

FERDINAND MATHIS

**II. - Acides hydroxamiques à fonction simple. Structure.
Propriétés générales**

Annales de la faculté des sciences de Toulouse 4^e série, tome 25 (1961), p. 125-146

http://www.numdam.org/item?id=AFST_1961_4_25_125_0

© Université Paul Sabatier, 1961, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Annales de la faculté des sciences de Toulouse » (<http://picard.ups-tlse.fr/~annales/>) implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme
Numérisation de documents anciens mathématiques
<http://www.numdam.org/>

II. — ACIDES HYDROXAMIQUES A FONCTION SIMPLE STRUCTURE. PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES

par Ferdinand MATHIS

Les propriétés générales des acides hydroxamiques ont été décrites par LESBRE [44] et par YALE [86]; voir aussi [50].

Dans ce qui suit, j'exposerai quelques travaux personnels tout en essayant de compléter les revues générales précitées; la littérature relative aux acides hydroxamiques croît, en effet, de plus en plus vite, ce qui justifie cette mise au point, mais empêche par ailleurs qu'elle soit aussi complète qu'on pourrait le souhaiter.

L'intérêt porté aux acides hydroxamiques paraît concentré sur quatre points : les applications analytiques, les possibilités de synthèse, l'action « antisarin », la synthèse enzymatique et les propriétés antibiotiques.

Applications analytiques

Les acides hydroxamiques, vrais ou N-substitués, donnent avec de nombreux cations de transition des complexes colorés, souvent peu solubles, qui peuvent servir à leur dosage gravimétrique ou colorimétrique : Ti, U, Mo, V, Fe^{III} par l'acide salicylhydroxamique [85, 5], V par l'acide benzhydroxamique [14], Ta, Nb, V par l'acide N-phénylbenzhydroxamique [51, 8], U par l'acide oxalohydroxamique [13], etc... [18].

Certains de ces complexes peuvent être extraits par des solvants organiques, par exemple celui du vanadium avec l'acide benzhydroxamique est extractible par l'hexanol [81]. Les complexes hydroxamiques du plutonium pourraient présenter un intérêt industriel [82].

La réaction classique au chlorure ferrique permet de détecter et doser, après transformation en acide hydroxamique, les fonctions ester, anhydride, acide, amide [71, 74, 75, 21] et l'hydroxylamine elle-même [25].

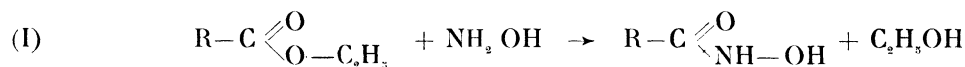
L'intérêt de ces acides hydroxamiques dans l'analyse des lipides est accru par la possibilité de les séparer par chromatographie de partage [72, 52, 36, 15]. Signalons aussi les acides hydroxamiques macromoléculaires dérivés de l'acide polyméthacrylique, qui retiennent énergiquement les ions ferriques [11, 12].

Réactions de formation des acides hydroxamiques

L'action de l'hydroxylamine sur les esters d'acides carboxyliques ou les

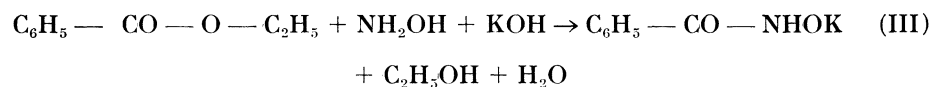
(*) La partie expérimentale de ce travail a été faite presque entièrement au laboratoire de chimie du Muséum (Pr. Charles SANNIÉ) et au laboratoire de spectrographie infrarouge du P.C.B. (Pr. Pierre BARCHIEWITZ) à Paris.

chlorures d'acide est la méthode la plus simple d'obtention des acides hydroxamiques :



L'emploi des chlorures d'acide présente l'inconvénient de donner lieu à la formation simultanée de N-O diacylhydroxylamines.

Tous les esters ne réagissent pas avec la même rapidité sur l'hydroxylamine. Les esters d'acides aromatiques (benzoate de méthyle) ou arylaliphatiques (cinnamate de méthyle) ne réagissent bien qu'en présence d'alcali, de sorte qu'il se fait un hydroxamate alcalin [29, 68] :



L'hydroxamate alcalin précipite spontanément ou par évaporation de la solution.

Les esters d'acides aliphatiques comme le propionate d'éthyle réagissent sur l'hydroxylamine libre [39], en présence de la quantité de solvant strictement nécessaire pour rendre le mélange homogène, ce qui exige l'isolement fort laborieux de la base pure. La réaction se fait, en effet, très mal en solution méthanolique diluée neutre; par contre elle se fait très bien en présence de base forte.

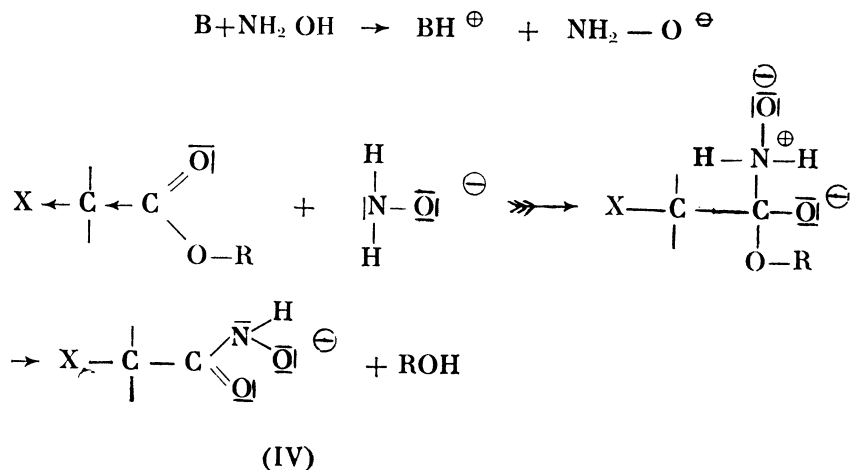
La présence de base forte n'est pas nécessaire pour transformer les esters d'acides α -aminés ou α -alcools en acides hydroxamiques : la solution méthanolique d'hydroxylamine suffit. Quand on traite la lactone gluconique par cette solution (concentration environ 1 mole par litre de NH_2OH), l'acide gluconhydroxamique précipite en quelques heures [48^{bis}]. En milieu légèrement alcalin, il précipite en quelques minutes.

La synthèse d'acides hydroxamiques halogénés dans une chaîne aliphatique peut présenter des difficultés, mais celles-ci ne sont pas insurmontables [48, 40].

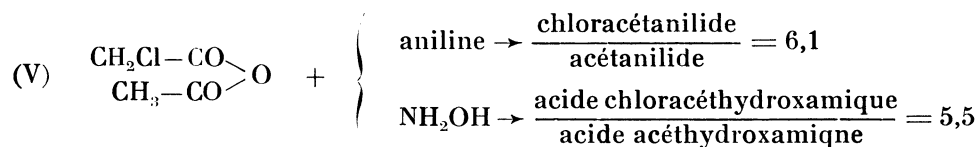
La réaction entre les esters d' α -aminoacides et l'hydroxylamine est d'ordre 1 par rapport à l'ester entre pH 7 et pH 9; sa vitesse, raisonnable à pH 7, augmente rapidement avec l'alcalinité du milieu; au-dessus de pH 8 et au-dessous de 7,5, le phénomène est d'ailleurs compliqué par l'hydrolyse soit de l'ester, soit de l'acide hydroxamique [58].

Le fait que l'action des esters sur l'hydroxylamine soit catalysée par les bases — comme d'ailleurs la formation des oximes [2^{bis}] — et favorisée par la présence, au voisinage de la fonction ester, de substituants

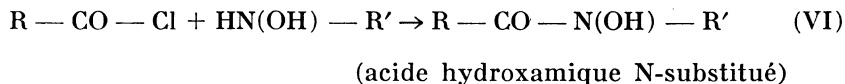
— I, comme —NH₂ et —OH, suggèrent le mécanisme (IV) (1, page 165) :



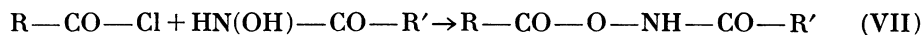
Ce mécanisme permet de rendre compte des résultats de WIELAND et STIMMING [79] sur le clivage des anhydrides carboxyliques mixtes tels que V par l'hydroxylamine, clivage qui conduit à un mélange de deux acides carboxyliques et deux acides hydroxamiques : la base azotée se fixe de préférence sur le carbonyle voisin du substituant le plus électro-négatif; on observe un effet analogue dans l'action de l'aniline sur les mêmes anhydrides :



Il apparaît ainsi que la première acylation de l'hydroxylamine se fait dans le groupement NH; il en est encore ainsi pour les hydroxylamines N-arylées ou N-alcoylées : (VI) :



alors que dans les acides hydroxamiques, l'acylation se fait, comme on verra plus loin, dans l'oxhydryle (VII) :



Un problème intéressant est de savoir pourquoi il en est ainsi : il est difficile de répondre, et d'autant plus difficile que JENCKS [37] a montré que, dans l'action de l'hydroxylamine sur le benzoate de paranitrophényle, il se fait d'abord en grande quantité la O-benzoylhydroxylamine

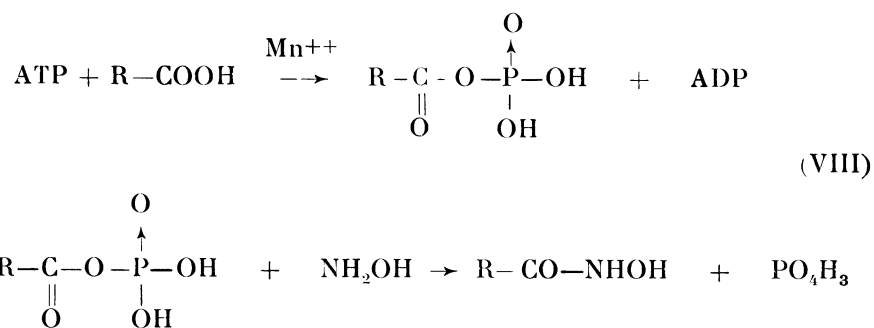
$\text{H}_2\text{N} - \text{O} - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_5$, instable, qui se transforme ultérieurement en acide benzhydroxamique. Il y a donc au départ une acylation simultanée sur l'oxygène et sur l'azote, dans des proportions qui dépendent de l'agent d'acylation.

Signalons pour mémoire la formation d'acides hydroxamiques par action de l'hydroxylamine sur les diacylamides [78] et l'action de l'hydroxylamine sur le polyacrylonitrile en milieu aqueux, qui transforme les groupements $-\text{C} \equiv \text{N}$ en groupements amidoxime $-\text{C}(\text{NH}_2) = \text{NOH}$; ceux-ci par hydrolyse, sont transformés en groupements acide hydroxamique [62].

Formation enzymatique d'acides hydroxamiques

La synthèse d'acides hydroxamiques à partir des acides carboxyliques peut se faire par voie enzymatique en présence d'adénosine-triphosphate [19, 47, 73, 41]. On observe aussi des transamidations enzymatiques, transformant une amide en acide hydroxamique [38, 24] ou l'inverse [46].

La synthèse des acides hydroxamiques par l'extrait de foie n'est d'ailleurs pas purement enzymatique [9]. En effet, la formation d'acides hydroxamiques à partir d'acides carboxyliques en présence d'ATP a lieu même en l'absence d'enzyme, en présence d'ions manganoux [45] probablement par le mécanisme (VIII) :



Ce type de réactions éclaire le problème de l'« activation » des acides carboxyliques dans les processus biochimiques.

Structure et spectre de vibration des acides hydroxamiques

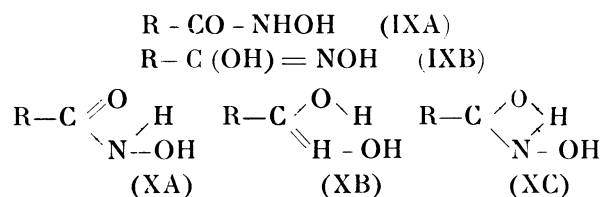
On a fort longtemps discuté sur la structure du groupement fonctionnel des acides hydroxamiques. Ont été proposés : le schéma *acide hydroxamique* proprement dit (N-hydroxyamide) (IX A), le schéma *acide hydroximique* ou oximinoalcool (IX B) et le schéma mésohydrique d'Oddo [53] (X C) qui correspond, en langage moderne, soit à une liaison hydrogène entre

l'oxygène lié au carbone et l'azote, (X A) ou (X B), soit à une tautométrie entre (IX A) et (IX B), analogue à la tautométrie des acides carboxyliques :



En fin de compte, l'ingénieuse idée d'Oddo n'est pas à retenir.

Cependant, ni le schéma (IX A) ni le schéma (IX B) n'expliquent bien, à première vue, les réactions de substitution dans le groupement fonctionnel des acides hydroxamiques [50].



Cette incertitude est levée par l'étude des spectres de vibration de ces composés [49^{bis}, 27, 54] (*fig. 1*).

Nous avons enregistré, en effet, en 1952, à l'aide d'un spectrographe Beckmann à prismes de fluorure de lithium et de chlorure de sodium, les spectres des composés XI à XVII :

XI. acide propionhydroxamique $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NHOH}$

XII. acide benzhydroxamique $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{NHOH} \end{array}$

XIII. benzhydroxamate de potassium $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{NHOK} \end{array}$

XIV. acide anisohydroxamique $\text{CH}_3-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{NHOH} \end{array}$

XV. acide phényl-3-propionhydroxamique $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{NHOH} \end{array}$

XVI. acide cinnamohydroxamique $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{NHOH} \end{array}$

XVII. acide phenylpropiolhydroxamique $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{NHOH} \end{array}$

De cette étude, il résulte que les acides hydroxamiques solides présentent, dans la région de 3100 à 3300 cm^{-1} , une bande intense et fine dont l'aspect et la position sont caractéristiques d'un groupement NH associé : sa présence dans le groupement fonctionnel des acides hydroxamiques suffit à prouver que ce sont des N-hydroxyamides [schéma (IX A)].

Avant d'aller plus loin, examinons le cas de l'acide formhydroxamique $\text{HC}(\text{O})\text{NHOH}$, étudié par HADŽI et PREVORŠEK [27], ainsi que par ORVILLE-THOMAS et PARSONS [54], qui ont analysé, non seulement le spectre du

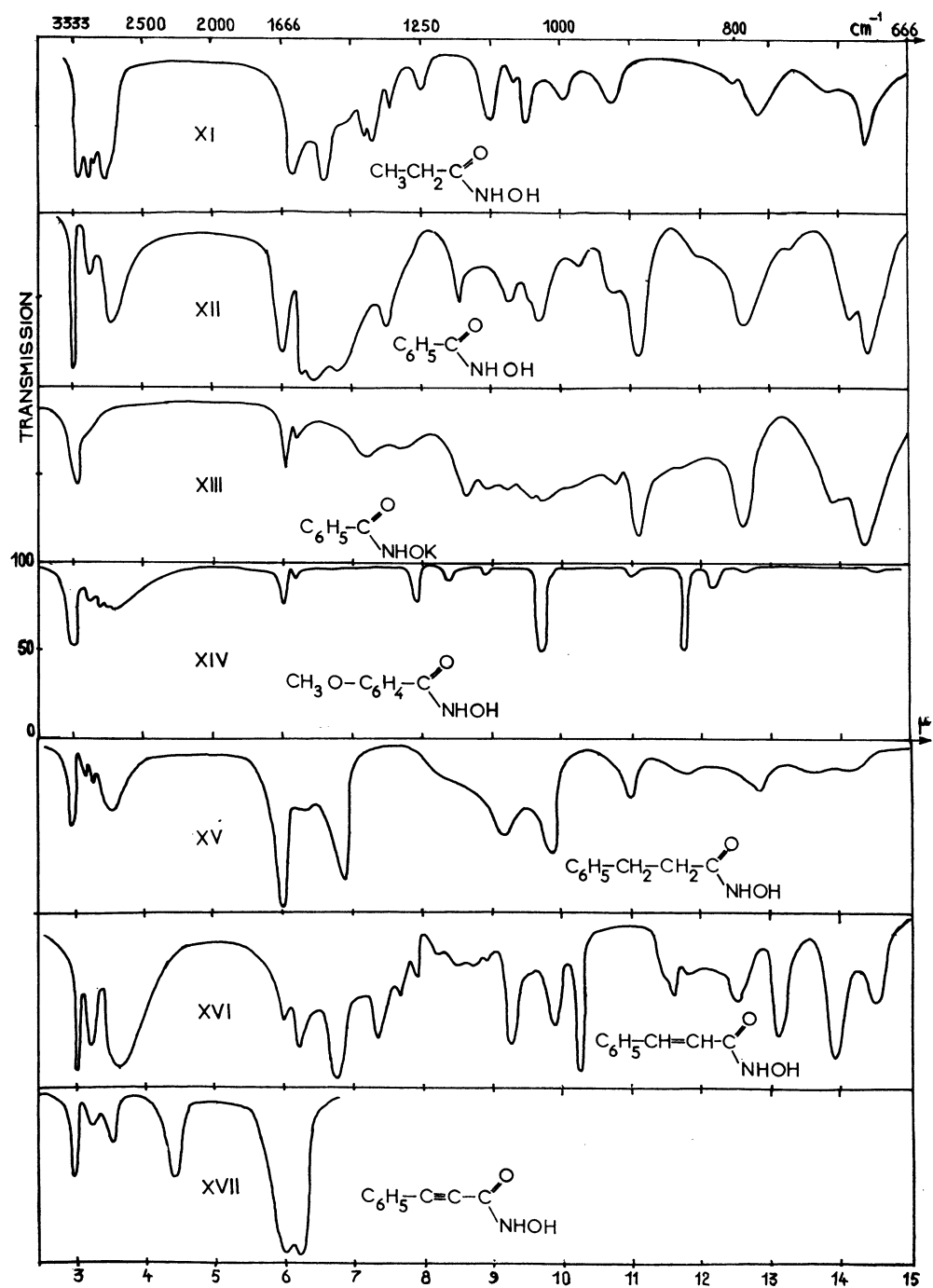


FIG. 1.

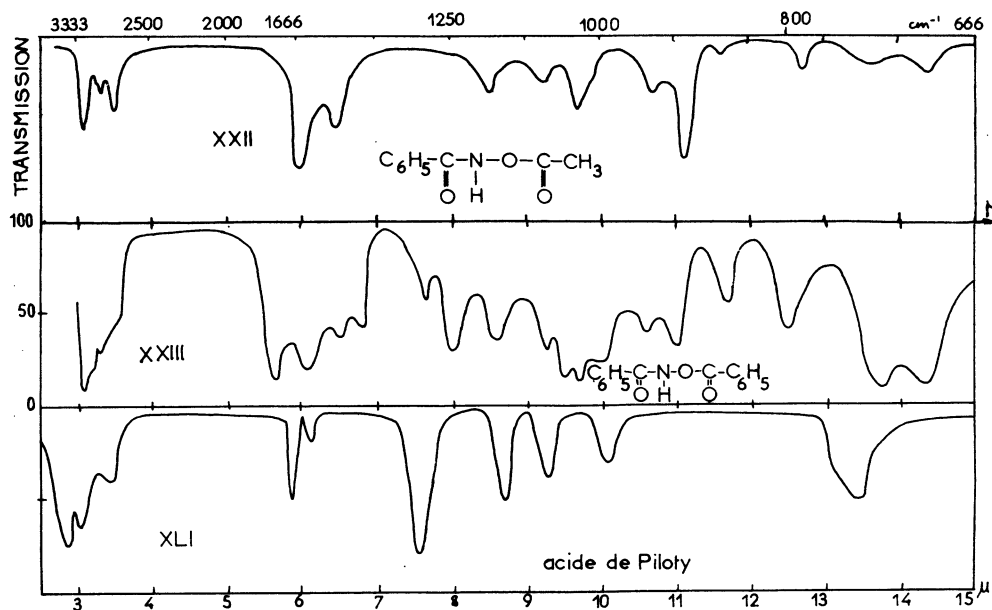


FIG. 1 (suite).

produit « normal », mais aussi celui de son analogue deutéré (principalement HC(O)NDOD).

Le tableau 1 donne les résultats de ces études, sans dissimuler de légères discordances.

TABLEAU 1. — Fréquences fondamentales de l'acide formhydroxamique.

Hadzi-Prevorsek [27]		Orville-Thomas - Parsons [54]	
$\nu(\text{N-H})$	3100	$\nu(\text{N-H})$	3202
$\nu(\text{O-H})$	2985	$\nu(\text{O-H})$	3123
	2874	$\nu(\text{C-H})$	2874
amide I	1650	amide I $\nu_n(\text{OCN})$	1647
amide II	1563	amide II $\nu_n(\text{OCN})$ } $\delta(\text{NH})$ }	1572
amide III	1362	amide III $\nu_n(\text{OCN})$ } $\delta(\text{NH})$ }	1262
C-H bending	1420	amide IV $\delta(\text{OCN})$	837 ou 828
O-H déformation dans le plan	1258	amide V $\gamma(\text{NH})$	756
		$\delta(\text{C-H})$	1366
C-H « out of plane »	1010	$\gamma(\text{C-H})$	1011
		$\delta(\text{O-H})$	1425
		$\gamma(\text{O-H})$	719
$\nu(\text{N-O})$	965	$\nu(\text{N-O})$	985
squelette ou		$t(\text{C-N})$	463
déformation OH, NH	837	$\delta(\text{CNO})$	827 ou 837

La bande de vibration de valence N — O peut être localisée sans hésitation à 985 cm^{-1} [54] ou à 965 cm^{-1} [27]. Ceci correspond à une liaison simple. Or, un calcul élémentaire de la structure électronique de l'acide

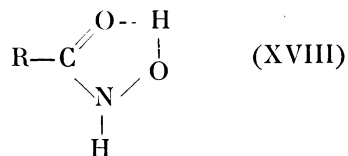
formhydroxamique par la méthode L.C.A.O. [54] donne à prévoir que cette liaison est une liaison simple pratiquement pure, alors que les liaisons C—O et C—N ont un caractère hybride. Cette structure électronique rappelle celle de la formamide.

Passons maintenant à l'étude des spectres des autres acides hydroxamiques.

Région de 3000 cm⁻¹. — Les composés XI à XVII montrent tous [49^{bis}] :

- 1) une bande intense et fine (NH associé) à 3260-3340 cm⁻¹.
- 2) une (ou plusieurs) bandes larges à 2740-3000 cm⁻¹.

Dans le cas des acides benzhydroxamique, cinnamhydroxamique, anisohydroxamique et phényl-3-propionhydroxamique, cette bande est à une fréquence très basse (2740-2800 cm⁻¹), si basse que je n'avais pas cru [49^{bis}] pouvoir l'attribuer à la bande de valence d'un oxhydryle associé. Or, HADŽI et PREVORŠEK [27] ont montré que c'est bien une bande OH : elle se déplace à 2100 cm⁻¹ par deutération. Ils ont élucidé la nature de cette association. Une solution saturée à chaud d'acide laurohydroxamique dans le tétrachlorure de carbone, sous une épaisseur de 20 mm (les acides hydroxamiques sont très peu solubles dans le tétrachlorure de carbone), montre en effet une bande très fine à 3436 cm⁻¹ qui remplace la bande NH à 3300 cm⁻¹; l'association NH est donc rompue par dilution; par contre, la même solution montre toujours la bande OH associée : l'OH est donc associé à l'intérieur même de la molécule (XVIII)



Région de 1600 cm⁻¹. — On observe vers 1650 cm⁻¹ une bande d'absorption qu'on pourrait, à priori, attribuer soit à un carbonyle, soit à un groupement C = N; la structure (IX A) une fois établie, il ne peut s'agir que de la bande de valence du carbonyle, ou plus précisément de la bande dite « amide I », qu'on observe à 1647 ou 1650 cm⁻¹ dans l'acide formhydroxamique [54], à 1630 dans l'acide propionhydroxamique, 1665 dans les acides benzhydroxamique, anisohydroxamique, phényl-3-propionhydroxamique, cinnamhydroxamique, 1655 dans l'acide phénylpropionhydroxamique et dans le benzhydroxamate de potassium.

Vers 1600 cm⁻¹ apparaît dans XII, XIII, XIV, XV, XVII, la bande de vibration de valence — C — C — du noyau benzénique, dans XVI celle de la vibration de valence de la double liaison — C = C —.

La bande de vibration de valence de la triple liaison — C ≡ C —, généralement invisible sur le spectre des carbures acétyléniques substitués, apparaît dans XVII avec une intensité considérable, signe que les deux

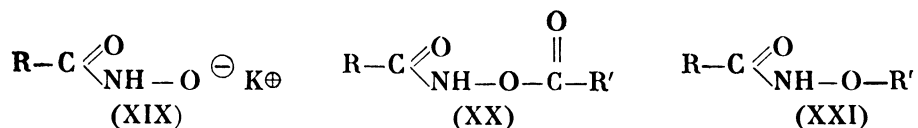
substituants C_6H_5 et $CONHOH$ apportent à la triple liaison une grande dissymétrie électrique.

Liaison N—O. — D'après ce qu'on a vu plus haut, on attendrait la bande de vibration de valence $N—O$ des acides hydroxamiques entre 850 et 930 cm^{-1} . Comme les spectres des composés XI à XVII présentent tous dans cette région plusieurs bandes fortes ou moyennes, il serait imprudent d'assigner l'une d'elle à un mode de vibration déterminé.

Propriétés chimiques des acides hydroxamiques

Substitutions dans l'oxhydrile hydroxamique. — Les acides hydroxamiques sont acides, d'ailleurs guère plus que les amides, et les pK des acides hydroxamiques à fonction simple se situent entre 7,8 et 9,4 environ [76, 2, 67], cette acidité pouvant être augmentée par le voisinage de groupements — I, par exemple dans les acides hydroxamiques à fonction sel d'ammonium quaternaire. Elle est plus grande également dans le cas des acides hydroxamiques cycliques, c'est-à-dire dont le groupement $—CO—N(OH)—$ est engagé dans un cycle, tels que XXIX, etc...

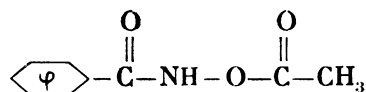
La constitution du groupement $CO—NHOH$ étant fixée, on doit s'attendre à ce que les hydroxamates alcalins possèdent la structure (XIX).



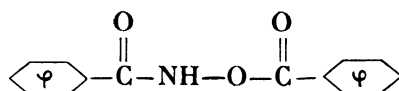
Effectivement, le spectre du benzhydroxamate de potassium (XIII, $R = C_6H_5$) montre à 3280 cm^{-1} la bande NH et à 1650 cm^{-1} la bande $C=O$, la bande à 2750 cm^{-1} disparaissant.

L'action d'un agent d'acylation ou d'alcoylation sur un hydroxamate alcalin (il ne saurait être question d'utiliser les hydroxamates d'argent, car les acides hydroxamiques réduisent les sels d'argent) conduit à des dérivés acylés ou arylés qui doivent posséder la structure (XX) ou (XXI). Ont été préparé à cet effet les dérivés acylés de l'acide benzhydroxamique :

N-benzoyl-O-acétyl hydroxylamine (XXII)

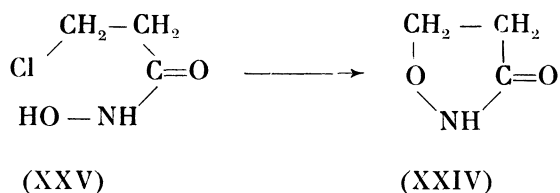


N—O-dibenzoylhydroxylamine (XXIII)



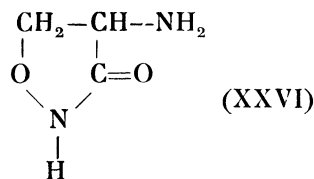
Leurs spectres montrent à 3230 cm^{-1} une bande NH relativement large, indice d'une association, probablement intramoléculaire. On attendrait, d'autre part, deux bandes dues aux vibrations de valence des deux carbonyles. Or, la dibenzoylhydroxylamine (XXIII) montre bien deux bandes (1770 et 1655 cm^{-1}), mais la N-benzoyl-O-acétylhydroxylamine (XXII) n'en montre qu'une, à 1680 cm^{-1} .

L'acide benzhydroxamique donne aisément un dérivé phénacylé $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO} - \text{NH} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_5$. A la substitution dans l'oxhydyle hydroxamique se rattache l'intéressante synthèse des isoxazolidones. L'isoxazolidone elle-même (XXIV) se forme facilement par cyclisation de l'acide chloropropionhydroxamique (XXV) [63] :

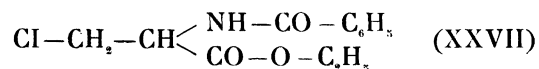


D'autres isoxazolidones sont obtenues par une voie analogue [59].

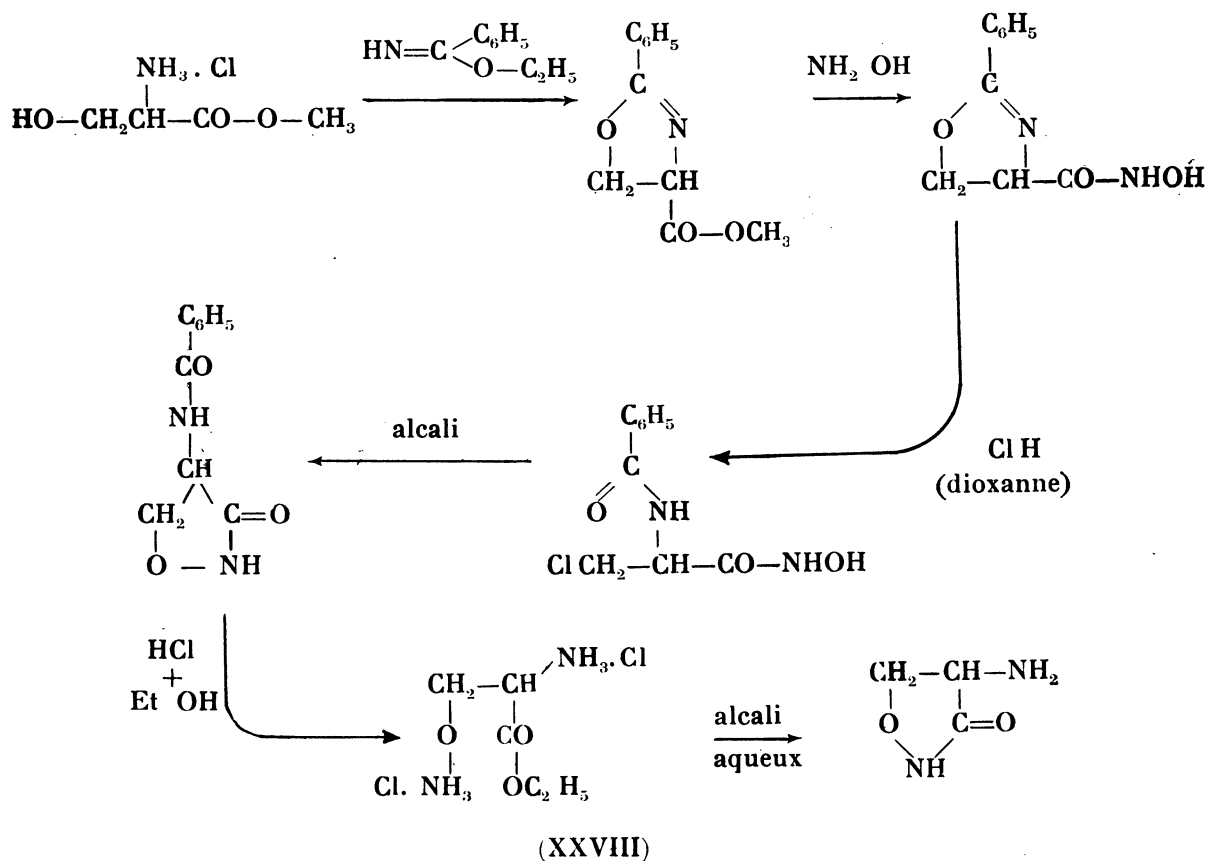
A l'isoxazolidone se rattache un produit naturel, la cyclosérine ou D-4-amino- β -isoxazolidone (XXVI)



La synthèse de la cyclosérine est loin d'être aussi simple que celle de l'isoxazolidone. L'application du procédé Shunk exigerait la conversion en acide hydroxamique d'un ester α -amino- β -chloropropionique, ou mieux, du dérivé benzamidé (XXVII) :



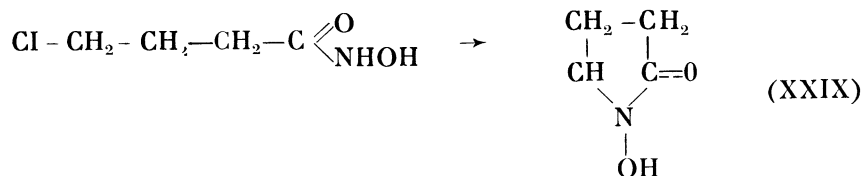
Cette conversion présente des difficultés telles que STAMMER et ses collaborateurs [66] ont utilisé une voie détournée très ingénieuse (XXVIII) :



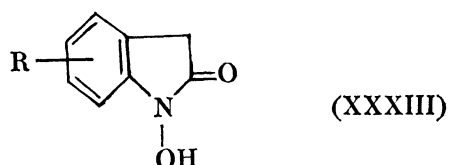
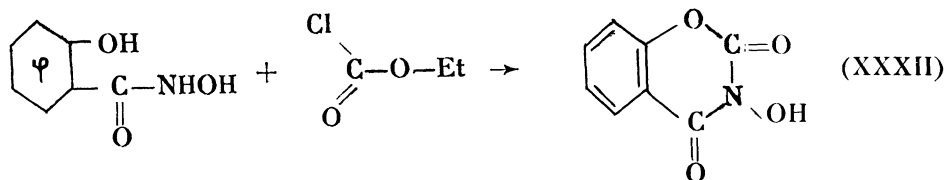
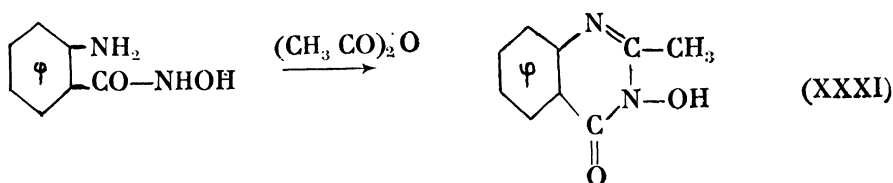
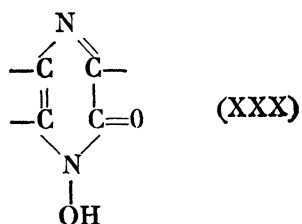
La cyclosérine racémique est dédoublée au moyen de l'acide tartrique.

Sur la synthèse de la cyclosérine et des composés analogues, voir aussi [43, 57, 42, 65, 60].

Acides hydroxamiques cycliques. — Il est significatif que la cyclisation des acides hydroxamiques halogénés en δ , en milieu alcalin, relève d'une substitution sur l'atome d'azote, avec formation d'un acide hydroxamique cyclique (XXIX), comportant l'enchaînement — CO — N(OH) — [64]



On connaît beaucoup d'acides hydroxamiques cycliques, dérivés de la pyrazine (XXX) [61] (cette question a été étudiée dans [50]), de la benzopyrimidine (XXXI) [28], de la benzoxazine (XXXII) [83], de l'indole (XXXIII) [84]

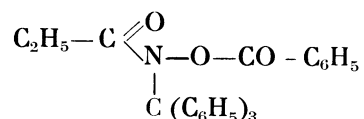


Propriétés des N, O-diacylhydroxylamines. — Dans les acides hydroxamiques, l'hydrogène lié à l'azote paraît assez inerte, sauf dans la cyclisation des acides hydroxamiques α -chlorés. Dans les N—O diacylhydroxylamines, par contre, il présente une acidité remarquable : le pK de l'acide gluconhydroxamique est de 8,94, celui de son benzoate 5,84 [49].

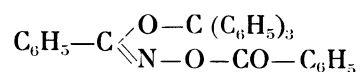
Alors que l'acide carboxyacéthhydroxamique, titré en présence de phtaléine, se comporte comme un monoacide, son dérivé benzoylé $\text{COOH} - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{NH} - \text{O} - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_5$ se comporte comme un diacide [32].

Les N, O-diacylhydroxylamines se dissolvent dans la soude aqueuse; on peut aisément en préparer les sels d'argent par addition de nitrate d'argent à la solution ainsi obtenue. Ces sels d'argent permettent de préparer

des dérivés trisubstitués de l'hydroxylamine. C'est ainsi que le sel d'argent de la N—O-dibenzoylhydroxylamine réagit avec le chlorure de trityle pour former un *dérivé triphénylméthylé*, qui doit avoir l'une des deux structures (XXXIV) ou (XXXV)

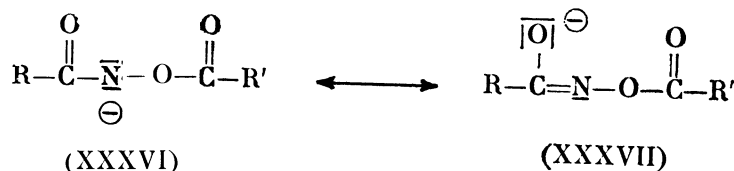


(XXXIV)



(XXXV)

En effet, Lossen et ses élèves ont montré que dans l'action d'un agent d'acylation ou d'alcoylation sur les diacylhydroxylamines, il se fait un mélange d'isomères. Ceci paraît s'expliquer de la façon suivante : l'anion provenant de l'ionisation de la diacylhydroxylamine a vraisemblablement une structure électronique mésomère entre (XXXVI) et (XXXVII)



Un réactif électrophile (aryle, alcoyle, acyle) se portera là où une charge négative est présente, soit sur l'atome d'oxygène, soit sur l'atome d'azote du groupement amide N—C—O. Ce point a été discuté antérieurement [50].

Le sel d'argent de la dibenzoylhydroxylamine réagit sur l'acétobromoglucose; le produit de la réaction se présente comme une huile incolore, où apparaissent de rares cristaux dont l'analyse indique une composition voisine de celle qu'on calcule pour la N,O-dibenzoyl-N (tétraacétylglucosyl)-hydroxylamine.

On pouvait espérer que la saponification ménagée de cette combinaison donne un dérivé glucidique intéressant. Le produit cristallisé étant trop peu abondant pour se prêter à cet essai; j'ai traité par l'ammoniaque à froid l'huile obtenue dans la réaction précédente. L'huile se dissout en quelques heures. L'ammoniac et l'eau une fois chassés sous vide, il reste une substance amorphe qui se colore en rouge par le chlorure ferrique; je n'ai pu en retirer de combinaison cristallisée.

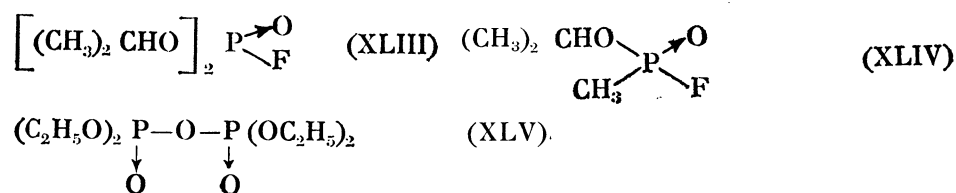
La transposition de Lossen et ses variantes. — Les N,O-diacylhydroxylamines, en milieu basique, donnent une réaction de transposition dite de Lossen (86,50), analogue à la seconde réaction d'Hofmann, et dont

Signalons que la transposition de Lossen peut être employée à la dégradation des oligopeptides [77].

Action « Antisarin »

A la transposition de Lossen se rattache l'activité « antisarin » de beaucoup d'acides hydroxamiques.

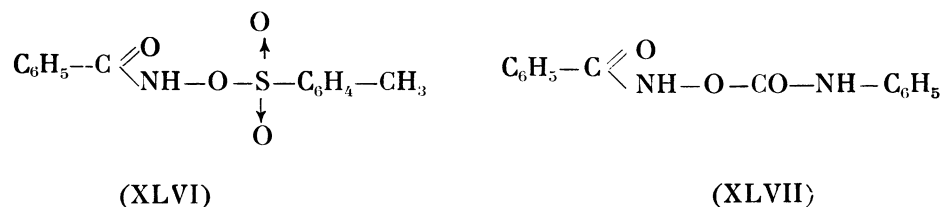
Certains agents de « phosphorylation », tels que le diisopropylfluorophosphate (XLIII), le méthylfluorophosphonate d'isopropyle (XLIV) (sarin) et le pyrophosphate tétraéthylique (XLV)



sont des toxiques parce qu'ils inactivent la cholinestérase. Or, nombre d'oximes et d'acides hydroxamiques empêchent cette inactivation *in vitro* et peuvent réactiver la cholinestérase inhibée [16]. Cet effet préventif et curatif se manifeste *in vivo* [76, 55].

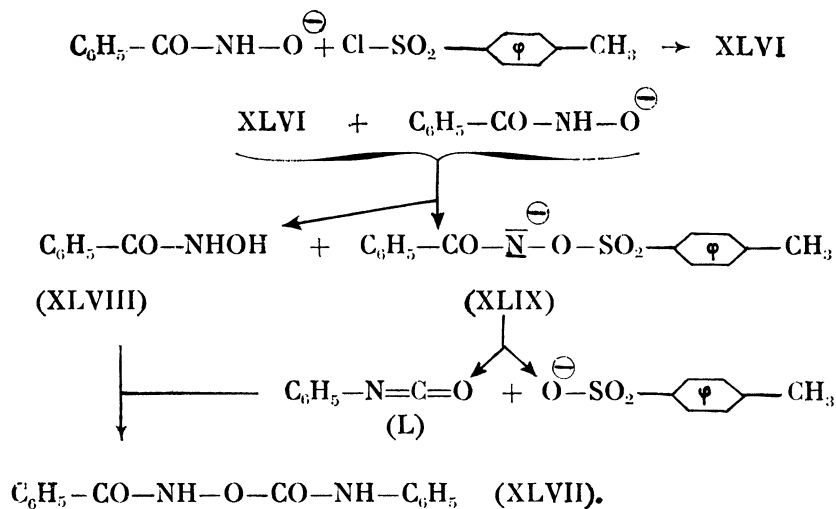
L'effet « antisarin » se rattache à l'action, que je vais décrire brièvement, des chlorures de phosphoryle et de sulfuryle sur les acides hydroxamiques.

Le chlorure de paratoluènesulfonyle réagit sur le sel de potassium de l'acide benzhydroxamique, pour donner, non pas l'ester sulfonique (XLVI) mais le phénylcarbamate de l'acide benzhydroxamique (XLVII) [31]

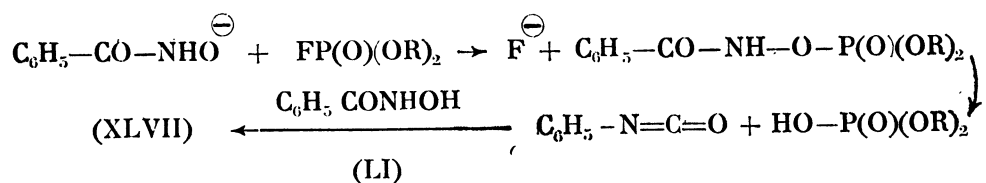


L'explication est la suivante : le dérivé sulfonylé (XLVI) se forme dans un premier temps, mais c'est un acide très fort qui réagit sur l'ion benzhydroxamate en formant l'acide (XLVIII) et l'anion (XLIX). Ce dernier doit subir une transposition de Lossen extrêmement rapide puisque l'acide sulfonique est un acide fort.

L'isocyanate de phényle (L) formé réagit alors avec l'acide benzhydroxamique pour former le composé (XLVII)



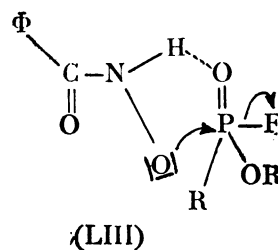
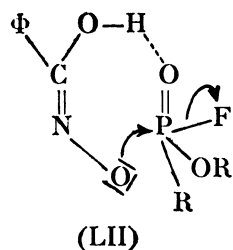
C'est encore le composé (XLVII) que l'on obtient dans l'action des acides hydroxamiques sur le DFP (XLIII), en milieu aqueux, action plusieurs dizaines de fois plus rapide que l'hydrolyse simple [26] et qui procède probablement de la façon suivante (LI)



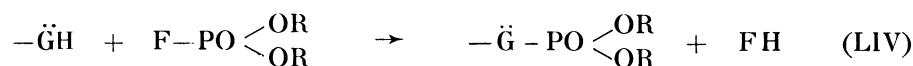
On vérifie, du moins dans le cas des acides hydroxamiques à fonction simple, qu'il se fait bien deux moles d'acide fort par mole de DFP hydrolysé.

La vitesse de la réaction (LI) est réglée par le stade initial, action de l'anion hydroxamate sur le fluorophosphate [70]; la constante de vitesse de la réaction croît avec le pK de l'acide hydroxamique [69, 67, 20], c'est-à-dire avec le caractère nucléophile de l'anion. SWIDLER et STEINBERG [70] expliquent la rapidité surprenante de la réaction des acides hydroxamiques avec les composés du type sarin par un mécanisme (LII) faisant intervenir une liaison hydrogène entre le phosphoryle PO et l'anion sous la forme

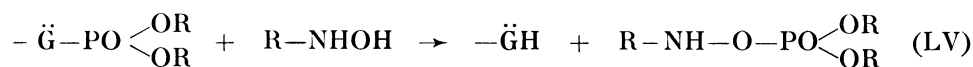
hydroximate. Une liaison analogue avec le groupement NH (LIII) évite de faire appel à cette forme exceptionnelle.



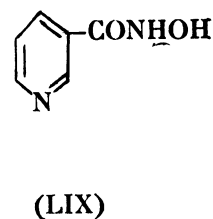
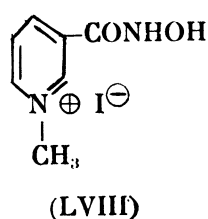
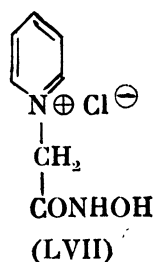
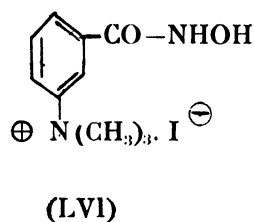
Il semble que le DFP et les composés analogues phosphorylent le groupement actif de la molécule de cholinestérase [76]



et que l'acide hydroxamique clive rapidement — beaucoup plus rapidement que ne le ferait l'eau — la liaison phosphate ainsi formée :



Il existe, au voisinage du site estérasique de la cholinestérase, un site anionique qui explique précisément son action sur les esters de la choline. Il était intéressant de voir comment se comporteraient des acides hydroxamiques à groupement cationique [76, 3, 22, 10] tels que (LVI) (LVII) (LVIII) (LIX).



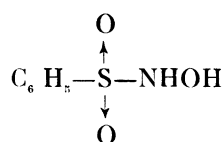
L'effet de la quaternisation est double. Prenons le cas de l'acide nicotinoxyhydroxamique (LIX) et de son iodométhylate (LX). D'une part, l'anion nicotinoxyhydroxamate est rendu *moins* nucléophile par quaternisation de l'azote pyridinique : dans l'hydrolyse du DFP, l'acide nicotinoxyhydroxamique est *plus* actif que son iodométhylate. D'autre part, l'affinité du groupement cationique pour le site anionique, qui subsiste dans l'enzyme inactivé, facilite l'attaque du groupement phosphoryle par l'anion hydroxamate; de fait, l'acide nicotinoxyhydroxamique, dans la réactivation de l'enzyme inactivé par le TEPP (XLV), est cinq fois *moins* actif que son iodométhylate [80].

La chymotrypsine désactivée par phosphorylation est, elle aussi, réactivée par les acides hydroxamiques et les oximes [23].

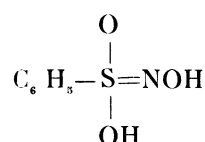
Acide benzènesulfonhydroxamique

L'acide benzènesulfonhydroxamique (acide de Piloty) est l'acide hydroxamique correspondant à l'acide benzènesulfonique. On l'obtient par action du chlorure de benzènesulfonyle sur l'hydroxylamine [56].

A priori, on peut attribuer à ce composé l'une ou l'autre des formules (LXI) ou (LXII), compte tenu du caractère hybride des liaisons S—O et S—N :



(LXI)



(LXII)

La formule (LXI) semble la plus vraisemblable. En effet, le spectre montre une bande à 3330 cm^{-1} (NH) et deux bandes fortes à 1325 et 1150 cm^{-1} . Or, le groupement N—SO₂ présente deux bandes fortes à 1180 - 1140 cm^{-1} et 1350 - 1300 cm^{-1} . On observe de plus sur le spectre de ce composé une bande à 1645 cm^{-1} , que l'on peut probablement attribuer au noyau benzénique voisin du groupement SO₂, et à 760 et 746 cm^{-1} deux bandes du noyau benzénique également (déformation C—H en dehors du plan).

PARTIE PRÉPARATIVE

Préparation de la solution méthanolique d'hydroxylamine.

On dissout une masse connue de chlorhydrate d'hydroxylamine dans le méthanol à l'ébullition (16 g dans 100 cm^3 env.). Lorsque la solution est refroidie aux environs de 40°C , on la neutralise en présence de phénolphthaleïne par une solution méthanolique de méthylate de sodium (3 N à 4 N). Le chlorure de sodium précipite. On rend sa précipitation plus complète en plongeant le récipient dans un bain de glace. On filtre, on rince avec du méthanol. Il suffit de mesurer le volume de la solution limpide obtenue pour connaître sa teneur en hydroxylamine (de l'ordre de 1 mole/l).

Acide propionhydroxamique, C₃H₇NO₂.

20,0 g de chlorhydrate d'hydroxylamine (0,288 mole) et 26,6 g de potasse (0,490 mole) sont dissous dans 100 et 90 cm³ respectivement de méthanol. Les deux solutions sont mélangées et le chlorure de potassium essoré; on ajoute au filtrat 19,6 g (0,192 mole) de propionate d'éthyle (E 99-102° C). Après une nuit de repos, on ajoute 36 grammes (0,20 mole) d'acétate de

cuivre en solution aqueuse. Il se forme un précipité vert très volumineux qui est essoré, lavé soigneusement au méthanol, puis dispersé dans le méthanol et décomposé par un courant d'hydrogène sulfuré. La liqueur méthanolique est concentrée dans le vide, puis évaporée à sec dans le vide sulfurique. L'acide propionhydroxamique cristallise; il est purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle $F = 92-94^\circ$.

<i>Analyse</i> : calculé %	C 40,40	H 7,94	N 15,56
trouvé	40,40	7,86	15,72

Acide phénylpropiolhydroxamique, $C_9H_7NO_2$.

A 3,45 g de phénylpropiolate de méthyle, on ajoute 20 cm³ d'hydroxylamine méthanolique normale puis 9,4 cm³ de méthylate de sodium 2,33 N; la solution obtenue, après 1 heure de repos, est additionnée d'un excès de solution aqueuse d'acétate de cuivre et d'acide acétique. Il se forme un précipité vert volumineux qui est essoré, lavé et décomposé en suspension dans le méthanol par un courant d'hydrogène sulfuré. La solution méthanolique laisse déposer par évaporation, des cristaux légèrement colorés d'acide phénylpropiolhydroxamique, qu'on recristallise dans l'eau. $F = 112-113^\circ$.

<i>Analyse</i> : calculé %	C 67,1	H 4,3	N 8,7
trouvé	67,02	4,34	8,94

Il importe, dans cette préparation, de ne pas laisser réagir trop longtemps les produits de départ : en effet, si on ajoute l'acétate de cuivre au bout d'un temps trop long on obtient un précipité jaune dont la décomposition par l'hydrogène sulfuré libère une combinaison $C_9H_7NO_2$ ($F = 164^\circ$) qui n'est pas un acide hydroxamique et dont je n'ai pas poursuivi l'étude.

N, O-dibenzoyl-N-tritylhydroxylamine, $C_{33}H_{25}NO_3$.

5,05 g de sel d'argent de la N, O-dibenzoylhydroxylamine sont pulvérisés et délayés dans une solution de 4,2 g de chlorure de trityle dans 20 cm³ de benzène. Le sel d'argent commence aussitôt à changer d'aspect. Après une heure de repos, le mélange est chauffé au bain-marie, puis filtré. La solution benzénique additionnée d'éther de pétrole laisse déposer des cristaux incolores qui, recristallisés dans le mélange de ces deux solvants, pèsent 5 g. $F = 188^\circ C$ au banc de Kofler; au tube capillaire, suinte à 142° , finit de fondre à 158° .

<i>Analyse</i> : calculé %	C 82,0	H 5,2	N 2,9
trouvé	81,98	5,43	2,93

Action de l'acétobromoglucose sur le sel d'argent de la N, O-dibenzoylhydroxylamine.

4,2 g d'acétobromoglucose, 1,5 g de carbonate d'argent et le sel d'argent provenant de 2,4 g de dibenzoylhydroxylamine sont chauffés deux heures

dans le benzène bouillant. La solution benzénique concentrée ne précipite pas; par addition d'éther de pétrole, elle donne une huile qui ne renferme pas de brome, et dans laquelle il apparaît ensuite une petite quantité de cristaux. Malgré une série de précipitations fractionnées par l'éther de pétrole, il est impossible d'obtenir davantage de ceux-ci. Recristallisés dans l'alcool, ils fondent à 119°.

<i>Analyse</i> : $C_{28}H_{29}NO_2$	calculé %	C 58,8	H 5,1	N 2,5
	trouvé	58,01	5,15	N 2,62

Benzhydroxamate de phénacyle, $C_{15}H_{13}NO_3$.

2 g de benzhydroxamate de potassium et 3 g de bromure de phénacyle sont chauffés dans le méthanol bouillant. La solution méthanolique est additionnée d'un peu d'eau et d'un grand volume d'éther. L'éther est séparé par décantation, puis évaporé. Le résidu est recristallisé dans le méthanol. On obtient ainsi des cristaux incolores $F = 153^\circ C$.

<i>Analyse</i> : $C_{15}H_{13}NO_3$	calculé %	C 70,6	H 5,1	N 5,5
	trouvé	70,26	5,16	N 5,53

BIBLIOGRAPHIE

- [1] E. R. ALEXANDER, Principles of organic reactions, 4^e édition, John Wiley & Sons, New York, 1955.
- [2] H. R. ALMOND, Jr, R. J. KERR, C. NIEMANN, J. Amer. Chem. Soc. 1959, 81, 2856-60.
- [2^{bis}] E. BECKMANN, Ber. 1890, 23, 1684.
- [3] G. BENOIT, A. FUNKE, Bull. Soc. Chim. 1958, 257-8.
- [4] A. S. BHADURI, Sci. and Cult. (India), 1952, 18, 95.
- [5] A. S. BHADURI, P. RAY, Z. Anal. Chem. 1957, 154, 103-113.
- [6] R. D. BRIGHT et C. R. HAUSER, J. Amer. Chem. Soc. (1939), 61, 618-629.
- [7] G. CARONNA, F. MAGGIO, Gazz. Chim. Ital. 1953, 83, 527-32.
- [8] S. C. CHOME, Anal. Chem. 1951, 23, 1186-88.
- [9] T. C. CHOU, F. LIPMANN, J. Biol. Chem. 1952, 196, 89-103.
- [10] D. G. COE, J. Org. Chem. 1959, 24, 882-4.
- [11] J. P. CORNAZ, Promotionsarbeit Nr. 2574, Eidgenössische Technische Hochschule (Zürich), Excelsior, La Haye, 1956.
- [12] J. P. CORNAZ, H. DEUEL, Experientia 1954, 10, 137-8.
- [13] A. K. DASGUPTA, J. GUPTA, J. Sci. Ind. Research (India) 1950, 9B, 237; C. A. 45, 5059 c.
- [14] A. K. DASGUPTA, M. M. SINGH, J. Sci. Ind. Research (India), 1952, 11 B, 268-73; C. A. 47, 10.405 b.
- [15] J. B. DAVENPORT, Chem. and Ind. 1955, 705-6.
- [16] B. R. DAVIES, A. L. GREEN, Biochem. J. 1956, 63, 529-35.
- [17] G. DOUGHERTY, L. W. JONES, J. Amer. Chem. Soc. 1924, 46, 1535-9.
- [18] R. L. DUTTA, J. Indian Chem. Soc. 1959, 36, 339-45.
- [19] W. H. ELLIOT, Nature (1948), 161, 128-9.
- [20] G. F. ENDRES, J. EPSTEIN, J. Org. Chem. 1959, 24, 1497-1501.
- [21] V. FISHMAN-GOLDENBERG, P. E. SPOERRI, Anal. Chem. 1959, 31, 1735-7.
- [22] A. FUNKE, G. BENOIT, J. JACOB, C.R. Acad. Sci. 1955, 240, 2575-77.

- [23] A. L. GREEN, J. D. NICHOLLS, *Biochem. J.* 1959, **71**, 16 p. et **72**, 70-75.
- [24] N. GROSSOWICZ, E. WAINFAN, E. BOREK, H. WAELSCH, *J. Biol. Chem.* 1950, **187**, 1111-25.
- [25] O. A. GUAGNINI, E. E. VONESCH, *Mikrochim. Acta* 1954, 211-2.
- [26] B. E. HACKLEY, Jr, R. PLAPINGER, M. STOLBERG, T. WAGNER-JAUREGG, *J. Amer. Chem. Soc.* 1955, **77**, 3651-3.
- [27] D. HADZI, D. PREVORSEK, *Spectrochim. Acta* 1957, **10**, 38-51.
- [28] D. HARRISON, A. C. B. SMITH, *J. Chem. Soc.* 1960, 2157-60.
- [29] C. R. HAUSER, W. B. RENFROW, *Organic Syntheses, Coll. Vol. II*, 67-8.
- [30] C. D. HURD, L. BAUER, *J. Amer. Chem. Soc.* 1951, **73**, 4387-90.
- [31] C. D. HURD, L. BAUER, *J. Amer. Chem. Soc.* 1954, **76**, 2791-2.
- [32] C. D. HURD, C. M. BUSS, *J. Amer. Chem. Soc.* 1951, **73**, 2409-12.
- [33] C. D. HURD, C. M. BUSS, L. BAUER, *J. Org. Chem.* 1952, **17**, 865-76.
- [34] C. D. HURD, C. M. BUSS, L. BAUER, *J. Org. Chem.* 1954, **19**, 1140.
- [35] C. D. HURD, JOYCE WANG FAN, *J. Amer. Chem. Soc.* 1951, **73**, 110.
- [36] Y. INOUE et M. NODA, *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, 1950, **23**, 368; 1951, **24**, 291-8; 1952, **25**, 161-5 et 491-9; *C. A.* 1952, **46**, 6408 a-g.
- [37] W. P. JENCKS, *J. Amer. Chem. Soc.* 1958, **80**, 4581-4.
- [38] R. B. JOHNSTON, M. J. MYCEK, J. S. FRUTON, *J. Biol. Chem.* 1950, **185**, 629-41.
- [39] L. W. JONES, L. NEUFFER, *J. Amer. Chem. Soc.* 1917, **39**, 659-68.
- [40] M. Y. KARPEISKII, N. K. KOCHETKOV, R. M. KHOMUTOV, *Brevet russe* 107.270, 25 août 1957.
- [41] T. KIMURA, *J. Biochem. (Japon)*, 1959, **46**, 1399-1410.
- [42] N. K. KOCHETKOV, E. I. BUDOVSKII, R. M. KHOMUTOV, M. M. KARPEISKII, *Zh. obshch. Khim.* 1959, **29**, 635-42.
- [43] N. K. KOCHETKOV, R. M. KHOMUTOV, M. Y. KARPEISKII, E. I. BUDOVSKII, *Zh. obshch. Khim.* 1958, **28**, 3013-19.
- [44] LESBRE, in Grignard, *Traité de Chimie Organique*. Édition Masson, Paris, 1948, Tome 15, p. 647-53.
- [45] J. M. LOWENSTEIN, *Biochim. Biophys. Acta* 1958, **28**, 206-7.
- [46] J. LOWENTHAL, *Nature* 1954, **174**, 36-7.
- [47] W. K. MAAS, *Congrès international de biochimie. Résumés comm. 3^e Congr., Bruxelles*, 1955, 32.
- [48] P. MASTALERZ, A. SZEWCZUK, *Roczniki Chem.* **31**, 831-6 (1957).
- [48^{bis}] F. MATHIS, *C. R. Acad. Sci.* 1949, **229**, 226-7.
- [49] F. MATHIS, *C. R. Acad. Sci.* 1950, **231**, 357-9.
- [49^{bis}] F. MATHIS, *C. R. Acad. Sci.* 1951, **232**, 505-7.
- [50] F. MATHIS, *Bull. Soc. Chim.* 1953, D9-D22.
- [51] R. W. MOSMIER, J. E. SCHWARBERG, *Anal. Chem.* 1957, **29**, 947-51.
- [52] HIROSHI NOZAKI, HIROSHI KAMADA, *Japan Analyst* 1954, **3**, 397-8, *C. A.* **49**, 15638 e.
- [53] G. ODDO, *Atti Acad. nazion. Lincei* 1906, (5), **15**, II, 438-47.
- [54] W. J. ORVILLE-THOMAS, A. E. PARSONS, *Journal of Molecular Spectroscopy* 1958, **2**, 203-12.
- [55] G. PAULET, P. ANDRÉ, *C. R. Soc. biol.* 1956, **150**, 1716-20.
- [56] O. PILOTY, *Ber.* 1896, **29**, 1560.
- [57] PL. A. PLATTNER, A. BOLLER, H. FRICK, A. FÜRST, B. HEGEDÜS, H. KIRCHENSTEINER, St. MAJNONI, R. SCHLÄPFER, H. SPIEGELBERG, *Helv. chim. Acta.* 1957, **40**, 1531-52.
- [58] I. D. RAACKE, *Biochim. Biophys. Acta* 1958, **27**, 416.
- [59] R. RATOUIS, R. BEHAR, *C. R. Acad. Sci.* 1956, **243**, 966-8.
- [60] R. RATOUIS, R. BEHAR, *Bull. Soc. Chim.* 1957, 1255-60.
- [61] S. R. SAFIR, *U. S. P.* 2666054, 12-1-1954.
- [62] F. SCHOUTEDEN, *Chim. et Ind.* 1958, **79**, 749-56.
- [63] C. H. SHUNK, F. W. BACHELOR, K. FOLKERS, *J. Org. Chem.* 1957, **22**, 76-7.
- [64] J. SMRT, J. BERANEK, M. HORAK, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 1959, **24**, 1672-6.

- [65] J. SMRT, J. BERANEK, J. SICHER, J. SKODA, V. F. HESS, F. SORM, *Experientia* 1957, **13**, 291.
- [66] C. H. STAMMER, A. N. WILSON, C. F. SPENCER, F. W. BACHELOR, F. W. HOLLY, K. FOLKERS, *J. Amer. Chem. Soc.* 1957, **79**, 3236-40.
- [67] M. A. STOLBERG, W. A. MOSHER, *J. Amer. Chem. Soc.* 1957, **79**, 2618-20.
- [68] M. A. STOLBERG, W. A. MOSHER, T. WAGNER-JAUREGG, *J. Amer. Chem. Soc.* 1957, **79**, 2615-17.
- [69] R. SWIDLER, R. E. PLAPINGER, G. M. STEINBERG, *J. Amer. Chem. Soc.* 1959, **81**, 3271-4.
- [70] R. SWIDLER, G. M. STEINBERG, *J. Amer. Chem. Soc.* 1956, **78**, 3594-8.
- [71] A. R. THOMPSON, *Australian J. Sci. Research* 1950, **3 A**, 128-35.
- [72] A. R. THOMPSON, *Australian J. Sci. Research* 1951, **B 4**, 180-6.
- [73] A. I. VIRTANEN, N. E. SARIS, *Acta Chem. Scand.* 1950, **10**, 483-5.
- [74] E. VONESCH, O. A. GUAGNINI, *An. Asoc. quim. argent.* 1955, **43**, 185-9.
- [75] E. VONESCH, O. A. GUAGNINI, *An. Asoc. quim. argent.* 1957, **45**, 84-90.
- [76] T. WAGNER-JAUREGG, *Arzneimittelforschung* 1956, **6**, 194-6.
- [77] T. WIELAND, H. FRITZ, *Chem. Ber.* 1953, **86**, 1186-98.
- [78] T. WIELAND, H. MOHR, *Ann. Chem.* 1956, **599**, 222-32.
- [79] T. WIELAND, D. STIMMING, *Ann. Chem.* 1953, **579**, 97-106.
- [80] I. B. WILSON, S. GINSBERG, E. K. MEISLICH, *J. Amer. Chem. Soc.* 1955, **77**, 4286-9.
- [81] W. U. WISE, W. W. BRANDT, *Anal. Chem.* 1955, **27**, 1392-5.
- [82] F. J. WOLTER, *Iowa State College J. Sci.* 1957, **31**, 548-50.
- [83] W. B. WRIGHT Jr., *U. S. P.* 2714105, 26-6-1955.
- [84] W. B. WRIGHT, K. H. COLLINS, *J. Amer. Chem. Soc.* 1956, **78**, 221-4.
- [85] J. XAVIER, A. K. CHAKRABURTTY, P. RAY, *Sci. and Cult. (India)* 1954, **20**, 146.
- [86] H. L. YALE, *Chem. Rev.* 1943, **33**, 209-56.