

50.376
1963
10

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE
(MENTION SCIENCES)

par

Guy TROUDE

Licencié ès-Sciences Assistant à la Faculté



PREMIÈRE THÈSE

**PRÉPARATIONS ET QUELQUES PROPRIÉTÉS
DES TÉTRAHYDROPYRANNYLAMIDES**

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenue le Octobre 1963 devant la Commission d'Examen

MM. J.-E. GERMAIN Président

Ch. GLACET Examineurs

E. MARION



SCD LILLE 1



D 030 255508 9

50.376
1963
10

50376
1963
10

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE
(MENTION SCIENCES)

par

Guy TROUDE

Licencié ès-Sciences Assistant à la Faculté



**PRÉPARATIONS ET QUELQUES PROPRIÉTÉS
DES TÉTRAHYDROPYRANNYLAMIDES**

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenue le Octobre 1963 devant la Commission d'Examen

MM. J.-E. GERMAIN

Président

Ch. GLACET

Examineurs

E. MARION



UNIVERSITE DE LILLE - FACULTE DES SCIENCES

DOYENS HONORAIRES

MM. H. LEFEBVRE, P. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARNOULT	DEHEUVELS	LELONG	PAUTHENIER
BEGHIN	DEHORNE	Mme LELONG	ROIG
BROCHARD	DOLLE	MM. MAZET	ROSEAU
CAU	FLEURY	A. MICHEL	ROUBINE
CHAPELON	P. GERMAIN	NORMANT	WIEMANN
CHAUDRON	KOURGANOFF	PARISELLE	ZAMANSKY.
CORDONNIER	LAMOTTE	PASCAL	

DOYEN

M. PARREAU, Professeur de Mathématiques.

ASSESEUR

M. DURCHON, Professeur de Zoologie

Professeurs

MM. BERKER, Mécanique des Fluides	MM. KAMPE DE FERIET, Mécanique des Fluides
BACCHUS, Astronomie	LEBEGUE, Botanique
BONNEMAN-BEMIA, Chimie et Physico-chimie industrielles	LEBRUN, Radio-électricité et Electronique
BONTE, Géologie appliquée	Melle LENOBLE, Physique
BOUISSET, Physiologie animale	MM. LUCQUIN, Chimie minérale
Melle CHAMFY, Mathématiques	MARION, Chimie
MM. CORSIN, Paléobotanique	Melle MARQUET, Mathématiques
DECUYPER, Mathématiques	MM. MARTINOT LAGARDE, Mécanique des Fluides
DEDECKER, Professeur associé	MAUREL, Chimie
DEFRETIN, Biologie maritime	MENESSIER, Géologie
N.... Analyse supérieure et Calcul des probabilités	MONTREUIL, Chimie biologique
DEHORS, Physique industrielle	PEREZ, Physique
DELATTRE, Géologie	PHAM MAU QUAN, Mécanique rationnelle et expérimentale
DELEAU, Géologie	POITOU, Algèbre supérieure
DESCOMBES, Calcul différentiel et intégral	ROUELLE, Professeur de Physique et Electricité industrielle
GABILLARD, Radio-électricité et Electronique	SAVARD, Chimie générale
GERMAIN, Chimie générale et chimie organique	SCHALLER, Zoologie
GLAGET, Chimie	TILLIEU, Physique
GONTIER, Mécanique des Fluides	TRIDOT, Chimie
HEIM DE BALSAC, Zoologie	VIVIER, Zoologie
HEUBEL, Chimie minérale	WATERLOT, Géologie et Minéralogie
HOOQUETTE, Botanique générale et appliquée	WERTHEIMER, Physique

Maîtres de Conférences

MM. AVARGUES, détaché à l'énergie atomique	MM. HUARD DE LA MARRE, Calcul numéri- que
BECART, Physique	LACOMBE, Mathématiques
BOILLET, Physique	LINDER, Botanique
BOURIQUET, Botanique	MONTARIOL, Chimie
BUI TRONG LIEU, Mathématiques	Melle NAZE, Mathématiques
CELET, Géologie	MM. POLVECHE, Géologie
COMBET, Mathématiques	POTIER (vient d'Alger)
DELHAYE, Chimie	POUZET, Mathématiques
FOURET, Physique	PROUVOST, Géologie
ISHAG (Maître de Conférences associé)	ROBY, Mathématiques
HENNEQUIN, Physique	SCHILTZ, Physique
HERZ, Mathématiques	VAZART, Botanique - Amiens.

Chargés d'enseignement

M. BLANCHARD, Chimie appliquée et chimie de la houille
Mme LEBEGUE, Physique
M. LIEBAERT, Radio-électricité.

Mme BOUCHEZ, Secrétaire.

A mon Maître

Le Professeur Ch. GLACET

A mes Parents,

Témoignage de ma profonde gratitude

A ma Femme,

A mon Fils.

Ces recherches ont été effectuées au Laboratoire de Chimie Générale et Organique de la Faculté des Sciences de LILLE.

Je suis heureux de rendre hommage à Monsieur le Professeur Charles GLAGET qui a dirigé ce travail avec beaucoup de bienveillance et m'a toujours conseillé adroitement.

Je remercie Monsieur le Professeur J.E. GERMAIN qui a bien voulu accepter la présidence de ce Jury.

Je remercie également Monsieur le Professeur MARION qui consent à faire partie du Jury.

- - - - -

INTRODUCTION

=====

Les N - (α - tétrahydropyrannyl) amides ont été obtenus par addition des amides non substitués à l'azote au Δ^2 dihydropyranne ou par amidolyse d'un α - aminotétrahydropyranne.

L'amidolyse donne de meilleurs rendements ce qui permet une purification plus aisée. La méthode par addition se montre moins intéressante, le dihydropyranne fournissant des quantités de résines assez importantes lorsque l'on cherche à augmenter son coefficient de transformation.

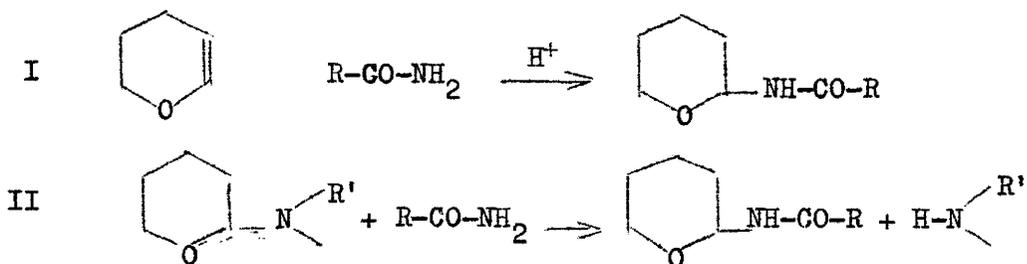
Ces produits sont assez acides pour être dosés par potentiométrie en milieu anhydre.

Les N - (α - tétrahydropyrannyl) N - alcoyl amides n'ont pu être préparés par les deux méthodes précédentes. Nous les avons obtenus par alcoylation des amidotétrahydropyrannes et nous avons vérifié que ces produits étaient identiques à ceux que fournit l'acylation des α - aminotétrahydropyrannes.

PARTIE THEORIQUE
=====

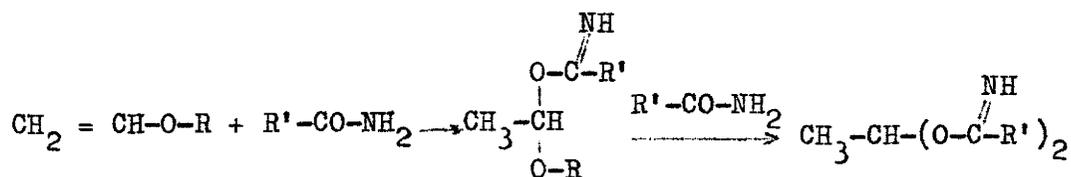
CHAPITRE ITETRAHYDOPYRANNYLAMIDES NON SUBSTITUES A L'AZOTE

Les α - aminotétrahydropyranes dérivant d'amines peu basiques (aniline, N - méthyl aniline) ont été obtenus par addition de l'amine au Δ^2 - dihydropyranne (1,2) ou par aminolyse d'un α - aminoépoxyde (3). Il semblait possible d'utiliser ces deux techniques pour préparer les N - (α - tétrahydropyrannyl) amides. Elles nous ont permis d'obtenir les amidotétrahydropyranes à partir d'amides non substitués à l'azote. Elles échouent dans le cas des amides N - mono-substitués.

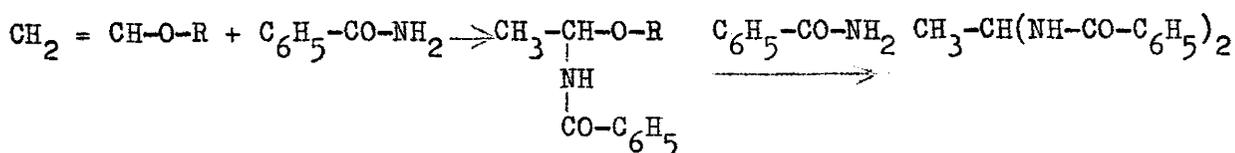


D'autres auteurs ont exploité les propriétés additives des oxydes vinyliques, en faisant réagir des amides, sulfamides et imides. VORONKOV (4) a condensé des amides avec des éthers vinyliques aliphatiques. Les composés obtenus seraient des éthylidènes di - (O-acylami-

des). La réaction se faisant par l'intermédiaire du dérivé monoacylé.



FURUKAWA et ses collaborateurs (5) ont préparé l'éthylidène di-benzamide par addition de l'amide au vinyl - butyl ou phényl éther. Ils supposent qu'il se forme intermédiairement l' α -alcoxyéthylbenzamide.



RATTS, SPEZIALE et MARCO (6) ont additionné des amides variés au Δ^2 -dihydropyranne en travaillant dans le benzène ou le diméthylformamide et en catalysant par l'acide chlorhydrique.

La publication de ces auteurs est parue au moment où nous signalions nos premiers résultats dans une note préliminaire (7). La technique que nous avons employée diffère assez notablement de celle qu'utilisent les auteurs américains; les résultats sont concordants, sauf en ce qui concerne le point de fusion du tétrahydropyrannylacétamide. Par la suite, nous avons surtout étudié la préparation des tétrahydropyrannylamides par amidolyse et la réaction d'alcoylation.

A - METHODE PAR ADDITION (1)

Nous avons étudié plus particulièrement la réaction entre l'acétamide et le Δ^2 -dihydropyranne. Les conditions expérimentales sont voisines de celles qui ont été utilisées pour la préparation des α -aminoépoxydes.

1°) ADDITION NON CATALYSEE

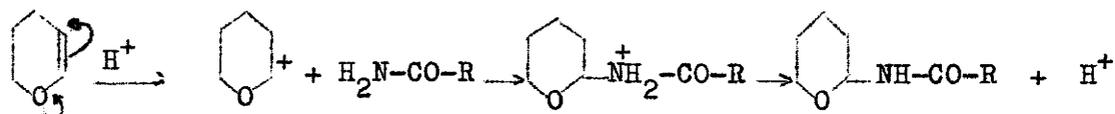
Le chauffage en tube scellé de quantités équimoléculaires de

dihydropyranne et d'acétamide ne constitue pas une méthode rentable. La réaction débute vers 180°, mais ne fournit que de très faibles rendements. Le fait de travailler sous atmosphère d'azote et en présence d'hydroquinone, n'apporte aucune amélioration. Une élévation de température augmente considérablement la proportion de résines, mais a peu d'influence sur le rendement qui ne dépasse pas 20 % dans le meilleur cas (18 heures à 190°); le coefficient de transformation de l'étheroxyde étant de 54 %. L'emploi de l'autoclave agité n'a aucun effet sur l'évolution de la réaction, la difficulté de condensation n'est donc pas due à l'hétérogénéité du milieu.

Le benzamide et l'octanamide réagissent avec beaucoup plus de facilité. Il suffit de chauffer, sous réfrigérant, le mélange équimoléculaire d'amide et d'oxyde vinylique. L'élévation de la température d'ébullition du milieu permet de suivre l'évolution de la réaction. En vingt minutes de chauffage, on obtient 50 % de tétrahydropyranylamide par rapport au Δ^2 -dihydropyranne introduit. Le rendement par rapport à l'oxyde vinylique transformé atteint 70 %.

2°) ADDITION CATALYSEE

Les acides catalysent fortement la réaction d'addition, probablement par l'intermédiaire d'un ion carbonium.



On ajoute, aux réactifs en proportions théoriques, 0,5 % en poids d'une solution d'acide phosphorique à 80 %. Dans ces conditions la condensation débute à une température inférieure à 100°. Cela permet de la réaliser sous réfrigérant, même pour les amides qui réagissent difficilement en l'absence de catalyseur. La réaction est évidemment plus lente qu'en autoclave, puisque la température est limitée par le point d'ébullition du milieu. On remarque que la vitesse varie suivant

que l'on utilise un chauffe-ballon ou un bain de paraffines. Le mélange amide-étheroxyde étant hétérogène au départ, les surchauffes influent beaucoup sur la vitesse de transformation.

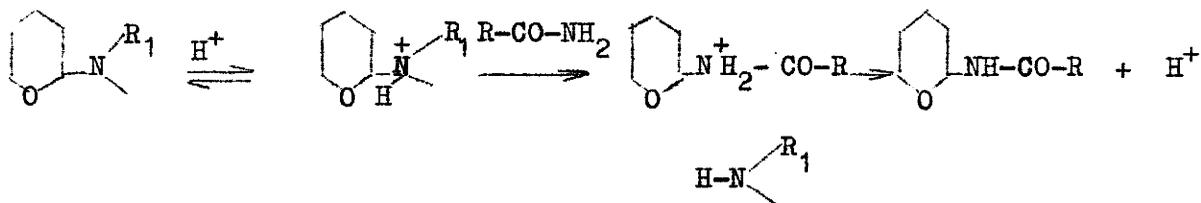
Après réaction, les produits sont dissous dans de l'alcool propylique contenant suffisamment de soude pour neutraliser l'acide. Le dihydropyranne n'ayant pas réagi s'élimine par distillation avec la tête du propanol. On le dose ensuite par chromatographie en phase vapeur.

Cette méthode fournit le tétrahydropyrannylacétamide avec un rendement maximum de 55 à 60 % par rapport au dihydropyranne et quantitatif par rapport à l'amide. Le coefficient de transformation de l'étheroxyde est de 78 à 83 %, soit un rendement de l'ordre de 70 % par rapport au dihydropyranne transformé.

L'excès de l'un ou l'autre des réactifs influe peu sur le rendement. Les tétrahydropyrannylpropionamide, butyramide et benzamide ont été préparés avec des rendements du même ordre de grandeur. Par contre, la catalyse est défavorable dans le cas de l'octanamide. Les bilans des diverses préparations prouvent que les résines proviennent uniquement de la polymérisation du dihydropyranne. La formation de produits peu volatils n'est donc pas due à l'ouverture de l'hétérocycle du tétrahydropyrannylamide ou à la condensation de deux molécules de dihydropyranne et d'une molécule d'amide.

B - PREPARATION PAR AMIDOLYSE

L'amidolyse d'un α -aminotétrahydropyranne conduit aux tétrahydropyrannylamides avec d'excellents rendements, souvent 90 %. Cette réaction, due à la grande mobilité du groupement tétrahydropyrannyle, peut s'interpréter par un mécanisme analogue à celui de l'aminolyse (8).



Nous avons couramment utilisé le diméthylaminotétrahydropyranne comme agent de pyrannulation des amides; il est facile à préparer et la réaction d'amidolyse est suivie, sans difficulté, par dosage acidimétrique de la diméthylamine dégagée.

D'autres tétrahydropyranylamine peuvent être utilisées, comme le prouve la préparation du tétrahydropyranylacétamide, à partir du butylaminotétrahydropyranne.

L'échange fonctionnel se fait dans des conditions plus dures que pour les amines. Le mélange d'amide et d' α - aminoépoxyde (excès de 15 %) est chauffé à 110° - 125°, pendant 6 à 8 heures, sous un vide partiel. Cette méthode permet d'utiliser des amides variés à chaîne linéaire, branchée, aromatique ou éthylénique.

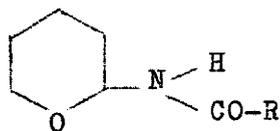
Dans tous les cas, les vitesses sont du même ordre de grandeur. Le rendement est seulement un peu moins élevé pour l'octanamide et le cinnamamide.

La température assez élevée, nécessaire pour obtenir une vitesse acceptable, provoque une légère décomposition de l' aminoépoxyde. Cette thermolyse se traduit par un pourcentage d'amine recueilli supérieur au taux réel de formation de l'amidotétrahydropyranne et la présence de résines en quantité cependant beaucoup plus faible que dans la méthode par addition.

L'amidolyse, qui permet une transformation plus complète de l'amide, facilite l'isolement des produits. Nous avons opéré le plus souvent par distillation suivie de recristallisation dans un solvant approprié. (Tableau).

.../..

N-(α - tétrahydropyranyl) amides
préparés par amidolyse du diméthylaminotétrahydropyranne



Amides	t° de réaction	Temps de réaction	Rdt/ amide intr.
Formamide R = H	111 - 114	6 heures	89,7
Acétamide R = CH ₃	122 - 130	8 h	87,8
Propionamide R = C ₂ H ₅	115 - 125	7 h	88,5
Butyramide R = n-C ₃ H ₇	106 - 120	4 h 30	90,5
Octanamide R = n C ₇ H ₁₅	107 - 125	9 h 30	75
Isobutyramide R = (CH ₃) ₂ -CH	112 - 121	6 h 30	86,5
Isovaleramide R = (CH ₃) ₂ -CH-CH ₂	111 - 123	8 h	82,6
Benzamide R = C ₆ H ₅	110 - 114	8 h	79,5
Cinnamamide R = C ₆ H ₅ -CH=CH	107 - 121	7 h	71

C - PROPRIETES

Les tétrahydropyrannylamides sont en général solides. Ils possèdent une stabilité thermique nettement supérieure à celle des α - aminoépoxydes. Ils distillent sans décomposition, même à température élevée. Le tétrahydropyrannylacétamide supporte un chauffage de plusieurs heures à 180° sans grande altération. Au cours de manipulations, nous avons constaté qu'un séjour prolongé en solution aqueuse ne le décompose pas.

Les solubilités, souvent peu différentes, des amidotétrahydropyrannes et des amides de départ rendent difficile la séparation sélective par cristallisation.

La structure de ces composés a été vérifiée par l'hydrolyse et le passage à la série des N - (α - tétrahydropyrannyl) N-alcoyl amides.

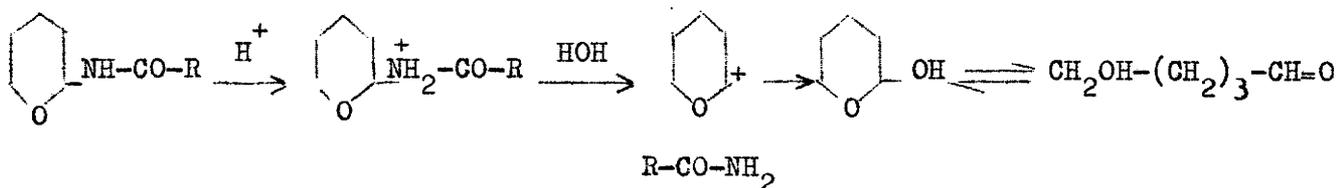
L'hydrolyse en milieu hydroalcoolique $\frac{N}{5}$ chlorhydrique, scinde la molécule en amide et dihydropyranne. L'étheroxyde est caractérisé à l'état de dinitro-2,4 phénylhydrazone de l' ω -hydroxypentanal. L'amide est isolé par cristallisation ou distillation.

La liaison C_{α} - N de ces composés se montre beaucoup plus forte que dans les dérivés aminés. L'hydrolyse à froid est très lente, après plusieurs jours il ne se forme que peu d'hydrazone.

Au voisinage de la température d'ébullition de la solution, elle s'effectue environ en deux heures.

Nous sommes certains que l'hydrolyse des tétrahydropyrannylamides ne procède pas par hydratation de la fonction amide. En effet, en milieu chlorhydrique, l'acide carboxylique serait libéré de son sel d'ammonium; lorsque l'amide a été isolé par distillation, nous avons évité de pousser le bain au delà de 120°, température à laquelle les sels d'ammoniums sont encore stables; enfin, quelques amides ont été isolés directement par cristallisation, ce qui exclut la possibilité d'une déshydratation d'un sel d'ammonium d'acide carboxylique.

La mobilité particulière de l'ion tétrahydropyrannyle, voisine de celle de l'hydrogène (8), nous permet d'envisager le mécanisme suivant.



Toutefois, il n'est pas exclu que l'ouverture de l'hétérocycle précède l'élimination d'amide.

On peut déduire de la stabilité remarquable de ces produits que la liaison $\text{C}_\alpha - \text{N}$ est peu polarisée.

Le spectre infra-rouge du tétrahydropyranylformamide (liquide) présente bien à 1520 cm^{-1} et 1675 cm^{-1} les bandes d'absorption caractéristiques des amides N - monosubstitués.

Les tétrahydropyranylammides possèdent une acidité suffisante pour permettre un dosage précis en milieu anhydre. On utilise l'action de la potasse méthanolique sur une solution d'amide dans le diméthylformamide; le dosage étant suivi par potentiométrie. Le saut de potentiel au point équivalent n'atteint que quelques millivolts, mais il s'inscrit dans une partie à peu près rectiligne du diagramme ce qui permet de doser l'azote avec une précision supérieure au 1/300. Ce caractère acide permet la formation relativement facile de dérivés sodés.

D - CONCLUSION

Les tétrahydropyranylammides ont été préparés par les mêmes méthodes que les α - aminoépoxydes : amidolyse et addition directe à

l'oxyde vinylique. La réaction d'échange fonctionnel se montrant la plus intéressante, car elle fournit des rendements élevés.

Le mécanisme de l'hydrolyse et de l'amidolyse sont basés sur la grande mobilité du groupement tétrahydropyrannyle.

-o-o-o-o-o-

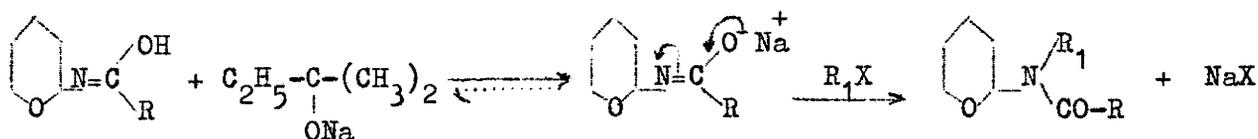
CHAPITRE II

N - (α - TETRAHYDROPYRANNYL) N - ALCOYL AMIDES

A - METHODES DE PREPARATION

Les méthodes précédentes échouent lorsque l'on utilise un amide N - monosubstitué. Nous avons effectué des essais avec le N -méthyl acétamide et l'acétanilide. Ces amides N - disubstitués s'obtiennent directement par action des anhydrides ou chlorures d'acides sur les α - aminoépoxydes à fonction amine secondaire (10).

Nous les avons préparés par sodation des tétrahydropyrannyl-amides, suivie d'attaque du dérivé halogéné correspondant.



La sodation se fait par l'intermédiaire du tertioamylate de sodium en solution dans le toluène ou les xylènes (11). L'amidure de sodium donne de moins bons résultats. Après formation du dérivé sodé, on ajoute l'halogénure d'alcyle et l'on chauffe à reflux jusqu'à ce que l'halogénure de sodium décante bien.

On ne peut suivre l'évolution de la réaction en dosant la basicité du milieu, car l'amide sodé est peu soluble.

Le sel de sodium est éliminé par filtration ou lavage à l'eau, puis les différents produits sont séparés par distillation.

Comme il était prévisible, les iodures de méthyle, d'éthyle et le bromure d'allyle donnent des résultats satisfaisants. (Rendements 70 à 90 %).

Le bromure d'hexyle réagit avec plus de difficulté et fournit 40 à 50 % d'amide alcoylée. L'emploi des xylènes comme solvant, permet d'élever la température du milieu et facilite un peu la réaction.

Le chlorure de benzyle qui possède pourtant un halogène très mobile fournit à peine 60 % du produit cherché.

Il n'a pas été possible d'alcoyler le tétrahydropyranylacétamide par le bromure ou l'iodure d'isopropyle, cependant la basicité du milieu disparaît au cours de la réaction, et il y a formation d'iodure de sodium ce qui indiquerait que la réaction a évolué vers la formation d'étheroxyde. On récupère plus de 90 % de tétrahydropyranylacétamide.

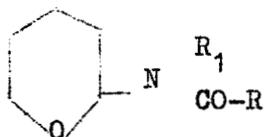
Ces divers exemples montrent que l'alcoylation est très sensible à l'encombrement stérique, puisque des composés à halogènes très mobiles, mais encombrés, réagissent mal ou pas du tout (Tableau).

B - PROPRIETES

Ces produits, généralement liquides, possèdent une stabilité comparable à celle des tétrahydropyranylamides non substitués.

L'hydrolyse s'effectue de la même manière que pour les dérivés non alcoylés; on obtient l'amide N - monosubstitué et l' ω -hydroxypentanal.

N - (α -tétrahydropyrannyl)
N - (α -tétrahydropyrannyl) N - alcoyl amides
préparés par alcoylation



Amides	R_1X	Temps de réaction en heures	Rdt/ amide intr.
Acétamide $\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}_1 = \text{CH}_3$	$\text{CH}_3 \text{ I}$	8 h	88 %
$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5 \text{ I}$	10 h	69,5
$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}_1 = \text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_2$	$\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_2 \text{ Br}$	11 h	77,5
$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}_1 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_5 \text{ Br}$	28,5 100 55(NH_2Na) 82(xylènes)	15,8 47,6 34,4 50 %
$\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \text{ Cl}$	75 96 79(xylènes)	25,7 47,6 58,1
Benzamide $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}_1 = \text{CH}_3$	$\text{CH}_3 \text{ I}$	23	88

Leurs constantes physiques sont identiques à celles des produits préparés par acylation des α - aminoépoxydes.

Les échantillons d'un même amide préparé par les deux méthodes ont des spectres infra-rouges absolument identiques. Cette vérification a été effectuée sur quatre corps. Toutefois, le N - (α - tétrahydropyranyl) N -allyl acétamide obtenu par alcoylation présente vers 1539 cm^{-1} une bande faible que ne fournit pas le dérivé préparé par acétylation de l'allylaminotétrahydropyranne. Son intensité diminue d'ailleurs lorsque l'on purifie par distillation. Cette bande est certainement due à des traces de l'amide monosubstitué, l'écart des points d'ébullition de ces deux produits n'étant que d'une dizaine de degrés.

Tous ces amides possèdent une seule bande C = O, très forte, dont la fréquence varie de 1642 cm^{-1} à 1650 cm^{-1} suivant les cas.

Les produits d'hydrolyse et l'identité des spectres infra-rouges confirment que l'alcoylation se fait à l'azote, ce qui permet d'éliminer la structure d'iminoéther.

C - CONCLUSION

Les tétrahydropyranylamides N - substitués s'obtiennent avec un rendement satisfaisant par alcoylation, si l'on utilise des dérivés halogénés faiblement encombrés et à halogènes assez mobiles.

Cette méthode de préparation confirme la structure des tétrahydropyranylamides, mais constitue une synthèse moins commode que l'acylation des α - aminoépoxydes. Elle est limitée par la structure du dérivé halogéné. Il faut en outre que la différence entre les points d'ébullition du tétrahydropyranylamide de départ et du dérivé substitué soit suffisante pour que l'on puisse isoler les produits par distillation.

PARTIE EXPERIMENTALE
=====

CHAPITRE III

PREPARATION DES MATIERES PREMIERES

A - α - AMINOTETRAHYDROPYRANNES

L' α - diméthylaminotétrahydropyranne, l' α - butylaminotétrahydropyranne et l' α - éthylaminotétrahydropyranne ont été préparés par condensation de l' α - hydroxytétrahydropyranne et de l'amine correspondante selon (12), (13).

B - AMIDES

Les amides ont été obtenus suivant les méthodes classiques : ammoniolyse des esters éthyliques pour les premiers termes ou action du chlorure d'acide sur une solution concentrée et froide d'ammoniaque.

1°- Chlorures d'acides

On utilise la technique au chlorure de thionyle selon (14).

a) Chlorure de caprylyle

La réaction est effectuée dans un ballon à trois cols rodés muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à brome et d'un bon réfrigérant à pointes. On verse lentement 1 mole d'acide (144 g) dans 1,2 mole de SO Cl_2 (143 g) contenu dans le ballon. Pendant l'addition

on refroidit par un bain glace/eau et on agite le milieu. On termine la réaction en chauffant 1 heure eu bain-marie (50-60°).

Par distillation, on isole 156,2 g de chlorure de caprylyle; Rdt 96,2 %; E₁₇ 83-84°.

b) Chlorure d'isobutanoyle

La même technique fournit 319 g de chlorure d'acide, E 91-92°, (Rdt = 100 %) à partir de 3 moles d'acides (264 g) et 428 g de SOCl₂.

c) Chlorure de l'acide isovalérique

3 moles d'acide isovalérique (306 g) et 3,6 moles (428 g) de SOCl₂ ont permis d'obtenir 348,1 g de chlorure d'acide, E 114-115°; Rdt 96,2 %.

d) Chlorure de cinnamoyle (trans)

Deux moles d'acide cinnamique trans (296 g) ont donné 203,2 g de chlorure d'acide, Rdt 61,2 %; E₁₂ 131-132°; F 33-34°.

2°- Amides

a) Propionamide

1 mole de propionate d'éthyle (102 g) et 100 g d'une solution d'ammoniaque à 20 % (excès 18 %) sont chauffés en autoclave agité, à 170°, pendant 20 heures. Par distillation, on obtient 38,3 g d'amide, Rdt 52,4 %; E₁₅ 135°; F 79°.

b) Butyramide

200 g de butyrate d'éthyle et 78 g d'une solution d'ammoniaque à 27,5 % ont donné 96,1 g de butyramide (Rdt 64 %), après 25 heures de chauffage à 170-175°; F 114-114°8.

c) Isobutyramide

440 g d'une solution d'ammoniaque à 28 % (7 moles) contenus

dans un bécher sont refroidis dans un bain glace-sel. On agite énergiquement et ajoute goutte à goutte 213 g (2 moles) de chlorure d'acide, à une vitesse telle que la température reste inférieure à zéro degré.

Cet amide est en partie soluble dans l'eau. Par filtration, on isole une première fraction qui contient un peu de chlorure d'ammonium. On reprend cet échantillon par un mélange toluène sec-alcool absolu 1/1 et filtre à chaud le sel d'ammonium, par filtration à froid on isole 56 g d'amide.

La solution ammoniacale est évaporée à sec. Le mélange d'amide et de sel est épuisé à l'alcool absolu. Après élimination de l'alcool, on recristallise dans le solvant déjà utilisé.

On obtient en tout 110,1 g d'isobutyramide; Rdt 63,2 %; F 128°.

d) Isovaléramide

2 moles de chlorure d'acide et 6 moles d'ammoniaque fournissent 147,2 g d'isovaléramide; Rdt 72,8 %; F 133,5-134°. Après recristallisation du benzène sec additionné de 50 % d'alcool : F 134,5-135°.

e) Caprylamide

Le chlorure de caprylyle s'hydrolysant moins rapidement que les chlorures d'acide précédents, il n'est pas nécessaire d'utiliser un excès d'ammoniaque important.

L'amide obtenu est très peu soluble dans l'eau, on l'isole par filtration. On lave plusieurs fois à l'eau, sur filtre, pour éliminer le chlorure d'ammonium et éventuellement le sel de l'acide organique.

0,5 mole de chlorure d'acide (81,4 g) et 1,1 mole d'ammoniaque ont donné 67,8 g d'amide; Rdt 94,8 %; F 105-105°5.

f) Benzamide

Dans les mêmes conditions que pour la préparation du capryla-

mide, on a obtenu 112,2 g de benzamide à partir d'une mole de chlorure de benzoyle (140,5 g); Rdt 92,7 %. Le produit a été purifié par lavage à l'eau, puis à l'éther. F 125,5-126°.

g) Cinnamamide

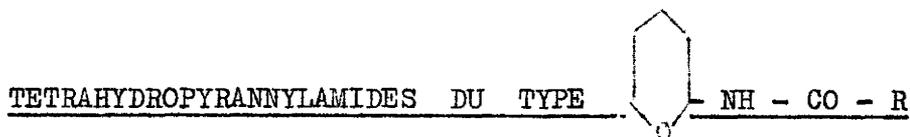
Le chlorure de cinnamoyle étant solide, on le liquéfie par addition d'éther anhydre.

0,5 mole de chlorure d'acide (83,3 g) fournit 56,9 g d'amide; Rdt 77,4 %; F 147°.

Les constantes trouvées pour les amides et chlorures d'acides sont en accord avec les données de la littérature.

--:--:--:--:--:--

CHAPITRE IV



I - N - (α - TETRAHYDROPYRANYL) FORMAMIDE

A - Préparation



On utilise la même technique que pour l'aminolyse des amino-tétrahydropyrannes (3). On chauffe un mélange de 0,2 mole (9 g) de formamide et de 29,6 g d'α - diméthylaminotétrahydropyranne (excès 15 %) sous une bonne colonne Crismer. On règle la pression de façon à obtenir un léger reflux. L'amine dégagée est salifiée par une solution d'acide chlorhydrique 8,06 N.

Le tableau ci-dessous rend compte de l'évolution de la réaction

Temps mn	20	45	75	117	188	255	360
Tpre °C	111	111°5	112	112	113°5	114	114
P mm Hg	204	188	170	145	113	90	70
cc Hcl 8,06 N	4	8	12	16	20	22	23,5
% amine rec.	16,1	32,2	48,4	64,5	80,6	88,7	94,6
%/mn	0,806	0,645	0,537	0,383	0,227	0,120	0,057

On chasse l'excès d' α - diméthylaminotétrahydropyranne (3,5 g), puis on distille 0,9 g de formamide n'ayant pas réagi (transf. 90 %) et 23,5 g, E_1 108°, de N - (α - tétrahydropyrannyl) formamide (Rdt 89,7 %). Résines 2,7 g.

B - Constantes

N - (α - tétrahydropyrannyl) formamide : $C_6 H_{11} NO_2$.

- $E_1 = 108^\circ$; $n_D^{20} = 1,4850$; $d_4^{20} = 1,118$.

- R.M. : calc. 32,96, tr. 33,12.

- Spectre infra-rouge : Le spectre de ce produit présente bien à 1520 cm^{-1} et 1670 cm^{-1} les deux bandes d'absorption larges et fortes, caractéristiques des amides monosubstitués à l'azote.

- Dosage d'azote : Le dosage par la potasse méthanolique s'effectue en milieu anhydre, en présence du diméthylformamide. On utilise un PH mètre Heito à électrode de verre et électrode de référence au calomel. L'appareil est réglé sur la plus grande sensibilité : échelle -320, +320 millivolts. 0,2464 g de produit dans 30 CC de diméthylformamide sont salifiés par 15,25 cc de potasse méthanolique 0,1247 N.

cc Potasse :	0	10	12	13	14	14,8	15	15,1
f e m	: 163,6	-260,57	-256,00	-254,56	-253,68	-253,68	-253,68	-254,16
m V								

cc Potasse :	15,2	15,3	15,4	15,5	15,7	16	16,5	18
f e m	: 255,12	-255,52	-256,00	-256,00	-255,12	-254,56	-253,68	-252,32
m V								

N % : calc. 10,84, tr. 10,81.

L'hydrolyse n'a pas été effectuée, la formamide étant liquide et par conséquent difficile à identifier à partir de faibles quantités.

II - N - (α - TETRAHYDROPIRANNYL) ACETAMIDE

A - Préparations

1°) Méthode par amidolyse

a) de l' α - diméthylaminotétrahydropyranne



On chauffe à 122-130°, un mélange de 0,2 mole (11,8 g) d'acétamide et 32,25 g (excès 25 %) d' α - diméthylaminotétrahydropyranne, pendant 8 heures, sous une pression de 270 à 150 mm de mercure. A 100-105° cette réaction est lente, même en catalysant par le chlorure d'ammonium.

Temps mn	37	67	110	176	304	358	483
Tpre °C	122	122	122	124	127	128	130
Pmm Hg	274	250	234	215	188	180	148
CC Acide 8,18 N	4	8	12	16	20	21	22,5
% amine rec.	16,4	32,7	49,1	65,4	81,8	85,9	92
%/mn	0,442	0,545	0,380	0,248	0,128	0,076	0,049

Après avoir éliminé l'aminoépoxyde résiduel, on distille 0,9 g d'amide (transf. 92 %), puis 25,1 g de tétrahydropyrannylacétamide (Rdt par rapport à l'amide 87,8 %), $E_{0,7}$ 107-108°. Résines 2,6 g.

Le produit recristallisé de l'oxyde de butyle ou du toluène fond à 88°.

b) de 1' α - butylaminotétrahydropyranne.



0,2 mole (11,8 g) d'acétamide sont ajoutés à 34,5 g (excès de 10 %) d' α - butylaminotétrahydropyranne.

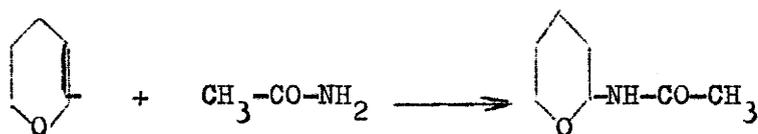
Temps mn	0	35	63	97	133	175	239	305	497
Tpre °C	114	114	114	116	117	121	123	123	127
Pmm Hg	72	30	28	27	28	28	26	22	22
cc Hcl 8,22 N	2	6	8	10	12	14	16	18	20
% amine rec.	8,22	24,7	32,9	41,1	49,3	57,5	65,8	74	82,2
%/mn		0,470	0,293	0,250	0,227	0,195	0,128	0,125	0,043

Par distillation, on isole 17,9 g de tétrahydropyrannylacétamide; Rdt 62,6 %; $E_{0,7}$ 106-108°. Le résidu non distillable est assez important : 7,9 g.

Le produit recristallisé du toluène fond également à 88°. Le point de fusion, en mélange avec un échantillon préparé selon (a), est identique.

2°) Méthode par addition

a) addition non catalysée.



Nous avons effectué une série d'essais avec 0,2 mole (16,8g) de dihydropyranne et 0,2 mole (11,8 g) d'acétamide. Les réactifs, additionnés de 0,2 g d'hydroquinone, sont introduits dans un tube, puis on chasse l'air par un courant d'azote. Le tube scellé est ensuite chauffé dans un four électrique. Après réaction, on dissout les produits dans 50 cm³ de propanol puis on distille. Le dihydropyranne non transformé est récupéré en mélange avec l'alcool propylique. On le dose par chromatographie en phase vapeur.

L'acétamide et le produit de condensation sont séparés par distillation sous vide. Le tableau suivant résume les divers résultats.

Temps en heures	T° C	Dihydropyranne transf.	Rdt/dihydropyranne	
			Introduit	Transf.
6	180	21 %	4,5	21,4
6	190	31,5	12,7	40,3
6	210	54,2	15	27,6
18	190	64,4	18,9	29,3
(°) 6	180	22	6,7	30,4

(°) Essai en autoclave agité.

b) addition catalysée.

α) en autoclave

On ajoute au mélange équimoléculaire d'amide et de dihydropyranne environ 0,5 % en poids d'une solution d'acide phosphorique à 80 %. La condensation est effectuée en autoclave agité. On opère ensuite suivant la technique employée dans les essais précédents. On ajoute à l'alcool propylique utilisé pour dissoudre les produits une quantité suffisante de soude pour salifier l'acide.

Résultats obtenus avec 0,2 mole d'amide (11,8 g) et 0,2 mole de dihydropyranne (16,8 g).

Temps h.	T° C	Amide transf.	Dihydropyranne Transf.	Rdt/dihydro. Intr.	Transf.	Résines eng
6	100	34	48,8%	34%	69,7%	2,4
6	120	53	78,4	56	71,3	2,5
10	120	52	77,5	51	65,7	3,6
3	140	59,7	79,2	56	70,7	3,6
3	150	60	75,2	50	66,5	4
3	160	62,7	83,3	51	61,2	6
(1) 3	160	58,5	79,6	60	75,4	3
(1) 4,1/2	160	58,7	92,5	51	55,1	7,5
(2) 3	160	52	88,2	57	65,6	3,8

(1) double de la théorie d'acétamide

(2) double de la théorie de dihydropyranne.

Le rendement en produit correspond assez bien au coefficient de transformation de l'acétamide. Les écarts proviennent de la difficulté de distiller sélectivement l'acétamide qui cristallise facilement dans la tubulure latérale du ballon à distiller.

Dans les cas où les résines sont assez importantes, il est probable que ces produits à haut point d'ébullition retiennent une certaine quantité de tétrahydropyrannylamide.

On remarque que si l'on considère les résines comme des polymères du dihydropyranne on obtient un bilan correct.

β) sous réfrigérant

Les produits, dans les mêmes proportions que dans les expériences en autoclave, sont chauffés sous réfrigérant, à reflux du dihydropyranne. Un thermomètre plongeant dans le milieu réactionnel permet de suivre l'évolution de la réaction. Cette technique simple a été utilisée pour préparer des quantités importantes de produit.

2 moles (168 g) de dihydropyranne et 2 moles (118 g) d'acétamide, additionné de 0,5 % en poids d'acide phosphorique à 80 %,

sont chauffés à reflux. En 15 heures la température d'ébullition du mélange s'élève de 87° à 125°.

Temps	0	2 h	6 h	8 h	11 h	15 h
T° C	87	90	94	96	104	125

On neutralise l'acide par de la soude en pastille, puis on distille. On récupère 35,6 g de dihydropyranne (transf. 78,8 %), 65,7 g d'acétamide (transf. 44,3 %), puis on isole 114,5 g (Rdt : 40 %; $E_{0,8}$ 108°) de tétrahydropyrannylacétamide. Résines 67,8 g.

D'autres préparations ont fourni des résultats analogues.

B - Constantes et hydrolyse

N - (α - tétrahydropyrannyl) acétamide : $C_7 H_{13} NO_2$.

- F = 88° (du toluène). $E_{0,7} = 106°$.

- Dosage d'azote : 0,2463 g de produit dans 30 cc de diméthylformamide ont consommé 13,8 cc de potasse méthanolique 0,1247 N.

N % calc. 9,78, tr. 9,78.

- Hydrolyse : On dissout 0,860 g (0,006 mole) de tétrahydropyrannylacétamide dans 30 cc d'alcool à 95° et 20 cc d'eau. On opère en milieu chlorhydrique N/5, en présence de 85 % de la théorie de dinitro - 2,4 phénylhydrazine (1,010 g). On agite continuellement et l'on réchauffe assez souvent la solution au voisinage de son point d'ébullition.

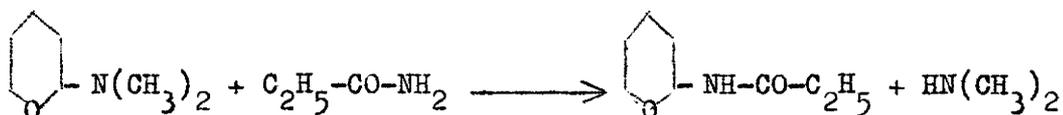
L'hydrolyse dure environ 2 heures. On refroidit et on filtre 1,320 g de dinitro - 2,4 phénylhydrazone de l' α - hydroxypentanal (Rdt 78 % pour rapport au tétrahydropyrannylacétamide), F 112°, que l'on identifie par le point de fusion en mélange avec un échantillon authentique. F mélange 112°.

Le filtrat est neutralisé, on élimine l'alcool, extrait à l'éther et évapore à sec. Le résidu : chlorure de sodium et amide, est repris par l'alcool absolu; on élimine le sel par filtration. On isole par distillation 0,260 g d'acétamide (Rdt 73,5 %), F 79°5-80°, inchangé en mélange avec un échantillon de structure certaine (F 81°).

III - N - (α - TETRAHYDROPYRANNYL) PROPIONAMIDE

A - Préparations

a) Amidolyse



0,2 mole (14,6 g) de propionamide et 0,23 mole (29,6 g) d'α - diméthylaminotétrahydropyranne sont chauffés à 114-124° pendant 7 heures.

Temps mn	25	55	95	156	199	270	431
Tpre °C	115	116	117	121	121	121	124°5
P mm Hg	201	191	177	165	157	107	95
CC Acide 8,06 N	4	8	12	16	18	20	22
% amine rec.	16,1	32,2	48,4	64,5	72,5	80,6	88,7
%/mn	0,64	0,54	0,40	0,26	0,19	0,12	0,05

On distille 4,9 g d'aminoépoxyde non transformé, 1,65 g de propionamide (transf. 88,7 %) et 27,8 g, E_{0,7} 107°, de tétrahydropyrannylpropionamide; Rdt 88,5 %; Résines 1,1 g.

b) Addition

On agite un mélange de 0,2 mole d'amide (14,8 g) et 0,2 mole de dihydropyranne (16,8 g), chauffé à reflux, en présence de 0,5 % en poids d'acide phosphorique. En 8 heures, la température d'ébullition s'élève de 93° à 120°. En opérant suivant la technique habituelle, on

isole 13 g de produit; rdt 41,5 % par rapport au dihydropyranne introduit et 58,5 % par rapport à l'oxyde vinylique transformé. Les résines sont assez importantes : 6,6 g.

Une autre préparation arrêtée à 115° a fourni le même résultat.

B - Constantes et hydrolyse

N - (α - tétrahydropyrannyl) propionamide : $C_8H_{15}NO_2$.

- $E_{0,7} = 107^\circ$; F = 50,1-50°5 (de l'oxyde de butyle).

- Dosage d'azote : 0,23635 g de produit dans 20 CC de diméthylformamide sont salifiés par 12,17 cc de potasse méthanolique 0,1234 N.

N % calc. 8,91, tr. 8,90.

- Hydrolyse : Elle a été effectuée dans les conditions déjà signalées sur 0,943 g (0,006 mole) de produit. Elle fournit 1,47 g (86,9 % par rapport au produit) de dinitro - 2,4 phényldrazone de l'ω-hydroxypentanal, F 112°; par distillation, on isole 0,280 g (64 %) de propionamide, caractérisé par son point de fusion en mélange, F 79,8-80°5, avec un échantillon authentique (F 80-80°5).

IV - N - (α - TETRAHYDROPYRANNYL) BUTYRAMIDE

A - Préparations

a) Amidolyse



On traite, pendant 4 h 30 mn, un mélange de 0,2 mole (17,4 g) de butyramide et 29,6 g d' α - diméthylaminotétrahydropyranne (excès 15 %), à une température de 106 à 119°.

Temps mn	15	31	54	86	141	198	286
P mm Hg	166	133	111	98	64	47	37
T °C	106	108	108	108	109	115	119
CC Acide 8,06 N	4	8	12	16	20	22	23,5
% amine rec.	16,1	32,2	48,4	64,5	80,6	88,7	94,7
%/mn	1,07	1,06	0,70	0,50	0,29	0,14	0,075

Cette préparation permet d'obtenir 30,9 g de tétrahydropyranylbutyramide; Rdt 90,5 %; $E_{0,5}$ 111°.

b) Addition catalysée

La technique habituelle fournit 13,2 g de produit à partir de 0,2 mole d'amide (17,4 g) et 0,2 mole de dihydropyranne (16,8 g); Rdt par rapport au dihydropyranne mis en oeuvre 38,6 % et 59,5 % par rapport au dihydropyranne transformé; résines 5,3 g.

Un essai d'addition sans catalyseur n'a donné aucun résultat. Après 42 heures d'ébullition à la pression atmosphérique, le point d'ébullition du mélange n'a pas varié.

B - Constantes et hydrolyse

N - (α - tétrahydropyranyl) butyramide : $C_9 H_{17} NO_2$.

- $E_{0,5}$ = 111°5.

- F = 52,3-52°8 (de l'oxyde d'isoamyle). Spéziiale, Ratts, Marco indiquent F : 51,5-52°5 (6).

- Dosage d'azote : 0,28355 g de produit dans 20 cc de diméthylformamide

sont salifiés par 13,3 cc de potasse méthanolique 0,1247 N.

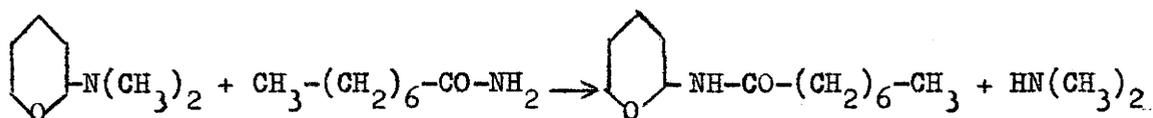
N % : calc. 8,18, tr. 8,19.

- Hydrolyse : 0,006 mole de tétrahydropyrannylbutyramide (1,027 g), en présence de 85 % de la théorie de dinitro - 2,4 phénylhydrazine, ont fourni l'hydrazone substituée de l' ω - hydroxypentanal, F 112°5, avec un rendement de 82 % par rapport à l'amide. On isole 71,1 % de butyramide, F 112°5-113°5, sans grand changement en mélange avec un échantillon authentique (F 114-114°8).

V - N - (α - TETRAHYDROPYRANNYL) OCTANAMIDE

A - Préparations

a) Par amidolyse



La réaction est effectuée à partir de 0,1 mole d'octanamide (14,3 g) et 0,115 mole d' α - diméthylaminotétrahydropyranne (14,8 g).

Temps mn	19	41	75	105	149	199	283	459	570
P mm Hg	111	120	118	120	113	111	106	104	94
T °C	101	110	111	113	114	116	119	125	125
CC Acide 8,43 N	1	2	3	4	5	6	7	8	9
% amine rec.	8,4	16,8	25,3	33,6	42,1	50,6	59	67,4	75,8
%/mn	0,44	0,38	0,25	0,28	0,19	0,17	0,10	0,05	

On élimine l'aminoépoxyde non transformé (4 g), puis on dissout le produit brut dans 120 cc d'éther de pétrole (fraction E 60-70°). A froid, on filtre 3 g de caprylamide que l'on caractérise par son point de fusion, en mélange avec un échantillon authentique. Après avoir chassé le solvant, on distille sous vide 0,4 g d'amide, puis 17 g, $E_{0,45}$ 145°, de tétrahydropyrannyloctanamide; Rdt 74,9 %.

b) Addition

α) catalysée

La condensation catalysée dans les conditions habituelles est très rapide, mais fournit des résultats médiocres. En moins de 10 minutes de chauffage (la température d'ébullition du mélange atteint 135°), on a transformé 66,6 % du dihydropyranne pour n'obtenir que 26,5 % de tétrahydropyrannyloctanamide; Rdt par rapport à l'oxyde transformé 42,3 %. 0,1 mole d'amide (14,3 g) et 0,1 mole de dihydropyranne (8,4 g) ont donné 6 g de produit; résines 4,1 g.

En présence d'une quantité plus faible d'acide (0,15 % en poids), le rendement augmente légèrement, 31,3 % par rapport au dihydropyranne introduit, 46,1 % par rapport au transformé.

β) non catalysée

En l'absence de catalyseur, l'addition d'amide se fait encore avec une vitesse considérable. La température d'ébullition est portée à 130° en 25 minutes. On isole 50 % de tétrahydropyranylamide; le rendement par rapport au dihydropyranne transformé atteint 67,8 %.

0,1 mole d'amide et 0,1 mole de dihydropyranne ont fourni 11,4 g de produit, résines 2,5 g.

B - Constantes et hydrolyse

N - (α - tétrahydropyranyl) octanamide : $C_{13} H_{25} NO_2$.

- $E_{0,45} = 145^\circ$.

- F = 41,1-41°5, de l'éther de pétrole (fraction E 30°).

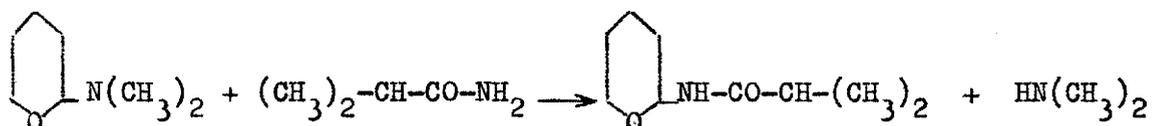
- Analyse : Calc. C % 68,68 H % 11,08 N % 6,16
Tr. 68,67 10,78 6,30

- Hydrolyse : 1,365 g de produit (0,006 mole) ont donné 1,47 g de dinitro - 2,4 phénylhydrazone de 1' ω - hydroxypentanal (87 % par rapport au tétrahydropyrannylamide), F 113°5, inchangé en mélange avec un échantillon de référence.

On a isolé par distillation, 0,650 g d'octanamide, Rdt 75,6%, F 104,5-105°5, inchangé en mélange avec un échantillon pur (F 105-105°5).

VI - N - (α - TETRAHYDOPYRANYL) ISOBUTYRAMIDE

A - Préparations



On utilise 0,2 mole d'amide (17,4 g) et 0,23 mole d' α -diméthylaminotétrahydropyranne (29,6 g).

Temps mn	13	48	90	150	190	247	380
P mm Hg	214	146	128	115	109	85	74
T °C	112	112	113	115	118	119	121
CC Acide 8,43 N	4	8	12	16	18	20	22
% amine rec.	16,8	33,7	50,6	67,4	75,9	84,3	92,6
%/mn	1,27	0,48	0,40	0,28	0,21	0,15	0,063

On chasse l'excès d' α - diméthylaminotétrahydropyranne (3,2 g), puis on distille 1,9 g d'amide, E_{22} 135-145°, (Transf. 89 %) et 29,6 g, E_{13} 151-152°, de N - (α - tétrahydropyrannyl) isobutyramide (Rdt 86,5 %).

B - Constantes

N - (α - tétrahydropyrannyl) isobutyramide : $C_9 H_{17} NO_2$.

- E_{13} = 151-152°.

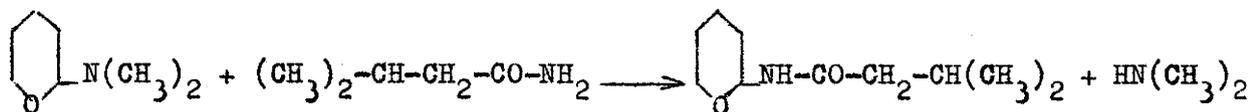
- F = 111,3-111°6 (du toluène additionné de 20 % d'éthanol). Spéziiale, Ratts, Marco indiquent F 111° (6).

- Analyse : Calc.	C %	63,12	H %	10,01	N %	8,18
	Tr.	63,09		9,94		8,30

- L'hydrolyse de 0,006 mole (1,025 g) de cet amide fournit 87 % de dinitro - 2,4 phénylhydrazone de l' ω - hydroxypentanal, F 113°, et 0,280 g d'amide (54 %), F 126,5-127°5, inchangé en mélange avec un échantillon pur (F 128°).

VII - N - (α - TETRAHYDROPYRANNYL) ISOVALERAMIDE

A - Préparations



On chauffe un mélange de 0,2 mole d'amide (20,2 g) et 0,23 mole d' α - aminoépoxyde (29,6 g).

.../...

Temps mn	0	19	66	120	192	239	323	492
T °C	111	110	111	114	116	118	120	123
P mm Hg	133	125	128	126	104	90	84	73
CC Hcl 8,43 N	2	4	8	12	16	18	20	22
% amine rec.	8,4	16,8	33,7	50,6	67,4	75,9	84,3	92,6
%/mn		0,44	0,36	0,31	0,23	0,18	0,10	0,05

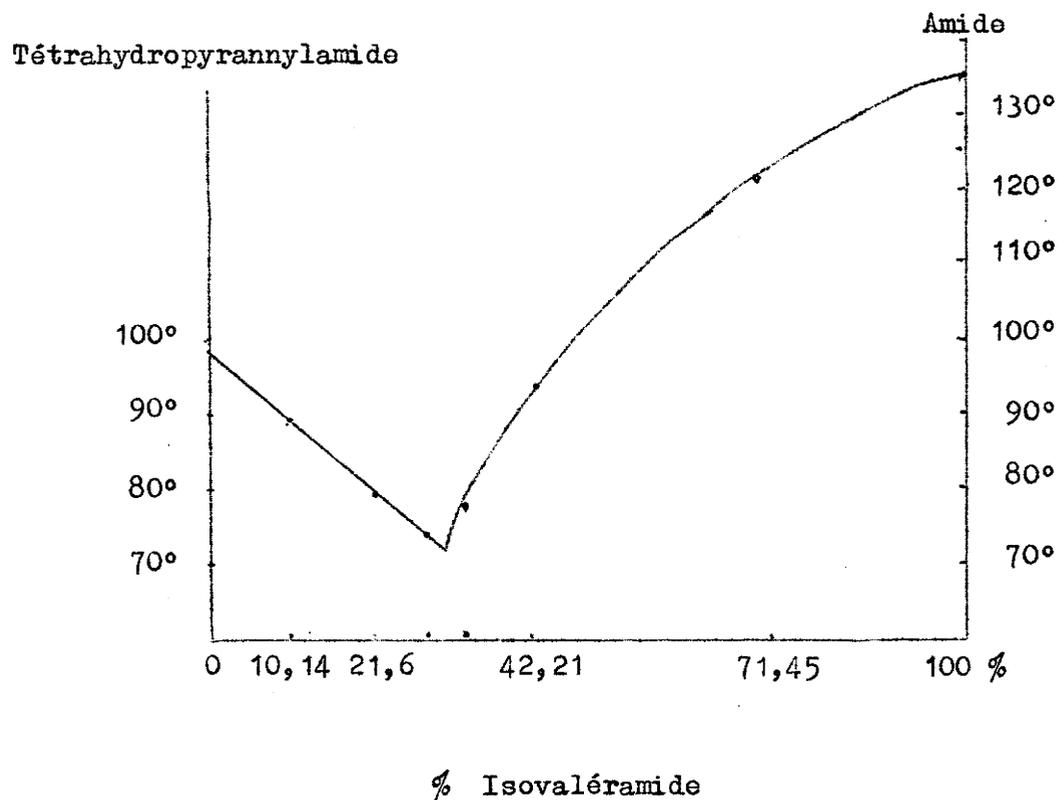
L'isovaléramide ayant un point de fusion élevé (135°), nous avons purifié le tétrahydropyrannylamide par cristallisation. Nous n'avons pas trouvé de solvant suffisamment sélectif pour isoler quantitativement le produit. Afin de déterminer avec une bonne approximation le bilan de la réaction, nous avons tracé le liquidus du mélange amide - tétrahydropyrannylamide.

Le produit brut est dissout dans 150 cc de cyclohexane, on refroidit et filtre A : 34,7 g (F 85-90°5) et après concentration B : 0,8 g (F 73,5-83°).

On recristallise la fraction A dans 150 cc de cyclohexane additionné de 20 cc d'éthanol absolu; on filtre à 10° 7,55 g (F 97,7-98°5); par refroidissement du filtrat à 4-5°, on isole 7,60 g (F 95,5-97°7). Après concentration des eaux mères, on récupère 16 g (F 83-87°) et 1,6 g (F 65-75°).

L'utilisation du diagramme permet de déterminer le rendement en tétrahydropyrannylamide pur, il est de 82,6 %.

.../...



<u>% isovaléramide</u>	<u>Temp. de fusion finissante</u>
10,14	89°5
21,6	79°
28,65	74°5
33,15	77°
42,21	94°
70,17	121°
71,45	122°
100	135°

butyle - éthanol fond à 124,3-124°6.

b) Addition

a) catalysée.

On opère dans les conditions déjà décrites. En 20 minutes de chauffage à reflux, on obtient 62 % de tétrahydropyrannylamide, le rendement par rapport au dihydropyranne transformé est de 66,5 %.

0,1 mole de benzamide (12,1 g) et 0,1 mole de dihydropyranne ont fourni 12,7 g de produit; résines 2,8 g.

β) non catalysée.

La condensation en l'absence de catalyseur donne également des résultats satisfaisants. En 25 minutes de chauffage, la température d'ébullition d'un mélange de 0,1 d'amide et 0,1 mole de dihydropyranne s'élève de 87° à 130°.

Temps mn	0	12	20	25
T° du mélange	87	98	106	130

La solution devient homogène quand la température atteint 97-98°. On prépare 10,7 g de produit à partir de 0,1 mole d'amide et de dihydropyranne; Rdt 52,2 % par rapport au dihydropyranne introduit, 61,7 % par rapport au transformé.

B - Constantes et hydrolyse

N - (~~O~~ - tétrahydropyrannyl) benzamide : $C_{12}H_{15}NO_2$.

- F = 124,3-124°6. D'autres auteurs (6) ont trouvé F = 124-125°.

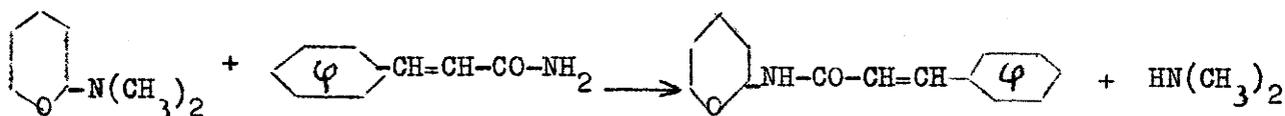
- Analyse : Calc.	C %	70,22	H %	7,37	N %	6,82
	Tr.	70,35		7,25		6,85

- Hydrolyse : effectuée sur 0,006 mole (1,230 g). Nous avons obtenu 83,9 % de dinitro - 2,4 phénylhydrazone de 1' ω - hydroxypentanal, F 113°. Après neutralisation et élimination du solvant, le benzamide

est séparé du chlorure de sodium par cristallisation. Le mélange amide-sel est repris par quelques cm^3 d'eau. On filtre le benzamide peu soluble dans l'eau froide, et on lave le précipité à l'eau et à l'éther; on isole 0,46 g (Rdt 63,3 %) d'amide, F 125,5-126°.

IX - N - (α - TETRAHYDROPIRANNYL) CINNAMAMIDE

A - Préparations



On traite suivant la technique habituelle un mélange de 0,1 mole de cinnamamide (14,7 g) et 0,115 mole d' α - diméthylaminotétra-hydropyranne.

Temps mn	0	25	64	134	179	256	328	418
P mm Hg	162	112	100	81	72	63	46	38
T °C	107,5	107	108	111	113	118	118	121
CC Hcl 8,43 N	2	4	6	8	9	10	10,5	11
%amine rec.	16,8	33,2	50,7	67,4	75,8	84,3	88,5	92,7
%/mn		0,674	0,424	0,192	0,187	0,109	0,058	0,046

Après avoir éliminé l' α - aminoépoxyde résiduel, on dissout le produit brut dans 200 cc de méthylisobutylcétone.

Le cinnamamide est beaucoup moins soluble que le produit formé, cependant on n'en récupère pas en tête de cristallisation.

On filtre à température ambiante 1,06 g, F 151°5, en mélange avec le cinnamamide (F 147°), le point de fusion s'abaisse à 122-125°; on refroidit à 0° et filtre 3,160 g (F 148°), en concentrant à 100 cc on récupère 2,54 g (F 149°5); on élimine le solvant et reprend le résidu par un mélange de 50 cc de toluène et 50 cc de cétone, ce qui fournit 5,01 g (F 151°5), puis après concentration 4,76 g (F 142°).

On obtient donc 16,53 g de tétrahydropyranylcinnamamide; Rdt 71,1 %, Résines 5,15 g.

B - Constantes et hydrolyse

N - (α - tétrahydropyranyl) cinnamamide : C₁₄ H₁₇ NO₂.

- F_{inst.} 151°5 (du toluène).

- Analyse : Calc.	C %	72,70	H %	7,41	N %	6,06
	Tr.	72,85		7,43		6,05

- Hydrolyse : 0,006 mole (1,388 g) ont donné 82,2% de dinitro - 2,4 phénylhydrazone de l'α - hydroxypentanal (1,390 g), F 112°.

Après avoir neutralisé et chassé l'alcool, l'amide peu soluble dans l'eau est extrait à l'éther. On concentre le solvant et filtre 0,635 g de cinnamamide, Rdt 72 %, F 147°, inchangé en mélange avec un échantillon pur (F = 147°).

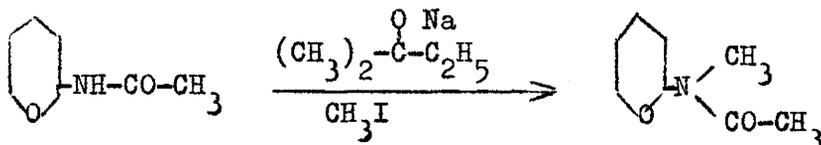
-:-:-:-:-

CHAPITRE V

ALCOYLATION DE TETRAHYDOPYRANNYLAMIDES

I - N - (α - TETRAHYDOPYRANNYL) N - METHYL ACETAMIDE

A - Préparation



Le tertioamylate de sodium utilisé comme agent de sodation est préparé en solution dans le toluène (11). Pour obtenir le solvant anhydre, nous distillons une tête juste avant l'emploi. On introduit dans un ballon une solution toluénique environ 1,5 N en alcool tertioamylique, puis on ajoute du sodium en excès. Le ballon est ensuite adapté à un réfrigérant terminé par un tube à chaux sodée. On laisse réagir à froid et on termine la réaction par un léger chauffage. On dose ensuite la solution. L'alcoylation est effectuée sous réfrigérant. 0,1 mole de tétrahydropyrannylamide (14,3 g) sont additionnés de 70 cc de solution d'amylate de sodium 1,54 N (0,108 mole). On agite le milieu. Après 1 heure de réaction à froid, on ajoute 0,2 mole d'iodure de méthyle (28,4 g); on chauffe alors à reflux en maintenant une bonne agitation. Le dérivé sodé forme une pâte épaisse qui disparaît peu à

peu. Après 8 heures de chauffage, l'iodure de sodium décante bien. On filtre la solution et lave le précipité avec du toluène. Par distillation on isole 13,8 g de N - (α - tétrahydropyrannyl) N - méthyl acétamide, E_{11} 128°; Rdt 88 %.

B - Constantes et hydrolyse

N - (α - tétrahydropyrannyl) N - méthyl acétamide : $C_8 H_{15} NO_2$.

- $E_{11} = 128^\circ$.

- $n_D^{23} = 1,4752$, $n_D^{19} = 1,4768$; $d_4^{19} = 1,054$.

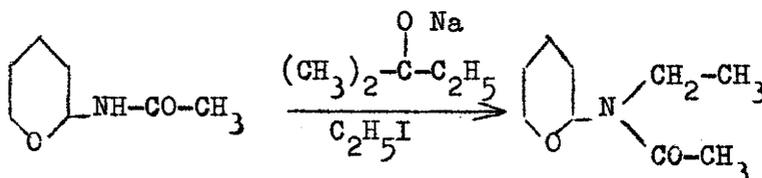
Ces constantes sont en accord avec celles que signale VAN OVERBEKE (9).

- Le Spectre I.R. de ce produit présente vers 1.642 cm^{-1} la bande d'absorption des amides primaires N - disubstitués. Il est identique à celui d'un échantillon obtenu par acétylation de l' α - méthylaminotétrahydropyranne.

- Hydrolyse : 0,006 mole de cet amide (0,942 g) ont fourni 1,465 g de dinitro - 2,4 phénylhydrazone de l' ω - hydroxypentanal, Rdt 86,8 % par rapport au tétrahydropyrannylamide, F 113°, et 77 % de N - méthyl acétamide (0,335 g) caractérisé par son point de fusion : F 26°5-27°5, inchangé en mélange avec un échantillon authentique.

II - N - (α - TETRAHYDROPYRANNYL) N - ETHYL ACETAMIDE

A - Préparation par alcoylation



On ajoute 75 cc d'une solution 1,38 N de tertioamylate de sodium dans le toluène (0,104 mole) à 14,3 g (0,1 mole) de tétrahydropyranylacétamide puis, après une heure de réaction à froid, 17,2 g d'iodure d'éthyle (0,11 mole). Après 11 h 30 de chauffage à reflux, on obtient 11,7 g de N - (α - tétrahydropyranyl) N - éthyl acétamide; Rdt 68,4 %. On récupère 2,3 g (16 %) d'amide non alcoylé ; Rdt par rapport à l'amide transformé 81,4 %.

Nous avons effectué d'autres essais en faisant varier l'excès d'alcoolate et de dérivé halogéné.

0,1 mole d'amide, 85 cc d'une solution d'alcoolate 1,51 N (0,128 mole) et 0,140 mole (21,8 g) d'iodure d'éthyle, fournissent après 11 heures de réaction 11,4 g d'amide N - disubstitué (66,6 %). On retrouve 2,3 g d'amide de départ.

Une troisième expérience avec 0,1 mole d'amide, 0,133 mole d'alcoolate et 0,2 mole d'iodure d'éthyle a donné un résultat semblable : 11,9 g de produit, soit 69,5 %.

B - Préparation par acylation



Ce produit étant encore inconnu nous l'avons également préparé suivant la technique mise au point par GLACET et VAN OVERBERKE(10).

On dissout dans 40 cc de benzène sec 0,1 mole d' α - éthylaminotétrahydropyranne (12,9 g) et 0,13 mole de triéthylamine (13,3 g). On ajoute lentement à cette solution refroidie par un bain glace-sel, 8,8 g de chlorure d'acétyle en solution dans 20 cc de benzène. On agite fortement le milieu. On abandonne 2 heures à 0°, puis on laisse réchauffer à t° ambiante. Le chlorhydrate d'amine est filtré. Par distillation

on obtient 12,30 g (Rdt 72 %) de N - (α - tétrahydropyrannyl) N - éthyl acétamide.

C - Constantes

N - (α - tétrahydropyrannyl) N - éthyl acétamide : C₉ H₁₇ NO₂.

Les produits préparés suivant les deux méthodes possèdent les mêmes constantes physiques.

- E_{11,5} = 132°.

- n_D²³ = 1,4732; n_D¹⁹ = 1,4747; d₄¹⁹ = 1,032.

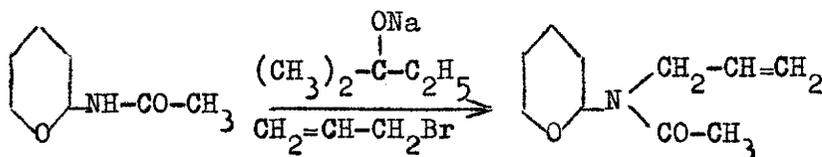
- R.M. : Calc. 47,16, Tr. 46,81.

- Analyse : Calc.	C %	63,12	H %	10,01	N %	8,18
Tr.		62,53		10,16		8,28

- Spectre infra-rouge : Les échantillons préparés par acétylation de l'α - éthylaminotétrahydropyranne, et par alcoylation du tétrahydropyrannylacétamide ont des spectres absolument identiques. On trouve à 1645 cm⁻¹ la bande d'absorption (T.F.) caractéristique des amides N - disubstitués.

III - N - (α TETRAHYDOPYRANNYL) N - ALLYL ACETAMIDE

A - Préparation



0,1 mole de tétrahydropyrannylacétamide (14,3 g), 80 cc d'une solution 1,53 N de tertioamylate de sodium (0,122 mole) et 0,15

mole de bromure d'allyle (18,1 g) fournissent, après 13 heures de chauffage à reflux, 14,1 g d'amide alcoylé; Rdt 77 %. On récupère 1,6 g de tétrahydropyrannylamide (Transf. 88,8 %); Rdt par rapport à l'amide transformé : 86,7 %.

B - Constantes

N - (α - tétrahydropyrannyl) N - allyl acétamide : C₁₀ H₁₇ NO₂.

- E₁₂ = 144-144°5.

- n_D²³ = 1,4850; d₄²⁰ = 1,035.

En accord avec les constantes données par VAN OVERBEKE (9).

- Le spectre I.R. de ce produit montre qu'il contient une impureté en quantité cependant très faible. Il apparaît à 1539 cm⁻¹, (tf) une bande d'absorption que ne présente pas le spectre de l'amide préparé par acétylation de l'α - allylaminotétrahydropyranne.

On retrouve à 1651 cm⁻¹ (T.F.) la bande de valence c=O des amides N - disubstitués confondue avec celle de la liaison éthylénique primaire secondaire.

IV - N - (α - TETRAHYDOPYRANNYL) N - HEXYL ACETAMIDE

A - Préparation

L'alcoylation du tétrahydropyrannylacétamide par le bromure d'héxyle est difficile.

La réaction étant incomplète, il reste de l'amide sodé. On l'élimine en même temps que le sel de sodium en lavant à l'eau la solution toluénique. L'amide alcoylé est insoluble dans l'eau, le tétrahydropyrannylacétamide par contre est bien soluble; c'est pourquoi on ne récupère qu'une partie de l'amide non transformé.

On peut extraire le tétrahydropyrannylacétamide de la phase

aqueuse, par l'alcool isoamylique, en saturant au préalable la solution par du carbonate de potassium.

La sodation de 0,1 mole d'amide (14,3 g) par l'amylate de sodium dans le toluène suivie de l'action du bromure d'héxyle fournit 3,6 g, $E_{0,6}$ 117-117°5, de N - (α - tétrahydropyrannyl) N - hexyl acétamide; Rdt 15,6 %. Ce résultat est obtenu après 28 heures 30 de chauffage à reflux. Après 100 heures de réaction, on isole 40,7 % d'amide alcoylé. Nous avons utilisé les xylènes (E 137-140°) comme solvant afin d'élever la température du milieu. Cela nous a permis d'atteindre un rendement de 50 % après 82 heures d'ébullition.

L'emploi de l'amidure de sodium ne donne pas de meilleurs résultats. 0,1 mole de tétrahydropyranylacétamide (14,3 g) et 5 g d'amidure de sodium à 90-95 % (15 à 20 % d'excès) dans 100 cc de toluène sec sont chauffés 2 heures 30 à 100°, en agitant le milieu. On ajoute ensuite 0,12 mole de bromure d'héxyle (19,8 g). Après 55 heures de réaction, on obtient 7,8 g d'amide N - disubstitué. Rdt 34,4 %.

B - Constantes

N - (α - tétrahydropyrannyl) N - héxyl acétamide : $C_{13} H_{25} NO_2$.

- $E_{0,4} = 113^\circ$.

- $n_D^{23} = 1,4695$; $n_D^{19,5} = 1,4705$; $d_4^{19,5} = 0,970$.

- R.M. : Calc. 65,63, Tr. 65,42.

- Analyse :	Calc.	C %	68,68	H %	11,08	N %	6,16
	Tr.		68,27		11,06		6,33

V - N - (α - TETRAHYDROPYRANNYL) N - BENZYL ACETAMIDE

A - Préparation

Le chlorure de benzyle, bien que possédant un halogène beaucoup plus mobile que celui du bromure d'héxyle, réagit aussi difficile-

ment. La technique habituelle utilisant le tertioamylate de sodium/ toluène et le chlorure de benzyle fournit 25,7 % de N - (α - tétrahydropyrannyl) N - benzyl acétamide après 75 heures de réaction et 47,6 % après 96 heures.

L'emploi des xylènes facilite un peu l'alcoylation. On obtient un rendement de 58,1 % après 86 heures de chauffage à reflux.

B - Constantes

N - (α - tétrahydropyrannyl) N - benzyl acétamide : C₁₄ H₁₉ NO₂.

- E_{0,2} = 130-130°5.

- n_D²³ = 1,5385; n_D^{21,2} = 1,5391; d₄^{21,2} = 1,099.

- R.M. : Calc. 66,65, Tr. 66,52.

- Analyse : Calc. : C % 72,07 H % 8,21 N % 6,00
Tr. 72,56 8,26 6,21

VI - N - (α - TETRAHYDROPYRANNYL) N - METHYL BENZAMIDE

A - Préparation

0,2 mole de tétrahydropyrannylbenzamide (41 g), 150 cc de solution toluènique de tertioamylate de Na 1,57 N (0,235 mole) et 0,3 mole d'iodure de méthyle (42,6 g) ont donné 38,50 g de N - (α - tétrahydropyrannyl) N - méthyl benzamide après 23 heures de réaction. Rdt : 87,9 %.

B - Constantes et hydrolyse

N - (α - tétrahydropyrannyl) N - méthyl benzamide : C₁₃ H₁₇ NO₂.

- E_{0,6} = 133-133°5.

- n_D²³ = 1,5412; d₄²⁰ = 1,108.

Ces constantes sont en accord avec celles trouvées par VAN

OVERBEKE (9).

- Le spectre I.R. de cet amide présente à 1643 cm^{-1} (T.F.) la bande d'absorption des amides complètement substitués à l'azote.

On trouve également les bandes caractéristiques du noyau benzénique : 1602 cm^{-1} (F.) 1578 cm^{-1} (A.F.), 1491 cm^{-1} (F.), 1465 cm^{-1} (F.).

L'amide préparé par acylation de l' α - méthylaminotétrahydropyranne présente un spectre identique.

- Hydrolyse : 0,006 mole de cet amide (1,400 g), hydrolysés dans les conditions habituelles, fournissent 82 % (1,385 g) de dinitro -2,4 phénylhydrazone de l' ω - hydroxypentanal.

Après neutralisation de la solution et élimination de l'alcool, on extrait l'amide de la phase aqueuse par l'alcool isoamylique. Par distillation on isole 0,810 g (100 %) de N - méthyl benzamide, F 76-77°, caractérisé par son point de fusion en mélange.

Nous avons essayé, sans succès, d'alcoyler le N - (α - tétrahydropyranyl) acétamide par le bromure ou l'iodure d'isopropyle.

On récupère 90 % de l'amide de départ après 100 heures de réaction avec le bromure d'isopropyle.

Lorsque l'on utilise l'iodure d'isopropyle, il se forme de l'iodure de sodium et la basicité de la solution a disparu après 24 heures d'ébullition. On récupère cependant une grande partie du tétrahydropyranylacétamide et on ne trouve aucune trace d'amide alcoylé . Il est vraisemblable que le dérivé halogéné réagit sur l'alcoolate pour donner un étheroxyde.

L'emploi de l'amidure de sodium dans divers solvants ne donne aucun résultat.

B I B L I O G R A P H I E

- 1) - Ch. GLACET, Bull. Soc. Chim., (5), 21, 1954, p. 579.
- 2) - Ch. GLACET et G. BONNEMAISON, C.R. Acad. Sci., 247, 1958, p.305.
- 3) - Ch. GLACET et D. VERON, C.R. Acad. Sci., 248, 1959, p.1347-1349.
- 4) - M.G. VORONKOV, J. Gen. Chem. USSR, 21, 1951, p.1631-6; d'après Chem. Abs. 46, 1952, p. 8002 b.
- 5) - J. FURUKAWA, A. ONISHI et T. TSURUTA, Kōgyō Kagaku ZASSHI, 60, 1957, p. 170-174 d'après Chem. Abs. 53, 1959, p.6.202 h.
- 6) - A.J. SPEZIALE, K.W. RATTI et G.J. MARCO, J. Org. Chem., 1961, 26, p; 4311-15.
- 7) - Ch. GLACET et G. TROUDE, C.R. Acad. Sci., 253, 1961, p.681-683.
- 8) - Ch. GLACET et J. VAN OVERBEKE, C.R. Acad. Sci., 254, 1962, p.2176-2178.
- 9) - J. VAN OVERBEKE, Thèse d'Université, Lille, 1962.
- 10) - Ch. GLACET et J. VAN OVERBEKE, C.R. Acad. Sci., 255, 1962, p.316.
- 11) - J.M. CONIA, Bull. Soc. Chim., (5), 17, 1950, p. 538.
- 12) - Ch. GLACET, Bull. Soc. Chim., 1955, p. 224.
- 13) - Ch. GLACET et A. GAUMETON, Bull. Soc. Chim., 1953, p. 1056.
- 14) - "ORGANIC SYNTHESSES", Trad. fse., Masson, Paris, 1953, p. 235.

TABLE DES MATIERES

=====

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE	2
<u>Chapitre I</u> : Tétrahydropyrannylamides non substitués à l'azote	3
A - Préparations par addition	4
B - Préparations par amidolyse	6
C - Propriétés	9
D - Conclusion	10
<u>Chapitre II</u> : Tétrahydropyrannylamides N - substitués	12
A - Méthodes de préparations	12
B - Propriétés	13
C - Conclusion	15
DEUXIEME PARTIE	16
<u>Chapitre III</u> : Matières Premières	17
<u>Chapitre IV</u> :Tétrahydropyrannylamides non substitués à l'azote (Partie expérimentale)	21
<u>Chapitre V</u> : Tétrahydropyrannylamides N - substitués (Partie expérimentale)	41
BIBLIOGRAPHIE	49



SECONDE T H E S E

Propositions données par la Faculté

L A C O R R O S I O N S E C H E

Vu et approuvé

Lille , le 30 septembre 1963

Le Doyen de la Faculté des Sciences de Lille,

M. PARREAU

Vu et permis d'imprimer

Lille , le 7 octobre 1963

Le Recteur de l'Académie de Lille,

G. DEBEYRE



