50376
1970
124

N° d'ordre

50.376
1970
124

UNIVERSITE DE LILLE - FACULTE DES SCIENCES

THESE

présentée à la

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE LILLE

pour obtenir

le titre de Docteur Troisième Cycle

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE
Section de SCIENCES
LILLE

Jacques TESSE

Licencié ès Sciences

Assistant à la Faculté

PREPARATION D'AMIDOEPOXYDES COMPLEXES

Membres du Jury : MM. GLACET, Président
LANDAIS, Examinateur
BASSERY, Examinateur

Soutenue le 1970

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DES SCIENCES

DOYENS HONORAIRES

MM. H. LEFEBVRE, M. PARREAU

PROFESSEURS HONORAIRES

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

PROFESSEURS TITULAIRES

M. BACCHUS Pierre	Astronomie et Calcul Numérique
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Générale
M. BECART Maurice	I.U.T. Lille
M. BLOCH Vincent	Phychophysiologie
M. BONNEMAN Pierre	Chimie Industrielle
M. BONTE Antoine	Géologie Appliquée
M. BOUGHON Pierre	Mathématiques
M. BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
M. CORSIN Pierre	Paléobotanique
M. DECUYPER Marcel	Mathématiques
M. DEDECKER Paul	Mathématiques
M. Le Doyen DEFRETIN René	Directeur du Laboratoire de Biologie Maritime de Wimereux
M. DEHORS	Automatique
M. DELATTRE Charles	Géologie Générale
M. DURCHON Maurice	Biologie Animale
M. FOURET René	Physique
M. GABILLARD Robert	Electronique
M. GLACET Charles	Chimie Organique
M. GONTIER Gérard	Mécanique des Fluides
M. HEUBEL Joseph	Chimie Minérale

.../...

.../...

M. LIEBAERT	I.U.T. Lille
M. MONTREUIL Jean	Chimie Biologique
M. MORIAMEZ Michel	I.U.T. Valenciennes
M. MARTINOT LAGARDE	Mécanique des Fluides
M. PEREZ Jean-Pierre	Physique
M. PHAM MAU QUAN	Mathématiques
M. POUZET Pierre	I.U.T. Lille
Mme SCHWARTZ Marie-Hélène	Mathématiques
M. TILLIEU Jacques	Physique
M. TRIDOT Gabriel	Chimie Minérale Appliquée E.N.S.C.L.
M. VIDAL Pierre	Automatique
M. VIVIER Emile	Biologie Animale
M. WATERLOT Gérard	Géologie et Minéralogie
M. WERTHEIMER Raymond	Physique

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

M. BENABOU Jean	Mathématiques
M. LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M. LEBRUN André	C.U.E.E.P.
M. PARREAU Michel	Mathématiques
M. SAVARD Jean	Chimie Générale
M. SCHALLER François	Biologie Animale
M. SCHILTZ René	Physique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. BELLET Jean	Physique
M. BODART Marcel	Biologie végétale
M. BOUISSET Simon	Physiologie Animale
M. CELET Paul	Géologie Générale
M. CONSTANT Eugène	Electronique
M. DELHAYE Michel	Chimie Physique et Minérale 1er Cycle
M. DERCOURT Jean-Michel	Géologie et Minéralogie
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
M. GUILLAUME Jean	Biologie Végétale
Mme LENOBLE Jacqueline	Physique
M. LINDER Robert	Biologie Végétale
Mlle MAROUET Simone	Mathématiques
M. MONTARIOL Frédéric	Chimie Minérale Appliquée
M. PROUVOST Jean	Géologie et Minéralogie
M. VAILLANT Jean	Mathématiques

.../...

MAITRES DE CONFERENCE (et chargés des fonctions)

M. ABBAR	I.U.T. Amiens
M. AUBIN Thierry	Mathématiques Pures
M. BEGUIN Paul	Mécanique des Fluides
M. BILLARD Jean	Physique
M. BKOUCHE Rudolphe	Mathématiques
M. BOILLET Pierre	Physique
M. BOILLY Bénoni	Biologie Animale
M. BONNOT Ernest	Biologie Végétale
M. BRIDOUX Michel	I.U.T. Béthune
M. CAPURON Alfred	Biologie Animale
M. CARREZ Christian	Calcul Numérique
M. CHOQUET Marcel	I.U.T. Lille
M. CORTOIS Jean	Physique
M. COULON Jean-Paul	Electrotechnique
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GRUSON Laurent	Mathématiques
M. GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
M. HERMAN Maurice	Physique
M. HUARD de la MARRE Pierre	Calcul Numérique
M. JOLY	Biologie Animale
Mlle KOSMANN Yvette	Mathématiques
M. LABLACHE COMBIER Alain	Chimie Générale
M. LACOSTE Louis	Biologie végétale
M. LANDAIS Jean	Chimie Organique
M. LAURENT François	Automatique
M. LEHMANN Daniel	Mathématiques
Mme LEHMANN Josiane	Mathématiques
M. LEROY Jean-Marie	E.N.S.C.L.
M. LEROY Yves	I.U.T. Lille
M. LOUAGE Francis	Sciences Appliquées
M. LOUCHEUX Claude	Chimie Physique
M. MAES Serge	Physique
M. MAIZIERES Christian	Automatique
M. MESSELYN Jean	Physique
M. MIGEON Michel	Sciences Appliquées
M. MONSIGNY Michel	Chimie Biologique

.../...

M. MONTEL Marc	Physique
M. MONTUELLE Bernard	I.U.T. Lille
Mme MORIAMEZ BOULLET Claude	I.U.T. Valenciennes
M. NICOLE Jacques	E.N.S.C.L.
M. PANET Marius	Electrotechnique
M. PAQUET Jacques	Sciences Appliquées
M. PARSY Fernand	Mécanique des Fluides
M. PONSOLLE	C.S.U. Valenciennes
M. POVY Jean-Claude	Sciences Appliquées
M. RACZY	Radioélectrique
M. ROOS Philippe	I.U.T. Lille
M. ROY Jean-Claude	Phychophysiologie
M. SAADA Georges	Physique
M. SALMER Georges	Electronique
M. SMET Pierre	Physique
M. SEGUIER Guy	I.U.T. Béthune
M. THOMAS Daniel	C.S.U. Valenciennes
M. WATERLOT Michel	Géologie Générale
Mme ZINN Justin Nicole	Mathématiques

-:-:-:-:-

Ce présent travail a été élaboré dans le Laboratoire de Chimie Organique I de la Faculté des Sciences de Lille-Annappes.

Je suis heureux d'en faire hommage à Monsieur le Professeur Charles GLACET qui m'a toujours utilement guidé dans cette recherche.

Je remercie également Messieurs LANDAIS et BASSERY qui ont accepté de faire partie du Jury.

A mon maître,

le Professeur Charles Glacet .

A mes parents,

A ma femme,

A ma fille.

INTRODUCTION.

PARTIE THEORIQUE.

I - Tétrahydropyrannylamide N-monosubstitué.

A - Généralités.

B - Propriétés.

II- Tétrahydropyrannylamides N-disubstitués.

A - Généralités.

B - Propriétés.

C - Méthodes d'acylation des α-aminotétrahydropyrannes.

PARTIE EXPERIMENTALE.

I - Tétrahydropyrannylamide N- monosubstitué.

A - Préparation des matières premières.

B - Préparation du N-(α-tétrahydropyrannyl) phénylacétamide.

II- Tétrahydropyrannylamides N-disubstitués.

A - Préparation des matières premières.

B - Préparation de tétrahydropyrannylamides disubstitués.

C - Passage au N-(α-tétrahydropyrannyl) N-acétylaminoacétate d'éthyle.

D - Préparations réalisées à partir de l' α-tétrahydropyrannyl-aminoacétate d'éthyle et de ses dérivés N-monoalcoylés.

1) Hydrogénation catalytique des tétrahydropyrannylamino-acétates d'éthyle.

2) Réduction par LiH_4Al de l' ω-hydroxyamylaminoacétate d'éthyle et se son dérivé N-méthylé.

3) Réduction par LiH_4Al des tétrahydropyrannylaminoacétates d'éthyle.

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

I N T R O D U C T I O N.

-=-=-=-=-=-

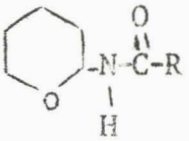
La préparation des N α-tétrahydropyrannylamides mono-et di-substitués à l'azote est connue depuis plusieurs années. Le but du présent travail est d'adapter ces méthodes à la synthèse de composés d'un type nouveau. Nous avons, en particulier, préparés les premiers termes d'une série de N-(α-tétrahydropyrannyl) amino esters encore inconnus. Certaines transformations de ces corps ont été étudiées.

PARTIE THEORIQUE.

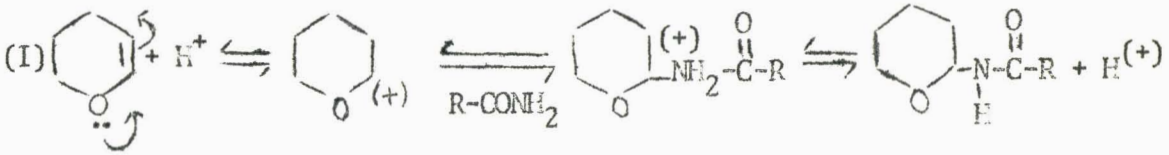
-=-=-=-=-=-=-

I - TETRAHYDROPYRANNYLAMIDE N-MONOSUBSTITUE.

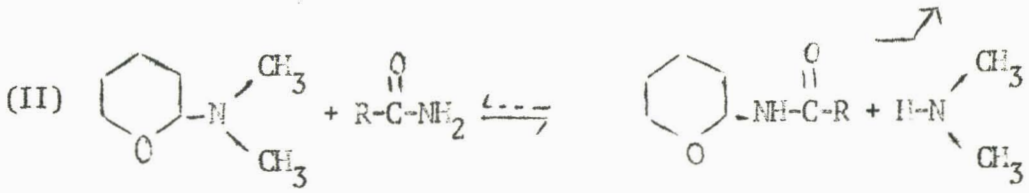
a) Généralités.

Ces composés de formule générale  ont été préparés selon deux méthodes :

Addition directe d'un amide au Δ_2 dihydropyranne en présence de catalyseur acide (1) :

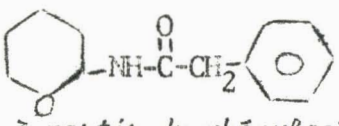


Amidolyse de l' α-diméthylaminotétrahydropyranne par un amide primaire (1) :



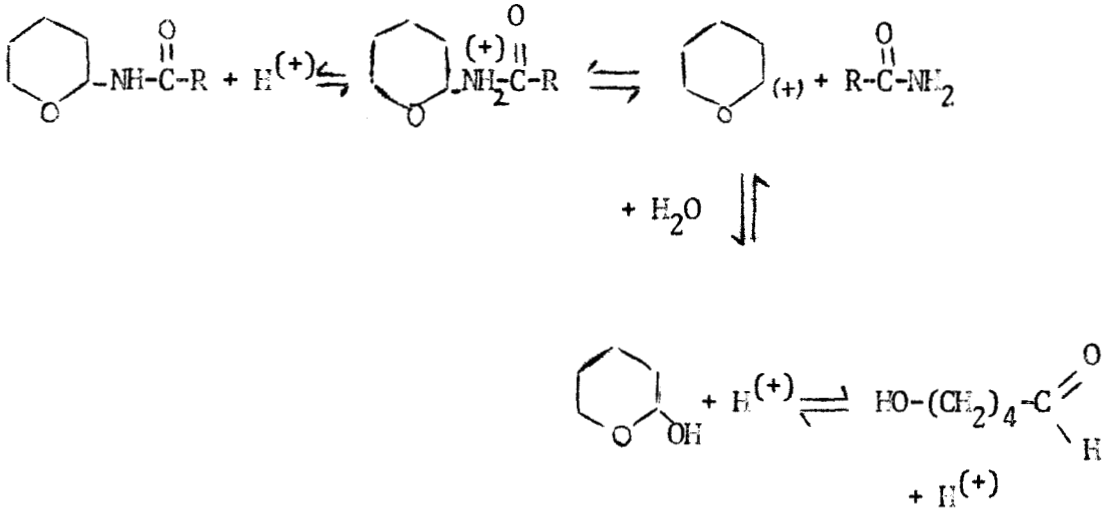
Cette deuxième méthode a été choisie, dans le cas présent, à cause de son meilleur rendement, et de la purification plus facile du produit obtenu.

Le N-(α-tétrahydropyrannyl) phénylacétamide :

 a été obtenu par amidolyse, suivant la réaction (II), à partir du phénylacétamide et de l' α-diméthylaminotétrahydropyranne.

b) Propriétés :

La structure de ces composés est vérifiée par hydrolyse de la molécule. En milieu hydro-alcoolique acide (N/5 en HCL), ces aminoépoxydes sont hydrolysés après deux à trois heures de chauffage de la solution(2) :



Ce mécanisme est corroborré par la mobilité du groupement tétrahydropyrannyle qui, dans un ammonium, est très proche de celle d'un hydrogène.
La structure du tétrahydropyrannylamide de départ est donc vérifiée à la fois par l'isolement de l' ω-hydroxypentanal sous la forme d'une dinitro-2.4 phényl hydrazone cristallisée ; et par l'identification de l'amide recueilli.

Les tétrahydropyrannylamides mono-substitués sur l'azote sont, en général, solides à température ordinaire.

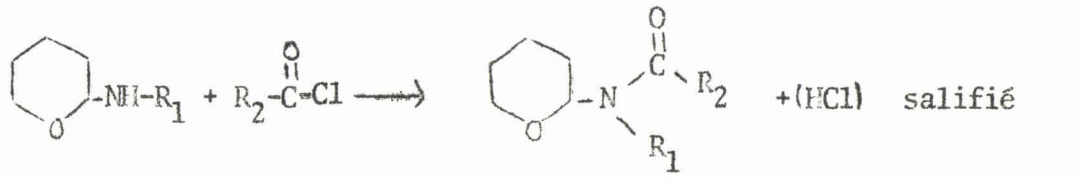
L'étude du spectre I.R. de ces composés permet de retrouver des fréquences de vibrations caractéristiques du groupement amide (et du noyau phényl dans le cas présent).

II - TETRAHYDROPYRANNYLAMIDES N-DISUBSTITUES.

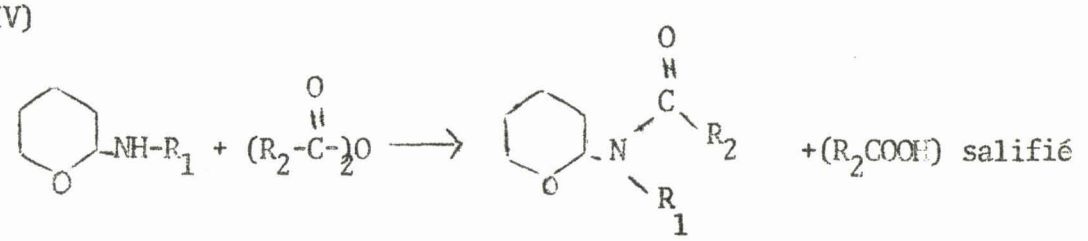
a) Généralités.

Les méthodes précédentes de préparation ne conviennent plus, on utilise les réaction suivantes :

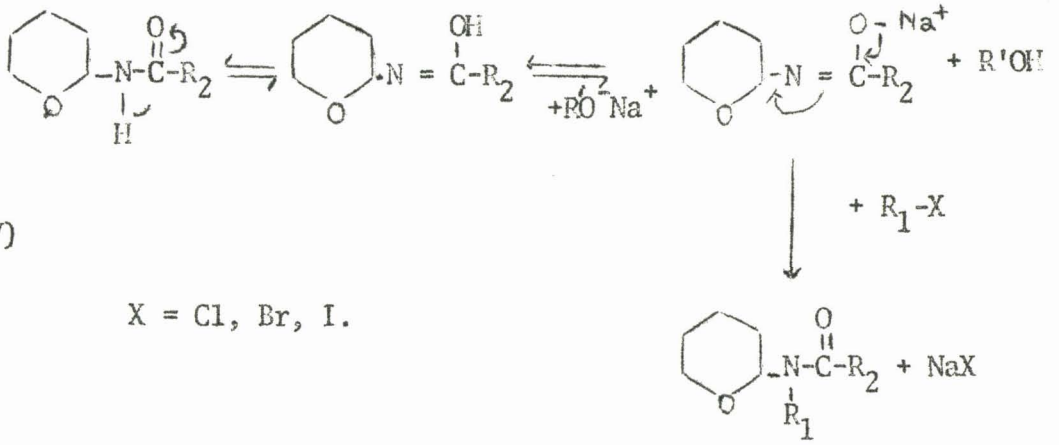
Action d'un chlorure ou d'un anhydride d'acide sur un α-amino-tétrahydropyranne secondaire (3) :



(IV)



Action d'un dérivé halogéné sur un amido époxyde monosubstitué, préalablement sodé par le tertioamylate de sodium (4) :



(V)

X = Cl, Br, I.

Nous avons utilisés la première de ces méthodes pour préparer les composés rassemblés dans le tableau (A). De la même façon, l'acylation du N-(α-tétrahydropyrannyl) aminoacétate d'éthyle a permis l'obtention du N-(α-tétrahydropyrannyl) acétamidoacétate d'éthyle :

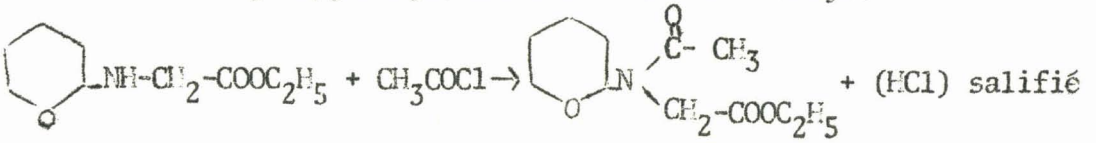
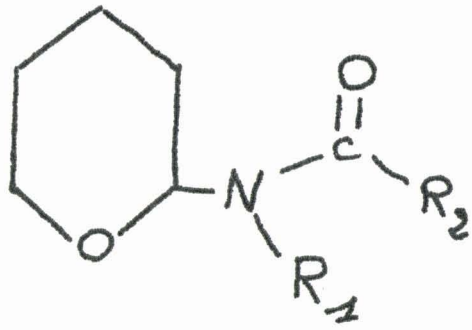
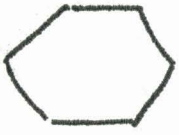


Tableau A



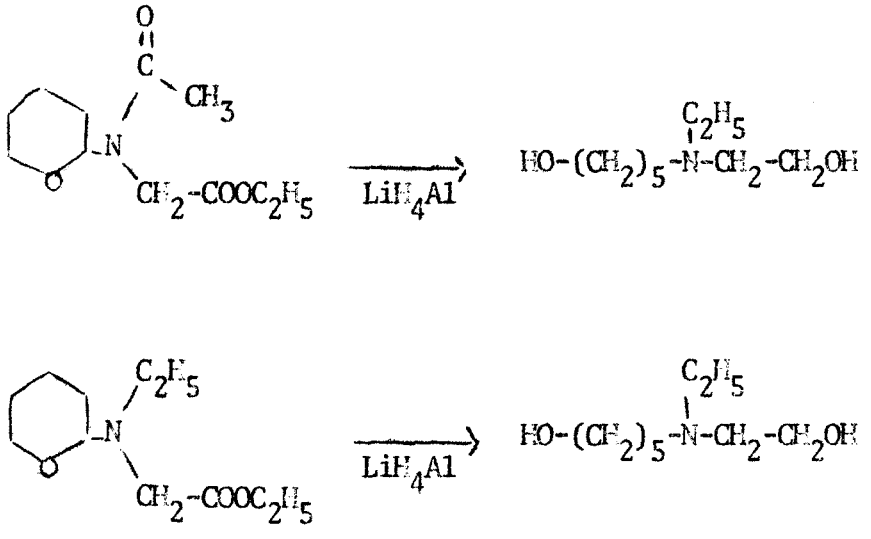
R_1	R_2
$-C_4H_9$	$-CH_2-$
$-C_2H_5$	$-CH_2-$
$-C_2H_5$	$-$ 
$-C_3H_7$ (n)	$-CH_3$
$-C_3H_7$ (i)	$-CH_3$

Il faut noter que l'existence du N-(α-tétrahydropyrannyl) aminoacétate d'éthyle est très brièvement signalée dans une publication (5). La méthode utilisée n'étant pas préparative, aucune constante n'est donnée.

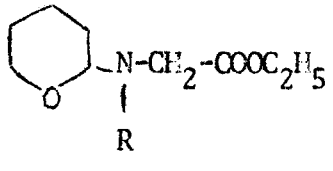
b) Propriétés.

Le spectre I.R. ainsi que l'hydrolyse de ces composés, selon la réaction (III) permet de déterminer leurs structures.
Ces produits sont, en général, liquides à température ambiante.

La structure du produit d'acylation du N-(α-tétrahydropyrannyl aminoacétate d'éthyle a été prouvée, en plus, par les réactions suivantes :



Nous avons profité de la mise au point de la préparation du N-éthyl N-(α-tétrahydropyrannyl) aminoacétate d'éthyle pour étendre la réaction aux composés suivants :



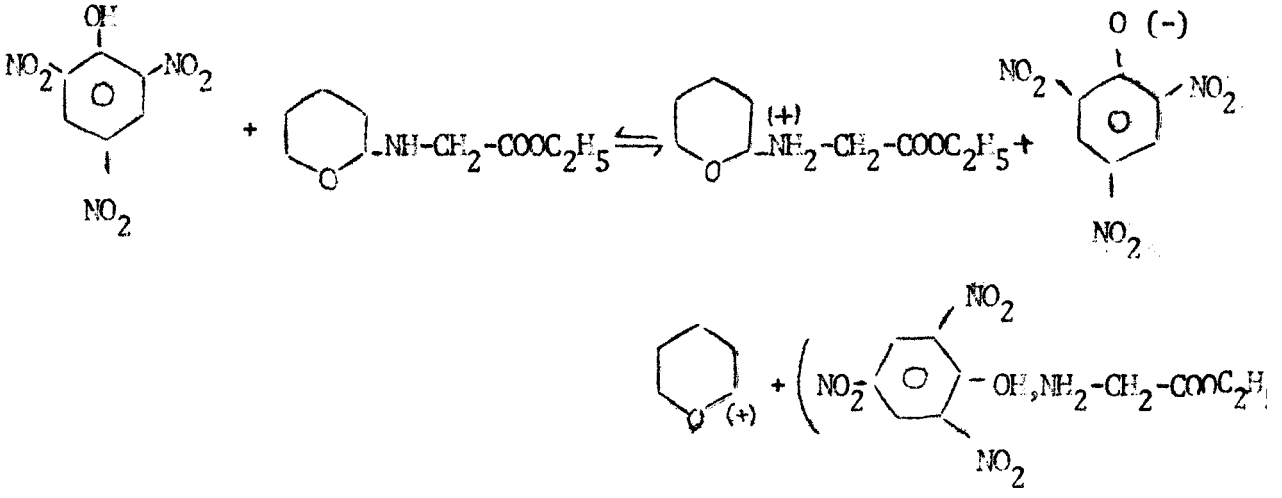
R = $-CH_3$
$-C_2H_5$
$-C_3H_7$ (n)

La caractérisation de ces aminoépoxydes par hydrolyse a nécessité une technique différente.
Le mode opératoire ordinaire, utilisant un milieu hydroalcoolique conduit

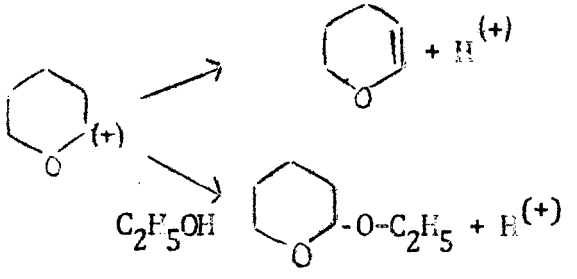
bien à l'obtention de l'hydrazone de l' ω-hydroxypentanal. La récupération du reste aminoacide pose, par contre, des difficultés.

Nous avons résolu le problème en opérant de la façon suivante :

Une quantité déterminée de tétrahydropyrannylaminoacétate d'éthyle est dissoute dans l'éthanol absolu. On ajoute une masse d'acide picrique représentant 90 % de la théorie. On obtient un ammonium qui perd le groupement tétrahydropyrannyque :



L'ion tétrahydropyrannyle peut alors évoluer de deux façons :



La formation du dihydropyranne en milieu acide est à éviter car elle conduit à des résines.

En opérant à froid, en présence d'un excès d'alcool, on obtient principalement la formation d' α-éthoxytétrahydropyranne.

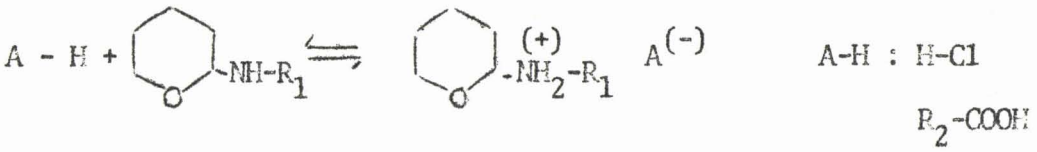
On isole par filtration le picrate de l'aminoacétate d'éthyle. La solution alcoolique est reprise, additionnée d'eau, d'HCl, et d'une quantité de dinitro-2.4 phénylhydrazine représentant 85 % de la théorie.

On recueille alors l'hydrazone de l' ω-hydroxypentanal provenant de l'hydrolyse acide de l' α-éthoxytétrahydropyranne.

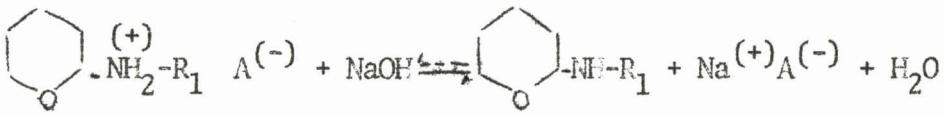
c) Méthodes d'acylation des α-aminotétrahydropyrannes.

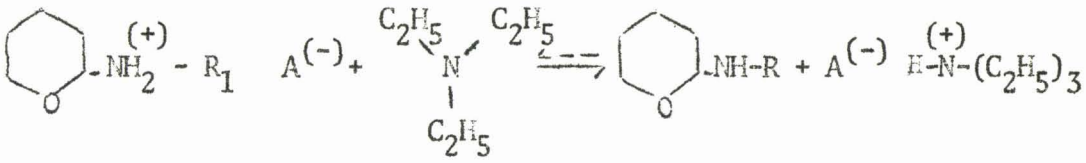
L'acylation d'une tétrahydropyrannylamine secondaire, selon

les réactions IV ou V, libère un acide qui va salifier l'aminoépoxyde n'ayant pas encore réagi :



La formation d'un tétrahydropyrannylammonium provoquerait une consommation inutile du produit de départ, et conduirait à des résines (
L'utilisation d'une base forte (la soude dans la méthode de Schotten - Baumann ou la triéthylamine en milieu benzénique) se révèle donc nécessaire.





1) <u>Méthode de Schotten - Baumann</u>.

On prépare un milieu réactionnel hétérogène, formé d'éther et d'une solution aqueuse de soude, convenablement agité, et refroidi par un b glace - sel. On y ajoute simultanément, mais à des vitesses différentes, l'aminoépoxyde d'une part, le chlorure ou l'anhydride d'acide d'autre part. La température à l'intérieur du ballon doit rester comprise entre - 10° et -5° C. L'addition terminée, on laisse revenir à température ambiante un certain temps. L'amidoépoxyde est extrait de la phase aqueuse à l'éther. Les phases éthérées sont rassemblées et séchées. Le solvant est alors chassé, et le composé préparé distillé sous pression réduite.

2) <u>Méthode d'acylation en présence de triéthylamine</u>.

On ajoute lentement une solution benzénique de chlorure ou d'anhydride d'acide à un mélange d'aminoépoxyde, de triéthylamine et de benzène. Le milieu réactionnel est agité énergiquement et refroidi par un

bain glace - sel. On garde la température à 0° C pendant l'addition. On laisse ensuite réagir à température ambiante. Le sel de triéthylamine est éliminé par filtration. La solution benzénique est lavée par une solution aqueuse de soude, rincée à l'eau pure, puis séchée sur CO_3K_2. On chasse le solvant, puis distille l'amido_époxyde sous pression réduite.

Les carboxylates de triéthylamine sont quelquefois liquides. Dans ce cas, le lavage à la soude permet de les éliminer. Cette opération permet également d'hydrolyser le chlorure ou l'anhydride d'acide qui n'aurai pas réagi.

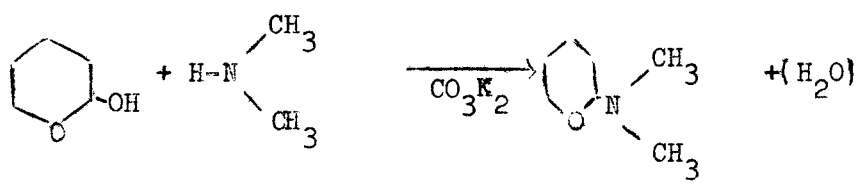
PARTIE EXPERIMENTALE

I - TETRAHYDROPYRANNYLAMIDE N-MONOSUBSTITUE.

a) Préparation des matières premières .

N-(α -diméthyl) aminotétrahydropyranne.

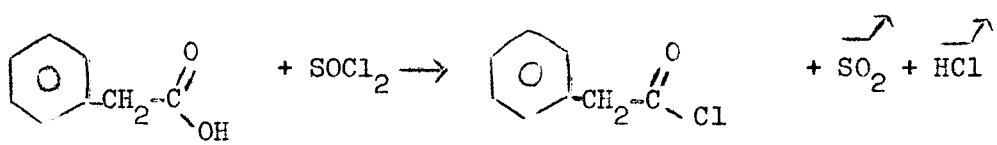
Cet aminoépoxyde est obtenu par condensation de la diméthylamine (en solution aqueuse) et de l' α-hydroxytétrahydropyranne (7) :



Constantes (7) : Eb_{18} 52° ; n_D^{19} 1,4472 ; d_4^{19} 0,919.

Chlorure de l'acide phénylacétique.

Ce composé est obtenu suivant la réaction :

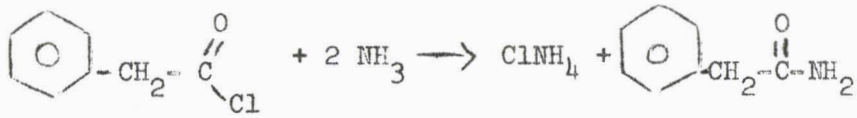


La manipulation porte sur 1,67 mole d'acide phénylacétique (227 g). On utilise 239 g de $SOCl_2$ (soit 20 % d'excès). Le mode opératoire est analogue à celui de Glacet et Troude (4).

Par distillation, on recueille 90 % de chlorure d'acide. Eb_{23} 110,1°.

Phénylacétamide.

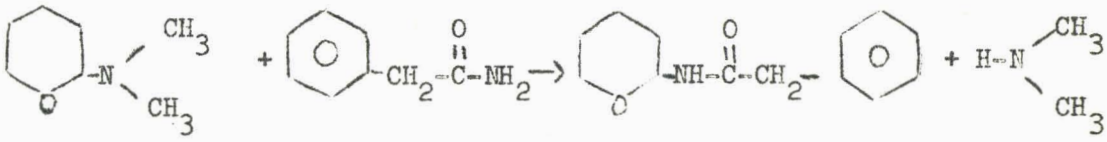
Ce composé est obtenu par action du chlorure d'acide correspondant sur l'ammoniaque :



On part de 155 g de chlorure d'acide (1 mole) et de 440 g d'une solution aqueuse à 20 % d'ammoniaque (5 moles).
On additionne le chlorure d'acide à l'ammoniaque refroidie par un bain glace - sel, en gardant la température inférieure à 0°. On laisse ensuite réagir quinze minutes à -10°, puis à température ambiante. L'amide, insoluble dans l'eau, est filtrée, rincée pour éliminer les sels minéraux, et recristallisée dans l'éthanol. Rendement 72 % en produit pur F 158 à 158,9°.

b) Préparation du N-(α-tétrahydropyrannyl) phénylacétamide ($C_{13}H_{17}O_2N$).

Ce composé est préparé par amidolyse :



L'appareillage (tableau N° 2) consiste en une bonne colonne Crismer surmontée d'un rétrogradateur. On combine le chauffage et la pression de façon à maintenir, dans le bas de la colonne, un reflux de diméthylaminotétrahydropyranne. La diméthylamine est salifiée, au fur et à mesure de son dégagement, dans un piège. On peut ainsi suivre l'évolution de la réaction.
Dans le cas présent, la vitesse de transformation devenant très lente enfin de réaction, il a fallu catalyser par du chlorure d'ammonium.

La manipulation porte sur 0,1 mole de produit, soit 13,5 g de phénylacétamide, et 14,7 g de diméthylaminotétrahydropyranne (20 % d'excès).

Temps (mn)	0	18	19	20	11	14	11	13	23,5	28,5	42	69	26	60	33	72
Pression mm Hg	317	317	310	307	307	250	220	200	190	150	118	105	57	60	70	70
Volume d'acide cm^3	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	22,5	23	23,5	24
% transf	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	90	92	94	98
Tempera-ture	92°	92	112	120	120	120	120	118	105	120	118	115	120	110	105	105
%/mn	0	0,45	0,42	0,40	0,73	0,57	0,40	0,73	0,34	0,28	0,20	0,11	0,07	0,03	0,07	0,03

Préparation par aminolyse du N tétrahydropyrannyl phénylacétamide

/. : Addition du chlorure d'ammonium

L'acide sulfurique utilisé est 3,940 N. Un volume de 2 cm^3 représente donc environ 8 % de phénylacétamide transformé .

Le rendement total exact de la réaction est de 96,6 %.

On atteint 97 % de transformation.

Nous avons tenté, sans succès, de séparer par distillation l'amidoépoxyde du phénylacétamide. La purification a donc été faite par cristallisation. Après avoir chassé, sous pression réduite, le diméthylaminotétrahydropyranne restant, on dissout la fraction solide obtenue dans le minimum de butyrate d'éthyle chaud. Le phénylacétamide, insoluble, est éliminé par filtration. L'amidoépoxyde est alors cristallisé à froid, filtré, séché sous vide, et repris dans du toluène.

Rendement net : 73 %.

F : 105 à 106,2° (du toluène).

Analyse élémentaire .	C	H	N
Calc. % :	71,19	7,82	6,39
Tr. % :	71,15	7,97	6,38

Spectre infrarouge (pastille de KBr).

Noyau benzénique : 3060 cm^{-1} ; 1605 cm^{-1} ; 695 cm^{-1}.

fonction amide : 3250 cm^{-1} ; 1665 cm^{-1} ; 1550 cm^{-1}.

Hydrolyse.

Le mode opératoire décrit ci-après est valable pour tous les tétrahydropyrannylamides.

On dissout 0,006 mole d'amidoépoxyde dans 30 cm^3 d'éthanol et 20 cm^3 d'eau, avec 1,01 g de dinitro-2.4 phénylhydrazine (soit 85 % de la théorie), et 0,85 cm^3 d'HCl concentré.

On porte à ébullition deux à trois heures. Après refroidissement, on filtre le précipité d'hydrazone de l' ω-hydroxypentanal.

Le filtrat est neutralisé par CO_3K_2, puis évaporé.

La récupération de l'amide sera détaillée pour chaque cas particulier.

On a recueilli 92 % d'hydrazone de l'ω-hydroxypentanal F : 114 à 114,7° inchangé en mélange avec un échantillon de structure certaine Le phénylacétamide est recueillie par évaporation du filtrat et recristallisation. (Rendement 37 %). F : 158,1 à 158,9° inchangé en mélange avec un échantillon authentique.

II - TETRAHYDROPYRANNYLAMIDES N-DISUBSTITUES.

a) Préparation des matières premières.

N-(α-alcoyl) aminotétrahydropyrannes.

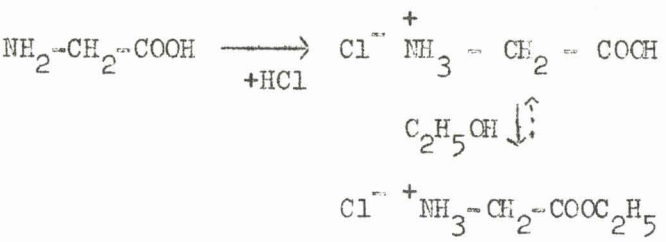
Les tétrahydropyrannylamines utilisés proviennent toutes de la substitution directe de l'α-hydroxytétrahydropyranne par une amine (6,7).

Chlorures et anhydrides d'acides.

Exception faite pour le chlorure de l'acide phénylacétique les autres réactifs sont commerciaux.

Aminoacétate d'éthyle et ses dérivés N-monoalcoylés.

a) Aminoacétate d'éthyle.



Nous avons estérifié le glycocolle en éliminant l'eau du mélange réactionnel par distillation azeotropique. Il est à noter que les auteurs, pour l'estérification d'amino acides quelconques, utilisent en général un milieu alcoolique chaud, saturé en HCl gazeux sec.

Le glycocolle est simplement transformé en chlorydrate, séché, puis mis à estérifier dans un mélange benzène éthanol (125/250 cm^3 pour une mole d'amino acide). On distille l'azeotrope tertiaire eau-benzène-alcool à l'aide d'une bonne colonne à garnissage. Par évaporation de la solution, on recueille quantitativement le chlorhydrate d'amino ester.
Produit brut F 142° , litt. F 145° (8).

La libération de la fonction amine du chlorydrate peut se faire par la méthode de Fischer (9) dans un milieu eau - éther éthylique, par action d'une solution aqueuse de soude à 35 %. L'amino ester est extrait

par l'éther. La température ne doit pas dépasser 0° C. On obtient, après distillation des produits, 65 % de rendement en amino-acétate d'éthyle pur.

Une autre méthode, utilisant une solution d'ammoniac dans le chloroforme sec a été utilisé (10). Le rendement en produit pur étant de 70 %.

Constantes : $Eb_{11.12}$ 48-49° ; n_D^{25} 1,4213.

Dosage d'azote : Tous les dosages d'amine effectués dans ce présent travail ont été réalisés par $HClO_4/CH_3COOH$ en milieu acétique anhydre.

N %: Calc. 13,57 ; tr. 13,29

Picrate : F 154,5° (de l'eau) Litt. F 155° (9)

N % basique : Calc. 4,23 ; tr. 4,22.

b) Méthylaminoacétate d'éthyle

Ce produit est préparé suivant la réaction :

$$2\ CH_3NH_2 + Br - CH_2 - COOC_2H_5 \longrightarrow CH_3NHCH_2COOC_2H_5 + Br^-CH_3\overset{+}{N}H_3$$

Cette réaction est générale et permet d'accéder aux autres N-mono alcoyl amino-acétates d'éthyle.

Exception faite pour le dérivé N-méthyle, la méthode de préparation utilisée recoupe celle de Kier (11) et Speziale(12)

La monométhylamine doit être utilisée en solution. Le choix du solvant est important. L'utilisation de l'eau favorise l'amidation de la fonction ester :

$$BrCH_2COOC_2H_5 + CH_3NH_2 \longrightarrow Br-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-CH_3 + C_2H_5OH$$

On arrive ainsi à préparer des chloro-acétamides (13). Selon la réaction

$$ClCH_2COOEt + NH_4OH \longrightarrow ClCH_2CONH_2 + C_2H_5OH + H_2O$$

Il est donc préférable de prendre un solvant non polaire. Nous avons utilisé le benzène, qui permet de préparer des solutions de méthylamine environ 3 N.

La préparation du N-méthyl aminoacétate d'éthyle donne un rendement variable suivant l'excès de méthylamine utilisé.

Nous avons essayé des quantités d'amine allant de 0,2 à 1 mole pour 0,1 mole de bromoacétate d'éthyle:

Solvant : benzène-éther	Excès d'amine/théorie	Rendement
	1	30
	1,5	36
	2,5	47
	5	57

pour des préparations sur des quantités importantes, nous avons pris un excès de 250 % , en diluant la solution benzénique d'amine par de l'éther anhydre.

On introduit la solution benzénique d'amine par de l'éther anhydre.

On introduit la solution de méthylamine dans un réacteur ; refroidit dans un bain de glace et ajoute rapidement le bromoacétate d'éthyle. On laisse revenir à température ambiante. La réaction dure une nuit, le précipité de bromhydrate de méthylamine apparaissant graduellement. On filtre et distille les solvants, puis le produit sous pression réduite.

Constantes : Eb_{13} 46 ; n_D^{25} 1,4144

Dosage d'azote : % N : Calc. 11,96 ; tr. 11,85

Picrate : F 148° (H_2O) Litt. : F 149,5° (14)

+ N % basique : Calc. 4,05 ; tr. 4,04.

c) Ethylamino acétate d'éthyle.

L'excès d'amine n'est plus que de 50 %. On opère dans l'éther anhydre. Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment. La réaction de 41 g de bromoacétate d'éthyle (0,24 mole) sur 50 cm^3 de monoéthylamine anhydre dans 400 cm^3 d'éther sec conduit à l'obtention de 25 g d'éthylamino acétate d'éthyle soit 75 % de rendement.

Constantes : Eb_{10-11} 57° ; n_D^{23} 1,4162.

Dosage d'azote : % N: Calc. 10,67 ; tr. 10,52

Picrate : F 125° (de l'éthanol) Litt. : F 122° - 124° (15)

N % basique : Calc. 3,88 ; tr. 3,86.

d) Propylaminoacétate d'éthyle

Selon le même mode opératoire, la réaction de 17,7 g de monopropylamine (0,3 mole) sur 16,7 g de bromoacétate d'éthyle (0,1 mole) dans 300 cm^3 d'éther anhydre conduit à l'obtention de 11,3 g de propylaminoacétate d'éthyle, soit 78 % de rendement.

Constantes : Eb_{15} 75° ; n_D^{23} 1,4201

Dosage d'azote : % N: Calc. 9,65 ; tr. 9,70.

Picrate : F 92° ; litt. F non trouvé.

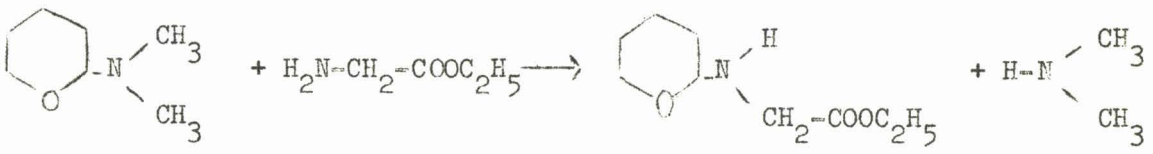
N % basique : Calc. 3,74 ; Tr. 3,73

<u>α-tétrahydropyrannylaminoacétate d'éthyle</u>

<u>et ses dérivés N-monoalcoylés.</u>

a) <u>α-tétrahydropyrannylamino acétate d'éthyle</u> ($C_9H_{17}O_3N$).

La préparation de ce composé s'effectue selon la réaction :



Cette méthode de préparation sera reprise pour la synthèse des dérivés N-monoalcoylés.

L'aminolyse effectuée sur 0,1 mole de produit, conduit à l'obtention, par distillation sous pression réduite, de 17,2 g d'α-tétrahydropyrannylaminoacétate d'éthyle. Soit un rendement net de 92 % . (

La distillation des tétrahydropyrannylamino esters doit se faire en pré-

Temps (mn)	0	10	14	20	12	16	14	9	10	7	8	10	9	13	23	
Pression	200	110	100	80	60	55	40	30	-	-	-	-	26	-	-	
Température	24°	28	64	67	67	67	68	-	-	-	69	70	-	-	-	
Volume cm^3	0	2	4	6	7	8	8,5	8,7	8,9	9	9,1	9,2	9,3	9,4	9,5	
% transf.	0	20,92	41,84	62,76	73,22	83,68	88,91	91,01	93,11	94,16	95,21	96,26	97,31	98,36	99,41	
%/mn	0	2	1,5	1,2	0,7	0,6	0,4	0,2	0,2	0,14	0,13	0,11	0,1	0,08	0,05	

Aminolyse du diméthylamino tétrahydropyranne par l'aminoacétate d'éthyle

HCl utilisé pour piéger la diméthylamine 10,46 N

1 cm^3 = 10,46 % de transformation.

Aminoacétate d'éthyle 10,3 g (0,1 mole)

Diméthylaminotétrahydropyranne 14,2 g (10 % en excès)

Ethyl benzène 10 cm^3

Temps (mn)	0	13	6	8	9	10	15	16	8	10	15	37	40
Pression mm Hg	96	97	-	-	-	87	-	78	52	46	46	46	-
Température	49	68	70	-	-	71	76	76	78	80	81	81	-
Volume cm^3	0	1	2	3	4	5	6	7	7,5	8	8,5	9	-
% trans.	0	10,46	20,92	31,38	41,84	52,30	62,76	73,22	78,45	83,68	88,91	94,14	-
% / mn	0	0,8	1,8	1,4	1,1	1	0,7	0,6	0,6	0,5	0,4	0,1	-

Aminolyse de l' α-diméthylamino tétrahydropyranne par le Méthylamino acétate d'éthyl

HCl 10,46 N.

1 cm^3 = 10,46 %

de transformation

Méthylamino acétate d'éthyle 11,7 g (0,1 mole)

Diméthylamino-tétrahydropyranne 14,2 g (excès de 10 %)

Ethyl benzène 10 cm^3

Temps	0	13	13	13	10	17	23	15	19	22	24	31	23	31	63
Pression	100	110	-	-	-	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-
Tempér.	70	78	82	85	85	90	94	98	-	-	-	98	-	-	-
Volume	0	2	4	6	8	10	12	14	15	16	17	18	19	19,5	20,5
% transf.	0	8,6	17,2	25,8	34,4	43	51,6	60,2	64,5	68,8	73,1	77,4	81,7	84	88,30
%/mn	0	0,7	-	-	0,86	0,5	0,35	0,6	0,3	0,2	0,18	0,14	0,18	0,07	0,06

Aminolyse de l' α-diméthylamino tétrahydropyranne par l' α-éthylaminoacétate d'éthyle

1 cm^3 HCl 10,46 N = 4,3 % de transformation

Ethylaminoacétate d'éthyle 32 g (0,244 mo

Diméthylaminotétrahydropyranne **39,2** g
(excès de 10 %)

Ethylbenzène 10 cm^3

Temps	0	16	21	11	22	14	16	–	9	17	16	16	20	30	40
Pression	140	100	55	55	40	30	30	62	62	62	-	-	-	-	-
Tempér.	77	86	88	90	91	-	-	93	95	-	-	-	-	-	-
Volume	0	2	4	5	6	6,5	7	7,5	7,7	7,9	8,1	8,3	8,5	8,7	8,9
% transf.	0	20,92	41,84	52,30	62,76	67,99	73,22	78,45	80,55	82,65	84,75	86,85	88,95	90,05	93,15
% / mn	0	1,3	1	1	0,5	0,37	0,33	–	0,23	0,12	0,13	0,13	0,11	0,07	0,05

+ éthylbenzène

Aminolyse entre l' α-diméthylamino tétrahydropyranne et le propyl-aminoacétate d'éthy

(5 cm³ d'éthylbenzène au départ + 5 cm³ en cours de réaction)

1 cm³ HCl 10,46 N = 10,46 % de transformation

Propylaminoacétate d'éthyle 14,5 g (0,1 mole)

Diméthylamino tétrahydropyranne 14,2 g (excès de 10 %)

Ethyl benzène 10 cm³

sence de CO_3K_2 pour éviter une décomposition thermique.

Constantes : $Eb_{0,4}$ 70° ; n_D^{23} 1,4548 ; n_D^{20} 1,4559 ;

d_4^{20} 1,056. R.M.: Calc. 48,21, tr. 48,32.

Dosage d'azote : N %: Calc. 7,48 %, tr. 7,44 et 7,45.

Hydrolyse :

L'hydrolyse en milieu hydro-alcoolique permet de récupérer 98 % d'hydrazone de l' ω-hydroxypentanal.

F 112,3 à 113° C , inchangé en mélange avec un échantillon authentique.

L'hydrolyse en milieu éthanolique absolu, conduit à la récupération de 60 % du picrate de l'aminoacétate d'éthyle.

F 155° C, inchangé en mélange avec un échantillon authentique.

Dosage du picrate : N % basique : Calc. 4,23 ; tr. 4,24.

Spectre infrarouge : Amine (>N-H) 3380 cm^{-1} ester 1750 cm^{-1} et 1205 cm^{-1} (fonctions caractéristiques)

b) <u>N-méthyl N-(tétrahydropyrannyl) aminoacétate d'éthyle</u> ($C_{10}H_{19}O_3N$).

L'aminolyse effectuée sur 0,1 mole de produit conduit à l'obtention, par distillation, de 18,7 g de N-méthyl N-(α-tétrahydropyrannyl) aminoacétate d'éthyle, soit un rendement de 93 %

Constantes : $Eb_{0,45}$ 76,5° C ; n_D^{23} 1,4549 ; d_4^{23} 1,0306

R.M.: Calc. 53,14 ; tr. 53,00

Dosage d'azote : N %: Calc. 6,96 ; tr. 6,89 et 6,94.

Hydrolyse :

L'hydrolyse en milieu hydro-alcoolique conduit à la récupération de 99 % d'hydrazone de l' ω-hydroxypentanal.

F 111,8 à 112,7° C F(en mélange) 112,4 à 113,5° C.

L'hydrolyse en milieu éthanolique absolu fournit 80 % du picrate du méthylaminoacétate d'éthyle. F 148° (de l'éthanol), inchangé en mélange avec un échantillon authentique.

Dosage du picrate : N % basique : Calc. 4,05, tr. 4,08.

Spectre infrarouge :

Fonction ester : 1757 cm^{-1} et 1185 cm^{-1}

c) N-éthyl N-(α-tétrahydropyrannyl) aminoacétate d'éthyle ($C_{11}H_{21}NO_3$).

L'aminolyse porte sur 0,244 mole. On obtient, par distillation 45 g de N-Ethyl N-(α tétrahydropyrannyl) aminoacétate d'éthyle, soit un rendement de 86 %.

Constantes : $Eb_{0,3}$ 76° , n_D^{23} 1,4538 , d_4^{23} 1,010

R.M. : Calc. 57,79 ; tr. 57,72

Dosage d'azote : N % : Calc. 6,51 ; tr. 6,49.

Hydrolyse :

L'hydrolyse en milieu hydro-alcoolique conduit à la récupération de 96 % d'hydrazone de l' ω-hydroxypentanal.

F 112,3 à 112,9° C , F (en mélange) 112,8 à 113,5°C.

L'hydrolyse en milieu éthanolique absolu, permet d'obtenir 86 % du picrate de l'éthylaminoacétate d'éthyle.

F 125°, inchangé en mélange avec un échantillon de structure certaine.

Dosage du picrate : N % basique : Calc. 3,88 ; tr. 3,87.

Spectre infrarouge :

fonction ester : 1725 - 1750 cm^{-1} (large bande) et 1178 cm^{-1}.

d) N-Propyl N-(α-tétrahydropyrannyl) aminoacétate d'éthyle ($C_{12}H_{23}O_3N$).

L'aminolyse porte sur 0,1 mole. On recueille, par distillation, 18,5 g de N-Propyl N-(α -tétrahydropyrannyl) amino-acétate d'éthyle, soit une rendement de 80 %.

Constantes : $Eb_{0,3}$ 83°, n_D^{23} 1,4534, d_4^{23} 0,996.
R.M. : Calc. 62,44, tr. 62,83.

Dosage d'azote : N % : Calc. 6,11, tr. 6,08 et 6,14.

Hydrolyse :
L'hydrolyse en milieu hydro-alcoolique, conduit à une récupération quantitative d'hydrizone de l' ω -hydroxypentanal.
F 112,7 à 113,3° C, F (en mélange) 113,4 à 114° C.

L'hydrolyse en milieu éthanolique absolu fournit 69 % de picrate du Propyl-aminoacétate d'éthyle.
F 92°, inchangé en mélange avec un échantillon authentique.

Dosage du picrate : N % basique : Calc. 3,74, tr. 3,72.

Spectre Infrarouge.

Fonction ester : 1735 - 1755 cm^{-1} (bande large) et 1208 cm^{-1}.

b) Préparation des tétrahydropyrannylamides disubstitués.

1) N-butyl N-(α -tétrahydropyrannyl) phénylacétamide ($C_{17}H_{25}NO_2$)

Préparation selon la méthode de Schotten-Baumann.

On introduit dans un réacteur, refroidi par un bain glace - sel, 40 cm^3 d'éther et 20 cm^3 d'une solution aqueuse de soude 8,25 N. Lorsque la température avoisine -10° C, on commence à ajouter, simultanément, le chlorure d'acide phénylacétique, d'une part ; le butylaminotétrahydropyranne d'autrepart. La vitesse d'écoulement de l'aminoépoxyde étant environ trois fois supérieure à celle du chlorure d'acide. La température ne doit pas dépasser -5° C. L'addition terminée, on laisse réagir à -10° C pendant 15 mn,

puis à température ambiante pendant 1h 30. On ajoute 20 cm^3 d'eau et décante le mélange. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois à l'éther. Les fractions éthérées sont réunies, séchées sur CO_3K_2 et distillées sous pression réduite. La réaction de 17,8 g de chlorure d'acide phénylacétique (15 % en excès) sur 15,7 g de butylaminotétrahydropyranne (0,1 mole) fournit 88 % de rendement en N-Butyl N-(α-tétrahydropyrannyl) phénylacétamide (23,1 g).

Acylation en présence de triéthylamine.

On introduit dans un réacteur, refroidi dans un bain glace-sel, une solution benzénique de triéthylamine et de butylaminotétrahydropyranne. On ajoute le chlorure d'acide phénylacétique, dissous dans un peu de benzène, à une vitesse telle que la température reste au tour de 0° C. On laisse ensuite réagir deux heures à 0° C, puis une heure à température ambiante. La solution benzénique est alors filtrée, lavée par de la soude 4 N, rincée à l'eau pure, puis séchée sur CO_3K_2. On distille le solvant puis le produit sous pression réduite.

La réaction de 0,1 mole de chlorure d'acide phénylacétique sur 0,1 mole de butylaminotétrahydropyranne en présence de 13,3 g de triéthylamine (20 % en excès) permet d'obtenir 20,1 g de N-butyl N-(α-tétrahydropyrannyl) phénylacétamide, soit un rendement de 73 %.

Constantes : $Eb_{0,35}$ 152°, n_D^{23} 1,5207 , n_D^{20} 1,5219, d_4^{20} 1,046.
R.M. : Calc. 80,16 , tr. 80,28.

Analyse élémentaire		C	H	N
	Calc. %	74,14	9,15	5,09
	Tr. %	74,39	9,33	5,27

Hydrolyse

Elle permet de recueillir 95 % d'hydrazone de l'ω-hydroxypentanal : F 112,6 à 113,5° C F(en mélange) 113,3 à 113,9° C.
ainsique 86 % de N-Butyl phénylacétamide (recueillie par extraction sur la phase aqueuse par un mélange éther de pétrole - éther éthylique :90-10)

F 57,5 à 58,5° ; inchangé en mélange avec un échantillon de référence.

Spectre Infrarouge :

Noyau benzénique : 3030 cm^{-1} ; 1602 cm^{-1} ; 696 cm^{-1}

Fonction amide : 1665 à 1645 cm^{-1} (bande large)

2) N-éthyl N- (α-tétrahydropyrannyl) phénylacétamide ($C_{15}H_{21}NO_2$

La préparation selon la méthode de Schotten-Baumann a été réalisée sur 0,1 mole de produit, soit 17,8 g de chlorure d'acide phénylacétique (excès de 15 %) et 12,9 g d'éthylaminotétrahydropyranne.
Nous avons obtenu, après distillation, 18,5 g de N-ethyl N-(α-tétrahydropyrannyl) phénylacétamide, soit un rendement de 75 %.

L'acylation, en présence de triéthylamine, réalisée sur 0,1 mole de produit fournit 16,9 g du composé attendu, soit un rendement de 68 % en produit légèrement impur.

Constantes : $Eb_{0,3}$ 138° ; n_D^{23} 1,5302 ; n_D^{20} 1,5314.

d_4^{20} 1,079. R.M. : Calc. 70,93, tr. 69,78.

Analyse élémentaire :	C	H	N
Calc. %	: 72,84	8,56	5,66
Tr. %	: 72,59	8,42	5,68

Hydrolyse :

Elle permet de récupérer 98 % d'hydrazone de l'ω-hydroxypentanal.
F 112,8 à 113,8° C, F (en mélange) 113,2 à 113,9° C.
On obtient également 54 % de N-éthyl phénylacétamide F 70,3 à 71° ; inchangé en mélange avec un échantillon authentique.

Spectre Infrarouge :

Noyau benzénique : 1605 cm^{-1}.

Fonction amide : 1660 - 1630 cm^{-1} (bande large).

3) N-éthyl N-(α-tétrahydropyrannyl) cyclohexane carboxamide ($C_{14}H_{25}NO_2$).

La préparation selon la méthode de Schotten-Baumann porte sur 0,15 mole ; soit 25,3 g de chlorure de l'acide cyclohexanecarboxylique (excès de 15 %) et 17,9 g d'éthylaminotétrahydropyranne.
La distillation sous pression réduite des produits de réaction fait apparaitre, en tête, un composé cristallisé mélangé au N-éthyl N-(α-tétrahydropyrannyl) cyclohexanecarboxamide. Ce composé, isolé par filtration, est identifié par son point de fusion, comme étant du N-éthyl cyclohexane carboxamide : F 99,6 à 100,3° C, F de l'échantillon authentique 99,6 à 100,2°, F du mélange inchangé.
Après deux tours de distillation, on obtient 20,1 g de N-éthyl N-(α-tétrahydropyrannyl) cyclohexane carboxamide, soit un rendement de 51 %.

L'acylation en présence de triéthylamine, réalisée sur 0,15 mole de produit, fournit 29,4 g de N-éthyl N-(α-tétrahydropyrannyl) cyclohexane carboxamide, soit un rendement de 79,4 %. Deux tours de distillation fractionnée sont également nécessaires pour obtenir un produit pur. (rendement net 53 %)

Constantes : $Eb_{0,4}$ 121° ; n_D^{23} 1,4914 ; n_D^{19} 1,4928 ; d_4^{19} 1,029.
R.%. : Calc. 67,71 , Tr. 67,74.

Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calc. % :	70,25	10,53	5,88
Tr. % :	70,17	10,60	5,88

Hydrolyse :
Elle fournit 87 % de la théorie d'hydrazone de l'ω-hydroxypentanal.
F 113,5 à 114,4° ; inchangé en mélange avec l'échantillon de référence.
On récupère également 95 % de N-éthyl cyclohexane carboxamide. F 98,3 à 99,3°, F (en mélange avec l'échantillon authentique) 98,6 à 99,6° C.

4) N-propyl N-(α-tétrahydropyrannyl) acétamide ($C_{10}H_{19}NO_2$)

La préparation, selon la méthode de Schotten-Baumann, porte sur 0,15 mole de produit : soit 17,6 g d'anhydride acétique (excès 15 %), et 20 g de propylaminotétrahydropyranne.

On recueille, après distillation, seulement 6,7 g de N-propyl N-(α-tétrahydropyrannyl) acétamide, soit un rendement de 24 %.

L'acylation en présence de triéthylamine, réalisée sur 0,15 mole de produit, conduit à 24 g du produit attendu, soit un rendement de 79 %. L'agent acylant étant ici le chlorure d'acétyle (11,8 g).

Constantes : $Eb_{0,8}$ 96° ; n_D^{23} 1,4716 ; n_D^{19} 1,4728 ; d_4^{19} 1,012.
R.M. : Calc. 51,44 ; Tr. 51,34.

Analyse élémentaire :	C	H	N
Calc. % :	64,83	10,34	7,56
Tr. % :	64,68	10,24	7,66

Hydrolyse :

Elle fournit 92 % d'hydrazone de l'ω-hydroxypentanal. F 114 à 114,8° C ; inchangé en mélange avec un échantillon de référence .

Le N- propyl acétamide, liquide, n'a pas été isolé.

Spectre infrarouge :

Fonction amide : 1670 - 1640 cm^{-1} (bande large)

5) <u>N-isopropyl N-(α-tétrahydropyrannyl) acétamide</u> ($C_{10}H_{19}NO_2$).

L'action de l'anhydride acétique sur l'isopropylaminotétrahydropyranne (0,15 mole) conduit à 2,4 g de N-isopropyl N-(α-tétrahydropyrannyl) acétamide, soit un rendement de 9 %.

L'acylation par le chlorure d'acétyle, en présence de triéthylamine, réalisée sur 0,15 mole, fournit, dans le meilleur cas, 11,7 g de produit attendu, soit un rendement de 42 %.

Constantes : $Eb_{0,8}$ 87° ; n_D^{23} 1,4708 ; $n_D^{20,5}$ 1,4716 ; $d_4^{20,5}$ 1,009.
R.M. : Calc. 51,44 , Tr. 51,38.

Analyse élémentaire :	C.	H.	N.
Calc. % :	64,83	10,34	7,56
Tr. % :	64,90	10,33	7,50

Hydrolyse :

Elle permet de récupérer 86 % d'hydrazone de l'ω-hydroxypentanal. F 113,6 à 114,5° ; inchangé avec un échantillon de référence.

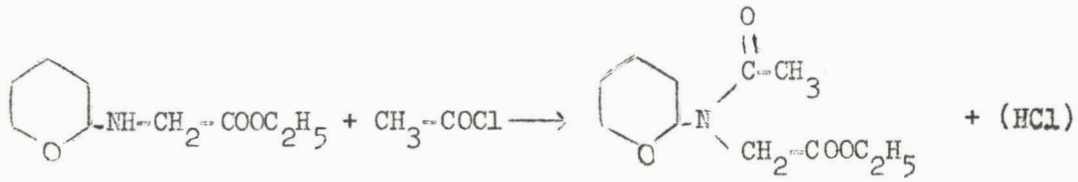
Le N-isopropyl acétamide, liquide, n'a pas été isolé.

Spectre infrarouge ;

Fonction amide : 1670 et 1655 cm^{-1} (large bande).

c) Passage au N-(α-tétrahydropyrannyl) N-acétyl aminoacétate d'éthyle ($C_{11}H_{19}NO_4$).

La réaction se fait suivant le schéma :



La méthode de Schotten-Baumann n'est pas utilisable dans le cas présent, à cause de la présence d'une fonction ester. On effectue donc l'acétylation en présence de triéthylamine, dans l'éther anhydre :

Pour 0,05 mole de produit, on prend 9,4 g de tétrahydropyrannylaminoacétate d'éthyle ; 3,92 g de chlorure d'acétyle et 7 g de triéthylamine (40 % en excès).

On recueille, par distillation, 8,6 g de N-(α-tétrahydropyrannyl) N-acéthyl-aminoacétate d'éthyle, soit un rendement de 78 %.

Constantes : $Eb_{0,6}$ 125° ; n_D^{23} 1,4728 ; $n_D^{21,5}$ 1,4731 ; $d_4^{21,5}$ 1,112.

R.M. : Calc. 57,45 , tr. 57,83.

Analyse élémentaire :	C	H	N
Calc. % :	57,62	8,35	6,11
Tr. % :	57,89	8,39	6,31
	57,84	8,30	6,20

Hydrolyse :

Elle fournit 90 % d'hydrazone de l'ω-hydroxypentanal. F 112,4 à 113,2° ; F (en mélange avec un échantillon authentique) 112,8 à 113,2 ° C.

La phase aqueuse est rendue basique par addition de soude, afin de saponifier

le N-acétyl aminoacétate d'éthyle, puis débarassée des ions Na^+ par une résine échangeuse d'ions acide (Dowex 50 W 8). On évapore à sec et recristallise l'acide N-acétyl aminoacétique dans un mélange eau-éthanol. On a recueilli ainsi 70 % du produit attendu.

F (de composition) 208°, sans changement en mélange avec un échantillon de référence.

Dosage de l'acide N-acétyl aminoacétique par NaOH N/10 :

Masse molaire Calc. 117 g, tr. 118,2 g.

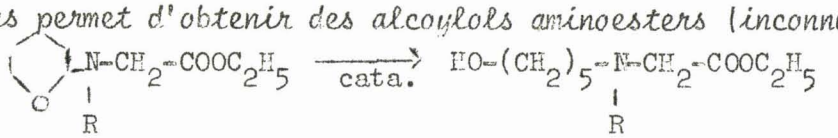
Spectre infrarouge :

Fonction ester : 1754 cm^{-1} ; 1190-1202 cm^{-1} (bande large).

Fonction amide : 1661 cm^{-1}.

d) Préparation réalisées à partir de l'α-tétrahydropyrannylaminoacétate d'éthyle et de ses dérivés N-alcoylés.

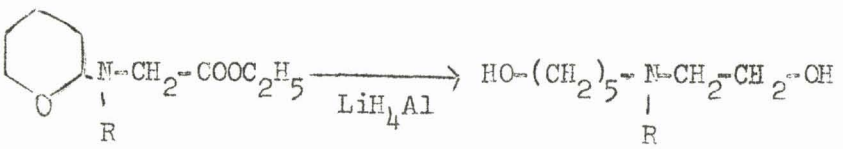
Dans une première étape, l'hydrogénation catalytique des tétrahydropyrannylamino esters permet d'obtenir des alcoylols aminoesters (inconnus jusqu'à présent).



avec R = -H ou un radical alcoyle.

Ces alcoyl amino esters ont été réduits par LiH_4Al :

Les di-alcoylolamines ainsi obtenues sont également préparés par réduction directe des tétrahydropyrannylaminoesters :

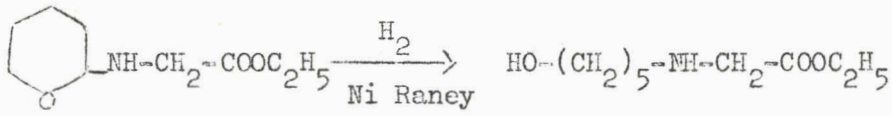


Peu de composés de ce type sont connus. En particulier ceux pour lesquels R = Ethyl ou Propyl étaient inconnus jusqu'à présent.

1) Hydrogénation cataly ique de l'α-tétrahydropyrannylamino-acétate d'éthyle et de ses dérivés N-alcoylés.

a) α-tétrahydropyrannylaminoacétate d'éthyle.

Passage au N-(ω-hydroxyamyl) aminoacétate d'éthyle ($C_9H_{19}NO_3$).



Le N-(ω-hydroxyamyl) aminoacétate d'éthyle est un composé nouveau. Divers essais ont été nécessaires pour mettre au point sa préparation. Le meilleur rendement a été obtenu dans les conditions suivantes :

Tétrahydropyrannylamino ester : 9,36 g (0,05 mole)

Nickel Raney type W_2 (alcalin) : 2,4 g

Ethanol absolu : 30 cm^3

Potasse éthanolique N/5 : 10 cm^3

(Le nickel Raney W_2 est préparé selon Adkins et Richards (16), mais on procède seulement à douze lavages à l'eau, au lieu des trente ou quarante préconisés par ces auteurs. Le catalyseur ainsi obtenu contient beaucoup plus de sels alcalins.)

Le volume est pratiquement fixé en 24 heures, à température ambiante. On neutralise ensuite 95 % de potasse, et distille, sous pression réduite. On recueille 5,70 g de N-(ω-hydroxyamyl) amino acétate d'éthyle, soit un rendement de 61 %.

Constantes : $Eb_{0,25}$ 120° ; n_D^{23} 1,4556 ; $n_D^{21,5}$ 1,4566 ; $d_4^{21,5}$ 1,019.
R.M. : Calc. 50,36 , tr. 50,54.

Dosage d'azote : N % Calc. 7,41, tr. 7,44.

Spectre infrarouge :

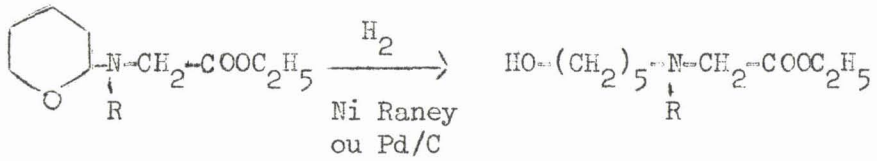
Fonction alcool + amine (2°) : large bande vers 3300 cm^{-1}

Fonction amine (2°) : 1555 cm^{-1}

Fonction ester : 1742 cm^{-1} et 1207 cm^{-1}

b) N-(α -tétrahydropyrannyl) N-alcoyl aminoacétates d'éthyle

Passage aux N-(ω -hydroxyamyl) N-alcoyl aminoacétates d'éthyle.



R = $-CH_3$; $-C_2H_5$; C_3H_7 (n)

Les résultats des hydrogénations de ces dérivés ont été rassemblés dans le tableau ci-dessous :

Radical R	Solvant	Palladium	Nickel Raney + potasse
Méthyl	Ethanol absolu	92 %	88 %
Ethyl	Ethanol alsolu	94 %	82 %
Propyl	Ethanol absolu	96 %	84 %

L'hydrogénation en présence de Palladium se fait simplement dans l'éthanol absolu, à pression normale et température ambiante. Ce catalyseur est déposé sur un charbon actif, selon la préparation des Organic Synthèses. (17)

L'hydrogénation en présence de Nickel Raney est effectuée dans des conditions identiques à celles du paragraphe D, 1, a. Le nickel utilisé étant analogue au W 2 d'Adkins. Il est, en particulier, très peu alcalin vis à vis du Ni W_2 précédemment utilisé. La pression d'hydrogène est sensiblement normale et il faut chauffer à 35° environ.

Il faut remarquer que l'hydrogénation de ces composés est cinq à six fois plus rapide sur Palladium que sur Nickel Raney.

N-méthyl N-(ω-hydroxyamyl) aminoacétate d'éthyle. ($C_{10}H_{21}NO_3$).

Constantes : $Eb_{0,3}$ 105° ; n_D^{23} 1,4534 ; $d_4^{22,3}$ 0,998.

R.M. : Calc. 55,32 , tr. 55,09.

Dosage d'azote : N % : Calc. 6,89 , tr. 6,85

Spectre infrarouge : Fonction alcool : 3380 cm^{-1}

Fonction ester : 1730 - 1742 cm^{-1} et 1190 cm^{-1}

N-éthyl N-(ω-hydroxyamyl) aminoacétate d'éthyle ($C_{11}H_{23}NO_3$)

Constantes : $Eb_{0,3}$ 115,5° C, n_D^{23} 1,4539 , d_4^{23} 0,984.

R.M. : Calc. 59,97 , tr. 59,79.

Dosage d'azote : N %: Calc. 6,46, tr. 6,42 et 6,44.

Spectre infrarouge : Fonction alcool: 3390 cm^{-1}

Fonction ester : 1740 - 1750 cm^{-1} et 1182 cm^{-1}

N-propyl N-(ω-hydroxyamyl) aminoacétate d'éthyle ($C_{12}H_{25}NO_3$)

Constantes : $Eb_{0,2}$ 110°, n_D^{23} 1,4529, $n_D^{21,6}$ 1,4533 , $d_4^{21,6}$ 0,972.

R.M. : Calc. 64,62 , tr. 64,38.

Dosage d'azote : Calc. 6,05, tr. 6,01 et 6,02

Spectre infrarouge : Fonction alcool : 3330 - 3340 cm^{-1}

Fonction ester : 1730 - 40 cm^{-1} et 1180 cm^{-1}

2) Réduction par LiH_4Al de l'ω-hydroxyamylaminoacétate d'éthyle et de son dérivé N-méthylé.

La manipulation a d'abord été mise au point avec le N-méthyl N-(ω-hydroxyamyl) aminoacétate d'éthyle.

a) Passage au N-méthyl N-(α-hydroxyéthyl) amino 5 pentanol 1 ($C_8H_{19}NO_2$)

Différents essais ont montré que, contrairement aux esters aliphatiques simples, il faut un net excès de LiH_4Al pour réduire complètement la fonction ester. Nous avons utilisé une quantité d'hydrure supérieure à trois fois la théorie. Compte tenu de la fonction alcool, et du solvant, il faut donc 2,25 moles d'hydrure pour réduire une mole d'amino alcool ester. Le solvant utilisé est l'éther anhydre.

Pour une manipulation portant sur 0,04 mole, il faut :
Alcoylol aminoester : 8,12 g (dissous dans 50 cm^3 d'éther sec.)
Hydrure double : 3,5 g (en suspension dans 200 cm^3 d'éther sec).

L'addition de la solution d'alcoyl aminoester à la suspension d'hydrure double se fait à froid. On porte ensuite à reflux quatre heures. On hydrolyse l'excès d'hydrure et les alcoolates et laisse reposer quelques heures. Le précipité est filtré, puis rincé à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées, puis distillées sous pression réduite. On recueille 5,82 g d'un composé que l'on compare à un échantillon authentique de N-méthyl N-(α-hydroxyéthyl) amino 5 pentanol 1.

Constantes du produit de réduction : $Eb_{0,6}$ 111,5° C , n_D^{23} 1,4723

Dosage d'azote : N % : Calc. 8,69, tr. 8,65 et 8,70.

Une seule préparation du N-méthyl N-(α-hydroxyéthyl) amino 5 pentanol 1 a été trouvée dans la littérature. Il s'agit d'un brevet Japonais qui n'indique, comme constantes, qu'un point d'ébullition assez grossier. (18) Nous avons préparé ce produit par méthylation selon Hess-Clarke du N- (α-hydroxyéthyl) amino 5 pentanol 1, d'après la méthode de Glacet et Vérer (19)

Constantes : $Eb_{0,7}$ 118° ; n_D^{23} 1,4722, d_4^{23} 0,986
R.M. : Calc. 46,02, tr. 45,81.

Dosage d'azote : N % : Calc. 8,69, tr. 8,67.

Les spectres infrarouge des deux composés sont identiques.

Les deux produits ont été chromatographiés sur silicagel HF Merck, (éluant : $CHCl_3$, CH_3OH, NH_4OH 75, 25, 5 cm^3). Leurs temps de rétention sont identiques.

En conclusion, la réduction par LiH_4Al du N-méthyl N-(ω-hydroxyamyl) acétate d'éthyle conduit bien au N-méthyl N-(α-hydroxyéthyl) amino 5 pentanol 1 avec 86 % de rendement.

b) Passage au N-(α-hydroxyéthyl) amino 5 pentanol 1

La méthode utilisée ne varie pas, on utilise le THF comme solvant. (la di-alcoylolamine formée étant très peu soluble dans l'éther éthylique).

La manipulation porte sur 0,05 mole :

Alcoylolaminoester : 9,7 g (dissous dans 50 cm^3 de THF).

Hydrure double : 4,8 g (en suspension dans 200 cm^3 de THF).

Le temps de chauffage des réactants n'est plus que de 1 h 30 à 40° C, (un temps plus long conduisant à une diminution du rendement). Par distillation, on recueille 6,34 g de composé qui est comparé au N-(α-hydroxyéthyl) amino 5 pentanol 1 authentique préparé selon C. Glacet et J.C. Couturier (20).

Constantes du produits de réduction : $Eb_{0,2}$ 121°, n_D^{23} 1,4769.

Dosage d'azote : N % : Calc. 9,51, tr. 9,45.

Constantes de l'échantillon authentique : $Eb_{0,5}$ 133° , n_D^{23} 1,4770

Dosage d'azote : N % : Calc. 9,51, tr. 9,50 %

Les spectres infrarouges de l'échantillon authentique et du produit de réduction sont identiques.

Les chromatogrammes des deux composés, réalisés sur silicagel HF Merck, (éluant $CHCl_3$-CH_3OH - NH_4OH 75,25, 5 cm^3) sont identiques.

En conclusion, la réduction du N-(ω-hydroxyamyl) amino acétate d'éthyle par LiH_4Al conduit au N-(α-hydroxyéthyl) amino 5 pentanol 1 avec 86 % de rendement.

3) Réduction de l' α -tétrahydropyrannylaminoacétate d'éthyle et de ses dérivés N-alcoylés par LiH_4Al.

a) Passage au N-(α -hydroxyéthyl) amino 5 pentanol 1.

Selon des auteurs américains, Eliel, Daignault (21), il faut un excès de huit fois la théorie en LiH_4Al pour pouvoir ouvrir l'hétérocycle d'un α-aminotétrahydropyranne. Compte-tenu des précédents résultats, nous avons utilisé quatre moles d'hydrure double pour réduire une mole de tétrahydropyrannylaminoester

Soit, pour une manipulation portant sur 0,05 mole :

Tétrahydropyrannylaminoester : 9,36 g (dans 50 cm^3 de THF)

Hydrure double : 7,6 g (en suspension dans 200 cm^3 de THF).

Le mode opératoire est identique à celui de la réduction du N- (ω -hydroxyamyl) aminoacétate d'éthyle.

On recueille 6,30 g de N-(α -hydroxyéthyl) amino 5 pentanol 1 dont les constantes sont en bon accord avec celles de l'échantillon authentique.

Constantes : $Eb_{0,2}$ 122° ; n_D^{23} 1,4768

Dosage d'azote : N % : Calc. 9,51 , tr. 9,37.

(Il est à signaler que le produit ne peut être mieux purifié par distillation puisqu'il passe à l'indice constant).

Les spectres infrarouge de l'échantillon authentique du produit de réduction sont identiques.

Les chromatogrammes des deux composés, réalisés sur C.C.M. selon la technique précédemment utilisée sont identiques. On observe, cependant, la présence de trois faibles taches parasites pour le produit de réduction par LiH_4Al, ce qui confirme le léger défaut d'azote de ce produit.

En conclusion, nous avons bien obtenu, par réduction au moyen d'hydrure double de lithium et aluminium, le N-(α -hydroxyéthyl) amino 5 pentanol 1 attendu à partir du N-(α -tétrahydropyrannyl aminoacétate d'éthyle, avec un rendement de 86 %.

Cette réaction constituant, en outre, une preuve de la structure de l'amino-ester tétrahydropyrannique.

b) Réduction des N-alcoyl N-(α -tétrahydropyrannyl) aminoacétates d'éthyle.

On utilise 3,5 moles de LiH_4Al pour réduire une mole de composé. Le mode opératoire étant identique à celui de la réduction des N-alcoyl N- (ω-hydroxyamyl) aminoacétates d'éthyle.

Les résultats sont donnés sous forme de tableau :

N-méthyl N-(α-hydroxyéthyl) amino 5 pentanol 1.

Ce composé est obtenu avec un rendement de 97 % à partir du N-méthyl N-(α -tétrahydropyrannyl) aminoacétate d'éthyle.

Constantes : $Eb_{0,65}$ 117° , n_D^{23} 1,4721.

Dosage d'azote : N % : Calc. 8,69, tr. 8,75.

Spectre infrarouge : En bon accord avec le spectre de l'échantillon authentique.

N-éthyl N-(α-hydroxyéthyl) amino 5 pentanol 1 ($C_9H_{21}NO_2$)

Ce composé est obtenu avec 85 % de rendement à partir du N-éthyl N-(α-tétrahydropyrannyl) aminoacétate d'éthyle.

Constantes : $Eb_{0,5}$ 103,5° C, n_D^{23} 1,4720 , n_D^{21} 1,4729, d_4^{21} 0,977.

R.M. : Calc. 50,37, tr. 50,32

Dosage d'azote : N % : Calc. 7,99 , tr. 7,96

Spectre infrarouge : Fonction alcool : 3230 cm^{-1}

N-propyl N-(α-hydroxyéthyl) amino 5 pentanol 1 ($C_{18}H_{23}NO_2$).

Ce composé est obtenu avec 92 % de rendement à partir du N-propyl N-(α-tétrahydropyrannyl) aminoacétate d'éthyle.

Constantes : $Eb_{0,2}$ 115° , n_D^{23} 1,4686, $n_D^{20,6}$ 1,4695, $d_4^{20,6}$ 0,959
R.M. : calc. 55,31, tr. 55,02.

Dosage d'azote : N % : Calc. 7,40 , tr. 7,40.

Spectre infrarouge : Fonction alcool : 3340 cm^{-1}

4) Réduction du N-(α-tétrahydropyrannyl) N-acétyl amino-acétate d'éthyle.

Il faut 4,5 moles d'hydrure pour réduire 1 mole de composé. Le solvant utilisé est l'éther anhydre. Le mode opératoire est identique à celui de la réduction des N-alcoyl N-(α-tétrahydropyrannyl) aminoacétates d'éthyle.
On a recueilli, après distillation, 4,3 g de produit pour une manipulation réalisé sur 0,035 mole, soit un rendement de 70 %.

Constantes : $Eb_{0,2}$. 105° , n_D^{23} 1,4721

Dosage d'azote : N % : Calc. 7,99 , tr. 7,94.

Les spectres infrarouge du produit de réduction du tétrahydropyrannylamidoester et du N-éthyl N-(α-hydroxyéthyl) amino 5 pentanol 1 se révèlent identiques.

La comparaison des chromatogrammes de ces deux composés, en C.C.M. (conditions identiques à celles précedemment utilisées) ne laisse pas apparaitre de différences.

En conclusion, la réduction par LiH_4Al du N-acétyl N-(α-tétrahydropyrannyl) aminoacétate d'éthyle conduit bien au N-éthyl N-(α-hydroxyéthyl) amino 5 pentanol 1.

C O N C L U S I O N .

-=-=-=-=-

L'acylation d' -aminotétrahydropyrannes nous a permis, d'une part, de synthétiser quelques amido époxydes nouveaux ; d'autre part d'appliquer cette méthode à une série de tétrahydropyrannylaminoesters, dont nous avons décrit, quelques transformations.

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

-=-=-=-=-=-=-

(1) C. Glacet et G. Troude,

C.R. (1961) 253 681.

(2) C. Glacet et J. Van Overbeke,

C.R. (1962) 254 2176-8.

5 3) C. Glacet et J. Van Overbeke,

C.R. (1962) 255 316

(4) G. Troude,

Thèse d'Université (1963) Lille p. 12.

(5) S.M. Amir, M.Z. Atassi, S.A. Barker

Nature 1961 192 1069-70.

(6) J. Van Overbeke,

Thèse d'Université (1963) Lille p. 23.

(7) C. Glacet et A. Gaumeton,

Bull. Soc. chim. (1959) 1501.

(8) E. Fischer,

Z. Physiol. chem. (1902) 35 227

(9) E. Fischer,

Berichte 34 436-7 (1901)

(10) G. Hillmann,

Z. Naturforsch (1946) 1 628. 633

(11) Lemont B. Kier et Devindra Dhawan,

J. Pharm. Sci. (1962) 51, 1058-61.

(12) A. J. Speziale et E.G. Jaworski,

J. Org. chem. (1960) 25 728-32.

(13) W.A. Jacobs et M. Heidelberger

Organic Synthèse Volume collectif I p 153.

(14) E. Fischer

B (1901) 34 452.

(15) Kyuji , Abe and al.

J. Pharm. Soc. Japan, 73, (1953) 1319-22.

(16) H. Adkins et L. Richards

Organic Synthèse Volume Collectif III p 181

(17) H. Adkins et J. E. Carnahan

Organic Synthese Volume collectif III p 686

(18) Yoshitomi Pharmaceutical Industries L.t. d.

Brit 906224 sept 19 1962
Japan appl Jan 14 1960.
Japan 4560 ('63) Apr 25
Appl June 1961.

(19) C. Glacet et D. Veron

Bull. Soc. chim. 1965 p 1789

(20) C. Glacet et J. C. Couturier,

Bull. Soc. chim. 1962 p 2097

(21) E.L. Eliel et R.A. Daignault

J. Org. chem 1965, 30, 2450

BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE
Section de SCIENCES
LILLE