

TETRAHEDRON REPORT NUMBER 44

ACTION DE L'HYDROXYLAMINE, DE L'HYDRAZINE ET DE SES DERIVES SUR LES γ -PYRONES

CHRISTOPHE MORIN et RENÉ BEUGELMANS

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190-Gif Yvette, France

(Received in the U.K. for publication 21 February 1977)

Abstract—The reaction of hydroxylamine and hydrazine on γ pyrones was generally reported to yield various heterocycles in which nitrogen is incorporated. More recently, several authors have reported that γ -pyrones oximes and hydrazone derivatives can be obtained and have settled some controversial previous results. This report presents a review of this question.

CONTENU

Introduction

- 1 Ouverture de l'hétérocycle oxygéné: formation d'hétérocycles azotes
 - 1.1 Action de l'hydroxylamine
 - 1.1.1 γ Pyrones
 - 1.1.2 Chromones
 - 1.1.3 Xanthones
 - 1.2 Action de l'hydrazine et de ses dérivés
 - 1.2.1 γ -Pyrones
 - 1.2.2 Chromones
 - 1.2.3 Xanthones
- 2 Conservation de l'hétérocycle oxygéné: préparation des oximes et des hydrazones
 - 2.1 Méthodes indirectes: passage par les γ -pyrithiones
 - 2.1.1 Action de l'hydroxylamine
 - 2.1.2 Action de l'hydrazine et de ses dérivés
 - 2.2 Modes de formation divers
 - 2.3 Méthode directe de formation des oximes et des hydrazones

INTRODUCTION

Les γ -pyrones se répartissent en trois classes principales:

- (1) γ -pyrones (4H pyrane, 4-one)
- (2) chromones (4H benzopyrane, 4-one) où le noyau γ -pyrone est accolé à un cycle aromatique
- (3) xanthones (5H dibenzopyrane 5-one) où le noyau γ -pyrone est accolé à deux cycles aromatiques

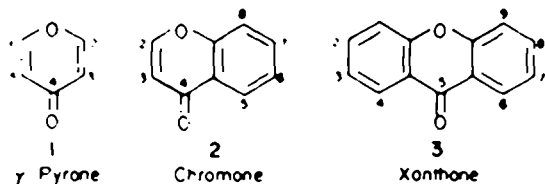


Tableau I

L'action des réactifs nucléophiles tels l'hydroxylamine, l'hydrazine et ses dérivés sur ces dérivés apparaît peu claire dans la littérature. Certains dérivés obtenus par action de l'hydroxylamine furent initialement considérés comme des oximes, mais leurs structures furent dans quelques cas seulement, révisées, au fur et à mesure des progrès réalisés dans les méthodes de préparation et les méthodes de détermination des structures.

Ayant rapporté récemment la première méthode directe de préparation des oximes et des hydrazones de γ -pyrones,¹ il nous est apparu qu'une revue de la littérature concernant ces réactions devait être entreprise.

I. OUVERTURE DE L'HÉTÉROCYCLE OXYGÉNÉ: FORMATION D'HÉTÉROCycles AZOTES

1.1 Action de l'hydroxylamine

1.1.1 γ -Pyrones Il était connu, dès les années 1900, que l'action de l'hydroxylamine sur les γ -pyrones ne conduisait pas aux dérivés du carbonyle attendus selon la réaction classique d'oximation. Ainsi, l'acide coménique 4,² les acides chélonique 5, méconique 6, et hydroxy-6 coménique 7,³ ou le maltol 8⁴ restent inertes. Ultérieurement (1911), Peratoner et Tamburello⁵ ont montré que le système pyrone de l'éther méthylique 9 se réarrangeait en pyridone 10. Assez récemment (1954), Soliman et El Kholi⁶ ont obtenu la *N*-hydroxy pyridone 12 à partir de la γ -pyrone 11.

Le carbonyle en position 4 de la pyridone peut réagir avec l'hydroxylamine en excès pour donner un produit de double condensation. C'est l'exemple rapporté en 1960 par Parisi *et al.*⁷ dans lequel la γ -pyrone elle-même 1 conduit à 13, tandis que 14 et 15 conduisent aux dérivés homologues 16 et 17 dont les structures ont été établies sans ambiguïté par Yates *et al.*⁸

Enfin, la présence de certains substituants provoque des réactions particulières. Ainsi Palazzo^{10,11} obtient, à partir de la diméthyl-2,6 dicarboéthoxy-3,5 pyrone 18, un

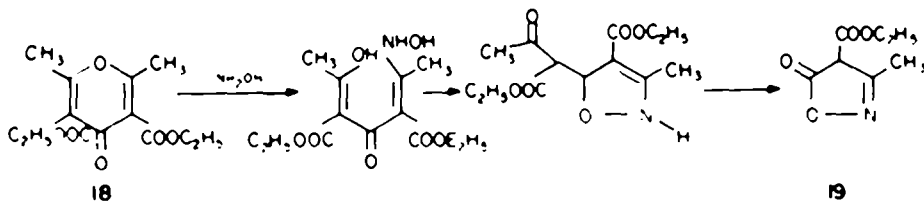
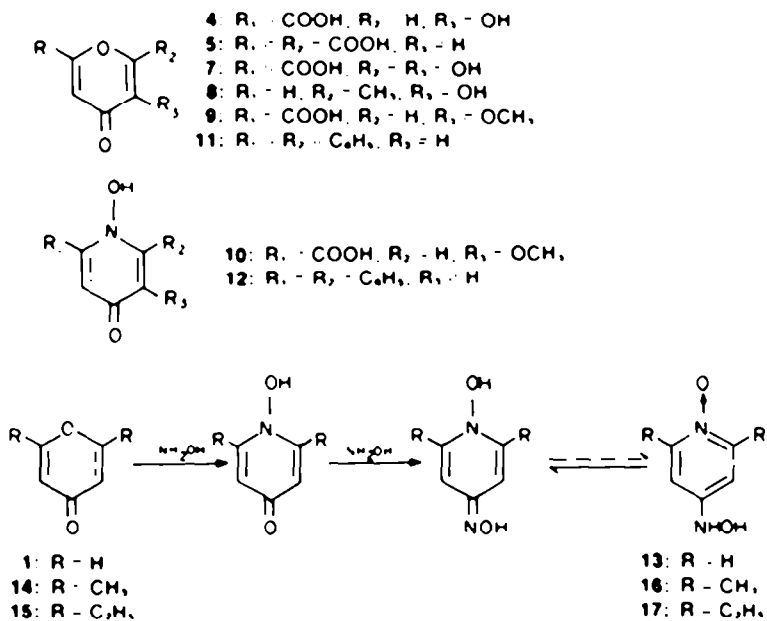


Tableau 2

isoxazole pour la formation duquel Yates *et al*¹⁰ proposent un mécanisme

1.1.2 Chromones Les premiers travaux de Wittig et Bangert¹² publiés en 1925 relatent la préparation des oximes 22 et 23 par action de l'hydroxylamine en milieu basique. (NaOH) sur les chromones 20 et 21. Les intermédiaires respectifs 24 et 25 sont isolés, et traités en milieu acide conduisent aux oximes 22 et 23.

En réalité, des travaux récents publiés par Basinski et Jerzmanowska¹¹ ont montré que les produits 22 et 23 n'étaient pas des oximes, et que les produits obtenus par Wittig et Bangert sont en fait les isoxazoles 26 et 27.

Par contre, accompagnant les produits qu'ils considéraient comme des oximes, Wittig et Bangert¹² avaient isolé des isomères auxquels ils avaient attribué les structures d'isoxazoles 28 et 29. Ce résultat a été confirmé par les deux auteurs polonais précités.

La même confusion entre oximes et isoxazoles isomères s'est produite avec la flavone 30. En 1936, Giulati et Ray¹⁴ ont pensé avoir isolé l'oxime 31 en faisant réagir 30 avec l'hydroxylamine dans la pyridine aqueuse. Or, en 1952, Baker *et al*¹⁵ ont montré, grâce à une synthèse indépendante de 32 réalisée en 1940 par Shenoi *et al*¹⁶ que le composé obtenu par Giulati et Ray

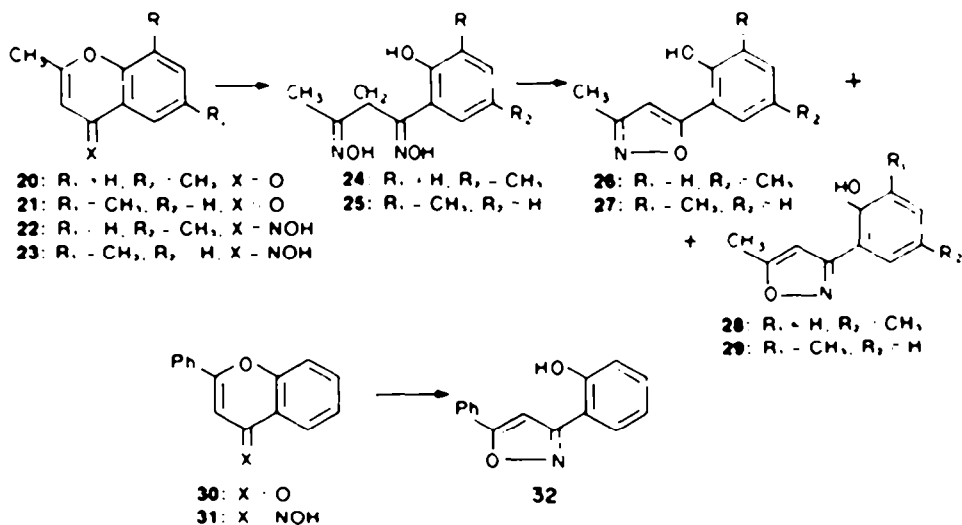


Tableau 3

était en fait l'isoxazole Baker *et al* dans la même publication, rapportent la préparation de l'oxime authentique 31, par une méthode indirecte (cf 2 1.1).

Tout récemment encore (1976), un brevet¹⁷ fait état de la préparation des oximes d'une série de chromones diversement substituées, parmi lesquelles 33 aurait des propriétés fongicides. En fait, Beugelmans et Morin^{18,19} ont montré sur la chromone elle-même 2, que 34 décrit par les auteurs du brevet comme une oxime est en fait un isoxazole.

la formation de 38 à partir de la chromone correspondante et remarquent que 39 reste inactif vis-à-vis de l'hydroxylamine. Dann *et al*²² (1954) obtiennent 36 et 37 par action de l'hydroxylamine dans la pyridine. Colonge et Guyot²⁴ (1958) signalent l'obtention des oximes 40, 41 et 42 à partir des 6-, 7- et 8-méthylchromones. Sen et Singh²⁵ rapportent en 1960 la formation de dérivés caractéristiques obtenus par action de l'hydroxylamine sur une série d'une trentaine de chromones.

Par contre, un certain nombre d'auteurs ont correc-

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	
20: CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	22: CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	
21: CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	23: CH ₃	H	H	H	H	H	
30: Ph	H	H	H	H	H	31: Ph	H	H	H	H	H	
39: COOEt	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	33: H	CH ₃	Cl	H	Cl	H	
45: CH ₃	H	H	H	H	H	34: H	H	H	H	H	H	
57: H	PhCO	H	H	H	H	35:			H	CH ₃	H	H
60: CH ₃	CH ₃ CO	H	CH ₃	H	H	36: CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	
						37: CH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	
						38: CH ₃	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	
						40: H	H	H	CH ₃	H	H	
						41: H	H	H	H	CH ₃	H	
						42: H	H	H	H	H	CH ₃	

Tableau 4

Outre ces trois exemples où la confusion entre les structures d'oximes et celles d'isoxazoles formés par attaque nucléophile intramoléculaire^{19,20} a été dissipée, la littérature rapporte un certain nombre de résultats qui mériteraient d'être réexaminés à l'aide des méthodes physiques modernes de détermination des structures (IR, RMN ¹H, ¹³C, spectrographie de masse).

D'ailleurs, pour la plupart, les auteurs cités ci-dessous préparent les oximes comme dérivés caractéristiques des chromones correspondantes et ne se sont pas attachés outre mesure à déterminer les structures des composés obtenus dès lors que les analyses centésimales étaient satisfaisantes. C'est ainsi que Wittig et Bangert²¹ décrivent 35 en 1925. Vargha et Rados²¹ (1953) observent

tement identifié l'hétérocycle isoxazole; c'est le cas par exemple de Sayed *et al*²⁶ qui ont traité 20 et de Schonberg *et al*²⁷ qui ont étudié la chromone plus complexe 43. Cependant, deux isoxazoles isomères peuvent exister, et c'est Alberti²⁸ qui fut le premier à choisir l'une des structures 44 pour l'isoxazole obtenu en traitant 45 par l'hydroxylamine. Cette conclusion s'est avérée erronée, puisque, ultérieurement, Basinski et Jerzmanowska²⁹ ont démontré sans ambiguïté que la structure correcte est en fait 46.

Avec le khellol 47, la khelline 48 et la visnagine 49, Schonberg et Sidki³⁰ avaient reconnu la présence de l'hétérocycle isoxazole mais, ensuite, lors du choix entre les deux formules, avaient préféré pour le seul produit (F

	<p>44 R₁ = CH₃, R₂ = A</p> <p>46 R₁ = A, R₂ = CH₃</p>	<p>A</p>
	<p>51: R₁ = CH₃, R₂ = B</p> <p>52: R₁ = B, R₂ = CH₃</p>	<p>B</p>
<p>47: R₁ = CH₂OH, R' = OCH₃</p> <p>48: R₁ = CH₃, R' = OCH₃</p> <p>49: R₁ = CH₃, R' = H</p>		

Tableau 5

120°) qu'ils avaient isolé de la khelline la structure 52, sans en donner d'ailleurs les raisons.

C'est Crabbé *et al.*²⁰ qui ont les premiers isolé les deux isoxazoles isomères 53 et 54, en série stéroïde. Par la suite, les deux isoxazoles isomères formés à partir de la khelline ont pu également être isolés lors du réexamen de la réaction, et Beugelmans *et al.*^{18,19} ont montré que le produit (F 120°) obtenu par Schonberg et Sidki avait en fait la structure 51 et que le produit minoritaire (5%) possède quant à lui la structure 52. De même, les deux isoxazoles isomères formés à partir de la chromone 2, ont été isolés et les auteurs ont prouvé que les structures sont 55 et 56.^{18,19}

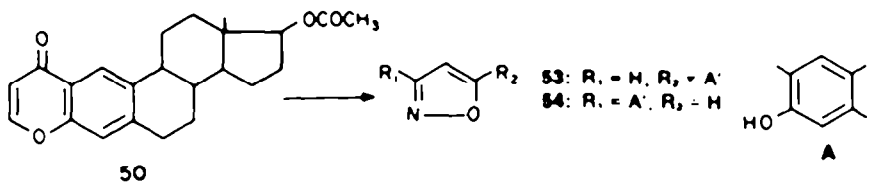


Tableau 6

Ce résultat devrait susciter le réexamen des structures des produits obtenus par les auteurs du récent brevet¹⁷ en faisant réagir l'hydroxylamine sur les chromones diversement substituées.

Lorsque la chromone de départ est fonctionnalisée par un carbonyle en position 3, des réactions de réarrangement prennent place. Ainsi 57 livre, en plus du produit attendu 58, un produit réarrangé 59.¹¹ De même, avec 60, Eiden et Loewe¹² isolent 61 et 62.

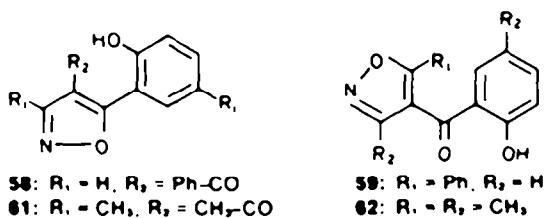


Tableau 7

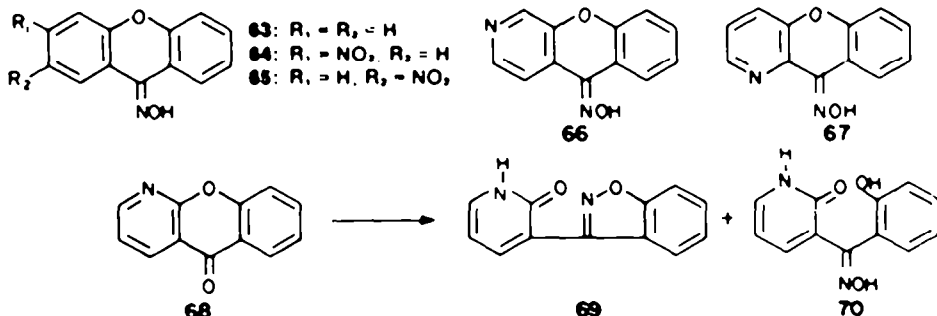


Tableau 8

1.1.3 Xanthonés. Bien que Graebe et Roeder¹⁴ (1899) d'une part, Fosse¹⁵ (1916) d'autre part, rapportent que la xanthone 3 reste inactive vis-à-vis de l'hydroxylamine, Campbell *et al.*¹⁶ ont publié en 1957 l'obtention directe de l'oxime 63. Cette oxime a été obtenue par Catsoulacos¹⁶ (1970) ce qui confirme donc les résultats de Campbell *et al.* Cependant, il convient de mentionner qu'en 1974, Nagarajan *et al.*¹⁷ n'ont pu répéter la préparation de l'oxime 63, mais cet échec ne peut constituer ni une confirmation des premiers travaux dans ce domaine, ni une réfutation des résultats plus récents. Par contre, ces derniers auteurs font état de la formation des oximes 64 et 65 à partir des nitroxanthonés correspondantes. Tout

réemment (1975), Vilani *et al.*¹⁸ décrivent les oximes d'aza-2 et aza-4 xanthonés 66 et 67. L'aza-1 xanthone 68 présente une réactivité différente des deux autres, puisque 69 et 70 sont des produits résultant de l'ouverture de l'hétérocycle oxygéné. Leur formation a été expliquée par une attaque compétitive de l'eau et de l'hydroxylamine.

Il faut remarquer que les auteurs n'apportent pas de preuves structurales pour les oximes 63 à 67, si bien que même dans les cas où l'hydroxylamine réagit, il convient de se demander si les dérivés obtenus, considérés comme des oximes par leurs auteurs, ne peuvent pas être en fait des produits résultant de l'ouverture de l'hétérocycle oxygéné.

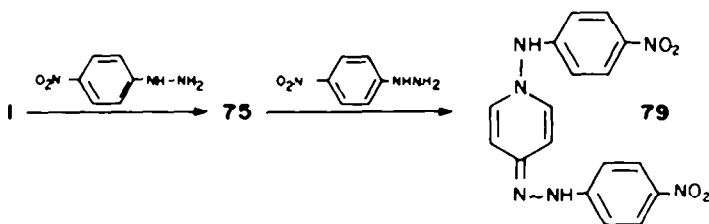
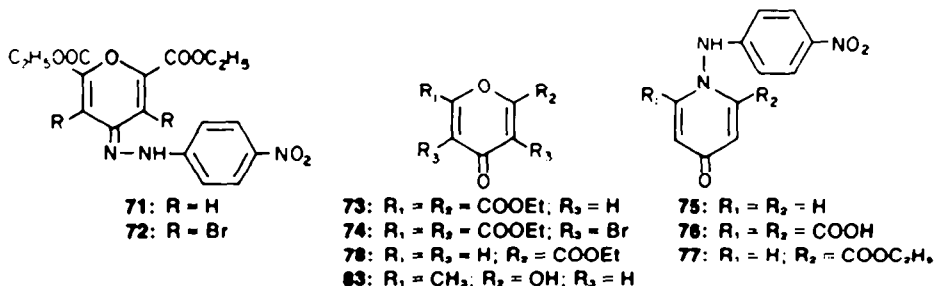
1.2 Action de l'hydrazine et de ses dérivés

1.2.1 γ -Pyrones Il a été reconnu par Feist¹⁹ dès 1890, qu'il ne se forme pas d'hydrazone par traitement de la diméthyl-2,6 pyrone 14 avec la phénylhydrazine. Kischner²⁰ a confirmé en 1925 ce résultat, en précisant que le

dérivé obtenu par action de l'hydrazine ne contenait pas d'oxygène. En 1935, Bedekar *et al.*⁴¹ montrent que la structure des produits obtenus varie selon la structure de la γ -pyrone. Ainsi, à partir de 73 et 74, les hydrazones 71 et 72 sont formées, tandis que les γ -pyrones 1, 5 et 78 livrent les pyridones-4, 75, 76 et 77.

1.2.2 Chromones. En 1930, une structure d'hydrazone 92 avait été attribuée par Schonberg et Stolpp⁴⁴ au produit résultant de l'attaque de la chromone 2 par l'hydrazine.

La destruction de l'hétérocycle oxygéné et la formation d'un nouvel hétérocycle azoté sont rapportées en



De plus, lorsque le réactif nucléophile est en excès (cf 1.1.1), il peut réagir à nouveau sur le carbonyle de la pyridone initialement formée. C'est ainsi que les auteurs précités⁴¹ obtiennent 79 à partir de la pyrone 1.

Dans des travaux publiés en 1953, Jones et Mann,⁴² faisant réagir la phénylhydrazine en excès sur 1 obtiennent le pyrazole 80. De même, Ainsworth et Jones⁴³ obtiennent 81 et 82 dont ils étayent la structure grâce à des preuves chimiques, à partir de 11 et 14; ils isolent également le pyrazole 84 après traitement de la pyrone 83 avec l'hydrazine.

1938 par Mazingo et Adams.⁴⁴ Ces auteurs observent que la flavone 30 conduit, selon la nature du nucléophile, à des produits finaux différents. Ainsi, la *p*-nitro phénylhydrazine livre les *p*-nitro phénylhydrazones 85 et 86 tandis que la dinitro-2,4 phénylhydrazine livre un mélange d'hydrazone 87 et des deux pyrazoles isomères 88 et 89. Enfin, la phénylhydrazine livre seulement les deux pyrazoles isomères 90 et 91.

En 1947, Koenigs et Freund⁴⁶ obtiennent, par action de l'hydrazine sur la méthyl-2 chromone 45, le pyrazole 93 dont le point de fusion est très proche du produit obtenu

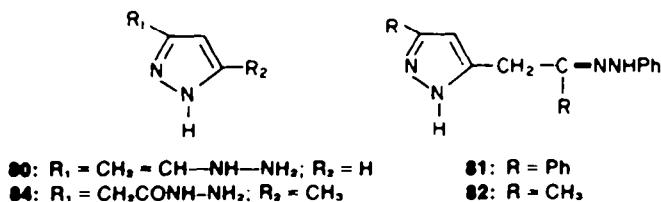


Tableau 10.

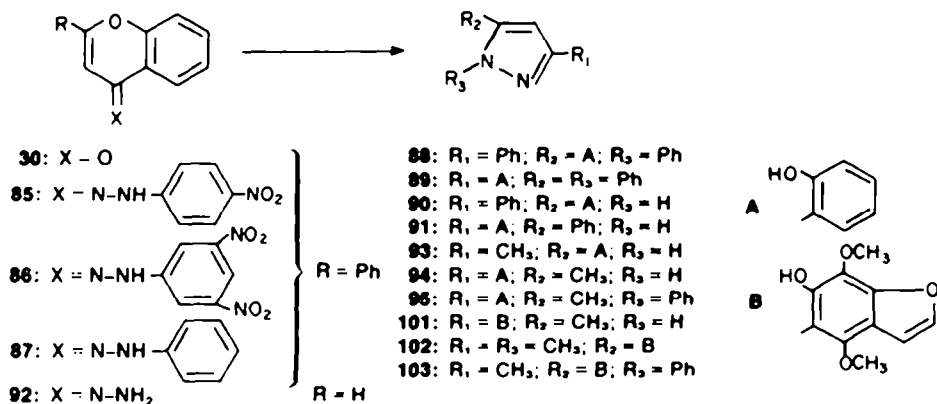


Tableau 11.

par Alberti²⁸ qui répéta l'expérience en 1957. Cet auteur n'a pas choisi entre les deux isomères 93 et 94, mais par contre, lorsqu'il utilise la phenylhydrazine, il propose la structure 95 pour le produit formé.

pas qu'il existe, à l'heure actuelle, des exemples suffisamment nombreux pour permettre la prévision de la structure du pyrazole majoritaire.

Pourtant, quelques hydrazones peuvent être obtenues

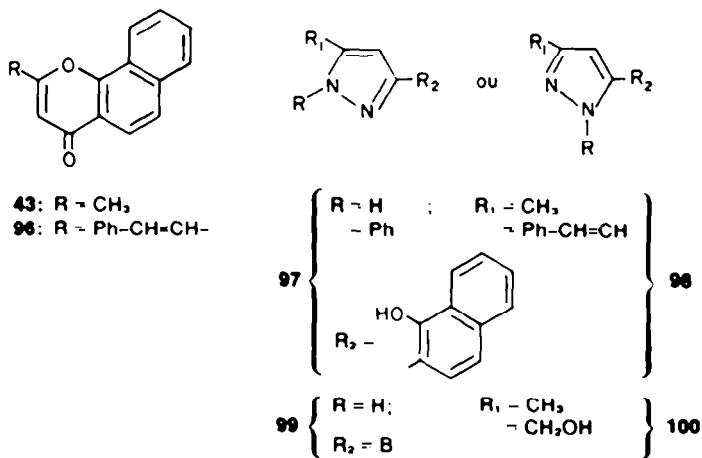


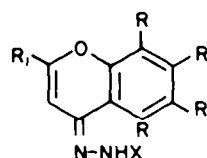
Tableau 12.

D'une façon générale, les auteurs ne choisissent pas entre les deux structures pyrazoliques isomères, type 97 et 98. Ainsi Schonberg *et al.*⁴⁰ en 1956, rapportent la formation de pyrazoles de formule générale 97 ou 98 pour les produits résultant de l'action de l'hydrazine sur 43 et 96. De même, ces auteurs, traitant le khellol 47, la khelline 48 et la visnagine 49 par la phenylhydrazine avaient décrit en 1953 les pyrazoles de structure générale 99 et 100. Très peu de temps après, Musante et Fatutta⁴⁷ donnent la structure 101 au le pyrazole obtenu par action de l'hydrazine sur la khelline 48, mais préfèrent les structures isomères 102 et 103 pour celui obtenu par action respectivement de la méthyl et de la phenylhydrazine.

directement à partir des chromones correspondantes. 108 est obtenue par Janczo *et al.*^{49,40} par traitement de la flavone 30 avec la tosylhydrazine. Ces auteurs apportent une preuve chimique à l'appui de la structure 108, consistant à revenir à la flavone initiale. 109 est obtenue par les mêmes auteurs⁵¹ en traitant 30 par la phenylhydrazine en milieu acide. 110 est formée lorsque Prudchenko *et al.*⁵² chauffent la chromone initiale avec la phenylhydrazine à haute température.

Plus tard, les auteurs ont pu choisir entre les structures pyrazoliques isomères. Crabbé *et al.*²⁰ en 1971, attribuent ainsi la structure 104 au pyrazole obtenu par action de l'hydrazine sur le stéroïde 50 et rationalisent sa formation selon le mécanisme rapporté dans le Tableau 13.

Cependant, Kostka⁴⁸ rattache le composé majoritaire 106 obtenu par action de la phenylhydrazine sur la chromone 2 à l'autre série pyrazolique, en s'appuyant sur l'observation de l'intermédiaire 105, et il attribue la structure 107 au composé minoritaire. Il ne semble donc



- 108: R₁ = Ph; R = H; X = SO₂-C₆H₄-CH₃
- 109: R₁ = Ph; R = H; X = Ph
- 110: R₁ = CH₃; R = F; X = Ph

Tableau 14.

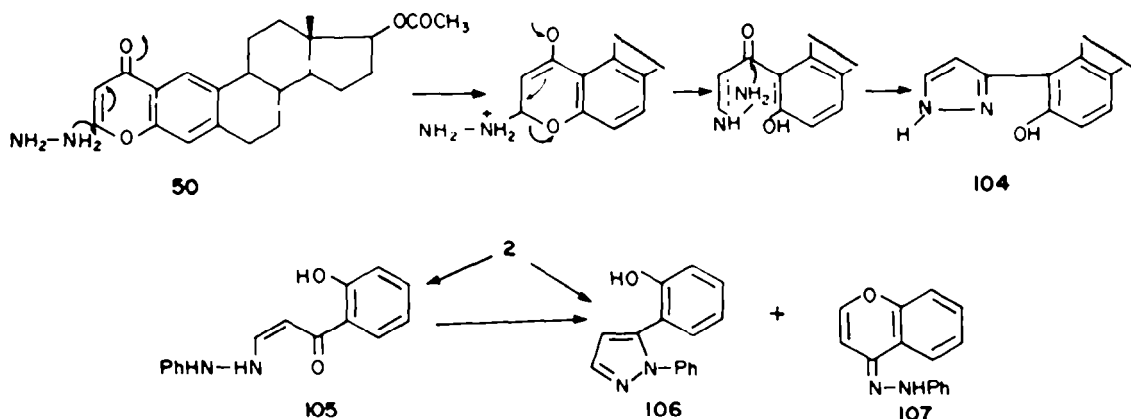
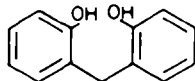
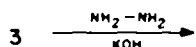
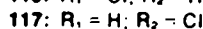
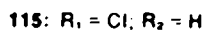
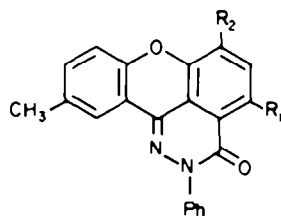
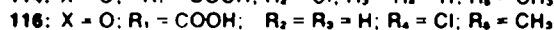
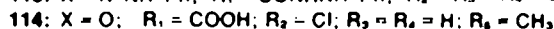
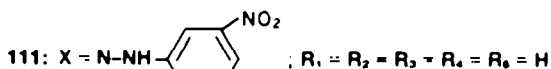
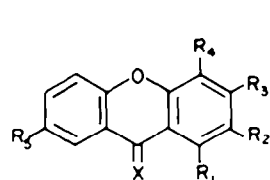


Tableau 13.

En conclusion, il faut remarquer que la réactivité de l'hydrazine et de ses dérivés sur les chromones ne peut être aisément prédite. Les exemples cités montrent que cette réactivité varie selon la structure de la chromone, selon la nature du réactif qui lui est opposée (hydrazine ou phenylhydrazine, cette dernière pouvant être différemment substituée sur le cycle aromatique) et enfin selon le milieu réactionnel.

1.2.3 *Xanthonés*. Il n'existe, à notre connaissance que peu d'exemples d'attaque des xanthonés par l'hydrazine ou ses dérivés. Campbell *et al.*³³ rapportent en 1957 que la xanthone est inactive vis-à-vis de l'hydrazine et de la phenylhydrazine, confirmant pour ce dernier réactif les observations faites par Speigler³¹ en 1884.



118

Tableau 15.

Pourtant, quelques cas d'attaque nucléophile sur le carbonyle avec conservation de l'hétérocycle oxygéné sont connus. Campbell *et al.*³³ rapportent la formation directe, en milieu sulfurique de la dinitro-2,4 phenylhydrazone 111, et de la phenylhydrazone 113, à partir de la xanthone 112.

De même, ces auteurs utilisant les xanthonés 114 et 116 ont obtenu les dérivés 115 et 117, par l'intermédiaire probable d'une phenylhydrazone initialement formée qui réagit ensuite avec la fonction carboxyle (R₁ = COOH), confirmant ainsi les résultats de Knesbeck et Ullmann³⁴ publiés en 1922.

Enfin, un cas particulier est constitué par la réaction rapportée récemment de Topchii et Zavgorodnii³⁵ qui, traitant la xanthone 3 par l'hydrazine en milieu alcalin (conditions de la réaction de Wolff-Kischner) obtiennent 118 résultant de l'ouverture de l'hétérocycle, et de la réduction du carbonyle.

et ses dérivés) sur les pyrrhiones accessibles par action du pentasulfure de phosphore sur les γ -pyrones permet, dans certains cas, d'accéder aux oximes et hydrazones, grâce à la plus grande réactivité du groupe thiocarbonyle.

2.1.1 *Action de l'hydroxylamine*. En 1955, Traverso³⁶ obtient ainsi 122 à partir de 119, ainsi que 123 à partir de 120; ce dernier résultat a été reproduit ultérieurement par Yates.³⁷

Il faut pourtant remarquer que longtemps auparavant, Arndt *et al.*³⁸ avaient, en 1924, obtenu l'oxime 124 en traitant la pyrrhione 121 par l'hydroxylamine.

De même, en 1952, El Kholi³⁹ isole l'oxime 126 à partir de 125. En série chromone, Baker *et al.*¹⁵ avaient, en 1952, obtenu l'oxime authentique 128 en passant par la pyrrhione 127 mais la méthode n'est pas générale, puisque 129^{13,61} et 130⁶¹ subissent l'ouverture de l'hétérocycle oxygéné et mènent à des isoxazoles, comme cela a été observé dans d'autres cas. Graebe et

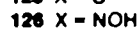
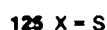
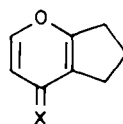
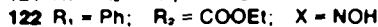
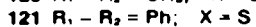
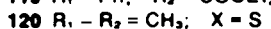
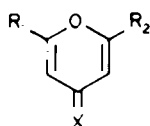
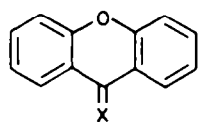
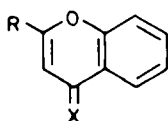


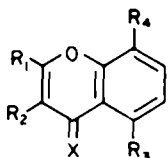
Tableau 16.



63: X = NOH
131: X = S



127: X = S; R = Ph
128: X = NOH; R = Ph
129: X = S; R = CH₃
130: X = S; R = Ph-CH=CH



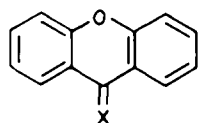
132: X = S; R₁ = R₂ = CH₃; R₃ = R₄ = H
133: X = S; R₁ = R₂ = R₃ = CH₃; R₄ = H
134: X = S; R₁ = R₂ = R₄ = CH₃; R₃ = H
135: X = NNHPh; R₁ = R₂ = CH₃; R₃ = R₄ = H
136: X = NNHPh; R₁ = R₂ = R₃ = CH₃; R₄ = H
137: X = NNHPh; R₁ = R₂ = R₄ = CH₃; R₃ = H
138: X = NNHPh; R₁ = Ph; R₂ = R₃ = R₄ = H
139: X = NNHPh; R₁ = CH₃; R₂ = R₃ = R₄ = H

Tableau 17.

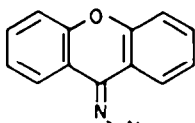
Roeder¹⁴ obtiennent l'oxime **63** en traitant la xanthione **131** par l'hydroxylamine, en milieu alcoolique, tandis que Mann et Turnbull⁶⁰ obtiennent cette même oxime en utilisant la pyridine comme solvant.

2.1.2 *Action de l'hydrazine et de ses dérivés.* A notre connaissance, aucun exemple de préparation indirecte d'hydrazones de γ -pyrones n'a été rapporté, mais la méthode a été utilisée avec les chromones et les xanthenes.

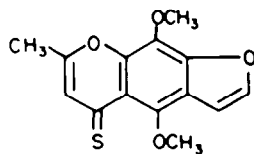
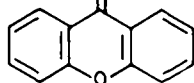
Baker *et al.*¹⁵ qui ont beaucoup utilisé la méthode indirecte (cf 1.1.2), obtiennent les phenylhydrazones **138** et **139**, à partir des thiones respectives **127** et **130**. Cette méthode indirecte avait été utilisée en 1914, par Simonis et Rosenberg⁶² pour préparer **135**, **136** et **137** à partir des thiones **132**, **133** et **134**.



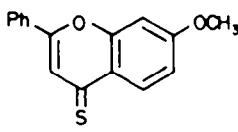
140: X = NNHPh
141: X = NNH₂



142



143



144

Tableau 18.

Graebe et Roeder¹⁴ avaient dès 1899 préparé la phenylhydrazone **140** à partir de la thioxanthone **129**. Quant à l'hydrazone **141**, elle a été obtenue plus récemment (1965) par Schonberg⁶¹ à partir de **129**. Il faut noter que ce même auteur⁶⁴ avait, longtemps auparavant, obtenu l'azine **142** résultant d'une double condensation.

Comme pour l'hydroxylamine, il existe des cas où l'hydrazine agissant sur une thione provoque l'ouverture du cycle et la formation d'un pyrazole. Il en est ainsi pour **130**,⁶¹ pour la thiokhelline **143**,⁶⁴ pour **144**.⁶⁵

2.2. Modes de formation divers

Quelques méthodes particulières ont été utilisées dans certains cas d'espèces.

2.2.1 *Passage par un sulfinium:* la réactivité du groupement fonctionnel thione est exaltée par sa transformation sulfinium. Ainsi, Baker *et al.*¹⁵ traitant **127** par l'iodure de méthyle obtient **145**, lequel livre l'oxime **128**.

2.2.2 *Passage par une imine:* Schonberg⁶⁶ rapporte que la xanthone **3** est transformée en imine **147** par action successive du chlorure d'oxalyle qui livre **146**, puis de l'ammoniaque et que l'imine traitée par l'hydrazine conduit alors à l'hydrazone **141**.

2.2.3 *Déplacement de l'oxime par la phénylhydrazine.* En traitant l'oxime **64** par la phénylhydrazine, Campbell¹¹ obtient la phenylhydrazone **141**. Comme l'obtention de l'oxime nécessite elle-même le passage par la thione, il s'agit ici d'une méthode particulièrement peu avantageuse.

2.2.4 *Passage par le dérivé dichloré.* Farkas *et al.*⁶⁷ transforment la flavone **30** en dérivé dichloré **148**, qu'ils traitent ensuite par l'hydroxylamine pour obtenir l'oxime **128**.

2.2.5 *Passage par un photodimère.* Yates et Hand¹⁷ ont apporté une solution élégante au problème de la préparation de l'oxime de diméthyl-2,6 pyrone **123** en faisant réagir l'hydroxylamine sur le photodimère **149**, et en coupant en milieu acide le dérivé dioxime **150** ainsi obtenu.

2.3. Méthode directe de formation des oximes et des hydrazones

La méthode indirecte impliquant le passage par la thione ne livre les oximes et hydrazones qu'avec des rendements souvent faibles, et s'avère même parfois inopérante, tandis que les modes de formation ne permettent de traiter que des cas d'espèce.

Une méthode directe a été publiée en 1976 par Beugelmans et Morin^{1,18,19} et permet de réaliser l'attaque nucléophile de l'hydroxylamine, de l'hydrazine et de la tosylhydrazine sur la position 4 en utilisant ces réactifs sous forme de leur chlorhydrate, au sein du méthanol anhydre. Cette méthode livre en une étape les oximes, azines et tosylhydrazones des γ -pyrones et repose sur l'hypothèse que dans le milieu à la fois acide et anhydre ainsi réalisé, la γ -pyrone existe sous forme d'hydroxy-4 pyrylium. Cet intermédiaire subit alors une attaque nucléophile en position 4, comme le font selon Yoneda *et*

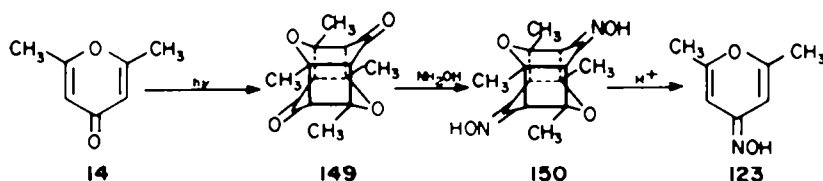
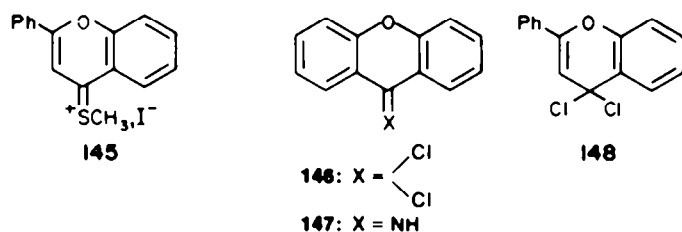


Tableau 19.

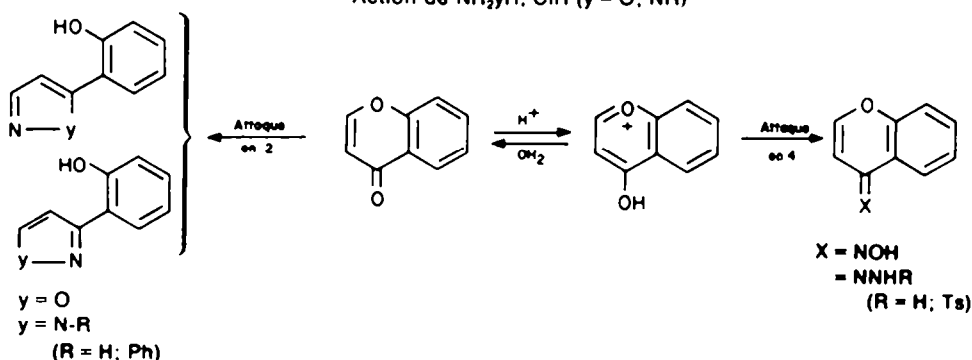
Action de NH_2yH , ClH ($\text{y} = \text{O}; \text{NR}$)

Tableau 20.

al.⁴⁸ les pyriliums possédant en cette position un groupe partant.

C'est ainsi que les oximes dérivés de la chromone 2, de la diméthyl-2,4 pyrone 14, de la flavone 10 et de la khelline 48 ont été préparés. Les oximes obtenues à partir de 14 et 30 sont identiques à celles décrites dans la littérature et qui ont été préparés par des méthodes indirectes. Remarquons que l'oxime de khelline qui n'avait pu être obtenue en passant par la thiokhelline et l'oxime de chromone 34, sont ainsi décrites pour la première fois.

Les hydrazones ne peuvent être obtenues, mais l'attaque nucléophile en position 4 a bien lieu, comme en témoigne la formation des azines résultant de l'attaque d'une seconde molécule de γ -pyrone par l'hydrazone

initialement formée, et non isolée. Seule l'azine de flavone avait déjà été décrite dans la littérature.¹⁵ Enfin, les tosylhydrazones sont normalement obtenues par attaque de la tosylhydrazine en position 4. Nous avons ainsi obtenu la tosylhydrazone de flavone, identique à celle décrite dans la littérature,⁵⁰ ainsi que les tosylhydrazones nouvelles dérivées de 2, 14, et 48.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹R. Beugelmans et C. Morin, *Tetrahedron Letters* 2145 (1976).
²E. Odernheimer, *Chem. Ber.* 17, 2087 (1884).
³R. Tortorici, *Gazz. Chim. Ital.* 30 II, 16, (1900).
⁴J. Brand, *Chem. Ber.* 27, 806 (1894).
⁵L. F. Cavalieri, *Chem. Rec.* 41, 525 (1947).
⁶A. Peratoner et A. Tamburello, *Gazz. Chim. Ital.* 41 II, 666 (1911).

Tableau 21.

$\text{X} = \text{O}$	2	14	30	48
$\text{X} = \text{NOH}$ ($\text{X} = \text{N}$) ₂ (Azines) $\text{X} = \text{N-NHTs}$	F = 127† F = 216†	F = 121-2 ⁽⁶⁷⁾ F = 205-7†	F = 181 ⁽¹⁶⁾ F = 299-300 ⁽¹⁶⁾ F = 204-7 ⁽⁶⁰⁾	F = 225† F = 240-5† F = 196-7†

† Composés nouveaux.^{1, 10, 19}

- ⁷G. Soliman et I. El Kholy, *J. Chem. Soc.* 1755 (1954).
⁸F. Parisi, P. Bovina et A. Quilico, *Gazz. Chim. Ital.* **90**, 903 (1960).
⁹P. Yates, M. J. Jorgenson et S. K. Roy, *Can. J. Chem.* **40**, 2146 (1962).
¹⁰F. Palazzo, *Gazz. Chim. Ital.* **34** 1, 458 (1904).
¹¹F. Palazzo, *Ibid.* **36** 1, 596 (1906).
¹²G. Wittig et F. Bangert, *Chem. Ber.* **58B**, 2636 (1925).
¹³W. Basinski et Z. Jerzmanowska, *Rocz. Chimii* **48**, 2217 (1974).
¹⁴K. E. Gulati et J. N. Ray, *Curr. Sci.* **5**, 75 (1936); *Chem. Abstr.* **30**, 8214 (1936).
¹⁵W. Baker, J. B. Harborne et W. D. Ollis, *J. Chem. Soc.* 1303 (1952).
¹⁶R. B. Shenoi, R. C. Shah et T. S. Wheeler, *J. Chem. Soc.* 247 (1940).
¹⁷M. W. Moon et J. C. Sharp, *Ger. Offen.* 2513652; *Chem. Abstr.* **84** P, 30890 (1976).
¹⁸R. Beugelmans et C. Morin, *J. Org. Chem.* **42**, 1356 (1977).
¹⁹C. Morin, Thèse de Docteur-Ingénieur, Orsay (1976).
²⁰P. Crabbe, L. A. Maldonado et I. Sanchez, *Tetrahedron* **27**, 711 (1971).
²¹G. Wittig et F. Bangert, *Chem. Ber.* **58B**, 2627 (1925).
²²O. Dann, G. Volz et O. Huber, *Ann.* **587**, 16 (1954).
²³L. Vargha et M. Rados, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **3**, 223 (1953); *Chem. Abstr.* **48**, 8226 (1954).
²⁴J. Colonge et A. Guyot, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 329 (1958).
²⁵A. Sen et P. Singh, *J. Indian Chem. Soc.* **37**, 217 (1960); *Chem. Abstr.* **54**, 24624 (1960).
²⁶A. A. A. Sayed, S. M. Sami, A. Labib et S. S. Ibrahim, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **87**, 165 (1975); *Chem. Abstr.* **84**, 74172 (1976).
²⁷A. Schonberg, A. E. K. Fateen et A. E. M. A. Sammour, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4689 (1956).
²⁸C. Alberti, *Gazz. Chim. Ital.* **87**, 781 (1957).
²⁹W. Basinski et Z. Jerzmanowska, *Rocz. Chimii* **48**, 989 (1974).
³⁰A. Schonberg et M. M. Sidky, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 5128 (1953).
³¹F. Eiden, H. Haverland et W. Loewe, *Arch. Pharm.* **306**, 929 (1973); *Chem. Abstr.* **80**, 82765 (1974).
³²F. Eiden et W. Loewe, *Tetrahedron Letters* 1439 (1970).
³³R. Fosse, *Ann. Chim.* **6**, 13 (1916).
³⁴G. Graebe et P. Roeder, *Chem. Ber.* **32**, 1688 (1899).
³⁵N. Campbell, S. R. McCallum et D. J. Mackenzie, *J. Chem. Soc.* 1922 (1957).
³⁶P. Catsoulacos, *Chim. Thérapeutique* **5**, 401 (1970).
³⁷K. Nagarajan, C. L. Kulkarni et A. Venkateswarlu, *Indian J. Chem.* **12**, 247 (1974).
³⁸F. J. Villani, J. Hannon, E. A. Wefer, T. A. Mann et J. B. Morton, *J. Org. Chem.* **40**, 1734 (1975).
³⁹F. Feist, *Ann.* **257**, 253 (1890).
⁴⁰N. Kishner, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **55**, 539 (1924); *Chem. Abstr.* **19**, 2822 (1925).
⁴¹D. N. Bedekar, R. P. Kaushal et S. S. Deshapande, *J. Indian Chem. Soc.* **12**, 465 (1935).
⁴²R. G. Jones et M. J. Mann, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 4048 (1953).
⁴³C. Ainsworth et R. G. Jones, *Ibid.* **76**, 3172 (1954).
⁴⁴A. Schoenberg et T. Stolpp, *Chem. Ber.* **63**, 3102 (1930).
⁴⁵R. Mozingo et H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 669 (1938).
⁴⁶E. Koenigs et J. Freund, *Chem. Ber.* **80**, 143 (1947).
⁴⁷C. Musante et S. Fatutta, *Il Farmaco (Ed. Sci.)*, **9**, 328 (1954); *Chem. Abstr.* **49**, 9634 (1955).
⁴⁸K. Kostka, *Rocz. Chim.* **47**, 305 (1973).
⁴⁹G. Janzso, F. Kallay et I. Koczor, *Tetrahedron Letters* 2269 (1965).
⁵⁰G. Janzso, F. Kallay et I. Koczor, *Tetrahedron* **22**, 2909 (1965).
⁵¹F. Kallay, G. Janzso et I. Koczor, *Tetrahedron Letters* 3853 (1968).
⁵²A. T. Prudchenko, L. P. Vovdenko, V. A. Barkhash et N. N. Vorozhtsov, *Khim. Geterotsykl. Soedni* **967** (1968); *Chem. Abstr.* **70**, 106308 (1969).
⁵³E. Speigler, *Chem. Ber.* **17**, 807 (1884).
⁵⁴A. M. Kneschbeck et F. Ullmann, *Chem. Ber.* **55**, 306 (1922).
⁵⁵V. A. Topchii et S. V. Zavgorodnii, USSR P 320475, *Otkrytiya Izobret. Prom. Obratstvy Tovarnye Znaki* **48**, 66 (1971); *Chem. Abstr.* **76**, 126592 (1972).
⁵⁶G. Traverso, *Ann. Chim.* **45**, 695 (1955).
⁵⁷P. Yates et E. S. Hand, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 4749 (1969).
⁵⁸F. Arndt, E. Scholz et P. Nachtwey, *Chem. Ber.* **57**, 1903 (1924).
⁵⁹I. El Kholy, F. Raffa et G. Soliman, *J. Chem. Soc.* 1857 (1962).
⁶⁰F. G. Mann et J. H. Turnbull, *Ibid.* 757 (1951).
⁶¹M. A. F. Elkashef, F. M. E. Abdel-Megeid, K. E. M. Mokhtar et M. F. Elbarnashawi, *Indian J. Chem.* **11**, 860 (1973).
⁶²H. Simons et S. Rosenberg, *Chem. Ber.* **47**, 1232 (1914).
⁶³A. Schonberg, B. Koenig et E. Frese, *Ibid.* **98**, 3303 (1965).
⁶⁴L. Fabbri, *Ann. (Rome)* **46**, 137 (1956); *Chem. Abstr.* **50**, 15524 (1956).
⁶⁵W. Baker et V. S. Butt, *J. Chem. Soc.* 2142 (1949).
⁶⁶A. Schonberg et K. Junghaus, *Chem. Ber.* **99**, 1015 (1966).
⁶⁷I. Farkas, B. Costisella, M. Rabosi, H. Gross et R. Bognar, *Chem. Ber.* **102**, 1333 (1969).
⁶⁸S. Yoneda, T. Sugimoto, Y. Moriya et Z. Yoshida, *Tetrahedron* **31**, 2669 (1975).

ADDENDUM

Depuis l'achèvement du manuscrit, plusieurs résultats intéressants sont apparus dans la littérature:

W. Basinski et Z. Jerzmanowska, *Rocz. Chimii*, **50**, 1067 (1976) ont étudié à nouveau le comportement de la flavone vis-à-vis du chlorhydrate d'hydroxylamine dans la pyridine anhydre et ont isolé l'oxime **31** et un isoxazole, isomère de **32** (dans le rapport 2/3) remettant ainsi en cause résultats précédents:^{15,16} la structure de **32** repose sur l'analyse du spectre de masse.

V. Szabo et J. Borda, *Topics Flavonoid Chem. Biochem. Proc. Hung. Bioflavonoid Symp. 4th 1973*, **52** (1975). *Chem. Abstr.*, **85**, 94190 (1976), par action de l'hydroxylamine sur la phényl-3 chromone, isomère de la flavone obtiennent l'oxime (conservation de l'hétérocycle oxygéné), mais, en faisant réagir l'hydrazine, observent l'ouverture de l'hétérocycle oxygéné et la formation d'un pyrazole.

R. E. David, G. Janzso, J. Balint et R. Bognar, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **88**, 309 (1976); R. E. David, G. Janzso, J. Balint, G. B. Szabo et R. Bognar, *Magyar Kemiai Folyoirat*, **82**, 19 (1976). *Chem. Abstr.*, **86**, 4561 (1976) étudient la vitesse de la réaction vis-à-vis d'un même nucléophile (2-4 DNPH) en fonction de la basicité du substrat flavonoïdique.