N° D'ORDRE
77

THESES

PRESENTEES

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE LILLE

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR - INGENIEUR

PAR

Antoine BREDA
Ingénieur HEI

PREMIERE THESE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES
DERIVES DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE

(Acide pyrrolidinone - 2 carboxylique - 5)

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le Décembre 1967 devant la commission d'examen

MM.	Ch. GLACET	Président
	J. MONTREUIL	Examinateurs
Madame	DRAN	
M.	P. PIGACHE	Membre invité

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DES SCIENCES

DOYENS HONORAIRES

MM. H. LEFEBVRE, M. PARREAU

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARNOULT, BEGHIN, BROCHARD, CAU, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, DEHEUVELS, DEHORNE, DOLLE, FLEURY, P. GERMAIN, KAMPE DE FERIET, LAMOTTE, LELONG, KOURGANOFF, Mme LELONG, MM. MAZET, A. MICHEL, NORMANT, PARISELLE, PASCAL, PAUTHENIER, ROIG, ROSEAU, ROUBINE, ROUELLE, WIEMAN, ZAMANSKY.

DOYEN

M. TILLIEU, Professeur de Physique Théorique

ASSESSEUR

M. DURCHON, Professeur de Zoologie

PROFESSEURS

M. BACCHUS Pierre	Astronomie et Calcul Numérique
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Générale
M. BONNEMAN Pierre	Chimie Industrielle
M. BECART Maurice	Physique
M. BLOCH Vincent	Psychophysiologie
M. BONTE Antoine	Géologie Appliquée
M. BOUGHON Pierre	Mathématiques
M. BOUISSET Simon	Physiologie Animale
M. BOURIQUET Robert	Botanique
M. CELET Paul	Géologie Générale
M. CONSTANT Eugène	Radioélectricité
M. CORSIN Pierre	Paléobotanique
M. DECUYPER Marcel	Mathématiques

... / ...

M. DEDECKER Paul	Mathématiques
M. DEFRETIN René	Laboratoire Biologie Maritime de WIMEREUX
M. DEHORS Roger	Physique Industrielle
M. DELATTRE Charles	Géologie Générale
M. DELEAU Paul	Géologie et Minéralogie
M. DELHAYE Michel	Chimie Physique et Minérale 1er Cycle
M. DESCOMBES Roger	Mathématiques
M. DURCHON Maurice	Zoologie
M. FOURET René	Physique
M. GABILLARD Robert	Radioélectricité
M. GLACET Charles	Chimie Organique
M. GONTIER Gérard	Mécanique des Fluides
M. HEIM DE BALZAC Henri	Zoologie
M. HEUBEL Joseph	Chimie Minérale
M. HOCQUETTE Maurice	Botanique
M. LEBEGUE André	Botanique C.S.U. AMIENS
Mme LEBEGUE Georgette	Physique C.S.U. AMIENS
M. LEBRUN André	Radioélectricité
M. LEFEBVRE Henri	Chimie Appliquée
Mlle LENOBLE Jacqueline	Physique
M. LIEBAERT Robert	I.U.T.
M. LINDER Robert	Botanique
M. LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M. MARION Ernest	Chimie C.S.U. AMIENS
M. MARTINOT-LAGARDE André	Mécanique des Fluides
Melle MARQUET Simone	Mathématiques
M. MENNESSIER Guy	Géologie C.S.U. AMIENS
M. MONTARIOL Frédéric	Chimie Minérale Appliquée
M. MONTREUIL Jean	Chimie Biologique
M. MORIAMEZ Michel	Physique
M. MOUVIER Gérard	Chimie SAINT-QUENTIN
M. PARREAU Michel	Mathématiques
M. PEREZ Jean-Pierre	Physique

... / ...

M. PHAM MAU QUAN	Mathématiques
M. POUZET Pierre	Calcul Numérique
M. PROUVOST Jean	Géologie et Minéralogie
M. SAVARD Jean	Chimie Générale
M. SCHILTZ René	Physique
M. SCHALLER François	Zoologie
Mme SCHWARTZ Marie-Hélène	Mathématiques
M. TILLIEU Jacques	Physique Théorique
M. TRIDOT Gabriel	Chimie Minérale Appliquée
M. VAZART Bernard	Botanique AMIENS
M. VIVIER Emile	Zoologie C.S.U. AMIENS
M. WATERLOT Gérard	Géologie et Minéralogie
M. WERTHEIMER Raymond	Physique Générale

MAITRES DE CONFERENCES

M. ATTEIA Marc	Calcul Numérique
M. BELLET Jean	Physique
M. BENABOU Jean	Mathématiques
M. BILLARD Jean	Physique
M. BOILLET Pierre	Physique
M. BUI TRONG LIEU	Mathématiques
M. CHERRUAULT Yves	Mathématiques
M. CHEVALIER Alfred	Mathématiques C.S.U. AMIENS
M. .DERCOURT Jean-Michel	Géologie et Minéralogie
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
Mme DIXMIER Suzanne	Mathématiques AMIENS
Mme DRAN Raymonde	Chimie Organique
M. DUQUESNOY Alain	Chimie AMIENS
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
M. GUILLAUME Jean	Botanique

... / ...

MAITRES DE CONFERENCES (Suite)

M. HANGAN Théodore (associé)	Mathématiques
M. HENRY Lucien	Physique AMIENS
M. HERZ Jean-Claude	Calcul Numérique
M. HEYMAN Michel	Physique C.S.U. AMIENS
M. HUARD DE LA MARRE Pierre	Calcul Numérique
M. JOLY Robert	Zoologie C.S.U. AMIENS
M. LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie Générale
M. LACOSTE Louis	Botanique
M. LAMBERT Gérard	Physique SAINT-QUENTIN
M. LANDAIS Jean	Chimie Organique
M. LEHMANN Daniel	Mathématiques
Mme LEHMANN Josiane	Mathématiques
M. LOUCHEUX Claude	Chimie Physique
M. MAES Serge	Physique
M. METTETAL Christian	Zoologie AMIENS
M. MONTEL Marc	Physique C.S.U. VALENCIENNES
M. NGUYEN PHONG CHAU	Mathématiques SAINT-QUENTIN
M. PANET Marius	Electromécanique
M. PARSY Fernand	Mathématiques Appliqués
M. SAADA Georges	Physique
M. SEGARD Emile	Chimie Biologique
M. TUDO Joseph	Chimie Minérale Appliquée C.S.U. AMIENS
M. VAILLANT Jean	Mathématiques
M. VIDAL Pierre	Physique Industrielle
Mme ZINN-JUSTIN Nicole	Mathématiques.

Ce travail de thèse a été effectué avec l'assentiment de Monsieur GLACET, titulaire de la Chaire de Chimie Organique de l'Université de Lille, sous la direction et dans le laboratoire de Monsieur PIGACHE, Directeur des Etudes du Département Chimie de l'Ecole des Hautes Etudes Industrielles.

J'exprime à Monsieur PIGACHE toute ma reconnaissance et ma gratitude pour la bienveillance qu'il m'a toujours témoignée et pour la confiance qu'il a bien voulu m'accorder en m'acceptant au départ de ces recherches et tout au long de leur accomplissement.

J'adresse mes plus vifs remerciements à Monsieur le Professeur GLACET qui a bien voulu superviser l'ensemble de mes travaux et accepter la présidence du jury. Ses conseils judicieux, ses encouragements, et la sympathie qu'il a manifestée à mon égard ont contribué d'une manière appréciable à l'aboutissement de cette étude.

Mes remerciements vont aussi à Monsieur le Professeur MONTREUIL et à Madame DRAN pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être membres de mon jury.

Je suis très reconnaissant à la FRANCAISE DES MATIERES COLORANTES, et en particulier à Monsieur RITTER, Directeur Général, et à Monsieur GANGNEUX, Directeur des Recherches et Développements, qui ont accepté de me détacher dans un laboratoire universitaire pendant toute la durée de cette préparation de thèse.

... / ...

... / ...

Je remercie également Monsieur SUREAU, Sous-Directeur du Laboratoire Central de la F.M.C. pour l'intérêt et l'aide efficace qu'il n'a cessé de me prodiguer ; et Monsieur GAUTHIER, du Service de Physique, dont l'expérience m'a été d'un grand secours, notamment dans le domaine des spectres infrarouges.

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	
1 - FORMATION DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE	
A - Formation à partir de l'acide glutamique	4
B - Formation à partir de dérivés glutamiques	6
C - Formations diverses	7
2 - ESTERS DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE	
A - Méthodes de préparation	8
B - Propriétés chimiques	10
Annexe : Applications	14
3 - CHLORURE DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE	15

DEUXIEME PARTIE : TRAVAUX PERSONNELS

4 - PREPARATION DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE 17

Partie expérimentale 21

5 - PREPARATION D'UNE SERIE D'ESTERS DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE

A - Méthodes de préparation
a) Estérification directe 23
b) Transestérification 26
c) Purification des produits et rendements 27

B - Propriétés générales
a) Constantes physiques 28
b) Spectres infrarouges 29
c) Solubilités 31
d) Méthodes particulières d'identification 32
e) Hydrolyse 34

C - Partie expérimentale
a) Estérification directe 37
b) Transestérification 47

6 - UTILISATION DU CHLORURE DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE DANS QUELQUES SYNTHESES

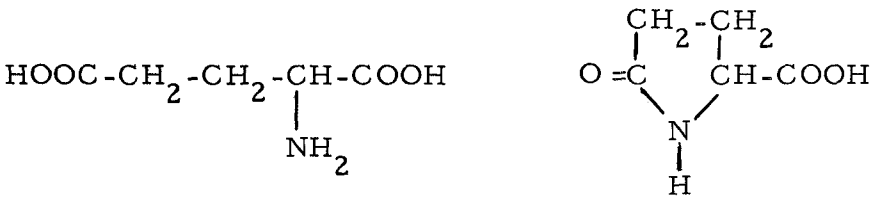
A - Observations générales
a) Préparation du chlorure d'acide pyroglutamique 49
b) Préparation d'esters pyroglutamiques 50
c) Préparation d'amides 51
d) Préparation de cétones aromatiques 52
Conclusion 54

B - Partie expérimentale 55

BIBLIOGRAPHIE 67

INTRODUCTION

L'acide glutamique (I) est un diacide aminé en C5, qui existe sous 2 formes stéréoisomères, et dont la forme L est un constituant fondamental des protéines.



(I) (II)

On le prépare industriellement par trois groupes de méthodes :

- La fermentation enzymatique des glucides, qui constitue actuellement la principale source d'acide glutamique.
- L'extraction des sous-produits de sucrerie et distillerie de betteraves, des mélasses, des vinasses, et des glutens de céréales.
- La synthèse : de nombreux procédés ont été décrits (1) ; mais la synthèse totale à partir d'acrylonitrile, récemment mise au point au Japon par la Compagnie Ajinomoto, semble particulièrement intéressante.

De très nombreux travaux ont déjà été réalisés sur l'acide glutamique, surtout dans le domaine de la chimie biologique. Mentionnons simplement les articles bibliographiques de E. BAERTICH (1952) (2), assez général, et de HUFFMAN et SKELLY (1963) (1), limité aux méthodes de synthèse et de résolution de l'acide glutamique.

Grâce aux débouchés du glutamate monosodique dans l'industrie alimentaire (14.000 tonnes aux Etats-Unis en 1962), l'acide glutamique est devenu un produit industriel. Et puisque l'une de ses principales propriétés est de se cycliser avec perte d'eau par simple chauffage, pour donner l'acide "pyroglutamique" ou acide pyrrolidone-2 carboxylique-5 (II), il nous a semblé intéressant d'entreprendre une étude bibliographique et expérimentale sur ce dernier composé et ses dérivés, dont un certain nombre restaient peu connus.

D'autre part le cycle à fonction lactame des dérivés pyroglutamiques est identique à celui des α-pyrrolidones, surtout utilisées pour leurs remar-

quables propriétés solvantes : cette analogie de structure a constitué pour nous un important élément de comparaison dans l'étude que nous avons entreprise.

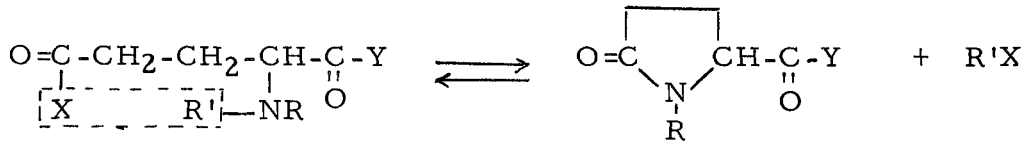
PREMIERE PARTIE

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1

FORMATION DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE

La création d'une fonction lactame par condensation intramoléculaire de l'acide glutamique (I) et d'un certain nombre de ses dérivés est bien connue ; un équilibre variable peut même se former entre la forme glutamique linéaire et la forme pyrrolidonique cyclique de ces composés.



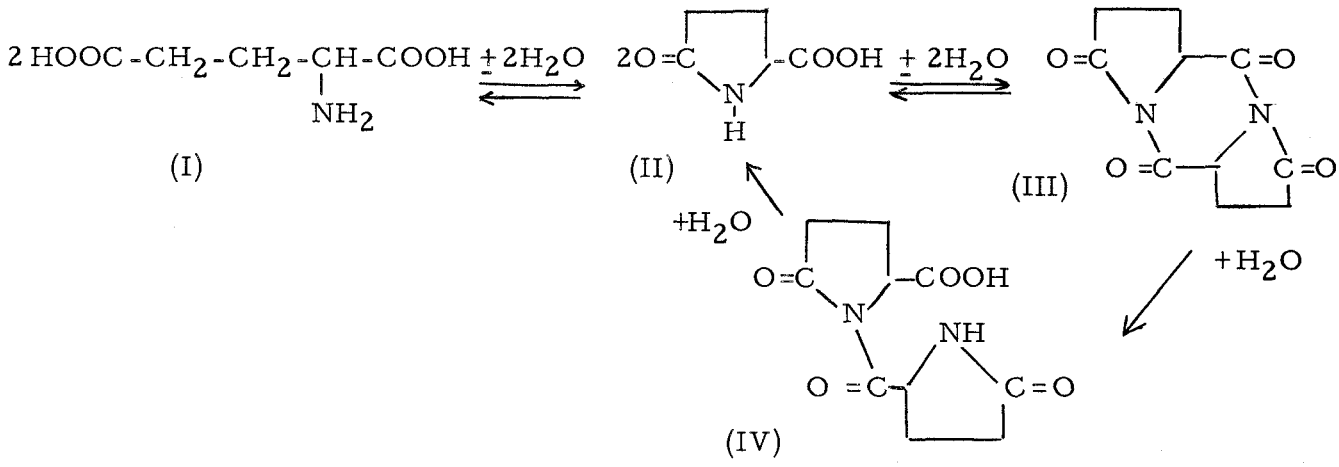
Nous avons limité ce chapitre aux cyclisations aboutissant à la formation de l'acide pyroglutamique lui-même (APG= II), à l'exclusion de ses dérivés dont certains seront étudiés ultérieurement.

A - Formation à partir de l'acide glutamique.

a) Déshydratation de l'acide glutamique en milieu anhydre.

- Par chauffage à sec, entre 140° et 190°, l'acide glutamique fond et se condense principalement en APG avec dégagement d'eau. Cette réaction, décrite dès 1882 par HAITINGER (3), a été souvent reprise et modifiée pour la fabrication de l'acide pyroglutamique, avec des rendements de 50 à 60 % (4 à 13). Avec l'acide L-glutamique, il y a une racémisation d'autant plus importante que la température et le temps de chauffage sont plus élevés, et par cristallisation dans l'eau ou l'alcool on obtient une première fraction de DL-APG, moins soluble que l'isomère L qui précipite ensuite (4, 8, 9, 12, 14).

Lorsque la déshydratation est poussée (température élevée, pression réduite) il se forme un peu de tétraoxo-3, 5, 8, 10 perhydrodipyrrolo (a, d) pyrazine (III) plus communément appelé "anhydride pyroglutamique" (8, 9, 11), facilement hydrolysé en DL-APG avec formation intermédiaire possible d'acide N-pyroglutamyl-pyroglutamique (IV) (11).



Aux températures supérieures à 185°, il y a dégradation en pyrrole et autres produits de décomposition (5).

- Par chauffage dans les liquides à point d'ébullition assez élevé, l'acide glutamique peut également se cycliser en APG : l'acide acétique et le butanol (15), le glycérol (16) et la diphénylamine (17, 18) ont été utilisés à cet effet ; notons que dans l'acide acétique à ébullition la réaction, plus rapide, est accompagnée d'une racémisation totale (15).

Dans le glycérol et le butanol il peut y avoir également formation d'esters pyroglutamiques (Cf. Ch. 2, A-a), tandis que le chauffage de l'acide glutamique dans l'aniline ou ses dérivés substitués au noyau aromatique conduit aux pyroglutamanilides, dont une quinzaine ont ainsi été préparés (17, 19, 20). Par contre la cyclisation en dicétopipérazine dans le glycérol à partir de 150°, décrite par BLANCHETIERE (21), ne nous semble pas certaine.

- Par action d'agents déshydratants sur l'acide glutamique, la cyclisation en dérivés pyrrolidoniques est fréquente, mais l'acide pyroglutamique lui-même est rarement obtenudirectement. Avec l'anhydride acétique en présence de pyridine, plusieurs produits sont formés (9), dont le dimètre tri-cyclique (III), également obtenu à partir d'APG et d'anhydride acétique (9, 22). (Dans (9) le composé identifié comme la dicétopipérazine de l'acide glutamique est en fait L-APG d'après (8)). Avec l'anhydride phtalique, l'acide glutamique est aussi partiellement cyclisé en APG (23).

Notons en outre la formation de cétones du type acyl-5 pyrrolidone-2 par action de certains anhydrides d'acides en milieu pyridinique sur l'acide glutamique (de préférence N-substitué) (9, 10).

b) Chauffage de l'acide glutamique en milieu aqueux.

- En milieu aqueux la condensation de I en II devient une réaction équilibrée (24). D'une façon générale, et à des pH variant de 3 à 10, la formation d'APG est favorisée quand la température augmente, tandis que l'hydrolyse de II en I devient totale en milieu fortement acide ou alcalin. Dans ce dernier cas la racémisation est rapide (25).
Des études cinétiques et thermodynamiques précises de la réaction ont d'ailleurs permis de déterminer les constantes d'équilibre et d'interpréter les vitesses de transformation de I en II d'après les espèces ioniques sous lesquelles se trouve l'acide glutamique (5, 25 à 29).
Notons qu'en solution aqueuse tamponnée, une réaction secondaire lente et irréversible de décarboxylation d'APG en pyrrolidone a été observée (30).

- En autoclave entre 120 et 200°, une suspension d'acide glutamique dans l'eau se transforme presque quantitativement en APG qui peut être isolé avec des rendements de 60 à 70 % après recristallisation.
Comme précédemment la racémisation est rapide à partir de 180° (31 à 37) et elle est suivie d'une décomposition aux températures plus élevées (5).

La réaction est beaucoup plus lente vers 100° (pression atmosphérique) (25, 26, 28, 29, 38) ; mais elle peut être accélérée en présence de certains métaux ou sels métalliques, en milieu neutre ou aux pH faiblement acides ou alcalins (39, 40).

- Par catalyse enzymatique (déhydrase obtenue à partie de "pseudomonas cruciviae" et autres extraits biologiques), la cyclisation de l'acide glutamique est sélective ; elle se fait en solution neutre, et un équilibre à 98 % d'APG est atteint en quelques heures vers 40° (41 à 46, et 58).

Signalons enfin que de nombreuses études ont été réalisées pour séparer l'acide pyroglutamique dans des solutions aqueuses complexes, provenant le plus souvent des jus de sucreries et distilleries où l'on trouve l'acide glutamique. (Le comportement de ce dernier a été étudié dans un récent article bibliographique (47). La technique la plus courante consiste à faire passer les mélanges sur échangeurs d'ions (45, 48 à 57).

B - Formation à partir de dérivés glutamiques.

De nombreux dérivés de l'acide glutamique sont facilement cyclisés et transformés, au moins partiellement, en acide pyroglutamique.

a) Sels

Par chauffage vers 110° le di-ammonium-glutamate donne le monoglutamate, lui-même transformé en APG à 160° (5). D'autre part on a vu que dans des solutions neutralisées de I (qui correspondent aux sels α-glutamiques) la cyclisation peut facilement se produire.

b) Esters

Les mono-esters γ-glutamiques, ainsi que les diesters, sont peu stables et se cyclisent facilement en APG ou en ses esters (Cf. Ch. 2 A-a) : cette cyclisation peut se faire non seulement par simple chauffage (59, 60) ou même lentement à froid (31), mais aussi par action de certaines bases en milieu anhydre ou aqueux (61 à 63). Notons qu'avec NH_3 ou NH_4OH et le γ-méthylglutamate, la formation de glutamine est minime (62), alors que les N-alcoylamides γ-glutamiques semblent obtenues avec certaines amines (64).
Par contre l'hydrolyse acide des esters glutamiques donne l'acide glutamique, et non pas l'APG (63).

c) Amides et peptides.

La glutamine (γ-amide de I) en solution aqueuse de pH 4 à 11 se transforme en APG plus facilement que I, par un mécanisme apparenté à la cyclisation des γ-diamines (28, 65). D'autre part les glutamyl-peptides sont fréquemment hydrolysés en APG, parfois par simple ébullition dans l'eau (par exemple : 63, 66 à 69, et références de 58).

Dans certains solvants (Me_2SO_4, $HCONMe_2$) le poly- γ -benzyl-L-glutamate est transformé en DL-pyroglutamate de sodium par action d'une quantité stoechiométrique de méthylate de sodium (70).

d) Dérivés N-substitués

De même que I, l'acide N-benzoyl glutamique est cyclisé en II par chauffage prolongé à 160° (10). D'une façon indirecte, l'hydrogénation catalytique de l'anhydride N-carbobenzyloxy-L-glutamique conduit à l'acide pyroglutamique (71), avec formation intermédiaire probable d'anhydride N-carboxy-L-glutamique (anhydride de Leuch) (72), et on n'obtient pas la polymérisation attendue en acide polyglutamique.

Par ailleurs l'acide N-phénylthiocarbonyl-L-glutamique et son anhydride peuvent être polymérisés en acide poly-DL-pyrrolidone carboxylique, lequel donne II par hydrolyse alcaline ou I par hydrolyse acide (73).

C - Formations diverses.

Une formation simultanée ou intermédiaire d'acide pyroglutamique est fréquemment observée dans la fabrication de l'acide glutamique, qui est pour cette raison souvent terminée par une hydrolyse acide permettant d'isoler exclusivement ce dernier (74 à 78).

D'une façon générale le cycle lactame de la pyrrolidone se forme donc facilement à partir de l'acide glutamique et de ses dérivés.

Cette réaction est favorisée par le chauffage, et elle semble plus facile quand la fonction amine de ces composés est libre, en milieu légèrement basique par exemple. Le cycle obtenu est très stable et ne peut être hydrolysé qu'en milieu fortement acide ou alcalin.

Une investigation bibliographique rapide des dérivés N-substitués de l'acide pyroglutamique nous incite à penser que les conclusions précédentes sont assez générales, mais le cycle pyrrolidone N-alcoylé serait encore plus stable.

CHAPITRE 2

ESTERS DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE

Un certain nombre d'esters de l'acide pyroglutamique ont été décrits, principalement les esters méthylique, éthylique et butylique, dans des études concernant surtout la chimie pharmaceutique ou biologique.

Ces composés font encore actuellement l'objet de recherches constantes, tant pour leurs applications directes que pour leur utilisation comme intermédiaires dans des synthèses plus complexes, et nous avons relevé plusieurs articles et brevets intéressants parus à leur sujet pendant la durée de nos travaux.

A - Méthodes de préparation

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour préparer ces esters ; nous les avons classées par ordre d'importance décroissante.

a) Cyclisation d'esters glutamiques

La formation du cycle lactame a été fréquemment remarquée, soit lors de l'estérification directe de l'acide glutamique, soit par chauffage de diesters glutamiques. Ainsi le pyroglutamate d'éthyle est souvent préparé d'après la méthode de FISCHER et BOEHNER (24) (79 à 83), par chauffage du diéthyl-glutamate vers 150° sous pression réduite, avec des rendements de l'ordre de 80 % par rapport au diéthyl-glutamate, et 40 % par rapport à l'acide glutamique. Le pyroglutamate de méthyle a également été préparé de cette manière (58, 84, 85).

Le pyroglutamate de butyle est facilement obtenu par action directe du butanol sur l'acide glutamique (Rdt. 60 à 70%), sans que l'on puisse isoler le glutamate de butyle attendu (83, 86 à 88) ; et le monoester glycérique est formé par chauffage de l'acide glutamique dans le glycérol anhydre, sous courant de CO_2 (89).

Par ailleurs il a été constaté que la cyclisation des diesters glutamiques est favorisée par l'anhydride carbonique (90, 91). Elle peut même se réaliser partiellement en plusieurs jours à température ambiante et elle devient une réaction parasite dans certaines synthèses où les conditions le permettent (92).

Notons en outre qu'en présence d'ammoniaque (80, 93), ou NH_3 alcoolique (94), et avec de nombreuses amines, ces diesters conduisent facilement aux pyroglutamides correspondantes, par aminolyse de la fonction α-ester (84, 95, 96).

Par contre, l'estérification directe de l'acide pyroglutamique par l'éthanol saturé d'acide chlohydrique donne le diester glutamique sous forme de chlorhydrate (80). Cette alcoolyse du cycle lactame, par ailleurs connue (97), permet la préparation des esters d'isoglutamine à partir de la pyroglutamide (80, 88, 98).

b) Estérification directe de l'acide pyroglutamique

Cette méthode simple et sûre est de plus en plus fréquemment employée ; elle donne en général de bons rendements en esters pyroglutamiques, mais de larges excès d'alcools et de solvants sont utilisés.

Un récent brevet (99), dont nous n'avons eu connaissance qu'après nos synthèses d'esters, décrit la préparation des pyroglutamates d'allyle (Rdt58%), de butyle (Rdt 74%), d'octyle (Rdt 51%) et d'octadécyle (Rdt 68%), avec catalyse acide (sulfurique ou p-toluène sulfonique) et entraînement azéotropique de l'eau par le benzène ou le toluène.
D'une façon similaire ont été préparés : le pyroglutamate d'éthyle (Rdts 85 % et 87 % d'après (100) et (101)); et les esters benzylique et diéthylamino-2 éthylique (Rdts 68 % et 26 % respectivement), dans le xylène à reflux (102).

Avec le méthanol l'entraînement azéotropique de l'eau est impossible, mais un rendement de 84% en ester méthylique serait atteint par estérification à 25°, avec BF_3 (éthérate) comme catalyseur (99). Signalons en outre un nouveau procédé de détermination quasi-quantitative d'APG dans des mélanges complexes, par chromatographie gaz-liquide du pyroglutamate de méthyle formé après estérification par le méthanol anhydre saturé d'HCl (58).

c) Action du chlorure d'acide sur les alcools.

ABDERHALDEN et WURM (151) ont préparé le chlorure d'acide DL-pyroglutamique et l'ont fait réagir sur le méthanol, l'éthanol, et le cholestérol pour obtenir les esters correspondants (Rdts : 67%, 70%, -).

d) Action de dérivés halogénés sur les sels de l'acide pyroglutamique.

Le L-pyroglutamate de choline a été obtenu par action du sel d'argent sur le chlorure de triméthyl chloro-2-éthyl ammonium (Rdt 33%) (103) ; et un brevet (89) décrit la préparation d'esters glycériques à partir du pyroglutamate de sodium et des dichloro-1,2 propanol-3 et trichloro-1,2,3 propane.

e) Formations diverses

- L'addition de l'oxyde d'éthylène à l'acide pyroglutamique fondu donne quantitativement le pyroglutamate de β-hydroxyéthyle (104).

- L'action du diazométhane sur l'APG (quelques millimoles) fournit quantitativement l'ester méthylique d'après (12) ; tandis qu'avec le diazoéthane, la formation d'un peu de N-éthyl pyroglutamate d'éthyle a été observée en plus

de l'ester simple (101).

- La synthèse des esters tertiobutylique et éthylique a été réalisée par transestérification entre l'APG (quelques millimoles) et les acétates correspondants (Rdts 54 % et 74 %). Mais de fortes proportions d'acide sulfurique ou perchlorique sont utilisées comme catalyseurs, dans de larges excès d'acétates (105, 106).

Quelques autres esters pyroglutamiques ont été mentionnés occasionnellement, tel l'ester p-nitrobenzylique (107) et trichloro-2, 4, 5 phénylique (108), mais leur mode de préparation n'est pas indiqué, ou reste très particulier.

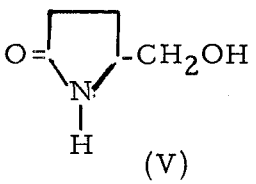
Pour tous ces esters connus de l'acide pyroglutamique, dont le nombre augmente encore continuellement, les principales constantes physiques sont souvent mal définies, et pour une même constante les valeurs signalées par des auteurs différents coïncident rarement. Ceci peut être dû à la difficulté de parvenir à un isomère optique pur, et aussi au fait que ces produits n'ont pas fait l'objet d'une recherche fondamentale, mais n'ont souvent été étudiés que d'une façon imparfaite dans des brevets.

B - Propriétés chimiques

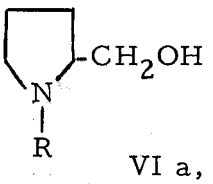
Un certain nombre de propriétés chimiques des esters pyroglutamiques ont été décrites. On pourrait logiquement diviser ces propriétés en 2 groupes : celles de la fonction ester et celles de la fonction lactame. En fait, les deux peuvent se manifester, simultanément ou successivement au cours d'une même opération, ce qui rend préférable un classement par type de réaction.

a) Réduction

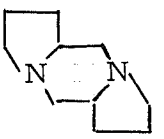
Les esters pyroglutamiques donnent d'une façon générale les composés V ou VI suivant les conditions opératoires et le degré de réduction.
Mais une réaction secondaire d'alcoylation à l'azote de l'amine obtenue, par l'alcool libéré, est parfois possible (86).



(V)



VI a, R=H
b, R=C_4H_9



(VII)

- Hydrogénation catalytique

Par réduction du pyroglutamate d'éthyle sur nickel de Raney à 100° sous 350 kg/cm2, seule la pyrrolidone-2 hydroxyméthyl-5 (V) est formée, avec un rendement de 80% (81). En réduisant ce même ester par l'hydrogène

sur chromite de cuivre vers 200°, SAUER et ADKINS (82) avaient obtenu l'alcool V avec un meilleur rendement (93%), et montré par ailleurs qu'un groupement -COOEt ou-CONHR en position 5 d'un pyrrolidone-2 est plus réactif vis à vis de l'hydrogène que la fonction lactame.

Le composé V est également formé par hydrogénation du pyroglutamate de butyle sur chromite de cuivre dans le dioxanne vers 200° et sous 150 à 200 kg/cm2 (Rdt. 89%) ; mais en poussant les conditions opératoires, les N-butyl-pyrrolidinyl-2 méthanol (VI b) et décahydrodipyrrolo (a, d) pyrazine (VII) peuvent être isolés dans des proportions variables suivant le mode opératoire (86).

- Action des hydrures mixtes $LiAlH_4$ et $LiBH_4$

Avec $LiAlH_4$ la réduction est en général plus poussée que par hydrogénation catalytique : non seulement la fonction ester est réduite en alcool, mais le cycle pyrrolidone est transformé en pyrrolidine.

Ainsi d'après (109), le pyroglutamate d'éthyle réduit par $LiAl\ H_4$ dans l'éther donne 56 % de prolinol ou hydroxyméthyl-2 pyrrolidine (VIa). Des réactions identiques à partir des esters butylique (87, 122) et méthylique (85, 110) conduisent également à l'amino-alcool VIa (Rdts. 67% et 62% respectivement), mais le composé V peut aussi être obtenu (12).

Par contre BRUCKNER et Coll. (111) ont décrit une réduction très sélective des groupements $-COOCH_3$ en $-CH_2OH$ par action de $LiBH_4$ à 20° dans la diméthylformamide (Rdt. 86 % de V) ; les liaisons peptidiques ne subissent aucune fission réductive par cette méthode, qui permet donc de déterminer le type des résidus glutamyls.

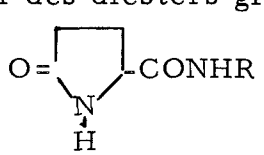
Notons par ailleurs une synthèse de la L-proline (Rdt. 34%) par réductions des esters γ-glutamiques avec $NaBH_4$ dans l'eau froide (112).

- Réactions diverses

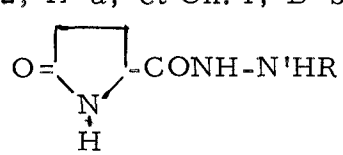
La formation de proline à partir du pyroglutamate d'éthyle a été réalisée par réduction électrochimique (113), ou avec le sodium dans l'alcool (114).

b) Action de l'ammoniac, des amines et hydrazines

Parmi les nombreux amides et hydrazides connus de l'acide pyroglutamique, préparés le plus souvent pour des études pharmacodynamiques, plusieurs ont été synthétisés suivant la réaction classique des amines et hydrazines sur les esters. L'ouverture du cycle lactame par transamidification n'est pas favorisée, puisque les pyroglutamides sont également formés à partir des diesters glutamiques (Cf. Ch. 2, A-a, et Ch. 1, B-b)



VIII (a : R=H)



IX (a : R=H)

Ainsi le L-pyroglutamide (VIIa) a été obtenu par action de l'ammoniac anhydre sur le pyroglutamate de butyle (88), ou de NH_3 liquide sur l'ester éthylique (24).

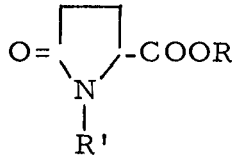
D'autre part l'aminolyse du pyroglutamate d'éthyle par simple chauffage dans un certain nombre d'amines et d'anilines a permis la préparation des amides VIII suivants : R = allyl (115) ; n-amyl (82) ; morpholinoéthyl, morpholinopropyl, diéthylaminoéthyl, p-méthoxyphényl, p-éthoxyphényl, p-chlorophényl (116). Les rendements sont en général de 50 à 75 %. D'une façon identique (116), ou à partir du pyroglutamate de méthyle (84), l'hydroxylamine conduit à l'acide pyrrolidone-2 carbohydroxamique-5 (VIII, R = OH).

Les hydrazines réagissent de la même manière : par chauffage à reflux pendant plusieurs heures du pyroglutamate de méthyle ou d'éthyle et de l'hydrazine dans l'éthanol, on obtient l'hydrazide simple (IXa) avec des rendements voisins de 90% (98, 117, 118). Mais ici l'ouverture du cycle pyrrolidone est à craindre (80), et avec un large excès d'hydrazine le dihydrazide de l'acide glutamique est seul formé (100). (Notons que par chauffage de l'APG dans l'hydrazine c'est le γ-L-glutamyl hydrazide qui semble obtenu (33), de même que les γ-glutamylamides par action d'amines sur l'APG (7) ou ses sels (119).

La préparation des hydrazides N' substitués (IX), parfois réalisée par formation d'hydrazones à partir de l'hydrazide simple (IXa) et hydrogénation consécutive, est également possible par chauffage du pyroglutamate d'éthyle avec les hydrazines substituées (R = isopropyl, benzyl et CH_2-CH_2CONH-CH_2Ph) (120), ou par condensation d'APG et d'une hydrazine en présence de dicyclohexylcarbodiimide (121).

c) Substitution à l'azote du cycle pyrrolidone.

Cette substitution a été souvent effectuée par action de dérivés halogénés sur les esters pyroglutamiques, en présence d'une base, ou préalablement substitués à l'azote par un métal alcalin.



(X)

Ainsi le L-pyroglutamate de méthyle, traité en milieu benzénique par le sodium puis par l'iodure de méthyle, donne 40% de dérivé N-méthylé, racémique (X : R=R'=Me)(12).

D'après un important brevet récent (99), le N-allyl pyroglutamate de méthyle (X:R = Me, R' = $-CH_2-CH=CH_2$) est obtenu après métallation à l'azote de l'ester par le méthylate de sodium et réaction consécutive avec le chlorure d'allyle (Rdt. 60%). (La saponification de ce composé en acide N-allyl pyroglutamique et l'estérification de ce dernier par l'alcool allylique conduit au N-allyl pyroglutamate d'allyle). Dans d'autres brevets figurent l'alcoylation du dérivé N-potassé du pyroglutamate de butyle par l'iodure d'isopropyle (Rdt. 41% de X, R=Bu, R'=iso-Pr) et la préparation du N-allyl

pyroglutamate de butyle (X, R=Bu, R' =-CH_2-CH=CH_2) (122).

D'autre part les esters pyroglutamiques N-alcoylés peuvent être préparés par action d'un bromure d'alcoyle sur l'ester en présence de carbonate de potasse (Rdts. 70 à 80%) ; les dérivés obtenus (X : R = Et, R'= Me, Et, Pr, Bu) sont liquides et optiquement actifs (123). Avec le sulfate d'éthyle, le rendement en N-éthyl pyroglutamate d'éthyle reste faible (101).

De même que l'alcoylation, l'acylation de la fonction lactame est possible : le chlorure de benzoyle réagit avec le pyroglutamate d'éthyle dans la pyridine pour former l'ester N-benzoylé (X : R = Et, R'=PhCO)(60).

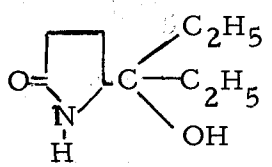
Enfin la vinylation à l'azote des esters pyroglutamiques a été récemment réalisée avec un étheroxyde vinylique dans des conditions particulières: les N-vinyl pyroglutamates de méthyle, butyle, octyle, octadécyle et allyle (X : R' =-CH=CH_2 ; R=Me, Bu, C_8H_{17}, CH_2-CH=CH_2) ont ainsi été obtenus avec des rendements moyens (99). Après saponification du N-vinyl ester méthylique, l'acide N-vinyl pyroglutamique et plusieurs de ses sels sont ensuite isolés ; tandis que l'ammoniac, la diméthylamine et l'hydrazine transforment cet ester en amides et hydrazide N-vinyl pyroglutamiques.

Notons que la plupart des composés X, dans lesquels R' est un groupement alcoyle léger, présentent des points de fusion et d'ébullition inférieurs à ceux des esters de départ.

D'autres esters pyroglutamiques N-substitués sont connus. Ils proviennent le plus souvent d'une cyclisation de dérivés glutamiques (α -esters) dont la fonction aminée a été préalablement protégée pour les besoins des synthèses peptidiques. (Dans ce domaine, dont le détail sort du cadre de notre étude, de nombreuses références mentionnées à propos des chlorures des acides pyrrolidone-2 carboxylique-5 N-substitués (Ch. 3), sont également valables).

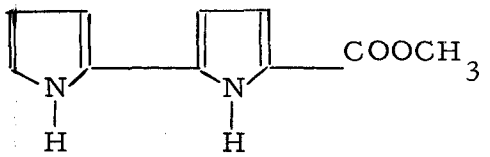
d) Réactions diverses.

KANAO a décrit le pyrrolidone-5 yl-2 diéthylcarbinol (XI), obtenu par action du bromure d'éthylmagnésium sur le pyroglutamate d'éthyle ou sur le diéthylglutamate (124).



(XI)

Des travaux sur la synthèse des bipyrroles -2,2' substitués ont montré que la condensation du pyroglutamate de méthyle avec le pyrrole donne un pyrrolinyl-pyrrole, transformé en XII par réduction (125).



(XII)

- Des essais infructueux de polymérisation du pyroglutamate d'éthyle par ouverture du cycle lactame ont été tentés par HALL et coll. (79).

- Enfin, l'hydrolyse enzymatique du pyroglutamate de méthyle a été abordée dans une étude à caractère essentiellement biologique (126).

En annexe de cette étude bibliographique sur les esters pyroglutamiques, signalons les principales applications qui leur ont été proposées, ainsi qu'à certains de leurs dérivés :

- Agents antistatiques pour les textiles (127).
- Plastifiants de résines polyvinyliques et autres matières plastiques (128, 129).
- Formation d'homopolymères et copolymères après vinylation à l'azote (99). Rappelons à ce sujet l'importance de la poly-N-vinyl pyrrolidone, notamment comme substitut du plasma sanguin.
- Dans le domaine pharmaceutique l'ester glycérique et certains sels de l'acide pyroglutamique font preuve sur l'organisme d'une action antitoxique, psychotonique et tranquillisante, sans effet hypnotique (37, 89), tandis que l'ester benzylique est faiblement antispasmodique (102).
  Par ailleurs certains amides pyroglutamiques déploient une activité anticonvulsivante (96) et stimulante (130).
  D'autre part le groupement pyrrolidone-2 carbonyl-5 semble réduire les effets toxiques et améliorer les propriétés thérapeutiques des hydrazines douées d'activité physiologique (117), notamment dans le domaine de la psychothérapie (118, 120, 121).
  Rappelons également que l'hydroxymétyl-2 pyrrolidine, obtenue par réduction des esters pyroglutamiques, conduit à des composés (esters N-substitués) pouvant présenter un pouvoir antispasmodique (109, 87, 122, 131).
- Enfin les remarquables propriétés solvantes sélectives de certains esters pyroglutamiques, mises en évidence au cours de notre travail, permettent d'envisager leur usage dans l'extraction des hydrocarbures aromatiques d'une coupe pétrolière (180).

CHAPITRE 3

CHLORURE DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE

Les chlorures des acides pyrrolidone-2 carboxylique-5 N-substitués ont été largement utilisés pour la préparation d'esters et d'amides, notamment dans les synthèses peptidiques.

Signalons à titre indicatif les différents groupements protecteurs branchés à l'azote :

- p-toluène sulfonyl ou "tosyl" (132 à 144)
- carbobenzyloxy (145)
- o, m et p-nitrophénylsulfonyl (146, 147, 148)
- méthyl (12)

Par contre le chlorure de l'acide pyroglutamique lui-même est resté très peu employé.

Isolé sous la forme racémique dès 1910 par ABDERHALDEN et Coll. (149 à 152) qui l'ont fait réagir sur quelques alcools (Cf. Ch. 2, A-a) et sur des esters d'alanine et de leucine pour former les dipeptides correspondants, il a été utilisé à l'état brut sous la forme L pour préparer la pyrrolidone-2N-phénétyl carboxamide-5 en vue d'établir la structure de la julocrotine (153).

Une ouverture partielle du cycle lactame a été observée lors de la condensation avec l'ester de leucine, et un composé identifié à l'ester de l'α-glutamyl-leucine a pu être isolé (152).

Dans tous les cas, ce chlorure d'acide était obtenu par action du chlorure de thionyle sur l'acide pyroglutamique.

Il apparait également dans une proportion de 25% en même temps que le γ-chlorure d'acide L-glutamique, par action du chlorure de thionyle sur le monoglutamate d'ammonium anhydre (154). Après condensation de ce mélange avec l'aniline ou avec un ester de glycine, le L-pyroglutamanilide ainsi que l'ester de L-pyroglutamyl-glycine ont pu être séparés des autres produits.

Signalons enfin une technique d'analyse quasi-quantitative des acides dans les extraits biologiques, par traitement avec le chlorure de thionyle, puis avec le méthanol, et chromatographie en phase vapeur des esters formés, parmi lesquels le pyroglutamate de méthyle est identifiable (155). Dans un autre cas le pyroglutamate d'éthyle obtenu par la même réaction est déterminé quantitativement après réduction en proline (114).

DEUXIEME PARTIE

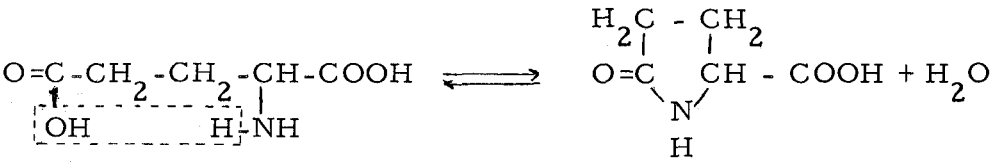
TRAVAUX PERSONNELS

CHAPITRE 4

PREPARATION DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE

L'acide pyroglutamique pur étant une matière première indispensable pour nos travaux, notamment dans les synthèses impliquant le chlorure d'APG, nous nous sommes efforcés de le préparer d'une façon simple, avec de bons rendements, et en séparant nettement la forme racémique de l'isomère L.

Nous avons utilisé la réaction classique de déshydratation intramoléculaire de l'acide glutamique en sa lactame (4-1).



(4-1)

Toutes nos préparations d'acide pyroglutamique ont été réalisées par chauffage vers 160° de l'acide L(+) glutamique en poudre, soit à sec, soit en suspension dans un solvant de l'APG.

La première méthode est celle de MENOZZI et APPIANI (4), que nous avons légèrement modifiée pour permettre la fabrication d'assez grandes quantités en laboratoire, avec un meilleur rendement que ceux généralement obtenus.

En effet la purification de l'APG par cristallisations successives après concentrations d'importants volumes de solutions aqueuses par ébullition prolongée, permet une hydrolyse partielle en acide glutamique et donne des factions assez impures (expériences A et B, comparables à (8)).

Par contre un autre procédé, impliquant une réaction sous courant de CO_2 (préféré à l'azote car il favorise parfois la cyclisation : Cf. Ch. 2, A-a), puis coulage du produit fondu dans l'eau glacée, concentration des eaux mères sous pression réduite et précipitation par addition d'acétone, conduit finalement à un acide de qualité nettement supérieure, pour une faible diminution du rendement total (expérience C). Ceci évite une recristallisation laborieuse qui, si elle était réalisée de la façon habituelle (par exemple (8)) nécessiterait dans notre cas d'énormes volumes de solvants (éthanol, butanol ou acétone) et diminuerait beaucoup le rendement.

TABLEAU 1

Solubilités comparées des acides L et DL pyroglutamiques en solution saturée dans divers solvants (a).

Solvants	Pourcentage (en poids) d'acide, à froid (b)	
	L - APG	DL - APG
Eau	51 % à 22°	6,0 % à 23°
Diméthylformamide	46 % 20°	14,4 % 20°
Méthanol (c)	23 % 18°	- -
Ethanol à 96°	15,5 % 18°	2,3 % 22° (d)
Dioxanne (e)	6,4 % 20°	0,38 % 20°
Acétone	1,7 % 18°	0,22 % 22°
Butanone	1,9 % 18°	- -
Pyridine	En quantités équimoléculaires, formation d'un gel (sel de pyridinium très hygroscopique), très soluble dans un excès de pyridine.	

a) Saturation à chaud, et abandon 1 jour à température ambiante.

b) Déterminé d'après la masse du résidu après évaporation totale du solvant dans une masse déterminée de solution.

c) Résultat en excès, par formation d'ester.

d) Résultat à peine inférieur lorsque la solubilisation est effectuée à froid, pour éviter l'estérification.

e) La solubilité dans 100 ml de dioxanne à ébullition est environ 20 g pour le L-APG, et 4,5 g pour le racémique.

Remarque

Les spectres infrarouges des acides L et DL pyroglutamiques cristallisés, identiques à ceux de la collection SADTLER, sont légèrement différents entre eux : la situation des bandes ν(N-H) et ν(C=O) à des fréquences inférieures pour le racémique, pourrait refléter une plus forte association moléculaire par liaisons hydrogène, en accord avec un point de fusion plus élevé et des solubilités moindres.

Les résultats comparés des expériences A, B et C (tableau 2) appellent les remarques suivantes :

- Comme prévu, l'acide racémique précipite en premier (exp. B et C) ; d'une façon générale il est beaucoup moins soluble dans les solvants que l'isomère L (tableau 1), et son point de fusion est plus élevé : F = 181-3° pour le DL-APG et 160-1° pour le L-APG d'après les données de la littérature. Par contre aucune trace d' "anhydride pyroglutamique" (III) n'a été isolée (Cf. Ch. 1, A-a).

- Les zones de fusion étalées inférieures à 160°, associées à des valeurs de α faiblement négatives et à des tests positifs avec la ninhydrine, correspondent vraisemblablement à la présence d'acide glutamique (exp. A et B) ; en effet les pouvoirs rotatoires spécifiques des solutions aqueuses sont pour l'acide L-glutamique : $[\alpha]_D$ = + 12°, et pour l'acide L-pyroglutamique (8) : $[\alpha]_D$ = - 11,7° (c=4). Rappelons à ce sujet les études polarimétriques sur la variation de ce pouvoir rotatoire en fonction des concentrations et longueurs d'onde (dispersion rotatoire) (60) ; ou en fonction du pH et de l'équilibre du système acide glutamique -acide pyroglutamique (25,29).

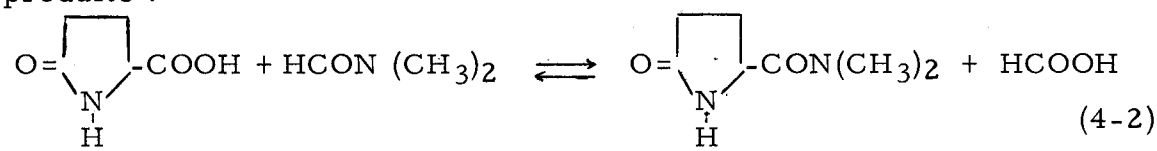
Toutes les fractions obtenues dans l'expérience C, et les 2 premières de A et B, restent inaltérées par un séjour de 24 h à l'étuve à 100°, et leur transformation en chlorure d'acide est satisfaisante. Les autres fractions, assez impures, subissent dans ces conditions une dégradation apparente et doivent être recristallisées.

Une deuxième méthode de préparation de l'acide pyroglutamique, par chauffage à reflux d'une suspension d'acide L-glutamique dans un bon solvant inerte d'APG, afin de faciliter l'agitation et éviter la racémisation par un meilleur contrôle de la température, s'est avérée peu générale et ne présente qu'un intérêt limité.

La réaction ne semble pas avoir lieu dans la pyridine, mais se fait rapidement avec peu de racémisation dans la N-méthylpyrrolidone (expérience D).

Dans la diméthylformamide, (expérience E), la purification du produit est malaisée, et nous avons isolé, en plus de l'acide pyroglutamique en grande partie racémique, une petite quantité d'un composé identifié au N, N-diméthylpyroglutamide.

Une réaction secondaire limitée de trans-amidification (4-2) se serait donc produite :



(4-2)

Nous n'avons pas approfondi l'étude de cette réaction.

TABLEAU 2 - Purification de l'acide pyroglutamique par cristallisation dans l'eau.

	Poids des fractions (grammes)			Point de fusion °C			Test Ninhydrine			Pouvoir Rotatoire (conc. en g dans 100ml de solution aqueuse) précision : 5 %			Indice d'acide (mg de KOH par g de produit) précision 1%	
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	C
1	1060	158	390	147-62	180-1	181-2	-	-	-	-8,8° (5,14)	+0,8° (8,6)	0°	436	432
2	141	16	184	160-2	180-1	160,5-61	+ -	-	-	-11,6° (3,10)	-0,4° (5,66)	-11,5° (6,50)	432	437
3	109	29	405,5	149-60		154-61	+	++	-	-6,3° (5,27)	+0,3° (7,48)	-10,5° (7,1)	423	435
4	187	10	229	140-55		157-61	++	++	-	-7,6° (4,58)	-1° (7,44)	-10,8° (6,55)	433	436
5	45	15	190,5	130-60	145-50	160,5-1	+	++	-	-8° (5,0)	-6,6° (4,98)	-10,8° (5,55)	235	436
6	66		(10)	167-80			-			-2,4° (6,24)				
													Calc. : 434	

PARTIE EXPERIMENTALE

Expérience A : Dans un réacteur de 4 litres muni d'un réfrigérant descendant, on introduit 2205 g (15 moles) d'acide L-pyroglutamique par petites fractions, qui doivent fondre rapidement pour ne pas bloquer l'agitateur. Après 4 heures de chauffage de 130° à 170°, et un faible vide en fin de réaction, on recueille 226 g d'eau (84 % de la théorie). Quand la température du mélange est descendue à 120°, on ajoute lentement 1 litre d'eau bouillante pour éviter la prise en masse, et le sirop jaune clair commence à précipiter vers 70°. Par concentrations et recristallisations successives, et lavage des précipités à l'acétone, on obtient 1608 g de produit blanc cristallisé, en 6 fractions (tableau 2). Rendement : 83 %.

Expérience B : Nous avons utilisé le même mode opératoire que celui décrit en A, mais à partir de 2 moles d'acide L-glutamique, et en laissant monter la température à 190° après 2 h de réaction, provoquant ainsi une racémisation presque totale ; nous avons recueilli 31 ml d'eau (86 % de la théorie). Par cristallisation de l'APG en 5 fractions à partir de 300 ml d'eau chaude, un rendement brut de 88 % est atteint (tableau 2).

Expérience C : La réaction est effectuée comme en A, à partir de 15 moles d'acide L-glutamique, mais avec dégagement de CO_2 dans la masse. Après 2h1/2 de chauffage à 140-50°, quand un test négatif avec la ninhydrine indique la disparition de l'acide glutamique, on verse lentement et en agitant le produit à 140° dans 2 litres d'eau glacée. Après une nuit à température ambiante, on filtre un premier précipité (F1) ; les autres fractions sont toutes isolées après refroidissement prolongé en réfrigérateur. Chaque fraction est rincée rapidement sur büchner par un minimum d'eau à O° qui est jointe au filtrat (sauf F4 et F5), puis lavée 2 fois soigneusement à l'acétone. Les concentrations sont effectuées en évaporateur rotatif sous pression réduite vers 60°. Le premier filtrat, décoloré par l'acticarbone, donne F2 après une nuit à froid, F3 par concentration, F4 par concentration et addition en début de cristallisation de l'acétone de lavage préchauffé (1,2 litres) ; et finalement F5 par concentration du filtrat acétonique. (tableau 2). Rendement : 72% à 75%.

Expérience D : 74 g (0,5 mole) d'acide L-glutamique en suspension dans 100 ml de N-méthyl pyrrolidone sont chauffés à reflux. La solubilisation, par transformation en APG, est totale au bout d'une heure et la température du mélange passe de 160 à 140°C. Après refroidissement, l'ensemencement par quelques cristaux d'acide glutamique n'amorce aucune précipitation, et ces cristaux ne se solubilisent pas à froid, même après plusieurs jours. La solution, filtrée et concentrée sous vide, donne par addition de trichloréthylène (500ml) 48 g d'acide L-pyroglutamique : F = 158-60°, indice d'acide (I.A.) = 427, réaction négative avec la ninhydrine, $[\alpha]_D = -9,8 \pm 0,6°$ (C=4,92 H_2O).

La solution mère donne encore 4 g de produit (F = 158-65°C) par cristallisation lente à O°. Rendement : 80 %.

Au cours d'un essai similaire dans la pyridine anhydre, aucune transformation en acide pyroglutamique n'a été mise en évidence.

Expérience E : 1470 g (10 moles) d'acide glutamique sont ajoutés par portions à 600 ml de diméthylformamide préchauffée, de manière à maintenir une bonne agitation. La température varie de 150 à 130° pendant la réaction, et monte à 170° par distillation de l'eau avec la majeure partie du solvant. Après refroidissement vers 100°, on ajoute doucement à travers un réfrigérant à reflux 500 ml d'acétone (le trichloréthylène conduit à un précipité non filtrable). On obtient à froid 751 g (58%) de DL-APG, plusieurs fois rincé à l'acétone (350ml) : F = 182-3°, I.A. = 424. Un peu de produit est encore isolé par séjour prolongé à froid ; la concentration n'amène aucun précipité, et l'addition d'un litre d'acétone aboutit à la formation de 2 couches miscibles à chaud, qui conduisent par traitement séparé à 380 g (30%) de L-APG impur, en plusieurs fractions. Le dernier résidu est chauffé sous vide dans l'espoir d'une formation appréciable du dimère (anhydride III, Ch. 1, A-a), que nous n'avons pas pu séparer des produits charbonneux résiduels. Par contre une distillation (avec décompositions) fournit, après une première fraction de diméthylformamide, 16 g d'un produit visqueux passant vers 180° sous 3 mm, bien soluble dans le benzène, l'acétone, et l'alcool, et partiellement recristallisé de ces solutions (I.A. = 12, F = 148-51°).
L'analyse élémentaire et le spectre infrarouge d'un échantillon recristallisé sont conformes à la structure envisagée du N,N-diméthylpyroglutamide.

N,N-diméthyl pyroglutamide $C_7H_{12}N_2O_2$

- F = 152° (acétate d'éthyle) ; (F = 115-17° pour l'isomère L, d'après (95))

- Analyse :	Calc.	C%	53,84	H%	7,74	N%	17,95
	Tr.		53,70		7,67		17,29

- Spectre infrarouge : En accord avec ceux des deux autres pyroglutamides N-disubstitués préparés à partir du chlorure d'acide (Cf. Ch. 6, C-c).

  . Vibration de valence ν (N-H) associé : 3195 (F) ; 3100 (m) (valeurs en cm-1).

  . Région ν (C=O) : large bande intense présentant 3 maximums : 1689 et 1676 (TF), peu distincts (cycle pyrrolidone) ; 1638 (TF)(bande "amide I").

  . Vibration de déformation γ (N-H) hors du plan : large massif entre 900 et 550 cm^{-1}, avec maximums à 787 (F) et 736 (F).

CHAPITRE 5

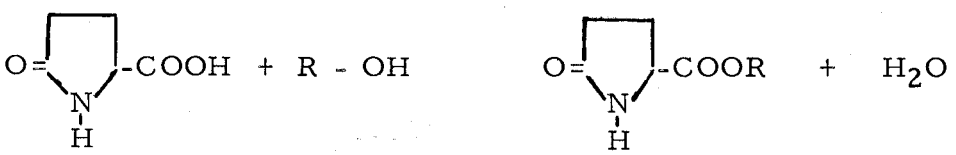
PREPARATION D'UNE SERIE D'ESTERS DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE

Si, comme nous avons pu le constater dans la partie bibliographique de notre étude, quelques esters pyroglutamiques simples étaient bien connus, et si d'autres avaient plus ou moins bien été décrits à différentes occasions, cette série en elle même n'avait pourtant encore donné lieu à aucune recherche systématique au début de nos travaux. C'est pourquoi nous avons essayé de généraliser la préparation de ces esters, en attachant une importance particulière à la synthèse de composés liquides présentant des propriétés solvantes voisines de celles des α-pyrrolidones.

A - METHODES DE PREPARATION

La plupart de nos esters pyroglutamiques ont été obtenus par estérification directe, mais nous avons également utilisé la trans-estérification et l'action du chlorure d'acide sur les alcools. Cette dernière méthode sera exposée dans le chapitre suivant.

a) Estérification directe



(5-1)

- La méthode la plus simple consiste à estérifier l'acide pyroglutamique brut par l'alcool choisi, en présence d'une petite quantité de catalyseur (acide sulfurique ou p-toluène-sulfonique). L'eau réactionnelle est éliminée au fur et à mesure de sa formation par entraînement azéotropique avec le benzène, le toluène, le xylène ou l'alcool lui-même (partie expérimentale, tableau 7). Une couche aqueuse est si possible décantée tandis que le solvant d'entraînement est recyclé automatiquement grâce à une tête de reflux spéciale (figure 1).

Nous avons ainsi préparé les esters pyroglutamiques des alcools éthylique, isopropylique, allylique, isoamylique, hexylique, cyclochexylique, et ceux de glycol (monoester), d'éthylglycol (éthoxy-2 éthanol), de butylglycol (butoxy-2 éthanol), et de chloro-2 éthanol.

Avec le méthanol l'élimination azéotropique de l'eau n'est pas possible, et il faut soit opérer dans un large excès d'alcool, soit le recycler après l'avoir déshydraté. Cette dernière technique donne rapidement d'excellents rendements lorsque l'estérification est effectuée par passage de vapeurs d'alcool dans l'acide fondu vers 150°, puis condensation du mélange eau-alcool dégagé, dont la composante la plus volatile est recyclée automatiquement après rectification en continu à l'aide d'une bonne colonne à distiller (figure 2).

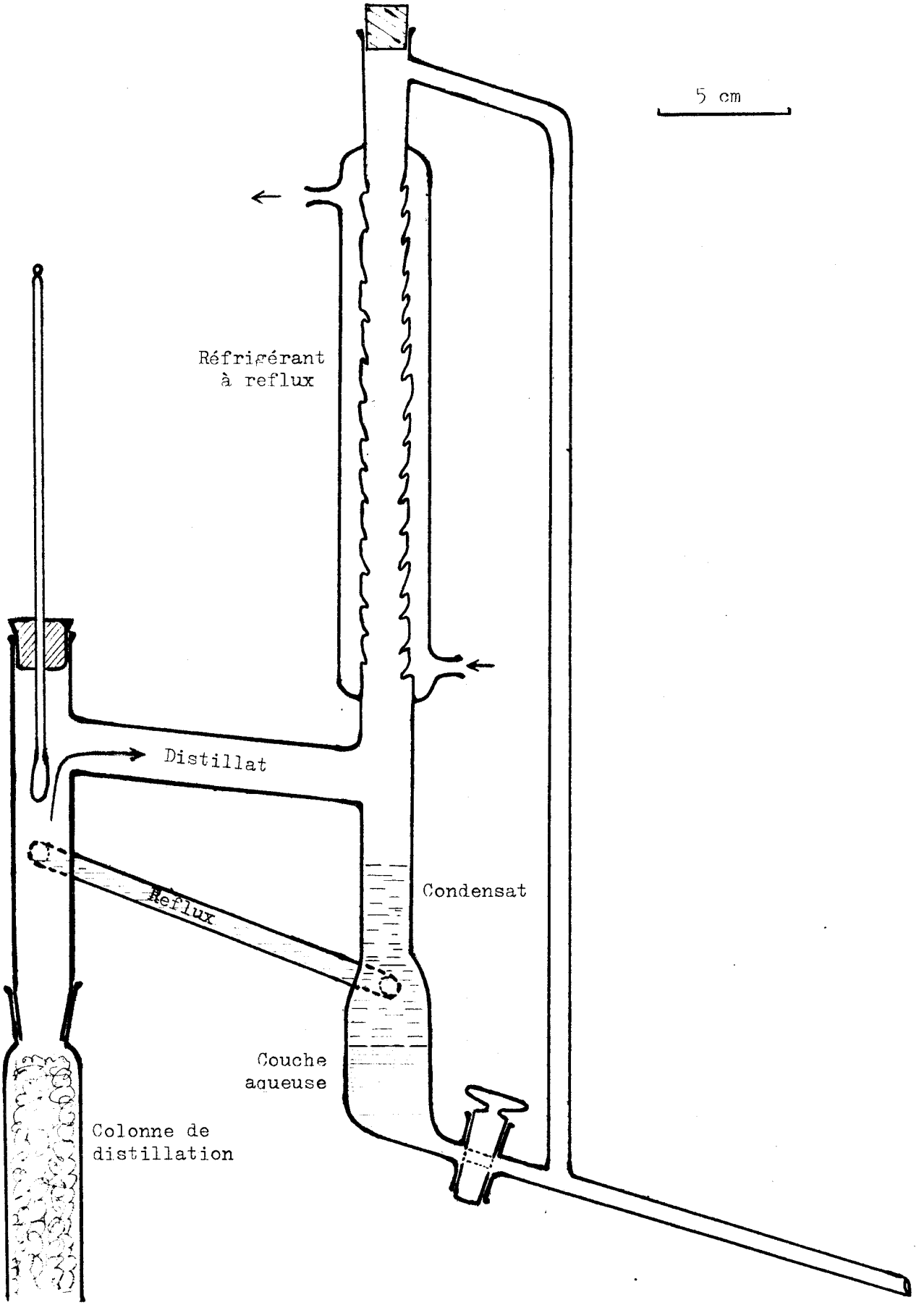


FIGURE 1 - Tête de colonne pour entraînement azéotropique de l'eau.

Cet appareil a été réalisé d'après le schéma proposé par Monsieur Le Professeur Ch. GLACET, et nous l'en remercions vivement.

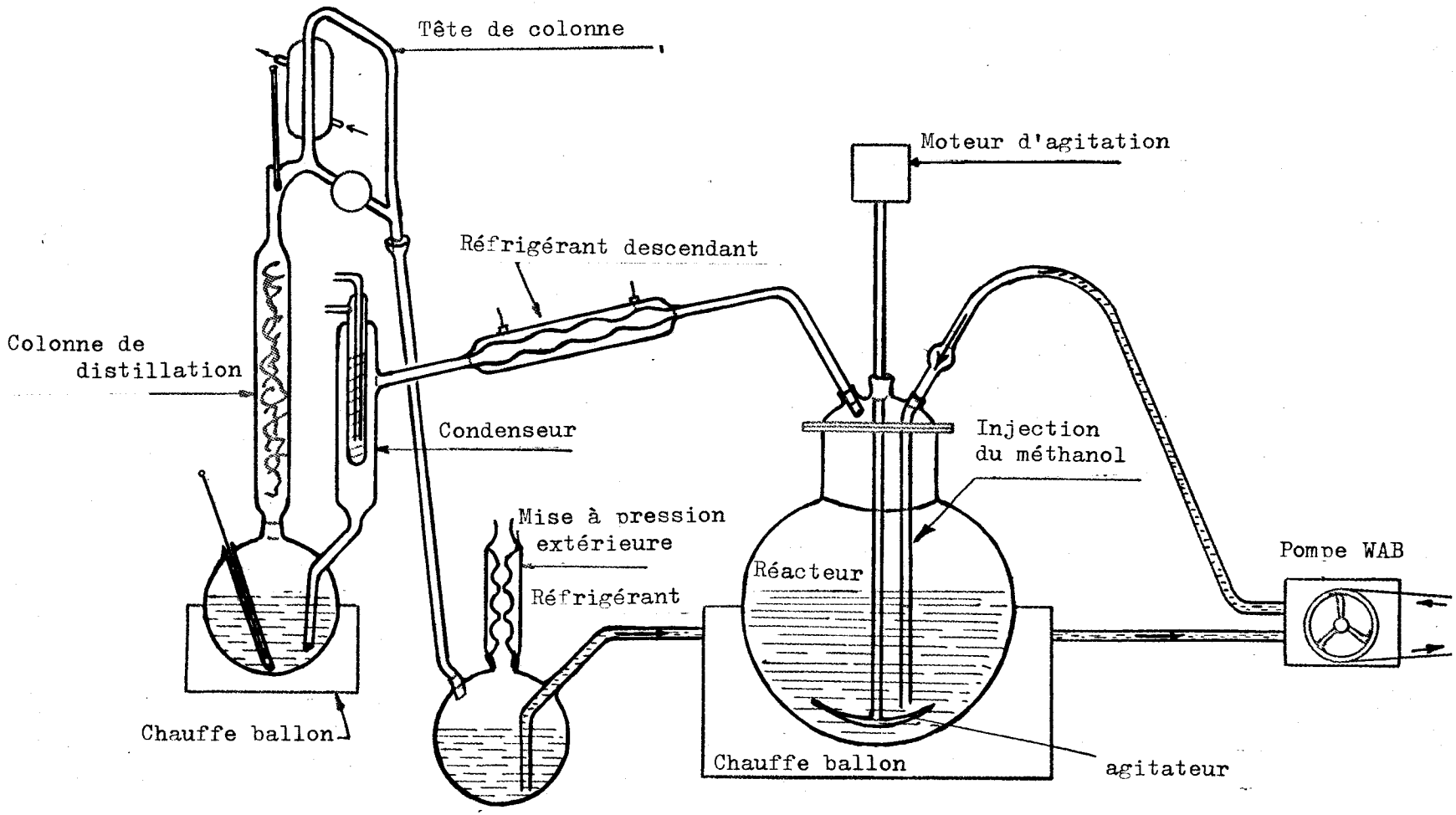


FIGURE 2 . Appareillage pour l'estérification de l'acide pyroglutamique par le méthanol

Comme l'estérification de l'acide glutamique peut également conduire aux esters pyroglutamiques dans le cas des alcools à point d'ébullition suffisamment élevé (Cf. Ch. 2, A-a), nous avons essayé cette variante de la méthode pour la préparation du pyroglutamate d'éthylglycol : la solubilisation de l'acide est très lente, mais on évite la racémisation et on obtient l'ester pyroglutamique avec un meilleur rendement (86%).

Par ailleurs un essai d'estérification directe de l'APG par le diméthylamino-2 éthanol n'a conduit à aucun résultat, tandis qu'avec le phénol la réaction (catalysée par l'acide p-toluènesulfonique) progresse trop lentement pour être utilisable.

- Considérations cinétiques

Les réactions d'estérification étant très lentes, il importe d'en suivre la progression, soit en mesurant la baisse de l'indice d'acide du milieu réactionnel, soit d'après l'eau dégagée dont la quantité est calculée en fonction du volume de couche aqueuse recueillie et de sa composition (partie expérimentale tableau 7). Mais cette deuxième méthode ne reflète nullement l'avancement de la réaction, comme le montre la figure 7 (partie expérimentale) où la baisse de l'indice d'acide apparaît très rapide en début de réaction et très lente à la fin, tandis que le volume de couche aqueuse augmente linéairement en fonction du temps jusqu'à une très faible vitesse d'estérification. L'élimination de l'eau formée est donc limitée par le faible débit du distillat azéotropique, dans le cas général où la réaction est rapide à ses débuts (voir également figure 8, partie expérimentale) ; en conséquence la variation de l'indice d'acide est seule susceptible de nous renseigner sur l'avancement réel de la réaction.

Dans la plupart des cas le temps de demi-réaction (tableau 3) peut être évalué en reportant sur la courbe expérimentale de variation de l'indice d'acide en fonction du temps, l'indice d'acide calculé pour un taux de transformation égal à 1/2. Ce dernier calcul est possible lorsque les indices d'acide sont mesurés soit sur des prises d'essais ne contenant plus que l'APG, son ester, et le catalyseur (après évaporation à sec dans le cas des alcools volatils) ; soit sur des prises d'essais du mélange réactionnel brut, si la demi-réaction est atteinte avant que la distillation azéotropique ne rende imprévisible la composition de ce mélange.

De toute façon la détermination du temps de demi-réaction reste approximative pour les raisons suivantes :

- L'instant initial est imprécis, surtout lorsque la mise en solution est lente ; et avec certains alcools primaires ce temps est assez court.

- La température n'est pas constante, et la chute trop rapide de l'indice d'acide en début de réaction, causée par la haute température du milieu réactionnel (environ 130°) lors de l'addition de l'alcool, est d'autant plus inexacte que l'estérification est ensuite poursuivie à température moins élevée (voir figures 7 et 8, partie expérimentale).

- Enfin la composition du mélange est peu précise et varie anormalement lorsque la distillation azéotropique intervient.

Ces temps de demi-réaction (tableau 3) présentent néanmoins un intérêt pratique évident, car ils se retrouvent approximativement pour les préparations identiques d'un même ester, sur des quantités variables. En outre ils permettent de vérifier que l'estérification est beaucoup plus lente avec les alcools secondaires (isopropanol et cyclohexanol) qu'avec les alcools primaires voisins (éthanol, n-hexanol), comme on pouvait s'y attendre pour un acide faible ; et que la vitesse d'estérification augmente considérablement avec les alcools à point d'ébullition élevé, qui autorisent une température de réaction plus haute et une solubilisation immédiate de l'APG (contrairement aux alcools méthylique, éthylique et isopropylique).

TABLEAU 3

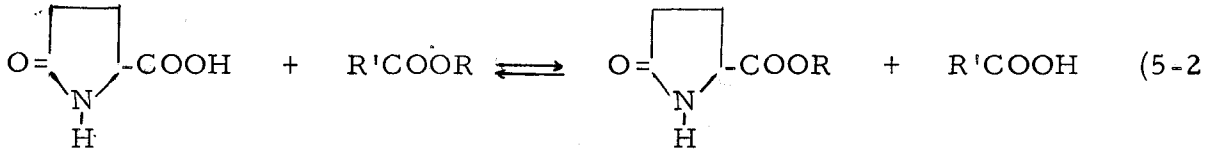
Temps de demi-réaction observés lors des estérifications de l'acide pyroglutamique

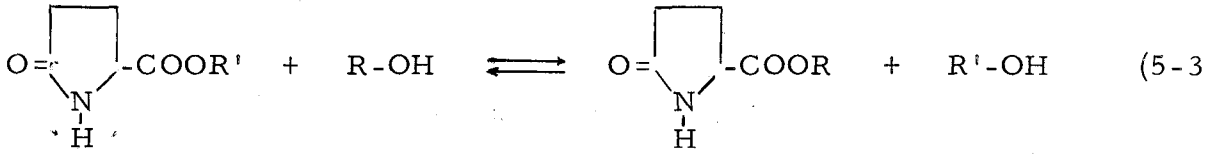
Alcool estérifié	Moles d'alcool par mole d'acide	Température moyenne de réaction °C	Temps de demi-réaction en heures
méthanol	5	70	12
éthanol	2	90	2
isopropanol	2,1	80	45
alcool isoamylique	2	115	1/4
n-hexanol	2	130	1/4
cyclohexanol	2	130	3/4
alcool benzylique	1,5	140	1/2
glycol	3	120	1/4
éthylglycol	1,5	110	supérieur à 4
butylglycol	2	125	1h3/4
chloro-2 éthanol	2	145	supérieur à 4

Nous n'avons pas étudié l'influence des catalyseurs, mais elle semble minime dans le cas des acides sulfurique ou p-toluène sulfonique. Ainsi l'ester hexylique est obtenu rapidement avec un bon rendement sans catalyseur ; l'addition de catalyseur en cours de certaines réactions ne change pas la variation d'I.A. de façon sensible ; et les temps de demi-réaction restent voisins pour des préparations identiques avec ou sans catalyseur.

b) Transestérification

Alors que la formation d'esters pyroglutamiques par action d'autres esters sur l'APG (réaction 5-2) avait déjà été signalée (Ch. 2, A-e), l'échange du groupe alcoxyle d'un ester pyroglutamique avec celui d'un autre alcool restait inconnu (réaction 5-3).





Nous avons ainsi préparé (5-3) avec des rendements moyens, les esters de dodécyle et octadécyle en chauffant le pyroglutamate d'éthyle dans les alcools correspondants, en présence d'un catalyseur basique (K_2CO_3) dans le premier cas, et acide (p-toluène sulfonique) dans le second. L'éthanol commence à se former vers 130° et se dégage en quantité appréciable entre 150° et 180°.

L'acide p-toluène sulfonique semble plus indiqué comme catalyseur que le carbonate de potasse : le milieu réactionnel reste clair, la formation d'éthanol est plus rapide et les réactions parasites moins probables.

Par contre des essais de transestérification entre le pyroglutamate d'éthyle et le phénol (catalyse acide) ou l'alcool furfurylique (catalyse basique), et entre le pyroglutamate de méthyle et le diméthylamino-2 éthanol (en présence de méthylate de sodium) n'ont abouti à aucun résultat : le distillat recueilli indique une réaction très incomplète, voire insignifiante dans le cas du phénol, avec formation d'autres composés volatils que l'alcool attendu ; et le traitement du mélange réactionnel apparemment fort dégradé, n'a permis l'isolement d'aucun produit pur.

D'une façon différente, plusieurs tentatives de préparation du pyroglutamate de vinyle par transestérification entre l'acide pyroglutamique et l'acétate de vinyle (5-2) en présence de divers catalyseurs ont également échoué : l'acide acétique apparaît, mais le mélange réactionnel noircit considérablement et ne donne que des résines. Notons à ce sujet qu'un récent brevet (99) ayant pour objet de nombreux dérivés vinyliques et allyliques d'APG, passe sous silence le pyroglutamate de vinyle lui-même, probablement difficile à obtenir.

En conclusion, la préparation d'esters pyroglutamiques par alcoolyse d'un ester léger (méthylique ou éthylique) avec un alcool plus lourd, ne présente qu'un intérêt restreint : la réaction est peu générale et nécessite, avec les

catalyseurs employés, un chauffage prolongé à température élevée, ce qui limite son application aux composés bien stables. Les rendements restent faibles par rapport à l'acide glutamique, et les produits sont difficiles à purifier.

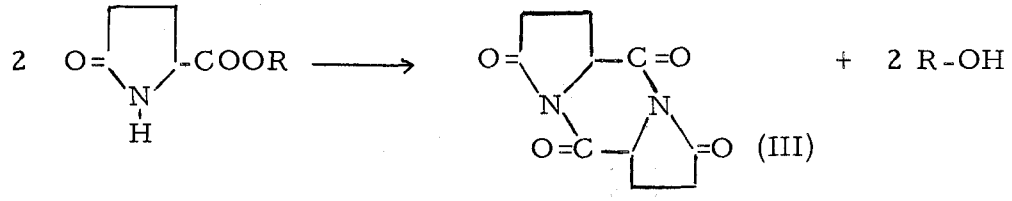
c) Purification des produits et rendements.

Les rendements obtenus sont très variables et dépendent essentiellement de l'avancement de la réaction et de la méthode de purification utilisée. Cette purification est d'autant plus facile que la réaction est plus complète, sans formation de sous-produits.

Les esters les plus légers, suffisamment stables et présentant des points de fusion peu élevés, peuvent être distillés à pression réduite sous courant de CO_2 ou d'azote, avec peu de pertes (Rendements de l'ordre de 95% pour une deuxième distillation).

Dans le cas de l'estérification directe le catalyseur est d'abord neutralisé, de préférence par l'acétate de sodium. La présence d'une quantité résiduelle trop importante d'APG est également gênante, mais une purification préalable du produit brut par lavage à l'eau carbonatée n'est pas toujours rentable, soit à cause des énormes volumes de solvants que nécessiteraient les préparations de grosses quantités, soit surtout en raison de la trop grande solubilité dans l'eau d'un bon nombre de ces esters (à cet effet notons que les meilleurs solvants d'extraction des couches aqueuses sont le chloroforme, le chlorure de méthylène et a un degré moindre le benzène ; par contre l'éther est à proscrire).

A propos de la distillation sous vide, signalons dans certains résidus consécutifs à un chauffage prolongé à haute température (distillation d'importantes quantités), l'apparition d'un composé bien cristallisé (F $\sim$ 340°), qui peut être séparé des produits de décomposition par lavage à l'eau chaude et à l'acétone ou l'alcool, et que nous avons identifié à l'anhydride pyroglutamique (III) (Cf. Ch. I, A-a ; et Ch. 6, B-b, 5) ; sa formation n'est pas nécessairement limitée à une déshydratation de l'APG résiduel, car un tout récent brevet (156) la décrit par condensation bimoléculaire du pyroglutamate de méthyle (Rdt. 95%).



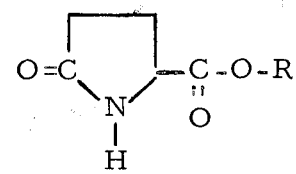
(5-4)

Par ailleurs un précipité identifié à l'acide pyroglutamique, sans doute formé par pyrolyse d'ester, est parfois obtenu dans les queues des distillations poussées accompagnées de perte de vide.

Malgré ces remarques, la distillation entraîne moins de pertes que la

TABLEAU 4

Propriétés physiques d'une série d'esters pyroglutamiques



R	Eb °C (Pression)	F °C	n^{20}_{D}	d^{20}_{4}	$[\alpha]_D$ (conc. solvant)
Méthyle	143-4 (1,2)	(~25)	1,4862	1,246	- 1,35° (liq. pur)
Ethyle (a)	158-60 (1,4)	54 - 5			+ 33,3° (2,93, C_6H_6)
Isopropyle		85,5-6			0°
Allyle		94 - 5			+ 12,5° (5,14, C_6H_6)
n-Butyle (a)	145-9 (0,1)	10 - 11	1,4732	1,107	- 13,15° (liq. pur)
Tert-butyle(a)		106			+ 32° (2,02, C_6H_6)
Isoamyle	150-1 (0,6)	~ 20-2	1,4712	1,079	- 12,9° (liq. pur)
n-Hexyle	160-2 (0,6)	~ 0	1,4712	1,061	- 10,3° (liq. pur)
Cyclohexyle		87 - 9			~ 0°
Dodécyle (b)		58 - 60			~ 0°
Octadécyle (b)		68 - 9			+ 6° (6, C_6H_6)
Hydroxy-2 éthyle			1,504		
Ethoxy-2 éthyle	162-3 (0,6)		1,4768	1,167	- 14,2° (liq. pur)
Butoxy-2 éthyle	172-4 (0,6)		1,4721	1,108	- 14,6° (liq. pur)
Chloro-2 éthyle	190-200 (~1)	93,5-4			0°
Phényle (a)		176,5-77			0°
Benzyle	205-10 (1,3)	64 - 6			~ 0°

(a) Préparation à partir du chlorure d'APG.
(b) Préparation par transestérification à partir du pyroglutamate d'éthyle.

simple purification par cristallisation ou précipitation d'une solution avec un non-solvant, étant donné les solubilités soit trop fortes soit trop faibles des esters pyroglutamiques dans les solvants habituels. La difficulté de cristallisation est accentuée lorsque les points de fusion sont bas et les produits hygroscopiques ; de plus les solutions sont difficiles à éclaircir et les précipités formés retiennent la coloration.

B - PROPRIETES GENERALES

La série des esters pyroglutamiques obtenus présente un ensemble de propriétés comparables qui viennent, en plus des analyses élémentaires, confirmer leur identité, et qui appellent quelques remarques ou méritent, pour certaines, d'être plus longuement détaillées.

a) Constantes physiques (tableau 4)

Les premiers termes des pyroglutamates d'hydrocarbyle simples peuvent être distillés pratiquement sans décomposition sous une pression de l'ordre du millimètre.

A l'état liquide ils ont l'aspect d'huiles incolores après deux distillations, mais jaunissant légèrement par la suite. D'une façon normale leurs indices de réfraction et leurs densités diminuent lorsque la chaine carbonnée augmente, et leurs réfractions moléculaires sont en bon accord avec les valeurs calculées.

Nous avons par ailleurs vérifié, sur les esters d'éthylglycol et de butylglycol, que l'indice de réfraction restait inchangé pour les préparations ayant les pouvoirs rotatoires les plus éloignés.

Les esters solides présentent des points de fusion en général inférieurs à 100°, dont la détermination exacte est souvent difficile, même après plusieurs recristallisations, étant donné le mélange d'isomères optiques auquel nous avons affaire : les composés entièrement racémiques, ou de forme L pure (à partir du chlorure d'acide) semblent d'ailleurs mieux cristalliser, mais nous n'avons pas approfondi cette question.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés soit à l'état pur pour les liquides, soit en solution dans le benzène, bon solvant dans lequel la déviation apparaît la plus forte (voir tableau 5, et (60)) ; les valeurs mesurées de α restent quand même faibles, de l'ordre de 2 à 3° pour des solutions relativement concentrées, et la précision n'excède pas 3%.

A moins d'une racémisation complète de l'acide pyroglutamique par chauffage à 180-5° lors de sa formation, le pouvoir rotatoire observé pour un même ester varie d'une préparation à l'autre ; mais il reste constant dans les diverses fractions recueillies au cours d'une même distillation sous

vide, malgré le temps de chauffage croissant de l'ester brut, vers 200-50°. La racémisation a donc lieu par effet d'une haute température sur l'acide, et non sur l'ester.

TABLEAU 5

Comparaison des pouvoirs rotatoires dans divers solvants

ESTER / SOLVANT	Pyroglutamate d'éthyle $[\alpha]_D$(conc. g/100ml)	Pyroglutamate de n-hexyle (α_D = -10,3° pour le liquide pur) $[\alpha]_D$(conc.g/100ml)	Pyroglutamate d'éthylglycol (α_D = -9,6° pour le liquide pur) $[\alpha]_D$(conc.g/100ml)
Benzène	+18,9° (9,9) +27 ° (3,52)	+17,6° (4,82)	+10,2° (7,87)
Ethanol	+ 2,6° (9,96)	0 ° (4,46)	- 2,1° (8,39)
Eau	- 1,7° (8,88)	ins.	- 5,3° (4,69)
Acétone	- 5,0° (7,94)	- 6,8° (4,53)	- 6,6° (6,40)
Chloroforme	- 6,6° (9,92)	- 4,1° (4,93)	- 3,2° (5,63)
Ether à 65°	- 8,5° (10)	- 6,6° (4,86)	- 7,8° (7,71)

Les mesures ont été effectuées vers 25°

b) Spectres infrarouges

Les produits ont été examinés soit à l'état liquide entre fenêtres de KBr, soit à l'état solide en dispersion dans des pastilles de KBr, ou encore par la méthode de "Réflexion Totale Interne Atténuée". Le spectromètre utilisé était un Perkin-Elmer modèle 125, à réseau et double faisceau.

- Région des vibrations de valence ν(O-H) et ν(N-H). (3700-2200cm^{-1})

Des bandes larges et intenses, présentes dans les spectres des acides pyroglutamiques entre 2800 et 2200 cm^{-1}, correspondent à la liaison O-H associée dans le groupe -COOH. Leur absence dans les spectres des esters montre la disparition complète du groupe carboxyle.

Dans la région d'absorption habituelle des liaisons N-H (3500-3100cm^{-1}), on observe pour les esters pyroglutamiques liquides une large bande intense de maximum situé vers 3230-3220cm^{-1}, accompagnée d'une bande faible vers 3100 et d'un épaulement large vers 3350-3340cm^{-1}. Cet aspect est tout à fait

analogue à celui que l'on observe pour la pyrrolidone-2 à l'état liquide, tandis qu'aucune absorption notable n'apparaît dans cette région pour la N-méthylpyrrolidone-2. Ces bandes semblent donc bien attribuables à la liaison N-H engagée dans des liaisons hydrogène.

Notons que pour les pyroglutamates de butyle et octadécyle en solution à 1% dans CCl_4, on voit apparaître à 3445cm^{-1} le pic de la liaison N-H libre.

Pour les esters solides, la bande située vers 3200 cm^{-1} est plus fine et parfois déplacée, tandis que celle située vers 3100 cm^{-1} est dans certains cas beaucoup plus intense (esters d'isopropyle et de phényle).

- Région des vibrations de valence ν(C=O). (1760 à 1640cm^{-1}).

Dans les spectres des esters examinés à l'état liquide, on observe deux bandes larges très intenses incomplètement résolues, dont les maximums, vers 1735 et 1700 cm^{-1}, ne sont pas toujours très distincts. La première (vers 1735 cm^{-1}), située dans la région normale d'absorption des esters d'acides aliphatiques à l'état liquide, paraît attribuable à ce groupe : la vibration de valence du C=O ester serait alors peut perturbée par la présence du N-H lactame sur le carbone en α .

L'autre bande (vers 1700 cm^{-1}) correspondrait au C=O du cycle pyrrolidone, à une fréquence un peu plus élevée que pour la pyrrolidone-2 elle-même (1690 cm^{-1}).

Pour certains esters examinés à l'état solide, on observe une troisième bande qui pourrait être dûe à l'état cristallin : en effet le pyroglutamate d'octadécyle, examiné en solution à 1 % dans CCl_4, ne montre plus qu'une bande large à 2 maximums, tout à fait semblable à celle des esters liquides.

- Région des vibrations de valence ν(C-O-C) dans les esters. (1300-1180 cm^{-1})

Tous les spectres des esters à l'état liquide présentent dans cette région un massif assez large comprenant un maximum principal situé entre 1218 et 1192 cm^{-1}, accompagné de maximums ou épaulements plus ou moins distincts et moins intenses vers 1280, 1255, 1235 et 1185 cm^{-1}. Ces bandes sont généralement attribuées aux vibrations de valence couplées des liaisons du groupe -C-O-C (157). Elles atteignent la région ν(C-N) donc le pic, situé
O
à 1287 cm^{-1} pour la pyrrolidone, n'est pas distinct ici.

Pour les esters solides, ce massif est résolu en 2 ou 3 bandes complètement distinctes.

- Région des vibrations de déformation γ (N-H). (850-550 cm^{-1})

Comme pour la pyrrolidone, on observe dans tous les spectres des esters liquides une bande très large s'étendant de 850 à 550 cm^{-1} environ, avec un maximum principal vers 710 cm^{-1}. Cette bande, absente dans la N-méthyl-pyrrolidone-2, est attribuée à la déformation γ (N-H) hors de plan du cycle (158). (Elle se retrouve également dans les spectres des autres dérivés pyroglutamiques non substitués à l'azote).

Pour les esters solides on distingue dans ce massif plusieurs bandes moins larges et mieux résolues.

Les spectres infrarouges des esters pyroglutamiques présentent donc un aspect général commun qui les rend caractéristiques et contribue d'une façon intéressante à leur identification. On observe d'ailleurs nettement, lorsque le radical alcoyle du groupe ester augmente, une diminution relative de l'intensité des bandes d'absorption provenant des groupements fonctionnels, par rapport à celles de la liaison C-H (vibration de valence, de 3000 à 2850cm^{-1}).

D'autres bandes moins importantes se retrouvent dans presque tous les termes de la série, et semblent attribuables au reste pyroglutamique. Une étude approfondie permettrait peut-être d'en éclaircir l'origine, par comparaison avec la pyrrolidone dont l'interprétation du spectre est très avancée (158 à 166).

c) Solubilités

Les esters obtenus sont tous, à l'exception du pyroglutamate de phényle (décrit Ch. 6, B-b), très solubles même à froid dans les solvants polaires : alcools, acétone, chloroforme et autre solvants chlorés (excepté CCl_4), dioxanne et tétrahydrofuranne, pyridine, diméthylformamide... Les esters liquides sont d'ailleurs miscibles en toutes proportions dans ces solvants.

A part le monopyroglutamate de glycol, ils sont également bien solubles ou miscibles en toutes proportions dans le benzène, et d'une façon plus générale dans les hydrocarbures aromatiques. On constate même que cette affinité pour les composés à noyau aromatique décroit lorsque les groupes aliphatiques y sont branchés : ainsi la recristallisation est-elle souvent plus facile dans le toluène ou le xylène que dans le benzène.

La solubilité dans l'acétate d'éthyle (et CCl_4), en général excellente à chaud, permet parfois la recristallisation à froid ; l'éther est également un moins bon solvant qui ressemble un peu en cela aux hydrocarbures aliphatiques.

Ces derniers (éther de pétrole, hexane, heptane, cyclohexane) sont des non-solvants particuliers du cycle pyrrolidone, et seuls les esters (et autres

dérivés) pyroglutamiques possédant une chaîne alcoylée suffisamment longue (à partir de 5 carbones) y sont solubles, bien moins toutefois que les alcools correspondants qui peuvent ainsi être séparés.

Par contre les esters pyroglutamiques sont, comme la pyrrolidone, hygroscopiques (figure 3), et très solubles ou miscibles en toutes proportions dans l'eau, avec malheureusement une hydrolyse facile à chaud. Seuls ceux dont le groupe alcoyle est important (plus de 4 carbones), et qui sont solubles dans les hydrocarbures aliphatiques, restent insolubles dans l'eau.

On retrouve donc les solubilités générales de la pyrrolidone-2, plus ou moins modifiées suivant la nature du groupe carbalcoxyle qui s'y trouve fixé. Et puisque les pyrrolidone et N-méthyl pyrrolidone ont fait l'objet de nombreuses recherches concernant leur utilisation comme solvants d'extraction des structures aromatiques et autres hydrocarbures insaturés (acétylène, butadiène.....) dans les pétroles, des études plus poussées ont ensuite permis d'envisager ces mêmes applications pour certains esters pyroglutamiques de bas point de fusion (180).

Il s'est avéré en effet que ces esters liquides, de moment dipolaire assez élevé, (de l'ordre de 3,6 D pour le pyroglutamate d'éthyle par exemple), étaient de bons solvants des dérivés aromatiques et des hydrocarbures à liaisons éthyléniques conjuguées, ainsi que des sucres (solubilisation à chaud) et de certains polymères tels que le polychlorure de vinyle, l'acétate de cellulose, l'éthylcellulose..... (à chaud)(180).

Ces propriétés permettent de faire une analogie non seulement avec les pyrrolidones, mais aussi avec d'autre solvants très polaires tels que le diméthylsufoxyde et le sulfolane.

d) Méthodes particulières d'identification

Indépendamment des propriétés précédentes, des vérifications d'identité ou de pureté de nos esters pyroglutamiques ont été effectuées par chromatographie en phase vapeur, mise en évidence du N-H de la fonction lactame, et mesure des indices de saponification.

- La chromatographie qualitative analytique de la plupart des esters pyroglutamiques a pu être réalisée à haute température (tableau 6), sur des injections de l'ordre de 0,5 microlitre de solutions à environ 5% d'ester dans le benzène (ces composés sont en effet insolubles pour la plupart dans le sulfure de carbone habituellement préconisé). Après le pic du benzène qui sort au bout d'une demi-minute, on n'observe qu'un seul pic pour chaque ester. Les temps de rétention figurent dans le tableau 6.

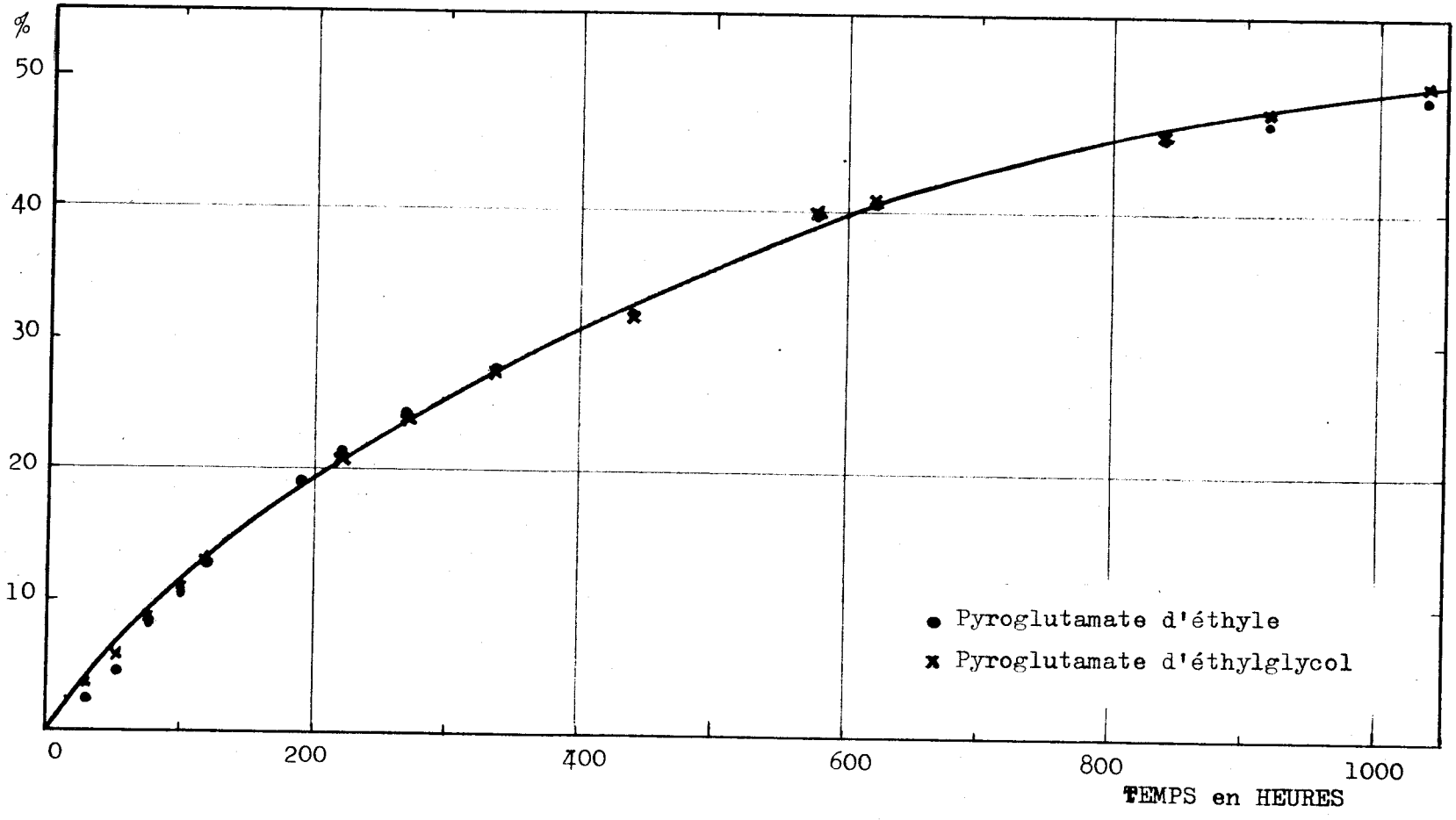


FIGURE 3 . Prise d'eau des pyroglutamates d'éthyle et d'éthoxy-2 éthyle .

Le pourcentage d'augmentation de poids a été déterminé en fonction du temps, à partir de 5 g d'ester placé en atmosphère saturée d'eau à température ambiante.

TABLEAU 6

Chromatographie en phase vapeur d'une série d'esters pyroglutamiques

Composés	Temps de rétention en minutes
N-méthyl pyrrolidone	1,2
Pyrrolidone	2,2
Pyroglutamate de méthyle	9,5 à 10
" isopropyle	9,5 à 10
" éthyle	10,5 à 11
" allyle	17
" butyle	19 à 20
" isoamyle	23 à 24
" éthylglycol	34 à 35
" hexyle	37
" cyclohexyle	50
" butylglycol	58

- L'appareil utilisé était un Aérograph, modèle 600 C
- Conditions opératoires :
  . Colonne pyrex : longueur : 5 ft, (152cm) ; diamètre : 1/8 inch ; (3, 3mm).
  . Support : chromosorb W, 80-100 ; traité DMCS après lavage acide.
  . Phase stationnaire : 5 % de succinate de néopentylglycol (NPGS).
  . Température de colonne : 200° ± 2° ; injecteur : 300°.
  . Gaz vecteur : azote ; débit : 27 ml/mn (pression à l'entrée : 1,2 bar).
- Les pics des esters les plus lourds (temps de rétention supérieur à 30mn) sortent étalés en plusieurs minutes.
- Pour les esters méthylique et éthylique, voir également (58), (101) et (155).

- La réaction de RYDON et SMITH permet la révélation spécifique des liaisons amide (167). Par pulvérisation d'une solution diluée d'hypochlorite (2° chlorométriques), on transforme les amides primaires et secondaires en

chloramides. Après élimination de l'excès d'hypochlorite par ventilation ou pulvérisation d'éthanol, on pulvérise une solution à 1 % d'iodure de potassium et d'amidon soluble ; le chlore de la chloramide déplace l'iode qui colore l'amidon (168). (Pour la détection de l'APG et certains dérivés, voir (169) et (70)).

- Pour les indices de saponification, un échantillon de l'ester (environ 0,200g) est solubilisé dans un excès (25 ml) de potasse alcoolique N/10. La solution est abandonnée 1 h à température ambiante, diluée par 2 ou 3 volumes d'eau, et dosée en retour par H_2SO_4 N/10 en présence de phtaléine. Les résultats sont exprimés en mg de KOH par gramme d'ester.

Cette technique d'analyse, pourtant fort simple, ne semblait pas encore utilisée pour les esters pyroglutamiques précédemment décrits, mais nous en avons vérifié la possibilité, et les essais de mise au point ont montré que :

. La courbe d'un dosage suivi au pH-mètre présente un point d'inflexion correspondant à la décoloration totale de la phtaléine.

. L'indice de saponification du pyroglutamate d'éthyle est correct (théorie = 357) après quelques minutes de contact, et augmente légèrement (= 378) au bout de plusieurs heures à froid.

. L'indice de saponification de l'acide pyroglutamique (théorie = 434) est exact lorsque la réaction est effectuée à froid ; mais il augmente par chauffage (jusque 450) et la solution donne des tests positifs avec la ninhydrine, ce qui indique l'ouverture du cycle.

Pour éviter une saponification de la fonction lactame, il faut donc opérer dans des conditions douces : réaction à température ambiante, dans la potasse N/10 plutôt que N/1. Les résultats sont dans la plupart des cas homogènes et groupés dans les limites permises par la précision de la manipulation (1,5%), en accord avec la valeur théorique calculée.

e) Hydrolyse

Nous avons suivi l'augmentation de l'indice d'acide de solutions aqueuses des pyroglutamates d'éthyle et d'éthoxy-2 éthyle à différentes températures et concentrations ; nous en avons déduit le pourcentage d'ester hydrolysé en fonction du temps (figures 4,5,6) en considérant comme unique produit de réaction l'acide pyroglutamique, que nous avons seul mis en évidence. L'hydrolyse du cycle lactame est en fait peu probable et serait vraisemblablement très limité sous nos conditions opératoires, d'après les données bibliographiques (Cf. Ch. 1 A-b et B-b et en particulier (26)).

Les courbes obtenues ont toujours la même allure : la vitesse de réaction, lente au départ, commence par augmenter jusqu'à environ 30 % d'avancement, pour progresser ensuite d'une façon normale vers l'équilibre. En l'absence d'un catalyseur étranger au système la réaction paraît donc autocatalysée, probablement par l'acide pyroglutamique formé.

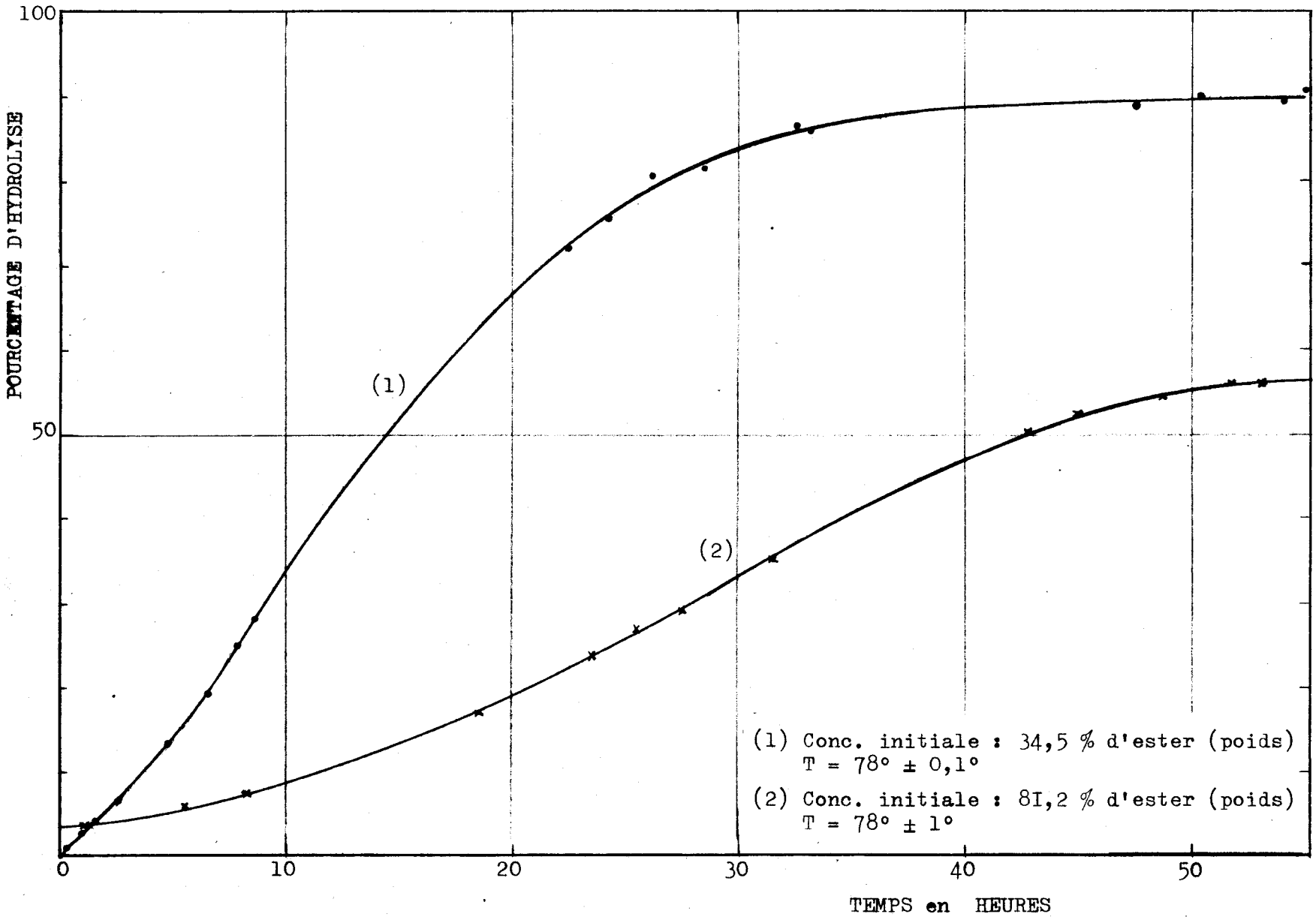


FIGURE 4 . Hydrolyse du pyroglutamate d'éthyle en solution aqueuse à 78°C.

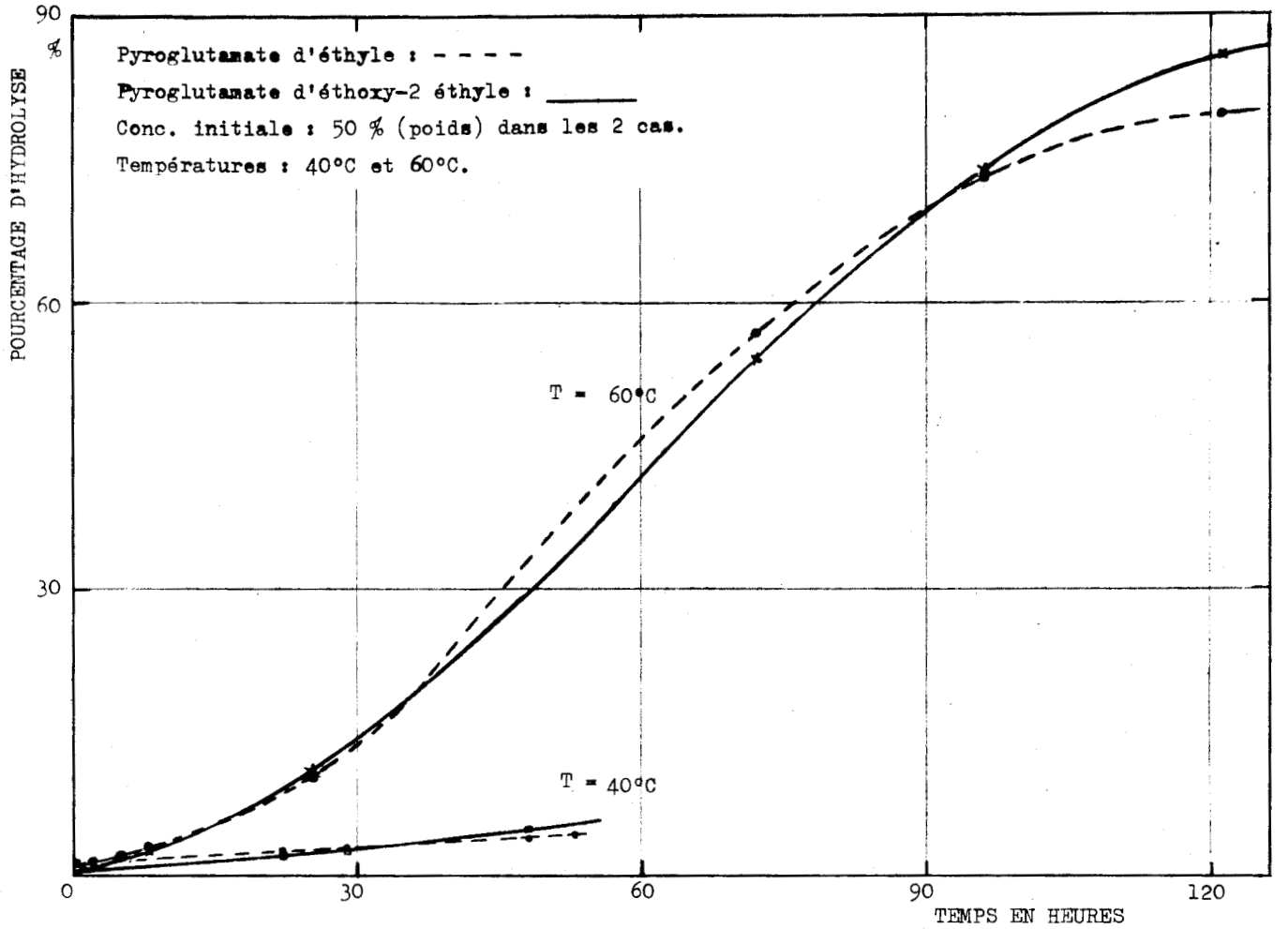


FIGURE 5 . Hydrolyse des pyroglutamates d'éthyle et éthoxy-2 éthyle en solution aqueuse .

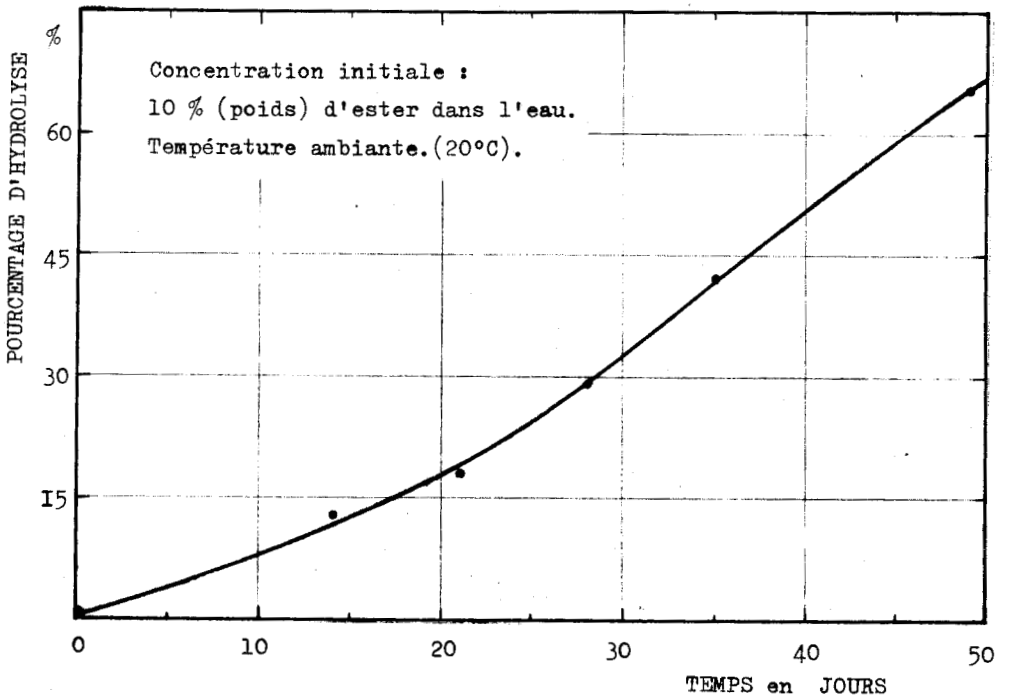


FIGURE 6 . Hydrolyse du pyroglutamate d'éthoxy-2 éthyle .

L'équilibre est fortement déplacé vers la formation d'acide ; dans le cas du pyroglutamate d'éthyle cette limite est atteinte approximativement pour un taux d'hydrolyse de :

. 90% après 50 h à 78° sous concentration initiale de 34,5% d'ester (en poids)
. 57% " 55 h à 78° " " " de 81,2% d'ester (en poids)
. 81% " 125 h à 60° " " " de 50 % d'ester (en poids)

Le calcul des quantités molaires des différents constituants dans une masse donnée permet alors de déterminer facilement la constante apparente d'équilibre : $K = \frac{(APG)\ (alcool)}{(ester)\ (eau)}$

Nous trouvons pour le pyroglutamate d'éthyle :

. K = 0,52 (réaction à 78°, concentration initiale = 34,5% et 81,2%)
. K = 0,44 (réaction à 60°, " " = 50 %)

Malgré l'imprécision de cette valeur, l'hydrolyse du pyroglutamate d'éthyle apparaît plus poussée que celle de l'acétate d'éthyle par exemple, pour lequel K = 0,25.

TABLEAU 7

Azéotropes utilisés pour éliminer l'eau réactionnelle

Alcool estérifié	Azéotropes Composants % en masse	Températures d'ébullition °C	Eau % dans la couche aqueuse
Ethanol	Eau 7,7 Ethanol 18,3 Benzène 74	64,8°	65% (volume)
Isopropanol	Eau 7 Isopropanol 19 Benzène 74	66,5°	79% (volume)
Alcool allylique	Eau 8,6 Alcool Allylique 9,2 Benzène 82,2	68,2°	
Alcool isoamylique	Eau 50 Alcool iso-amylique 50	95,2°	97,5%(poids)
n-Hexanol	Eau 25 n-hexanol 75	97,8°	99,4%(poids)
Cyclohexanol	Eau 9 Benzène 91	69,3°	100 %
Ethylène-glycol	(Eau 14 Toluène 86 (Glycol 6,5 Toluène 93,5 Toluène 100	84,1° 110,2° 111°	Indéterminé
Ethoxy-2 éthanol (éthylglycol)	Eau 71,2 Ethylglycol 28,8 (ou xylène-eau)	99,4°	71,2%(poids) (1 seule couche)
Butoxy-2 éthanol (butylglycol)	Eau 79,2 Butylglycol 20,8 (ou toluène-eau)	98,8°	79,2%(poids) (1 seule couche)
Chloro-2 éthanol	Eau 58 Chloro-2 éthanol 42	97,8°	Indéterminé
Alcool benzylique	Eau 91 Alcool benzylique 9	99,8°	96% (poids)

C- PARTIE EXPERIMENTALE

a) Estérification directe

1 - Technique générale

L'acide pyroglutamique est préparé par chauffage à sec de l'acide L-glutamique (Cf. Ch. 4). Lorsque les tests avec la ninhydrine sont devenus négatifs, on laisse refroidir le produit brut fondu vers 120-30° en maintenant l'agitation ; avant la prise en masse on y verse par petites portions l'alcool à estérifier, à travers un bon réfrigérant à reflux. On obtient une suspension d'APG, plus ou moins vite solubilisé suivant les alcools : il faut plusieurs heures de réaction avec l'éthanol et l'isopropanol, tandis que la solubilisation est immédiate dans les autres alcools, à leur température d'ébullition. On ajoute ensuite le catalyseur, le solvant d'entraînement de l'eau réactionnelle, et on adapte l'appareil à distillations azéotropiques (figure 1). La couche aqueuse qui se décante est prélevée régulièrement (tableau 7), et des prises d'essais dans le mélange réactionnel (évaporées à poids constant dans le cas des alcools volatils : méthanol, éthanol, isopropanol) sont titrées par la soude N/10 en présence de phtaléine pour déterminer les indices d'acide (I. A.), et suivre la réaction. (I. A. exprimé en mg de KOH par gramme de matière).

Cette estérification de l'APG avec entraînement azéotropique de l'eau était restée peu employée jusqu'à la parution du récent brevet de la Société Merck (99) qui décrit quelques préparations recoupant les nôtres (Cf. Ch. 2, A-b). Mais notre technique diffère néanmoins des précédentes car nous utilisons généralement une quantité bien moindre d'alcool et de solvant, et nous partons d'un acide pyroglutamique brut, ce qui permet d'atteindre de meilleurs rendements par rapport à l'acide glutamique de départ ; en revanche la qualité optique des esters obtenus est mal controlée.

L'estérification avec le méthanol, qui ne peut être réalisée suivant la technique générale, sera exposée en dernier.

2 - Pyroglutamate d'éthyle

Dans l'APG formé à partir de 15 moles (2205 g) d'acide L-glutamique vers 140-60°, on verse 1800 ml d'alcool à 95° contenant 20 ml de H_2SO_4 (d=1,83), et après solubilisation totale 450 ml de benzène.
En cours de réaction on ajoute encore 300 ml d'alcool (35 moles au total), 200 ml de benzène et 20 ml de H_2SO_4. Les indices d'acide corrigés de l'acidité du catalyseur, et les volumes de couche aqueuse recueillie, dont la composition reste à peu près constante (64-65° alcooliques), sont représentés figure 7.

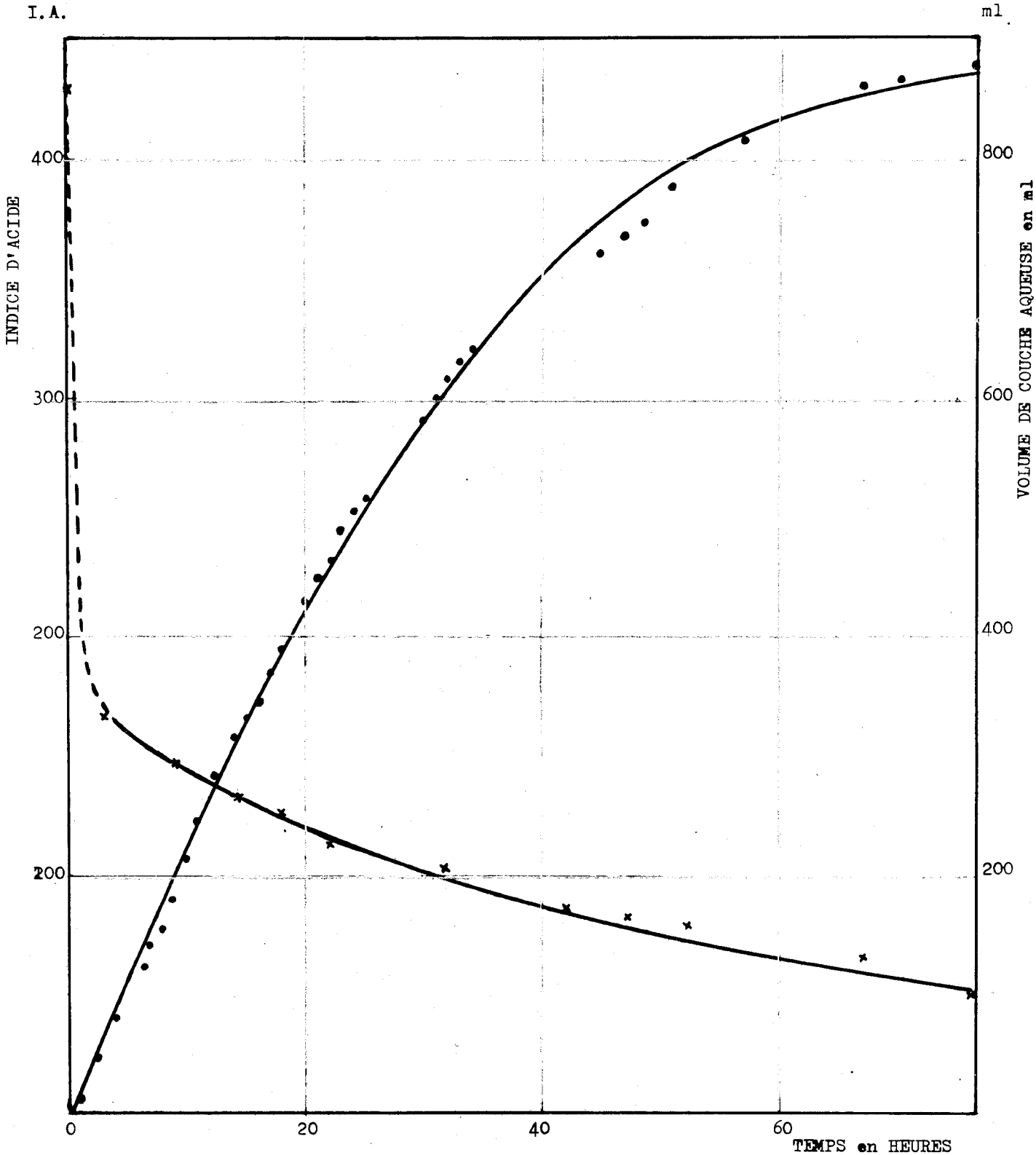


FIGURE 7 . Estérification de l'acide pyroglutamique par l'éthanol .

Après 76 heures de chauffage à 80-95°, l'avancement de la réaction atteint approximativement 83% d'après l'eau réactionnelle éliminée et 86% selon la baisse d'acidité. On neutralise le catalyseur par l'acétate de sodium et on évapore les solvants. Le résidu, distillé par portions sous pression réduite, fournit 62% d'ester pur par rapport à l'acide glutamique (la distillation de grosses quantités entraîne des pertes appréciables).

Des rendements de l'ordre de 85%/APG ont été signalés par cette méthode (100, 101), mais à partir de plus faibles quantités d'acide, (0, 1 et 1 mole environ) et en employant un très large excès d'alcool (22 équivalents molaires).

Le produit obtenu présente les caractéristiques attendues pour le pyroglutamate d'éthyle $C_7H_{11}NO_3$:

- Eb_1 = 135-40°
- F = 44-8° (brut), élevé à 54-5° par recristallisation dans l'éther.
- $[\alpha]_D$ = + 27° ± 0,5° (c= 3,52, C_6H_6)
- Indice de saponification : Calc. 357; tr. 358
- Spectre infrarouge : (emplacement des principaux maximums d'absorption en cm^{-1} avec leur attribution probable)
  ν (N-H) : 3215 (AF) ; ν (C=O) : 1735 (TF) et 1700 (TF) ;
  ν (C-O-C ester) : 1198 (F) ; région γ(N-H) : 708 (f, large)
- Solubilités : une solution benzénique saturée à 18° contient 62% d'ester ; une solution aqueuse saturée : 86% à 20° et 73% à 0° (% en poids).

3 - Pyroglutamate d'isopropyle

A 8,85 moles (1300 g) d'acide glutamique, transformé en DL-APG entre 130 et 200°, on ajoute 1420 ml (18,6 moles) d'isopropanol, 1 litre de benzène, et 50 g d'acide p-toluène sulfonique. Le mélange est homogène après 26 h de chauffage. Trois additions de 10 g d'acide p-toluène-sulfonique en cours de réaction accélèrent peu la formation d'eau. Après 86 h aux alentours de 80°, on a recueilli 173 ml de couche aqueuse contenant approximativement 141 ml d'eau soit 88% de la quantité théorique. Les indices d'acide diminués de l'acidité du catalyseur (maximum calculé = 410) sont : 273, 146 et 96 après respectivement 26 h, 56 h et 72 h de chauffage. (Avancement de la réaction : environ 82% après 86 h).

Le mélange réactionnel précipite en plusieurs jours à froid donnant successivement : P_1 = 561 g, F = 75-80°, I.A. = 33

P_2 = 455 g, F = 70-80°, I.A. = 121

P_1, recristallisé dans 400 ml de benzène donne 390 g d'ester, I.A. = 11, F = 86-7°.

P_2, recristallisé dans la solution mère précédente donne d'abord un fin précipité (128 g, F = 150-55°, probablement APG impur) et après concentration 185 g d'ester, I.A. = 5, F=84-6°.

Rendement brut : 59% ; après purification : 38%.

DL-pyroglutamate d'isopropyle : $C_8 H_{13} N O_3$

- F = 85,5-86° (benzène-heptane)
- $[\alpha]_D$ = 0° (C_6H_6)
- Indice de saponification : Calc. 328 ; tr. 329
- Analyse : Calc. C % 56,13 H% 7,65 N% 8,18
  Tr. 56,04 7,98 8,15
- Spectre infrarouge : (en cm^{-1}) : ν(N-H) : 3190 (F) et 3093 (AF) ;
  ν(C=0) : 1732 (TF) et 1695 (TF) ; ν(C-O-C) : 1215 (TF) ;
  région γ (N-H) : 768 (m), 675 (f), 610 (f).

4 - Pyroglutamate d'allyle

On part de 1 mole (147 g) d'acide L-glutamique cyclisé à moins de 170° et de 4 moles d'alcool allylique, 100 ml de benzène et 1 ml de H_2SO_4 (d=1,83). Après 16 h de chauffage vers 95° la couche aqueuse (17 ml) n'augmente plus : on neutralise le catalyseur par 3,6 g d'acétate de sodium et on évapore sous vide les composés volatils. Le résidu, d'indice d'acide = 67 (approximativement 80% d'estérification), est repris par 300 ml d'eau à 50° et la solution extraite par 4 fois 150 ml de benzène. Les couches organiques jointes, concentrées et séchées par distillation d'environ 250 ml de benzène, sont refroidies au bain de glace et on y verse goutte à goutte 400 ml d'hexane sous agitation rapide, faisant ainsi précipiter 74 g d'ester (F = 94-5°, I.A. = O). 3,5 g supplémentaires sont encore isolés en réfrigérateur, soit au total 46% par rapport à l'acide glutamique.

Un rendement de 58% par rapport à APG a été signalé ultérieurement, avec un plus large excès d'alcool dans le toluène (99).

Pyroglutamate d'allyle : $C_8 H_{11} N O_3$

- F = 94-5° (éther, ou benzène, ou toluène) ; (F = 97,5-8,5° d'après (99)).
- $[\alpha]_D$ = + 12,6° ± 0,5° (c=5,14 , C_6H_6)
- Indice de saponification : Calc. : 332 ; tr. : 336

- Indice d'iode : Calc. : 149 ; tr. : 146 (Hanus)
- Analyse : Calc. C% 56,79 H% 6,56 N% 8,28
  Tr. 56,88 6,66 8,42
- Spectre infrarouge : ν(N-H) : 3225 (F) ; ν(C=O) : 1735 (TF), 1692 et 1660 (TF, mal résolues) ; ν (C-O-C) : 1195 (TF) ; région γ (N-H) : 730 (m), 638 (f).

5 - Pyroglutamate d'isoamyle

A 1 mole d'acide L-glutamique cyclisé à une température inférieure à 160°, on ajoute 2 moles (176g) d'alcool isoamylique et 0,05 mole (8,6 g) d'acide p-toluène sulfonique. Les indices d'acide du milieu réactionnel, corrigés du catalyseur (maximum théorique : 178) sont : 68, 60 et 57 après respectivement 1/2 h, 2h, et 3 h 1/4 de chauffage à 115° (reflux total). On recueille alors l'azéotrope eau-alcool qui laisse décanter 16 ml de couche aqueuse et 26 ml de couche alcoolique après 2h1/2 de distillation, et l'I.A. est abaissé à 18. L'alcool en excès est évaporé, le catalyseur neutralisé par l'acétate de sodium (0,1 mole), et le résidu liquide lavé par 300 ml d'eau. L'huile brune obtenue, reprise par 200 ml de benzène ayant servi à extraire l'eau de lavage, relargue une nouvelle couche aqueuse que l'on sature en NaCl. La couche benzénique, décolorée à l'acticarbone et séchée par distillation du benzène, donne 185 g d'ester brut (Rdt. 93%), dont la distillation sous vide conduit à 80% de produit purifié par rapport à l'acide glutamique.

Pyroglutamate d'isoamyle : $C_{10}H_{17}NO_3$

- $Eb_{0,1}$ = 131-3° $Eb_{0,6}$ = 150-1°
- F = 20-2° : cire molle dès 18° ; liquide trouble jusque 28°
- n_D^{20} = 1,4712 ; d_4^{20} = 1,079 ; R.M. : Calc. 51,45 ; tr. 51,56
- $[\alpha]_D^{23}$ = -12,9° ± 0,1° (liquide pur)
- Indice de saponification : Calc. 282 ; tr : 280
- Spectre infrarouge : ν(N-H): 3220 (F) ; ν(C=O) : 1750 à 1680 (non résolue) (TF) ; ν(C-O-C) : 1190 (TF) ; région γ(N-H) : 802 (m), 709 (AF).

6 - Pyroglutamate de n-hexyle

Comme pour l'ester isoamylique, à partir de 1 mole d'acide et 2 moles de n-hexanol (technique), sans aucun catalyseur. L'indice d'acide (maximum calculé 167) passe de 62 à 19 après respectivement 2 h et 5 h de chauffage vers 130°, et on recueille 28 ml de l'azéotrope eau-hexanol dont 17 ml de couche aqueuse. Après lavage à l'eau et reprise par le benzène du mélange réactionnel,

on obtient 188 g d'ester brut (88%) qui par distillation sous vide fournit 153 g de liquide huileux jaune pâle, soit 72%/acide glutamique.

Pyroglutamate de n-hexyle $C_{11}H_{19}NO_3$

- $Eb_{0,1} = 140\text{-}3°$ $Eb_{0,6} = 160\text{-}2°$
- $F \sim 0°$ (cire à l'état solide)
- $n_D^{20} = 1,4712$; $d_4^{20} = 1,061$; R.M. : Calc. 56,07 ; tr. 56,14
- $[\alpha]_D^{24} = -10,3° \pm 0,1°$ (liquide pur) ; $[\alpha]_D^{25} = +17,5° \pm 0,6°$ (c=4,82, C_6H_6)
- Indice de saponification : Calc. 263 ; tr. 265
- Spectre infrarouge: ν(N-H) : 3210 (AF) ; ν(C=O) : 1735 et 1705 (TF, mal résolues) ; ν (C-O-C) : 1192 (F) ; région γ(N-H) : 722 (m)

7 - Pyroglutamate de cyclohexyle

2 moles de DL-APG (258g), 4 moles de cyclohexanol (400g) et 10 g d'acide p-toluène sulfonique sont chauffés vers 130° à léger reflux. L'indice d'acide corrigé du catalyseur (maximum calculé : 168) passe de 77 à 64 et 56 après respectivement 1 h, 2 h1/2 et 5 h de chauffage. On ajoute alors 150ml de benzène et on recueille 35 ml d'eau après 8 h d'entraînement azéotropique. Le cyclohexanol en excès est évaporé sous vide, et le résidu solide, repris par 500 ml de benzène, est filtré pour éliminer APG (92 g).

Par cristallisation lente de la solution benzénique en réfrigérateur, on obtient 125 g d'ester (F = 87-8°, I.A. = 13). Des concentrations successives et précipitations par l'hexane fournissent encore 76 g d'ester moins pur, soit un rendement global de 48%/APG. Le produit n'a pu être distillé sous vide.

Pyroglutamate de cyclohexyle : $C_{11}H_{17}NO_3$

- F = 87-8,5° (éther) ; F = 87-9° (eau)
- $[\alpha]_D = 0°$ (c=5, C_6H_6)
- Indice de saponification : Calc. 266 ; tr. 263
- Analyse :

Calc.	C%	62,54	H%	8,12	N%	6,63
Tr.		62,49		8,29		6,47

- Spectre infrarouge : ν(N-H) : 3230 (F) ; ν(C=O) : 1732 (TF), 1695 et 1658 (TF, mal résolues) ; région ν(C-O-C) : 1281 (F) 1229 (F), 1195 et 1182 (TF, mal résolues);
  région γ(N-H) : 802 (m), 765 (m), 728 (m), 630 (f)
  La présence du cycle cyclohexyle se traduit par $\nu(CH_2)$ à 2927 (F) et 2845 (AF) ; $\delta(CH_2)$ à 1448 (AF).

- Solubilités : Solubilités habituelles dans les bons solvants des esters pyroglutamiques ; soluble à chaud dans l'eau et l'hexane, reprécipite à froid.

8 - Mono-pyroglutamate de glycol

A une mole d'acide L-glutamique cyclisé vers 160°, on ajoute 3 moles (186g) d'éthylène-glycol sans catalyseur. L'indice d'acide (maximum calculé 178) passe de 63 à 43 après respectivement 1 h et 5 h de chauffage à 120°. On ajoute 100 ml de toluène (peu miscible dans le mélange) et par distillation azéotropique entre 90 et 110°, on recueille en 40 h 115 ml d'une couche aqueuse inférieure contenant surtout du glycol ; l'indice d'acide du milieu est alors voisin de 5. L'excès de glycol est distillé sous vide. Le résidu brun, dissous dans 300 ml de chloroforme, partiellement décoloré par l'acticarbone et séché sur sulfate de calcium, donne après évaporation sous vide du solvant 159 g d'ester brut visqueux qu'on ne peut ni distiller ni cristalliser.

- Indice de saponification : Calc. pour le monoester: 324, diester : 395
  Tr. : " " 311

- Indice d'hydroxyle : Calc. pour monoester : 324 ; tr. : 310

Le produit obtenu est donc en grande partie le monoester (92%/APG). Sa préparation a récemment été décrite par addition d'oxyde d'éthylène sur l'APG (104).

- $n_D^{20} = 1,504$; n = 1,5006 d'après (104).
- Spectre infrarouge : très proche de ceux des esters d'éthylglycol et butylglycol où l'hydroxyle est remplacé par un alcoxyle. Ici la présence de la fonction OH se traduit par une large bande intense de 3500 à 3100 cm^{-1}, recouvrant la bande ν (N-H).
- Solubilités : Contrairement aux pyroglutamates d'alcoxy-2 éthyle, l'ester hydroxylé est insoluble dans le benzène, l'éther, l'acétate d'éthyle.

9 - Pyroglutamate d'éthoxy-2 éthyle

A partir de l'acide pyroglutamique

A 2 moles (294 g) d'acide glutamique transformé en APG, on ajoute 3 moles (270 g) d'éthyl-glycol et 6 g d'acide p-toluènesulfonique. L'indice d'acide (maximum calculé 210) passe de 154 à 98 après respectivement 1 h et 10 h de chauffage à 110° (reflux). On ajoute alors 200 ml de xylène et on recueille 56 ml de couche aqueuse (eau + éthylglycol), après 12 h d'entraînement (I.A. du milieu inférieur à 10). Le catalyseur est neutralisé par l'acétate de sodium et les produits volatils évaporés. Par distillation le résidu fournit 79 %/APG d'ester liquide jaune pâle.

Les rendements sont sensiblement inférieurs (73-75 %) pour les préparations de grosses quantités (10 à 50 moles) malgré une progression normale de la réaction (fig. 8), probablement par dégradation au cours du chauffage prolongé lors de la distillation.

Lorsque le xylène est remplacé par le benzène, le rendement est nettement inférieur et la chromatographie en phase vapeur montre la formation de nombreux sous produits. Par contre l'élimination de l'eau par l'azéotrope eau - éthylglycol évite la dilution et conduit à de bons résultats.

A partir de l'acide glutamique

On chauffe à 140-50° 2 moles d'acide glutamique en suspension dans 4 moles d'éthylglycol, en recueillant l'azéotrope eau-éthylglycol qui passe à 99-100° (avec un taux de reflux important en tête de colonne).
La solubilisation est totale en 10 h, et les 3/4 de l'acide sont estérifiés ; le distillat (105 g) est remplacé par de l'éthylglycol anhydre. Le taux d'estérification atteint 90% et 97% après respectivement 16 h et 24 h de chauffage, avec additions périodiques d'éthylglycol pour compenser le départ azéotropique. La distillation sous vide fournit alors 86 % d'ester pur, dont le point d'ébullition et l'indice de réfraction sont les mêmes que pour le pyroglutamate d'éthoxy-2 éthyle obtenu à partir d'APG, mais dont le pouvoir rotatoire est plus élevé.

Pyroglutamate d'éthoxy-2 éthyle : $C_9 H_{15} N O_4$

- $Eb_{0,6} = 162\text{-}3°$ $Eb_{1,4} = 175\text{-}6°$
- $n_D^{20} = 1,4768$; $d_4^{20} = 1,167$; R.M. : Calc. 48,47 ; tr. 48,64
- $[\alpha]_D = -14,2° \pm 0,1°$ (plus forte valeur observée pour le liquide pur obtenu à partir d'acide L-glutamique)
- Indice de saponification : Calc. 279 ; tr. 280.
- N % : Calc. 6,96 ; tr. 6,99 (Kjeldahl)
- Spectre infrarouge : ν(N-H) : 3240 (AF) ; ν(C=O) : 1735 et 1700 (TF) ν(C-O-C ester) : 1195 (F) ; ν(C-O-C éther) : 1118 (F) ; région γ(N-H) : maximum vers 710 (m)

10 - Pyroglutamate de butoxy-2 éthyle

0,5 mole d'APG, 1 mole (118 g) de butylglycol et 4,3 g d'acide p-toluènesulfonique sont chauffés vers 125° (léger reflux). L'indice d'acide corrigé du catalyseur (maximum calculé 150) varie comme suit : 86,73,67 et 64, après respectivement 1 h, 2 h, 3 h et 4 h, de chauffage (figure 8). On ajoute alors 200 ml de toluène et on recueille 9 ml d'eau après 4 h

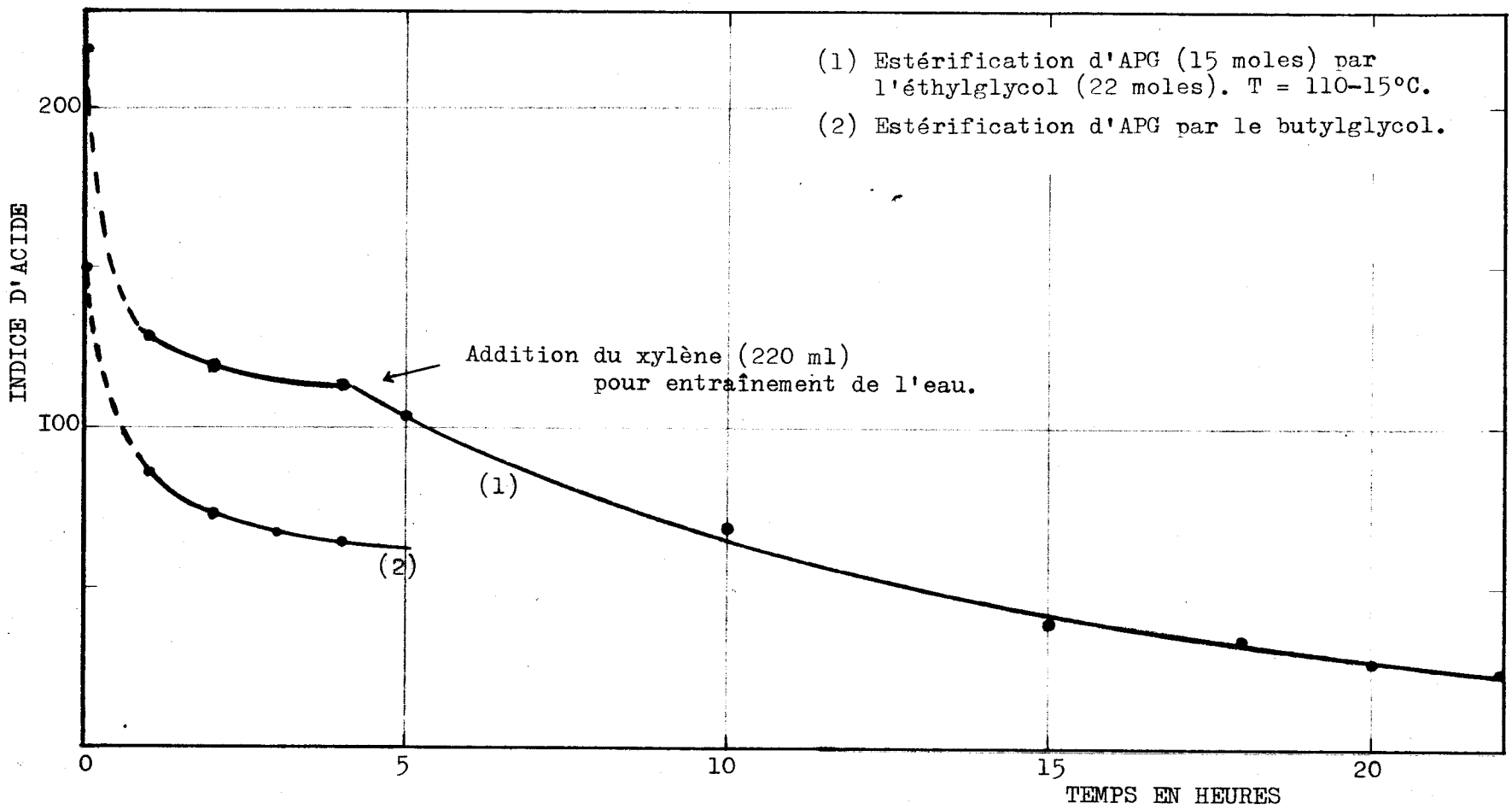


FIGURE 8 . Estérification de l'acide pyroglutamique par l'éthylglycol et le butylglycol.

d'entraînement azéotropique. Le catalyseur est neutralisé par 3,4 g d'acétate de sodium, les composés volatiles évaporés sous vide, le résidu solubilisé dans 150 ml d'eau glacée qui est ensuite extraite au benzène (2 fois 150 ml). Cette solution benzénique, clarifiée au charbon actif, donne 105 g (92 %) d'ester brut liquide (I.A. = 0), conduisant par distillation à 78% de produit pur par rapport à APG.

Une préparation à partir de 11 moles d'acide glutamique, 16,2 moles de butylglycol et 15 g d'acide p-toluène sulfonique ajouté après 10 h de réaction (plus de 80% d'estérification), avec élimination de l'eau par l'azéotrope formé avec l'alcool lui-même, fournit 74 % d'ester par distillation directe après 24 h de réaction (97 % d'estérification) et neutralisation du catalyseur par l'acétate de sodium.

Pyroglutamate de -butoxy-2 éthyle : $C_{11} H_{19} N O_4$

- $Eb_{0,3}$ = 160-4° $Eb_{0,6}$ = 172-4°
- n_D^{20} = 1,4721 ; d_4^{20} = 1,108 ; R.M. : Calc. 57,71 ; tr. 57,88
- $[\alpha]_D^{24}$ = - 14,6° (plus forte valeur observée pour le liquide pur)
- N % : Calc. 6,12 ; tr. 6,16 (Kjeldahl)
- Indice de saponification : Calc. 245 ; tr. 241
- Spectre infrarouge : ν(N-H) : 3230 (m) ; ν(C=0) : 1739 et 1705 (F) ; ν(C-O-C ester) : 1193 (F) ; ν(C-O-C éther) : 1120 (AF)

11 - DL pyroglutamate de chloro-2 éthyle

On chauffe vers 130-50° 0,75 mole de DL-APG dans 1,5 mole de chloro-2 éthanol (chlorhydrine du glycol, redistillée) et on recueille un distillat de composition variable entre 70 et 103°, contenant un peu d'HCl, et dont la distillation fractionnée et la chromatographie en phase vapeur montrent la présence de nombreux sous-produits. D'après la baisse d'indice d'acide, la demi-réaction est atteinte en 4 h environ, malgré la température élevée. En cours de réaction on ajoute au total 90 ml de chloro-2 éthanol. Après 24 h de chauffage (environ 85 % d'estérification d'après l'I.A.) le mélange brun, rapidement distillé sous vide, fournit 55 % d'ester jaunâtre (F = 80-2°, N % = 6,92 par Kjedahl). Ce produit, très soluble dans l'eau et les solvants habituels des esters pyroglutamiques (peu soluble dans le xylène) peut être recristallisé dans le toluène, l'acétate d'éthyle ou CCl_4 ; mais on observe un départ d'HCl dans ce dernier solvant à chaud, avec formation partielle de résine brune insoluble.

Une préparation semblable, à partir de 2 moles d'acide glutamique et en présence de résine "Rédex" (0,02 équivalent H^+) n'a donné, après une réaction aussi lente, que 21 % d'ester, la distillation étant accompagnée de

fortes décompositions, malgré un lavage préalable à l'eau bicarbonatée (quantité calculée) du produit brut dans CH_2Cl_2.

A partir du chlorure d'acide le rendement n'est pas non plus amélioré (Cf. Ch. 5).

Le produit présente les caractéristiques suivantes : $C_7H_{10}N\,Cl\,O_3$

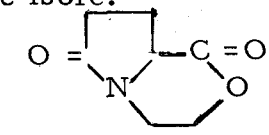
- Eb_1 = 190-200°
- F = 93,5-94° (CCl_4)
- Indice de saponification : Calc. 293 ; tr. 350 à 450 (résultats aberrants dûs au chlore)
- Analyse :

Calc.	C%	43,88	H%	5,27	N%	7,32	Cl%	18,50
Tr.		43,30		5,46		7,34		16,25

- Spectre infrarouge : conforme à ceux des esters pyroglutamiques.
  ν (N-H) : 3200 (AF), 3080 (f) ; ν (C=O) : 1736 (TF) , 1712 et 1689 (TF, mal résolues) ; ν (C-O-C) : 1215, 1200, 1185 (F, mal résolues); dans la région γ (N-H) les pics à 758 (AF) et 651 (F) peuvent provenir de ν (C-Cl). La présence du chlore apparaît mieux à 3005 (f) : ν (C-H) dans $-CH_2Cl$.
  On observe en outre une quinzaine de bandes non identifiées, mais communes à tous les esters d'APG.

L'analyse élémentaire montre un déficit en chlore, peut être causé par une déshydrohalogénation partielle : notons à ce sujet que les fractions impures de la distillation sous vide décolorent l'eau de brome.

Nous avons par ailleurs tenté cette déshydrohalogénation dans la pyridine, et en présence de K_2CO_3 dans le dioxanne, ou de sodium dans le benzène et le dioxanne : dans les 2 premiers cas la formation de Cl^- est minime, et avec le sodium aucun produit pur n'a pu être isolé.
Outre la formation d'ester vinylique, une cyclisation intramoléculaire possible sur l'azote (composé XIII) aurait présenté un intérêt particulier.



(XIII)

12 - Pyroglutamate de benzyle

Cet ester, précédemment préparé dans un but pharmaceutique (102) et apparemment liquide, restait mal défini. Une préparation analogue nous a permis d'en préciser quelques données physiques.

Au départ de 2 moles d'APG et 3 moles d'alcool chauffés vers 140°, la demi-réaction est atteinte en 1/2 h environ, l'eau étant éliminée par l'hétéroazéotrope eau-alcool benzylique (tableau 7).

L'ester brut (en grande partie racémique) peut être cristallisé dans le toluène après lavage au cyclohexane pour éliminer les traces d'alcool ; la distillation sous vide est difficile et donne un produit impur dont la cristallisation est très lente.

Pyroglutamate de benzyle : $C_{12} H_{13} N O_3$

- $Eb_{1,3}$ = 205-10° (Eb_2 = 202-4° d'après (102)).
- F = 40 - 45° après distillation, élevé à 64-66° après plusieurs recristallisations (éther, toluène, benzène)
- $[\alpha]_D \sim 0°$ (= + 2° ± 1°, c = 4,5 dans le benzène)
- Indice de saponification : Calc. 256 ; tr. 253
- Analyse : Calc. C% 65,74 H% 5,98 N% 6,39
  65,72 6,30 6,62
- Spectre infrarouge : ν(N-H) : 3220 (AF) ; ν(C=O) 1738 et 1700 (TF) ; ν (C-O-C) : 1188 (F). Noyau benzénique : ν(C-H) : 3030, 3060 et 3090 (f) ; ν(C=C) : 1605 (tf), 1586 (f), 1496 (m) ;
  Dans la région γ(N-H) les bandes 697 (AF) et 740-50 (AF) semblent attribuables à la déformation (C-H) du noyau benzénique.
- Solubilités : Insoluble dans l'hexane, le cyclohexane et l'heptane malgré la présence du groupe benzyle ; soluble dans l'eau chaude (précipité floconneux par refroidissement).

13 - Pyroglutamate de méthyle

Cet ester connu à l'état liquide, était généralement préparé avec de médiocres rendements (Cf. Ch. 2,A), jusqu'à la description récente (99) d'une estérification directe, nécessitant plus de 30 équivalents molaires d'alcool (Rdt 84 %/APG).

En utilisant seulement 5 moles de méthanol par mole d'APG, avec 10 moles d'acide glutamique au départ, en présence de 0,01 équivalent d'acide p-toluènesulfonique, la solubilisation est complète en 9 h, la demi-réaction atteinte en 12 h, et l'indice d'acide reste stationnaire au voisinage de 100 après 20 h de reflux : notre rendement en ester distillé n'excède pas alors 55 %. Il n'est pas amélioré en opérant dans le dichloréthane d'après (177) ; la solubilisation d'APG est plus lente et la séparation attendue d'une couche aqueuse n'a pas lieu, l'ester étant probablement trop hygroscopique.

Par contre un rendement de 75 à 80% est obtenu lorsque le méthanol est injecté dans la masse réactionnelle fondue vers 140°, puis recyclé après rectification en continu grâce au montage schématisé figure 2, inspiré de (170) ; la réaction a donc lieu dans un excès d'acide et non d'alcool,

contrairement aux autres préparations. Au départ de 19 moles d'acide glutamique et environ 80 moles de méthanol au total, le taux d'estérification (50 % en moins d'une heure) atteint approximativement 87, 90 et 96 % après respectivement 3 h, 11 h et 30 h de passage d'alcool, et on parvient à 77 % d'ester incolore par distillation sous vide.

($Eb_{0,2}$ = 127-9° $Eb_{1,2}$ = 143-4° $Eb_{2,3}$ = 154°)

Le produit obtenu présente les caractéristiques attendues du pyroglutamate de méthyle : $C_6 H_9 N O_3$:

- n_D^{20} = 1,4862 (n_D^{25} = 1,4847 d'après (12) et (99))
- d_4^{20} = 1,246 ; R.M. : Calc. 32,98 ; tr. 32,96
- F ~ 25° pour certaines préparations qui finissent par cristalliser.
- $[\alpha]_D^{25}$ = + 19,1° ± 0,4° (c=9,59, C_6H_6) (plus forte valeur observée)
- Indice de saponification : Calc. 392 ; tr. 388
- Spectre infrarouge : ν (N-H) : 3230 (AF) ; ν (C=O) : 1738 et 1700 (TF); ν (C-O-C) : 1212 (F) ; région γ (N-H) : 791 (f), 710 (m)
- Solubilités habituelles, mais reste peu soluble dans l'éther.

b) Transestérification

1 - Pyroglutamate de dodécyle

0,5 mole de L-pyroglutamate d'éthyle, 0,5 mole d'alcool laurylique et 3,5 g de K_2CO_3 anhydre sont chauffés de 140 à 180° sous agitation rapide: le mélange devient violet, bleu foncé et brun rouge.
L'éthanol formé est condensé dans un réfrigérant descendant et on en recueille 14 ml (50 % de la théorie) en 12 h, après avoir ajouté 6 g de K_2CO_3 par portions en cours de réaction ; on l'identifie par distillation et mesure de l'indice de réfraction.

Le mélange réactionnel (cire brune), lavé deux fois par 200 ml d'eau chaude pour en extraire le catalyseur et le pyroglutamate d'éthyle, puis recristallisé dans le benzène et l'acétone, fournit 67 g d'ester blanc cireux (Rdt. brut = 45 %), en plusieurs fractions, de F compris entre 52 et 63°, et d'indice de saponification variant de 157 à 173. Une recristallisation dans l'heptane (Rdt. 85%) conduit à un produit plus pur, d'indice de saponification = 182.

Pyroglutamate de dodécyle : $C_{17} H_{31} N O_3$

- F = 58-60° (heptane)
- $[\alpha]_D$ ~ 0° ; ($[\alpha]_D$ = + 3° ± 1°, (c=5,0, $C_6 H_6$)

- Indice de saponification : Calc. 189 ; tr. 182
- Analyse : Calc. C% 68,66 H% 10,51 N% 4,72
  Tr. 68,70 10,77 4,6 (Kjeldahl)
- Spectre infrarouge : ν(N-H) : 3205 (m), 3090 (f) ; $\nu(CH_2)$: 2910 (TF) et 2850 (F) ; ν(C=O) : 1736 (TF), 1705 (TF) ; région ν(C-O-C) : 1262 (AF), 1219 (TF), 1196 (TF) ; région γ(N-H) : 763 (m), 712 (F), 655 (m).

2 - Pyroglutamate d'octadécyle

On procède comme pour l'ester de dodécyle, en présence de 4,3 g d'acide p-toluène sulfonique au lieu de carbonate. Après 7 h de chauffage à 160-80° on a recueilli 18 ml d'éthanol (62% de la théorie), et la cire jaune obtenue, lavée à l'eau chaude carbonatée, fournit par cristallisation dans l'heptane 82 g (43%) d'ester blanc cireux en 2 fractions (F = 65-6°).

Un rendement de 68% a été signalé par estérification directe d'APG (99)

Pyroglutamate d'octadécyle : $C_{23}H_{43}NO_3$

- F = 68-9° (benzène-heptane) (F = 72-3,5° d'après (99))
- $[\alpha]_D^{25} = +5,8° \pm 0,5°$ (c = 6,0 C_6H_6)
- Indice de saponification : Calc. 147,5 ; tr. 153
- Analyse : Calc. C% 72,39 H% 11,36 N% 3,67
  72,48 11,50 3,75
- Spectre infrarouge : ν(N-H) : 3230 (m), 3100 (f) ; $\nu(CH_2)$:2915 (TF) 2845 (F) ; ν(C=O) : 1730 (F), 1698 et 1677 (F) ; ν(C -O-C) : 1195 (F).

CHAPITRE 6

UTILISATION DU CHLORURE DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE DANS QUELQUES SYNTHESES

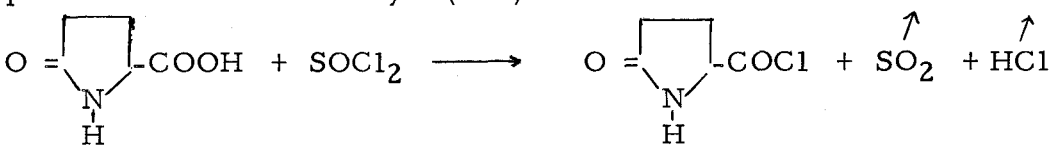
Etant donné la difficulté ou l'impossibilité d'obtenir par estérification directe ou par transestérification certains esters pyroglutamiques tels que ceux du phénol, de l'alcool tert-butylique ou du diméthylamino-2 éthanol, nous avons été amenés à utiliser pour ces préparations le chlorure de l'acide pyroglutamique.

Comme par ailleurs ce chlorure d'acide était resté peu employé (Cf. Ch. 3), nous nous sommes efforcés d'en mieux définir la préparation et les applications dans d'autres synthèses, ce qui nous a permis en outre de préparer quelques composés nouveaux, notamment des amides N-disubstitués et des cétones aromatiques.

A. OBSERVATIONS GENERALES

a) Préparation du chlorure d'acide pyroglutamique

Nous avons utilisé la méthode bien connue de chloruration de l'acide par le chlorure de thionyle (151).



(6-1)

En opérant sur des quantités appréciables de réactifs, certaines observations nous ont conduit à préciser les conditions opératoires et à distinguer nettement le chlorure de forme L de l'isomère racémique, cristallisé et plus stable, mais beaucoup moins soluble dans la plupart des solvants ; il importe donc pour ces préparations d'utiliser un isomère optique bien déterminé de l'acide pyroglutamique.

Une réaction secondaire du chlorure de thionyle sur la fonction lactame étant possible, nous avons essayé à titre indicatif l'action de ce réactif sur le pyroglutamate d'éthyle : l'ester, beaucoup plus stable que l'acide, est quand même attaqué vers 70° avec dégradation en produits difficiles à isoler, dont l'étude n'a pas été poursuivie.

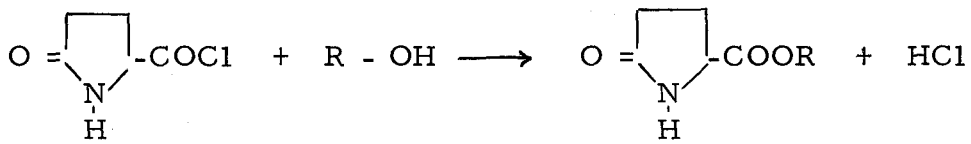
D'autre part, étant donné la faible stabilité thermique du chlorure d'APG, sa purification, notamment l'élimination totale de l'excès de $SOCl_2$, est difficile ; et les synthèses qui suivent ont dû être effectuées à partir

d'un chlorure d'acide brut dans le cas de l'isomère L, ou de qualité incertaine pour le chlorure racémique cristallisé.

Ces raisons expliquent en partie la difficulté d'atteindre de hauts rendements dans certaines réactions qui sont en général quantitatives avec d'autres chlorures d'acides.

b) Préparation d'esters pyroglutamiques

Le chlorure d'acide pyroglutamique se condense facilement à température ordinaire avec les alcools primaires simples pour donner les esters correspondants avec d'assez bons rendements.



(6-2)

Cette méthode, déjà utilisée avec le chlorure racémique (151), présente un intérêt particulier pour préparer rapidement les esters de forme L : c'est ainsi que nous avons obtenu les pyroglutamates d'éthyle et de butyle (rendements respectifs 81% et 59% par rapport à APG) ayant les pouvoirs rotatoires les plus élevés.

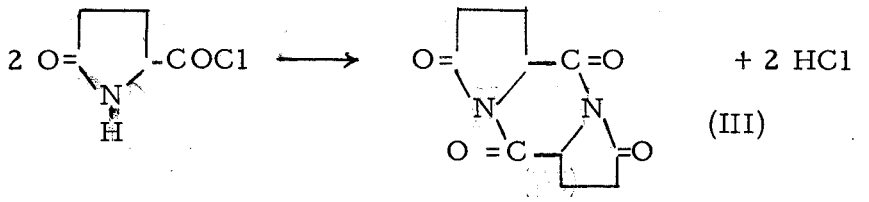
Le chloro-2 éthanol et le phénol se condensent plus difficilement avec le chlorure de DL-APG : la réaction demande un léger chauffage, et les esters racémiques de ces alcools ont été isolés avec de moins bons rendements (respectivement 53% et 38%), en partie à cause de la difficulté de leur purification.

Le rendement en DL-pyroglutamate de phényle est plus faible encore lorsque la condensation est effectuée en présence de pyridine ou de soude aqueuse (Schotten-Baumann), et aucune de ces techniques n'a permis de préparer l'isomère L que nous n'avons pu ni distiller ni cristalliser. Pour ce dernier composé notons cependant que la méthode de SCHOTTEN-BAUMANN donne en bonne quantité un produit brut dont les caractéristiques font penser qu'il s'agit de l'ester impur.

Nous avons également essayé de préparer le pyroglutamate de diméthylamino-2 éthanol par action du chlorure d'acide L ou DL sur l'alcool, dans diverses conditions : une réaction exothermique a lieu à froid, sans dégradation apparente, mais aucun produit pur n'a été isolé.

Enfin nous avons obtenu le L pyroglutamate de tertio-butyle d'après la méthode classique de condensation du chlorure d'acide avec l'alcool en présence de diméthylaniline (171). Le rendement en ester reste faible (20%/APG), mais la formation en quantité importante (43%) d'un composé identifié au tétraoxo-3,5,8,10 perhydrodipyrrolo (a,d) pyrazine (III) optiquement actif (Cf. Ch. 1, A-a ; Ch. 5, A-c) nous permet d'envisager

comme prépondérante une condensation bimoléculaire du chlorure d'acide en présence de base faible.



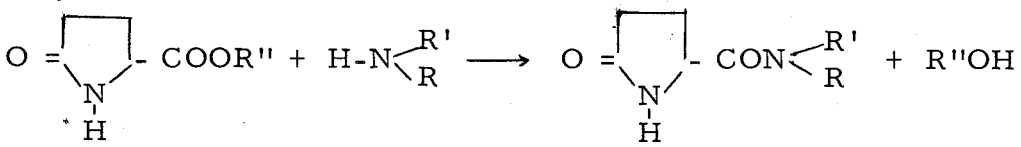
(6-3)

Les pourcentages d'ester et du dimère III restent inchangés si on inverse l'ordre d'addition des réactifs, ou si on utilise un excès d'alcool.

En effectuant la condensation à partir du chlorure de DL-APG dans le dioxanne ou le tétrahydrofuranne en présence de magnésium (172), nous n'avons pu isoler aucun produit.

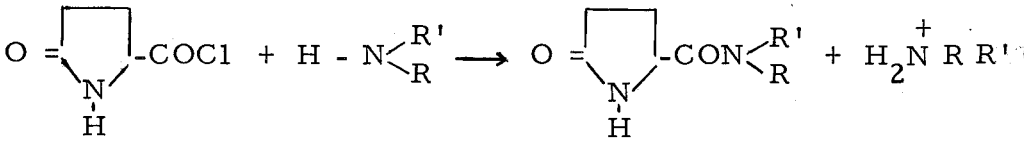
c) Préparation d'amides

Alors qu'un grand nombre d'amides N-monosubstitués de l'acide pyroglutamique sont bien connus (Cf. Ch. 2, B-b), très peu d'amides N-disubstitués ont été décrits, car il est difficile de les obtenir par aminolyse des esters :



(6-4)

Comme par ailleurs le chlorure d'APG n'avait pratiquement jamais été utilisé pour la synthèse de ces produits, nous en avons vérifié la possibilité en préparant deux amides nouveaux selon (6-5).

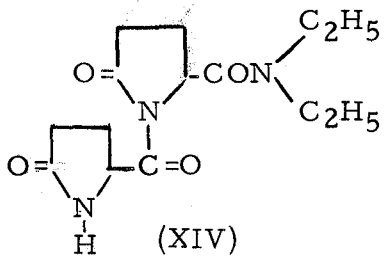


(6-5)

Les pyroglutamides N-diéthyl ($R' = R = C_2H_5$) et N-éthyl N-phényl ($R' = C_2H_5$, $R = C_6H_5$) ont ainsi été obtenus avec des rendements respectifs de 53% et 69% par rapport à l'acide. Nous avions d'abord essayé mais sans résultat de les préparer par action des amines sur le pyroglutamate de méthyle (6-4).

Ces amides présentent dans leurs propriétés physiques de nombreuses analogies avec les esters pyroglutamiques ; distillation possible sous un bon vide, points de fusion relativement bas, nettement inférieurs à ceux des homologues N-monosubstitués, et solubilités tout à fait comparables.

Après condensation du chlorure de L-APG avec la diéthylamine, nous avons isolé en outre un composé inattendu identifié comme le L-pyroglutamyl N,N-diéthyl-L-pyroglutamide (XIV).



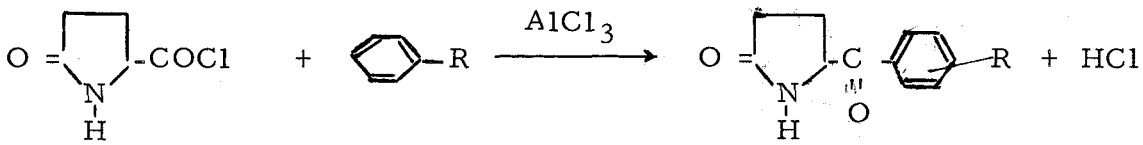
(XIV)

Une réaction secondaire d'acylation de la fonction lactame par le chlorure d'acide semble donc probable en présence d'amine. On peut supposer qu'une telle réaction n'est pas limitée à la formation de produits facilement isolables comme l'amide XIV ou le dimère cyclique III obtenu en présence de diméthylaniline (6-3), mais qu'elle peut se poursuivre en donnant des polymères, avec diminution conséquente du rendement en produit désiré. Nous avons d'ailleurs constaté que la triéthylamine réagissait vivement avec le chlorure de DL-APG en solution dans le dioxanne, pour former plusieurs produits dont un peu de dimère III et une proportion importante d'un composé résineux, non identifié. (F voisin de 100° ; très soluble eau, méthanol, acétone, chloroforme ; insoluble benzène, tétrahydrofuranne, acétate d'éthyle).

Nous n'avons pas approfondi l'étude de ces réactions de condensation du chlorure d'APG sur lui-même, qui sortait du cadre de notre travail.

d) Préparation de cétones aromatiques.

Parmi les réactions classiques des chlorures d'acides, l'acylation de Friedel et Crafts constitue généralement un bon moyen de préparation des cétones aromatiques. Nous avons essayé d'obtenir par cette méthode quelques pyrrolidone-2 yl-5 aryl cétones (XV) qui restaient entièrement inconnues.



(XV) (6-6)

Mais par condensation des chlorures de L ou DL-APG avec le benzène ou le toluène en présence de $AlCl_3$, les rendements sont restés faibles quelle que soit la technique utilisée.

Plusieurs raisons peuvent expliquer la médiocrité de ces résultats :

- Le chlorure d'APG se décompose avec dégagement d'HCl en présence de chlorure d'aluminium, dès la température ambiante. Cette dégradation est particulièrement évidente au dessus de 0° avec le L-chlorure en solution dans un solvant inerte tel que le chlorure de méthylène.

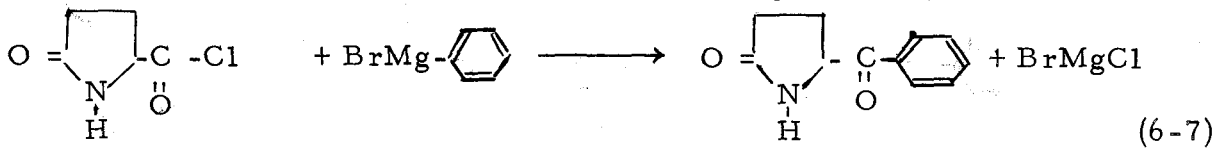
- Les chlorures de L ou DL-APG sont peu solubles dans le benzène ou le toluène et forment avec le catalyseur une masse collante rendant l'agitation impossible. L'emploi de solvants tels que le tétrachloréthane ou le nitrobenzène facilite l'agitation mais rend plus difficile l'isolement de la cétone et les rendements restent voisins de 10 %.

- Les rendements en produits purs sont encore diminués par la difficulté de leur séparation d'avec les résines formées ou les sels minéraux provenant du catalyseur.

Pour éviter l'action destructrice du chlorure d'aluminium, nous avons essayé d'effectuer la réaction vers O° avec des composés aromatiques plus réactifs, tels que l'anisole et la tétraline, mais sans résultat.

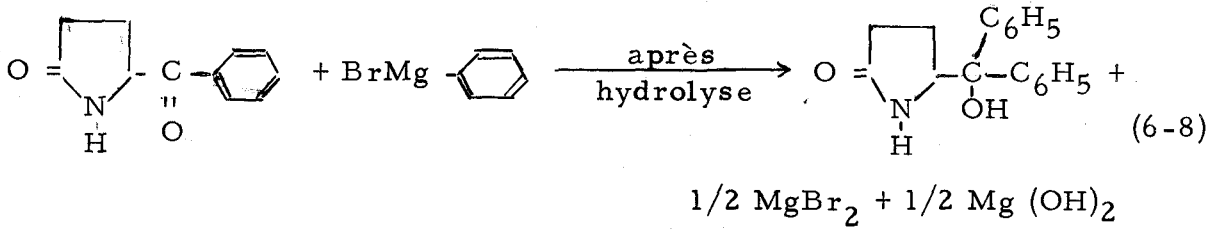
En remplaçant le chlorure d'aluminium par le chlorure stannique, liquide bien soluble en milieu organique, moins réactif, et qui apparemment ne décompose pas le chlorure d'APG, nous n'avons pas non plus obtenu les cétones, pas plus qu'en remplaçant le chlorure d'APG par le pyroglutamate d'éthyle (173), plus stable vis à vis de $AlCl_3$.

Puisque la réaction de Friedel et Crafts ne constitue pas une bonne voie d'accès aux pyrrolidone-2-yl-5 arylcétones, nous avons essayé de préparer la benzoyl-5 pyrrolidone-2 par action du bromure de phényl-magnésium sur le chlorure d'acide à basse température (174).



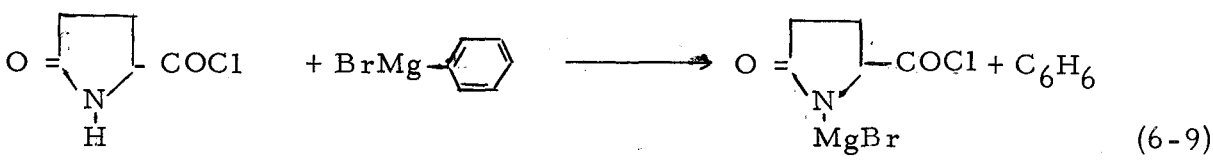
(6-7)

L'addition du magnésien à une solution maintenue à -40° de DL-APG dans le tétrahydrofuranne est fortement exothermique, et un abondant précipité apparaît. Lorsqu'un équivalent est ajouté on n'obtient après hydrolyse que des traces de cétone en mélange avec un deuxième composé, qui se forme en plus forte proportion lorsque la quantité de magnésien est doublée, et dont l'analyse élémentaire est proche de celle de l'alcool tertiaire formé d'après (6-8).



(6-8)

Cette méthode ne permet donc pas d'accéder facilement à la cétone recherchée ; il est probable que le magnésien soit d'abord consommé par une substitution de l'hydrogène de la fonction lactame avec formation d'un dérivé insoluble à froid, réagissant difficilement avec un excès de réactif (6-9).



(6-9)

Conclusion

Les chlorures des acides L et DL-pyroglutamiques sont faciles à obtenir, mais à cause de leur instabilité nous n'avons pu les utiliser d'une façon satisfaisante que dans quelques réactions simples effectuées à froid, telles que la préparation d'esters et d'amides, qui par ailleurs peuvent être isolés par distillation sous vide.

Tous les essais de synthèse de cétones aromatiques par réaction de Friedel et Crafts ou par action d'organomagnésien n'ont donné que des rendements faibles, voire insignifiants.

La décomposition de ces chlorures d'acides semble dûe, en partie du moins, à l'hydrogène mobile de la fonction lactame qui permet une condensation intermoléculaire du composé, notamment sous l'action des amines.

Il est d'ailleurs significatif de constater dans la bibliographie des dérivés pyroglutamiques, une utilisation fréquente et facile des chlorures des acides N-substitués, alors que le chlorure de l'acide pyroglutamique lui-même restait rarement employé (Cf. Ch. 3).

B. PARTIE EXPERIMENTALE

a) Chlorures des acides L et DL pyroglutamiques.

Un mélange bien agité d'acide L ou DL-pyroglutamique dans un excès de $SOCl_2$ est tiédi au bain marie, et le dégagement gazeux effectué à travers un régrigérant à reflux et un piège à chlorure de calcium.

Pour éviter une décomposition abondante et rapide, il est nécessaire d'utiliser un acide pyroglutamique pur et un chlorure de thionyle fraîchement redistillé ; la température du mélange ne doit pas dépasser 50° et la durée du chauffage est limitée à 10mn.

La réaction peut être suivie d'après la variation de température du milieu réactionnel, maintenu au bain marie à 50°.

Avec l'acide L-pyroglutamique, on observe :

- solubilisation dans 1,5 à 2 équivalents de $SOCl_2$ à froid
- début de réaction entre 40 et 50°, puis abondant dégagement de HCl et SO_2 accompagné d'une baisse de température d'une dizaine de degrés en 5 mn.
- remontée lente de la température, le dégagement gazeux étant pratiquement terminé.

Le sirop jaune pâle obtenu est refoidi pour éviter un noircissement rapide, et l'excès de $SOCl_2$ est chassé par évaporation sous vide d'une trompe à eau vers 25°, reprise du résidu par le benzène et nouvelle évaporation dans les mêmes conditions, avec agitation. Le chlorure brut de forme L ne cristallise pas, et il est utilisé tel quel assez rapidement.

Avec l'acide DL-pyroglutamique, les variations de température sont les mêmes mais la solubilisation dans $SOCl_2$, plus difficile, se fait au cours de la réaction et un plus large excès de ce réactif est nécessaire pour faciliter l'agitation au départ. Lorsque la température remonte en fin de réaction, le chlorure racémique précipite. Pour éviter une prise en masse fortement exothermique (la température peut dépasser 60°), il est préférable soit de laisser cristalliser doucement et au repos, soit de précipiter le chlorure sous agitation rapide par addition de chloroforme anhydre préchauffé à 40° (300 ml pour 0,5 mole de chlorure). Après refroidissement le précipité est filtré, rincé plusieurs fois au chloroforme jusqu'à ce qu'il soit bien blanc, et séché plusieurs jours en dessicateur sous vide, avec chlorure de calcium et potasse.

Rendement : 85 à 90 %.

Ce produit fond au capillaire à 89-91°.

Les dosages acidimétriques sur des prises d'environ 0,2 g hydrolysées dans l'eau ou un excès de soude aqueuse N/10, ainsi que les dosages du Cl^-

dans ces solutions par gravimétrie ou méthode de Charpentier Vohlard, donnent des résultats non concordants probablement dûs à une altération du produit lors de la prise d'essai. Les indices d'acide sont proches de la théorie ; par contre le chlore est toujours excédentaire.
Par exemple, pour deux préparations différentes :

	Indice d'acide	Cl %
Calculé :	761 ;	24,1
Trouvé préparation (a) :	710 et 725 ;	29,2 et 30,1 (gravimétrie) 29,5 (CharpentierVohlard)
Trouvé préparation (b) :	750 et 777 ;	31,7 et 28,5 (Charpentier Vohlard)

Hydrolyse : Les chlorures d'APG sont très hygroscopiques ; déliquescents dans l'air ambiant ils s'hydrolysent rapidement en acide pyroglutamique. Par évaporation à sec d'une solution aqueuse de chlorure racémique on retrouve bien l'acide de départ (Rdt. 86%).

Solubilités : Le chlorure racémique est pratiquement insoluble dans la plupart des solvants courants : éther de pétrole, éther, CS_2, benzène, chloroforme ; mais très soluble dans le dioxanne et le tétrahydrofuranne (solubilisation endothermique), et assez soluble dans le sym-tétrachloréthane.

Par contre le L-chlorure, très soluble dans les mêmes solvants que le racémique, est de plus soluble en toutes proportions dans le chloroforme et CH_2Cl_2 ; il présente une miscibilité partielle avec le benzène à froid (une seule couche au dessus de 30°). Mais il reste peu soluble dans le toluène, l'éther et l'éther de pétrole.

Dans toutes les manipulations avec le chlorure d'APG, on prend soin d'utiliser des réactifs et solvants anhydres et de protéger le milieu réactionnel de l'humidité au moyen de pièges à $CaCl_2$.

b) Esters pyroglutamiques

1) L-pyroglutamate d'éthyle

A une solution benzénique concentrée de L-chlorure d'acide obtenu à partir de 20 g de L-APG, on ajoute lentement, sous agitation et en refroidissant au bain de glace, 60 ml d'éthanol. La réaction est vive, avec dégagement d'HCl ; on la termine par léger chauffage en évaporant sous vide les solvants. Le résidu donne, par distillation ($Eb_{1,4}$ = 158-60°) 19,5 g de L-pyroglutamate d'éthyle (Rdt. 81%/APG).

A partir de chlorure racémique ABDERHALDEN et WURM signalaient un rendement de 70% (151).

Le produit présente les caractéristiques attendues :

- F = 53-4°, élevé à 54-5° par recristallisation dans l'éther.
- Indice de saponification : calc. 357 ; tr. 368 (pour le produit brut).
- Spectre infrarouge identique à celui du produit obtenu par estérification directe.
- Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D$ = + 33,3° ± 1° (c= 2,93, C_6H_6).

2) L-pyroglutamate de n-butyle

Préparation comparable à la précédente, à partir de 0,3 mole de L-APG. On n'utilise qu'un faible excès de réactifs (0,33 mole de $SOCl_2$, 0,4 mole de n-butanol) et le benzène est remplacé par le toluène. La distillation fournit 59% de L-pyroglutamate de butyle (indice de saponification 298). Une deuxième distillation (Rdt 90%) donne l'ester pur dont quelques constantes sont déjà connues.

L-pyroglutamate de n-butyle : $C_9H_{15}N\,O_3$

- $Eb_{0,1}$ = 145-9° ($Eb_{0,2}$ = 151-3° d'après (83) ; $Eb_{1,3}$ = 157-60° d'après (86))
- n_D^{20} = 1,4732 ($n_D^{19,5}$ = 1,4739 d'après (87) ; n_D^{20} = 1,4773 d'après (83))
- d_4^{20} = 1,107 (d_4^{20} = 1,1101 (83))
- R.M. : Calc. 46,83 ; tr. 46,87
- F = 10-11° : prise en masse amorphe dans la carboglace, puis début de fusion vers - 4° et cristallisation par trituration. (Certaines préparations racémiques obtenues par estérification directe cristallisent lentement à température ambiante).
- α_D^{23} = - 13,15° ± 0,05° (α_D^{22} = - 12,39° (83)) pour le liquide pur.
- Indice de saponification : Calc. 303 ; tr. 300
- Spectre infrarouge : identique à celui d'un échantillon obtenu par estérification directe et en accord avec les spectres des autres esters pyroglutamiques liquides (Cf. Ch. 5B-b).
  ν (N-H) : 3220 (AF) ; ν(C=O) : 1738 (TF) et 1705 (TF) ; ν (C-O-C) : 1195 (F) ; région γ (N-H) : 707 (m, large).

3) DL-pyroglutamate de chloro-2 éthanol

A 60,5 g (0,41 mole) de chlorure de DL-APG en suspension dans le chloroforme, on ajoute 40 ml de chloro-2 éthanol anhydre. Il y a solubilisation et abondant dégagement gazeux à 50°. Après 1 heure à léger reflux les solvants

sont évaporés sous pression réduite. Le résidu (92,6 g, I.A. = 94) repris dans 300 ml de chloroforme est neutralisé par une quantité calculée de $NaHCO_3$ en solution aqueuse saturée (dont l'extraction est ensuite inutile). La couche organique séchée sur Na_2SO_4 donne, après évaporation du chloroforme, 53,5 g de résidu rapidement distillé sous vide. On obtient 41,5 g d'ester, Eb_I = 220-5° (décomposition partielle). Rdt 53%.

Ce produit est identique au pyroglutamate de chloro-2 éthanol obtenu par estérification directe (Cf. Ch. 5, C-a, 11) :

- F = 87-9° (brut) élevé à 91° par recristallisation dans CCl_4-$CHCl_3$ (Rdt. 85%)
- N% : Calc. 7,31 ; tr. 7.25 (Kjeldahl)

4) DL-pyroglutamate de phényle

A une suspension de 20,5 g (0,139 mole) de chlorure de DL-APG dans 100 ml de CH_2Cl_2, on ajoute à froid 14,5 g (0,150 mole) de phénol dans 100 ml du même solvant. Le mélange, bien agité et maintenu à 30-35° jusqu'à la fin du dégagement gazeux, devient homogène et reste clair. Le solvant est évaporé, le résidu repris dans 200 ml de benzène bouillant, filtré chaud (0,80 g de précipité en partie insoluble dans l'éthanol, F = 340-5° (d), probablement le dimère cyclique III).

La solution benzénique donne par refroidissement prolongé 10,2 g d'ester brut (F° = 153-6°, indice de saponification = 290), et encore 0,8 g (F = 172-3°) par concentration du filtrat. Rendement brut : 38%.

Ce produit est recristallisé dans l'éthanol ou le chloroforme (Rdt 60%) après décoloration efficace de la solution par l'acticarbone.

DL-pyroglutamate de phényle : $C_{11}H_{11}NO_3$

- F inst. = 176,5-77° (recristallisé C_6H_6 puis $CHCl_3$)
- Indice de saponification : Calc. 273,5 ; tr. 262 (virage peu précis)
- Analyse :

Calc.	C%	64,38	H%	5,41	N%	6,83
Tr.		64,71		5,58		6,93

- Spectre infrarouge (fréquences exprimées en cm^{-1}) : comparable à ceux des autres esters pyroglutamiques.
  . Vibration de valence ν(N-H) associé : 3190 (F) et 3100 (AF)
  . ν(C=O) : 1685 (TF) (lactame) ; et 1762 (TF) : fréquence plus élevée, comme pour les esters de phényle.
  . Région ν(C-O-C) : 1258 (AF), 1178 (TF) (bande large, maximum peu distinct)

. Noyau benzénique : vibration de valence (C —·— C) : 1595 (m), 1589 (AF), 1483 (F). Déformation hors du plan (C-H) : 735 (AF), 690 (F).

- Solubilités : Insoluble dans l'eau, l'éther et l'éther de pétrole. Peu soluble même à chaud dans les bons solvants habituels des esters pyroglutamiques : benzène, chloroforme, acétone, tétrahydrofuranne, éthanol. La présence de phénol augmente considérablement les solubilités.

L-pyroglutamate de phényle

a) Après chauffage pendant plusieurs heures vers 40° d'une solution de chlorure de L-APG et de phénol dans le chlorure de méthylène, un précipité se forme, F inst. 335-40° (d), indice de saponification 504 ; très probablement le dimère cyclique III (Rdt 18%/APG).

b) Méthode de Schotten-Baumann : Dans une solution de 0,12 mole de phénol et de 0,11 mole de NaOH dans 60 ml d'eau, bien agitée et maintenue vers 0°, on verse goutte à goutte le chlorure de L-APG (à partir de 0,1 mole d'acide) en solution dans 150 ml de chloroforme. La couche organique est lavée par 50 ml d'eau et les couches aqueuses sont extraites au chloroforme. Après évaporation et distillation sous pression réduite et courant d'azote d'un peu de phénol en excès, on obtient 19,5 g d'un résidu brun visqueux, insoluble dans l'eau mais présentant les mêmes solubilités que les esters pyroglutamiques dans les solvants organiques. Ce produit brut n'a pu être cristallisé et se décompose à la distillation.

- Indice de saponification : Calc. 273 ; tr. 250 (peu précis)
- N% : Calc. 6,82 ; tr. 6,68 (Kjeldahl)

5) L-pyroglutamate de tert-butyle

Le chlorure d'acide (à partir de 0,2 mole de L-APG), en solution dans 30 ml de CH_2Cl_2, est versé goutte à goutte dans un mélange bien agité de 0,21 mole de tert-butanol et 0,22 mole de diméthylaniline dans 100 ml de CH_2Cl_2. La réaction est très exothermique et l'addition est réglée de manière à maintenir vers 25° la température du milieu réactionnel, refroidi au bain de glace. Un précipité apparaît dans le mélange, qui est ensuite porté 1 h à 40°, refroidi et filtré. On obtient 9,5 g de produit P_1, blanc après rinçages au chlorure de méthylène.

Le filtrat est lavé par plusieurs fractions d'une solution froide d'acide sulfurique à 10% (en tout 80 ml, la dernière fraction restant limpide en milieu alcalin), puis à l'eau carbonatée, et séché sur Na_2SO_4. Après évaporation du solvant il reste 8,8 g de résidu cristallisé brun noir. L'extraction des eaux de lavage au chlorure de méthylène (4 fois 50 ml) fournit

encore 1,3 g de produit impur. Ces résidus, recristallisés dans l'éther après décoloration de la solution par l'acticarbone, donnent 7,5 g d'ester brut, F=101-2°. Rdt : 20 %/APG.

L-pyroglutamate de tert-butyle : $C_9H_{15}NO_3$

- F = 105,5-106° (recristallisé cyclohexane puis éther) ; F = 93° d'après (106).
- $[\alpha]_D^{25}$ = + 32° ± 1,5°, (c= 2,02, C_6H_6)
- Analyse :

Calc.	C%	58,36	H%	8,17	N%	7,57
Tr.		58,87		8,39		7,78

- Indice de saponification : Calc. 303 ; tr. 302 (La saponification, plus lente que pour les autres esters, est complète après 2 h 1/2 dans la potasse alcoolique N/10 à température ambiante).
- Spectre infrarouge : semble normal pour un ester pyroglutamique.
  . Vibration de valence ν(N-H) : 3260 (AF, large) et 3120 (f).
  . Région ν(C=O) : 1730 (F) (fonction ester) ; 1692 (TF) et 1674(TF), non résolues (cycle pyrrolidone).
  . Région ν(C-O-C) dans les esters : 1222 (TF), 1158 (TF), 1138(TF)
  . Déformation symétrique (C-CH_3) du groupe tertio-butyle : 1394 (m) et 1368 (F).
- Solubilités : Comme les autres esters pyroglutamiques, très soluble dans la plupart des solvants organiques, excepté les hydrocarbures aliphatiques ; moyennement soluble dans l'éther ; soluble à chaud et reprécipite à froid dans le cyclohexane et l'eau.

Identification de P_1

- F inst. = 320° (d)(diméthylformamide). Bien que peu précis, ce point de fusion est moins élevé que celui du composé optiquement inactif isolé dans les résidus de distillation des esters pyroglutamiques (F = 340-5°), dont l'analyse élémentaire et l'indice de saponification sont en bon accord avec les valeurs calculées ci-après.
- Dosages :
  . Ne contient pas de chlore.
  . Indice d'acide faible : 12 avec le rouge de méthyle comme indicateur (virage non durable). Cette acidité peut provenir d'un début d'hydrolyse. En présence de phtaléine la consommation de NaOH N/10 est presque instantanée.
  . Indice de Saponification : 505 après dissolution (à froid) dans un excès de soude aqueuse N/10.

- Solubilités : Insoluble dans la plupart des solvants organiques, légèrement soluble dans l'eau bouillante (hydrolyse importante) et la diméthylformamide à chaud.
  Certaines de ces données, qui correspondent à celles du tétraoxo-3,5, 8,10, perhydro-dipyrrolo (a,d) pyrazine d'après (8,9 et 11), nous font considérer P_1 comme le dimère cyclique (III) d'APG. Cette structure semble confirmée par l'analyse élémentaire et le spectre infrarouge.

- Analyse ($C_{10}H_{10}N_2O_4$)

Calc.	C%	54,06	H%	4,53	N%	12,61
Tr.		54,15		4,99		12,59

- Spectre infrarouge : très proche de celui du produit racémique isolé dans les résidus de distillation de quelques esters pyroglutamiques (Cf. Ch. 4).
  . Absence de toute bande ν (N-H)
  . Région ν (C=O) : 1752 (TF, large), 1692 (m), 1675 (F)

- $[\alpha]_D$ = - 106° ± 3° (c = 1,22, diméthylformamide : solution saturée à 25° contenant 1,29% en poids du produit).

A partir du chlorure de L-APG, nous pouvons donc obtenir le dimère III sans racémisation, contrairement aux autres méthodes connues qui semblent donner un produit optiquement inactif, dont le point de fusion apparaît plus élevé et les solubilités moindres.

c) Préparation d'amides

1) N-éthyl N-phényl L-pyroglutamide

On verse goutte à goutte 0,41 mole de N-éthyl aniline dans une solution bien agitée et refroidie de chlorure de L-APG (à partir de 0,2 mole d'acide) dans 200 ml de CH_2Cl_2. La réaction est très exothermique et l'addition est réglée de manière à maintenir la température du milieu réactionnel entre - 10° et 0°. Un abondant précipité se forme, et après une nuit à température ambiante le mélange est lavé à l'eau distillée jusqu'à disparition du sel d'amine (3 fois 50 ml), puis avec quelques ml d'une solution saturée de Na_2CO_3. Les eaux de lavage sont extraites au chlorure de méthylène (3 fois 40 ml), et les couches organiques, séchées sur Na_2SO_4, donnent après évaporation du solvant 43,2 g de résidu brun, qui cristallise par trituration dans l'éther (Rdt brut : 93 %/APG). Une rapide distillation sous vide et courant d'azote (Rdt 74%) fournit un produit visqueux jaune pâle, F = 135-9° après trituration dans l'éther.

Rendement : 69%/APG

Une recristallisation dans l'acétate d'éthyle (Rdt. 76%) est préférable à une recristallisation dans CCl_4 (Rdt. 90%) qui occasionne un fort noircissement.

N-éthyl N-phényl L-pyroglutamide : $C_{13}H_{16}N_2O_2$

- $Eb_{0,3} = 210°$
- F = 143,5-44° (recristallisé CCl_4 puis acétate d'éthyle ou C_6H_6)
- $[\alpha]^{20}_D = +188,5° \pm 1°$ (c ~ 6, C_6H_6) ; $[\alpha]^{20}_D = +7,2° \pm 1°$ (c=2,07, H_2O)
- Analyse :

Calc.	C%	67,22	H%	6,94	N%	12,06
Tr.		67,37		7,31		11,93

- Spectre infrarouge :
  . Vibration de valence ν(N-H) : 3275 (AF) ; 3095 (f)
  . Région ν(C=O) : bande très intense, au moins double, dont les maximums vers 1700 et 1650 ne sont pas séparés.
  . Bandes aromatiques : ν(C-H) 3055 (f) ; ν(C=C) : 1592 et 1491 (intenses, assez fines) ; déformation (C-H) hors du plan : 1768 (F) et 695 (F) (dérivé monosubstitué).
- Solubilités : Très soluble dans l'eau et les solvants habituels des esters pyroglutamiques, peu soluble dans l'éther, insoluble dans l'heptane.

N-éthyl N-phényl DL-pyroglutamide

Préparation identique à la précédente, à partir du chlorure de DL-APG en suspension dans CH_2Cl_2. On obtient avec un bon rendement l'amide racémique, de point de fusion nettement inférieur. L'analyse élémentaire confirme la formule brute, et le spectre infrarouge est identique à celui de l'isomère L.

- $Eb_{0,4} = 216°$
- F = 98° (recristallisé CCl_4 et acétate d'éthyle ou C_6H_6)

2) N,N-diéthyl L- pyroglutamide

La réaction est effectuée dans les mêmes conditions que la préparation précédente, à partir de 0,2 mole de L-APG et 0,42 mole de diéthylamine. Après réaction on filtre et lave au benzène le chlorhydrate de diéthylamine (21,6 g soit 0,197 mole) qui est identifié par son point de fusion et par dosage de Cl^- (Calc. 32,4 % ; tr. 32,0 %, Charpentier Vohlard).

Le filtrat est lavé par 50 ml d'une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3, qui est ensuite extraite au chlorure de méthylène. Le solvant des couches organiques, séchées sur Na_2SO_4, est évaporé sous pression réduite, et le résidu solubilisé dans 100 ml de tétrahydrofuranne. Après plusieurs jours à froid, puis par concentration du filtrat, on isole environ 5 g de précipité P_1, F = 176-81°, élevé à 182-3° par recristallisation du mélange tétrahydrofuranne -éthanol (10/1), (Rdt > 80%). Après évaporation totale

du tétrahydrofuranne le résidu (27,2g), rapidement distillé sous vide et courant d'azote, fournit 19,5 g d'un liquide visqueux jaune pâle, cristallisant après plusieurs jours (F = 83-5°), identifié à l'amide recherchée. Rdt. : 53%/APG. La recristallisation est difficile, par addition d'éther sec (5 volumes) à une solution à 20% d'amide dans l'acétate d'éthyle sec. (Rdt. > 85 %).

N,N-diéthyl L-pyroglutamide : $C_9H_{16}N_2O_2$

- $Eb_{0,1}$ = 205-10° F = 86,5-87° (éther - acétate d'éthyle)
- n_D^{20} = 1,5080 (en surfusion)
- $[\alpha]_D^{20}$ = + 49° ± 1° (c = 5,10, C_6H_6) ; $[\alpha]_D^{25}$ = - 20,8 ± 1° (c = 2,88, H_2O)
- Analyse :

Calc.	C%	58,68	H%	8,76	N%	15,21
Tr.		59,59		9,01		15,81 (15,0 par Kjeldahl)

- Spectre infrarouge :
  . Vibration de valence ν(N-H) : 3255 (AF), 3110 (f)
  . Région ν(C=O) : 1690 (TF) (cycle pyrrolidone) ; et 1638 (TF) (bande "amide I")
  . Région ν(N-C=O) : 1260 (F) (bande "amide III")
- Solubilités : Très soluble dans l'eau et la plupart des solvants organiques, insoluble dans l'éther, l'hexane ou le cyclohexane.

Identification de P_I

Ce composé est très soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme ; soluble à chaud dans l'acétate d'éthyle et le tétrahydrofuranne ; peu soluble dans le benzène et CCl_4 ; insoluble dans l'éther et l'hexane.

Il ne contient ni chlore ni soufre et libère une amine volatile par chauffage en lessive alcaline ; par ailleurs le test de RYDON et SMITH montre l'existence d'un N-H amide.

Les solutions aqueuses s'hydrolysent lentement à froid, faisant apparaître une faible acidité que l'on peut titrer en présence de rouge de méthyle, car la soude est rapidement consommée aux Ph basiques. Dans un excès de soude N/10 à froid, l'indice de saponification, compris entre 185 et 190 correspond à une masse moléculaire d'environ 300.

Nous avons donc envisagé pour P_I la structure XIV (M = 295) facilement hydrolysable en milieu alcalin par coupure de la liaison N-pyroglutamyl, comme les N-acyl pyrrolidones (9, 178, 179).

L'analyse élémentaire confirme cette structure et le spectre infrarouge ne la dément pas.

L-pyroglutamyl N,N-diéthyl L-pyroglutamide : $C_{14}H_{21}N_3O_4$

- F = 182-3° (tétrahydrofuranne)
- $[\alpha]_D^{23} = -118,5° \pm 1°$ (c=3,75, H_2O)
- Analyse : Calc. C% 56,94 H% 7,18 N% 14,23
  Tr. 55,57 7,56 14,34
- Spectre infrarouge :
  . Région ν(N-H) : bandes habituelles : 3230 (m, large) et 3100 (F); de plus, pic à 3530 (m) et 3460 (f) (harmonique 2 x 1735)
  . Région ν(C=O) : 1735 (AF) ; 1690 (TF) (cycle pyrrolidone) ; 1635 ("Amide I")
  . Une partie des bandes ont des fréquences voisines de celles de la N,N-diéthylpyroglutamide. Dans l'ensemble le spectre ressemble à celui de ce dernier composé.

d) Synthèse de cétones

1) Benzoyl-5 pyrrolidone-2

A une suspension bien agitée et froide de 0,2 mole de chlorure de DL-APG dans 120 ml de benzène, on ajoute en 1 fois 30 g de $AlCl_3$ finement pulvérisé et on chauffe lentement le mélange au bain marie.
Le dégagement d'HCl, très faible à partir de 20°, devient abondant à 70°. Après 1/2 h à reflux, le mélange refroidi est versé sur 150 g de glace et 25 ml d'HCl concentré. Un précipité se forme entre les couches aqueuse et organique ; filtré, rincé à l'eau, séché (F = 165-70°), il est décoloré à l'acticarbone dans le méthanol bouillant et recristallisé en plusieurs fractions, donnant 7 g de produit blanc (F = 171-2°).

Par évaporation sous pression réduite du solvant de la couche organique et recristallisation dans le méthanol du résidu, on isole encore 1 g de cétone.

Rendement : 21 %

Avec un chlorure d'acide brut et en versant $AlCl_3$ par portions, il y a dégradation rapide et formation d'une masse collante qui empêche l'agitation, et les rendements sont insignifiants.

Lorsqu'on part du chlorure de forme L, le produit isolé est identique à la cétone racémique d'après son point de fusion et son spectre infrarouge, et son pouvoir rotatoire est nul dans l'acétone (solution saturée) ou dans la diméthylformamide (solution à 3%).

DL benzoyl-5 pyrroline-2 : $C_{11}H_{11}NO_2$

- F inst. = 174-5° (recristallisé dans le méthanol avec rdt. 87%) fusion accompagnée de décomposition.
  F = 173-4° (diméthylformamide)

- Analyse : Calc. C% 69,83 H% 5,86 N% 7,41
  Tr. 69,92 6,10 7,02

- Spectre infrarouge :

  . Région ν (N-H) : 3200 (AF, large) ; 3085 (m)
  . Région ν (C=O) : 1680 (TF) une seule bande large, correspondant à la fois au cycle pyrrolidone et C=O des cétones mixtes aromatiques-aliphatiques.
  . Bandes aromatiques : ν (C=C) 1594 (AF) ; 1578 (AF) ; déformation CH hors du plan : 777 (AF) et 691 (F).

- Solubilités : Bien soluble à froid dans la diméthylformamide ; bien soluble dans l'eau et les alcools bouillants (reprécipite à froid) ; peu soluble dans les autres solvants organiques habituels.

- Propriétés particulières de la fonction cétone :

  . Réactions colorées des cétones aromatiques : coloration bleue avec le nitroprussiate de sodium (Legal) (175) ; rouge sombre virant rapidement au violet intense avec le m-dinitrobenzène (Bitto) (176).
  . Réduction facile de la liqueur de Fehling : cette réaction très sensible permet de vérifier rapidement la présence du produit. Déjà signalée pour plusieurs α-amido-cétones, dont la tosyl-1 pyrrolidone-2 acétyl-5 (142), elle pourrait être dûe à une hydrolyse préalable en α-amino-cétone, ces composés réduisant habituellement la liqueur de Fehling.

2) Toluyl-5 pyrrolidone-2

Le mode opératoire décrit pour la benzoyl-5 pyrrolidone-2, en remplaçant le benzène par le toluène (réaction vers 40°), conduit à une masse insoluble et on n'obtient que des traces de la cétone après hydrolyse.

L'addition de tétrachloréthane améliore un peu les rendements. Le produit peut être isolé dans la couche organique après entraînement à la vapeur du tétrachloréthane (Rdt. 10% en produit brut) ou par addition de CCl_4 (non solvant) après distillation sous vide de la majeure partie du solvant (Rdt. 8% en produit purifié).

Le traitement des couches aqueuses n'aboutit qu'à de très faibles quantités de cétone.

Quelle que soit la forme optique du chlorure d'APG de départ, on isole apparemment le même produit racémique, de pouvoir rotatoire nul dans l'acétone et la diméthylformamide.

DL-Toluyl-5 pyrrolidone-2 $C_{12}H_{13}N\,O_2$

- F inst. = 180-1° recristallisé dans l'eau et le méthanol (Rdt 80%)
  F = 179° (diméthylformamide)

- Analyse :

Calc.	C%	70,92	H%	6,46	N%	6,90
Tr.		70,61		6,63		7,00

- Spectre infrarouge : comparable à celui de la benzoyl-5 pyrrolidone-2
  . Région ν (N-H) : 3190 (AF), 3085 (m)
  . Région ν (C=O) : bande unique très intense (max. 1682 cm^{-1}, avec un épaulement vers 1695).
  . Bandes aromatiques : ν (C-H) : faible épaulement à 3050 ;
  ν (C=C) : 1600 (F) ; la position des substituants n'apparaît pas nettement : un dérivé méta ou para-disubstitué est possible.

- Ce produit est un peu plus soluble dans les solvants organiques que la benzoyl-5 pyrrolidone-2. Il réduit également très facilement la liqueur de FEHLING, et présente les mêmes réactions colorées dûes à la fonction cétone (coloration bleue avec le nitroprussiate, rouge sombre virant lentement ou violet intense avec le m-dinitrobenzène).

BIBLIOGRAPHIE

1) C.W. HUFFMAN et W.G. SKELLY, Chem. Rev., 1963, 6, 625.

2) E. BAERTICH, Pharm. Ind., 1952, 14, 3 ; CA 46 : 8692b

3) L. HAITINGER, Monatsh. Chem., 1882, 3, 228.

4) A. MENOZZI et G. APPIANI, Gazz. Chim. ital., 1892, 22, 106, et 1894, 24, 373.

5) V. ŠKOLA, Z. Zuckerind. cechoslov. Rep., 1920, 44, 347 ; CA 15 : 524^{9}

6) G. BRAUN, Brevet américain n° 2112329, 1938 ; CA 32 : 3773^{9}.

7) N. LICHTENSTEIN et S. GERTNER, J. amer chem. Soc., 1942, 64, 1021 ; CA 36 : 4097^{4}.
N. LICHTENSTEIN, N. GROSSOWICZ, J. biol. Chem., 1947, 171, 387 ; CA 42 : 1985c.

8) A.F. BEECHAM, J. amer. Chem. Soc., 1954, 76, 4613 ; CA 49 : 13217f.

9) J.A. KING et F.H. Mc MILLAN, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 2859 ; CA 48 : 8220e.

10) R. BULLERWELL, A. LAWSON et H. MORLEY, J. chem. Soc., 1954, p. 3283 ; CA 49 : 13225i.

11) T. OGAWA et T. AKASHI, Nippon Nogei-Kagaku Kaishi, 1955, 29, 794 ; CA 53 : 1323d.

12) E. HARDEGGER et H. OTT, Helv. chim. Acta, 1955, 38, 312 ; CA51: 5774i.

13) G.I. TESSER et R.J.F. NIVARD, Rec. Trav. chim. Pays-Bas, 1964, 84, 53 ; CA 60 : 9354d.

14) G. NOYORI et I. OGURA, Brevet japonais n° 17678 ('63) ; CA 60 : 3092e.

15) E.A. BELL, J. chem. Soc., 1958, p. 2423 ; CA 53 : 241a.

16) S. GOTO, J. Polymer Sci., 1962, 57, 965 ; CA 57 : 6020f.

17) W.H. GRAY, J. chem. Soc., 1928, p. 1264 ; CA 22 : 2943^{2}.

18) E. ABDERHALDEN et E. SCHWAB, Z. physiol. Chem., 1926, 153, 88 ; CA 20 : 3169^{6}.

19) T. DEWING, W. GRAY, B. PLATT, et D. STEPHENSON, J. chem. Soc., 1942, p. 239 ; CA 36 : 4103^{6}.

20) K.A. THAKAR et U.S. PATHAK, J. indian chem. Soc., 1965, 42, 577 ; CA 63 : 18249a.

CA = Chemical Abstracts ; le numéro qui suit CA réfère au volume.

21) A. BLANCHETIERE, Bull. Soc. chim., 1922, 31, 1045 ; CA 17:378.

22) T. YAMASHITA, Z. UCHIO, H. KOBAYASHI, K. YAMAGUCHI, et S. OKUBO, Brevet japonais n° 19431, ('66) ; CA 66 ; 38235f.

23) R. STUART TIPSON, J. org. Chem., 1956, 21, 1353 ; CA 51: 17747.

24) E. FISCHER et R. BOEHNER, Ber., 1911, 44, 1332.

25) A.C. KIBRICK, J. biol. Chem., 1948, 174, 845 ; CA 43 : 143 f.

26) H. WILSON et R.K. CANNAN, J. biol. Chem., 1937, 119, 309 ; CA 31 : 6089[9].

27) D.W. CLEAVES, J. biol. Chem., 1950, 186, 163 ; CA 44 : 10760g.

28) J. DUBOURG et P. DEVILLERS, Bull. Soc. chim., 1956, p. 1351 ; CA 51 : 3560a.

29) I.M. LITVAK et M.I. BARABANOV, Tr. Kievsk. Tekhnol. Inst. Pishchevoi Prom., 1960, 22, 3 ; CA 57 : 16732e.

30) D. POVOLEDO et J. VALLENTYNE, Geochim. Cosmochim. Acta, 1964, 28, 731 ; CA 61 : 5755c

31) C. OKINAKA, Sexagint, Y. Osaka Chem. Inst. Dept. Science, Kyoto Imp. Univ., 1927, p. 27 ; CA 22 : 946[1].

32) R.J. DEARBORN et J.A. STEKOL, Brevet américain n° 2528267, 1950 ; CA 45 : 2984c.

33) S. RATH, Brevet américain n° 2788370, 1957 ; CA 51 : 14794 d.

34) M. BRENNER et H.R. RICKENBACHER, Helv. chim. Acta, 1958, 41, 181 ; CA 52 : 16 232e.

35) G. NOYORI, H. KUROKAWA, et T. WATANABE, Brevet japonais n° 17959 ('62) ; CA59 : 11432b.

36) Ajinomoto Co., Brevet anglais n° 950550, 1964 ; CA 61 : 3193g.

37) Mundipharma A-G., Brevet français n° M2622, 1964 ; CA 62 : 7779g.

38) International Minerals & Chemical Corp., Brevet anglais n° 754358, 1956 ; CA 51 : 9703d.

39) W.E. JONES, Brevet américain n° 2807625, 1957 ; CA 52 : 3380b.

40) E. BAMANN et H. MUENSTERMANN, Arch. Pharm., 1965, 298, 750 ; CA 64 : 6741f.

41) S. AKITA, K. TANAKA et S. KINOSHITA, Biochem. biophys. Res. Commun., 1959, I, 179 ; CA 55 : 20021i.

42) S. AKITA, K. TANAKA et S. KINOSHITA, Koso Kagaku Shimpojiumu, 1961, 15, 130 ; CA 56 : 3807g.

43) S. KINOSHITA, K. TANAKA, S. AKITA, Y. MATURA, Y. YAMAMOTO, Brevets américain n° 3003922, 1961; anglais n° 884415, 1961 ; japonais n° 4859 ('62) ; CA 56 : 12094a et 58 : 10695f.

44) S. KINOSHITA, M. TANAKA et N. NAKAMURA, Brevet japonais n°13785 ('66) ; CA 65 : 19278a.

45) Y. NAGANO, H. SAMEJIMA et S. KINOSHITA, Nippon Nogei-Kagaku Kaishi, 1964, 38, 277 ; CA 63 : 3197h.

46) T. NIWAGUCHI, N. MOTOHASHI et H. STRECKER, Biochem. Z., 1965, 342, 469 ; CA 63 : 11890e.

47) L. V. ZAGAIKEVICH et I. M. LITVAK, Pishch. Prom. Mezhved. Resp. Nauch. - Tekh. Sb., 1966, 3, 77 ; CA 66 : 77198r.

48) M. WILHELMUS et K. LIBRANDUS, Brevet italien n° 658171 ; CA 63 : 13552a.

49) M. B. AI MUKHAMEDOVA, E. RUKAVISHNIKOVA et T. STRUCHALINA Brevet russe n° 170066, 1965 ; CA 63 : 8596e.

50) W. MELIS et S. KUIPERS, Brevet américain n° 3153049, 1964 ; CA 62 : 14918b.

51) H. DUNNING, M. KREEVOY et J. WHITE, Brevet belge n° 616937, 1962 ; CA 58 : 3931g.

52) M. BLISH et A. SCHLAEGER, Brevet américain n° 2809212, 1957 ; CA 52 : 2898f.

53) M. J. BLISH, Brevet américain n° 2783353, 1956 ; CA 50 : 13997f.

54) E. V. HEEGAARD, Brevet américain n° 2742482, 1956 ; CA 50 : 11695a.

55) H. OWENS, J. STARK et A. GOODBAN, Brevet américain n° 2664441, 1953 ; CA 49 : 1100a.

56) G. AUSTERWEIL et J. DELORT-STACHENKO, C. R. Acad. Sci., 1952, 235, 1252 ; CA 47 : 9270c.

57) H. K. DAS et S. C. ROY, Biochim. biophys. Acta., 1962, 62, 590; CA 58 : 2423f.

58) P. POLGAR et A. MEISTER, Anal. Biochem., 1965, 12, 338 ; CA 63: 8711c.

59) M. BERGMANN, L. ZERVAS, Z. physiol. Chem., 1933, 221, 51.

60) W. FROENTJES, Rec. Trav. chim. Pays-Bas, 1943, 62, 97 ; CA 38: 2255[4].

61) A. NEUBERGER, Biochem J. 1936, 30, 2085 ; CA 31: 2072[2].

62) A.F. BEECHAM, J. amer. chem. Soc. 1954, 76, 4615 ; CA 49 : 13094d.

63) M. IKAWA, et E. SNELL, J. biol. Chem., 1961, 236, 1955 ; CA 55: 27480g.

64) M. TANAKA, Brevet japonais n° 23392, ('64) ; CA 62 : 10509c.

65) ST. BOTTGER et W. STEINMETZER, Z. Zuckerind, 1960, 10, 281; CA 54 : 25914d.

66) T. SHIBA et T. KANEKO, Bull. chem. Soc. Jap., 1960, 33, 1721 ; CA 55 : 13328g.

67) W. LE QUESNEet G. YOUNG, J. chem. Soc., 1952, p. 594 ; CA 46: 9514b.

68) H. SACHS etH. WAELSCH, Arch. Biochem. Biophys., 1957, 69, 422; CA 51 : 16622h.

69) G. WOODWARD et F. REINHART, J. biol. Chem. 1942, 145, 471 ; CA 37 : 2025[5].

70) A. ADLER, C. FASMAN et E. BLOUT, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 90 ; CA 58 : 6924d.

71) W. HANBY, S. WALEY et J. WATSON, J. chem. Soc., 1950, p. 3239; CA 45 : 6578i.

72) J. KOVACS, H. KOVACS NAGYet R. BALLINA, J. amer. chem. Soc. 1963, 85, 1839 ; CA 59 : 2937b.

73) M. ASAI, K. IMAIet J. NOGUCHI, Nippon Kagaku Zasshi, 1960, 81, 624 ; CA 55 : 6395e.

74) Kyowa Fermentation Industry Co, Ltd., Brevet belge n° 630188, 1963; CA 61 : 10008f.

75) International Minerals & Chemical Corp., Brevet anglais n° 882018, 1961; CA 57 : 7380i.

76) O. NORMAN, Brevet américain 2900391, 1959 ; CA 54: 2359c.

77) Y. KAWAI, Nippon Kagaku Zasshi, 1959, 80, 1321, CA 55 : 4358d ; 1960, 81, 934 ; CA 56 : 315b.

78) G. COCOLAS et W. HARTUNG, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 5203; CA 52 : 3769a.

79) H.K. HALL, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 6404 ; CA 53 : 14119a.

80) R. ANGIER, C. WALLER, B. HUTCHINGS, J. BOOTHE, J. MOWAT, J. SEMB et Y. SUBBAROW J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 74 ; CA 45 : 1031.

81) H. ADKINS et H. BILLICA, J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 3118-25; CA 43 : 572h.

82) J. SAUER et H. ADKINS, J. amer chem. Soc. 1938, 60, 402 ; CA 32: 2532[5].

83) H. CHILES et W. NOYES, J. amer. chem. Soc., 1922, 44, 1798 ; CA 16 : 3466.

84) T. WIELAND et H. FRITZ, Chem. Ber., 1953, 86, 1186 ; CA 48 : 10605b.

85) R. BUYLE, Chem. and Ind., 1966, 9, 380 ; CA 64 : 14264e.

86) E. SEGEL, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 851 ; CA 47 : 10541g.

87) F. DOYLE, M. MEHTA, G. SACH et J. PEARSON, J. chem. Soc., 1958, p. 4458 ; CA 53 : 10172a.

88) O. NORMAN et R. JOYCE, Brevet américain n° 2790000, 1957 ; CA 51 : 14794g.

89) G. BOCHER, Brevets américain n° 3002978, 1959 (CA 56 : 1432i); et français n° M51, 1961 (CA 58 : 1314d).

90) A. HUBERT, R. BUYLE et B. HARGITAY, Nature, 1958, 182, 259; CA 53 : 4149i.

91) B. HARGITAY, A. HUBERT et R. BUYLE, Makromol. Chem., 1962, 56, 104 ; CA 58 : 6922d.

92) W. HUMPHLETT et C. WILSON, J. org. Chem., 1961, 26, 2507 ; CA 56 : 1370d.

93) T. OHIRA, K. IMAI et H. KIDO, Nippon Nogei Kagaku Kaishi, 1954, 28, 765 ; CA 53 : 337d.

94) E. ABDERHALDEN et E. ROSSNER, Z. physiol. Chem., 1926, 152, 281.

95) R. ANGIER et V. SMITH, J. org. Chem., 1956, 21, 1540 ; CA 51 : 17880d.

96) R. ANGIER, Brevet américain n° 2651639, 1953 ; CA 48 : 12178g.

97) A. J. DI PIETRO, Brevet anglais n° 934965, 1963.

98) C. WALLER et R. ANGIER, Brevet américain n° 2543345, 1951 ; CA 45 : 7590.

99) Merck & Co, Inc., Brevet français n° 1438356, 1966 ; CA 64:9686.

100) M. SY, C. PILET, M. MAILLET, et M. NIEL, Chim. Therap., 1966, 4, 231 ; CA 65 : 12279f.

101) J. RALLS, J. org. Chem., 1961, 26, 66 ; CA 55 : 18705g.

102) J. BILLMAN et J. RENDALL, J. amer. chem. Soc., 1944, 66, 745 ; CA 38 : 3636[2].

103) T. MATSUKAWA et K. MASUDA, J. pharm. Soc. Japan, 1954, 74, 1344 ; CA 49 : 15855h.

104) T. NAGAI (Ajinomoto Co), Brevet japonais n° 9015 ('66) ; CA 65 : 12284a.

105) E. TASCHNER et C. WASIELEWSKI, Ann. Chem., 1961, 640, 142 ; CA 55 : 14319a.

106) E. TASCHNER, C. WASIELEWSKI et J. BIERNAT, Ann. Chem., 1961, 646, 119 ; CA 56 : 11700b.

107) J. STARK et A. GOODBAN, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 4966 ; CA 48 : 13682.

108) P. HARDY, G. KENNER, R. SHEPPARD, J. MACLEOD et J. MORLEY Brevet belge n° 665591, 1965 ; CA 64 : 19775a.

109) F. BLICKE, Brevet américain n° 2708194, 1955 ; CA 50 : 5780h.

110) R. BUYLE, Chem. and Ind., 1966, 5, 195 ; CA 64 : 12629.

111) V. BRUCKNER, K. MEDZIHRADSKY, I. KANDEL et M. KANDEL, Acta chim. Acad. Sci. hungar., 1959, 21, 105 ; CA 54 : 17279g.

112) M. TANAKA, T. KISHI et S. KINOSHITA, Nippon Nogei Kagaku Kaishi, 1960, 34, 782 ; CA 59 : 6509a.

113) M. VISCONTINI et H. BUEHLER, Helv. chim. Acta, 1966, 49, 2524 ; CA 66 : 38216a.

114) G. PASCHER, Arch. klin. exptl. Dermatol., 1956, 203, 234 ; CA 55 : 7587d.

115) M. GIUA, P. ROSSI, I. PENNAROLI et P. BAROLO, Gazz. chim. ital., 1964, 94, 788 ; CA 62 : 442.

116) M. BRUNET, A. BOUCHERLE et A. BADINAND, Chim. therap., 1966, 3, 158 ; CA 65 : 2199g.

117) J. BIEL, Brevets américains n° 3153656, 1964 (CA 62 : 528) ; et n° 3162680, 1964 (CA 62 : 7684) ; voir également J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 2805.

118) H. YALE, K. LOSEE, J. MARTINS, M. HOLSING, F. PERRY et J. BERNSTEIN, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 1933 (CA 48 : 4540d) et 1959, 81, 4433 (CA 54 : 6688) voir également Brevet américain n° 3060192 (CA 58 : 6808f).

119) Y. YAMADA, M. SAKURAI et Y. TSUCHIYA, Bull. chem. Soc. Jap., 1966, 39, 1999 ; CA 66 : 29052s.

120) H. MORREN, Brevet belge n° 602304, 1961 ; CA 56 : 2330a.

121) H. GUTMANN, B. HEGEDNES, P. ZELLER, (F. Hoffmann-La Roche & Co), Brevets allemand n° 1089390, 1960 (CA 56 : 4861); américain n° 2951849, 1960 (CA 55 : 14480) ; et anglais n° 836332, 1960 (CA 55 : 409).

122) M. MEHTA, Brevets anglais n° 833820, 1960 (CA 55 : 1654) et n° 861377, 1961 (CA 55 : 24792).

123) Sté d'études et de Recherches Chimiques et Pharmacologiques, Brevet français n° 1298571, 1962 ; CA 58 : 1436a.

124) S. KANAO, Bull. chem. Soc. Jap., 1949, 22, 4 ; CA 44 : 1908e.

125) H. RAPOPORT et J. BORDNER, J. org. Chem., 1964, 29, 2727; CA 61 : 10644f.

126) J. WOLF et C. NIEMANN, Biochemistry, 1963, 2, 293 ; CA 58 : 11626f.

127) Asahi Chemical Industry Co, Brevet français n° 1396916, 1965; CA 63 : 4458.

128) T. UNO, S. YUASA et S. SAITO, Brevet japonais n° 16309 ('66); CA 66 : 56193.

129) S. NATELSON et S. KAHN, Brevet américain n° 2295600, 1942; CA 37 : 1132[3].

130) J. BIEL, Brevet américain n° 3051722, 1962 ; CA 58 : 3399b.

131) F. DOYLE, M. MEHTA, G. SACH, R. WARD et P. SHERMAN J. chem. Soc., 1964, p. 578 ; CA 60 : 7986b.

132) J. RUDINGER, Coll. czech. chem. Comm., 1954, 19, 365 ; CA 49 : 3126.

133) J. RUDINGER et H. CZURBOVA, Coll. czech. chem. Comm., 1954, 19, 386 ; CA 49 : 3128.

134) Z. PRAVDA et J. RUDINGER, Coll. czech. chem. Comm., 1955, 20, 1 ; CA 49 : 14640d.

135) M. ZAORAL et J. RUDINGER, Coll. czech. chem. Comm., 1959, 24, 1993 ; CA 53 : 19906.

136) J. RUDINGER et H. FARKASOVA, Coll. czech. chem. Comm., 1963, 28, 2941 ; CA 60 : 5630.

137) R. STEDMAN, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 4691 ; CA 52 : 2749g.

138) A. BEECHAM, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 3257 ; CA 51: 15404f.

139) J. SWAN et V. du VIGNEAUD, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 3110 ; CA 49 : 6109f.

140) T. SHIBA et S. IMAI, Nippon Kagaku Zasshi, 1959, 80, 492; CA 55 : 3452.

141) F. MICHEEL, E. OSTMANN et F. ALFES, Tetrahedron, 1962, 18, 1155 ; CA 58 : 8040a.

142) C. HARINGTON et R. MOGGRIDGE, J. chem. Soc., 1940, p. 706; CA 34 : 6616.

143) F. CHILLEMI, Brevet belge n° 623243, 1963, CA 64 : 810e.

144) R. MELTZER et W. LUTZ, Brevet américain n° 3147268, 1964; CA 61 : 13287g.

145) H. GIBIAN et E. KLIEGER, Ann. Chem., 1961, 640, 145; CA 55: 14320h.

146) H. TAKAMATSU, H. NISHIMURA et O. YAMAUCHI, Yakugaku Zasshi, 1963, 83, 1061 ; CA 60 : 8034b.

147) S. OSE et H. TAKAMATSU, Brevet japonais n° 3667 ('63) ; CA 59 : 11658d;

148) S. OSE et H. TAKAMATSU, Brevet japonais n° 13924 ('60) ; CA 55 : 2687g.

149) E. ABDERHALDEN et A. SUWA, Ber., 1910, 43, 2151.

150) E. ABDERHALDEN et K. KAUTZSCH, Z. physiol. chem., 1912, 78, 333.

151) E. ABDERHALDEN et E. WURM, Z. physiol. Chem., 1912, 82, 160.

152) E. ABDERHALDEN et H. SPINNER, Z. physiol. Chem., 1919, 107, I; CA 15 : 1711^5.

153) T. NAKANO, C. DJERASSI et R. CORRAL, J. org. Chem., 1961, 26, 1184 ; CA 55 : 19834.

154) W. VOSS et R. GUTTMANN, Z. physiol. Chem., 1932, 204, I ; CA 26 : 2707^9.

155) M. GEE, Anal. Chem., 1965, 37, 926 ; CA 63 : 8711d.

156) H. KOBAYASHI, K. YAMAGUCHI, S. OKUBO et T. YAMASHITA, Brevet japonais n° 5664 ('67) ; CA 67 : 21932d.

157) M. St C. FLETT, Characteristic Frequencies of chemical groups in the infra-red, Elsevier, 1963, p. 40 ; et spécialement A. R. KATRITZKY et Coll; Spectrochim. Acta, 1960, 16, 954 et 964.

158) Ro. MECKE et Re. MECKE, Chem. Ber., 1956, 89, 343 (CA 50 : 9879) ; et 1957, 90, 975, (CA 52 : 8732).

159) K. KUROSAKI, Nippon Kagaku Zasshi, 1961, 82, 1691 ; CA 58 : 13312.

160) A. PARSONS, J. Mol. Spectros copy, 1961, 6, 201; CA 56 : 1074c.

161) H. AFFSPRUNG, S. CHRISTIAN, et J. WORLEY, Spectrochim. Acta, 1964, 20, 1415 ; CA 61 : 10567d.

162) J. KATON, W. FEAIRHELLER et J. PUSTINGER, Anal. Chem. 1964, 36, 2126.

163) P. BASSIGNANA, C. COGROSSI, G. POLLA MATTIOT et M. GILLIO TOS, Spectrochim. Acta, 1962, 18, 809 ; et 1965, 21, 677 (CA 62 : 14054f).

164) M. HORAK et J. GUT, Coll. czech. chem. Comm., 1963, 28, 3392 ; CA 60 : 15960a.

165) H. HALL, Jr. et R. ZBINDEN, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 6428 ; CA 53 : 10965e.

166) W. KLEMPERER, M. CRONYN, A. MAKI, et G. PIMENTEL, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 5846 ; CA 49 : 2191g.

167) H. RYDON et P. SMITH, Nature, 1952, 169, 922 ; CA 46:11290b.

168) S. PAN et J. DUTCHER, Anal. Chem., 1956, 28, 836.

169) N. ELLFOLK et R. SYNGE, Biochem. J., 1955, 59, 523; CA 49:8745a

170) H. GILMAN et A. BLATT, Organic Syntheses, Wiley, 1951, Coll. Vol. I, p. 393.

171) N. RABJOHN, Organic Syntheses, Wiley, 1963, Coll. Vol. IV, p. 263 ; et Coll. Vol. III p. 142.

172) E. HORNING, Organic Syntheses, Wiley, 1955, Coll. Vol. III, p. 144.

173) J. MATHIEU et A. ALLAIS, Cahiers de Syntheses Organiques, Masson et Cie, Paris, 1958, Vol. IV, p. 168.

174) J. MATHIEU et A. ALLAIS, Cahiers de Synthèses Organiques, Masson et Cie, Paris, 1958, Vol. IV, p. 173.

175) M.PESEZ et P. POIRIER, Méthodes et Réactions de l'analyse organique, Masson et Cie, Paris, 1954, Vol. III, p. 56.

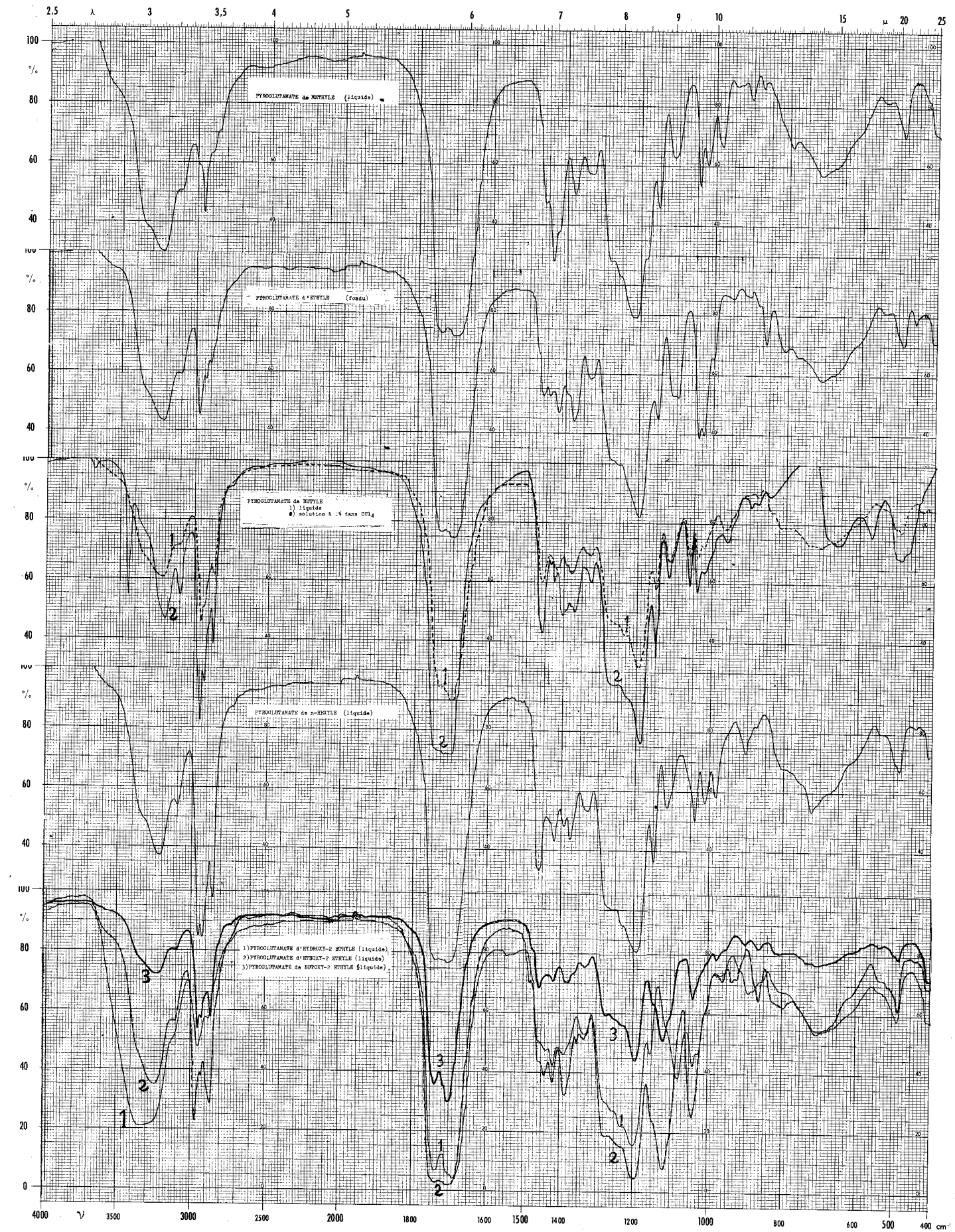
176) V. GRIGNARD, Traité de Chimie Organique, Masson et Cie, Paris, 1950, T. 7, p. 828;

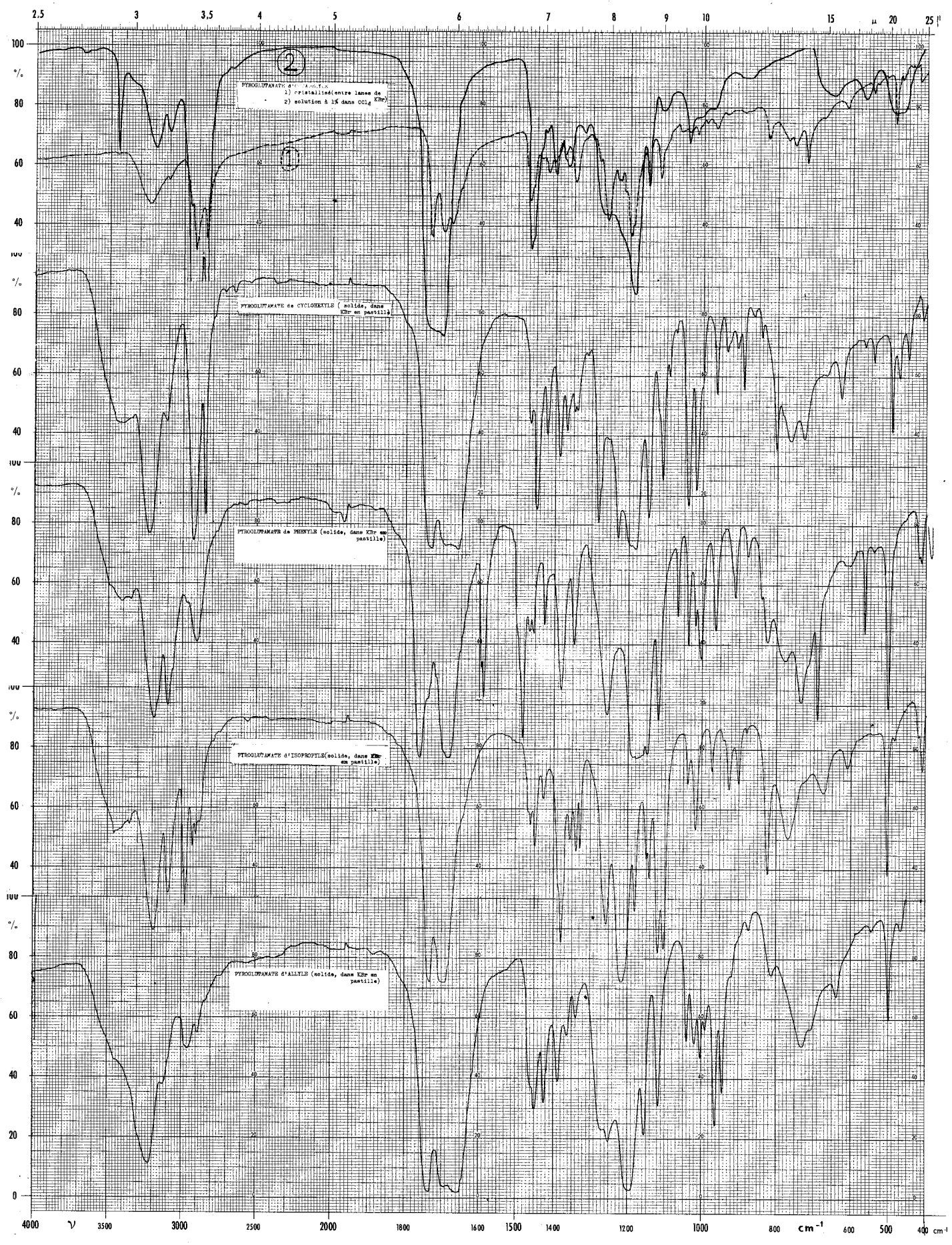
177) R. CLINTON et S. LASKOWSKI, J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 3135.

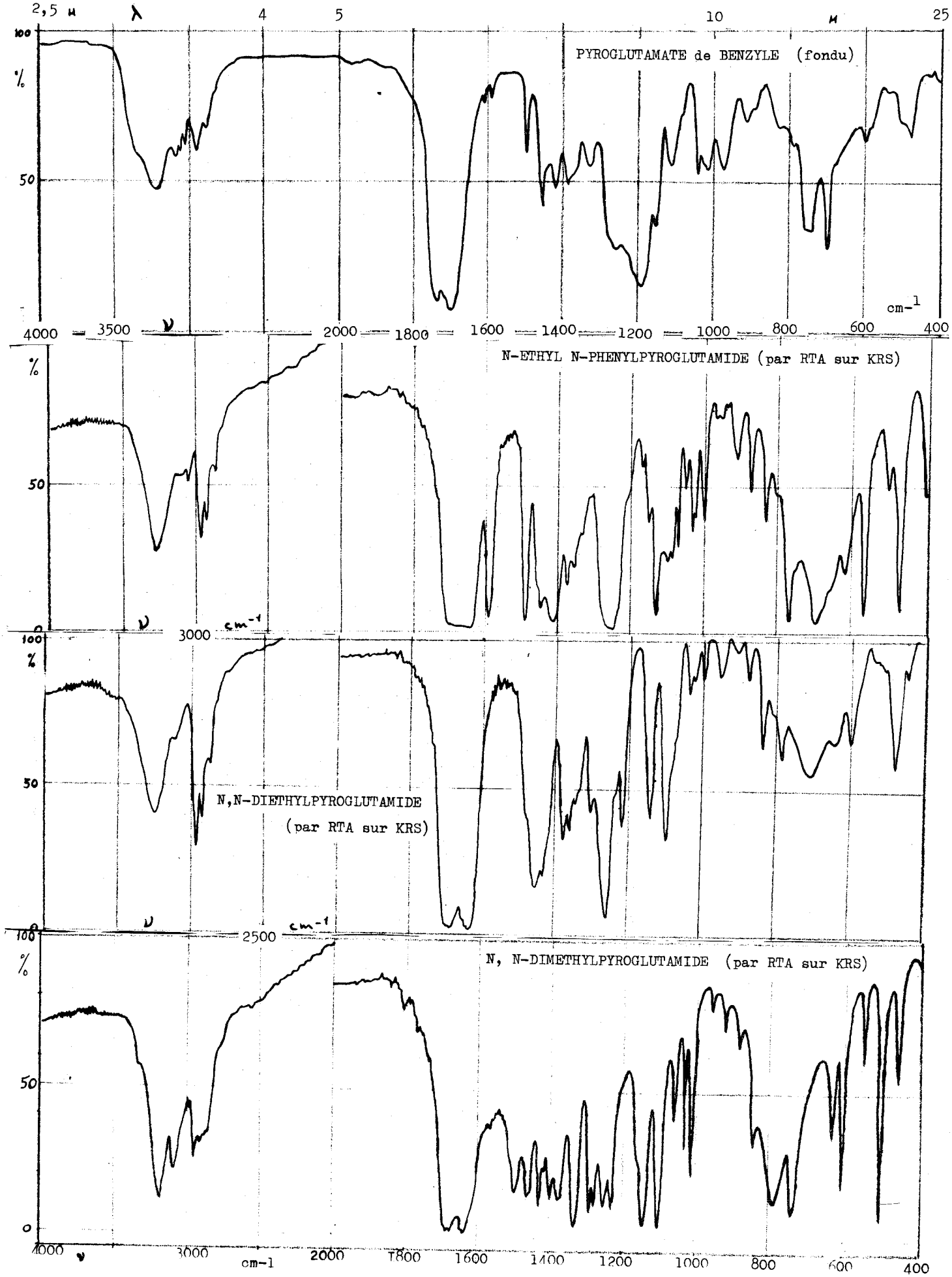
178) A. BATTERSBY et J. ROBINSON, J. chem. Soc., 1956, p. 2076; CA 51 : 3559.

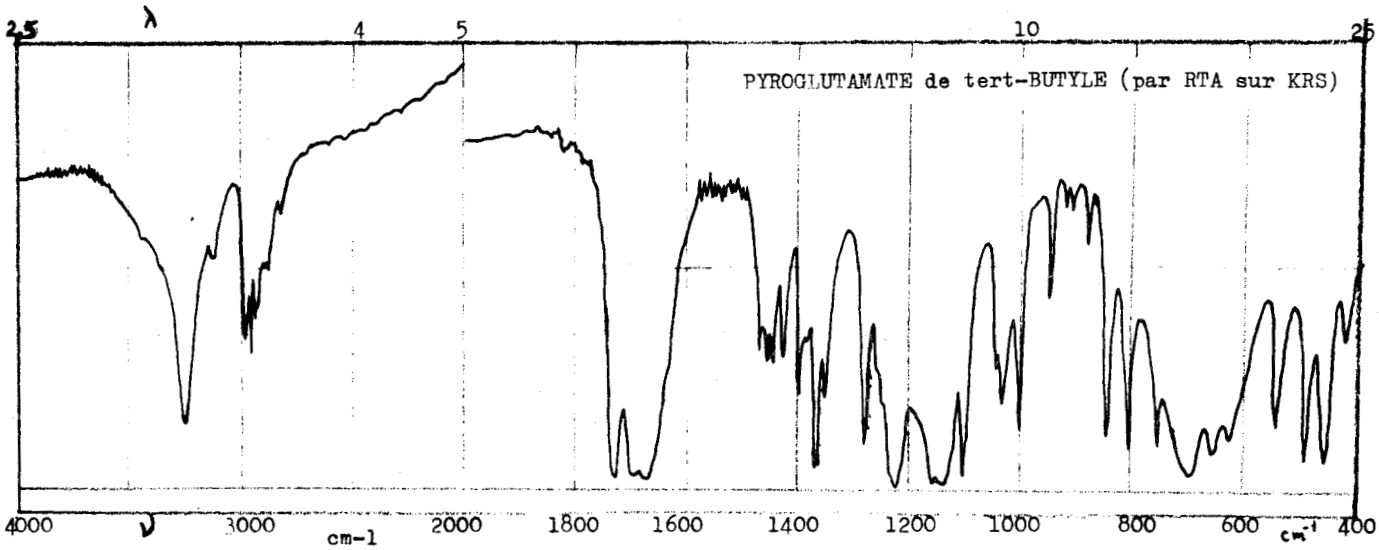
179) A. BATTERSBY et J. REYNOLDS, J. chem. Soc., 1961, p. 524; CA 55 : 16512.

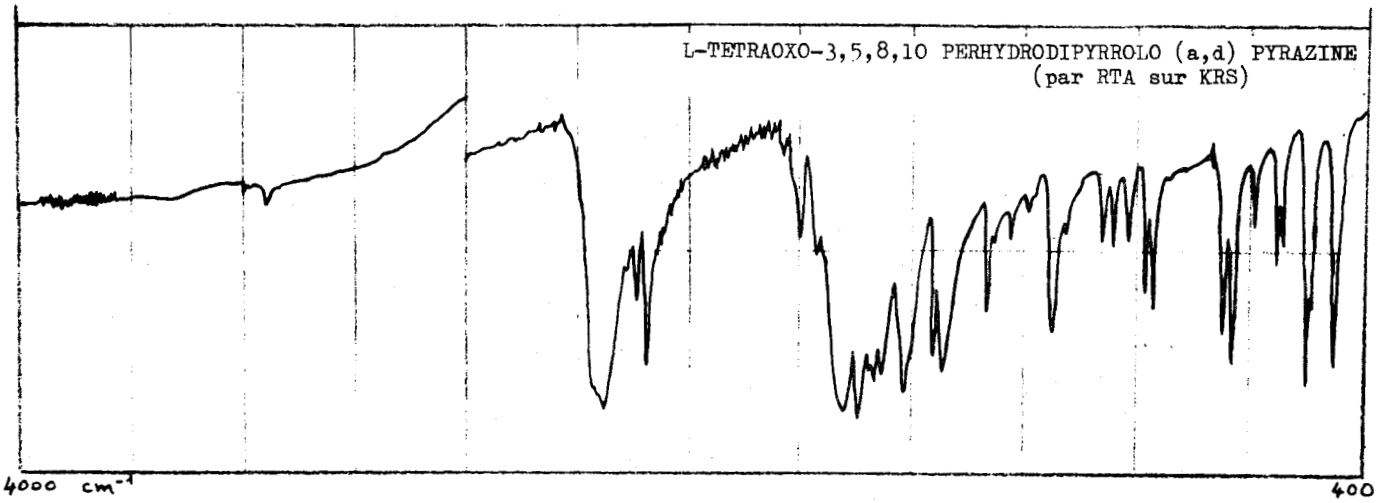
180) P. PIGACHE, Communication privée.

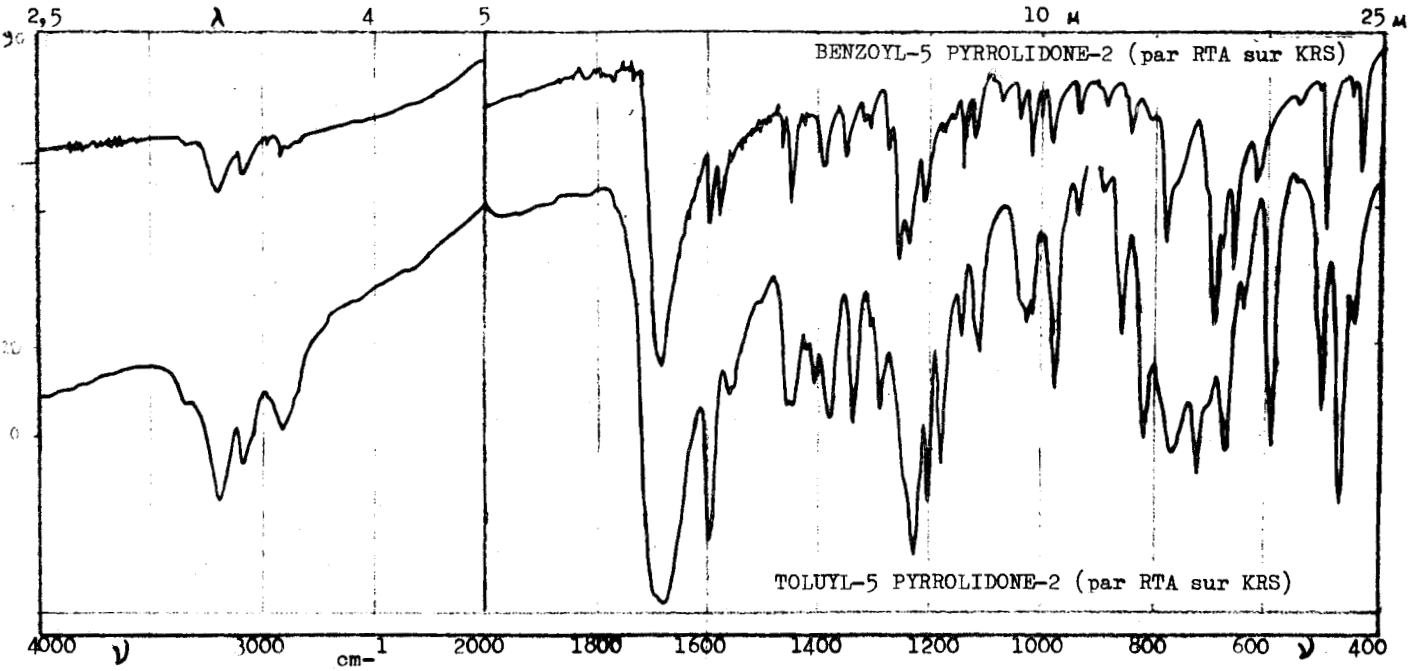

PYROGLUTAMATE de METHYLE (liquide)
PYROGLUTAMATE d'ETHYLE (fondu)
PYROGLUTAMATE de BUTYLE
1) liquide
2) solution à 1% dans CCl4
PYROGLUTAMATE de n-HEXYLE (liquide)
1) PYROGLUTAMATE d'HYDROXY-2 ETHYLE (liquide)
2) PYROGLUTAMATE d'ETHOXY-2 ETHYLE (liquide)
3) PYROGLUTAMATE de BUTOXY-2 ETHYLE (liquide)
λ
μ
ν
cm⁻¹
%


PYROGLUTAMATE d'[illegible]
1) cristallisé(entre lames de KBr)
2) solution à 1% dans CCl_4
PYROGLUTAMATE de CYCLOHEXYLE (solide, dans KBr en pastille)
PYROGLUTAMATE de PHENYLE (solide, dans KBr en pastille)
PYROGLUTAMATE d'ISOPROPYLE(solide, dans KBr en pastille)
PYROGLUTAMATE d'ALLYLE (solide, dans KBr en pastille)
%
ν
cm⁻¹
μ


2,5 μ
λ
4
5
10
μ
25
100
%
50
PYROGLUTAMATE de BENZYLE (fondu)
cm-1
4000
3500
ν
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
N-ETHYL N-PHENYLPYROGLUTAMIDE (par RTA sur KRS)
0
3000
N,N-DIETHYLPYROGLUTAMIDE
(par RTA sur KRS)
2500
N, N-DIMETHYLPYROGLUTAMIDE (par RTA sur KRS)


PYROGLUTAMATE de tert-BUTYLE (par RTA sur KRS)
2,5
λ
4
5
10
25 μ
4000
ν
3000
cm-1
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
cm-1
400


L-TETRAOXO-3,5,8,10 PERHYDRODIPYRROLO (a,d) PYRAZINE
(par RTA sur KRS)
4000 cm-1
400


2,5
λ
4
5
10 μ
25 μ
BENZOYL-5 PYRROLIDONE-2 (par RTA sur KRS)
TOLUYL-5 PYRROLIDONE-2 (par RTA sur KRS)
4000
ν
3000
cm-1
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
ν
400

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

METHODES DE PREPARATION DES AMINO-ALCOOLS A FONCTIONS ELOIGNEES