50376
1969
15

N° d'Ordre
78

THÈSE

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE LILLE

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE
(Mention Sciences)

par

BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE
Section de SCIENCES
LILLE

Nicolas KOLOCOURIS
Licencié ès-Sciences de l'Université d'Athènes

ALCOOLS TERTIAIRES ET AMIDES DERIVES DE L'ACIDE PYRROLIDINONE-2 CARBOXYLIQUE-5(ACIDE PYROGLUTAMIQUE) DERIVES DE L'ACIDE N-(CYANO-2 ETHYL)-PYROGLUTAMIQUE.

soutenue
en Avril 1969 devant la commission d'examen

MM. Ch.GLACET ~ Président
J.LANDAIS ~ Examinateur
P.PIGACHE ~ Membre invité

A ma mère,

A la mémoire de mon frère GEORGES,

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, KOURGANOFF, LAMOTTE, LELONG, Mme LELONG, MM. MAZET, MICHEL NORMANT, PARISELLE, PASCAL, PAUTHENIER, ROIG, ROSEAU, ROUBINE, ROUELLE, WIEMAN, ZAMANSKY

Professeurs

MM.	BACCHUS Pierre	Mathématiques Appliquées
	BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie
	BONNEMAN Pierre	Chimie
	BECART Maurice	Physique
	BLOCH Vincent	Biologie et Physiologie Animales
	BONTE Antoine	Sciences de la Terre
	BOUGHON Pierre	Mathématiques Pures
	BOUISSET Simon	Biologie et Physiologie Animales
	BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
	CELET Paul	Sciences de la Terre
	CONSTANT Eugène	Electronique, Electrotechnique et Automatique
	CORSIN Pierre	Sciences de la Terre
	DECUYPER Marcel	Mathématiques Pures
	DEDECKER Paul	Mathématiques Pures
	DEFRETIN René	Biologie et Physiologie Animales
	DEHORS Roger	Electronique, Electrotechnique et Automatique
	DELATTRE Charles	Sciences de la Terre
	DELEAU Paul	Sciences de la Terre
	DELHAYE Michel	Chimie
	DERCOURT Jean Michel	Sciences de la Terre - Géologie Structurale

MM.	DESCOMBES Roger	Mathématiques Pures
	DURCHON Maurice	Biologie et Physiologie Animales
	FOURET René	Physique
	GABILLARD Robert	Electronique, Electrotechnique et Automatique
	GLACET Charles	Chimie
	GONTIER Gérard	Mathématiques Appliquées
	HEIM DE BALSAC Henri	Biologie et Physiologie Animales
	HEUBEL Joseph	Chimie
	HOCQUETTE Maurice	Biologie Végétale
	LEBRUN André	Electronique, Electrotechnique et Automatique
Mle	LENOBLE Jacqueline	Physique
MM.	LINDER Robert	Biologie Végétale
	LUCQUIN Michel	Chimie
	MARION Ernest	Chimie
	MARTINOT-LAGARDE André	Mathématiques Appliquées
Mle	MARQUET Simone	Mathématiques Pures
MM.	MONTARIOL Frédéric	Chimie
	MONTREUIL Jean	Chimie
	MORIAMEZ Michel	Physique
	MOUVIER Gérard	Chimie
	PARREAU Michel	Mathématiques Pures
	FEREZ Jean-Pierre	Physique
	PHAM MAU QUAN	Mathématiques Pures
	PROUVOST Jean	Sciences de la Terre
	SAVARD Jean	Chimie
	SCHILTZ René	Physique
	SCHALLER François	Biologie et Physiologie Animales
Mme	SCHWARTZ Marie-Hélène	Mathématiques Pures
MM.	TILLIEU Jacques	Physique
	TRIDOT Gabriel	Chimie
	VAILLANT Jean	Mathématiques Pures
	VIDAL Pierre	E.E.A.
	VIVIER Emile	Biologie et Physiologie Animales
	WATERLOT Gérard	Sciences de la Terre
	WERTHEIMER Raymond	Physique

Maîtres de conférences

MM.	AUBIN Thierry	Mathématiques Pures
	BEGHIN Paul	Mécanique des Fluides
	BELLET Jean	Physique
	BENADOU Jean	Mathématiques Pures
	BILLARD Jean	Physique
	BOILLET Pierre	Physique
	BUI TRONG LIEU	Mathématiques Pures
	CAPORON Alfred	Biologie Animale
	CARREZ Christian	Calcul Numérique
	CORTOIS Jean	Physique
	CHERRUAULT Yves	Mathématiques Pures
	DEVRAINNE Pierre	Chimie

Mme	DRAN Raymonde	Chimie
MM.	GOUDMAND Pierre	Chimie
	GUILBAULT Pierre	Biologie et Physiologie Animales
	GUILLAUME Jean	Biologie Végétale
	HUARD DE LA MARRE Pierre	Mathématiques Appliquées
	JOLY Robert	Biologie et Physiologie Animales
	LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie
	LACOSTE Louis	Biologie Végétale
	LANDAIS Jean	Chimie
	LAURENT François	Mathématiques
	LEHMANN Daniel	Mathématiques Pures
Mme	LEHMANN Josiane	Mathématiques Pures
MM.	LOUCHEUX Claude	Chimie
	MAES Serge	Physique
	MONSIGNY Michel	Chimie Biologique
	MONTEL Marc	Physique
	PANET Marius	Electronique, Electrotechnique et Automatique
	PARSY Fernand	Mathématiques Pures
	PONSOLLE Louis	Chimie CSU Valenciennes
	RACZY Ladislas	Physique
	ROBERT François	Calcul Numérique
	SAADA Georges	Physique
	SALMER Georges	Radioélectricité et Electronique
	SEGARD Emile	Chimie
Mme	ZINN-JUSTIN Nicole	Mathématiques Pures

Ce travail de thèse a été effectué avec l'assentiment de Monsieur GLACET, Professeur de Chimie Organique à l'Université de Lille, sous la direction et dans le laboratoire de Monsieur PIGACHE, Professeur de Chimie Organique à la Faculté Libre des Sciences de Lille

Je prie Monsieur PIGACHE d'agréer l'expression de ma respectueuse reconnaissance pour m'avoir proposé ce sujet 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.

Je suis heureux de rendre hommage à Monsieur le Professeur GLACET qui l'a fait bénéficier de son expérience et a aceepté la présidence du jury.

Ses Conseils judicieux, ses encouragements et la sympathie qu'il a manifesté à mon égard, ont contribué d'une manière appréciable à l'aboutissement de cette étude.

Monsieur le Professeur LANDAIS m'a fait l'honneur de venir juger mon travail ; qu'il soit assuré de mes sincères remerciements.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur LEPOUTRE, Professeur de Chimie-Physique et Recteur des Facultés Catholiques de Lille, qui m'encouragea à venir préparer à Lille ma thèse de Doctorat.

Son aide bienveillante fut toujours pour moi un grand réconfort.

Je remercie également Monsieur FREMAUX, Directeur des Etudes du Département Chimie de l'Ecole des Hautes Etudes Industrielles pour l'obligeance dont il a fait preuve à mon égard.

Enfin j'ai été touché de la gentillesse que m'ont manifesté mes camarades de laboratoire et je les remercie des suggestions qu'ils m'ont faites tout au long de ce travail.

Je ne voudrais oublier ma famille de Grèce qui a fait de lourds sacrifices pour me permettre de venir terminer mes études en France, qu'elle trouve ici l'expression de mon amour filial.

SOMMAIRE

Pages

1. AMIDES DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE

Etude bibliographique 1
Réactivité des amines vis-à-vis du DL-pyroglutamate de méthyle 5
Purification des produits et rendements..... 6
Propriétés Générales 6
Partie Expérimentale 9

2. ALCOOLS TERTIAIRES CONTENANT LE CYCLE PYRROLIDINONE-2 15

Méthode de préparation 18
Propriétés Générales 19
Partie expérimentale 21

3. DERIVES DE L'ACIDE N-CYANO-2 ETHYL-PYROGLUTAMIQUE 29

- Préparation de l'acide N-cyano-2 éthyl-pyroglutamique 29
Partie Expérimentale 31
Propriétés de l'acide N-cyano-2 éthyl-pyroglutamique 32
Méthodes particulières d'identification .. 33

- Esters de l'acide N-cyano-2 éthyl-pyroglutamique 33
Propriétés générales 35
Partie Expériementale 38

- Chlorure de l'acide N-cyano-2 éthyl-pyroglutamique 43
Observations générales 43

Utilisation du chlorure de l'acide N-cyano-2 éthyl-pyroglutamique dans la synthèse de quelques esters 45
Partie expérimentale 45

- Cyclisation du N-carbéthoxy-2 éthyl-pyroglutamate d'éthyle 48
Partie Expérimentale 50
Liste de nouveaux composés décrits 52

Bibliographie..... 53

INTRODUCTION

De nombreux esters de l'acide pyroglutamique ont été préparés par plusieurs auteurs qui ont décrit leurs principales constantes physiques, leurs propriétés de solubilité et leurs spectres infrarouges.

On peut signaler notamment les travaux de Breda (1) et de la société Merck (2) qui ont préparé le pyroglutamate de méthyle en quantités importantes avec des rendements respectifs de 80% et 84% en produit pur.

Dans la première partie de notre travail nous avons montré que l'ester méthylique de l'acide pyroglutamique constituait un réactif très intéressant pour amidifier de nombreuses amines.

Dans la seconde partie nous nous sommes proposés d'utiliser cet ester en synthèses magnésiennes pour obtenir quelques alcools tertiaires nouveaux.

Enfin dans une troisième partie, qui constitue d'ailleurs l'essentiel de notre travail, nous avons préparé un certain nombre de nouveaux esters de l'acide N-cyano-2 éthyl-pyroglutamique, obtenu très facilement par condensation en milieu alcalin de l'acrylonitrile sur l'acide glutamique, suivie d'une déshydratation cyclisante.

Nous avons également obtenu quelques esters à partir du chlorure de cet acide. Enfin nous avons appliqué la réaction de Dieckmann au N-carbéthoxy-2 éthyl-pyroglutamate d'éthyle obtenu à partir de l'acide N-cyano-2 éthyl-pyroglutamique.

CHAPITRE I

PREPARATION D'UNE SERIE D'AMIDES DE L'ACIDE PYROGLUTAMIQUE A PARTIR DU PYROGLUTAMATE DE METHYLE

De nombreux amides de l'acide pyroglutamique ont déjà été préparés en vue d'étudier notamment leurs propriétés pharmacodynamiques.

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour les synthétiser.

a) A partir de l'acide glutamique.

En chauffant l'acide glutamique avec des amines d'un haut point d'ébullition, on obtient les amides correspondants de l'acide pyroglutamique.

Les quantités d'acide et d'amine utilisées sont en général équimoléculaires ; parfois l'amine est ajoutée en grand excès. La température du chauffage varie entre 160-250°C et la durée de la réaction de 3 à 24 heures.
Les rendements sont en général faibles et nettement inférieurs à ceux des autres méthodes.
C'est ainsi que des chercheurs Américains (7) ont préparé les amides correspondants de l'acide pyroglutamique en chauffant l'acide glutamique avec un grand excès de p-nitraniline, napthylamine et m-toluidine ; les rendements respectifs sont de l'ordre de 36,39 et 58%.

K.A.Thakar et V.S.Pathk (8) ont préparé la série d'amides suivante en utilisant l'acide glutamique et les amines en quantités équimoléculaires :

Amine	Rendements	Amine	Rendements
o-toluidine	29,5	o-phénetidine	40,3
p-toluidine	36,5	2,3 dichloraniline	29,4
m-anisidine	25,6	3,4 dichloraniline	29,8
p-anisidine	21,4	2,4 dichloraniline	14,7
o-chloraniline	21	2,5 dichloraniline	14,9
m-chloraniline	50,4	p-phénetidine	40,8
p-chloraniline	33,4		

b) A partir du diéthyl glutamate

R.B. Angier et V.K.Smith (9) ont préparé une série d'amides en mettant en contact le diéthyl-ester de l'acide glutamique (10) avec un grand excès d'amine à la température ambiante pendant un temps variant de 18h à 4 jours.

R	Rendement	R	Rendement
$(CH_3)_2CH-$	74	$C_6H_5(CH_2)_2-$	70
$CH_3(CH_2)_3-$	43	Furfuryle	54
$HO(CH_2)_2-$	59	Thényle	54
$NH_2(CH_2)_2-$	60	Guanyle	71
$HO(CH_2)_3-$	51	Allyle	44
$(EtO)_2-CH-CH_2-$	57	$CL-C_6H_4-$	41
$(Et)_2N-(CH_2)_2-$	47	$(CH_3)_2N-$	57
Benzyle	72	CH_2-CH_2 $N-$	
$p-Me-C_6H_4-$	35	CH_2-CH_2	
$2,4\ Me-C_6H_3$	48	$-CH_2-CHOH-CH_2-$	43

R. Angier (11) a réalisé un travail semblable ; les amides obtenus présentent une action antispamodique sur les rats.
Enfin le pyroglutamide a été facilement obtenu par action de l'ammoniac sur le même ester avec un rendement de 74% (10).
Un autre travail (12) concernant le même amide a donné des résultats moins satisfaisants (64,5% à froid et 51,8% à chaud).

c) A partir de l'acide pyroglutamique.

Des chercheurs Allemands (13) ont fait réagir l'acide pyroglutamique avec la D-glycosamine en présence de dicyclohéxylcarbodiimide ; ils ont obtenu l'amide correspondant avec un rendement de 48%. J. Biel (14) a employé aussi une méthode semblable pour préparer certains amides de l'acide pyroglutamique.

d) A partir des esters de l'acide pyroglutamique.

Une seule préparation qui a été réalisée récemment (15) emploie le pyroglutamate d'éthyle ; les amides suivants ont été ainsi obtenus avec des rendements variant de 50-75% :

R : morpholino-éthyle, morpholino-propyle, diéthylamino-éthyle, p-méthoxy phényle, p-éthoxy-phényle, p-chlorophényle.

Ces composés présentent un intérêt pharmaceutique remarquable.

e) A partir de l'azide de l'acide pyroglutamique

Des chercheurs Américains (16) ont fait réagir l'azide de l'acide pyroglutamique-préparé à partir de l'hydrazide par action de l'acide nitreux - sur le diéthyl-ester de l'acide glutamique en présence de bicarbonate de soude.
L'azide de l'acide pyroglutamique a été aussi utilisé dans la synthèse de certains amides (14).

f) A partir du chlorure de l'acide pyroglutamique.

Des travaux intéressants ont été réalisés au sujet de préparation des peptides de l'acide pyroglutamique avec des aminoacides comme l'acide glutamique, la leucine et la glycine.

Ainsi E. Abder et H.Spinner (17) ont fait réagir le chlorure de l'acide pyroglutamique sur l'ester éthylique de leucine.
Un autre travail (18) consiste à préparer le γ-monochlorure d'acide glutamique par action du chlorure de thionyle sur le sel d'ammonium du même acide ; une partie (25%) de ce composé se cyclise pour donner le chlorure de l'acide pyroglutamique.
L'action de deux chlorures sur a) l'aniline, donne les anilides de deux acides b) le glycine éthyl-ester, donne le pyrrolidone glycine éthyl-ester et le glutaminyl-glycine-éthyl-ester.
Enfin Breda (1) a obtenu les amides correspondants en faisant réagir le L-chlorure d'acide pyroglutamique sur la N-éthyl-aniline et la diéthylamine.

g) Méthodes différentes.

Ces méthodes ont été utilisées surtout par des chercheurs Américains (14) ; ils ont utilisé une variété des composés, comme l'anhydride mixte de l'acide pyroglutamique (formé à partir de l'acide pyroglutamique et du chloroformiste d'éthyle dans la triéthylamine) et les esters de l'acide pyroglutamique : cyanométhylique, p-nitro-phényl-thio et p-nitro-phényle.

Nous avions déjà commencé nos travaux lorsque nous avons eu connaissance d'un article de M.A. BRUNET (15) qui montrait que quelques amides se préparaient très facilement par simple chauffage du pyroglutamate d'éthyle avec des amines. Comme par ailleurs existait une méthode facile de préparation du pyroglutamate de méthyle, avec des rendements de l'ordre de 80% en produit pur (1),(2), nous avons

jugé intéressant d'essayer de généraliser la préparation des amides à partir du DL-pyroglutamate de méthyle.
Cet ester présente d'ailleurs un avantage très net sur l'homologue éthylé, il est liquide à la température ambiante et permet donc souvent de n'avoir qu'une phase au début de la réaction.

Réactivité des amines vis-à-vis du DL-pyroglutamate de méthyle.

Les nombreuses amines que nous avons combinées avec le pyroglutamate de méthyle nous ont permis de montrer qu'elles se repartissent en deux groupes : celles qui réagissent dès la température ambiante et celles qui ne peuvent s'amidifier que par chauffage.
Dans le premier groupe nous trouvons l'ammoniac et les premiers termes des amines aliphatiques primaires : éthylamine, isopropylamine, monoéthanolamine et éthylènediamine.
Le mode opératoire est très simple : il suffit de mélanger, à la température ambiante, le pyroglutamate de méthyle et l'amine, généralement en quantité stoèchiométriques ; très rapidement la température s'élève, elle peut atteindre 100°C et l'amide précipite.

Dans le cas de l'éthylènediamine il est indispensable de refroidir si l'on veut éviter la formation de la diamide.
Dans le second groupe nous trouvons les amines aliphatiques à longue chaine carbonée (laurylamine et stéarylamine), les amines alicycliques (cyclohexylamine), la diéthanolamine seule amine secondaire que nous ayons pu amidifier et les amines aromatiques.

Pour préparer les amides correspondants on chauffe le mélange réactionnel à une température comprise entre 140-200°C suivant la volatilité de l'amine et on suit l'avancement de la réaction par mesure de la quantité de méthanol recueilli. Les rendements sont en général très satisfaisants.

Purification des produits et rendements.

L'emploi du pyroglutamate de méthyle comme agent d'amidification présente un grand avantage. Dans la plupart de cas les propriétés physiques des amides sont en effet très différentes de celles des matières premières utilisées, c'est-à-dire de l'ester et de l'amine, la purification de l'amide en est facilitée.
L'acétone, étant en général un mauvais solvant des amides et un bon solvant de l'ester et de l'amine, c'est le solvant qui convient le mieux pour la purification.
Pourtant cette purification devient plus difficile pour les amides à longue chaîne et certains amides aliphatiques.

Les rendements bruts sont presque quantitatifs avec les diamines et les aminoalcools ; ils varient de 50 à 65% (en produit purifié) pour les amides à longue chaîne aliphatique ; dans les autres cas les rendements varient entre 48 et 70% (en produit également purifié).

PROPRIETES PHYSIQUES

1. Point de fusion (tableau 1)

Tous les composés obtenus cristallisent bien et ils sont stables à l'air à l'exception des monoamides de l'éthylènediamine et de la phénylèdiamine, qui s'oxydent facilement à l'air, à cause de la fonction amine libre de ces composés.

Les points de fusion sont en général supérieurs à 200°C pour les amides à fonction aromatique et varient entre 100°C et 175°C pour les amides à fonction aliphatique.

2. Solubilité (tableau 1)

La solubilité des amides dans différents solvants présente des points communs : ils sont tous insolubles dans l'éther, le cyclohexane et l'heptane à froid comme à chaud (exception faite pour les amides à longue chaîne) ; ceci rappelle la solubilité des esters pyroglutamiques dans les mêmes solvants (1).
Par contre les hydrocarbures aromatiques, qui sont de bons solvants des esters pyroglutamiques (1) sont en général de mauvais solvants des amides obtenus.
Seuls quelques termes sont solubles dans l'eau : les amides aliphatiques où la chaîne carbonée est courte et surtout ceux dérivant des aminoalcools.
Souvent l'alcool est un bon solvant, contrairement à l'acétone.
Enfin, la diméthylformamide demeure, comme dans le cas des esters, le meilleur solvant des amides synthétisés.

Spectre Infrarouge (spectromètre Perkin-Elmer modèle 700)

Pour obtenir les spectres des produits on les disperse à l'état solide dans la vaseline.

Région des vibrations de valence ν(NH)

Dans la région d'absorption habituelle des liaisons -NH- (3500-3100 cm^{-1}) on observe pour les amides pyroglutamiques une large bande intense de maximum situé vers 3200-3330 cm^{-1} ; cette bande est accompagnée dans la plupart de cas, d'une autre bande faible vers 3080.
Cet aspect qui caractérise la fonction amide secondaire et la fonction lactame, est très ressemblant à celui de la pyrrolidone-2.

Région des vibrations de valence ν(C=O)

Dans les spectres des amides de l'acide pyroglutamique éxa-

AMIDE	F °C	SOLUBILITÉ (à 20°C)					
		Eau	Alcool	Acétone	Ether	Benzène	Heptane
Pyroglutamide	167 * (a)	soluble	soluble (à chaud)	insoluble	insoluble	insoluble	insoluble
N-éthyl-pyroglutamide	143	»	soluble	soluble (à chaud)	»	»	»
N-isopropyl-pyroglutamide	138 * (b)	»	»	soluble	»	soluble à chaud	»
N-lauryl-pyroglutamide	99 (ramol. 95)	insoluble	soluble (à chaud)	insoluble	»	»	soluble (à chaud)
N-stéaryl-pyroglutamide	108 (ramol. 105)	»	»	soluble (à chaud)	»	»	»
N-cyclohexyl-pyroglutamide	167 * (c)	»	soluble	insoluble	»	insoluble	insoluble
N-hydroxy-2-éthyl-pyroglutamide	174 * (d)	soluble	»	»	»	»	»
N-bis(hydroxy-2-éthyl)-pyroglutamid	98	»	»	»	»	»	»
N-amino-2-éthyl-pyroglutamide	158	»	»	»	»	»	»
N-(N-éthyl-morpholine)-pyroglutamide	120-1 * (e)	»	»	soluble (à chaud)	»	soluble (à chaud)	»
N-phényl-pyroglutamide	185 * (f)	insoluble	partiel. solub	insoluble	»	insoluble	»
N-diéthylamino-3-phényl-pyroglut.	130-1	»	soluble	soluble	»	soluble (à chaud)	»
N-diméthyl 3,5-phényl-pyroglutam.	204-5	»	»	insoluble	»	insoluble	»
N-anisidyl-pyroglutamide	229 * (g)	»	insoluble	»	»	»	»
N-hydroxy-4-phényl-pyroglutamide	288-9	»	»	»	»	»	»
N-nitro-4-phényl-pyroglutamide	223 * (h)	»	partiel. solub.	»	»	»	»

TABLEAU 1

BUS ULLE

*Points de fusion donnés par la litterature (références)
(a): 166-8 °C (10), 165-6 °C (12) — (b): 140 °C (9) — (c): 164-5 °C (9) — (d): 175-6 °C (9)
(e): 108-9 °C (15) — (f): 191 °C (19), 185-6 °C (18), 184 °C (20), 186-7 °C (21)
(g): 224 °C (15), 211 °C (8) — (h): 225 °C (7)

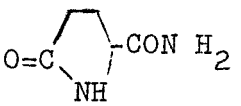
minés, on observe deux bandes intenses et voisines. La première se situe vers 1690 cm^{-1} et elle est due au carbonyle de la fonction lactame ; elle se trouve à la même fréquence que celle de la pyrrolidone-2 elle-même.

La deuxième est due au carbonyle de la fonction amide latérale et elle se situe vers 1650 cm^{-1}.

Une troisième bande caractéristique de la fonction -CONH- est observée vers 1550 cm^{-1} (vibrat. de déformat. NH et de valence C-N).

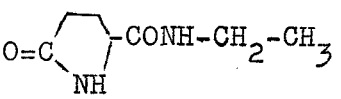
PARTIE EXPERIMENTALE

1. Pyroglutamide



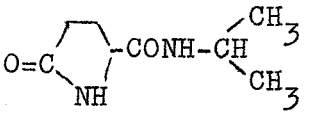
On agite pendant deux heures un mélange de 10g de pyroglutamate de méthyle et de 20 g de solution d'ammoniac à 27,33%.
L'amide commence à précipiter au bout de quelques minutes.
On évapore l'eau sous pression réduite, on lave l'amide brut à l'acétone et on recristallise dans l'alcool.
On obtient le pyroglutamide pur avec un rendement de 50% par rapport à l'ester pyroglutamique.
On a obtenu le même composé avec un rendement de 92% en produit non recristallisé, en opérant à une température voisine de 75°C pendant une heure.

2. N-éthyl-pyroglutamide.



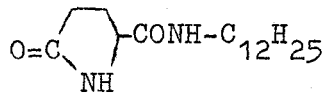
On agite pendant 2 h un mélange de 10 g (0,07 mole) de pyroglutamate de méthyle et de 6,2 g d'éthylamine (0,13 mole).
L'amide commence à précipiter au bout de quelques minutes.
Après avoir ajouté 20 cm3 d'acétone, on filtre et on recristallise l'amide dans le même solvant.
Rendement : 51% par rapport à l'ester pyroglutamique.

3. N-isopropyl-pyroglutamide



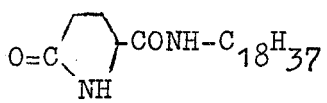
On laisse en contact pendant 24 h à 20°C un mélange de 5g (0,034 mole) de pyroglutamate de méthyle et de 2,5 g (0,042 mole) d'isopropylamine).
Après avoir ajouté 10 cm3 de benzène, on filtre et on recristallise dans un mélange benzène-toluène 1:1. On obtient 3,1 g de produit

soit un rendement de 53% par rapport à l'ester pyroglutamique.

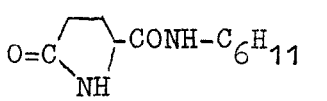
4. N-lauryl-pyroglutamide. 

On chauffe un mélange de 25 g (0,17 mole) de pyroglutamate de méthyle et de 27,4 g de laurylamine (0,14 mole) jusqu'à ce que tout dégagement de méthanol cesse (temp.max. 175°C).
On traite le mélange par 100 cm3 d'eau pour éliminer l'ester en excès; on recristallise dans l'heptane jusqu'à point de fusion constant.
On obtient 28,9 g de produit, soit un rendement de 66% par rapport à l'amine.

Cet amide donne facilement une émulsion crémeuse avec l'eau, ce qui indique qu'elle possède certaines propriétés tensioactives, le groupement pyrrolidone constituant la partie hydrophile de la molécule.

5. N-stéaryl-pyroglutamide. 

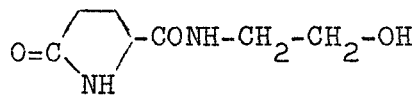
On chauffe un mélange de 25 g (0,17 mole) de pyroglutamate de méthyle et de 34,9 g (0,13 mole) de stéarylamine, jusqu'à ce que le dégagement de méthanol cesse (temp. max. 175°C).
Après traitement par un excès d'eau, on recristallise le produit dans l'alcool jusqu'à point de fusion constant.
On obtient 27,6 g d'amide, soit un rendement de 56% par rapport à l'amine.

6. N-cyclohexyl-pyroglutamide 

On chauffe un mélange de 25 g (0,17 mole) de pyroglutamate de méthyle et de 16,8 g (0,17 mole) de cyclohexylamine, jusqu'à ce que le méthanol ne se dégage plus (temp. max. 160°C).

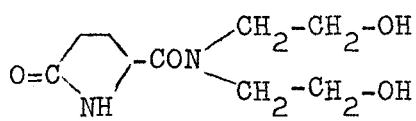
Après traitement avec 50 cm3 d'acétone, on filtre l'amide et on le recristallise dans l'alcool (rendement : 63%).

7. N-hydroxy 2 éthyl-pyroglutamide



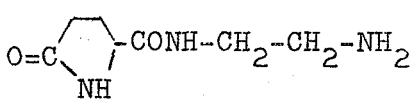
On mélange 35,7 g (0,25 mole) de pyroglutamate de méthyle et 15,2 g (0,25 mole) de monoéthanolamine, en refroidissant dans un bain de glace. Au bout de quelques minutes l'amide précipite. Après l'avoir laissé pendant une heure à la température ambiante, on ajoute 75 cm3 d'acétone et on filtre l'amide formé (rendement 96%). On recristallise dans la méthyl-pyrrolidone (rendement 85%).

8. N-bis (hydroxy 2 éthyle)-pyroglutamide



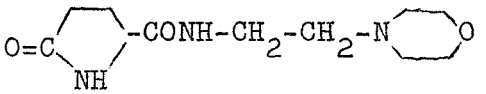
On chauffe un mélange de 25 g (0,17 mole) de pyroglutamate de méthyle et de 17,85 g(0,17 mole) de diéthanolamine, jusqu'à ce que tout dégagement de méthanol cesse (temp. max. 150°C). On traite 3-4 fois le mélange avec de l'acétone (30 cm3 à la fois), en décantant chaque fois le solvant ; on évapore finalement sous pression réduite. On obtient 32,3 g d'amide qui cristallise, soit un rendement de 88%. On purifie ensuite l'amide en la traitant dans l'acétone et la méthyl-pyrrolidone.

9. N-amino 2 éthyl-pyroglutamide.

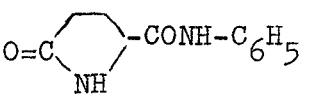


On mélange 15,3 g (0,25 mole) d'éthylènediamine et 35,7 g (0,25 mole) de pyroglutamate de méthyle, en refroidissant dans un bain de glace.
Au bout de quelques minutes l'amide commence à précipiter.
Après l'avoir laissé pendant une heure à la température ambiante, on traite le précipité avec 40 cm3 d'acétone anhydre et on filtre ; on obtient 38,4 g d'amide (rendement 90%). Le produit est ensuite

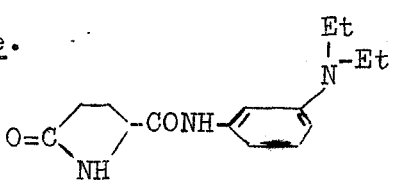
recristallisé dans l'alcool (rendement 84%) et gardé à l'abri de l'air.

10. N-(N éthyl-morpholine)-pyroglutamide 

On chauffe un mélange de 24,8 g (0,1 mole) d'amino 2 éthyl-morpholine et de 27,1 g de pyroglutamate de méthyle (0,19 mole) jusqu'à ce que tout dégagement de méthanol cesse (temp. max. 170°C). Après avoir traité avec 70 cm3 d'acétone on filtre et on recristallise dans le benzène. On obtient 31 g d'amide, soit un rendement de 68% par rapport à l'amide (rendement donné par la littérature : 75%) (15).

11. N-phényl-pyroglutamide. 

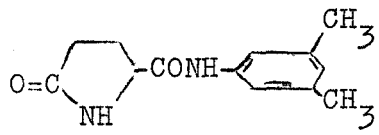
On chauffe un mélange de 25 g (0,17 mole) de pyroglutamate de méthyle et de 16,74 g(0,18 mole) d'aniline jusqu'à ce que tout dégagement de méthanol cesse (temp. max. 180°C). On ajoute dans le mélange encore chaud 50 cm3 d'acétone et on filtre l'amide formé ; on recristallise dans l'alcool (rendement 63% par rapport à l'ester).

12. N-diéthylamino-3 phényl-pyroglutamide. 

On chauffe sous courant d'azote un mélange de 10 g (0,06 mole) de m-diéthylamino-aniline et de 8g (0,055 mole) de pyroglutamate de méthyle, jusqu'à ce que cesse tout dégagement de méthanol (temp. max. 205°C). On traite la masse brune dans le benzène et on obtient 7,4 g d'amide, soit un rendement de 49% par rapport à l'ester. Comme le produit obtenu n'est pas très pur, il convient de le dissoudre dans le minimum d'acétone à froid et de le reprécipiter par un excès d'éther.

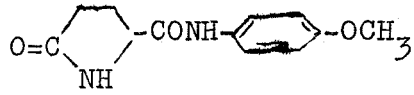
Nous avons obtenu des matières colorantes contenant le cycle pyrrolidone-2, en copulant cet amide avec différents chlorures de diazonium.

13. N-diméthyl 3,5 phényl pyroglutamide



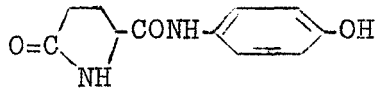
On chauffe un mélange de 12,2 g (0,1 mole) de 1,3,5 xylidine et de 16 g de pyroglutamate de méthyle (0,11 mole), jusqu'à ce que le méthanol ne se dégage plus (temp.max. 205°C). Après refroidissement, on ajoute 50cm3 d'acétone et on filtre l'amide formé.
On recristallise dans le méthanol (rendement 53% par rapport à l'amine).

14. N-p-anisidyl-pyroglutamide



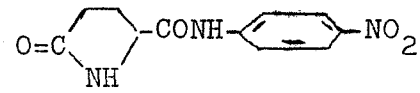
On chauffe sous courant d'azote un mélange de 25 g (0,2 mole) de p-anisidine et de 28,6 g (0,2 mole) de pyroglutamate de méthyle (temp. max. 210°C). Après refroidissement, on traite le mélange dans l'acétone et on recristallise dans la diméthyl-formamide (rendement 58%).

15. N-hydroxy 4 phényl-pyroglutamide



On chauffe sous courant d'azote un mélange de 14,6 g (0,03 mole) de p-amino-phénol et de 20 g (0,14 mole) de pyroglutamate de méthyle, jusqu'à ce que tout dégagement de méthanol cesse (temp. max. 210°C). On traite le mélange avec une solution d'acide chlorhydrique à 10% afin d'éliminer l'amine, puis à l'eau et à l'acétone. On recristallise dans la diméthylformamide (rendement 64% par rapport à l'amine).

La substance ne donne pas la réaction de l'hydroxyle phénolique avec le trichlorure ferrique.

16. N-nitro 4 phényl-pyroglutamide 

On mélange, en refroidissant dans un bain de glace, 20,4 g (0,1 mole) de N-phényl-pyroglutamide avec 81,6 g d'acide sulfurique à 66° Be jusqu'à dissolution complète.
On y ajoute un mélange de 16,6 g d'acide nitrique à 40°Be et de 15,8 g d'acide sulfurique à 66°Be, en refroidissant énergiquement de façon à avoir toujours une température variant entre -4 et +4°C, ce qui favorise la formation uniquement du dérivé para-nitro.
Après l'addition complète, on continue d'agiter le mélange réactionnel pendant 1,5 h à la même température.
On ajoute 550 g de glace et on sépare les eaux acides de l'amide qui précipite. On refroidit séparément les eaux mères et l'amide pendant une nuit à 0°C.
On filtre et on lave à l'eau. On obtient l'amide avec un rendement de 80% par rapport au N-phényl-pyroglutamide.
On recristallise dans l'acétone.

Cet amide a été déjà préparé avec un rendement de 36% en chauffant directement l'acide glutamique avec un grand excès de p-nitraniline (7).

En réduisant cet amide avec du fer et de l'acide acétique dilué nous avons obtenu le N-amino 4 phényl-pyroglutamide avec un rendement de 39% par rapport au N-nitro 4-phényl-pyroglutamide.
Ce composé qui s'oxyde facilement à l'air contient des traces de produits minéraux que nous n'avons pas pu éliminer.

En faisant réagir le chlorure de diazonium de cet amide avec des amines et des phénols, nous avons obtenu des matières colorantes contenant le cycle pyrrolidone-2.

AMIDE	C% calc.	C% tr.	H% calc.	H% tr.	N% calc.	N% tr.	Autres Analyses
Pyroglutamide $C_5H_8N_2O_2$	46,87	47,07	6,25	6,36	21,8	21,9	—
N-éthyl-pyroglutamide $C_7H_{12}N_2O_2$	53,84	53,61	7,69	7,92	17,94	18,07	—
N-isopropyl-pyroglutamide $C_8H_{14}N_2O_2$	56,47	56,32	8,23	8,31	16,4	16,4	—
N-lauryl-pyroglutamide $C_{17}H_{32}N_2O_2$	68,91	68,62	10,81	11,09	10,4	10,2	—
N-stéaryl-pyroglutamide $C_{23}H_{44}N_2O_2$	72,60	72,31	11,57	11,81	7,36	7,27	—
N-cyclohexyl-pyroglutamide $C_{11}H_{18}N_2O_2$	62,85	63,03	8,57	8,89	13,3	13,1	
N-hydroxy-2-éthyl-pyroglutamide $C_7H_{12}N_2O_3$	48,83	48,76	6,97	6,60	16,2	16,1	Indice d'hydroxyle (mg CH_3COOH) calc. 348,8 – tr. 351,7
N-bis(hydroxy-2-éthyl)-pyroglutamide $C_9H_{16}N_2O_4$	50,00	49,61	7,40	7,71	12,9	12,6	Indice d'hydroxyle (mg CH_3COOH) calc. 555,5 – tr. 561,3
N-amino-2 éthyl-pyroglutamide $C_7H_{13}N_3O_2$	49,12	48,94	7,60	7,89	24,5	24,8	Dosage par l'acide chlorhydr. N/2 mg de potasse équival. à 1g de substan. calc. 327 – tr. 324,5
N-(N-éthyl-morpholine)-pyroglutamide $C_{11}H_{19}N_3O_3$	54,77	55,12	7,88	7,81	17,4	17,4	—
N-phényl-pyroglutamide $C_{11}H_{12}N_2O_2$	64,70	64,42	5,88	5,97	13,7	13,5	—
N-diethylamino-3-phényl-pyroglutamide $C_{15}H_{21}N_3O_2$	65,45	65,31	7,63	7,91	15,2	15,0	—
N-diméthyl 3,5-phényl-pyroglutamide $C_{13}H_{16}N_2O_2$	67,24	67,10	6,89	7,03	12,0	11,8	—
N-p-anisidyl-pyroglutamide $C_{12}H_{14}N_2O_3$	61,53	61,17	5,98	5,82	11,96	11,98	—
N-hydroxy-4-phényl-pyroglutamide $C_{11}H_{12}N_2O_3$	60,00	60,09	5,45	5,58	12,7	12,4	—
N-nitro-4-phényl-pyroglutamide $C_{11}H_{11}N_3O_4$	48,59	48,83	4,41	4,57	16,86	16,90	Dosage de la fonction NO_2 (Sn^{++}+Hcl) NO_2% calc. = 18,4 tr. = 18,4

TABLEAU 2

LILLE

CHAPITRE II

REACTION DU PYROGLUTAMATE DE METHYLE AVEC LES ORGANOMAGNESIENS. PREPARATION DE QUELQUES ALCOOLS TERTIAIRES CONTENANT LE CYCLE PYRROLIDONE -2

Kanao (3) est le premier auteur qui ait essayé de préparer un alcool tertiaire contenant le groupement pyrrolidone-2.

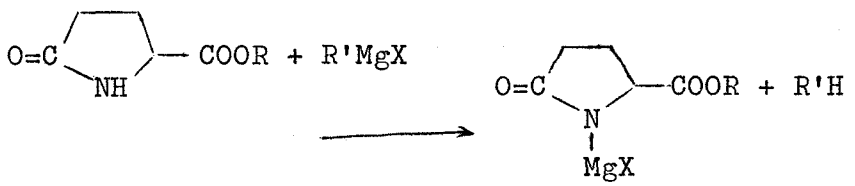
Sa préparation décrite à l'occasion d'autres synthèses, consiste à faire réagir l'ester éthylique de l'acide L-pyroglutamique ou le diester éthylique de l'acide L-glutamique sur un grand excès de réactif de Grignard (0,58 mole de bromure d'éthyle magnésium pour 0,I mole de pyroglutamate d'éthyle) ; il obtient ainsi le diéthyl-pyroglutamyl-carbinol avec un rendement de 58% en produit distillé par rapport à l'ester (Eb13=211°C, F=91-92°C), ce qui nécessite au moins un rendement brut de 75%.

Nous pensons qu'il est très difficile d'atteindre un tel rendement, étant donné la fragilité du produit obtenu et son haut point d'ébullition.

De plus, la matière première de départ utilisée (pyroglutamate d'éthyle) contient un hydrogène mobile, lié à l'azote, qui joue un rôle très important ; il diminue le rendement en réagissant

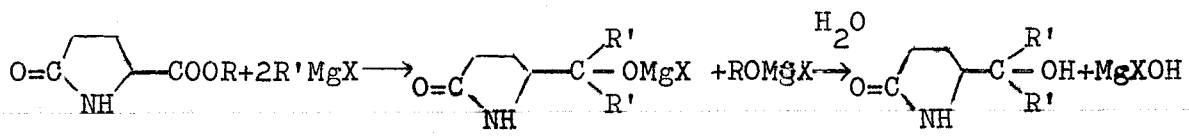
ne serait-ce que partiellement avec le réactif de Grignard pour donner le dérivé magnésien à l'azote :

(I)



Ce dérivé précipite abondamment dans l'éther et ne réagit pas ou du moins réagit très peu avec le réactif de Grignard en excès.

Nous nous sommes alors efforcé de le mettre en évidence en faisant un dosage de l'hydrogène mobile sur l'ester méthylique de l'acide pyroglutamique par la méthode de Zerewitinoff ; ce dosage nous a montré qu'environ 40% de l'ester pyroglutamique réagit avec le réactif de Grignard pour donner le dérivé (I) ; le reste donne l'alcool tertiaire attendu (III) :



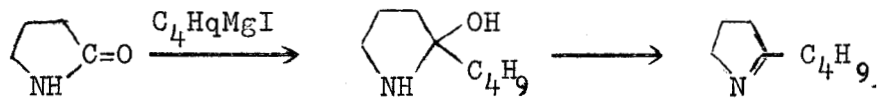
(II) (III)

Par ailleurs, en faisant réagir les organomagnésiens sur le DL-pyroglutamate de méthyle, on obtient l'alcool tertiaire avec un rendement ne dépassant pas 41% en produit purifié par rapport à l'ester ; le rendement en produit brut étant de l'ordre de 45-50%.

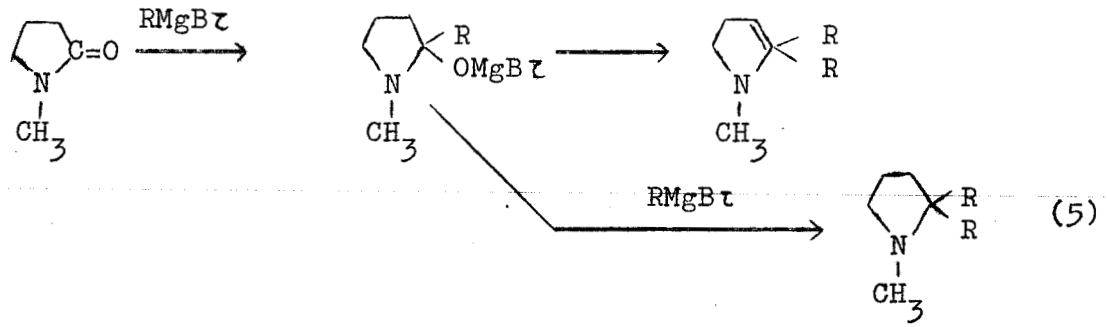
Ces résultats nous autorisent donc à conclure que la moitié de l'ester environ réagit pour donner l'alcool, le reste ne réagit pas ou se trouve sous la forme de (I) qui redonne après acidifica-

tion l'ester qui passe dans les eaux mères.
Les résultats varient d'ailleurs légèrement selon la nature du réactif de Grignard.

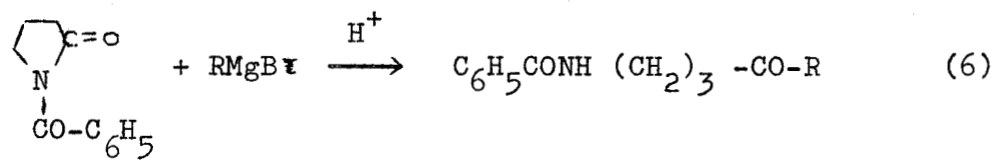
Il nous semble improbable que les organomagnésiens puissent réagir avec le carbonyle de la fonction lactame et nous n'avons jamais pu isoler d'autres composés que les alcools tertiaires. Nous pensons que les composés (I) et (II) se forment très facilement et ne permettent plus ensuite d'autres réactions. Il est intéressant de signaler que certaines réactions ont été décrites concernant l'action des organomagnésiens sur l'a-pyrrolidone et ses dérivés, mais elles ne semblent pas se produire avec l'a-pyrrolidone carboxylate de méthyle :



(4)



(5)



(6)

METHODE DE PREPARATION

Nous avons réalisé cinq synthèses en opérant chaque fois avec un excès de réactif de Grignard par rapport à l'ester. Pour une mole de DL-pyroglutamate de méthyle nous avons utilisé respectivement :

3,9 moles de bromure d'éthyl-magnésium
3,9 moles de bromure de butyl-magnésium
6,9 moles de chlorure d'allyl-magnésium
3,4 moles de bromure de phényl-magnésium
6,1 moles de chlorure de benzyl-magnésium

Le solvant utilisé pour la dissolution de l'ester n'a pas d'influence sur le rendement ; le benzène, le dioxanne, le toluène ou un mélange de ces solvants conviennent.

L'isolement et la purification des alcools aromatiques se fait facilement, ces composés étant très insolubles dans l'eau et dans l'éther.
Nous avons isolé les alcools tertiaires aliphatiques en les extrayant au chloroforme, cette méthode est plus simple que celle utilisée par Kanao (3) (décomposition des organomagnésiens à l'aide de la glace et d'une quantité d'acide phosphorique exactement calculée ; précipitation des sels de magnésium sous la forme de phosphate ammoniaco-magnésien ; évaporation des solutions aqueuses et étherées et distillation des résidus sous pression réduite).
La purification des alcools tertiaires par distillation ne convient pas ici (voir propriétés générales).

PROPRIETES GENERALES

Les alcools tertiaires obtenus se présentent sous la forme des composés bien cristallisés. Ils sont inaltérables et stables quand on les chauffe dans des solvants inactifs à point d'ébullition peu élevé.

Leur point de fusion est supérieur à celui des alcools tertiaires contenant trois groupements alkyles ou aryles identiques.

Les alcools aromatiques obtenus sont pratiquement insolubles dans l'eau aussi bien à froid qu'à chaud ; les alcools aliphatiques obtenus y sont solubles (R=éthyle), partiellement solubles (R=allyle) ou insolubles (R=butyle).
Le benzène et l'acétone solubilisent à froid les alcools aliphatiques et à chaud les aromatiques ;l'éther solubilise seulement les alcools aliphatiques ; l'heptane et le cyclohexane sont en général de très mauvais solvants.
L'éthanol, enfin, est le meilleur solvant : ils y sont solubles à froid.

Les alcools tertiaires aliphatiques subissent une déshydratation quand on les chauffe à une température élevée ; ainsi la distillation du diéthyl-pyroglutamyl-carbinol a donné le pyroglutamyl-3-pentène-2 avec quelques traces d'alcool (voir partie expérimentale).

Spectre Infrarouge (Spectromètre Perkin-Elmer modèle 700).

Pour obtenir les spectres des produits on les disperse à l'état solide dans la vaseline.

Fonction lactame. Vibrat. de valence NH:

On observe une bande forte située vers 3210 cm^{-1} pour les

alcools aliphatiques et vers 3350 cm^{-1} pour les aromatiques ; cette bande est accompagnée, dans le cas des alcools aliphatiques, d'une bande faible située vers 3080 cm^{-1}.

Vibration de valence C=O

On observe une bande très forte située vers 1680 cm^{-1} accompagnée, dans le cas des alcools aromatiques, d'une deuxième bande (1645 cm^{-1}).

Fonction alcool: Vibrat. de valence O-H :

Dans le cas des alcools aliphatiques on observe une bande située vers 3400-3475 cm^{-1}.

Valence C-O et déformation O-H dans le plan:

On observe une bande fine située vers 1140 cm^{-1} pour les alcools aliphatiques et vers 1018-1040 cm^{-1} pour les aromatiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

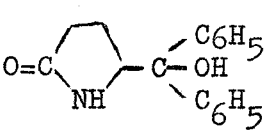
1. Préparation du DL-pyroglutamate de méthyle.

Le pyroglutamate de méthyle étant le composé le plus fréquemment utilisé dans nos synthèses, nous avons intérêt à le préparer par une méthode économique et susceptible de fournir un produit pur.

L'élimination de l'eau réactionnelle n'étant pas possible par entraînement azéotropique, nous avons utilisé la technique de l'estérification en continu (1), qui consiste à injecter le méthanol dans l'acide pyroglutamique (formé à partir de l'acide glutamique par chauffage à 190°C) porté à une température de 150°C environ, puis condenser le mélange eau-méthanol dégagé, séparer le méthanol par distillation efficace et le recycler automatiquement dans le mélange réactionnel (figure 1). En partant de l'acide glutamique (1 mole) et du méthanol (7 moles), on obtient après 35 h de passage de l'alcool un indice d'acide de 30, ce qui nous permet d'obtenir l'ester pur avec un rendement de 80% (Eb 1,2=144°C) par rapport à l'acide glutamique de départ.

L'ester obtenu présente les caractéristiques attendues pour le pyroglutamate de méthyle.

2. Diphényl-pyroglutamyl-carbinol



On prépare le réactif de Grignard à partir de 10,12 g de magnésium (0,41 mole), 90 cm3 d'éther et 45 cm3 (0,43 mole) de bromobenzène. On y ajoute, en refroidissant dans un bain de glace, une solution de 17,8 g (0,12 mole) de DL-pyroglutamate de méthyle dans 50 cm3 de dioxanne; l'addition se fait doucement, tout en

BUS LILLE

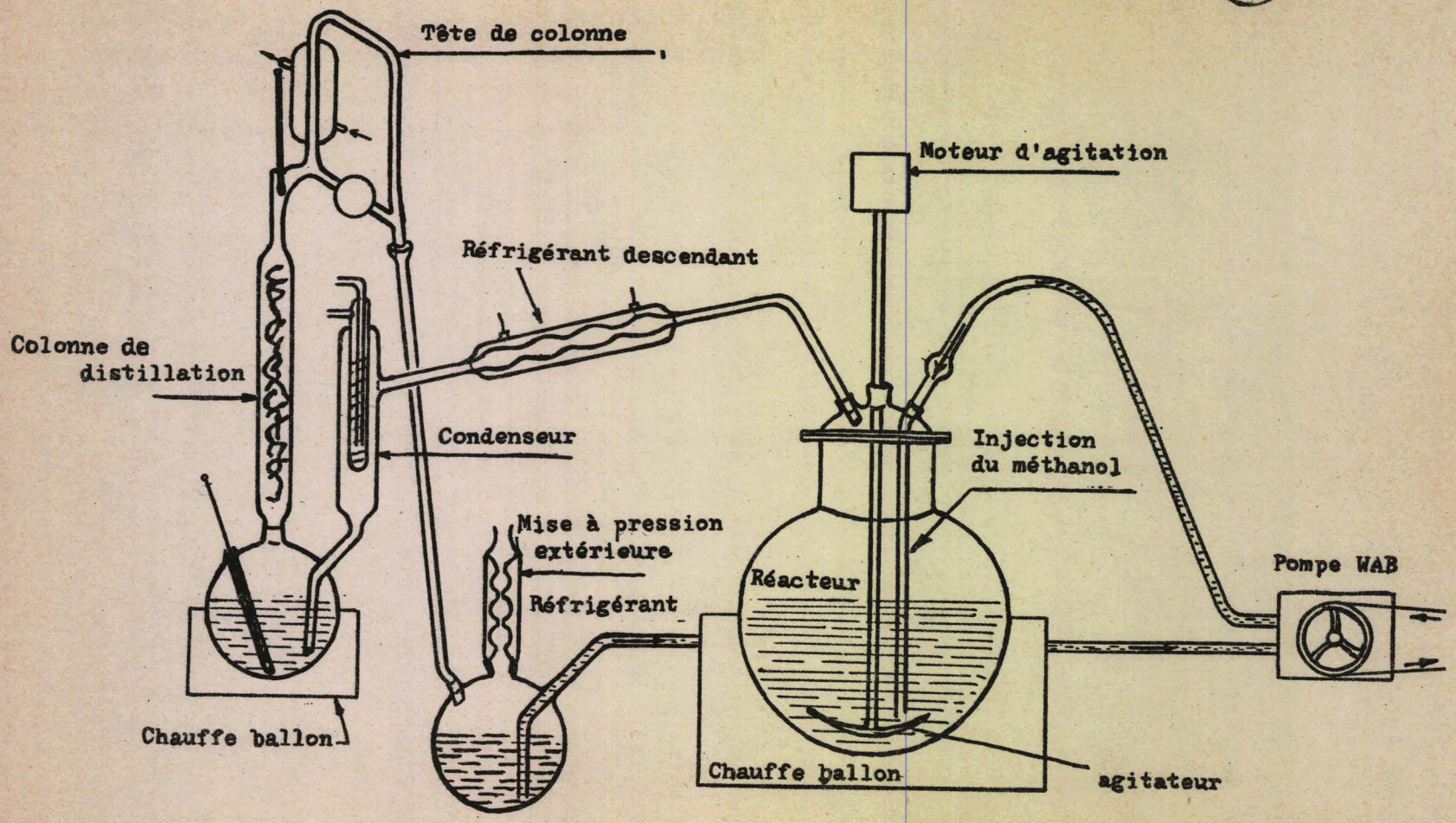


FIGURE 1 . Appareillage pour l'estérification de l'acide pyroglutamique par le méthanol

agitant. On laisse le mélange pendant 15 mn à la température ambiante et ensuite on chauffe au bain-marie pendant deux heures.

Après avoir ajouté 250 g de glace, on neutralise à l'aide de l'acide sulfurique à 20% ; on ajoute 100 cm3 d'heptane (pour faciliter la filtration) et on sépare le produit formé par filtration ; on recristallise dans le toluène et on obtient 13,5gd'alcool, soit un rendement de 40,8% par rapport à l'ester pyroglutamique.

Analyse $C_{17}H_{17}N\,O_2$	Calc.% :	C= 76,4	H = 6,3	N = 5,2
	Tr :	76,6	6,4	5,0

F = 174-5°C

Solubilité : Soluble (à 20°C) dans l'alcool et à chaud dans le benzène et l'acétone. Insoluble dans l'eau, l'éther et l'heptane.

Spectre infrarouge (en cm^{-1})

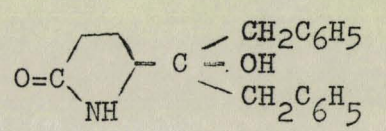
Fonction lactame : vibrat. de valence NH : 3350 (F)
Vibrat. de valence C=O : 1670 (TF) et 1645 (m)

Fonction alcool : valence C-O et déform. O-H dans le plan : 1018(F)

Phényle : vibrat. de valence dans le plan C=C : 1485 (f) et 1595 (f)

Déformat. C-H dans le plan : 1170 (m) (benzène monosubstutié)
déformat. C-H en dehors du plan : 695 (F) et 745 (m).

3. Dibenzyl-pyroglutamyl-carbinol



On prépare le réactif de Grignard à partir de 8,1 g (0,33 mole) de magnésium, 38,5 cm3 (0,33 mole) de chlorure de benzyle et

170 cm3 d'éther.
On y ajoute en 15 mn, sous agitation et refroidissement, 7,86 g (0,054 mole) de pyroglutamate de méthyle dissous dans 50 cm3 de dioxanne.
On chauffe pendant deux heures au bain-marie, puis on décompose les organomagnésiens en ajoutant 300 g de glace et de l'acide sulfurique à 20% jusqu'à $P^H = 6$.
Après avoir ajouté 100 cm3 d'heptane (pour faciliter la filtration), on sépare l'alcool formé par filtration et on recristallise dans le benzène.
On obtient 9,43 g de produit, soit un rendement de 41% par rapport à l'ester pyroglutamique.

Analyse	$C_{19} H_{21} NO_2$	Calc. % :	C = 77,2	H = 7,1	N = 4,74
		Tr	76,8	7,1	4,49

F = 204°C (ramol. = 200°C)

Solubilité : Soluble (à 20°C) dans l'alcool et à chaud dans le benzène et l'acétone. Insoluble dans l'eau, l'éther et l'heptane.

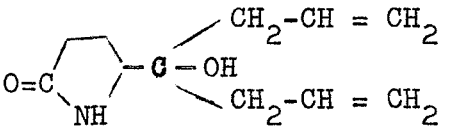
Spectre Infrarouge (en cm^{-1})

Fonction lactame : vibrat. de valence NH : 3375 (F)
vibrat. de valence C=O : 1683 (F) et 1645 (TF)

Fonction alcool : valence C-O et déformation O-H dans le plan : 1040 (m)

Phényle : vibrat. de valence dans le plan C=C : 1490 (f) et 1600 (f)
déformat. C-H dans le plan : 1080 (m) (benzène monosubst.)
déformat. C-H en dehors du plan : 700 (F) et 750 (f) (benzène monosubst.)

4. Diallyl-pyroglutamyl-carbinol



On prépare le réactif de Grignard à partir de 29 g (1,19 mole) de magnésium, 360 cm3 d'éther et 34,9 cm3 (0,43 mole) de chlorure d'allyle dissous dans 40 cm3 d'éther. Cette préparation qui se réalise à -15°C dure 7 h environ.

On y ajoute, sous agitation et refroidissement, 9 g (0,062 mole) de pyroglutamate de méthyle ; cette agitation continue pendant 20 h à la température ambiante.

On décompose les magnésiens mixtes en ajoutant 100 g de glace et de l'acide sulfurique à 20% jusqu'à pH=6.

On sépare la couche étherée et on extrait l'alcool au chloroforme ; après avoir séché et évaporé les solvants, on recristallise le résidu dans un mélange éther-benzène 5:1 et on obtient l'alcool cristallisé en belles aiguilles avec un rendement de 29% par rapport à l'ester.

Analyse	$C_{11}H_{17}NO_2$	Calc.% :	C=68,0	H=8,9	N=7,17
		Tr :	68,3	8,7	7,38

Indice d'iode (méthode Hanus) : calc.=261 Tr.= 257 (durée de l'opération une heure)

F = 81°C

Solubilité : Soluble (à 20°C) dans le benzène, l'acétone, l'alcool et l'éther ; partiellement soluble dans l'eau. Insoluble dans l'hexane et le cyclohexane.

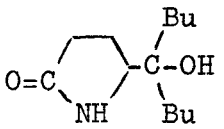
Spectre infrarouge (en cm^{-1})

Fonction lactame : vibrat. de valence NH : 3210 (F) et 3070 (f)
vibrat. de valence C=O : 1680 (TF)

Fonction alcool : vibrat. de valence O-H : 3400 (m)
valence C-O et déformation O-H dans le plan : 1142 (m)

allyle : vibrat. de valence C=C : 1645 (TF) (CHR=CH2)
vibrat. de valence et de déformation C-H : 990 (F) (déformat. en dehors du plan CH), 905 (TF) (déformat. en dehors du plan CH2) et 1825 (f) (harmonique).

5. Dibutyl-pyroglutamyl-carbinol



On prépare le réactif de Grignard à partir de 7,2 g de magnésium (0,295 mole), 130 cm3 d'éther et 41,07 g (0,3 mole)de bromure de butyle.
On y ajoute en 15 mn, sous agitation et refroidissement 10,7 g (0,0745 mole) de pyroglutamate de méthyle dissous dans 20 cm3 de benzène.
On laisse la réaction se poursuivre seule pendant 10 mn et ensuite on chauffe au bain-marie pendant 45 mn. On décompose les organomagnésiens avec 50 g de glace et de l'acide sulfurique à 10% jusqu'à P^H =6.
On sépare la couche organique et on extrait la solution aqueuse une fois au chloroforme.
Après avoir séché et évaporé les solvants, on cristallise le résidu dans l'eau. On recristallise dans l'éther du pétrole. On obtient l'alcool, qui cristallise en belles aiguilles, avec un rendement de 37% par rapport à l'ester pyroglutamique.

Analyse : $C_{13}H_{25}NO_2$	Calc.% :	C = 68,72	H = 11,01	N = 6,1
	Tr :	68,59	11,12	6,0

F = 106°C

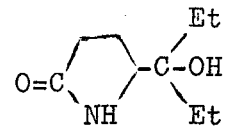
Solubilité : Soluble (à 20°C) dans l'alcool, l'acétone, le benzène et l'éther. Insoluble à froid dans l'eau et l'heptane.

Spectre Infrarouge (en cm^{-1})

Fonction lactame : vibrat. de valence NH : 3250(F) et 3100 (f)
vibrat. de valence C=O : 1692(TF)

Fonction alcool : vibrat. de valence O-H : 3430 (F)
valence C-O et déformat. O-H dans le plan : 1140 (F)

6. Diéthyl-pyroglutamyl-carbinol



On prépare le réactif de Grignard à partir de 7,2 g (0,0295 mole) de magnésium, 130 cm3 d'éther et 32,85 g (0,3 mole) de bromure d'éthyle.
On y ajoute en 15 mn, sous agitation et refroidissement, 10,7 g (0,0745 mole) de pyroglutamate de méthyle dissous dans 20 cm3 de benzène.
On chauffe au bain-marie pendant une heure, puis on décompose les organomagnésiens avec 50 g de glace et de l'acide sulfurique à 10% jusqu'à P^H=6.
On sépare la couche organique et on extrait l'alcool au chloroforme. Après avoir séché et évaporé les solvants, on traite le résidu avec 50 cm3 d'éther à chaud pendant une heure.
On obtient l'alcool pur avec un rendement de 38% par rapport à l'ester.

Analyse	$C_9H_{17}NO_2$	Calc.% :	C=63,1	H=9,9	N=8,18
			63,0	10,2	8,03

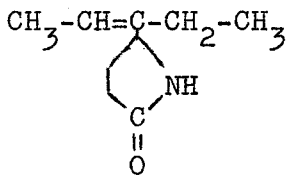
F=126°C

Solubilité : Soluble dans l'eau, l'alcool et l'acétone ; partiellement soluble dans l'éther et le benzène ; insoluble dans l'heptane.

Spectre Infrarouge (en cm^{-1})

Fonction lactame : vibrat. de valence NH : 3210(F) et 3080 (f)
vibrat. de valence C=O : 1700 (TF)

Fonction alcool : vibration de valence O-H : 3475 (m)
valence C-O et O-H dans le plan : 1140 (F)



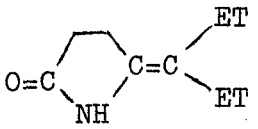
Nous avons aussi éssayé de purifier le diéthyl-pyroglutamyl-carbinol en distillant sous pression réduite le résidu obtenu après l'évaporation des solvants.
Après une distillation lente nous n'avons obtenu que des traces de l'alcool tertiaire (3-4%), le produit principal (28-30% par rapport au pyroglutamate de méthyle) étant son dérivé de déshydratation (pyroglutamyl-3-pentène-2)(Début de la déshydratation de l'alcool tertiaire à 160°C environ).
Ceci n'est pas en accord avec les expériences de Kanao (3).
L'hydrocarbure insaturé obtenu est un composé liquide qui rougit à l'air.

Analyse :	$C_9H_{15}NO$	Calc.%:	C=70,5	H=9,8	N=8,9
			70,2	9,7	9,1

Indice d'iode (méthode Hanus) : calc.= 166 tr.=169

La chromatographie en phase vapeur a montré la présence d'un produit principal accompagné d'un sous produit dont la vitesse de passage sur la colonne est très voisine ; il s'agit sans doute de

l'isomère :



L'ozonolyse, par ailleurs, indique que la déshydratation se fait surtout entre la fonction alcool et les éthyles latéraux.

$$Eb(0,7 \text{ mm Hg}) = 126°C \qquad n_D^{20} = 1,5043$$

Solubilité : Soluble à 20°C dans l'éther, l'alcool, l'acétone et le benzène ; très peu soluble dans l'heptane et le cyclohexane. Insoluble dans l'eau (absence de la fonction alcool).

Spectre Infrarouge (spectromètre Perkin-Elmer modèle 700)

Le produit a été examiné entre fenêtres de chlorure de sodium.

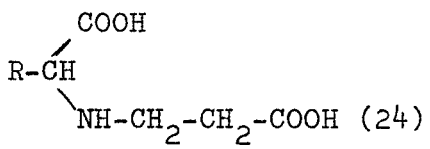
Fonction lactame : vibrat. de valence NH : 3220cm^{-1} (F) large
vibrat. de valence C=O : 1687 cm^{-1} (TF)

vibrat. de valence C=C : 1692 cm^{-1} ($HR_1C=CR_2R_3$) (bande peu distincte)
déformat. CH en dehors du plan : 810 cm^{-1} (f) ($HR_1C=CR_2R_3$)

CHAPITRE III

PREPARATION DES ESTERS DE L'ACIDE N-CYANO 2 ETHYL-L PYROGLUTAMIQUE

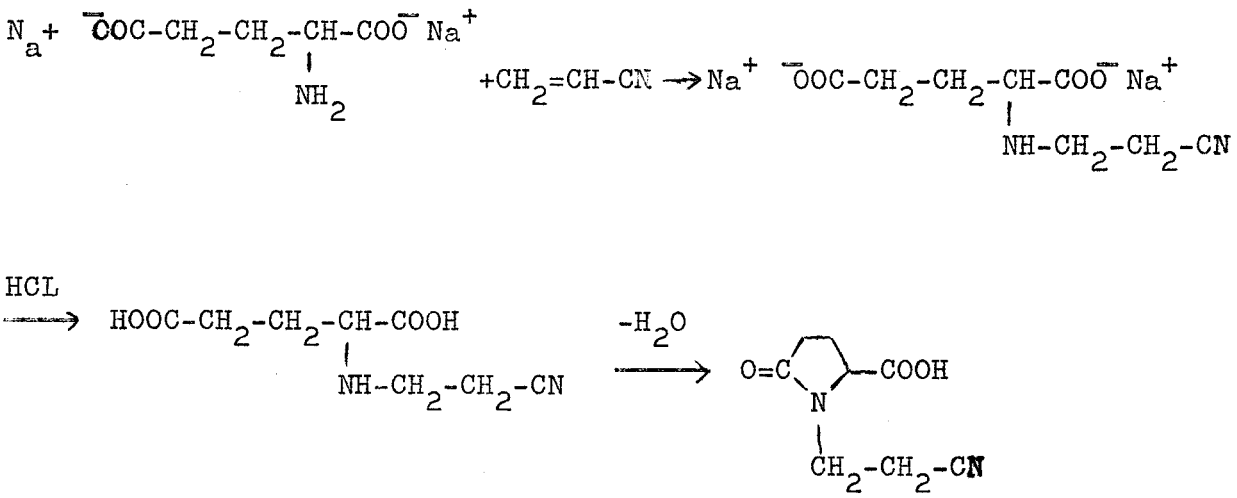
L'action de l'acrylonitrile sur les α-aminoacides naturels a été décrite pour la première fois en 1950 par KINNEY et ses collaborateurs (22). Suivant les conditions on peut obtenir des dérivés mono ou bis cyanoéthylés à l'azote, avec d'excellents rendements, pour la plupart des aminoacides.
Ces auteurs ont notamment étudié l'hydrolyse de la fonction nitrile en fonction acide (23) et ont préparé les diesters éthyliques des acides de formule général :



Au cours de leur travail, ils ont montré que le dérivé cyanoéthylé de l'acide L-glutamique se cyclisait très facilement en acide N-cyano 2 éthyl-L pyroglutamique, mais ils n'ont décrit aucun dérivé de cet acide ; nous avons donc pensé qu'il serait intéressant de préparer un certain nombre de ceux-ci et notamment les esters pour comparer leurs propriétés avec celles des esters pyroglutamiques eux-mêmes.

La préparation de l'acide N-cyano 2 éthyl-L pyroglutamique est très simple et se fait avec un rendement quantitatif.
La condensation de l'acrylonitrile sur l'acide L-glutamique se fait à froid en milieu très nettement alcalin ; par acidification le dérivé précipite et se cyclise lentement à la température ambiante; cette cyclisation devient rapide par chauffage dans l'acétone bouil-

lante. Le cycle des réactions est le suivant :



Il est indispensable d'utiliser un rapport molaire acrylonitrile-acide glutamique et d'opérer à froid si l'on veut éviter la formation du dérivé bis cyanoéthylé (25).

L'acide obtenu cristallise facilement et fond à 125°C (point de fusion de l'acide L-pyroglutamique : 160-1°C).
Sa solubilité dans l'eau, l'alcool et l'acétone est plus grande que celle de l'acide L-pyroglutamique.
Sa constante d'acidité est plus faible que celle de l'acide pyroglutamique.
Son spectre infrarouge se caractérise par l'absence de la vibration -NH- (qui est très intense dans le spectre de l'acide pyroglutamique) et par la présence de la vibration CN.

PARTIE EXPERIMENTALE

On met en suspension une mole (147,1 g) d'acide L-glutamique dans 100 cm3 d'eau et on ajoute lentement une solution de 80 g de soude (2 moles) dans 200 cm3 d'eau, en refroidissant pour que la température ne dépasse 20°C ; dans la solution obtenue on additionne une mole (65,6 cm3) d'acrylonitrile.
On agite fortement pendant quelques minutes et on abandonne une nuit à une température de 5°C.
Une partie de l'acrylonitrile ne réagit pas et reste au dessus de la couche aqueuse ; pour compléter la réaction on agite le mélange pendant 6 heures à la température ambiante. On ajoute alors deux moles d'acide chlorhydrique (en solution à 22°Be -p^H final environ 3), ce qui provoque la précipitation du dérivé cyanoéthylé de l'acide glutamique.
On évapore sous pression réduite ; quand le mélange se prend en masse on ajoute de l'acétone et on chauffe à reflux pendant 10 mn au bain-marie ; on continue l'évaporation (bain d'huile t.= 130°C) jusqu'à élimination totale de l'eau provenant de la réaction de cyclisation.

Dans le résidu encore chaud on ajoute 300 cm3 d'acétone anhydre et une quantité convenable de sulfate de sodium anhydre afin d'éliminer les traces d'eau qui restent.
On élimine les sels minéraux par filtration et on refroidit le filtrat jusqu'à précipitation (au besoin on évapore une partie de l'acétone) ; on recueille le précipité ; à partir des eaux mères, on peut recueillir une deuxième fraction de l'acide, ce qui nous permet d'atteindre un rendement global de 90%. On purifie par recristallisation dans l'acétone (rendement 78%).

Analyse $C_8 H_{10} N_2 O_3$:	Calc.% :	C 52,74	H 5,49	N 15,3
	Tr. :	52,71	5,42	15,3

Dosage de la fonction COOH par iodométrie : COOH calc. :24,7%(en masse)
tr. :24,6

Indice d'acide (par la potasse N/10 en présence de phtaleïne ou de rouge de méthyle) : Indice calc. : 307 mg de potasse
tr. : 309

Propriétés de l'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique.

F = 125°C (point de fusion donné par la litterature : 122,5-124°C)(22)

$[a]_D^{20}$ = + 0,20 (2 g d'acide pour 100 cm3 de solution alcoolique)

Pouvoir rotatoire donné par la litterature : $[a]_D^{23}$ = -7,3 en solution 0,1 M dans l'acide chlorhydrique 0,4 N(22).

Constante d'acidité de l'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique : $6,22.10^{-4}$ soit pK_A = 3,21 (le pK_A de l'acide pyroglutamique est égal à 3).

Spectre infrarouge (en cm^{-1})

Vibrat. de valence C=O (lactame) : 1630 (TF)
Vibrat. de valence CN (nitrile) : 2260 (f)
Vibrat. OH (carboxyle): 2520 (très large)
Vibrat. de valence C=O (carboxyle) : 1725(F)

Solubilité dans divers solvants à 20°C

Solvant	Pourcentage (g d'acide pour 100 g de solution)
Eau	56,6
Acétone	22
Ethanol	26
Benzène	0,047
Ether	0,48

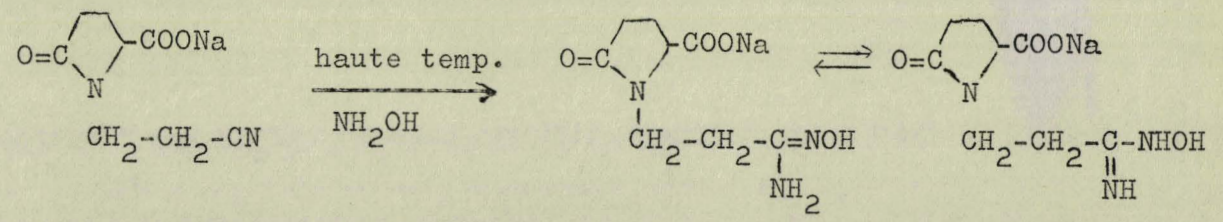
Méthodes particulières d'identification

Nous avons mis en évidence la fonction nitrile de l'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique, en la transformant en amidoxime dont les sels ferriques sont colorés en vert foncé.

0,1 g d'acide est mélangé avec 0,1 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 0,2 g de bicarbonate de soude et 2 cm3 de propylèneglycol. L'ensemble est chauffé pendant deux minutes.

Dans une petite partie de ce mélange, dissoute dans l'eau, on ajoute 2 à 3 gouttes de solution ferrique ; une coloration verte foncée apparaît.

L'acide pyroglutamique ne donne pas cette réaction.

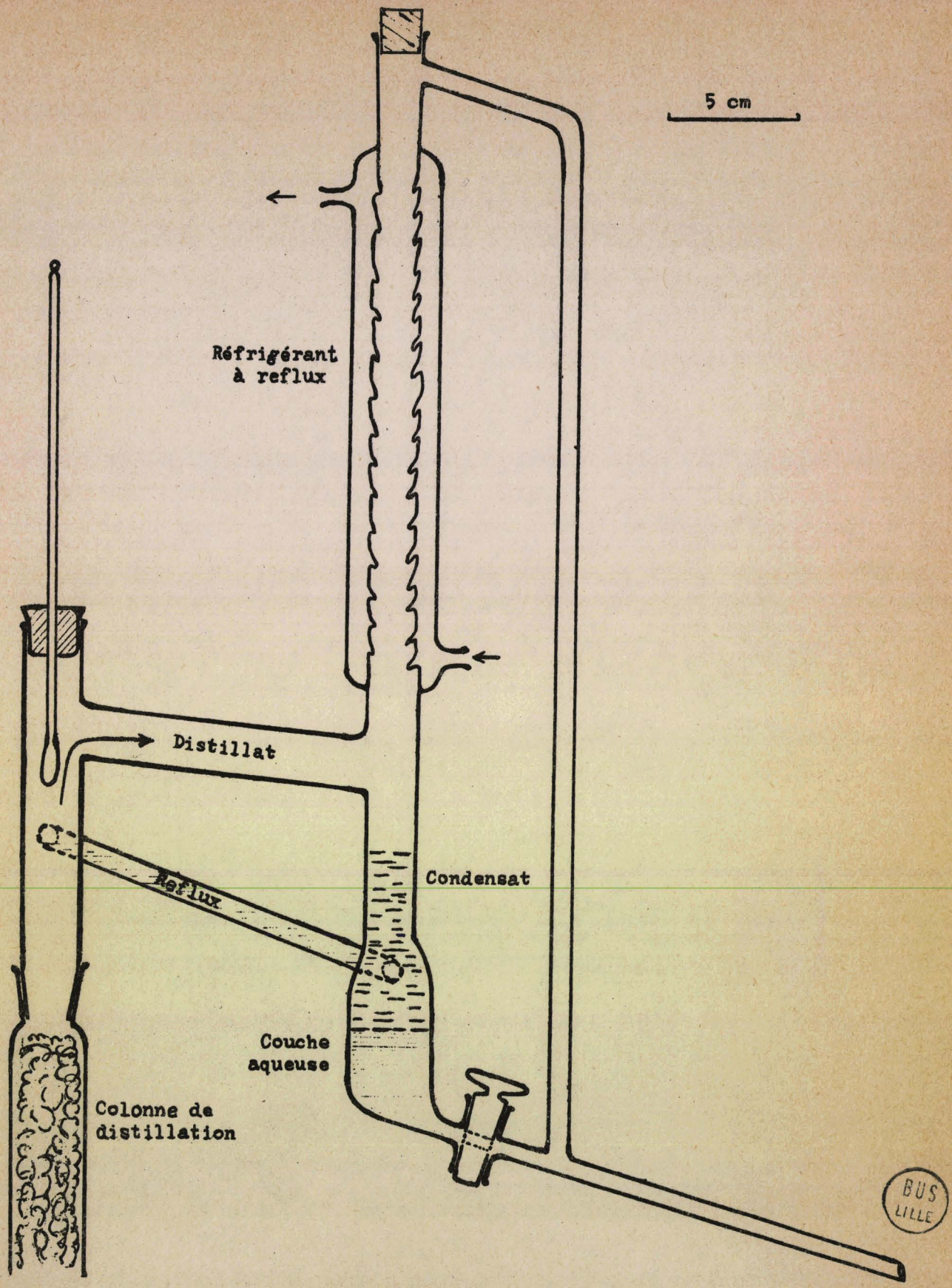


Les esters se préparent très facilement par esterification directe de l'acide avec l'alcool choisi, en présence d'une petite quantité de catalyseur (acide p-toluène-sulfonique) pour les alcools inférieurs.

L'eau réactionnelle est éliminée par entraînement azéotropique à l'aide d'un solvant comme le benzène, le xylène ou avec l'alcool lui-même utilisé en excès ; un appareillage special nous permet de séparer la couche aqueuse et de recycler le solvant en continu (figure 2).
Nous avons ainsi préparé les esters des alcools éthylique, isopropylique, butylique, benzylique et de l'éthylglycol.
L'ester méthylique a été obtenu en opérant avec un grand excès de méthanol (dans ce cas l'élimination azéotropique de l'eau n'est pas possible). Cet ester s'obtient également en traitant l'acide par un excès de méthanol à froid en présence de trifluorure de bore comme catalyseur, toutefois les résultats sont moins satisfaisants.

La solubilité considérable de l'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique dans les alcools nous donne l'avantage d'une esterification rapide (obtention d'une seule phase dès le début de la réaction); l'esterification des acides pyroglutamique (faible solubilité dans les alcools) et N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique par l'éthanol, dans des conditions identiques, le montre (figure 3).

La plupart des esters obtenus sont des liquides qui peuvent être purifiés par distillation sous pression réduite et sous courant d'azote. Ils sont en effet très stables et on n'observe pas de décomposition au cours du chauffage.
Cette stabilité thermique nous a permis d'obtenir des rendements très satisfaisants en produit purifié (70 à 87%).
Cette stabilité est nettement meilleure que celle des esters pyroglutamiques, car ils ne peuvent pas donner lieu à la formation de tétraoxo-3,5,8,10 perhydrodipyrrolo (a,d) pyrazine (26),(1) appelé plus communément anhydride pyroglutamique.



BUS
LILLE

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.

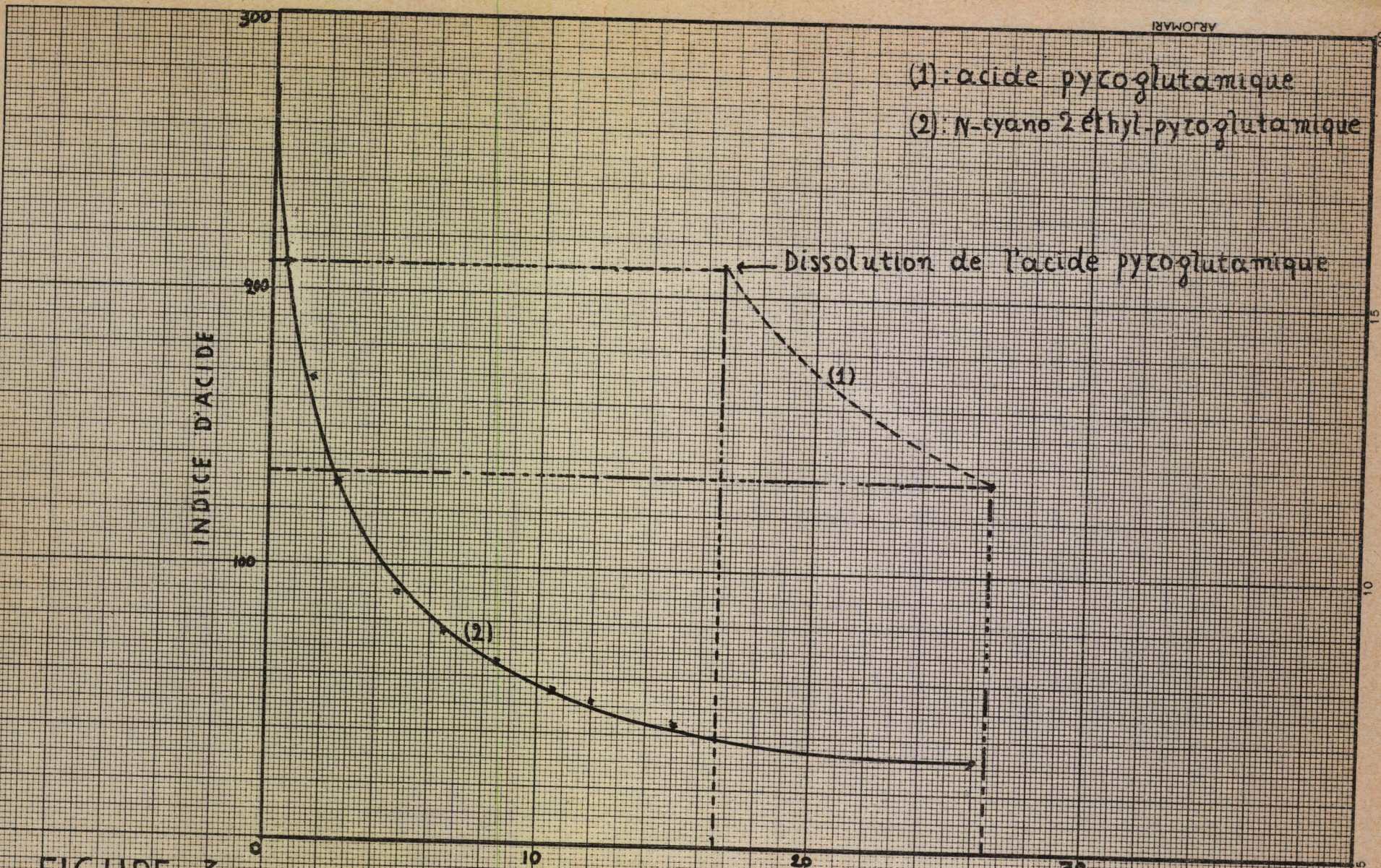


FIGURE 3

Estérification des acides pyroglutamique et N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique par l'éthanol
(1 Mole d'acide pour 10 Moles d'éthanol)

PROPRIETES GENERALES

a) Constantes physiques

Les esters de l'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique (à l'exception de l'ester méthylique) sont des huiles incolores sans odeur particulière, qui jaunissent légèrement à l'air.
Le remplacement de l'hydrogène de l'azote par le groupement cyanoéthyle abaisse très nettement les points de fusion si on les compare aux esters correspondants de l'acide pyroglutamique (tableau 3).
Les indices de réfraction et les densités des esters de l'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique, diminuent normalement lorsque la chaîne carbonée augmente (tableau 3).

b) Solubilités

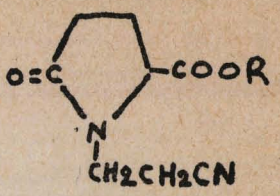
Les esters de l'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique ont des solubilités très voisines de celles des esters pyroglutamiques.
On observe toutefois une solubilité dans l'eau plus faible et une solubilité dans l'éther plus importante.
Ils sont miscibles en toutes proportions dans les solvants polaires (chloroforme, alcool, acétone etc.), les hydrocarbures aromatiques et certains éthers cycliques comme le dioxanne et le tetrahydrofuranne.
Enfin les hydrocarbures aliphatiques, comme d'ailleurs dans le cas des esters pyroglutamiques, sont de très mauvais solvants (prédominance de la fonction lactame).

c) Spectre infrarouge. (spectromètre Perkin-Elmer modèle 700)

Les produits ont été examinés entre fenêtres de chlorure de sodium.
Fonction lactame : On observe l'absence totale de la vibration de valence -NH-

TABLEAU 3

Propriétés physiques d'une série d'esters de l'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique



R	Eb °C (pression)	F °C	n_D^{20}	d_4^{20}	Azéotropes utilisés comp. % en masse	Eb °C
Méthyle	164 (0,45)	63	-	-	-	
Ethyle	156 (0,05)	-	1,4804	1,1592	eau-éthanol-benzène 7,4 18,5 74,1	64,8
Isopropyle	151,5 (0,2)	-	1,4727	1,1212	eau-isopropanol-benzène 7,5 18,7 73,8	66,5
n-Butyle	162,5 (0,18)	-	1,4770	1,1073	eau-butanol 38 62	92,4
Ethoxy-2 Ethyle	179 (0,1)	-	1,4796	1,1550	eau-xylène 35,8 64,2	92
Benzyle	205 (0,4)	-	1,5358	1,2014	eau-alcool benzylique 91 9	99,8

Propriétés Physiques des esters correspondants de l'acide pyroglutamique

Méthyle	144 (1,2)	-	1,4870	1,246	-	
Ethyle	158 (1,4)	54	-	-	eau-éthanol-benzène	64,8
Isopropyle	-	85,5	-	-	eau-isopropanol-benzène	66,5
n-Butyle	145 (0,1)	10	1,4732	1,107	eau-butanol	92,4
Ethoxy-2 éthyle	162 (0,6)	-	1,4768	1,167	eau-éthylglycol 71,2 28,8	99,4
Benzyle	205 (1,3)	64	-	-	eau-alcool benzylique	99,8

BUS LILLE

Vibrat. de valence C=O : Bande très forte située vers 1670-1683 cm^{-1}
Fonction nitrile : vibrat. de valence CN : Bande fine, caractéristique, située vers 2250 cm^{-1}.
Fonction ester : vibrat. de valence C=O : On observe une bande très forte située vers 1735-60 cm^{-1}.
Vibrat. de valence C-O : Bande très forte située vers 1180 cm^{-1}.

d) Méthodes particulières d'identification

La transformation de la fonction nitrile en amidoxine que nous avons décrite pour l'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique, peut se réaliser d'une manière semblable dans le cas des esters.

La saponification des esters obtenus se fait, comme pour les esters pyroglutamiques, en traitant l'échantillon par un excès de potasse alcoolique N/10 pendant 3/4 h à la température ambiante. Les résultats obtenus sont très proches de ceux calculés.
On signale dans ces conditions la stabilité de la fonction lactame N-substituée et de la fonction nitrile.

e) Hydrolyse

Nous avons effectué l'hydrolyse des pyroglutamate et N-cyano 2 éthyl-pyroglutamate d'éthylglycol en opérant dans des conditions absolument identiques (T=80°C, concentration =10% d'ester en poids). En suivant l'augmentation de l'indice d'acide et en déduisant le pourcentage d'ester hydrolysé en fonction du temps, nous avons obtenu les courbes de la figure 4 (nous considérons que les produits de l'hydrolyse sont les deux acides que nous avons isolés).

Cette opération nous a permis de tirer les conclusions suivantes :

- l'équilibre est fortement déplacé vers la formation de l'acide.

- L'ester de l'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique s'hydrolyse plus difficilement que l'ester pyroglutamique.
- L'hydrolyse de l'ester pyroglutamique dépasse le taux de 100% ; ceci pourrait s'expliquer en admettant une hydrolyse partielle du cycle lactame à la température de 80°C.

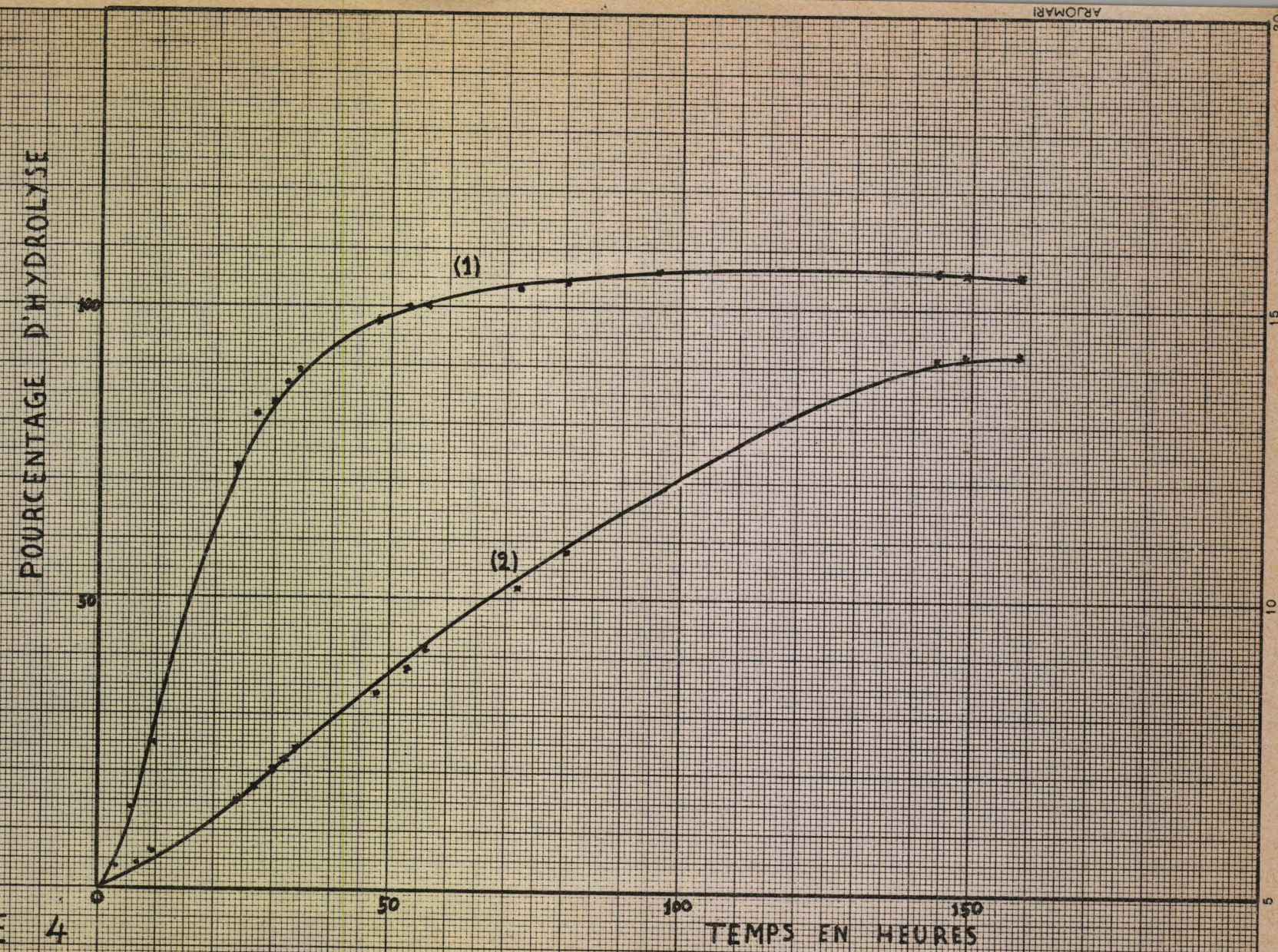


FIGURE 4

Hydrolyse des pyroglutamate d'éthoxy-2 éthyle (1) et N-cyano-2 éthyl-pyroglutamate d'éthoxy-2 éthyle (2) en solution aqueuse (concen. 10% d'ester en poids) T=80°C

PARTIE EXPERIMENTALE

1. N-cyano 2 éthyl -pyroglutamate de méthyle

On chauffe à reflux 91 g (0,5 mole) d'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique, 288 g de méthanol (9 moles) et 0,5 g d'acide p-toluène-sulfonique. Après 25 h de chauffage (I.A=20), on traite la liqueur par une résine basique (Amberlite) afin de neutraliser les acides et on évapore les solvants.
On distille le résidu sous pression réduite et sous courant d'azote. On obtient l'ester qui cristallise aussitôt avec un rendement de 84% par rapport à l'acide.

Analyse $C_9H_{12}N_2O_3$	: Calc.%	: C 55,10	H 6,12	N 14,28
	Tr.	: 55,28	5,98	14,13

F = 63-63,5°C Eb(0,5mmHg) = 164°C

Indice de saponification : calc. = 285 tr= 288 (mg KOH par g de produit).

Solubilité : Soluble (à 20°C) dans l'eau, l'acétone, le benzène et le chloroforme ; très peu soluble dans l'éther et insoluble dans l'heptane.

2. N-cyano 2 éthyl-pyroglutamate d'éthyle

On chauffe pendant 49 h un mélange de 50 g (0,27 mole) d'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique, 400 cm3 d'éthanol absolu (8,7 moles), 0,3 g d'acide p-toluène-sulfonique et 120 cm3 de benzène. On élimine l'azéotrope eau-éthanol-benzène.
On évapore les solvants, on refroidit le résidu à 0°C et on le

neutralise à l'aide d'une solution saturée d'acétate de sodium ; on extrait l'ester au chloroforme et après évaporation du solvant on distille le résidu sous pression réduite et sous courant d'azote.
On obtient l'ester liquide avec un rendement de 75% par rapport à l'acide.

Analyse $C_{10}H_{14}N_2O_3$	: Calc.%	:	C 57,14	H 6,66	N 13,33
	Tr	:	57,03	6,82	13,36

Indice de saponification : calc. =266 tr=266 (mg de KOH par g de produit).

Eb(0,1 mmHg)= 156°C n_D^{20} = 1,4804 d_4^{20} = 1,1592

Solubilité : Soluble (à 20°C) dans l'eau, le benzène, l'acétone et l'éthanol ; partiellement soluble dans l'éther ; insoluble dans l'heptane.

Spectre infrarouge (le produit a été examiné entre fenêtres de chlorure de sodium) (en cm^{-1})

fonction lactame : vibrat. de valence C=O : 1683 (TF)
fonction nitrile : vibrat. de valence CN : 2251 (m) fine, caract.
fonction ester : vibrat. de valence C=O : 1738 (TF)
vibrat. de valence C-O : 1200 (TF)

3. N-cyano 2 éthyl-pyroglutamate d'isopropyle

On chauffe pendant 72 h un mélange de 60 g (0,33 mole) d'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique, 250 g (4,1 moles) d'isopropanol, 0,5 g d'acide p-toluène-sulfonique et 100 cm3 de benzène.

On élimine en même temps l'azéotrope eau-isopropanol-benzène. On évapore les solvants, on refroidit le résidu à 0°C et on le neutralise à l'aide d'une solution d'acétate de sodium saturée. On extrait l'ester au chloroforme et après avoir évaporé le solvant, on distille le résidu sous pression réduite et sous courant d'azote. On obtient l'ester liquide avec un rendement de 77% par rapport à l'acide.

Analyse $C_{11}H_{16}N_2O_3$:	Calc.% :	C 58,92	H 7,14	N 12,5
	Tr :	58,78	7,21	12,5

Indice de saponification : calc. : 250 tr. : 254 (mg de KOH par g de produit) Eb(0,2mmHg)= 151°C n_D^{20} = 1,4727 d_4^{20} = 1,1212

Solubilité : Soluble (à 20°C) dans l'éthanol, l'éther, le benzène et l'acétone ; insoluble dans l'heptane ; partiellement soluble dans l'eau.

4. N-cyano 2 éthyl-pyroglutamate de butyle

On chauffe pendant 14 h un mélange de 50 g (0,27 mole) d'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique et de 153 g (2 moles) de n-butanol, en éliminant l'azéotrope eau-butanol(voir figure 5). On évapore le butanol sous pression réduite et on neutralise le résidu par une solution saturée d'acétate de sodium. On distille l'ester brut sous pression réduite et sous courant d'azote. On obtient l'ester liquide avec un rendement de 83% par rapport à l'acide.

Analyse $C_{12}H_{18}N_2O_3$:	Calc.% :	C 60,50	H 7,56	N 11,76
	Tr :	60,45	7,67	11,55

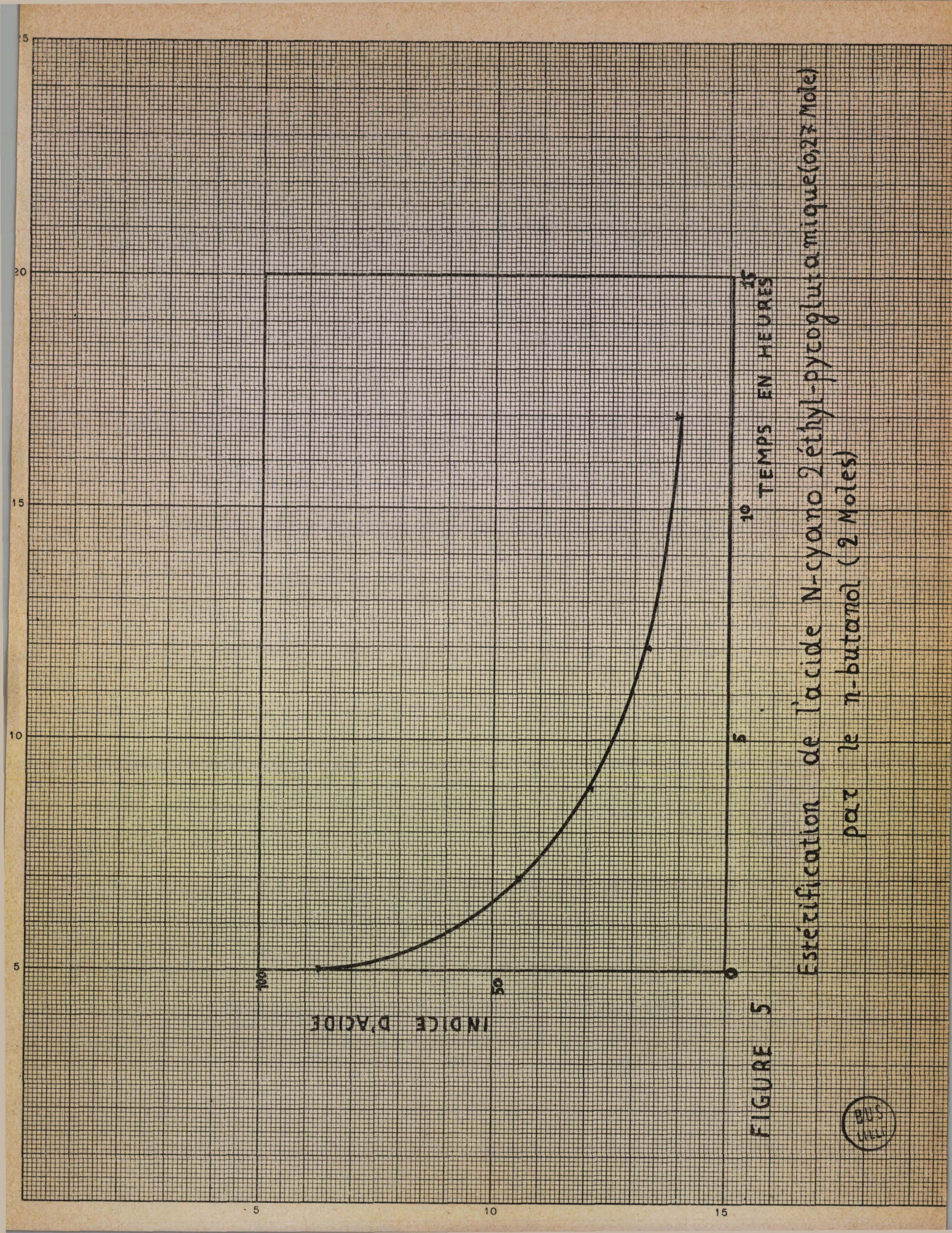


FIGURE 5 Estérification de l'acide N-cyano 2 éthyl-pycoglutamique (0,2 Mole) par le n-butanol (2 Moles)

Indice de saponification : calc. 235 tr: 238 (mg de KOH par g de produit)

Eb(0,2mmHg)= 162°C n_D^{20} = 1,4770 d_4^{20} = 1,1073

Solubilité : Soluble (à 20°C) dans le benzène, l'éthanol, l'acétone et l'éther ; insoluble dans l'eau (le pyroglutamate de butyle y est soluble) et l'heptane.

5. N-cyano 2 éthyl-pyroglutamate d'éthoxy 2 éthyle

On chauffe pendant deux heures à reflux 60 g (0,33 mole) d'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique et 178,2 g d'éthylglycol (environ 2 moles). On ajoute 100 cm3 de xylène et on élimine l'azéotrope eau-xylène pendant 30 h (figure 6). On évapore les solvants sous pression réduite, on neutralise le résidu avec une solution saturée d'acétate de sodium et on extrait l'ester au chloroforme. Après avoir évaporé le solvant, on distille le résidu sous pression réduite et sous courant d'azote.
On obtient l'ester liquide avec un rendement de 87% par rapport à l'acide.

Analyse $C_{12}H_{18}N_2O_3$:	Calc.%:	C 56,69	H 7,08	N 11,02
	Tr. :	56,85	7,12	10,93

Indice de saponification : calc.: 220 tr.: 224(mg de KOH par g de produit)

Eb(0,1mmHg)= 179°C n_D^{20}= 1,4796 d_4^{20}= 1,1550

Solubilité : Soluble (à 20°C) dans l'eau, le benzène, l'acétone, l'éthanol et l'éther ; insoluble dans l'heptane.

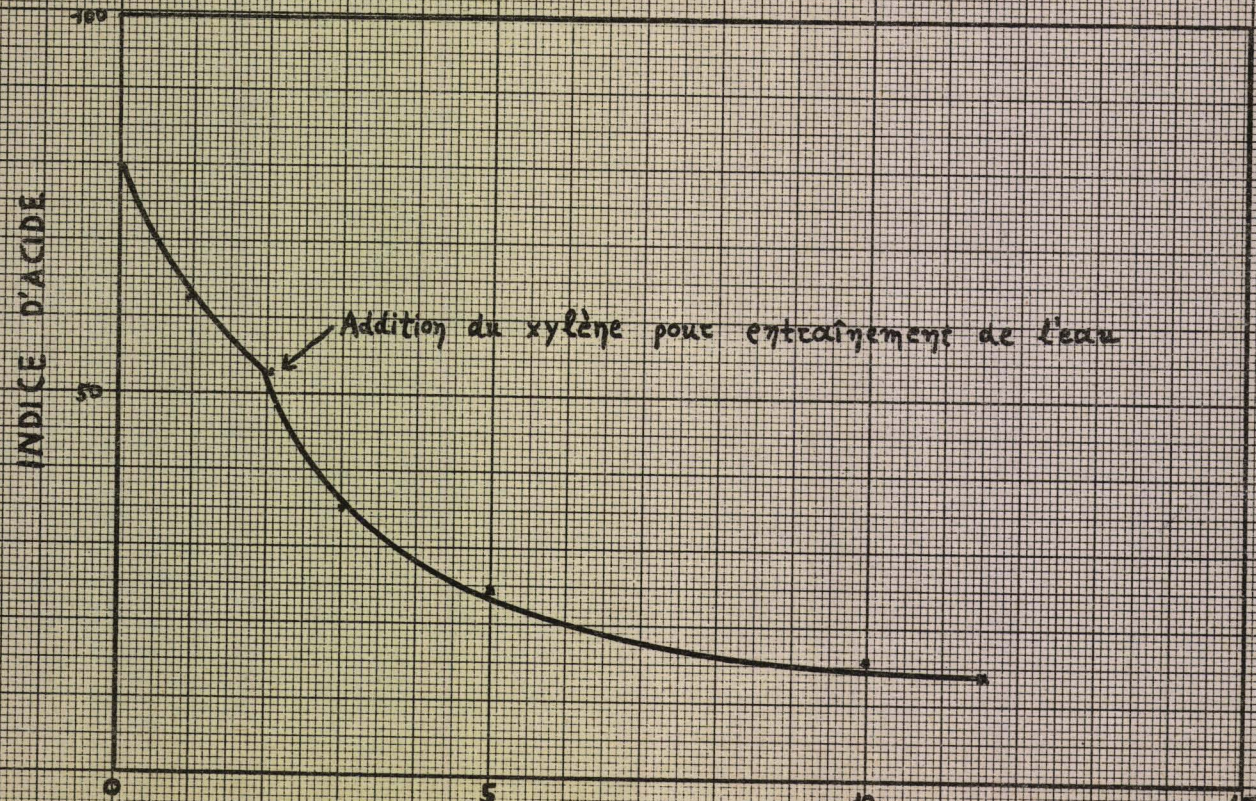


FIGURE 6

Estérification de l'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique (0,33 Mole) par l'éthylglycol (2 Moles)

6. N-cyano 2 éthyl-pyroglutamate de bénzyle

On chauffe un mélange de 50 g (0,27 mole) d'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique et de 100 g (0,92 mole) d'alcool bénzylique pendant 9 h en éliminant l'azéotrope eau-alcool benzylique (I.A final = 12).

On évapore sous pression réduite l'alcool benzylique et on neutralise le résidu avec une solution d'acétate de sodium saturée.

On distille l'ester brut sous pression réduite et sous courant d'azote ; on obtient l'ester liquide avec un rendement de 85% par rapport à l'acide.

Analyse $C_{15}H_{16}N_2O_3$:	Calc.% :	C 66,17	H 5,98	N 10,29
	Tr. :	65,92	5,95	10,48

Indice de saponification : calc. : 205 tr. : 209(mg de KOH par g de produit)

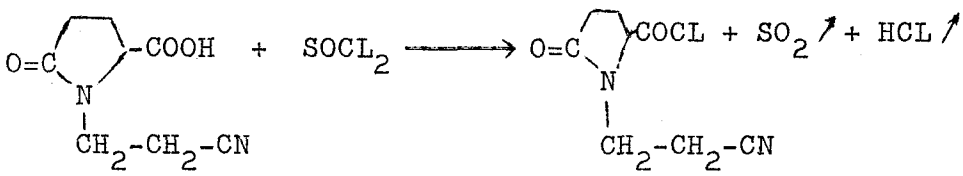
Eb(0,4mmHg)= 205°C n_D^{20} = 1,5358 d_4^{20} = 1,2014

Solubilité : Soluble (à 20°C) dans l'éthanol, l'acétone, l'éther et le benzène ; insoluble dans l'eau et dans l'heptane.

CHLORURE D'ACIDE N-CYANO 2 ETHYL-L-PYROGLUTAMIQUE

A. Observations générales

Nous avons préparé ce nouveau composé intéressant en utilisant la méthode générale de chloruration des acides par le chlorure de thionyle, qui nous a permis d'obtenir le chlorure d'acide dans un état très pur et avec un bon rendement

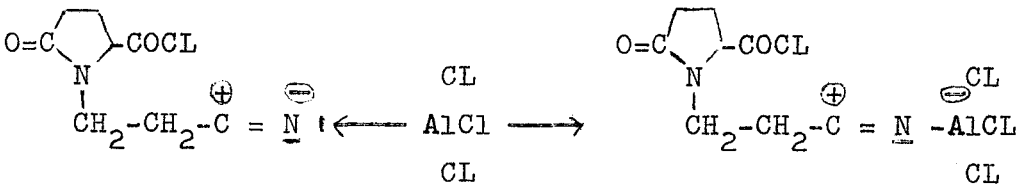


La préparation de ce composé est particulièrement avantageuse, si on la compare avec celle du chlorure d'acide pyroglutamique ; ce dernier, composé très fragile, ne permet pas un chauffage prolongé avec le chlorure de thionyle à une température supérieure à 45°C ; il noircit facilement et il n'est pas recristallisable ; ceci empêche l'élimination totale du chlorure de thionyle, produit très gênant que contiennent toujours les cristaux du chlorure d'acide DL-pyroglutamique, étant donné que celui-ci précipite souvent après sa formation et avant l'évaporation complète de ce réactif. Au contraire, le chlorure d'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique a une bonne stabilité thermique qui nous permet de réaliser rapidement sa préparation à une température de 55°C. Il ne précipite pas, même après l'évaporation du chlorure de thionyle qu'on réalise facilement.

Il est recristallisable dans plusieurs solvants ; l'utilisation du benzène nous a permis d'obtenir un produit bien pur.

Le chlorure d'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique cristallise bien et on peut le conserver facilement plusieurs mois sans altération.

Des résultats excellents ont été obtenu par l'action de ce chlorure d'acide sur les alcools. Au contraire, son emploi comme agent d'acylation des hydrocarbures aromatiques en présence de chlorure d'aluminium n'a pas donné de bons résultats. Le composé solide qui se forme dès l'addition du chlorure d'aluminium dans une solution du chlorure d'acide, semble devoir son origine à la réaction de la fonction nitrile avec ce composé mineral ; ce carbocation ne paraît pas capable d'acyler les hydrocarbures du type benzène, naphtalène etc. que nous avons utilisés.



La transposition de FRIES essayée sur l'ester phénylique de l'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique n'a pas donné non plus de bons résultats. Nous avons obtenu un composé solide (probablement le complexe de la fonction nitrile avec le chlorure d'aluminium) qui, décomposé par l'acide chlorhydrique, a redonné l'ester phénylique.

B. UTILISATION DU CHLORURE D'ACIDE N-CYANO 2 ETHYL-L-PYROGLUTAMIQUE DANS LA SYNTHESE DE CERTAINS ESTERS

Le chlorure d'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique se condense facilement avec les alcools ou les phénols pour donner les esters correspondants. Les rendements obtenus sont particulièrement satisfaisants quand on opère en milieu pyridinique.

Ceci est important étant donné la décomposition du chlorure d'acide pyroglutamique en présence des bases organiques (1).
C'est ainsi que nous avons obtenu les esters du phénol et du cholestérol avec les rendements respectifs de 76% et de 88%. On opère en utilisant soit des quantités équimoléculaires, soit un excès de chlorure d'acide ; ce dernier est employé en solution dans un solvant comme le dioxanne ou le chloroforme.
L'action de ce chlorure d'acide sur le phénol en présence de soude a donné aussi de bons résultats mais moins satisfaisants que les précédents.

C. PARTIE EXPERIMENTALE

1. Chlorure d'acide N-cyano 2 éthyl-L-pyroglutamique

On fait réagir 53 g (0,29 mole) d'acide N-cyano 2 éthyl-L-pyroglutamique pur avec 80 cm3 de chlorure de thionyle redistillé, à la température de 55°C.

On laisse la température descendre lentement à 45°C ; on évapore sous pression réduite le chlorure de thionyle en excès ; on obtient ainsi un produit visqueux et brunâtre qui cristallise par refroidissement en fines aiguilles.

On recristallise le chlorure d'acide brut dans le benzène qu'on élimine ensuite totalement sous pression réduite.
On garde le produit en dessicateur sous vide, sur chlorure de calcium et potasse.

Rendement : 77% en produit recristallisé, par rapport à l'acide.

Analyse	$C_8H_9O_2N_2$ CL :	Calc.%:	C 47,88	H 4,48	N 13,97
		Tr :	47,80	4,52	13,78

CL % (en masse) : calc. = 17,6 tr.= 17,4 (méthode de Vohlard)

F = 71,5-72°C

Solubilité : Soluble (à 20°C) dans l'acétone, le dioxanne, l'éthanol et le chloroforme ; partiellement soluble dans l'éther. Soluble à chaud dans le benzène.

2. N-cyano 2 éthyl-L-pyroglutamate de phényle

Dans une solution de 6,1 g de phénol (0,064 mole) dans 10 g de pyridine (0,12 mole), on ajoute lentement et en refroidissant 13,4 g (0,066 mole) de chlorure d'acide N-cyano 2 éthyl-L-pyroglutamique dissous dans un mélange de 10 cm3 de dioxanne et de 40 cm3 de chloroforme.
Après une heure de repos à la température ambiante, on chauffe le mélange réactionnel pendant 3 h à la température de 65°C.
On évapore sous vide et on ajoute dans le résidu 30 cm3 d'eau contenant une petite quantité d'acide sulfurique N/10 pour neutraliser les traces de pyridine.
Après avoir séparé l'ester par filtration, lavé à l'eau et séché on le recristallise dans le tetrachlorure de carbone. On obtient l'ester pur, qui cristallise en fines aiguilles, avec un rendement de 76% par rapport au phénol.

Analyse $C_{14}H_{14}O_3N_2$:	Calc. % :	C 65,11	H 5,42	N 10,85
	Tr :	65,30	5,45	10,65

Indice de saponification : calc.: 217 tr.: 221 (mg de KOH par g de produit)

F=91,5-92°C (F du DL-pyroglutamate de phényle = 177°C)(1)

Solubilité : Soluble (à 20°C) dans l'éthanol, l'éther le benzène et l'acétone : insoluble dans l'eau et dans l'heptane.

Infrarouge (en cm^{-1})Fonction lactame : vibrat. de valence C=O:1677(TF)

Fonction nitrile : vibrat. de valence CN : 2250 (f)

Fonction ester : vibrat. de valence C=O : 1760 (F)

vibrat. de valence C-O : 1182 (TF)

Phényle : vibrat. de valence C=C : 1583 (f)

déformat. C-H dans le plan (monosubstitution) : 1180 (m)

déformat. C-H en dehors du plan (monosubstitution):730(m)

Spectre UV : On obtient un seul pic qui correspond au groupement phényle λ = 204 nm

Mise en évidence du phénol : On saponifie l'ester par un excès de potasse à 10% pendant deux minutes à 80°C. Après acidification (acide chlorhydrique), on extrait le phénol à l'éther et on le caractérise avec une solution de chlorure ferrique.

3. N-cyano 2 éthyl-L-pyroglutamate de cholestérol.

Nous avons utilisé cet alcool non habituel étant donné son estérification directe difficile.

On fait réagir 3 g (0,0077 mole) de cholestérol dissous dans 5 cm3 de pyridine, avec 5 g (0,024 mole) de chlorure d'acide

N-cyano 2 éthyl-L-pyroglutamique dissous dans 20 cm3 de chloroforme. On complète la réaction en chauffant pendant 3 h à une température de 75-80°C.

Après avoir évaporé les solvants, on ajoute 50 cm3 d'eau et on filtre l'ester brut. On recristallise dans l'heptane et on obtient l'ester pur avec un rendement de 88% par rapport au chlorure d'acide.

Analyse $C_{36}H_{52}O_3N_2$	: Calc. %	: C 76,28	H 9,80	N 5,08
	Tr	: 76,04	9,99	5,10

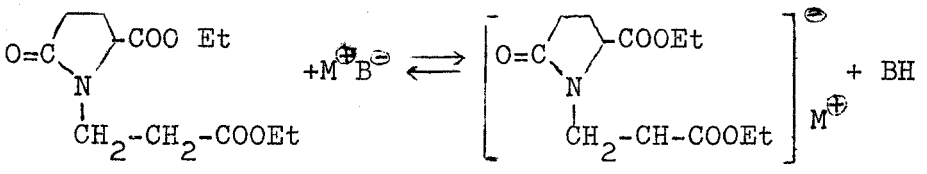
Indice de saponification : calc. : 101,7 tr. : 98 (mg de KOH par g de produit)

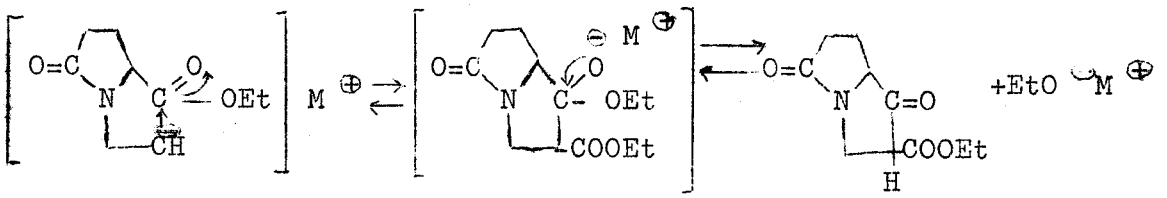
F = 143°C

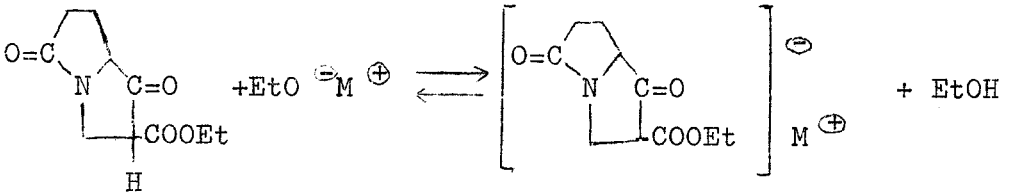
Solubilité : Soluble (à 20°C) dans l'éther, l'acétone et le benzène; insoluble dans l'eau, l'alcool et l'heptane.

Préparation du Oxo-4 pyrrolidino (1,2-a)a-pyrrolidone-carboxylate d'éthyle-3

Nous avons obtenu ce nouveau composé intéressant en traitant le N-carbéthoxy 2 éthyl-pyroglutamate d'éthyle par des bases fortes comme l'éthylate de sodium ou le tertiobutylate de potassium :

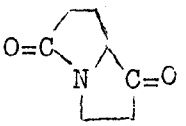






Nous avons obtenu des rendements voisins de 60% par rapport au diester en réalisant la réaction au sein ou non du toluène. D'une manière semblable l'utilisation d'une base très forte comme le tertiobutylate de potassium ou d'une base moins forte comme l'éthylate de sodium n'agit guère sur le rendement.
En revanche, nous obtenons un meilleur rendement en éliminant l'alcool du milieu réactionnel au fur et à mesure de sa formation.

A partir de ce composé, nous avons éssayé de préparer, mais en vain, la cétone suivante :



Nous avons fait agir la potasse alcoolique diluée sur le cétoester à la température ambiante : nous obtenons alors le dérivé potassé de la forme énol qui précipite ; celui-ci redonne après acidification à l'acide chlorhydrique le cétoester. Par ailleurs, l'hydrolyse du cétoester à chaud par les acides forts dilués est suivie d'une décarboxylation, mais nous n'avons cependant pas réussi à isoler cette cétone, car il se produit probablement une hydrolyse au niveau de la fonction lactame.

On prépare le N-carbéthoxy 2 éthyl-pyroglutamate d'éthyle en utilisant la méthode des L.KINNEY et H. UHING (24), qui consiste à faire passer un courant sec d'acide chlorhydrique dans une solution éthanolique de l'acide N-cyano 2 éthyl-pyroglutamique.
Nous l'avons obtenu avec un rendement légèrement supérieur (78%) à celui obtenu par les chercheurs Américains (73%).

Eb (0,2mmHg)= 157°C $\qquad n_D^{20} = 1,4693$

PARTIE EXPERIMENTALE

On mélange 39 g (0,15 mole) de N-carbéthoxy 2 éthyl-pyroglutamate d'éthyle avec une quantité de tertiobutylate de potassium formée à partir de 6 g (0,15 mole) de potassium et d'alcool tertiobutylique, dans le toluène (400 cm3).

On chauffe le mélange pendant 4 h à 120°C (bain d'huile) en éliminant l'alcool formé.
On refroidit dans un bain de glace et on ajoute 70 cm3 d'acide acétique à 20% : après avoir séparé la couche organique, on extrait la couche aqueuse au chloroforme. On évapore les solvants et on distille le résidu sous pression réduite. On obtient le céto-ester pur avec un rendement de 63% par rapport au diester du départ.

Analyse $C_{10}H_{13}O_4N$	Calc.% :	C 56,87	H 6,16	N 6,63
	Tr :	56,80	6,33	6,58

Indice de saponification : on traite l'échantillon par un excès de potasse alcoolique N/10 pendant 15 mn à la température ambiante.
calc.: 265 tr.: 268(mg de potasse par g de produit).

Poids moléculaire : calc.= 211 tr.= 206 (méthode de RAST)
Eb(0,5mmHg)= 159°C n_D^{20}= 1,5057 d_4^{20}= 1,2435

Le chromatographie en phase vapeur a donné un seul pic (temps de rétention 49,5 mn ; phase stationnaire 5% de succinate de néopentylglycol ; temp. colonne= 200°C temp.injecteur = 300°C : P_{N_2} = 1,2 Bar).

Le composé obtenu forme des complexes colorés quand il est traité par une solution de chlorure ferrique.

Solubilité : Soluble (à 20°C) dans l'eau, l'acétone, le benzène et l'alcool ; insoluble dans l'heptane ; partiellement soluble dans l'éther.

Spectre infrarouge : (en cm^{-1}) Fonction lactame : vibrat. de valence C=O : 1707 (TF)

fonction ester : vibrat. de valence C=O : 1760 (TF)
vibrat. de valence C-O : 1242 (F)
vibrat. de valence C=O (cétoester) : 1720 (TF)

LISTE DES NOUVEAUX COMPOSES DECRITS

1. DIPHENYL-PYROGLUTAMYL-CARBINOL
2. DIBENZYL-PYROGLUTAMYL-CARBINOL
3. DIALLYL-PYROGLUTAMYL-CARBINOL
4. DIBUTYL-PYROGLUTAMYL-CARBINOL
5. PYROGLUTAMYL-3-PENTENE-2
6. N-ETHYL-PYROGLUTAMIDE
7. N-LAURYL-PYROGLUTAMIDE
8. N-STEARYL-PYROGLUTAMIDE
9. N-BIS (HYDROXY-2 ETHYL) -PYROGLUTAMIDE
10. N-DIETHYLAMINO-3-PHENYL-PYROGLUTAMIDE
11. N-DIMETHYL 3,5 PHENYL-PYROGLUTAMIDE
12. N-HYDROXY 4 PHENYL-PYROGLUTAMIDE
13. CHLORURE DE L'ACIDE N-CYANO 2 ETHYL-PYROGLUTAMIQUE
14. N-CYANO 2 ETHYL-PYROGLUTAMATE DE METHYLE
15. N-CYANO 2 ETHYL-PYROGLUTAMATE D'ETHYLE
16. N-CYANO 2 ETHYL -PYROGLUTAMATE D'ISOPROPYLE
17. N CYANO 2 ETHYL-PYROGLUTAMATE DE BUTYLE
18. N-CYANO 2 ETHYL-PYROGLUTAMATE D'ETHYLGLYCOL
19. N-CYANO 2 ETHYL-PYROGLUTAMATE DE BENZYLE
20. N-CYANO 2 ETHYL-PYROGLUTAMATE DE PHENYLE
21. N-CYANO 2 ETHYL-PYROGLUTAMATE DE CHOLESTEROL
22. OXO-4 PYRROLIDINO (1,2-a)a-PYRROLIDONE-CARBOXYLATE D'ETHYLE-3.

BIBLIOGRAPHIE

1. A. BREDA
   Thèse, Fac. des Sciences de l'Univers. de Lille n° d'ordre 77

2. MERCK & Co,
   Inc., Brevet français n° 1.438.356, 1966
   Chem. Abstr. 64, 9686

3. S. KANAO
   Bull.Chem.Soc.Jap. 1949, 22, 4
   Chem. Abstr. 44, 1908e

4. E. BLAISE
   Compt.Rendus 1924, 178, 1186-88

5. R.LUKES
   Coll. czech.Chem.Comm. 7, 482-90, 1935
   Chem.Abstr. 30, 1785

6. H. SEKIGUCHI
   Bull. Soc.Chim.Octobre 1960, 1837

7. T. DEWING
   J. Chem.Soc. 1942, 239-44 Chem.Abstr. 36, 4103

8. K.A. THAKAR
   J.Indian chem.Soc. 42(8), 577-8, 1965 Chem. Abstr. 63,18249

9. R.B. ANGIER
   J.amer.Chem.Soc. 21, 1540-3, 1956 Chem. Abstr. 51, 17.880d

10. R.B. ANGIER
    J.amer.chem.Soc. 72, 74-7, 1950 Chem.Abstr.45, 1031

11. R.B. ANGIER
    Brevet américain n° 2.651.639, 1953 Chem.Abstr.48,12.178g

12. T.OHIRA
    Nippon Nogei-Kagaku Kaichi 28, 765-8, 1954
    Chem. Abstr. 53, 337d.

13. F. MICHEEL
Tetrahedron 18, 1155-60, 1962
Chem. Abstr. 58, 8039d

14. J. BIEL
Brevet américain n° 3.051.722, 1962 Chem.Abstr.58, 3399d

15. M.A. BRUNET
Chim. Thérap. 1966(3), 158-9(Fr) Chem.Abstr. 65,2199g

16. C.W. WALLER
Brevet américain n° 2.543.345, 1951
Chem. Abstr. 45, 7590b

17. E. ABDER-HALDEN
Z.Physiol.Chem. 107, 1-6, 1919 Chem. Abstr. 15, 1711

18. W.VOSS
Z.Physiol.Chem. 204, 1-12, 1932 Chem.Abstr. 26, 2707

19. W.H. GRAY
J. Chem.Soc. 1928, 1264-7
Chem.Abstr. 22, 2943

20. F. WEYGAND
Chem.Ber. 88, 26-34, 1955 Chem.Abstr. 50, 1589i

21. A.C. DAVIS
J.Chem.Soc. 1951, 2419-25 Chem.Abstr. 46, 8097h

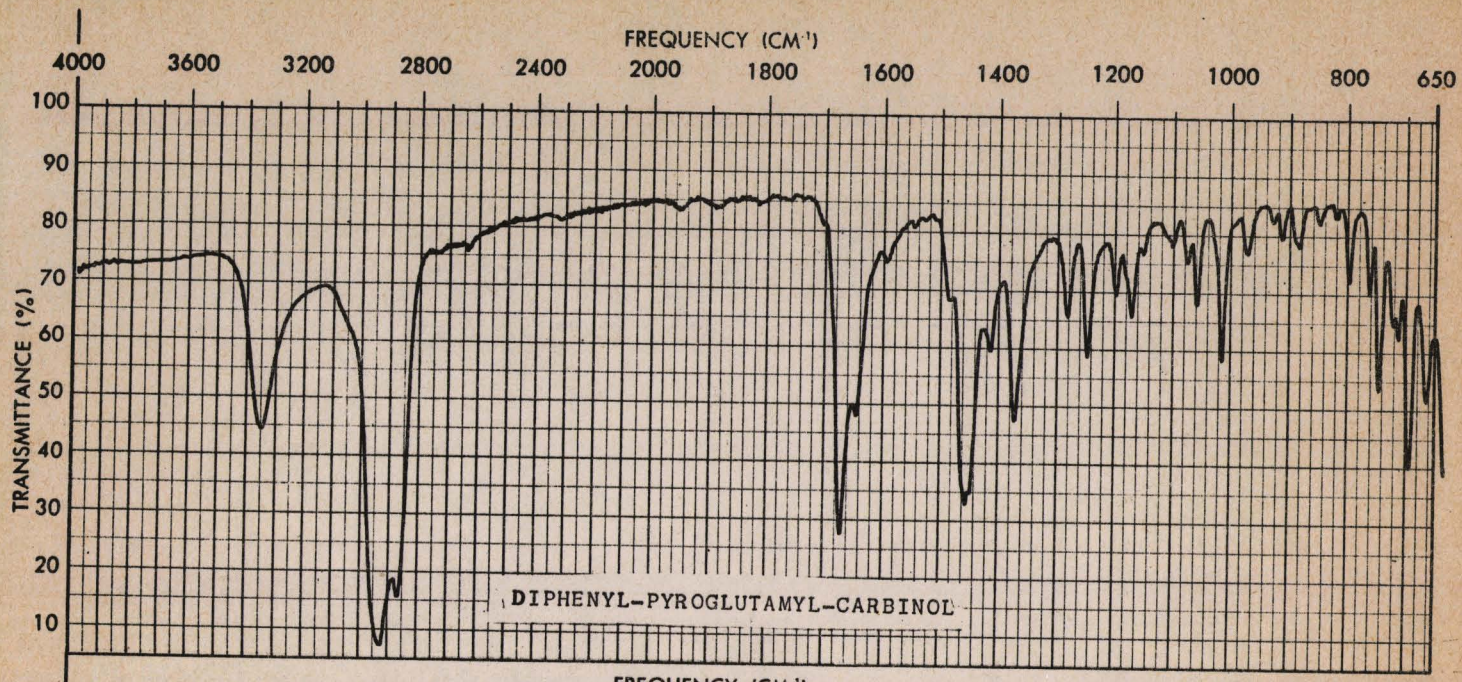
22. Mc KINNEY
J.amer.Chem.Soc. 1950, 72, 2599

23. Mc KINNEY
J. amer.Chem.Soc. 1952, 74, 1942

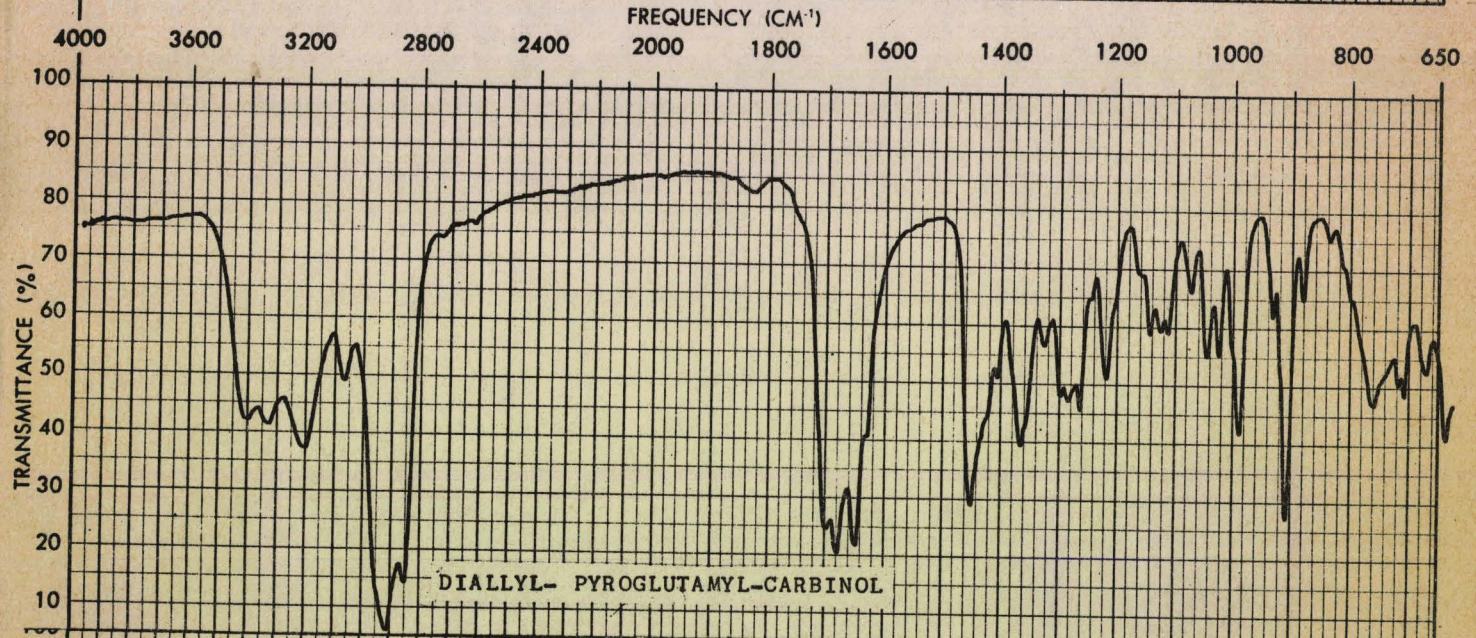
24. Mc KINNEY
J.Amer.Chem.Soc. 1952, 74, 5183; Brevet américain n° 2.607 797, 1952

25. Mc.KINNEY J.Amer.Chem.Soc. 1951, 73, 1641.

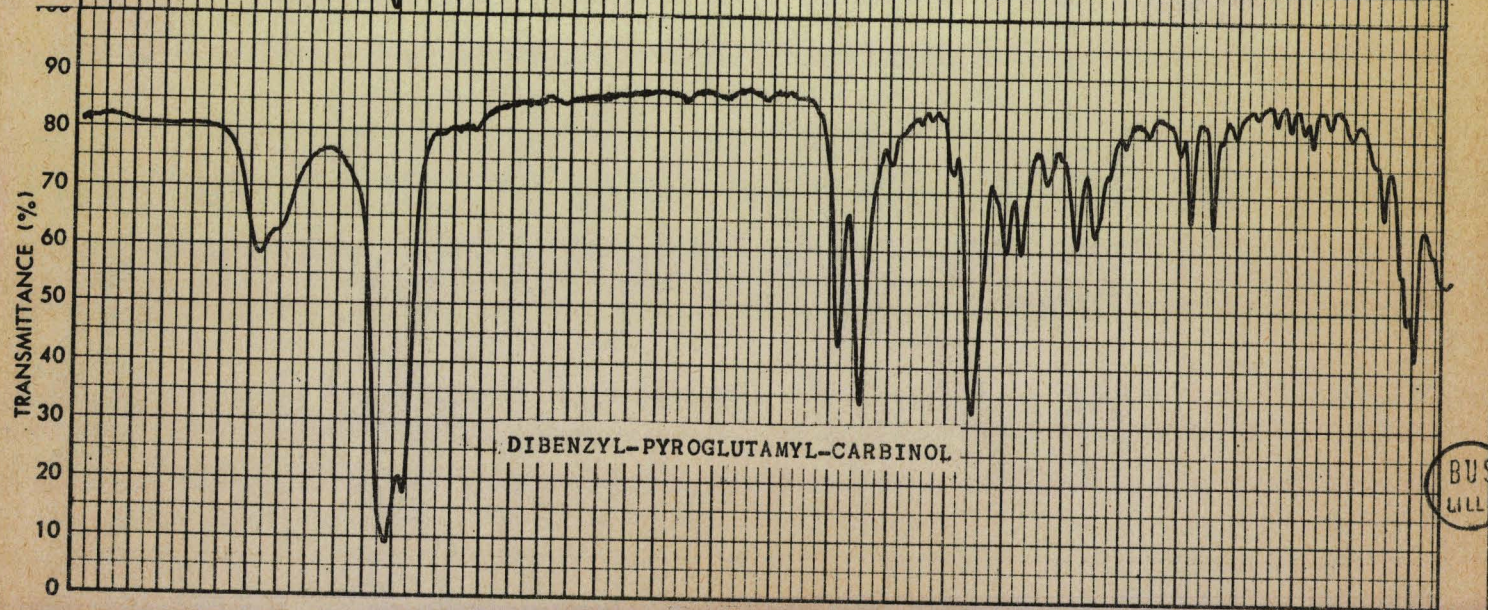
26. H.KOBAYASHI
Brevet Japonais n° 5.664. 1967 Chem. Abstr. 1967, 21.932d.



SPECTRUM NO.

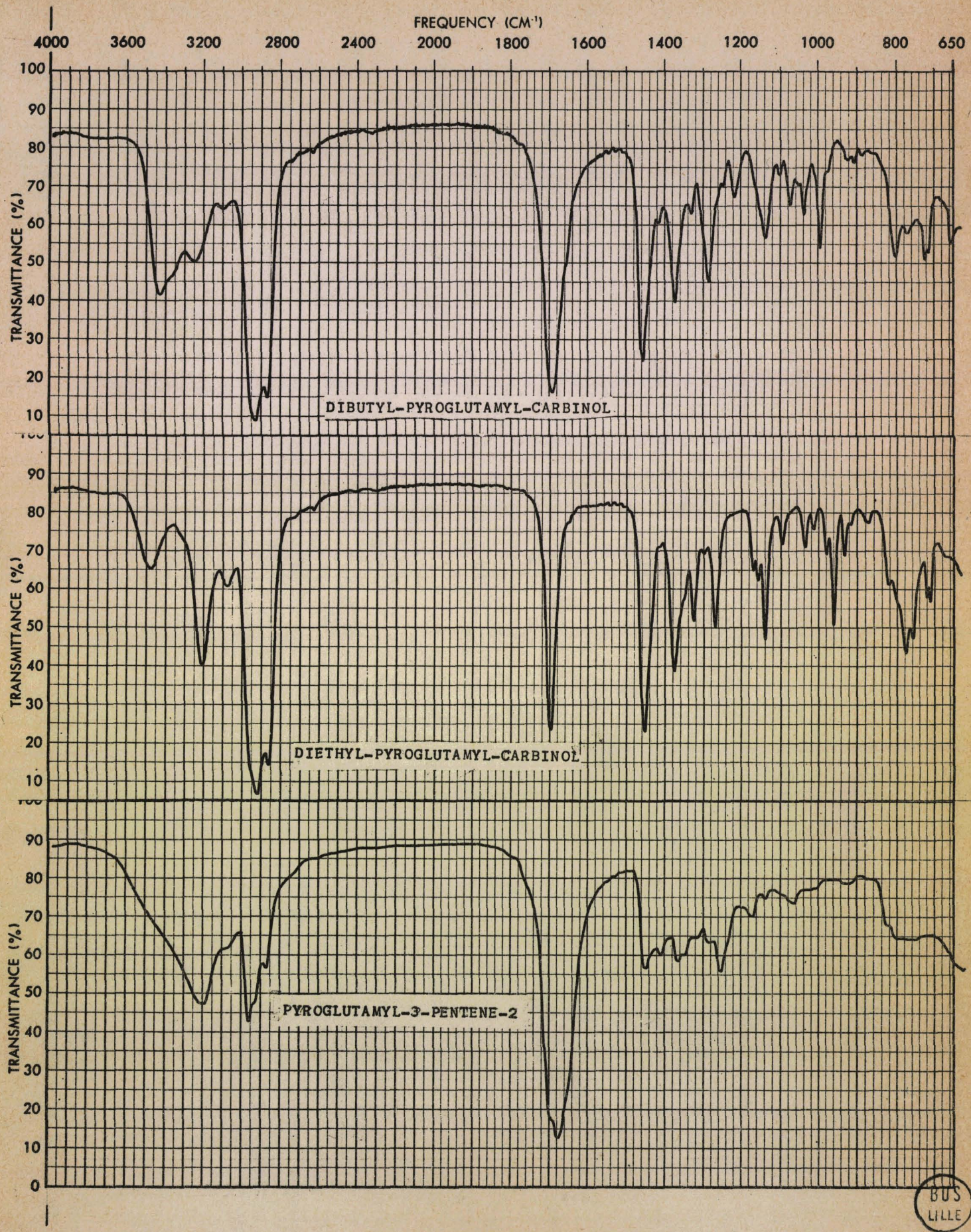


SPECTRUM NO.

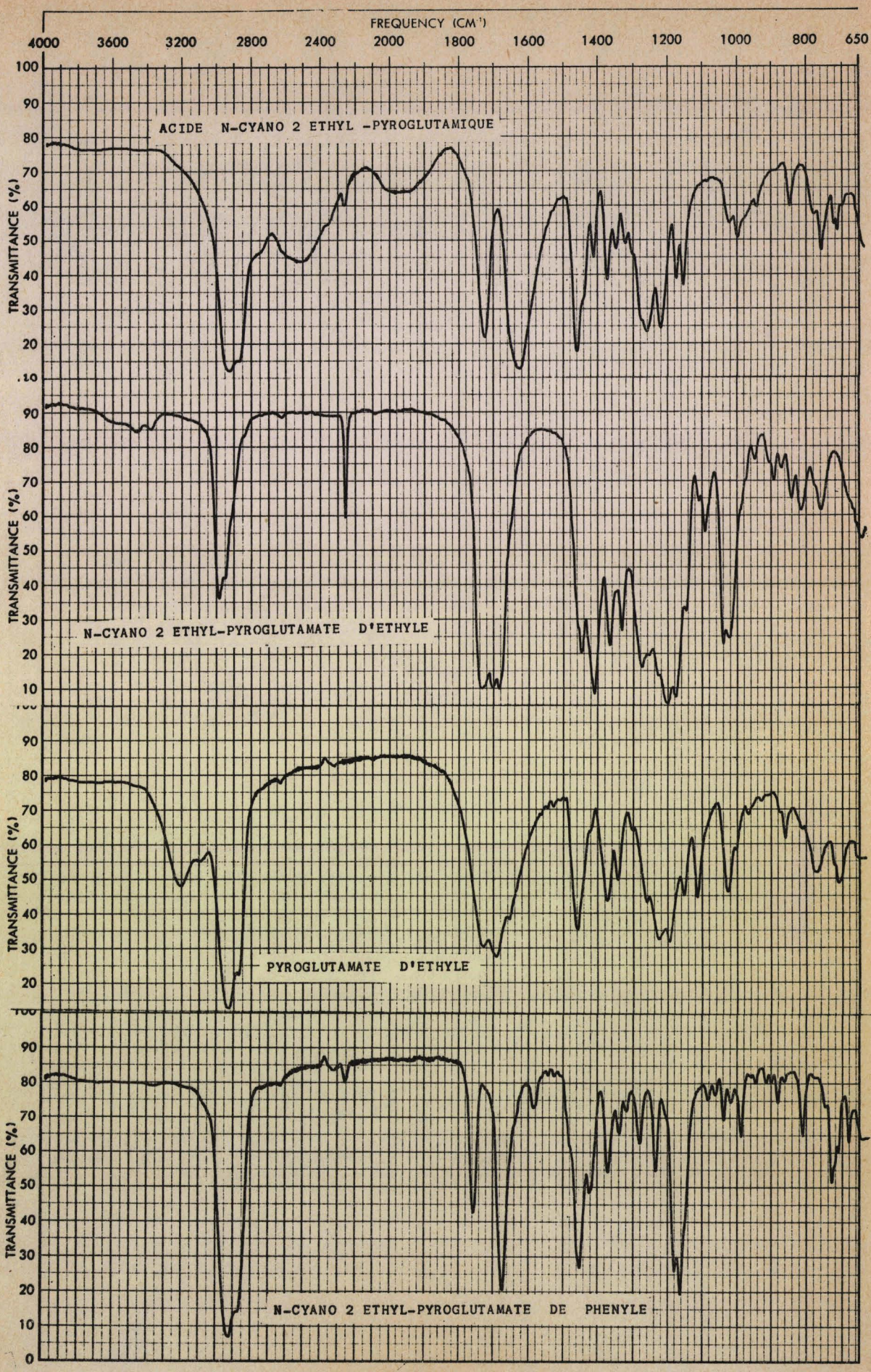


SPECTRUM NO.

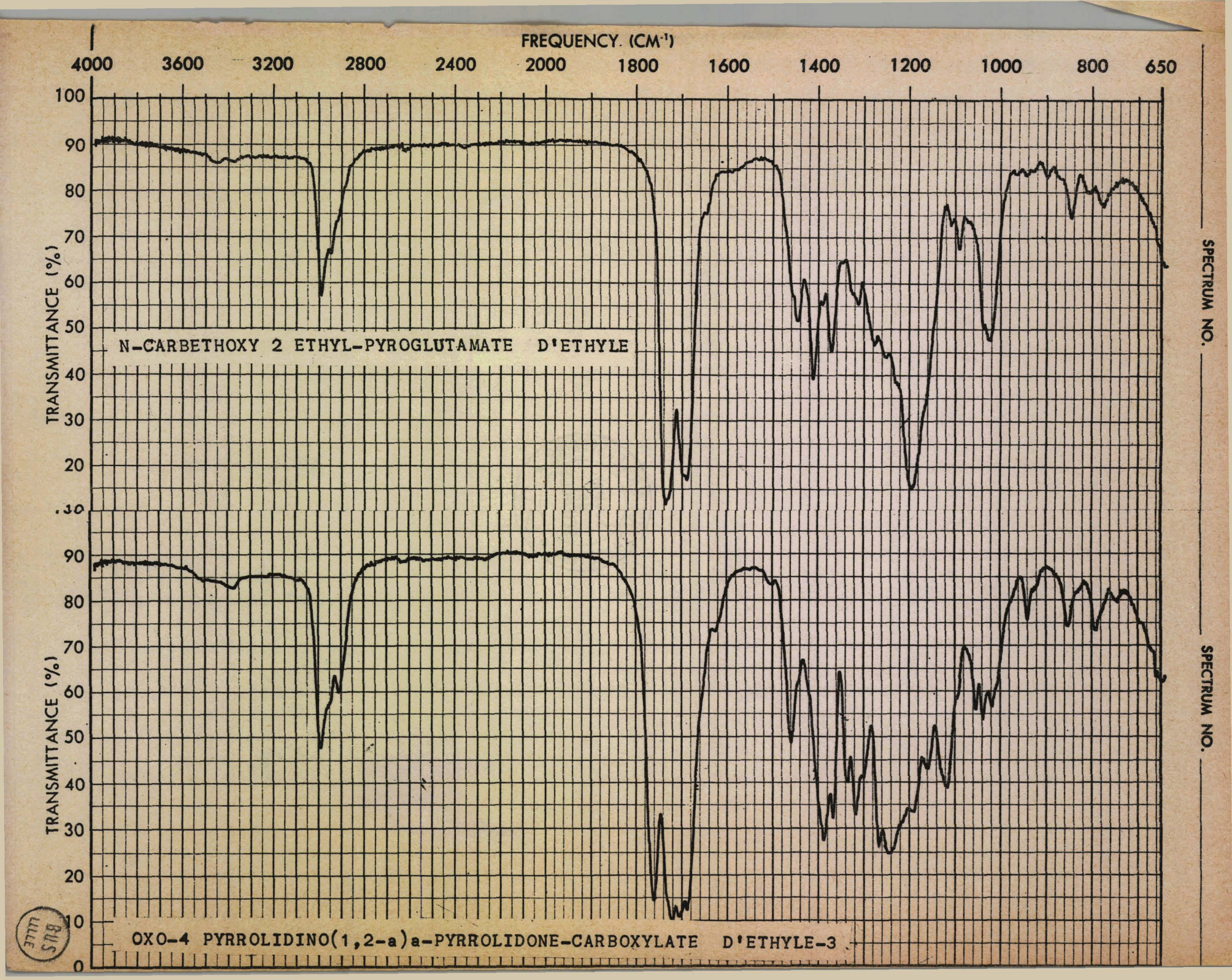
BUS LILLE


FREQUENCY (CM⁻¹)
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
650
TRANSMITTANCE (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
DIBUTYL-PYROGLUTAMYL-CARBINOL
DIETHYL-PYROGLUTAMYL-CARBINOL
PYROGLUTAMYL-3-PENTENE-2
SPECTRUM NO.
SPECTRUM NO.
SPECTRUM NO.

BUS LILLE


FREQUENCY (CM⁻¹)
4000 3600 3200 2800 2400 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800 650
TRANSMITTANCE (%)
ACIDE N-CYANO 2 ETHYL -PYROGLUTAMIQUE
N-CYANO 2 ETHYL-PYROGLUTAMATE D'ETHYLE
PYROGLUTAMATE D'ETHYLE
N-CYANO 2 ETHYL-PYROGLUTAMATE DE PHENYLE
SPECTRUM NO.

BUS LILLE


FREQUENCY. (CM-1)
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
650
TRANSMITTANCE (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
N-CARBETHOXY 2 ETHYL-PYROGLUTAMATE D'ETHYLE
OXO-4 PYRROLIDINO(1,2-a)a-PYRROLIDONE-CARBOXYLATE D'ETHYLE-3
SPECTRUM NO.
SPECTRUM NO.