

50376  
1968  
36

50.376  
1968  
36

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DES SCIENCES

DOYEN M. DEFRETIN

ASSESSEURS : M. HEUBEL

M. LEBRUN

-----

PROFESSEURS HONORAIRES

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

PROFESSEURS

MM. BACCHUS	Astronomie et Calcul Numérique
BEAUFILS	Chimie Générale
BECART	Physique
BLOCH	Psychophysiologie
BONTE	Géologie Appliquée
BOUGHON	Mathématiques



UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DES SCIENCES

DOYEN M. DEFRETIN

ASSESEURS M. HEUBEL

M. LEBRUN

-----

PROFESSEURS HONORAIRES

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

PROFESSEURS

MM. BACCHUS	Astronomie et Calcul Numérique
BEAUFILS	Chimie Générale
BECART	Physique
BLOCH	Psychophysiologie
BONTE	Géologie Appliquée
BOUGHON	Mathématiques

MM. BOURIQUET	Botanique
CELET	Géologie Générale
CONSTANT	Radioélectricité
CORSIN	Paléobotanique
DECUYPER	Mathématiques
DEDECKER	Mathématiques
DEFRETIN	Laboratoire Biologie Maritime de WIMEREUX
DEHORS	Physique Industrielle
DELATTE	Géologie Générale
DELEAU	Géologie et Minéralogie
DELHAYE	Chimie Physique et Minérale Ier Cycle
DESCOMBES	Mathématiques
DURCHON	Zoologie
FOURET	Physique
GABILLARD	Radioélectricité
GLACET	Chimie Organique
GONTIER	Mécanique des Fluides
HEIM DE BALSAC	Zoologie
HEUBEL	Chimie Minérale
HOCQUETTE	Botanique
LEBEGUE	Botanique C.S.U. AMIENS
Mme LEBEGUE	Physique C.S.U. AMIENS
M. LEBRUN	Radioélectricité
Mlle LENOBLE	Physique
MM. LIEBAERT	I.U.T.
LINDER	Botanique
LUCQUIN	Chimie Physique - Département de Chimie
MARION	Chimie C.S.U. AMIENS
MARTINOT-LAGARDE	Mécanique des Fluides
Mlle MARQUET	Mathématiques
MENNESSIER	Géologie C.S.U. AMIENS
MONTARIOL	Chimie Minérale Appliquée
MONTREUIL	Chimie Biologique

MM.	MORIAMEZ	Physique
	MOUVIER	Chimie SAINT-QUENTIN
	PARREAU	Mathématiques
	PEREZ	Physique
	PHAM MAU QUAN	Mathématiques
	POUZET	Calcul Numérique
	PROUVOST	Géologie et Minéralogie
	SAVARD	Chimie Générale
	SCHILTZ	Physique
	SCHALLER	Zoologie
Mme	SCHWARTZ	Mathématiques
MM.	TILLIEU	Physique Théorique
	TRIDOT	Chimie Minérale Appliquée - E.N.S.C.L.
	VAZART	Botanique AMIENS
	VIVIER	Zoologie C.S.U. AMIENS
	WATERLOT	Géologie et Minéralogie
	WERTHEIMER	Physique Générale

MAITRES DE CONFERENCES

MM.	ATTELA	Mathématiques Appliquées
	BELLETT	Physique
	BENABOU	Mathématiques
	BILLARD	Physique
	BOILLET	Physique
	BUI TRONG LIEU	Mathématiques
	CHERRUAULT	Mathématiques
	CHEVALIER	Mathématiques C.S.U. AMIENS
	DERCOURT	Géologie et Minéralogie
	DEVRAINNE	Chimie Minérale II
Mme	DIXMIER	Mathématiques AMIENS
Mme	DRAN	Chimie Organique Ier Cycle

MM.	GOUDMAND	Chimie Physique
	GUILBAUT	Département de Biologie et Physiologie Animale
	GUILLAUME	Botanique
	HANGAN (Associé)	Mathématiques
	HENRY	Physique AMIENS
	HERZ	Calcul Numérique
	HEYMAN	Physique C.S.U. AMIENS
	HUARD DE LA MARRE	Calcul Numérique
	JOLY	Zoologie C.S.U. AMIENS
	LABLACHE-COMBIER	Chimie Générale
	LACOSTE	Botanique
	LAMBERT	Physique SAINT-QUENTIN
	LANDAIS	Chimie Organique III
	LEHMANN	Mathématiques
Mme	LEHMANN	Mathématiques
	LOUCHEUX	Chimie
	MAES	Physique
	METTETAL	Zoologie AMIENS
	MONTEL	Physique C.S.U. VALENCIENNES
	NGUYEN PHONG CHAU	Mathématiques SAINT-QUENTIN
	PANET	Electromécanique
	PARSY	Mathématiques AMIENS
	SAADA	Physique
	SEGARD	Chimie Biologique
	TUDO	Chimie Minérale Appliquée C.S.U. AMIENS
	VAILLANT	Mathématiques
	VIDAL	Physique Industrielle
Mme	ZINN-JUSTIN	Mathématiques

SECRETAIRE GENERAL, ATTACHE PRINCIPAL :

M. L E G R O S

A mon Maître,

le Professeur Charles GLACET.

Ce travail a été effectué dans le Laboratoire de  
Chimie Organique I de la FACULTE des SCIENCES de LILLE.

Je suis heureux de rendre hommage à  
Monsieur le Professeur GLACET qui m'a guidé de ses précieux conseils  
et m'a fait profiter de sa grande expérience.

Je remercie également Monsieur le Professeur LANDAIS  
et Monsieur BASSERY qui consentent à faire partie de mon Jury.

## A - PREPARATION D' $\alpha$ -AMINO EPOXYDES

On connaît trois méthodes de préparation des  $\alpha$ -amino époxydes

### 1) Addition d'une amine non tertiaire à un oxyde vinylique cyclique

Le dihydropyranne en tant qu'oxyde vinylique a des propriétés additives marquées.



R. PAUL (1) en fournit quelques exemples classiques. Les amines non tertiaires peuvent être considérées comme des corps à hydrogène mobile. L'addition dans ce cas aboutit aux  $\alpha$ -amino tétrahydropyranes.

C'est par cette méthode que C. GLACET (2) a obtenu pour la première fois les  $\alpha$ -amino époxydes. Malheureusement, cette réaction se limite aux seules amines aromatiques de faible basicité.

### 2) Addition directe - Passage à l'hémiacétal

L'élimination de l'eau entre un héli acétal hétérocyclique et une amine non tertiaire permet de généraliser la préparation des  $\alpha$ -amino époxydes.



Cette réaction est beaucoup plus facile que l'addition directe. L'équilibre est déplacé vers la formation d'amino époxyde par élimination de l'eau. La facilité de cette réaction est fonction de la basicité de l'amine et de l'encombrement stérique au voisinage de l'atome d'azote. Les amines aromatiques réagissent paresseusement ; les amines aliphatiques peu encombrées sont facilement transformées. Par contre, la substitution de l'éthylisopropylamine est laborieuse et la diisopropylamine ne réagit pas. (3)

L'isolement de l' $\alpha$ -aminotétrahydropyranne par distillation s'effectue facilement, à moins de décomposition partielle (point d'ébullition trop élevé), à moins aussi que le point d'ébullition soit trop voisin de celui de l' $\alpha$ -hydroxytétrahydropyranne résiduel ou de l'oxyde de tétrahydropyrannyle (sous-produit de la préparation de l'hémiacétal).

### 3) Aminolyse des $\alpha$ -aminotétrahydropyranes

Cette préparation due à C. GLACET et D. VERON (4) est surtout réalisée à partir de l' $\alpha$ -méthyl ou de l' $\alpha$  diméthylaminotétrahydropyranne. Lors de l'échange fonctionnel ces aminoépoxydes libèrent des amines volatiles qui sont trappées en milieu acide. L'évolution de la réaction est suivie par protométrie.

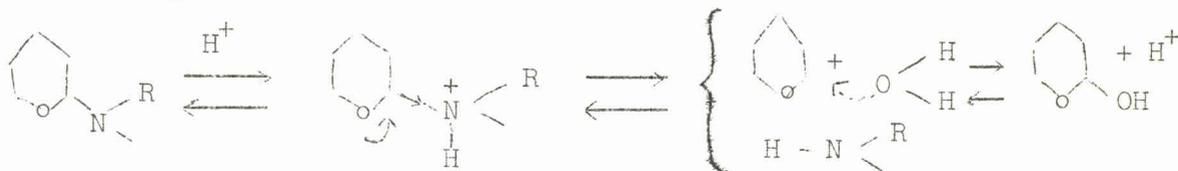
L'aminolyse est un équilibre véritable :



Cette réaction est générale, aucunement influencée par la basicité de l'amine. Seul l'encombrement stérique, quand il est important, empêche la réaction d'échange. Les catalyseurs employés sont des acides au sens strict et au sens généralisé.

#### HYDROLYSE DES $\alpha$ -AMINOTETRAHYDROPYRANNES

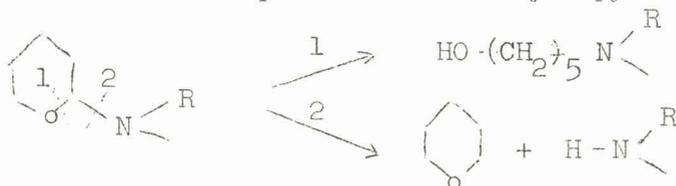
Les  $\alpha$ -amino époxydes sont hydrolysés en milieu aqueux et surtout en milieu aqueux acide. La coupure de la molécule se fait au niveau de la liaison  $\text{C}_\alpha = \text{N}$  avec formation d' $\omega$ -hydroxypentanal et d'amine :



En milieu aqueux l' $\alpha$ -hydroxytétrahydropyranne est en équilibre avec sa forme aldéhyde alcool. Celui-ci, l' $\omega$ -hydroxypentanal, est isolé sous forme de dinitro-2,4 phénylhydrazone; L'amine est isolée du filtrat puis caractérisée sous forme de dérivé cristallisé.

#### HYDROGENATION CATALYTIQUE DES $\alpha$ -AMINOÉPOXYDES

L'hydrogénation catalytique sur nickel de Raney des  $\alpha$ -aminotétrahydropyranes conduit à des aminopentanol-1,5, par coupure de la liaison  $\text{C}_\alpha-\text{O}$ . La coupure peut aussi voir lieu au niveau de la liaison  $\text{C}_\alpha - \text{N}$ . L'amine de départ et le tétrahydropyranne sont obtenus.



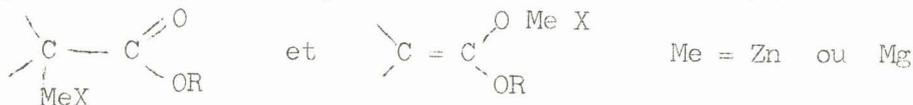
Cette dernière coupure est généralement peu importante en milieu basique, mais la liaison  $C_{\alpha} - O$  s'hydrogène alors de façon beaucoup plus lente.

B - REACTION DE REFORMATSKY AVEC LES  $\alpha$ -AMINOÉPOXYDES :

L'action des organomagnésiens mixtes sur les  $\alpha$ -Aminoépoxydes est connue. Cette réaction étudiée par C.GLACET et A.GAUMETON (5) conduit à des amino alcools-1,5 avec d'excellents rendements.



Nous avons donc tenté avec les  $\alpha$ -amino époxydes une autre réaction dont l'intermédiaire est un organo métallique. Dans la réaction de REFORMATSKY la formation d'un composé organo métallique est un effet généralement admis. Cependant, le mécanisme est encore loin d'être élucidé. La structure du composé résultant de l'action de l'ester  $\alpha$ -halogéné sur le métal (Mg ou Zn) peut être représenté par deux formules limites (6).

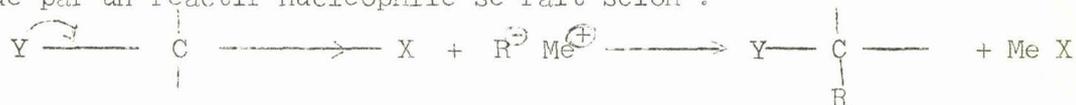


Le comportement chimique de ce réactif est très semblable à celui du réactif de GRIGNARD. Son action sur les dérivés carbonylés, sur les nitriles et esters (7), sur l'orthoformiate d'éthyle (8) etc..... sont similaires.

L' $\alpha$ -amino époxyde est un composé du type X - C - Y où X est plus attracteur que Y.



L'attaque par un réactif nucléophile se fait selon :

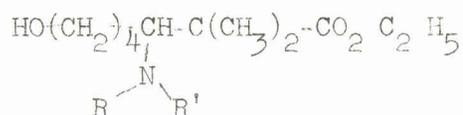


Dans notre cas la réaction peut s'écrire :

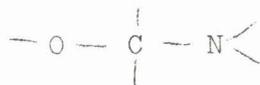


L'attaque nucléophile de R sur  $C_{\alpha}$  renforce l'attraction par l'oxygène du doublet et aboutit à la rupture de la liaison  $C_{\alpha}-O$ .

Nous sommes conduits alors à un amino alcool ester de formule générale :



Nous nous sommes limités à l'emploi de l' $\alpha$ -bromo isobutyrate d'éthyle comme dérivé bromé. Cette réaction avait toutes chances de donner le résultat espéré. En effet, J.CANCEILL et J.JACQUES l'ont appliquée avec succès aux  $\alpha$ -amino nitriles et aux  $\alpha$ -amino éthers (9). Ces dernières présentant le même enchaînement que les  $\alpha$ -amino époxydes :



Nous avons préparé trois  $\alpha$ -aminotétrahydropyranes encore inconnus :

- L' $\alpha$ -butyléthylaminotétrahydropyranne, par aminolyse de l' $\alpha$ -hydroxytétrahydropyranne et de l' $\alpha$  diméthylaminotétrahydropyranne.
- L' $\alpha$ -pipéridinotétrahydropyranne par les mêmes méthodes.
- L' $\alpha$ -(di-(n-amy)lamino) tétrahydropyranne par aminolyse de l' $\alpha$ -diméthylaminotétrahydropyranne.

Les structures ont été contrôlées par hydrolyse. L'hydrogénation catalytique des  $\alpha$ -aminoépoxydes nous a fourni des aminopentanol-1,5.

L'action de l' $\alpha$ -bromo-isobutyrate d'éthyle en présence de métal sur les  $\alpha$ -amino époxydes a été mise au point avec l' $\alpha$ -diméthylamino tétrahydropyranne.

Elle a ensuite été appliquée aux trois  $\alpha$ -aminoépoxydes ci-dessus.

La pureté des échantillons obtenus a été vérifiée par dosage d'azote.

-----

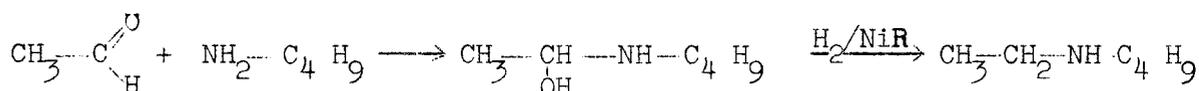
PARTIE EXPERIMENTALE

A - AMINES,  $\alpha$ -AMINOÉPOXYDES, AMINO-5 PENTANOL 1

I - Préparation de la butyléthylamine

L'hydrogénation sur nickel de RANEY d'un mélange de dérivé carbonylé et d'amine dans un solvant approprié est une méthode intéressante de préparation des amines secondaires dissymétriques. H.HENZE et D.HUMPHREYS (10) en hydrogénant un mélange de butylamine et d'acétaldéhyde obtiennent 31 % de l'amine secondaire attendu. A.COPE, N.LE BEL, HIOK HUANG LU et W.MOORE (11) ont un rendement quelque peu supérieur (44 %) à partir d'aldéhyde butyrique et d'éthylamine. Certains auteurs tels que K.CAMPBELL, A.SOMMERS et B.CAMPBELL (12) ainsi que R.TIOLLAIS (11) préfèrent isoler l'aldimine intermédiaire avant de l'hydrogéner. Ceci n'améliore pas la quantité de produit attendu (43 % en tenant compte des deux opérations).

Dans le cas présent, l'amine recherchée a été obtenue par hydrogénation du mélange acétaldéhyde, butylamine :



Contrairement aux auteurs ci-dessus (10) (12) (13) qui deshydrataient le mélange, l'hydrogénation a été effectuée en solution hydroalcoolique. L'absorption de la quantité théorique d'hydrogène commence à température ambiante et est terminée vers 60°.

45 % de produit passant à pression atmosphérique entre 110,5 et 114° sont obtenus par distillation au travers d'une bonne colonne (32 plateaux théoriques).

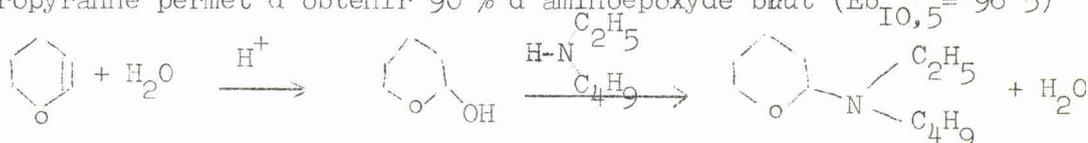
La butyléthylamine obtenue est caractérisée par ses constantes physiques ( $\text{Eb}_{760} = 111^\circ - 113^\circ$   $n_D^{20} = 1,4055$ ) qui sont en accord avec la littérature (10) (11) (12) (13). Elle est pratiquement pure : N % calc. 13,84 ; tr. 13,81.

Oxalate acide de la butyléthylamine C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N O<sub>4</sub>

Il recristallise facilement de l'alcool éthylique. Ceci permet d'en isoler 90 %. Sa fusion F = 185,5° se fait sans décomposition. Le dosage par l'acide perchlorique en milieu acétique atteste la pureté de ce dérivé (N % calc. 7,33 ; tr. 7,37).

II - Préparation de l'α-butyléthylaminotétrahydropyranne

La butyléthylamine ajoutée en excès (10 %) a l'α-hydroxy-tétrahydropyranne permet d'obtenir 90 % d'aminéoxyde brut (Eb<sub>10,5</sub> = 96°5)



La redistillation donne plusieurs fractions (Eb<sub>10,5</sub> = 96,5) dont les indices de réfraction sont identiques (n<sub>D</sub><sup>23</sup> = 1,4500) mais dont les pourcentages en azote sont déficitaires (3,5 %). Une purification supplémentaire n'améliore pas le résultat. La présence de traces d'oxyde de tétrahydropyrannyle de point d'ébullition assez voisin est à incriminer.

Pour obtenir un produit pur il est préférable d'utiliser la préparation par aminolyse.

Un mélange de 0,31 mole d'amine et 0,28 mole d'α-diméthylaminotétrahydropyranne est chauffé sous une bonne colonne.



0,05 g de catalyseur (chlorure d'ammonium) sont ajoutés.

Le tableau ci-dessous résume la marche de la réaction :

Temps en mn	: 3,30"	: 8'30"	: 33'	: 94	: 132	: 192	: 302	: 388	: 409	: 515
t° C	: 65	: 65	: 68	: 80	: 83	: 90	: 95	: 100	: 98	: 98
P en mm de Hg	: 200	: 200	: 156	: 147	: 147	: 147	: 105	: 97	: 86	: 77
% d'amine dégagé	: 7,1	: 10,7	: 25	: 47	: 61	: 75	: 82	: 86,6	: 87,5	: 91,2
% par mn	: 2,02	: 0,72	: 0,68	: 0,57	: 0,34	: 0,18	: 0,07	: 0,07	: 0,04	: 0,03

Lorsque la diméthylamine ne se dégage plus l'équilibre est bloqué par KOH puis l' amino époxyde est distillé sur un peu de carbonate de potassium.

A 96 - 97 ° sous 11 mm de mercure passent 46 g de produit soit un rendement de 89 %.

Les constantes physiques de l' $\alpha$ -butyléthylaminotétrahydropyranne correspondent bien à celles d'autres  $\alpha$ -aminoépoxyde déjà connus.

$\alpha$  - butyléthylaminotétrahydropyranne :  $C_{11} H_{23} N O$

$$Eb_{11} = 97^{\circ} ; n_D^{23} = 1,4500 ; d_4^{22} = 0,887$$

R.M. calc. 56,38 ; tr. 56,19.

N % calc. 7,56 ; tr. 7,52.

### Hydrolyse

La structure de cet aminoépoxyde est contrôlée par hydrolyse en  $\alpha$ -hydroxypentanal (isolé sous forme de dinitro-2,4 phényl hydrazone ; F = 114° (I4) (rdt = 77 % à partir de l' aminoépoxyde) et en butyléthylamine caractérisée par son oxalate acide F = 185,5° (rdt = 72 %). Cette hydrolyse a lieu en milieu hydro-alcoolique acide.

### Hydrogénation catalytique de l' $\alpha$ -butyléthylaminotétrahydropyranne

18,5 g d' amino époxyde (0,1 mole sont mis en solution alcoolique basique ( $\frac{N}{4}$ ) avec 5 g de nickel de Rarey et agités sous pression atmosphérique d'hydrogène (28°). L'absorption s'arrête au bout de 6 h à une valeur correspondant approximativement à la quantité théorique. Après neutralisation, l'alcool est chassé. Il distille ensuite 17,8 g (95 %) de produit entre  $Eb_{11} = 131, -5^{\circ}$ . La redistillation donne des fractions de même indice, ( $n_D^{23} = 1,4529$ ) mais qui présentent un défaut d'azote. Cette hydrogénation n'a pas été effectuée à partir d'un produit rigoureusement pur (produit obtenu par l'intermédiaire de l'hémiacétal). Après salification par HCl en milieu aqueux, l'impureté organique non azotée est extraite par l'alcool isoamylique primaire. La couche aqueuse est ensuite saturée par KOH et extraite à l'éther. On obtient ainsi le butyléthylamino-5 pentanol-1 pur.

Butyléthylamino-5 pentanol-1 : C<sub>11</sub> H<sub>25</sub> N O

Eb<sub>11,5</sub> = 135° ; n<sub>D</sub><sup>23</sup> = 1,4530 ; d<sub>4</sub><sup>23</sup> = 0,870

R.M. calc. 58,21 ; tr. 58,46

N % calc. 7,47 ; tr. 7,40.

. Picrate du butyléthylamino-5 pentanol-1 : C<sub>17</sub> H<sub>28</sub> N<sub>4</sub> O<sub>8</sub>

Il recristallise (75 %) dans un mélange d'alcool isoamylique et d'oxyde de butyle. F = 67°.

Acide picrique % calc. 54,76 ; tr. 54,70.

Le dosage est effectué dans le diméthyl formamide par la/ potasse méthanolique.

### III - Préparation de l'α-pipéridinotétrahydropyranne

Le produit obtenu (rdt = 86 %) en passant par l'hémiacétal présente, comme dans le cas précédent, un défaut d'azote (3,5 %) qu'une purification supplémentaire n'arrive pas à minimiser.

La méthode par aminolyse est donc employée. Elle fournit en 3 h 30 et sans catalyseur 98 % d' amino époxyde pur. La facilité de cette réaction était à prévoir car l'encombrement stérique de la pipéridine est très faible.

α-Pipéridinotétrahydropyranne : C<sub>10</sub> H<sub>19</sub> N O

Eb<sub>10,5</sub> = 99° ; n<sub>D</sub><sup>23</sup> = 1,4796 ; d<sub>4</sub><sup>23</sup> = 0,971

R.M. calc. 49,56 ; tr. 49,46.

N % calc. 8,27 ; tr. 8,21.

### Hydrolyse

La technique précédente fournit 81 % de dinitro-2,4 phényl-hysrazone de l'ω-hydroxypentanal et 65 % de picrate de pipéridine. Les points de fusion de ces deux dérivés sont en accord avec la littérature et restent inchangés en mélange avec un échantillon de structure certaine (I4).

Hydrogénation catalytique de l' $\alpha$ -pipéridinotétrahydropyranne

Elle se fait dans les mêmes conditions que la précédente. L'aminoalcool obtenu (87 %) renferme une impureté non azotée. Celle-ci est extraite par l'alcool iso amylique primaire en milieu acide. Cependant, en utilisant l'amino époxyde obtenu par aminolyse le produit pur est obtenu directement.

Cet amino alcool est connu (I5), (I6), (I7), (I8). Ses constantes physiques correspondent bien à celles données par ces différents auteurs.

Pipéridino-5 pentanol-1 :  $C_{10} H_{21} N O$

$$Eb_{10,5} = 136 - 136,5^{\circ} ; n_D^{23} = 1,4787 ; d_4^{23} = 0,940$$

$$R.M. \text{ calc. } 51,64 ; \text{ tr. } 51,64$$

$$N \% \text{ calc. } 8,17 ; \text{ tr. } 8,10$$

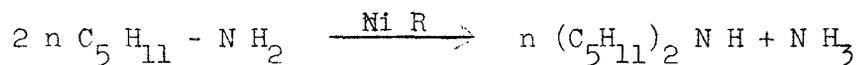
Picrate du pipéridino-5 pentanol-1 :  $C_{16} H_{24} N_4 O_8$

Il est préparé dans l'iso propanol avec un rendement de 77 %  
F = 67° en accord avec (I5) et (I7).

$$\text{Acide picrique } \% : \text{ calc. } 57,2 ; \text{ tr. } 57,0.$$

IV - Préparation de la di (n-amylamine)

Cette amine secondaire symétrique est préparée dans de bonnes conditions selon la méthode préconisée par C.WINANS et H.ADKINS (I9).



A 200° cette réaction se fait en l'absence de tout solvant, simplement avec un peu de nickel de RANEY. 27 % de l'amine de départ n'est pas transformée et peut être recyclée ; 66 % est transformé en di-(n-amylamine) et 6 % en tri-(n-amyl amine).

Le rendement par rapport au transformé est de 90 %.

Les constantes physiques correspondent bien à celles de la littérature - (I9) (20) (

$$Eb_{11,5} = 85^{\circ} ; n_D^{23} = 1,4272$$

$$N \% \text{ calc. } 8,90 ; \text{ tr. } 8,85$$

Oxalate acide de la di-(n-amyllamine)  $C_{12} H_{25} N O_4$

Il recristallise bien dans l'alcool éthylique (Rdt = 75 %) et fond à 213° - 214° ainsi que l'indiquent (20). La pureté de ce dérivé est contrôlée par dosage à l'acide perchlorique en milieu acétique.

N % calc. 5,66 ; tr. 5,68.

V Préparation de l'α-(di-(n-amyllamino))tétrahydropyranne

Le point d'ébullition calculé de cet amino époxyde est voisin de celui d'un sous produit de la préparation de l'α-hydroxytétrahydropyranne. La méthode par aminolyse est donc préférable. L'amine étant peu volatile la diméthylamine peut être éliminée assez brutalement. Ainsi, on obtient au bout de 4 h, 83 % d'un produit pur dès la première distillation. La réaction est catalysée par le chlorure d'ammonium.

α-(di-(n-amyllamino)) tétrahydropyranne  $C_{15} H_{31} N O$

$Eb_{13} = 150^{\circ}$  ;  $Eb_1 = 102^{\circ}$  ;  $n_D^{23} = 1,4537$  ;  $d_4^{23} = 0,875$

R.M. Calc. 74,8 ; tr. 74,6

N % Calc. 5,79 ; tr. 5,76

H y d r o l y s e

La dinitro-2,4 phénylhydrazone de l'α-hydroxypentanol est isolée dans la proportion de 77 % et l'oxalate acide de l'amine à 53 %. (Celui-ci assez soluble dans l'alcool). Les points de fusion de ces dérivés sont conformes aux auteurs - (14) (20).

Hydrogénation catalytique de l'α (di (n-amyllamino))tétrahydropyranne

Cette réaction effectuée dans l'alcool absolu en présence de nickel de RANEY est terminée en une heure. On isole 90 % de produit passant sous 11 mm de mercure à 168 et 169°. Un nouveau tour de distillation permet d'obtenir l'amino alcool pur.

Di-(n-amyllamino)-5 pentanol-1  $C_{15} H_{33} N O$

$Eb_{11} = 168$  ;  $n_D^{23} = 1,4550$  ;  $d_4^{23} = 0,860$

R.M. calc 76,93 ; tr. 76,83

N % calc. 5,75 ; tr. 5,73

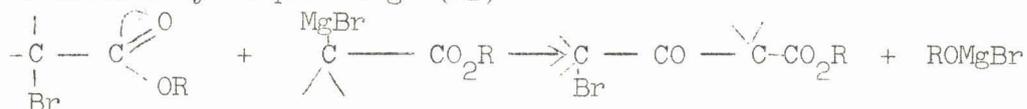


### III . Addition progressive

Le magnésium et un peu de T.H.F. sont introduits dans le ballon. L' $\alpha$ -aminoépoxyde et le dérivé bromé sont placés dans deux ampoules à brome avec le reste de solvant. L'addition est conduite de façon à maintenir constant le rapport des quantités des deux réactants (5/8) . Le tout est versé en 1 h 1/4. Une demi-heure de chauffage termine la réaction. Après hydrolyse et lavage, la distillation ne donne que 44 % de la quantité attendue.

### IV . Influence de la quantité de solvant

Une des réactions secondaires les plus habituelles de la condensation de REFORMATSKY est l'action du magnésien sur une molécule d'ester n'ayant pas réagi (2I)



Cette action devrait être limitée par augmentation de la quantité de solvant 100 cc de T.H.F. au lieu de 20 sont utilisés. Mais ceci présente un inconvénient. Lors de l'extraction par HCl toute la couche organique passe en solution aqueuse, ce qui rend cette purification totalement inutile.

Le poids de la deuxième fraction passe de 1,6 g à 1,2 g mais celui de la première reste le même = Rdt. = 59 %.

### Purification

Les divers échantillons passant vers 136° sous 1,5 mm de mercure sont rassemblés et redistillés. La fraction moyenne est lavée par l'alcool isoamylique et l'éther en milieu aqueux. La distillation donne des fractions d'indices variant dans le même sens. Un nouveau tour de distillation en cascade donne deux fractions de tête de même indice. Celles-ci sont mises à part et un autre tour de distillation en cascade est effectué. Trois fractions de tête de même indice sont obtenues. Un dosage d'azote atteste la pureté de ces composés.

L'obtention d'un composé de pureté supérieure à 99 % est possible mais assez difficile. De plus, une partie est perdue lors des lavages et des distillations.

Diméthyl-2,2 diméthylamino-3 hydroxy-7 heptansate d'éthyle : C<sub>13</sub> H<sub>27</sub> NO<sub>3</sub>

$$E_{b_{0,3}} = 107^\circ ; n_D^{23} = 1,4590 ; d_4^{18,5} = 0,981$$

$$\text{R.M. calc. } 69,23 ; \text{tr. } 68,56$$

$$\text{N \% calc. } 5,71 ; \text{tr. } 5,73$$

Styphnate : , C<sub>19</sub> H<sub>30</sub> N<sub>4</sub> O<sub>11</sub>

Il recristallise du butanol avec un rendement de 87 % . F = 71

Acide styphnique % Calc. 49,91 ; tr. 50,21

Les essais de purification et d'obtention d'un composé défini à partir des deuxièmes fractions (Eb<sub>1,2</sub> 175°) ont échoués.

=====

UTILISATION DU ZINC

=====

Pour limiter la réaction secondaire, le zinc, métal moins réactif, semble indiqué.

I . Nous avons tout d'abord réalisé une manipulation semblable à la première de la série précédente. Le rendement est inférieur : 48 %, mais il n'y a pas de deuxième fraction ni de résines. D'autre part, l'indice du produit brut obtenu est très proche de celui du produit pur.

(n<sub>D</sub><sup>23</sup> = 1,4588 au lieu de n<sub>D</sub><sup>28</sup> = 1,4590)

II . La purification par extraction avant la distillation est donc superflue et a été supprimée.

Après deux heures de chauffage au bain marie, on hydrolyse, extrait à l'éther et distille. Cette préparation donne alors un rendement de 80 % (indice du brut : n<sub>D</sub><sup>23</sup> = 1,4581)

III . Une réaction en deux étapes a été tentée.

GROB et BRENNEISEN (22) signalent qu'une plus grande quantité de composé final est obtenue lorsque le "réactif de REFORMATSKY a préalablement été préparé en l'absence du dérivé carbonyle". Le métal et le dérivé bromé sont mélangés et chauffés 1 h 30. On ajoute l'α-aminoépoxyde et maintient un léger reflux pendant 2 h.

Le rendement est décevant : 11 %.

IV . Temps de réaction

Lorsque la réaction est effectuée pendant 2 heures au bain marie à 75 ° le rendement est de 80 %. Ce rendement est diminué (69 %) si l'on maintient le chauffage durant 7 heures. Il est porté à 85 % si l'hydrolyse est effectuée au bout de 1 h 15 mn.

Purification

Les huit grammes donnés par cette dernière manipulation sont distillés assez lentement (1 goutte toutes les 10 secondes) en 4 fractions égales en poids. Leurs indices respectifs sont :

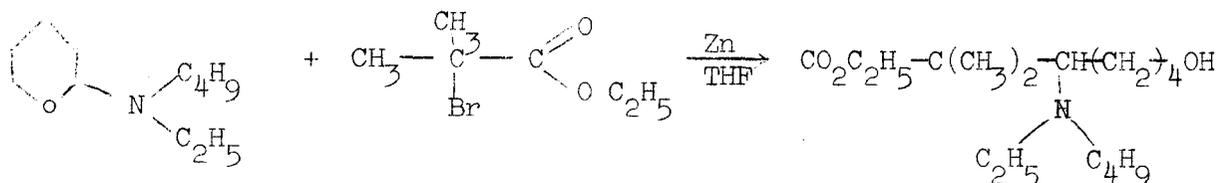
- |    |                     |                   |
|----|---------------------|-------------------|
| 1) | $n_D^{23} = 1,4575$ | ) ( produit pur ( |
| 2) | " = 1,4590          |                   |
| 3) | " = 1,4590          |                   |
| 4) | " = 1,4585          |                   |

Comparaison des deux métaux employés

Le produit pur ( $n_D^{23} = 1,4590$ ) peut donc être obtenu dès le premier tour de distillation à condition d'utiliser le zinc. D'autre part, les condensations effectuées avec le zinc donnent des rendements nettement supérieurs. Le zinc est donc nettement préférable.

-----

Action de l' $\alpha$ -bromoisobutyrate d'éthyle sur l' $\alpha$ -butyléthylamino-tétrahydropyranne en présence du zinc.



Le mode opératoire est simple. A 6,5g de zinc (0,1 atome gramme) sont ajoutées 15,6 g (0,08 mole) d'ester  $\alpha$  bromé et 9,27 g (0,05 mole) d'amino-époxyde avec 60 cc de T.H.F.. Le ballon est porté à 80° durant 1 h 15 mn, puis on hydrolyse en milieu basique. La couche aqueuse est extraite à l'éther, la phase étherée est séchée puis distillée. On isole ainsi 68 % de l'amino-alcool ester attendu. Le rendement est porté à 71 % lorsque le temps de chauffage est ramené à une heure.

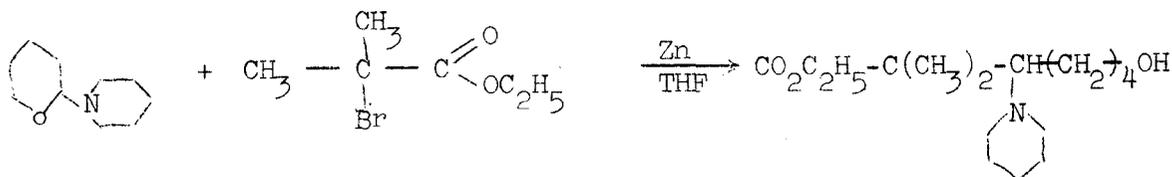
Diméthyl-2,2 butyléthylamino-3 hydroxy-7 heptanoate d'éthyle : C<sub>17</sub> H<sub>35</sub> NO<sub>3</sub>

$$E_{b_{0,3}} = 129^\circ ; n_D^{23} = 1,4620 ; d_4^{18,5} = 0,955$$

R.M. calc. 87,84 ; tr. 86,97

N % calc. 4,64 ; tr. 4,68

Action de l' $\alpha$ -bromoisobutyrate d'éthyle sur l' $\alpha$ -pipéridinotétrahydropyranne en présence de zinc.



La manipulation est conduite de façon identique à la précédente.

Le rendement est de 73 % pour une durée de chauffage de 1h 15 et de 75 % si on le réduit à 1 heure. Le composé brut est obtenu dès la première distillation du produit brut.

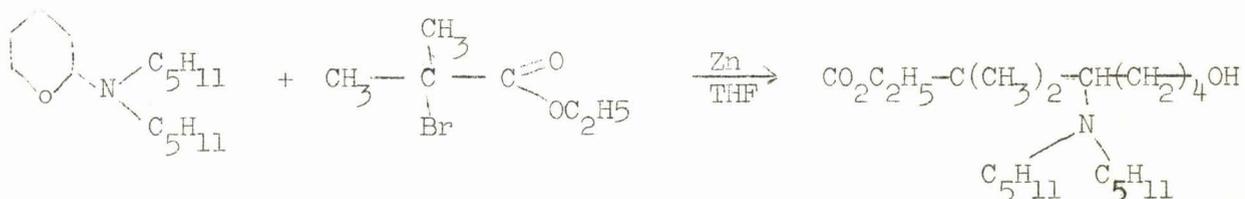
Diméthyl-2,2 pipéridino-3 hydroxy-7 heptanoate d'éthyle :  $C_{16} H_{31} NO_3$

$$Eb_{0,4} = 135 ; n_D^{23} = 1,4757 ; d_4^{18,5} = 1,003$$

R.M. calc. 81,15 ; tr. 80,33

N % calc. 4,91 ; tr. 4,91

Action de l' $\alpha$ -bromoisobutyrate d'éthyle sur l' $\alpha$ -dipentylaminotétrahydropyranne en présence de zinc.



Le mode opératoire est semblable. Le rendement pour 1 h et 1 h 15 de temps de réaction est le même : 57 %.

Lors de la redistillation du produit brut, il passe en tête une fraction **égale** en poids au reste du distillat :

$$\begin{array}{l} 1) \text{ tête } Eb_{0,3} = 105 \\ 2) \text{ coeur } Eb_{0,3} = 155 \end{array} \left. \begin{array}{l} ) \\ ) \\ ) \end{array} \right\} \begin{array}{l} \text{égales en poids} \end{array}$$

La présence de cette fraction est anormale car les têtes ont été éliminées lors de la première distillation.

Une nouvelle distillation du coeur redonne une tête  $Eb_{0,6} \approx 100^\circ$  et trois autres fractions dont deux ont même indice. Un dosage est effectué sur ces dernières. L'écart du % d'azote est de 1,5 % par rapport au composé pur.

Très vraisemblablement, l'ainoalcool ester se décompose au cours de la distillation. Les constantes physiques sont déterminées sur la fraction la plus pure.

Diméthyl-2,2 dipentylamino-3 hydroxy-7 heptanoate d'éthyle :  $C_{21} H_{43} NO_3$

$$Eb_{0,3} = 155^\circ ; n_D^{23} = 1,4628 ; d_4^{19} = 0,936$$

R.M. calc. 106,44 ; tr. 105,45.

N % calc. 3,92 ; tr. 3,86.

Nous avons donc mis au point une méthode de préparation des diméthyl-2,2 dialkylamino-3 hydroxy-7 heptanoates d'éthyl. A notre connaissance, ces composés n'ont jamais été synthétisés.

-----

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

- (1) R. PAUL,  
Bull. Soc. Chim., 1934, (5), 1, 97I.  
C.R. Acad. Sci., 1934, 198, 375.
  
- (2) Ch. GLACET,  
C.R. Acad. Sci., 1952, 234, 635.
  
- (3) Ch. GLACET et F. BIELLI,  
C.R. Acad. Sci. 1958, 247, 1467.
  
- (4) Ch. GLACET et D. VERON,  
C.R. Acad. Sci., 1959, 248, 1347.
  
- (5) Ch. GLACET et A. GAUMETON,  
C.R. Acad. Sci., 1955, 241, 208.
  
- (6) H.G. ZIMMERMANN et M.D. TRAXLER,  
J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 1920.
  
- (7) H. LAPIN et A. HOREAU,  
Gazz. Chim. Ital., 1963, 93, 45I.
  
- (8) A. TCHITCHIBABINE,  
J. Prakt. Chem., 1908, 73, 326.
  
- (9) J. CANCEILL et J. JACQUES,  
Bull. Soc. Chim., 1965, 903.
  
- (10) H. HENZE et D. HUMPHREYS,  
J. Amer. Chem. Soc., 1942, 64, 2879.
  
- (11) A. COPE, N. LE BEL, HIOK HUANG LEE et W. MOORE,  
J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 4720-9.

- (I2) K.CAMPBELL, A.SOMMERS et B.CAMPBELL,  
J. Amer. Chem. Soc., 1944, 66, 83.
- (I3) R.TIOLLAIS,  
Bull. Soc. Chim., 1947, 960.
- (I4) G.F. WOODS et H.SANDERS,  
J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 2111 et 2483.
- (I5) J. VON BRAUN,  
Ber., 1916, 49, 974.
- (I6) A.W.D.AVISON,  
J. Appl. Chim., 1951, (1), 72, 469.
- (I7) Ch.GLACET et M.T.DERAM,  
C.R. Acad. Sci., 1954, 239, 764.
- (I8) W.SOLOV'EV, A.P.ARENDARUK et A.P.SHOLDINOV,  
Zh. Obshch. Khim., 1961, 31, 2577.
- (I9) Ch.WINANS et H.ADKINS,  
J. Amer. Chem. Soc., 1932, 54, 310.
- (20) H.RUPE, METZGER et VOGEL,  
Helv. Chim. Acta., 1925, 8, 852.
- (21) J.ZELTNER,  
J. Prakt. Chem., 1908, 78, 97  
et  
Ber., 1908, 41, 589.
- (22) C.A. GROB et P.BRENNEISEN,  
Helv. Chim. Acta. 1958, 41, 1184.

