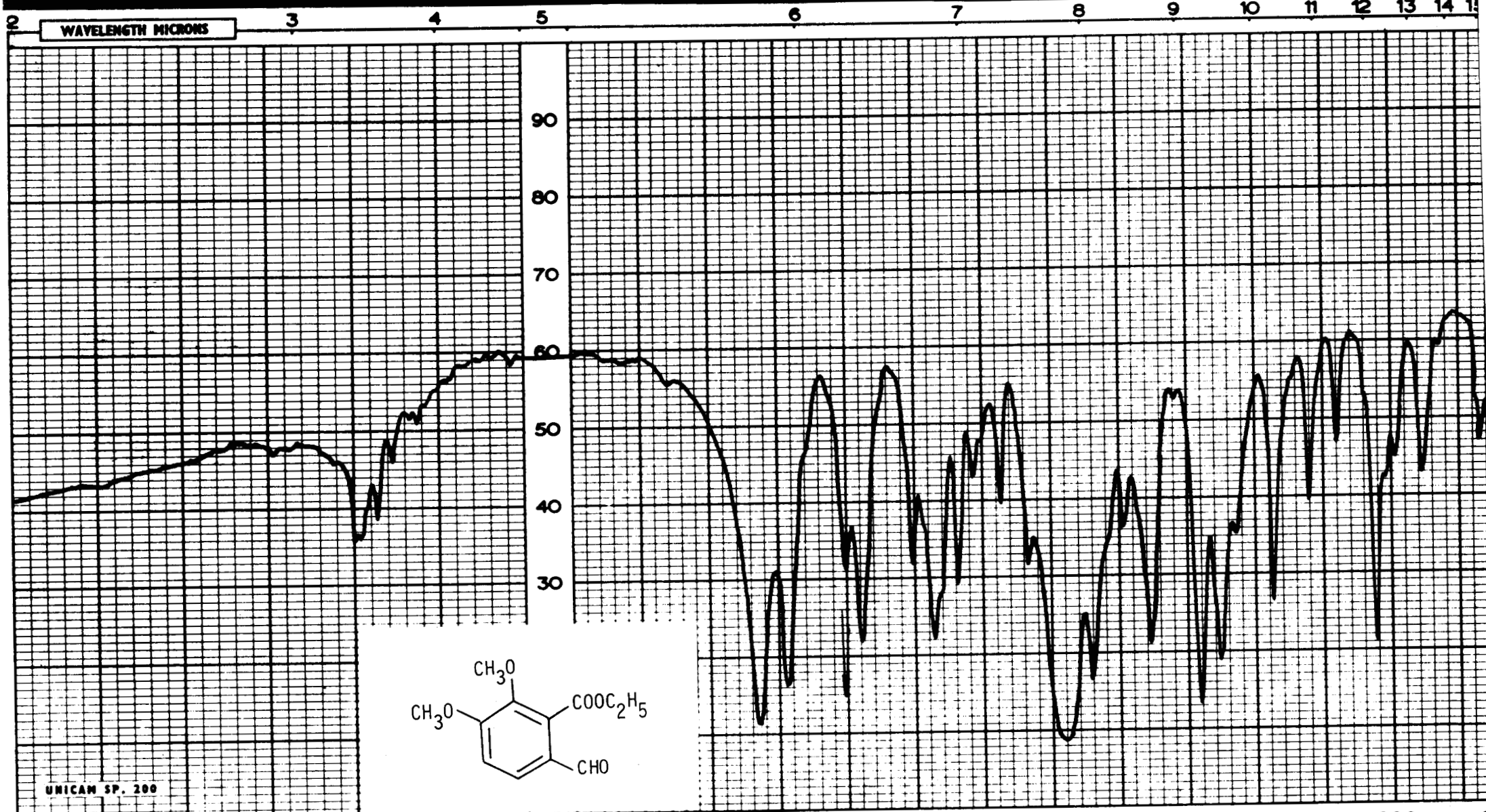
BUS LILLE


NFRARED SPECTROPHOTOMETER
UNICAM SP.200
UNICAM INSTRUMENTS LIMITED CAMBRIDGE ENGLAN
WAVELENGTH MICRONS
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
90
80
70
60
50
40
30
CH_3O
CH_3O
O
O
OCH_3
UNICAM SP. 200
BUS LILLE
5000
4000
3000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
wavenumber

INFRARED SPECTROPHOTOMETER

UNICAM SP.200

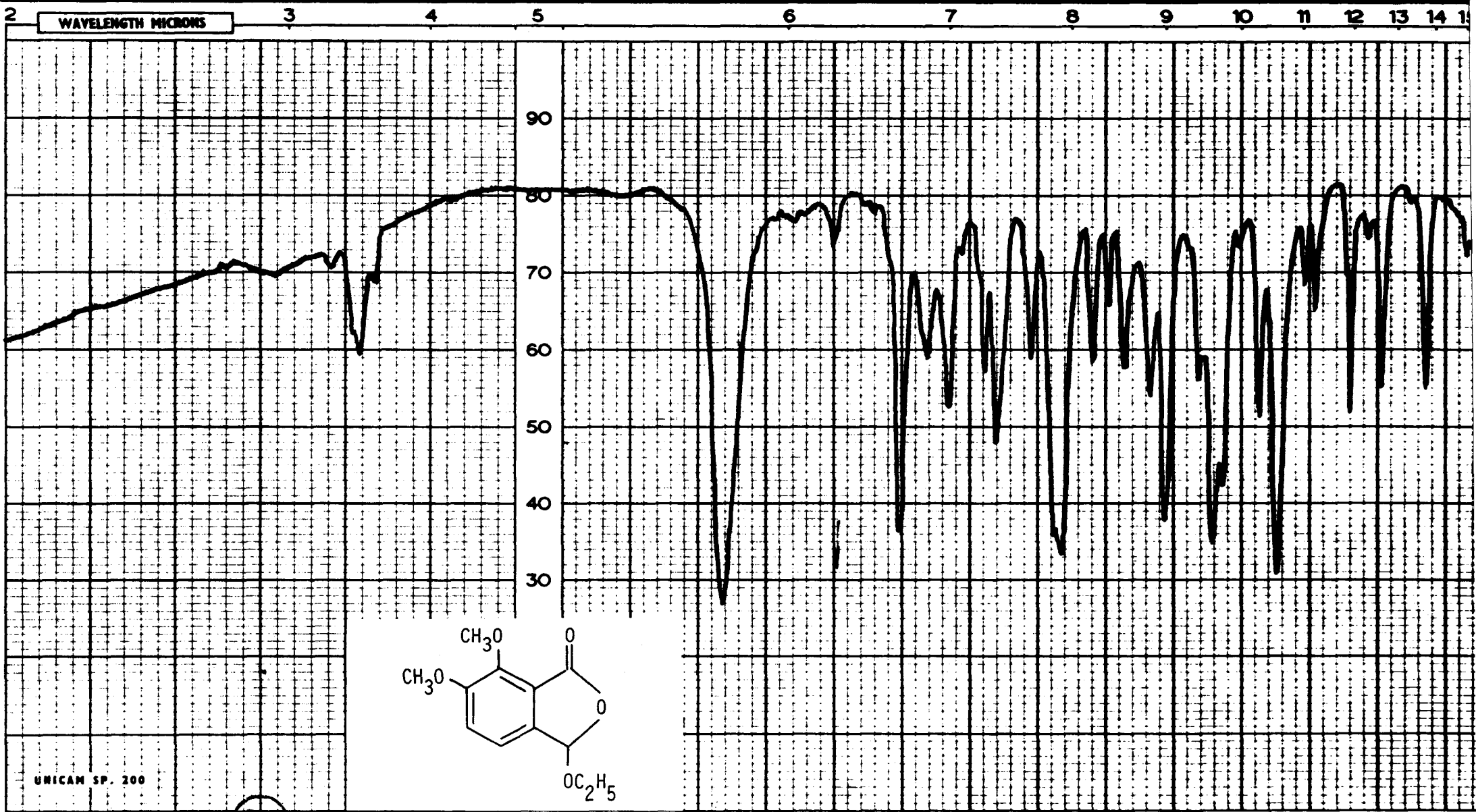
UNICAM INSTRUMENTS LIMITED CAMBRIDGE, ENGLA

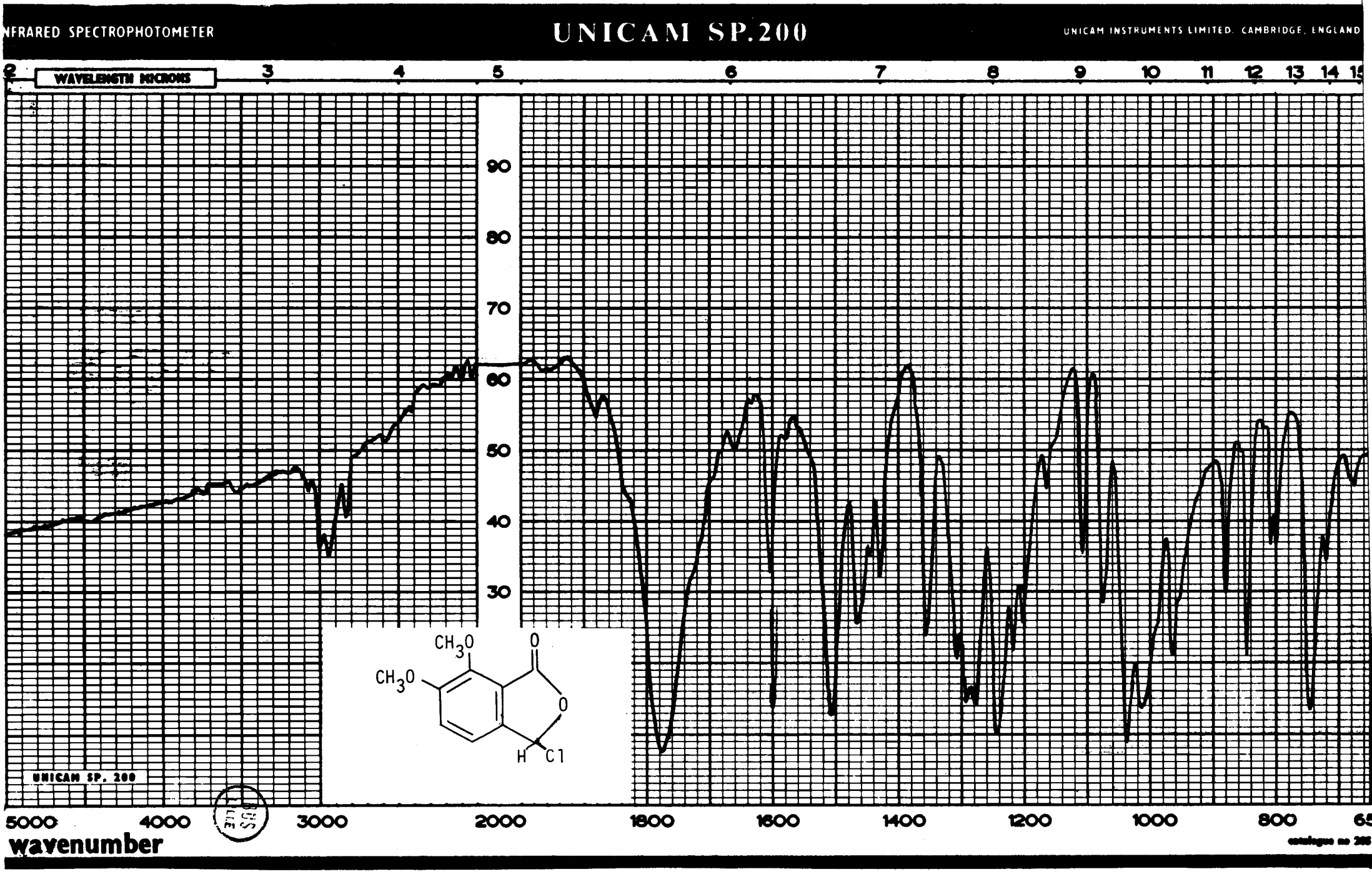


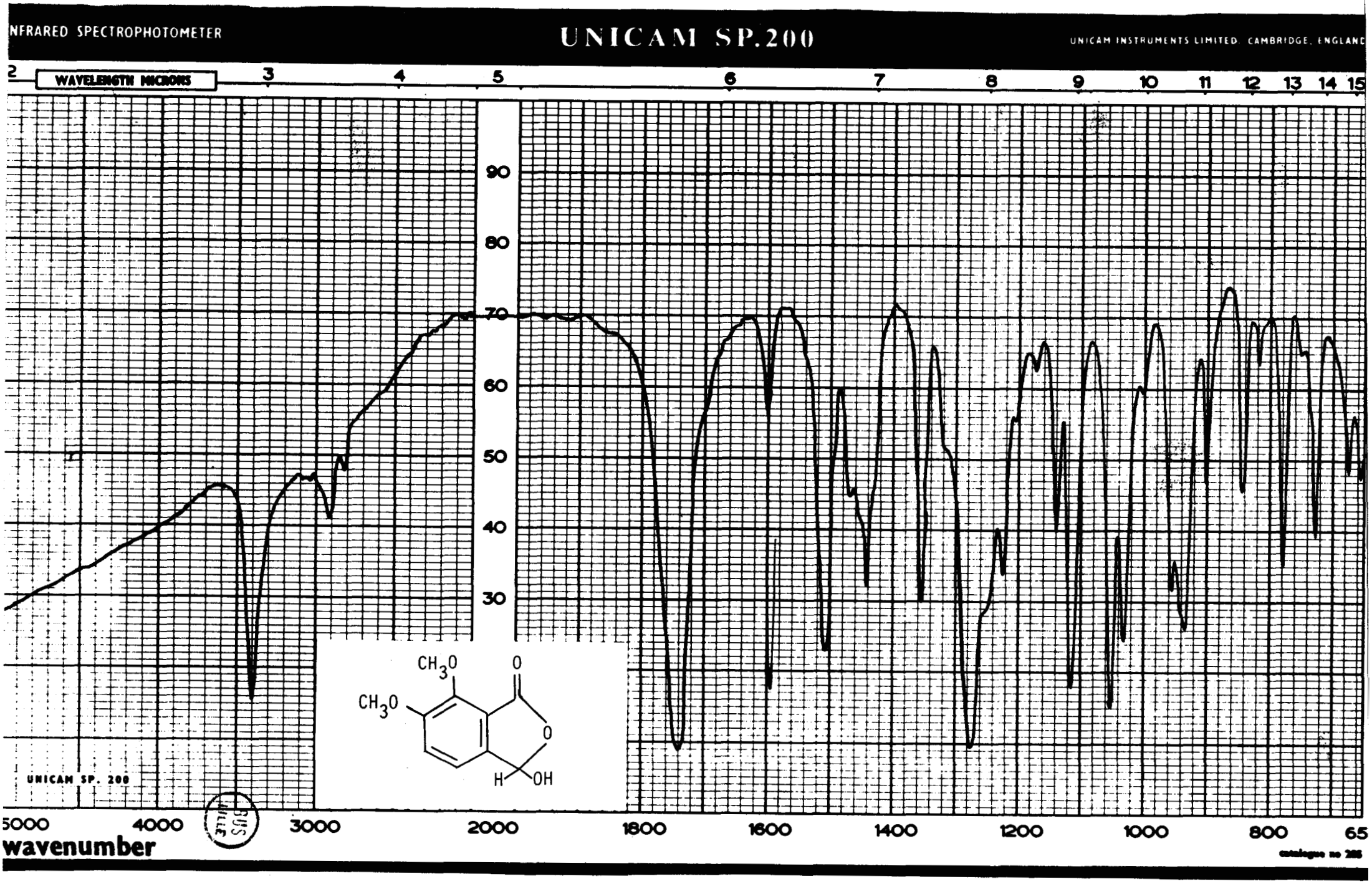
INFRARED SPECTROPHOTOMETER

UNICAM SP.200

UNICAM INSTRUMENTS LIMITED CAMBRIDGE ENGLAND



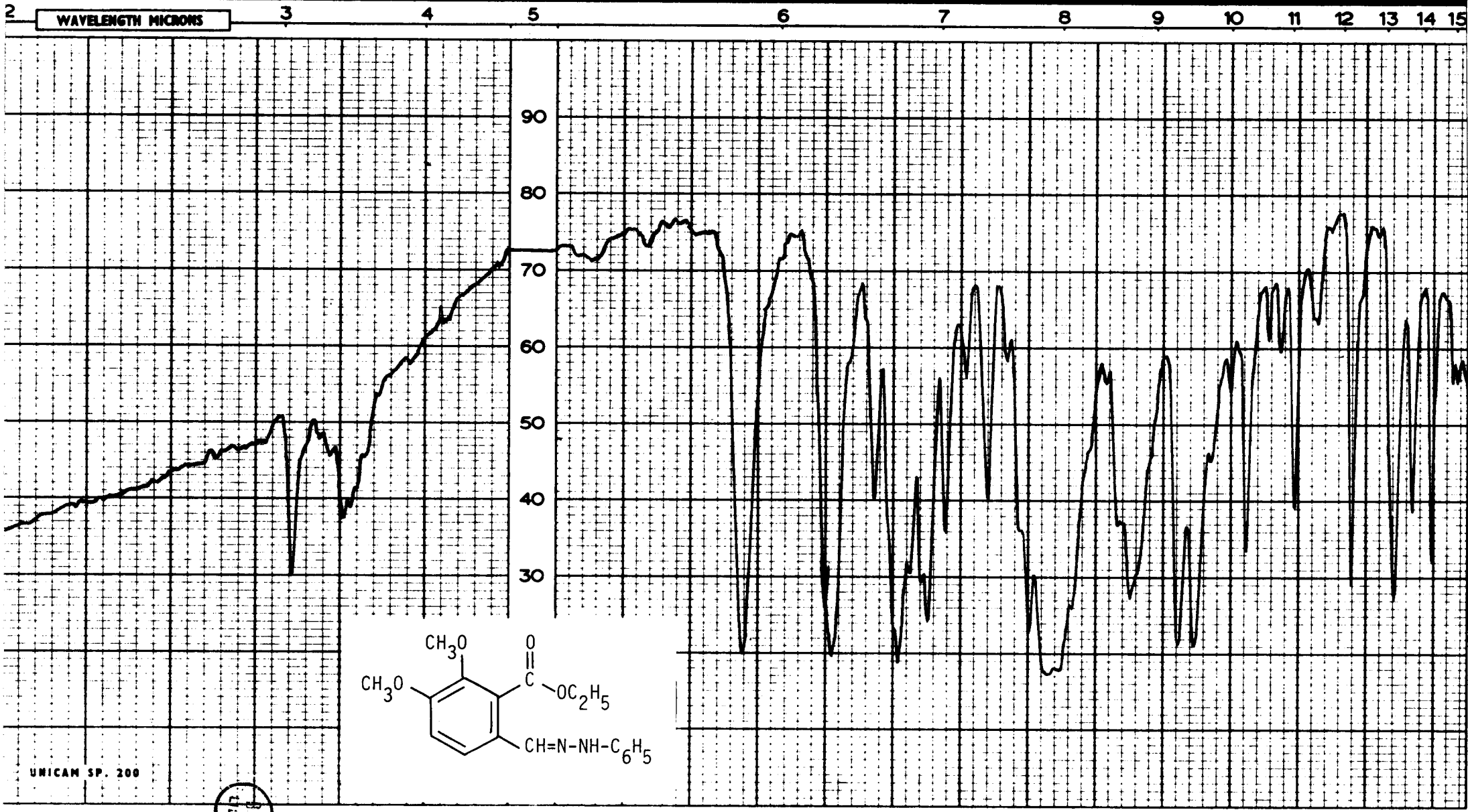

NFRARED SPECTROPHOTOMETER
UNICAM SP.200
UNICAM INSTRUMENTS LIMITED, CAMBRIDGE, ENGLAND
WAVELENGTH MICRONS
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
90
80
70
60
50
40
30
CH_3O
CH_3O
O
O
H
Cl
UNICAM SP. 200
5000
4000
3000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
wavenumber


NFRARED SPECTROPHOTOMETER
UNICAM SP.200
UNICAM INSTRUMENTS LIMITED. CAMBRIDGE, ENGLAND
WAVELENGTH MICRONS
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
90
80
70
60
50
40
30
UNICAM SP. 200
5000
4000
3000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
65
wavenumber
catalogue no 285

NFRARED SPECTROPHOTOMETER

UNICAM SP.200

UNICAM INSTRUMENTS LIMITED CAMBRIDGE, ENGLAND



BRISTOL

catalogue no 285

INFRARED SPECTROPHOTOMETER

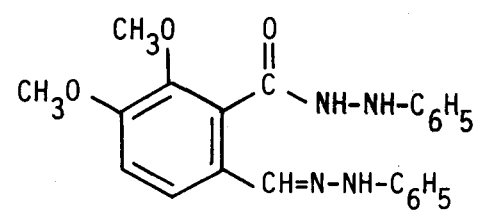
UNICAM SP.200

UNICAM INSTRUMENTS LIMITED CAMBRIDGE, ENGLAN

WAVELENGTH MICRONS

2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

90 80 70 60 50 40 30



UNICAM SP. 200

5000 4000 3000 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800 65

wavenumber

LILLE BUS

catalogue no 205

INFRARED SPECTROPHOTOMETER

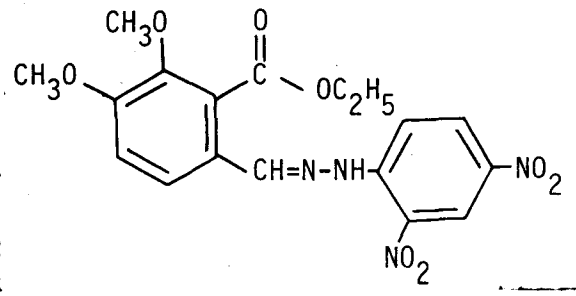
UNICAM SP.200

UNICAM INSTRUMENTS LIMITED, CAMBRIDGE, ENGLAND

WAVELENGTH MICRONS

2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

90 80 70 60 50 40 30



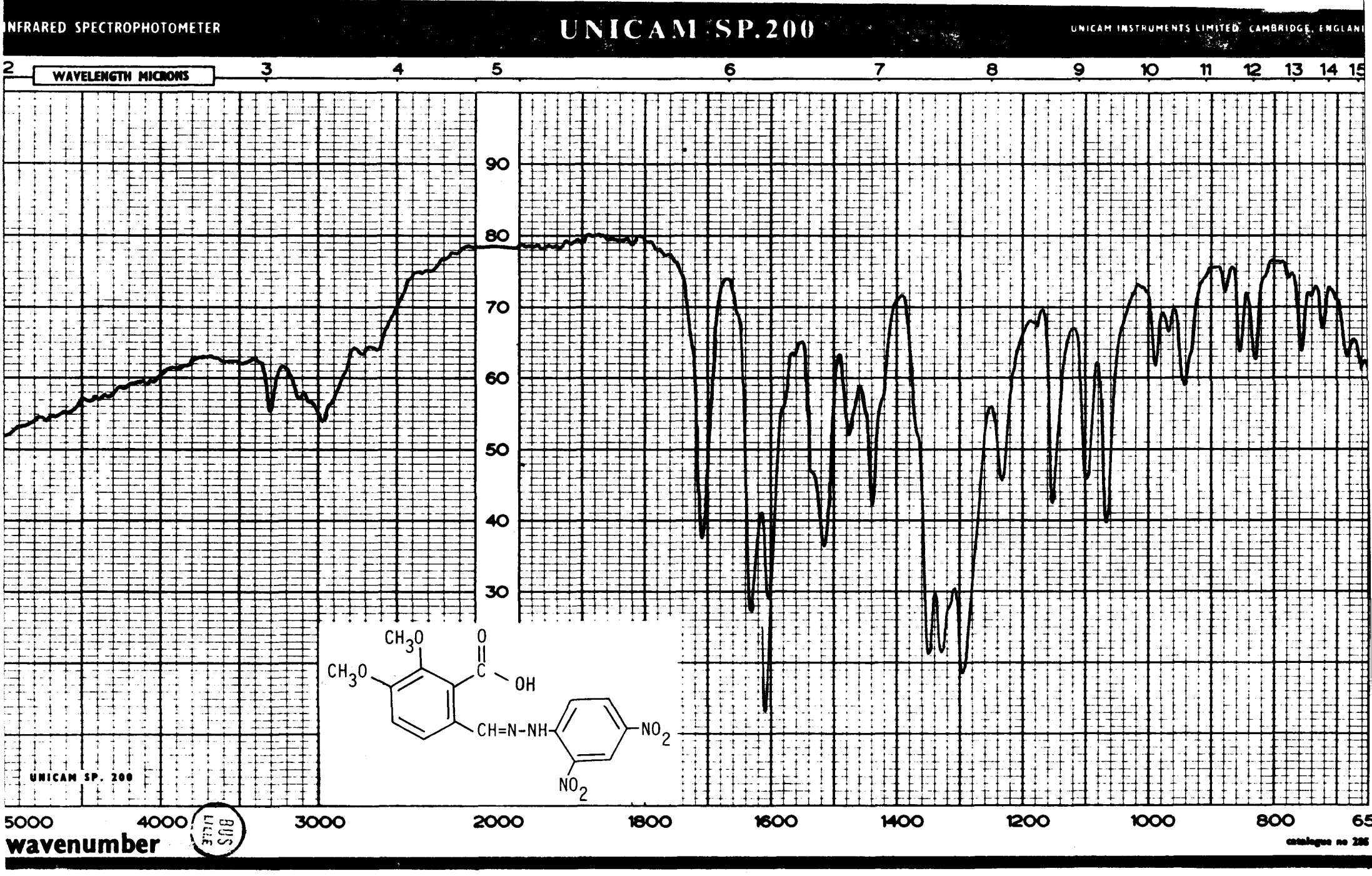
UNICAM SP. 200

5000 4000 3000 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800 6

wavenumber

BUS LILLE

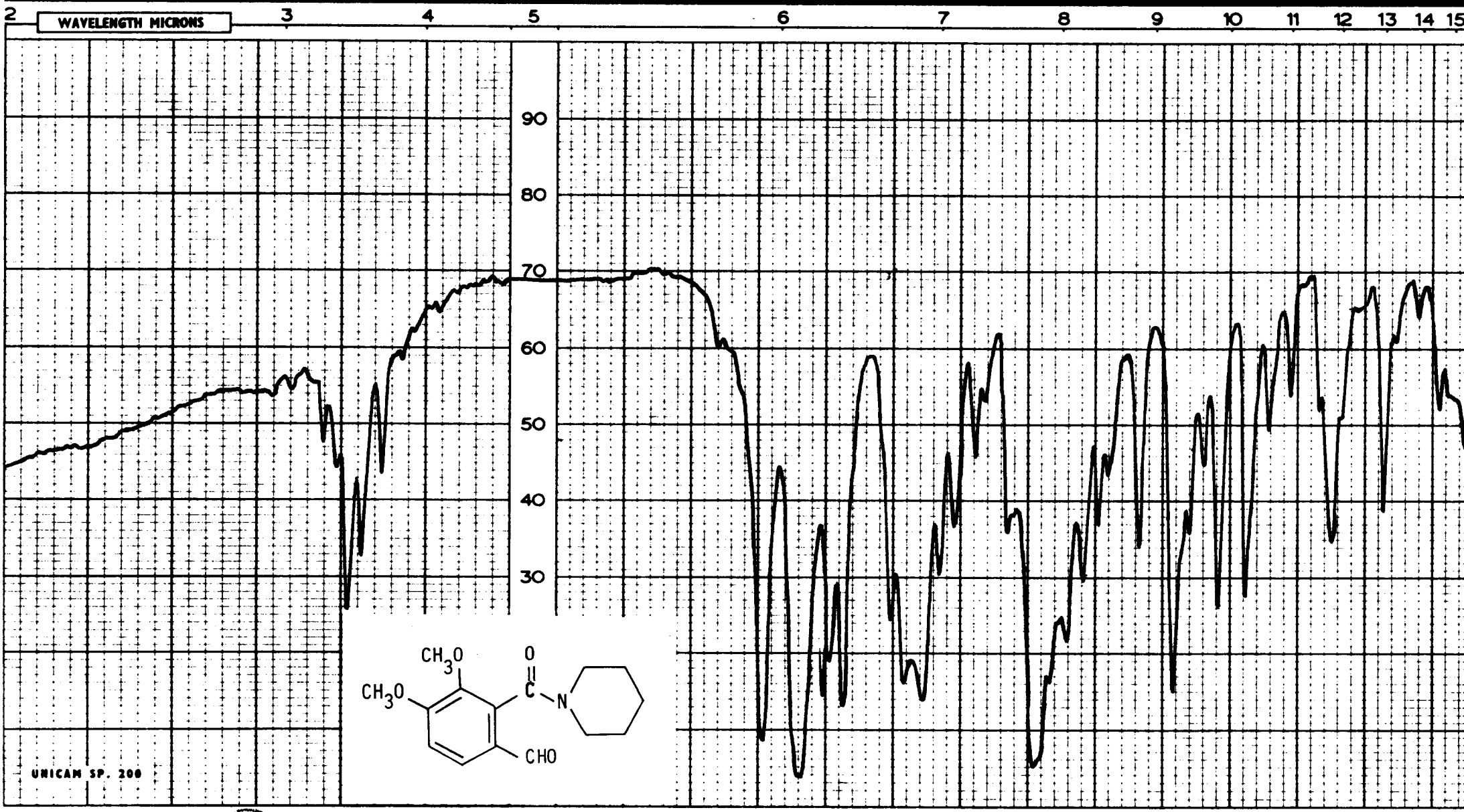
catalogue no 28


INFRARED SPECTROPHOTOMETER
UNICAM SP.200
UNICAM INSTRUMENTS LIMITED CAMBRIDGE, ENGLAND
WAVELENGTH MICRONS
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
90
80
70
60
50
40
30
CH_3O
CH_3O
O
C
OH
CH=N-NH
NO_2
NO_2
UNICAM SP. 200
5000
4000
3000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
wavenumber

INFRARED SPECTROPHOTOMETER

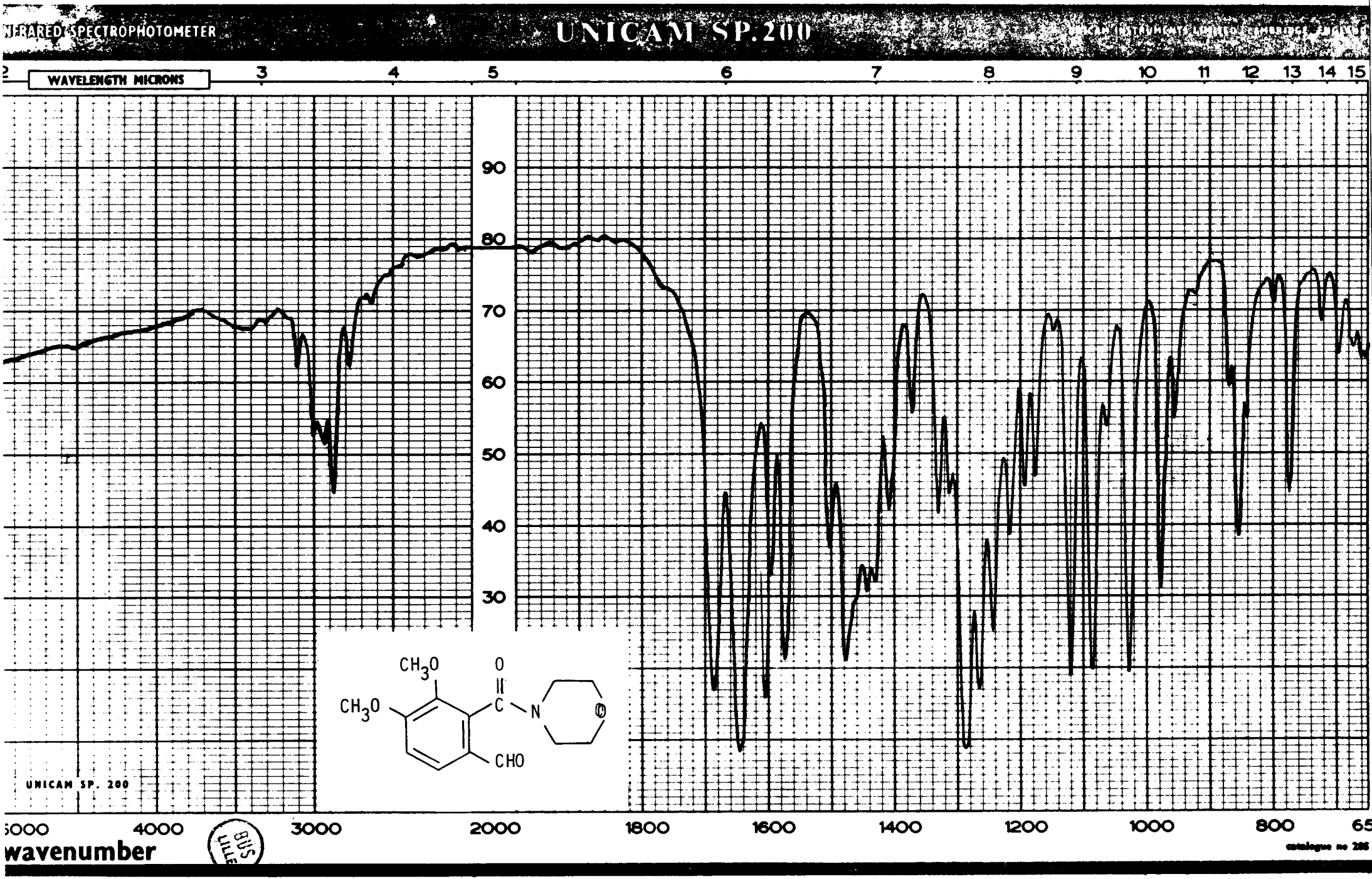
UNICAM SP.200

UNICAM INSTRUMENTS LIMITED. CAMBRIDGE, ENGLAND



LILLE BUS

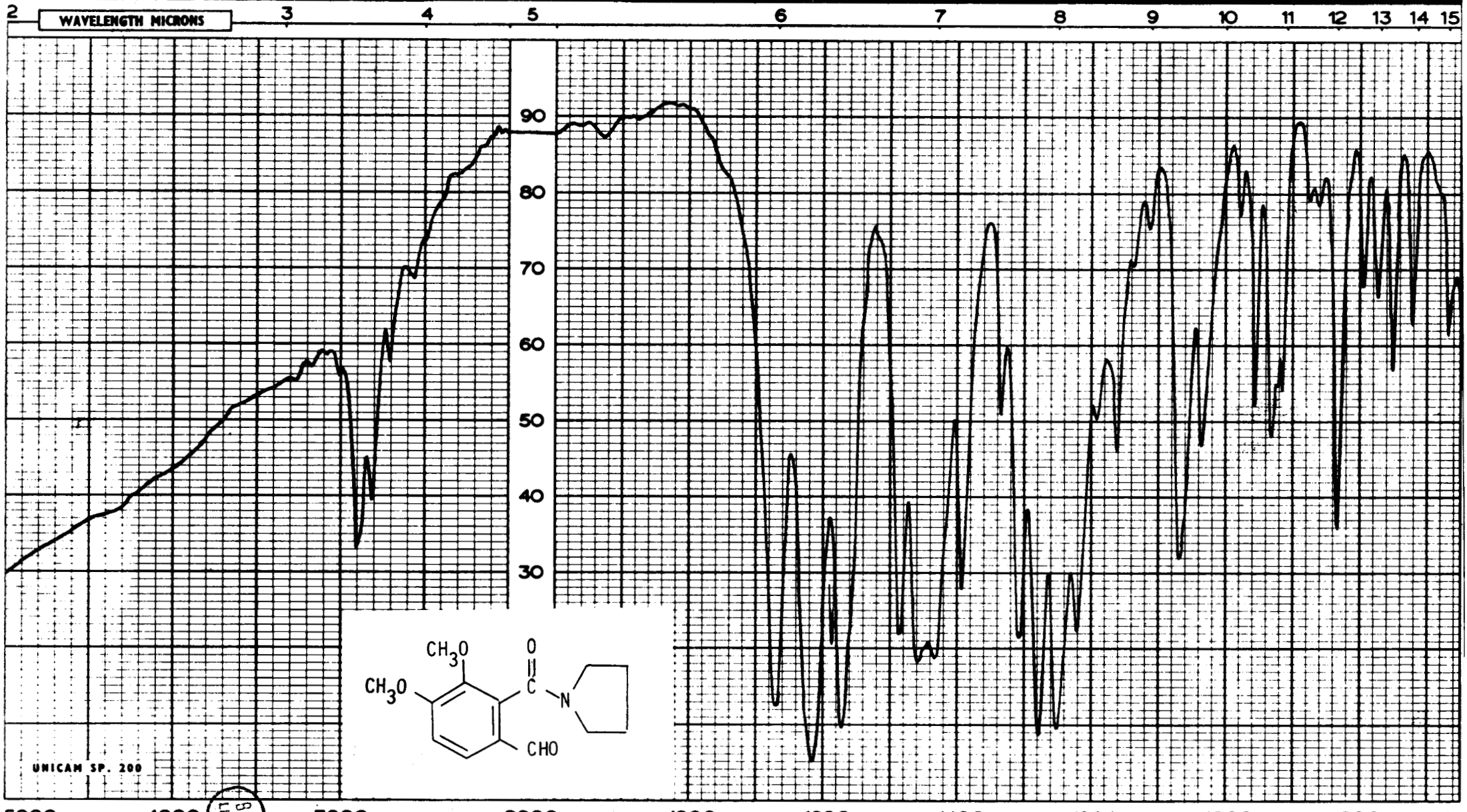
catalogue no 285


NFRARED SPECTROPHOTOMETER
UNICAM SP.200
WAVELENGTH MICRONS
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
90
80
70
60
50
40
30
CH3O
CH3O
O
C
N
O
CHO
UNICAM SP. 200
5000
4000
3000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
wavenumber
BUS
LILLE

INFRARED SPECTROPHOTOMETER

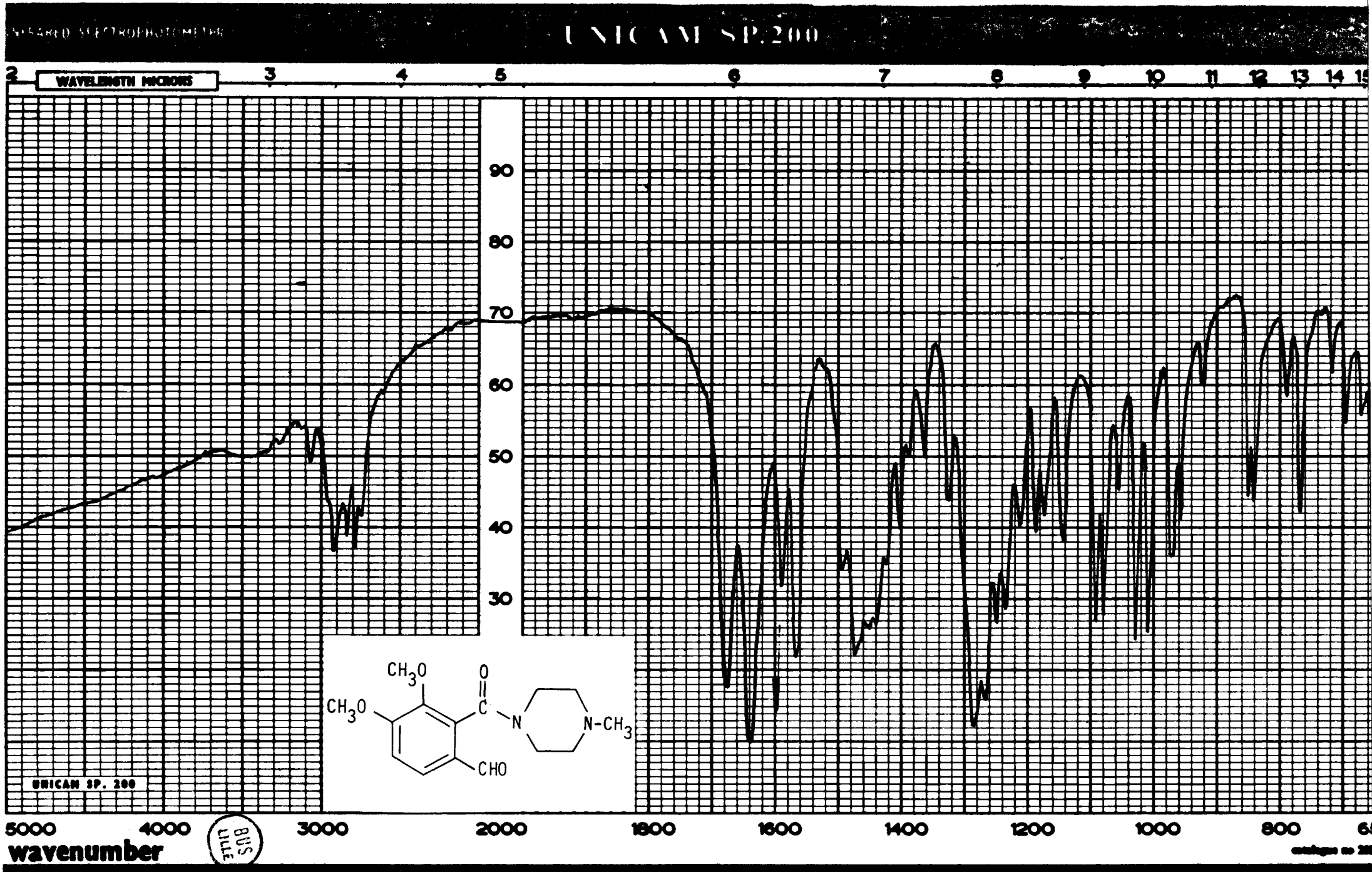
UNICAM SP.200

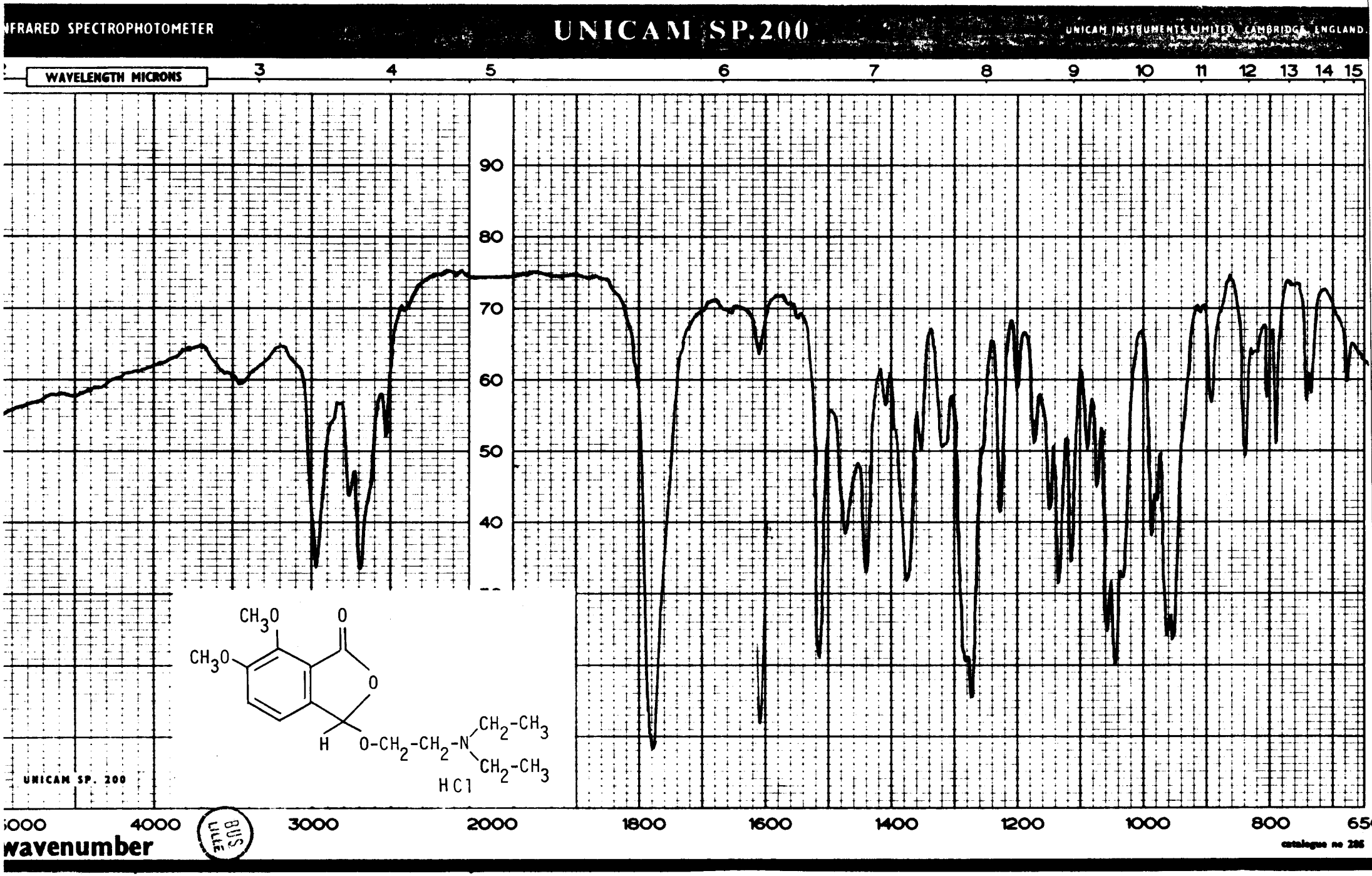
UNICAM INSTRUMENTS LIMITED, CAMBRIDGE, ENGLAND



BUS LILLE

catalogue no 205

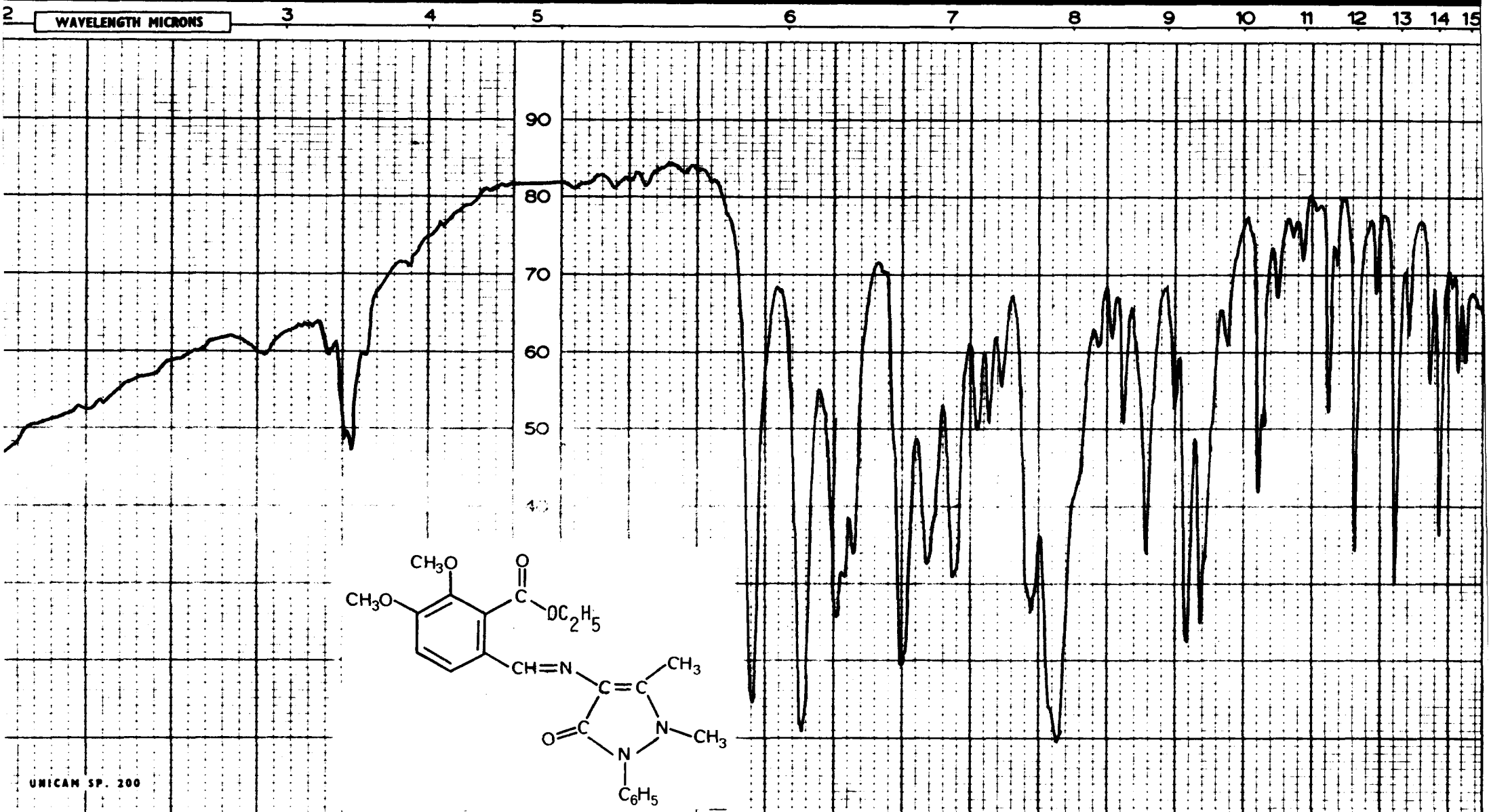

UNICAM SP.200
WAVELENGTH MICRONS
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
90
80
70
60
50
40
30
CH_3O
CH_3O
O
C
N
$N-CH_3$
CHO
UNICAM SP. 200
5000
4000
3000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
wavenumber
BUS LILLE


IFRARED SPECTROPHOTOMETER
UNICAM SP.200
UNICAM INSTRUMENTS LIMITED, CAMBRIDGE, ENGLAND.
WAVELENGTH MICRONS
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
90
80
70
60
50
40
CH3O
O
CH3O
O
H
O-CH2-CH2-N
CH2-CH3
CH2-CH3
HCl
UNICAM SP. 200
6000
4000
3000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
650
wavenumber
BUS LILLE
catalogue no 286

NFRARED SPECTROPHOTOMETER

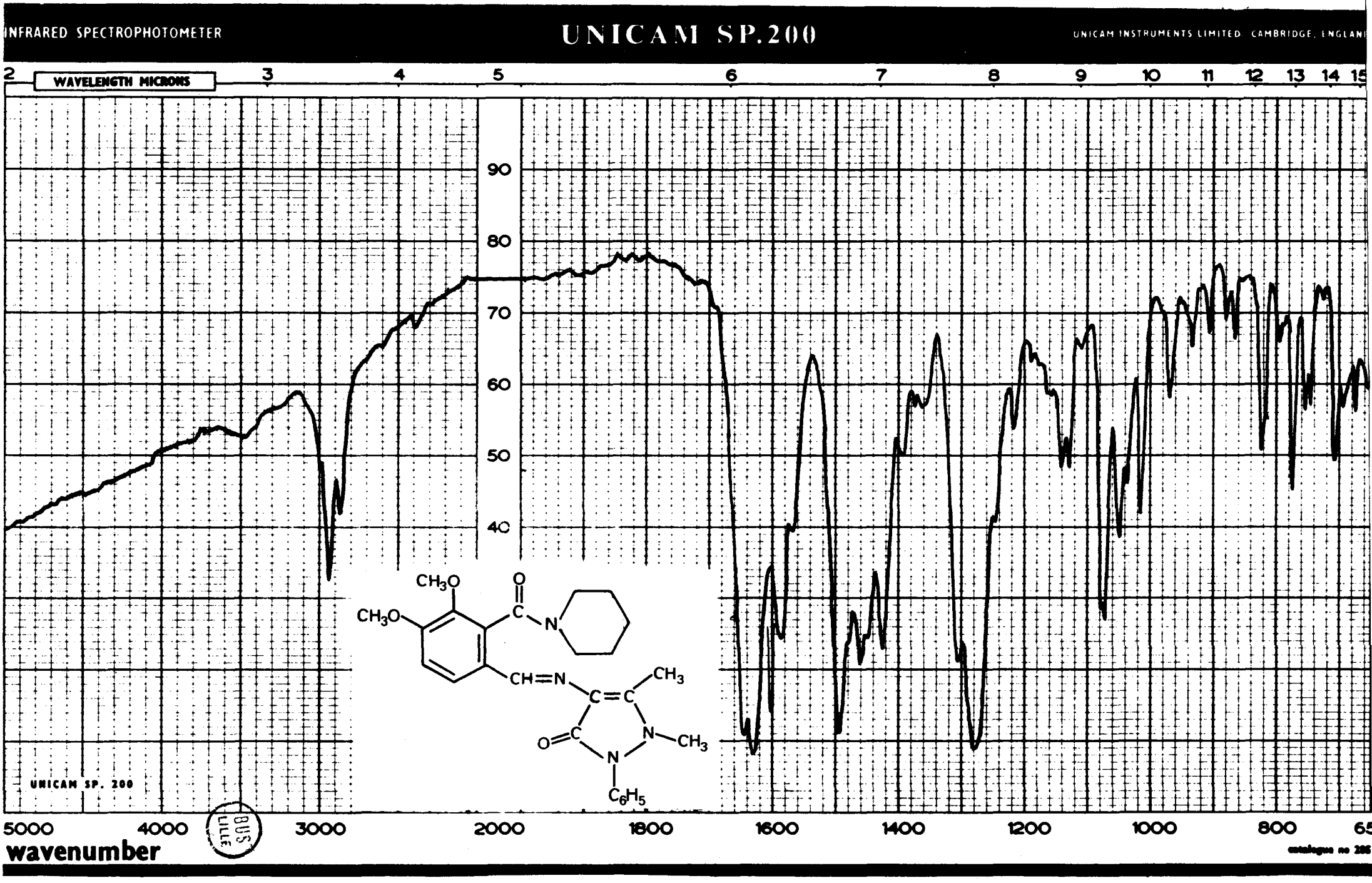
UNICAM SP.200

UNICAM INSTRUMENTS LIMITED. CAMBRIDGE, ENGLAND



BUS LILLE

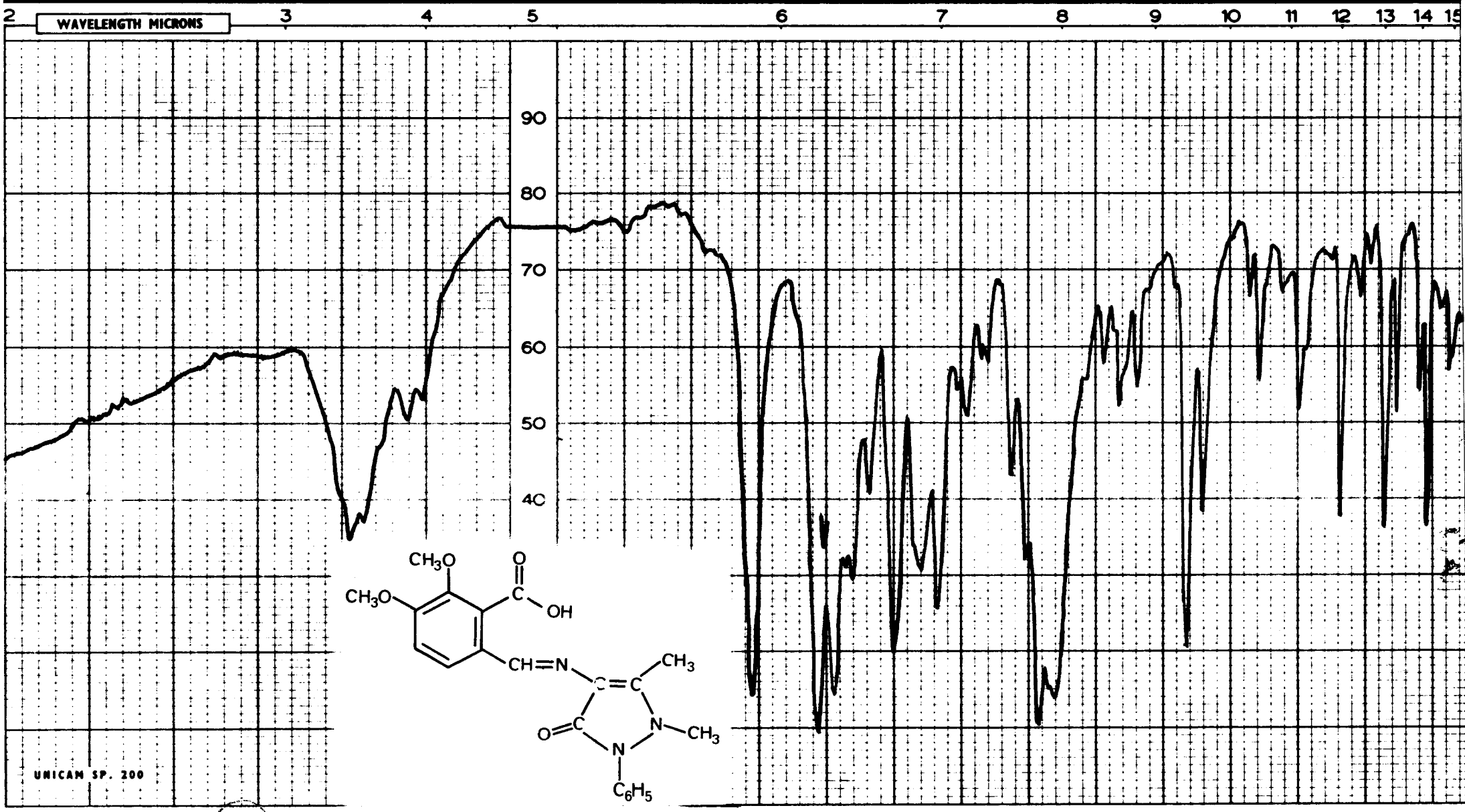
catalogue no 285


INFRARED SPECTROPHOTOMETER
UNICAM SP.200
UNICAM INSTRUMENTS LIMITED CAMBRIDGE, ENGLAND
WAVELENGTH MICRONS
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
90
80
70
60
50
40
UNICAM SP. 200
5000
4000
3000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
wavenumber

INFRARED SPECTROPHOTOMETER

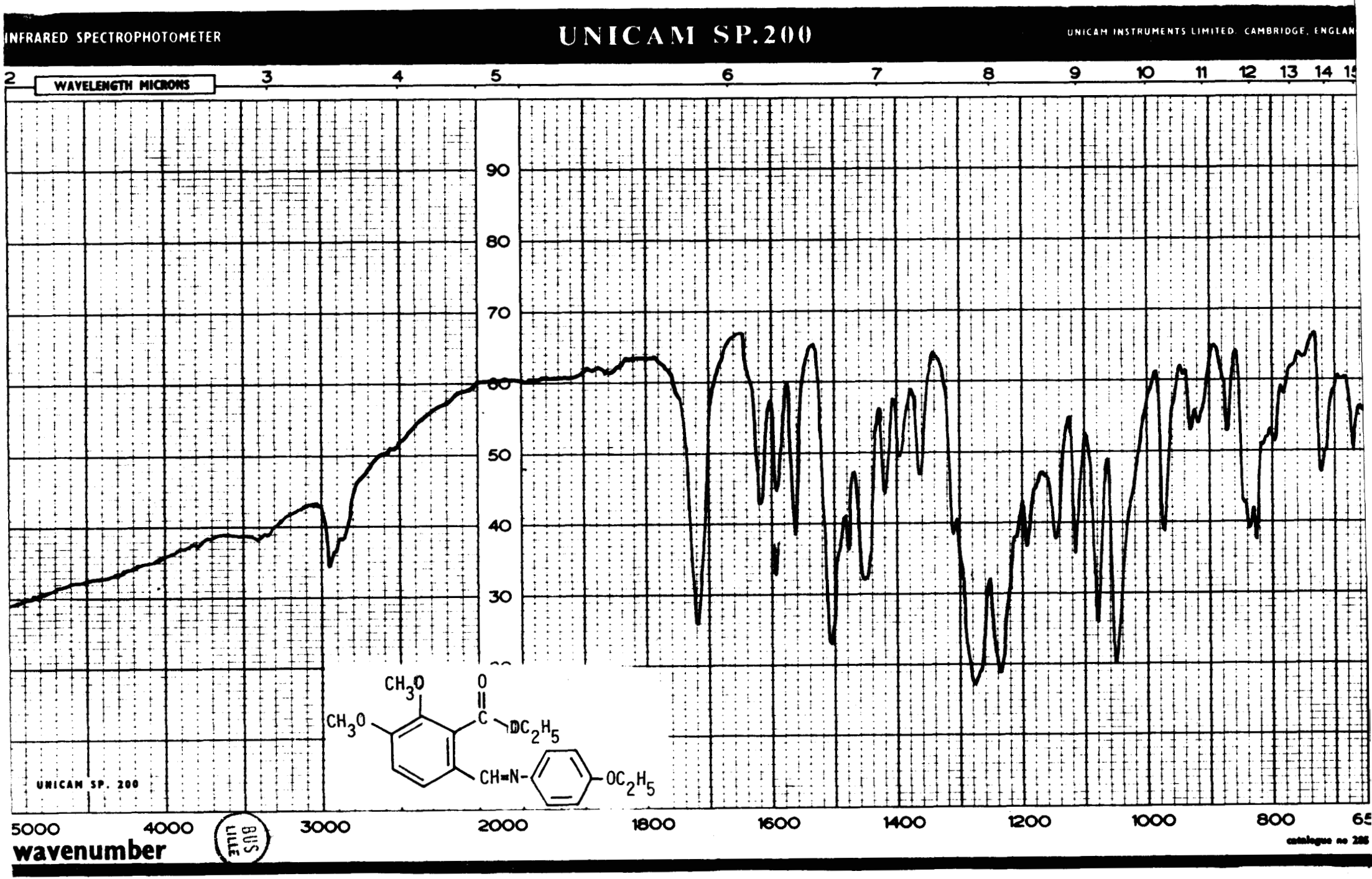
UNICAM SP.200

UNICAM INSTRUMENTS LIMITED. CAMBRIDGE, ENGLAN



BUS LILLE

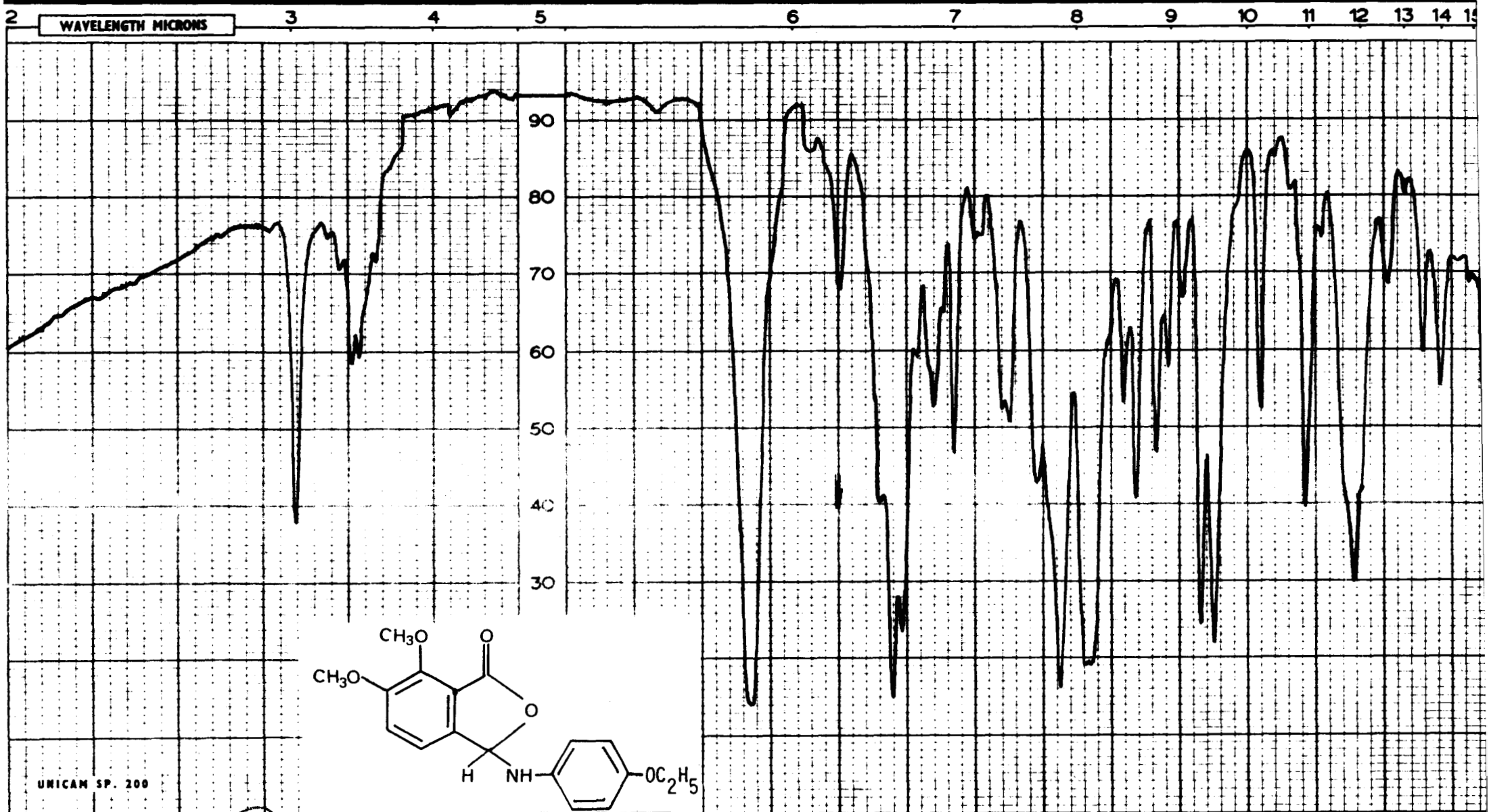
catalogue no 285


INFRARED SPECTROPHOTOMETER
UNICAM SP.200
UNICAM INSTRUMENTS LIMITED. CAMBRIDGE, ENGLAN
WAVELENGTH MICRONS
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
90
80
70
60
50
40
30
UNICAM SP. 200
5000
4000
3000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
wavenumber
BUS LILLE

INFRARED SPECTROPHOTOMETER

UNICAM SP.200

UNICAM INSTRUMENTS LIMITED. CAMBRIDGE. ENGLAN



BUS LILLE

catalogue no 205

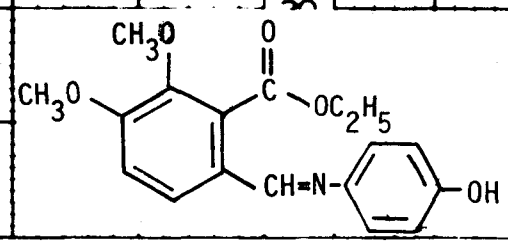
NFRARED SPECTROPHOTOMETER

UNICAM SP.200

UNICAM INSTRUMENTS LIMITED. CAMBRIDGE. ENGLAND

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

90 80 70 60 50 40 30



UNICAM SP. 200

BUS LILLE

5000 4000 3000 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800 65

wavenumber

catalogue no 205

NFRARED SPECTROPHOTOMETER

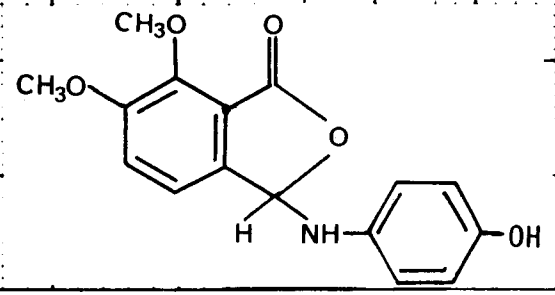
UNICAM SP.200

UNICAM INSTRUMENTS LIMITED. CAMBRIDGE, ENGLAND

WAVELENGTH MICRONS

2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

90 80 70 60 50 40 30



UNICAM SP. 200

BIUS LILLE

5000 4000 3000 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800 65

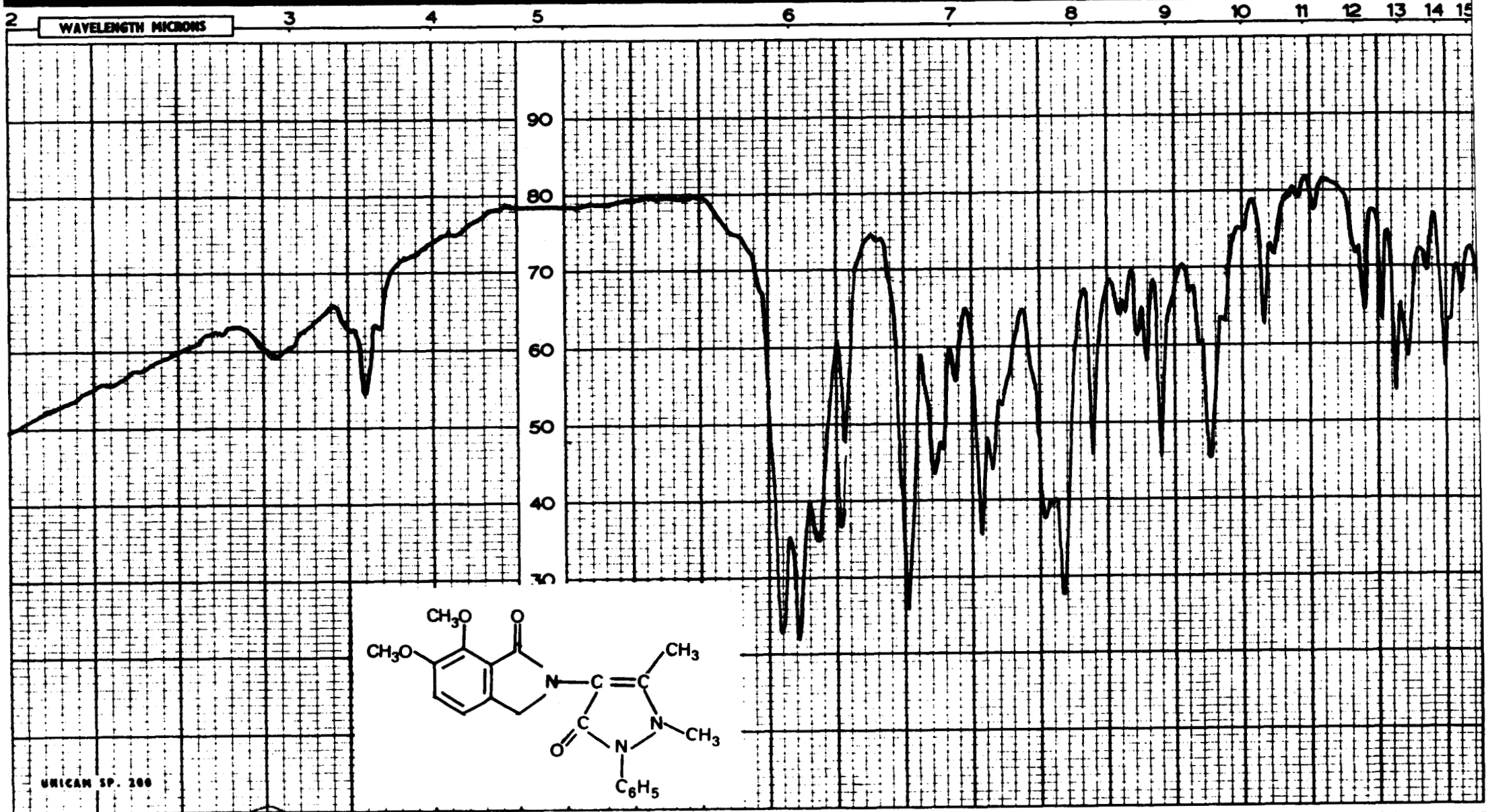
wavenumber

catalogue no 285

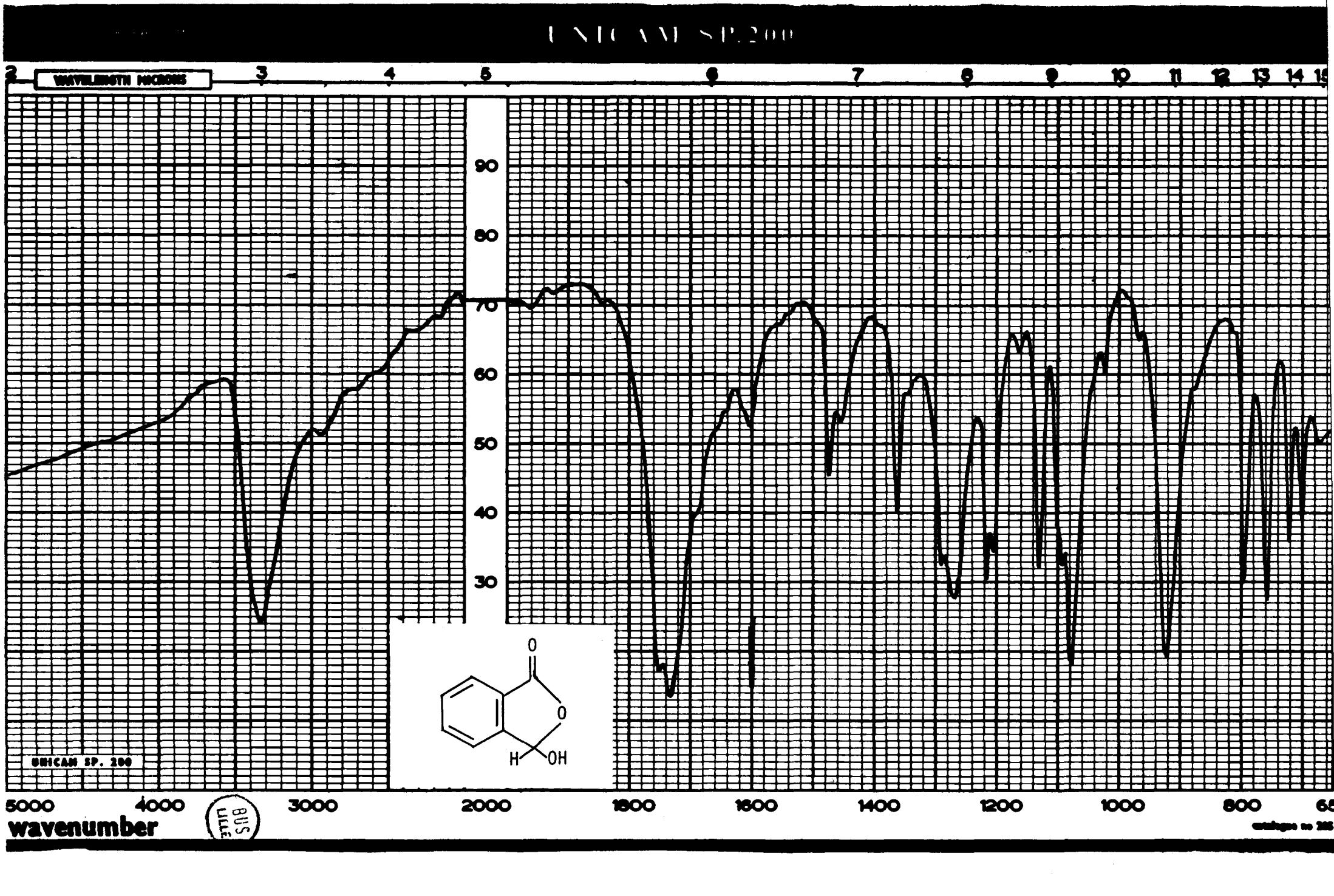
INFRARED SPECTROPHOTOMETER

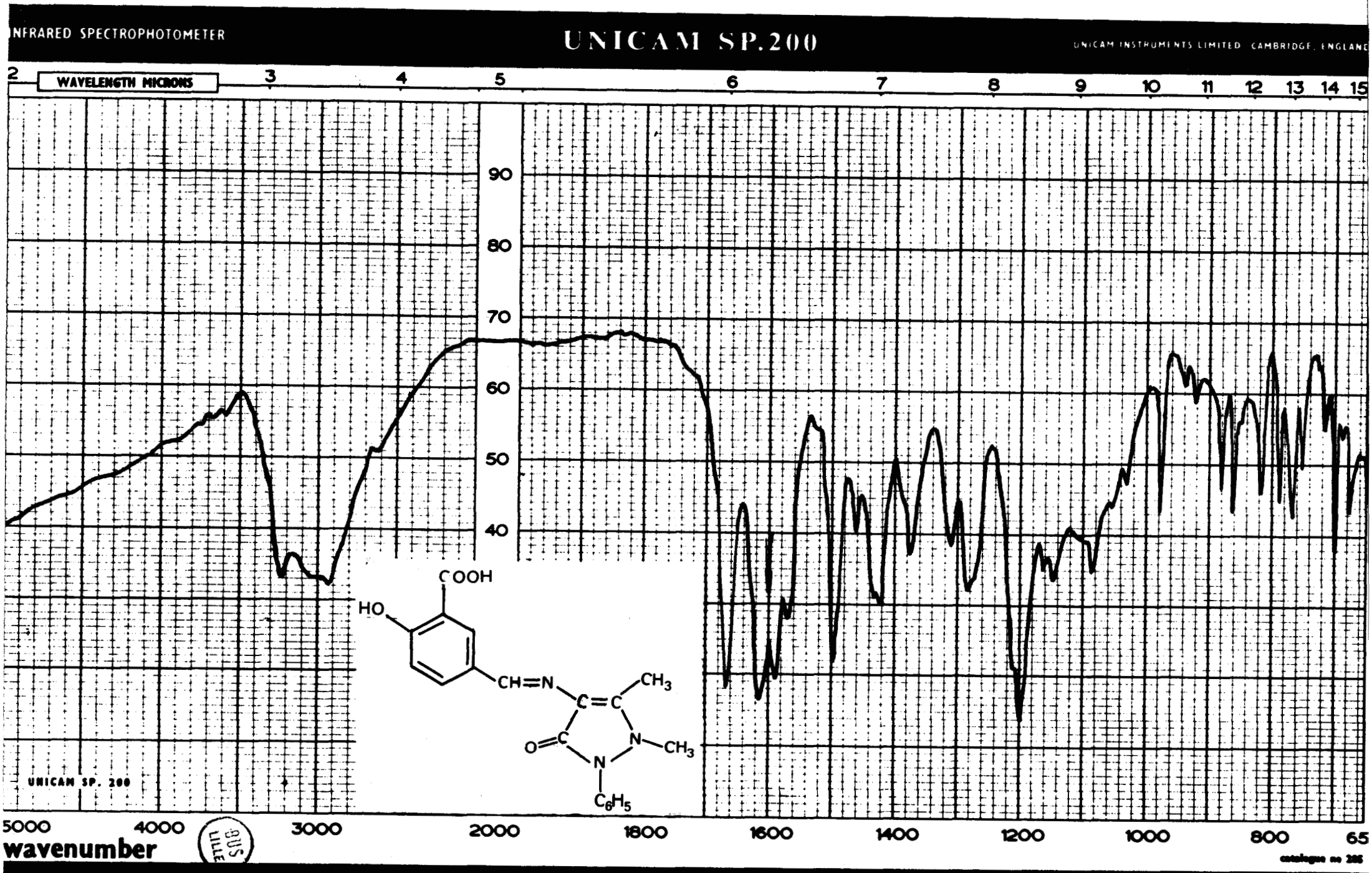
UNICAM SP.200

UNICAM INSTRUMENTS LIMITED CAMBRIDGE ENGLAND



BUS LILLE

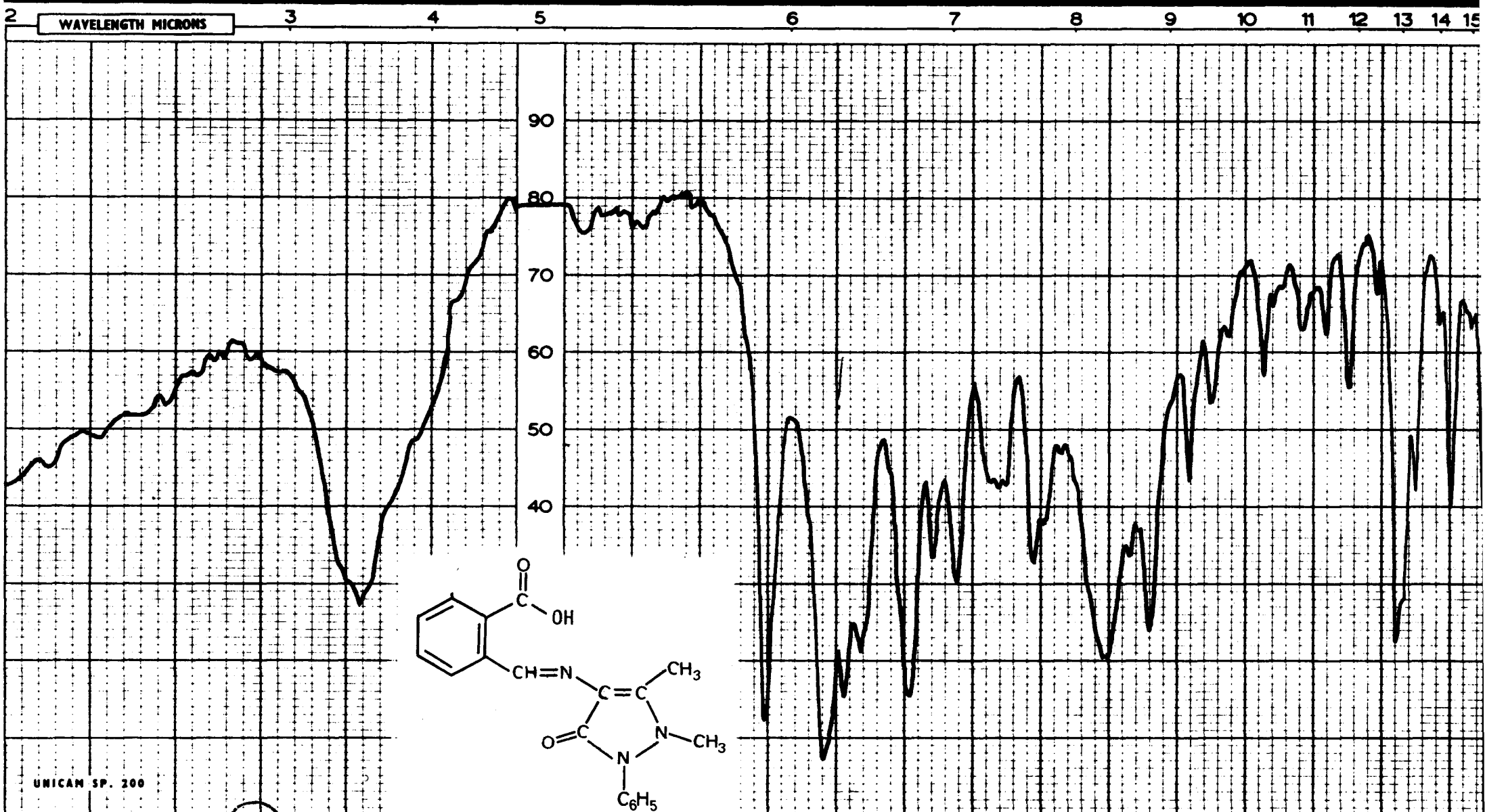

UNICAM SP. 200
WAVELENGTH MICRONS
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
90
80
70
60
50
40
30
O
O
H
OH
UNICAM SP. 200
5000
4000
3000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
wavenumber


NFRARED SPECTROPHOTOMETER
UNICAM SP.200
UNICAM INSTRUMENTS LIMITED CAMBRIDGE, ENGLAND
WAVELENGTH MICRONS
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
90
80
70
60
50
40
COOH
HO
CH=N
C=C
CH3
O=C
N
CH3
N
C6H5
UNICAM SP. 200
5000
4000
3000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
wavenumber

INFRARED SPECTROPHOTOMETER

UNICAM SP.200

UNICAM INSTRUMENTS LIMITED. CAMBRIDGE, ENGLAND



catalogue no 206