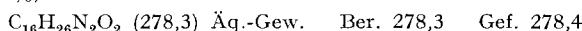
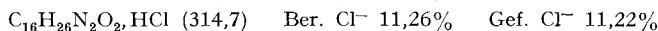


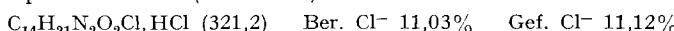
isoliert. Durch Kugelrohrdestillation wurde die Base rein erhalten (Sdp. ca. 150°/10⁻² Torr); Ausbeute 20,8 g (50%).



Hydrochlorid: Schöne Kristalle (aus Aceton) vom Smp. 145–146°:



Die entsprechende o-Chlorverbindung III wurde analog dargestellt: o-Chlortoluol wurde nach Lit.¹⁵⁾ zu o-Chlorbenzylbromid bromiert, dieses durch Kochen mit wasserfreiem Na-Acetat in Eisessig in o-Chlorbenzylacetat (XXXII) verwandelt, welches nicht isoliert, sondern direkt mit 13-proz. KOH (75-proz. Alkohol) zum o-Chlorbenzylalkohol (XXXIII, Sdp. 118–120°/12 Torr, Smp. 67–70°¹⁶⁾) verseift wurde. Letzterer wurde analog XXXIV zuerst mit Phosgen und dann mit β -Diäthylaminoäthylamin zu III umgesetzt. Aus 21,5 g o-Chlorbenzylalkohol erhielt man 28 g der flüssigen Base III (Sdp. im Kugelrohr ca. 160°/10⁻² Torr). Das Hydrochlorid besass einen Smp. von 116–117° (aus Aceton).



ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden einige Alkylaminoalkylester von 4 mit Methyl-, Amino-, Chlor- und Butoxygruppen in 2,6-Stellung verschieden disubstituierten Benzoesäuren hergestellt. Einige dieser Verbindungen besitzen gute infiltrations- und leitungsanästhetische Eigenschaften, ohne jedoch darin Xylocain wesentlich zu übertreffen; die Giftigkeit der gut wirksamen Präparate liegt durchweg etwas ungünstiger als diejenige des Xylocains.

Forschungsabteilung der SIEGFRIED AG., Zofingen

¹⁵⁾ A. G. G. LEONARD, J. chem. Soc. 109, 570 (1916).

¹⁶⁾ Die Lit.-Angaben (Beilstein 6, 444; 1. Erg.-Werk 6, 222; 2. Erg.-Werk 422) schwanken zwischen 69° und 72°.

15. Notiz über die Selektivität der Spaltung von Carbonsäuremethylestern mit Lithiumjodid

von F. ELSINGER, J. SCHREIBER und A. ESCHENMOSER

(2. XI. 59)

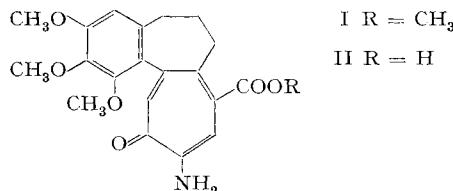
Vor vier Jahren haben TASCHNER & LIBEREK¹⁾ an einigen einfachen Carbonsäureestern beobachtet, dass die Halolyse²⁾ mit Lithiumhalogeniden in Pyridin eine präparativ gangbare Methode zur Umwandlung von Carbonsäure-methyl- und -äthylestern in die entsprechenden freien Säuren darstellt, und dass diese Reaktion eine selektive Spaltung von Estergruppen neben Acylaminogruppen erlaubt. Im Zusammenhang mit synthetischen Arbeiten³⁾ haben wir kürzlich die Gelegenheit ge-

¹⁾ E. TASCHNER & B. LIBEREK, Roczniki chemii 30, 323 (1956); Chem. Abstr. 51, 1039d (1957).

²⁾ E. CHERBULIEZ, J.-P. LEBER & M. BOUVIER, Helv. 36, 1203 (1953). In der Arbeit dieser Autoren sind auch Angaben über die Halolyse der Äthylester von Benzoesäure, Zimtsäure und Phthalsäure mit Zinkchlorid enthalten.

³⁾ J. SCHREIBER, W. LEIMGRUBER, M. PESARO, P. SCHUDEL & A. ESCHENMOSER, Angew. Chem. 71, 637 (1959).

habt, uns anhand eines besonderen Falles von der Leistungsfähigkeit dieser, unseres Wissens wenig bekannt gewordenen Methode zu überzeugen. Bei Versuchen, den tricyclischen Carbonsäure-methylester I unter Erhaltung der Aminotropongruppierung in die Carbonsäure II überzuführen, hat sich die Spaltung mit Lithiumjodid als Methode der Wahl erwiesen: in alkalischem Medium wird unter den für die Verseifung der Carbomethoxygruppe notwendigen Reaktionsbedingungen die Aminotropongruppierung ebenfalls angegriffen und zum freien Tropolon verseift; die Carbomethoxygruppe der in stark saurem Medium als konjugate Säure vorliegenden Troponverbindung widersteht aber auch selbst unter energischen Reaktionsbedingungen einer säurekatalysierten Hydrolyse; die Spaltung des Esters zur Aminotropocarbonsäure II gelingt jedoch anstandslos und in hoher Ausbeute durch 2stündiges Erhitzen von I in Pyridin in Gegenwart eines grossen Überschusses von Lithiumjodid⁴⁾.



Im Anschluss an diese Feststellung haben wir einige orientierende Versuche über gewisse präparative Aspekte der Selektivität dieser Methode angestellt und sind dabei zu Ergebnissen gelangt, die Gegenstand der vorliegenden Notiz sind.

Was die Reaktion der *halolytischen* Esterspaltung in präparativer Hinsicht vor allem interessant erscheinen lässt, ist die Erwartung, dass sie im Falle sogenannt «sterisch gehinderter» Carbonsäureester der herkömmlichen, bei der *hydrolytischen* Spaltung in Erscheinung tretenden sterischen Hinderung in jenem Ausmass nicht unterworfen sein sollte, als letztere mit der intermediären Tetragonalisierung des Carbonylsystems zusammenhängt, jedoch in weit höherem Masse als die Hydrolyse auf die Substitutionsverhältnisse in der Alkohol-Komponente des Esters ansprechen müsste. Diese Auffassung lässt sich aus dem vermutlichen Mechanismus der Reaktion herleiten: die formal-strukturell vollkommene Analogie des Vorganges zu entsprechenden, in ihrem Mechanismus als im wesentlichen bekannt betrachteten Reaktionen an Sulfonsäure-⁵⁾ und Phosphorsäure-estern²⁾⁶⁾ führt unmittelbar zur Vorstellung einer nucleophilen Substitution des Carboxylrestes durch ein Halogenid-Anion am sauerstofftragenden Kohlenstoffatom der Alkohol-Komponente. In Übereinstimmung damit stehen Beobachtungen von TASCHNER & LIBEREK¹⁾, wonach Methylester leichter gespalten werden als entsprechende Äthylester, und von den drei Lithiumhalogeniden Chlorid, Bromid und Jodid letzteres am wirksamsten ist.

In der vorliegenden Untersuchung haben wir an einigen Modellsubstanzen der Steroid- bzw. Triterpen-Reihe die Frage einer selektiven halolytischen Spaltung sterisch unterschiedlich gehinderter Carbomethoxygruppen neben sekundären Acetoxy-

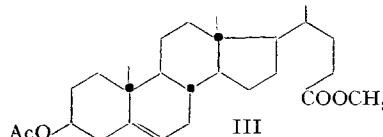
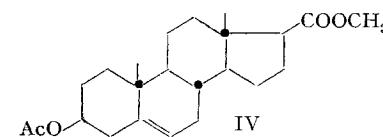
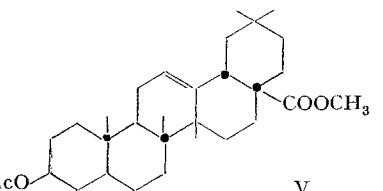
⁴⁾ Unveröffentlichte Resultate.

⁵⁾ Vgl. z. B. C. K. INGOLD, «Structure and Mechanism in Organic Chemistry», Ithaca 1953, S. 375. — J. HINE, «Physical Organic Chemistry», N. Y. 1956, S. 106.

⁶⁾ V. M. CLARK & A. R. TODD, J. chem. Soc. 1950, 2030.

gruppen geprüft. Bei letzteren (vgl. Formeln III–V) handelt es sich um äquatoriale, hydrolytisch sehr leicht spaltbare Acetatgruppen, deren halolytische Spaltung nun aber jenem Typus von sterischer Hinderung begegnen sollte, der für S_N2 -Reaktionen von äquatorial an Cyclohexansysteme gebundenen Abgangsgruppen charakteristisch ist⁷⁾. Die Resultate der unter standardisierten Reaktionsbedingungen durchgeföhrten Versuche sind in einer Tabelle zusammengestellt.

*Selektive Spaltung von Acetoxy-carbonsäure-methylestern mit Lithiumjodid**)

	Lösungs- mittel	Ausbeuten in % an:		
		Acetoxy-ester (Ausgangs- produkt)	Acetoxy- säure	Hydroxy- säure
	2,6-Lutidin (Sdp. 143°)	3–6	68–74	5–7
	2,6-Lutidin	25–28	49–51	5–10
	2,6-Lutidin	28–35	45–56	<1
	2,4,6- Collidin (Sdp. 172°)	<1	90	<7

*) Reaktionsbedingungen: 8stündiges Erhitzen in Gegenwart von 6,5 Äquivalenten wasserfreiem Lithiumjodid in 20 ml Lösungsmittel pro mMol III–V.

Das Beispiel des O-Acetyl-oleanolsäure-methylesters (V) illustriert die Ergebnisse am eindrücklichsten: durch 8-stündiges Erhitzen mit entwässertem Lithiumjodid in 2,4,6-Collidin (Sdp. 172°) gelingt eine beinahe quantitative, selektive Spaltung der *Carbomethoxygruppe* zur Acetyl-oleanolsäure. Dies steht in bemerkenswertem Gegensatz zu den Verhältnissen bei der alkalischen Hydrolyse, wo bekanntlich unter milden Reaktionsbedingungen ebenso eindeutig die selektive Spaltung der *Acetoxygruppe* möglich ist, und die Hydrolyse der sterisch stark behinderten Carbomethoxygruppe eine sehr energische Behandlung mit starkem Alkali erfordert⁸⁾. Den unter

⁷⁾ H. C. BROWN, R. S. FLETCHER & R. B. JOHANNESEN, J. Amer. chem. Soc. 73, 212 (1951); E. L. ELIEL, in M. S. NEWMAN, «Steric Effects in Organic Chemistry», N. Y. 1956, S. 121–126.

⁸⁾ Vgl. z. B. L. Ruzicka & H. Gubser, Helv. 27, 1054 (1945); L. Ruzicka, H. Leuenberger & H. Schellenberg, Helv. 20, 1271 (1937); L. Ruzicka & F. Ch. van der Sluys-Veer, Helv. 27, 1371 (1938).

gleichen Reaktionsbedingungen bei den Verbindungen III–V erzielten Ausbeuten nach zu schliessen, nimmt die Reaktionsfähigkeit der Carbomethoxygruppe entlang der Reihenfolge primär → sekundär → tertiär ab; der eingangs angedeuteten Erwartung entsprechend, scheinen die Unterschiede jedoch bedeutend geringer zu sein als bei der Hydrolyse.

Die Wahl des Lösungsmittels in diesen Versuchen erfolgte auf Grund der Feststellung, dass für die drei geprüften Verbindungen die Temperatur des siedenden Pyridins für eine brauchbare Reaktionsgeschwindigkeit sich als zu niedrig erwies⁹⁾. Anderseits haben wir in einem Vorversuch beobachtet, dass für die β, γ -ungesättigte Acetatgruppierung der 3β -Acetoxy- Δ^5 -Steroide die Reaktionstemperatur des siedenden 2,4,6-Collidins für präparative Zwecke bereits zu hoch liegt, indem unter diesen Bedingungen die Bildung von $\Delta^{3;5}$ -Steroid-dienen einsetzt. Wie im übrigen aus der Tabelle hervorgeht, haben wir in allen Versuchen untergeordnete Mengen der entsprechenden Hydroxysäuren isolieren können. Die Annahme ist naheliegend, dass deren Bildung durch die Anwesenheit von Spuren von Wasser im Reaktionsmedium bedingt war.

Im Anschluss an die hier mitgeteilten Ergebnisse stellt sich naturgemäß die Frage, ob und wie weit z. B. durch Variation des Lösungsmittels oder des Metallsalzes, dessen Kation im Mechanismus der Reaktion vermutlich ebenfalls eine Rolle spielt²⁾, die Leistungsfähigkeit der Methode hinsichtlich Reaktionsgeschwindigkeit und Selektivität erhöht werden kann. Wir haben keine Versuche in dieser Richtung angestellt; wir glauben aber, dass bereits die vorliegenden Beobachtungen geeignet sind, eindrücklich auf die potentielle präparative Bedeutung der halolytischen Esterspaltung hinzuweisen.

Wir danken der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁰⁾

Lithiumjodid. Das im Handel erhältliche Lithiumjodid (LiJ, 2 H₂O, Smp. 80–82°, FLUKA AG., Buchs) wurde bei 170°/11 Torr bis zur Gewichtskonstanz entwässert (2–3 Std.).

Lösungsmittel. Die Handelsprodukte 2,6-Lutidin (*purum*, FLUKA AG.), Sdp. 143°, und 2,4,6-Collidin (*purissimum*, FLUKA AG.), Sdp. 172°, wurden unter verminderter Druck über Kaliumhydroxyd destilliert: 2,6-Lutidin, Sdp. 73°/60 Torr, und 2,4,6-Collidin, Sdp. 63°/11 Torr.

Allgemeine Beschreibung der Halolyse-Versuche. 800 mg Acetoxy-carbonsäure-methylester (III–V) (1,56–2,14 mMol) wurden jeweils mit 1,36–1,86 g entwässertem Lithiumjodid (6,5 mMol pro mMol Acetoxyester) in 32–42 ml frisch destilliertem 2,6-Lutidin bzw. 2,4,6-Collidin (20 ml pro mMol Acetoxyester) 8 Std. in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Das Lithiumjodid löste sich jeweils nach 10–15 Min., wobei eine homogene, leicht gelbe Lösung resultierte. Bei den Ansätzen mit III und IV begann nach ca. 4 Std. ein farbloser Niederschlag auszukristallisieren, der nicht näher untersucht, jedoch bei der Aufarbeitung erfasst wurde.

Nach beendigter Reaktion wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt, wobei das Lithiumjodid auskristallisierte. Hierauf wurde auf Äther-Methylenchlorid (2:1)/2 N Salzsäure-Eis gegossen und die wässrige Phase noch zweimal mit Äther-Methylenchlorid (2:1) gewaschen. In jenen Fällen, da der oben erwähnte Niederschlag sich durch diese Behandlung nicht löste, brachte man diesen durch leichtes Digerieren mit 4 N Schwefelsäure/Dioxan in Lösung. Die organischen Phasen wurden noch ein- bis zweimal mit 2 N Salzsäure-Eis gewaschen, bis alles Lutidin bzw. Collidin entfernt war; hierauf wurde dreimal mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das Rohprodukt wurde

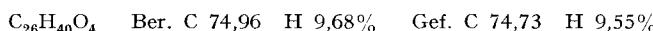
⁹⁾ Lithiumjodid ist bei Siedetemperatur sowohl in 2,6-Lutidin als auch in 2,4,6-Collidin gut löslich.

¹⁰⁾ Die Smp. sind korrigiert; solche über 200° wurden im evakuierten Röhrchen bestimmt.

direkt an der 20 fachen Menge Silicagel (mit 15% Wasser, 0,15–0,30 mm Korngrösse, Säulen-dimensionen 1:7) chromatographiert (Elution mit 50-ml-Fraktionen Hexan → Benzol → Äther).

Die in der Tabelle aufgeführten unteren Ausbeutezahlen beziehen sich auf die Gewichte der auf Grund der Smp. praktisch reines Material enthaltenden Chromatogrammfaktionen, die oberen Ausbeutezahlen dagegen enthalten auch die durch Abschätzung der Gewichtsverhältnisse in den tiefer schmelzenden Zwischenfraktionen vorhandenen Substanzmengen.

3β-Acetoxy-Δ⁵-cholensäure. Ansatz in 2,6-Lutidin: 800 mg zweimal frisch aus Methanol umkristallisierter 3β-Acetoxy-Δ⁵-cholensäure-methylester (III), Smp. 158–159°, $[\alpha]_D = -44^\circ$ ($c = 1,20$ in Chloroform); Lit. ¹¹⁾ Smp. 156–157°, $[\alpha]_D = -43^\circ$. Reaktionsprodukt: 770 mg, an 15,4 g Silicagel chromatographiert; Hexan-Benzol (1:1) eluierte 25 mg Ausgangsmaterial vom Smp. 155–156° (Identifikation durch Misch-Smp. und IR.-Spektrum); Benzol und Benzol-Äther (95:5) eluierten 8 kristallisierte Fraktionen von 3β-Acetoxy-Δ⁵-cholensäure (527 mg), deren Smp. nach Kristallisation aus Methanol über 180° lagen. Eine Mittelfraktion (Smp. 188–190°) wurde zur Analyse nochmals aus Methanol umkristallisiert und 14 Std. bei 80°/0,01 Torr getrocknet: Smp. 190–192°, $[\alpha]_D = -52^\circ$ ($c = 1,10$ in Chloroform); Lit. ¹²⁾ Smp. 190–191°, $[\alpha]_D = -49,3^\circ$ ($c = 1,21$ in Chloroform). IR.-Spektrum (in Chloroform): $\tilde{\nu}$ (CO) 1725, 1715 cm^{-1} , intensive Acetatbande bei 1262 cm^{-1} .

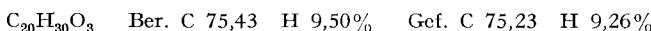


Benzol-Äther (4:1) eluierte 32 mg 3β-Hydroxy-Δ⁵-cholensäure vom Smp. 235–237° (aus Aceton; Identifikation durch Misch-Smp. mit authentischem Präparat vom Smp. 236–238°, Lit. ¹²⁾ 236–237°). Mischfraktionen: 43 mg, Hexan-Benzol (1:1), Smp. 148–150° bzw. 161–166°; 41 mg, Benzol-Äther (9:1), Smp. 169–180° bzw. 171–193°.

3β-Acetoxy-Δ⁵-ätiocholensäure. Ansatz in 2,6-Lutidin: 800 mg 3β-Acetoxy-Δ⁵-ätiocholensäure-methylester (IV), hergestellt durch Veresterung von 3β-Acetoxy-Δ⁵-ätiocholensäure (*purissimum*, FLUKA AG., zweimal umkristallisiert aus Methanol, Smp. 245–247°, Lit. ¹³⁾ 246–247°) mit Diazomethan und gereinigt durch zweimalige Umkristallisation aus Methanol: Smp. 155–157°, $[\alpha]_D = -24^\circ$ ($c = 1,29$ in Chloroform); Lit. ¹³⁾ Smp. 153–154°, $[\alpha]_D = -24^\circ$ ($c = 1,23$ in Chloroform).

Reaktionsprodukt: 750 mg, an 15 g Silicagel chromatographiert; Hexan und Hexan-Benzol (4:1) eluierten 202 mg Ausgangsmaterial vom Smp. 154–156° (Identifikation durch Misch-Smp.); Hexan-Benzol (1:1), Benzol und Benzol-Äther (9:1) eluierten 8 Fraktionen: 42 mg vom Smp. 240–243° und 339 mg vom Smp. 244–246°: Misch-Smp. mit authentischer 3β-Acetoxy-Δ⁵-ätiocholensäure ohne Depression. Zur weiteren Identifizierung wurden die gesammelten Acetoxy-säure-Kristallitate mit Diazomethan behandelt und das nach Kristallisation aus Methanol bei 155–156° schmelzende Reaktionsprodukt nach Mischprobe und IR.-Spektrum mit 3β-Acetoxy-Δ⁵-ätiocholensäure-methylester (IV) als identisch befunden.

Äther-Benzol (4:1) eluierte nach 2 Zwischenfraktionen 30 mg praktisch reine 3β-Hydroxy-Δ⁵-ätiocholensäure vom Smp. 276–280°, identifiziert nach Mischprobe und IR.-Spektrum mit authentischem Material. Dieses wurde durch alkalische Hydrolyse (0,5 N KOH in Methanol/Wasser 1 Std. unter Rückfluss) von authentischer Acetoxy-säure hergestellt: Smp. 278–279° (zweimal umkristallisiert aus Methanol und einmal aus Aceton), Lit. ¹⁴⁾ 280–281°.



Die unter sich identischen, in Nujol aufgenommenen IR.-Spektren der authentischen und der aus obigem Chromatogramm gewonnenen 3β-Hydroxy-Δ⁵-ätiocholensäure weisen sowohl in der Hydroxyl- wie auch in der Carbonyl-Region je zwei Doppelbanden bei 3400/3220 cm^{-1} bzw. 1728/1693 cm^{-1} auf. Infolge Schwerlöslichkeit wurden keine Lösungsspektren aufgenommen.

O-Acetyl-oleanolsäure. Ansatz in 2,4,6-Collidin: 800 mg Acetyl-oleanolsäure-methylester ¹⁵⁾, Smp. 220–221°, umkristallisiert aus Methanol, $[\alpha]_D = +68^\circ$ ($c = 1,08$ in Chloroform); Lit. ¹⁶⁾

¹¹⁾ C. W. GREENHALGH, H. B. HENBEST & E. R. H. JONES, J. chem. Soc. 1952, 2380.

¹²⁾ L. RUIZICKA, PL. A. PLATTNER & H. HEUSSER, Helv. 25, 435 (1942).

¹³⁾ L. RUIZICKA, E. HARDEGGER & C. KAUTER, Helv. 27, 1164 (1944).

¹⁴⁾ MARGUERITE STEIGER & T. REICHSTEIN, Helv. 20, 1040 (1937).

¹⁵⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. O. JEGER für die Überlassung einer Probe Acetyl-oleanolsäure.

¹⁶⁾ A. WINTERSTEIN & G. STEIN, Z. physiol. Chem. 199, 64 (1931).

Smp. 218–220°, $[\alpha]_D = +66,7^\circ$ bzw. $+70,4^\circ$ ($c = 0,330$ bzw. $0,881$ in Chloroform). – Reaktionsprodukt: 790 mg, an 15,8 g Silicagel chromatographiert; Hexan, Hexan-Benzol (1:1), Benzol und Benzol-Äther (98:2) eluierten 15 kristallisierte Fraktionen von Acetyloleanolsäure (703 mg), die alle nach Kristallisation aus Methanol im Bereich zwischen 260 und 269°, davon 568 mg bei 268–269° schmolzen. Identifikation mit authentischer Acetyloleanolsäure (Smp. 267–269°; Lit. ¹⁶⁾¹⁷⁾ 259–264°, bzw. 268°) durch Mischprobe und IR.-Spektrum.

Benzol-Äther (9:1) und Äther eluierten noch insgesamt 47 mg unreiner Oleanolsäure vom Smp. 293–300° (Lit. ¹⁶⁾ 305–308°), die nach IR.-Spektrum noch geringe Mengen Acetyl-oleanolsäure enthielt.

Das in der Tabelle aufgeführte Ergebnis eines mit O-Acetyl-oleanolsäure-methylester in 2,6-Lutidin durchgeführten Halolyse-Ansatzes wurde auf analoge Weise wie in den drei oben beschriebenen Versuchen ermittelt.

Die IR.-Absorptionsspektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Double-Beam-Spectrophotometer, Modell 21, aufgenommen und die Analysen in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Modellversuchen mit 3β -Acetoxy- Δ^5 -cholensäure-methylester, 3β -Acetoxy- Δ^5 -äthiocholensäure-methylester und O-Acetyl-oleanolsäure-methylester wurde gefunden, dass die von TASCHNER & LIBEREK, *l. c.*¹⁾ beschriebene Methode der Halolyse von Carbonsäureestern mit Lithiumjodid sich für die selektive Spaltung von Carbo-methoxygruppen neben äquatorial gebundenen, hydrolytisch leicht verseifbaren Acetoxygruppen eignet. Dies gilt im besonderen auch für die sterisch stark behinderte Carbomethoxygruppe des O-Acetyl-oleanolsäure-methylesters, welcher durch Erhitzen mit Lithiumjodid in 2,4,6-Collidin praktisch einheitlich zu Acetyloleanolsäure gespalten wird, was in bemerkenswertem Gegensatz zu den Verhältnissen bei der alkalischen Hydrolyse steht.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

¹⁷⁾ E. WEDEKIND & W. SCHICKE, Z. physiol. Chem. 195, 132 (1931).

16. Recherches sur la synthèse des graisses à partir d'acétate ou de glucose

IX. La transformation du glucose en acides gras par la voie oxydative chez la Souris *in vivo*

par Luc Paunier et Pierre Favarger

(31 X 59)

Introduction

Depuis la découverte par WARBURG, en 1931, de l'oxydation directe du glucose par l'intermédiaire de l'acide phospho-6-gluconique, de nombreux auteurs se sont attachés à prouver l'existence de cette réaction dans les organismes supérieurs, puis à déterminer son importance quantitative.

Les recherches sur l'importance quantitative de la voie oxydative sont fondées sur trois types de considérations théoriques: