

N° d'ordre 247

50376
1971
96

50376
1971
96

THESE

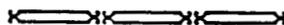
présentée

à la Faculté des Sciences de l'Université de Lille

pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques

par

NICOLAS KOLOCOURIS



CONTRIBUTION A L'ETUDE DES DERIVES DES ACIDES

PYRROLIDINONE_2 CARBOXYLIQUES_5 SUBSTITUES A L'AZOTE



Soutenue le 13 Novembre 1971 devant la Commission d'Examen

MM. Ch. GLACET,	Président
A. SLIWA,	Examineur
P. PIGACHE,	Rapporteur
G. KALOPISSIS,	Membre Invité

M. DEDECKER Paul	Mathématiques
M. DEFRETIN René	Biologie Animale - Directeur de l'Institut de Biologie Maritime de Wimereux
M. DELATTRE Charles	Géologie Générale
M. DURCHON Maurice	Zoologie Générale et Appliquée
M. FOURET René	Physique
M. GABILLARD Robert	Radio-Electricité et Electronique
M. GEHU Jean-Marie	Institut Agricole
M. GLACET Charles	Chimie Organique
M. GONTIER Gérard	Mécanique des Fluides
M. GUILLAUME Jean	Biologie Végétale
M. HEUBEL Joseph	Chimie Minérale
Mme LENOBLE Jacqueline	Physique Expérimentale (Optique Atmosphérique)
M. LOMBARD Jacques	Sociologie
M. MONTARIOL Frédéric	Chimie Appliquée
M. MONTREUIL Jean	Chimie Biologique
M. POUZET Pierre	Informatique
Mme SCHWARTZ Marie-Hélène	Mathématiques
M. TILLIEU Jacques	Physique Théorique
M. TRIDOT Gabriel	Chimie Minérale Appliquée
M. VAILLAND Jean	Mathématiques
M. VIDAL Pierre	Automatique
M. VIVIER Emile	Biologie Animale
M. WATERLOT Gérard	Géologie et Minéralogie
M. WERTHEIMER Raymond	Physique Générale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

M. BOUISSET Simon	Physiologie Animale
M. DELHAYE Michel	Chimie Physique et Minérale 1er Cycle
M. FLATRES Pierre	Géographie
M. LEBRUN André	Electronique
M. LINDER Robert	Botanique
M. LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M. PARREAU Michel	Mathématiques
M. PRUDHOMME Rémy	Sciences Economiques
M. SAVART Jean	Chimie Générale

M. SCHALLER François	Zoologie
M. SCHILTZ René	Physique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. BELLET Jean	Physique
M. BODARD Marcel	Biologie Végétale
M. BOILLET Pierre	Physique
M. DERCOURT Jean-Michel	Géologie
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
M ^{lle} MARQUET Simone	Mathématiques
M. PROUVOST Jean	Minéralogie

MAITRES DE CONFERENCES (et chargés des fonctions)

M. ADAM Michel	Economie Politique
M. ANDRE Charles	Mathématiques et Statistiques
M. ANGRAND Jean-Pierre	Géographie
M. AUBIN Thierry	Mathématiques Pures
M. BEGUIN Paul	Mécanique des Fluides
M. BILLARD Jean	Physique
M. BKOUCHE Rudolphe	Mathématiques
M. BOILLY Bénoni	Zoologie
M. BONNEMAIN Jean-Louis	Biologie Végétale
M. BONNOT Ernest	Biologie Végétale
M. BRIDOUX Michel	Chimie
M. BRUYELLE Pierre	Géographie et Aménagement Spatial
M. CAPURON Alfred	Biologie Animale
M. CARREZ Christian	Analyse Numérique
M. CHOQUET Marcel	Biologie Appliquée
M. CORDONNIER Vincent °	Informatique
M. CORTOIS Jean	Physique
M. COULON Jean-Paul	Electrotechnique
M. DEBRABANT Pierre	Instrumentation Physique
M. ESCAIG Bertrand	Physique
M ^{me} EVRARD Micheline	Chimie
M. FAIDHERBE Jacques	Psychophysiologie
M. FONTAINE Jacques	Génie Electrique
M. FROELICH Daniel	Chimie
M. GAMBLIN André	Géographie
M. GOBLOT Rémi	Mathématiques

M. GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M. GOUDMAND Pierre	Chimie
M. GRANELLE Jean-Jacques	Sciences Economiques
M. GRUSON Laurent	Mathématiques
M. GUILBAUT Pierre	Physiologie Animale
M. HERMAN Maurice	Physique
M. HUARD DE LA MARRE Pierre	Mathématiques Appliquées
M. JOLY Robert	Biologie (Amiens)
M. JOURNAL Gérard	Physique Appliquée
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. LAVAGNE Pierre	Gestion
Mlle LEGRAND Solange	Mathématiques
M. LEHMANN Daniel	Mathématiques
Mme LEHMANN Josiane	Mathématiques
M. LENTACKER Firmin	Géographie et Aménagement Spatial
M. LEROY Jean-Marie	Chimie
M. LEROY Yves	Electronique
M. LHENAFF René	Géographie
M. LOCQUENEUX Robert	Physique
M. LOUAGE Francis	Mesures Industrielles
M. LOUCHEUX Claude	Chimie Macromoléculaire
M. MAES Serge	Physique
Mme MAILLET Monique	Sciences Economiques
M. MAIZIERES Christian	Automatique
M. MALAUSSENA Jean-Louis	Sciences Economiques
M. MESSELYN Jean	Physique
M. MIGEON Michel	Instrumentation Chimique
M. MONTEL Marc	Physique
M. MONTUELLE Bernard	Biologie Végétale
M. MUSSCHE Guy	Economie et Sociologie d'Entreprises
M. NICOLE Jacques	Chimie Analytique
M. OUZIAUX Roger	Construction Mécanique
M. PANET Marius	Physique Industrielle
M. PAQUET Jacques	Géotechnique
M. PARSY Fernand	Mathématiques Appliquées
M. PONSOLLE Louis	Chimie (Valenciennes)
M. POVY Jean-Claude	Automatique non linéaire

M. RACZY Ladislas

Mme RENVERSEZ Françoise

M. ROUSSEAU Jean-Paul

M. ROYNETTE Bernard

M. SALMER Georges

M. SEGUIER Guy

M. SIMON Michel

M. SMET Pierre

M. SOMME Jean

Mlle SPIK Geneviève

M. THOMAS Daniel

M. TOULOTTE Jean-Marc

M. TREANTON Jean-René

M. VANDORPE Bernard

M. VILETTE Michel

M. WATERLOT Michel

Mme ZINN JUSTIN Nicole

Physique Industrielle et Radio-
électricité

Sciences Economiques

Physiologie Animale

Mathématiques

Radio-Electricité et Electronique

Electronique

Psychologie

Physique

Géographie

Chimie Biologique

Chimie Minérale Appliquée

Informatique

Psychologie

Chimie Minérale

Génie Mécanique

Géologie

Mathématiques

A MA MERE,

A TOUTE MA FAMILLE

A MONSIEUR le Professeur Ch. GLACET,
Professeur Titulaire de la chaire de Chimie
Organique à l'Université des Sciences et
Techniques de Lille.

Il m'a fait l'honneur de bien vouloir accepter la présidence
du Jury.

Qu'il trouve en mon ouvrage un témoignage de reconnaissance
et de profonde gratitude.

A MONSIEUR le Professeur P. PIGACHE,
Professeur de Chimie Organique à la
Faculté Libre des Sciences et à l'Ecole
des Hautes Etudes Industrielles de Lille,

qui m'a accueilli dans son laboratoire. Il a suivi le dévelop-
pement de mon travail avec le plus grand intérêt.
Je le prie de bien vouloir trouver ici l'expression de ma
profonde reconnaissance.

A MONSIEUR le Professeur H. SLIWA
Professeur à l'Université des Sciences
et Techniques de Lille.

Il a bien voulu s'intéresser à cette recherche et venir juger
mon travail ;

qu'il soit assuré de mes sincères remerciements.

A MONSIEUR G. KALOPISSIS
Directeur des Services de Recherche de la
Société l'OREAL.

Il a accepté de juger ce travail ;

je l'en remercie et lui exprime la joie de le compter parmi
mes juges.

Je remercie :

MONSIEUR le Professeur G. LEPOUTRE,
Professeur de Chimie-Physique à la
Faculté Libre des Sciences de Lille.

Il m'encouragea à venir préparer à Lille ma Thèse de
Doctorat.

Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude.

MONSIEUR B. 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.

MONSIEUR D. COUTURIER

Maître Assistant à l'Université des Sciences
et Techniques de Lille, pour

ses conseils judicieux, ses encouragements et la sympathie
qu'il a manifestée à mon égard

MONSIEUR Ch. NOTTEAU

Responsable du Laboratoire de Chimie
Analytique à l'Ecole des Hautes Etudes
Industrielles.

Il a toujours été un véritable ami pour moi ; son aide précieuse
a contribué d'une manière appréciable à l'aboutissement de ce
travail. J'admire sa compétence dans le domaine de la Chimie
Analytique.

LES MEMBRES DU LABORATOIRE et en
particulier,

MESSIEURS M. WAELES et Ch. VAN STAEN.

Je ne voudrais pas oublier ma FAMILLE DE
GRECE,

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.

Enfin, je sais gré à l'ECOLE des HAUTES
ETUDES INDUSTRIELLES ,

pour tous les moyens matériels qu'elle a mis à ma disposition
et qui m'ont permis de réaliser ce travail.

S O M M A I R E
 - - - - -

	Page
INTRODUCTION	1
1° - DERIVES DE L'ACIDE N-(CYANO 2 ETHYL)-L-PYROGLUTAMIQUE	4
- Acide N-(cyano 2 éthyl)-L-pyroglutamique..	5
- Chlorure de l'acide N-(cyano 2 éthyl)-L-pyroglutamique	5
- Esters de l'acide N-(cyano 2 éthyl)-L-pyroglutamique	5
- Cyclisation du N-(carbéthoxy 2 éthyl)-pyroglutamate d'éthyle	6
- Partie Expérimentale	8
2° - PREPARATION DU CHLORURE DE L'ACIDE N-METHYL PYROGLUTAMIQUE	14
- N-méthylation du pyroglutamate de méthyle..	14
- Acide N-méthyl pyroglutamique	16
- Chlorure de l'acide N-méthyl pyroglutamique	16
- Partie Expérimentale	17
3° - PREPARATION DES (N-METHYL ACYL-5)-PYRROLIDINONES-2	19
- Cétones de série aromatique	19
- Cétones de série aliphatique	20
• par action des organozinciques mixtes sur le chlorure de l'acide N-méthyl pyroglutamique..	21
• par action des organocadmiques symétriques sur le chlorure de l'acide N-méthyl pyroglutamique	22
• par action des organomagnésiens sur le chlorure de l'acide N-méthyl pyroglutamique..	23
• par action des organomagnésiens sur la (N-méthyl cyano-5)-pyrrolidinone-2	25
- Partie Expérimentale	29

	Page
4° - REDUCTION DES (N-METHYL ACYL-5)- PYRROLIDINONES-2 EN ALCOOLS SECONDAIRES.....	34
- Partie Expérimentale	37
5° - PREPARATION DES LACTAMES A FONCTION ETHYLENIQUE	40
- (N-méthyl arylidène-5)-pyrrolidinones-2...	40
- (N-méthyl alcoylidène-5)-pyrrolidinones-2 et	
- (N-méthyl (alcène-1 yle)-5)-pyrrolidinones-2..	41
- Structure et propriétés	42
. chromatographie en phase vapeur	42
. spectroscopie infrarouge	44
. hydrogénation	46
. ozonolyse	47
. formation des liaisons hydrogènes avec le phénol et le chloroforme	48
. formation des fluoborates	52
. spectroscopie Ultra Violet	56
- Partie Expérimentale	58
6° - INFLUENCE DU GROUPEMENT EN 5 DE LA FONC- TION N-METHYL PYRROLIDINONE-2 SUR LA RESONANCE DE LA FONCTION AMIDE.....	63
- Partie Expérimentale	65
CONCLUSION	68
BIBLIOGRAPHIE	69

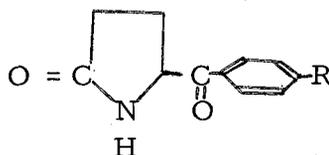
I N T R O D U C T I O N

Les chlorures d'acides constituent généralement une matière première intéressante pour la préparation de nombreux autres dérivés.

Nous nous étions proposés de préparer un certain nombre de cétones contenant le cycle pyrrolidinone-2 et de les transformer ensuite en composés insaturés de série éthylénique ou aromatique.

Pour obtenir des cétones de série aromatique, nous pensions engager le chlorure de l'acide pyroglutamique dans la réaction de Friedel et Crafts ; pour obtenir celles de série aliphatique, nous pensions condenser ce chlorure d'acide sur les organométalliques.

Malheureusement, ce dernier est assez instable. En effet, Breda (2) a montré qu'il se décompose en présence de chlorure d'aluminium dès la température ambiante et n'a pu obtenir qu'avec de très mauvais rendements quelques cétones de type suivant :



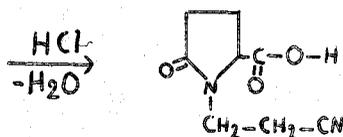
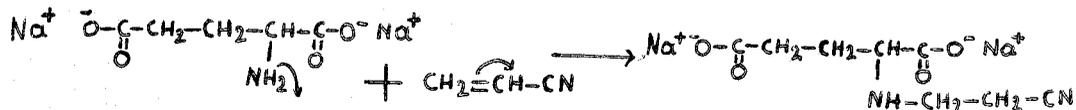
R = H, CH₃

De même, nous avons pu montrer (1) que la condensation des organomagnésiens sur les esters de l'acide pyroglutamique donne des alcools tertiaires, mais est accompagnée d'une décomposition importante du réactif de Grignard par suite de la mobilité de l'hydrogène de la fonction lactame.

Ces constatations nous ont conduit à essayer de préparer un chlorure d'acide pyroglutamique substitué à l'azote.

Dans un premier temps, nous avons remplacé l'hydrogène mobile de la fonction lactame par un groupement cyano-2 éthyle, pour obtenir l'acide (N-cyano 2 éthyl)-pyroglutamique. La préparation de ce composé est facile ; on l'obtient, en effet, avec un rendement

pratiquement quantitatif, par l'action de l'acrylonitrile sur le sel disodique de l'acide L-glutamique, ce qui donne l'acide L-(N-cyano 2 éthyl)-glutamique ; celui-ci par chauffage se cyclise en sa lactame.



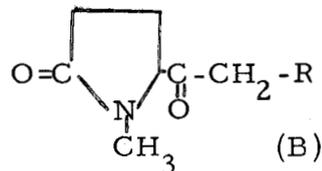
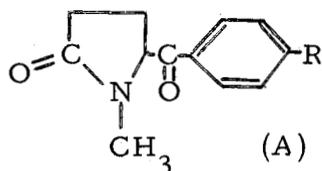
A la différence du chlorure de l'acide pyroglutamique, le chlorure de cet acide est très stable et nous a, entre autres, permis de préparer une série d'esters. Toutefois, nous n'avons pas pu obtenir de cétones dans la réaction de Friedel et Crafts car la fonction nitrile se complexe avec le chlorure d'aluminium et rend toute réaction impossible.

Devant ces difficultés, nous avons alors pensé que la méthode la plus simple pour préparer des cétones contenant le noyau pyrrolidinone-2, était de méthyliser l'acide pyroglutamique à l'azote.

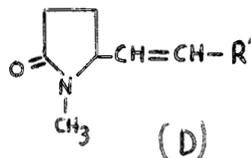
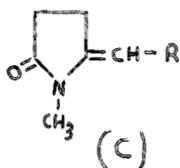
Le chlorure de cet acide est très stable. De plus, l'absence d'association importante par liaison hydrogène rend les dérivés de l'acide N-méthyl pyroglutamique beaucoup plus facilement distillables que les dérivés de l'acide pyroglutamique lui-même. Pour le préparer, nous avons utilisé comme produit de départ l'ester méthylique de l'acide pyroglutamique ; celui-ci est transformé en son dérivé sodé qui, par action du bromure de méthyle, donne le N-méthyl pyroglutamique de méthyle. La saponification de cet ester fournit l'acide qui est facilement transformé en chlorure par le chlorure de thionyle :



Par condensation de ce chlorure d'acide avec des hydrocarbures aromatiques en présence de chlorure d'aluminium, nous avons préparé des cétones de formule générale (A). Par condensation avec les organométalliques nous avons obtenu des cétones de formule générale (B).



La réduction de ces cétones par la méthode de Meerwein-Ponndorf-Verley permet d'obtenir les alcools correspondants dont la déshydratation conduit à des oléfines de deux types (C) et (D). Nous nous attachons à prouver la structure de ces composés.

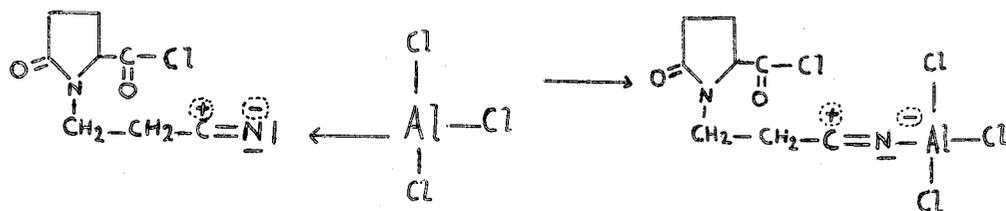


C H A P I T R E I

PREPARATION DES DERIVES DE L'ACIDE
N-(CYANO 2 ETHYL)-PYROGLUTAMIQUE

Comme nous l'avons dit la préparation des cétones contenant le cycle pyrrolidinone-2 n'était pas possible à partir du chlorure de l'acide pyroglutamique par suite de son instabilité. Nous avons pensé utiliser à sa place le chlorure de l'acide N-(cyano 2 éthyl)-pyroglutamique. Cet acide a été préparé pour la première fois en 1950 par KINNEY et ses collaborateurs (39). Nous avons repris leurs expériences mais nous avons décrit en outre un certain nombre d'esters dérivés de cet acide.

La préparation des cétones à partir de ce chlorure d'acide par la réaction de Friedel et Crafts s'est avérée impossible car il se forme un complexe solide qui a son origine dans la réaction de la fonction nitrile avec le catalyseur :



D'une manière semblable, l'ester phénylique de l'acide N-(cyano 2 éthyl)-L-pyroglutamique ne donne pas la transposition de FRIESS en présence de chlorure d'aluminium. On obtient le complexe de la fonction nitrile avec le catalyseur, qui, décomposé par l'acide chlorhydrique redonne l'ester phénylique.

I - ACIDE N-(CYANO 2 ETHYL)-PYROGLUTAMIQUE

On condense l'acide glutamique avec l'acrylonitrile à froid et en milieu nettement alcalin ; par acidification le dérivé cyanoéthylé de l'acide glutamique précipite et se cyclise lentement à la température ambiante ; cette cyclisation devient rapide par chauffage dans l'acétone. 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 (40).

II - CHLORURE DE L'ACIDE N-(CYANO 2 ETHYL)-PYROGLUTAMIQUE

Le chlorure de cet acide a été obtenu en utilisant la méthode générale de chloruration des acides par le chlorure de thionyle. Sa préparation est particulièrement avantageuse, si on la compare à celle du chlorure de l'acide pyroglutamique. Il possède une bonne stabilité thermique qui permet de réaliser rapidement sa préparation vers 55° C. Il est recristallisable dans plusieurs solvants ; l'utilisation du benzène a permis d'obtenir un produit pur avec un bon rendement.

III - PREPARATION DES ESTERS

Les esters de l'acide N-(cyano 2 éthyl)-L-pyroglutamique se préparent facilement par estérification directe de l'acide avec l'alcool choisi, en présence d'une petite quantité de catalyseur (acide p-toluène sulfonique). L'eau réactionnelle est éliminée par entraînement azéotropique à l'aide d'un solvant comme le benzène, le xylène ou l'alcool lui-même utilisé en excès. Nous avons ainsi préparé les esters des alcools éthylique, isopropylique, butylique, benzylique et éthyl glycol avec des rendements variant de 75 % à 85 %. L'estérification est en général rapide étant donné la bonne solubilité de l'acide N-(cyano 2 éthyl)-L-pyroglutamique dans les alcools à chaud.

Nous avons utilisé le chlorure d'acide pour obtenir les esters des phénols et des alcools secondaires supérieurs. Les rendements sont satisfaisants quand on opère en milieu pyridinique ; ceci est important étant donné la décomposition du chlorure de l'acide pyroglutamique en présence des bases organiques (2). Nous avons ainsi obtenu les esters du phénol et du cholestérol avec les rendements respectifs de 76 % et 88 %.

Les esters obtenus possèdent une bonne stabilité thermique ; nous les avons alors purifiés par distillation sous vide et sous courant d'azote. L'absence de l'hydrogène de la fonction lactame ne permet pas la formation du tetraoxo-3,5,8,10 perhydro-pyrrolo (a,d) pyrazine (41) qu'on obtient après distillation des esters pyroglutamiques.

Nous avons étudié :

- certaines constantes physiques de ces esters et nous les avons comparées à celles des esters correspondants de l'acide pyroglutamique;

- leur solubilité dans les différents solvants;

- leur spectre infrarouge;

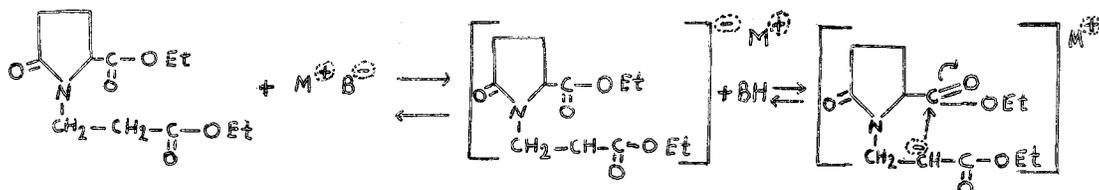
- leur saponification en milieu potasse alcoolique N/10;

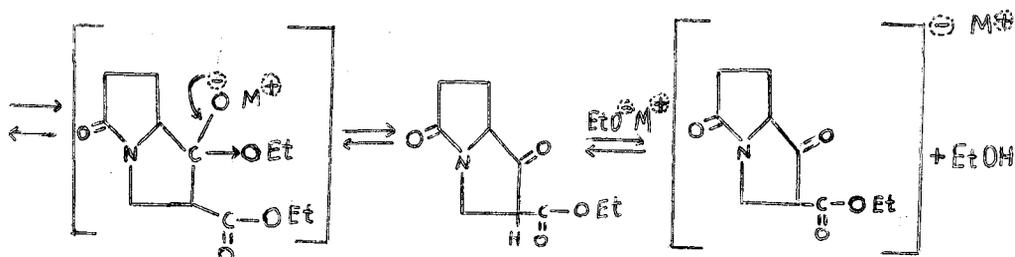
- l'hydrolyse du pyroglutamate de l'éthoxy-2 éthyle et du N-(cyano 2 éthyl)-L-pyroglutamate de l'éthoxy-2 éthyle dans des conditions identiques (température : 80° C, concentration : 10 % d'ester en poids).

Nous avons mis en évidence la fonction nitrile en la transformant en amidoxime dont les sels ferriques sont colorés.

IV - SYNTHÈSE D'UN NOUVEL HÉTÉROCYCLE DÉRIVÉ DE LA PYRROLIZIDINE

La fonction nitrile de l'acide N-(cyano 2 éthyl)-L-pyroglutamique se transforme facilement en fonction ester (42). Nous avons préparé le N-(carbéthoxy-2 éthyl)-pyroglutamate d'éthyle en faisant passer un courant sec d'acide chlorhydrique dans une solution éthanolique de l'acide (rendement 78 %). En traitant ce diester par une base forte comme l'éthylate de sodium ou le tertiobutylate de potassium nous avons obtenu la (dioxo-1,5 carboxylate d'éthyl-2)-pyrrolizidine.





Nous avons obtenu un rendement de 60 % en réalisant la réaction avec ou sans toluène, comme solvant. On atteint un rendement de 65 % en éliminant l'éthanol du milieu réactionnel au fur et à mesure de sa formation.

A partir de ce cétoester nous avons essayé de préparer, sans succès, la cétone correspondante. En milieu soude ou potasse alcoolique, le cétoester donne le dérivé sodé ou potassé de la forme énol, qui, après acidification redonne le cétoester. L'hydrolyse du cétoester à chaud par les acides forts et 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.

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

ACIDE N-(CYANO 2 ETHYL)-L-PYROGLUTAMIQUE

Dans une suspension de 147,1 g (1 mole) d'acide L-glutamique dans 100 ml d'eau, on ajoute lentement une solution de 80 g (2 moles) de soude dans 200 ml d'eau, en refroidissant pour que la température ne dépasse 20° C. Dans la solution obtenue, on additionne une mole (65,6 ml) d'acrylonitrile. On agite fortement pendant quelques minutes et on abandonne une nuit à la température de 5° C. Pour compléter la réaction, on agite le mélange pendant six heures à la température ambiante. On ajoute alors deux moles d'acide chlorhydrique (solution 22° Be--pH final environ 3), ce qui provoque la précipitation du dérivé cyanoéthylé de l'acide glutamique.

On évapore sous pression réduite, jusqu'à ce que l'eau soit totalement éliminée (temp. finale du bain d'huile : 130°C). Dans le résidu chaud on ajoute 300 ml d'acétone anhydre, on élimine les minéraux par filtration et on refroidit jusqu'à précipitation de l'acide N-(cyano 2 éthyl)-L-pyroglutamique que nous obtenons avec un rendement de 90 %.

F 125°C (F litt. 122,5-124°C) (39)

$[\alpha]_D^{20}$: + 0,20 (2 g d'acide pour 100 ml de solution alcoolique)

K_A : $6,22 \cdot 10^{-4}$ soit pK_A 3,21 (pK_A de l'acide pyroglutamique 3).

Spectre infrarouge : C=O lactame 1630 cm^{-1} (TF), nitrile 2260 cm^{-1} (f) carboxyle : vibration OH 2520 cm^{-1} très large, C=O 1725 cm^{-1} (F).

Solubilité dans divers solvants (g d'acide pour 100 g de solution) :
Eau : 56,6 - Acétone : 22 - Ethanol : 26 - Benzène : 0,047 - Ether:0,48

METHODES PARTICULIERES D'IDENTIFICATION

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

0,1 g d'acide est chauffé pendant 2 mn avec 0,1 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 0,2 g de bicarbonate de soude et 2 ml de propylène glycol. Dans une petite quantité de ce mélange, on ajoute de l'eau et 2 gouttes de solution ferrique ; une coloration verte apparaît. L'acide pyroglutamique ne donne pas cette réaction.

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

On fait réagir 53 g (0,29 mole) d'acide pur avec 80 ml de chlorure de thionyle à la température de 55°C. On évapore sous pression réduite le chlorure de thionyle en excès ; on obtient ainsi un produit visqueux qui cristallise par refroidissement en fines aiguilles. On recristallise le chlorure d'acide brut dans le benzène qu'on élimine ensuite sous pression réduite.

Rendement : 77 % en produit recristallisé par rapport à l'acide.
F 71,5-72°C

C ₈	H ₉	N 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).

ESTERS DE L'ACIDE N-(CYANO 2 ETHYL)-L-PYROGLUTAMIQUE

On chauffe 0,5 mole d'acide N-(cyano 2 éthyl)L-pyroglutamique avec un excès d'alcool (9 moles de méthanol, 10 moles d'éthanol, 6 moles d'isopropanol, 4 moles de butanol, 3 moles d'éthyl glycol, 1,6 mole d'alcool benzylique) jusqu'à ce que l'indice d'acide du mélange réactionnel soit négligeable. On élimine l'eau qui se forme par entraînement azéotropique à l'aide d'un solvant ou avec l'alcool lui-même utilisé en excès. On neutralise l'acide qui n'a pas réagi avec 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.

N-(CYANO 2 ETHYL)-L-PYROGLUTAMATE DE METHYLE

Eb_{0,5} 164°C F 63°C

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

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

N-(CYANO 2 ETHYL)-L-PYROGLUTAMATE D'ETHYLE

Eb_{0,05} 156°C n_D^{20} 1,4804 d_4^{20} 1,1592

Azéotrope utilisé : eau - éthanol - benzène.

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

Indice de saponification : calc. : 266 tr. : 266.

N-(CYANO 2 ETHYL)-L-PYROGLUTAMATE D'ISOPROPYLE

Eb_{0,2} 151°C n_D^{20} 1,4727 d_4^{20} 1,1212

Azéotrope utilisé : eau - isopropanol - benzène.

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

Indice de saponification : calc. 250 tr. 254.

N-(CYANO 2 ETHYL)-L-PYROGLUTAMATE DE BUTYLE

Eb_{0,2} 162,5 n_D^{20} 1,4770 d_4^{20} 1,1073

Azéotrope utilisé : eau - butanol.

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

Indice de saponification : calc. 235 tr. 238.

N-(CYANO 2 ETHYL)-L-PYROGLUTAMATE D'ETHOXY-2 ETHYLE

$Eb_{0,1}$ 179°C n_D^{20} 1,4796 d_4^{20} 1,1550
 Azéotrope utilisé : eau-xylène.

$C_{12}H_{18}N_2O_4$	calc. % :	C 56,69	H 7,08	N 11,02
	tr. :	56,85	7,12	10,93

Indice de saponification : calc. 220 tr. 224.

N-(CYANO 2 ETHYL)-L-PYROGLUTAMATE DE BENZYLE

$Eb_{0,4}$ 205°C n_D^{20} 1,5358 d_4^{20} 1,2014
 Azéotrope utilisé : eau - alcool benzylique

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

Indice de saponification : calc. 205 tr. 209.

PROPRIETES PHYSIQUES DES ESTERS PYROGLUTAMIQUES

CORRESPONDANTS :

Pyroglutamate de méthyle : $Eb_{1,2}$ 144°C , n_D^{20} 1,4870 d_4^{20} 1,246

Pyroglutamate d'éthyle : $Eb_{1,4}$ 158°C F 54°C

Pyroglutamate d'isopropyle : F 85,5°C.

Pyroglutamate de n-butyle : $Eb_{0,1}$ 145°C F 10°C n_D^{20} 1,4732
 d_4^{20} 1,107

Pyroglutamate d'éthoxy2 éthyle :

$Eb_{0,6}$ 162°C n_D^{20} 1,4768 d_4^{20} 1,167

Pyroglutamate de benzyle : $Eb_{1,3}$ 205°C F 64°C.

N-(CYANO 2 ETHYL)-L-PYROGLUTAMATE DE PHENYLE

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 ml de dioxanne et de 40 ml 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 ml 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 tétrachlorure de carbone. On obtient l'ester pur qui cristallise en fines aiguilles, avec un rendement de 76 % par rapport au phénol.

F 91,5-92°C (F de DL-pyroglutamate de phényle : 177°C) (2).

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

C ₁₄ H ₁₄ O ₃ N 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.

(DIOXO 1,5 CARBOXYLATE D'ETHYL-2)PYRROLIZIDINE

On mélange 39 g (0,15 mole) de N-(carbéthoxy 2 éthyl)-pyroglutamate d'éthyle (E_b 0,2 157°C n_D^{20} 1,4693) avec une quantité de tertiobutylate de potassium formé à partir de 6 g (0,15 mole) de potassium et de l'alcool tertiobutylique, dans 400 ml de toluène. On chauffe le mélange pendant 4 h à 120°C (bain d'huile) en éliminant l'alcool qui se forme. On refroidit dans un bain de glace et on ajoute 70 ml d'acide acétique à 20 % ; après avoir séparé la couche organique, on extrait le cétoester au chloroforme.

On évapore les solvants et on distille le résidu sous pression réduite. On obtient le cétoester pur avec un rendement de 63-65 % par rapport au diester du départ.

E_b 0,5 159°C n_D^{20} 1,5057 d_4^{20} 1,2435

P.M. (méthode de Rast) : calc. 211 tr. 206.

La chromatographie en phase vapeur (phase stationnaire : succinate de néopentylglycol) indique la présence d'un seul produit.

Le composé forme des complexes colorés avec une solution ferrique.

Spectre infrarouge : fonction lactame : 1707 cm^{-1} (TF)

fonction ester : 1760 cm^{-1} et 1242 cm^{-1} (TF)

cétoester : 1720 cm^{-1} (TF).

$C_{10}F_{13}NO_4$	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.

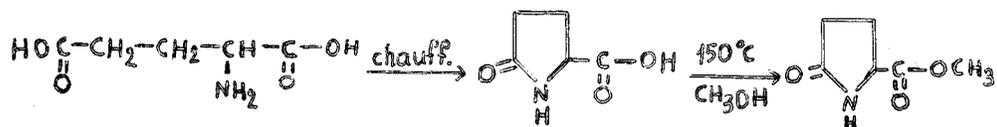
C _ H _ A _ P _ I _ T _ R _ E _ I _ I

PARTIE THEORIQUE

PREPARATION DU CHLORURE DE L'ACIDE
N-METHYL PYROGLUTAMIQUE

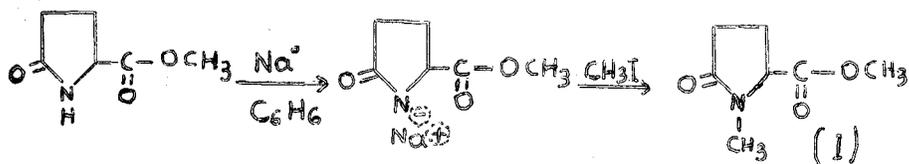
I - N-METHYLATION DU PYROGLUTAMATE DE METHYLE

On prépare le pyroglutamate de méthyle à partir de l'acide L-glutamique :



On obtient l'ester pur avec un rendement supérieur à 85 %.

De toutes les méthodes connues d'alcoylation des esters pyroglutamiques (3) (4) (5) (6) (7) (8), nous avons préféré la métallation par le sodium suivie de la réaction avec l'iodure de méthyle.



E. HARDEGGER (5) a obtenu par cette méthode le N-méthyl pyroglutamate de méthyle racémique avec un rendement de 44 %.

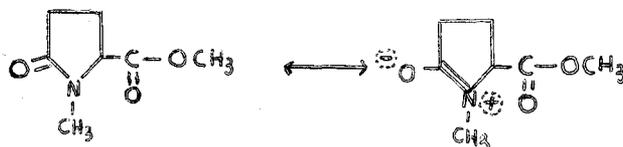
Le composé (1) constituant notre matière première, il nous a paru important d'améliorer sa méthode de préparation.

En utilisant une plus faible quantité d'iodure de méthyle,

nous avons obtenu des rendements de l'ordre de 73 % en travaillant sur des quantités voisines de 500 g d'ester pyroglutamique (environ 3,5 moles). Ces rendements dépendent surtout de la pureté des produits, y compris de celle du benzène utilisé comme solvant.

Comme dans le cas des esters maloniques et acétoacétiques (9) (10), la paire d'ions de l'ester sodé forme dans le benzène des associations de poids moléculaire élevé qui ne sont pas attaquées par l'iodure de méthyle à la température ambiante. La vitesse de méthylation est fortement accélérée en ajoutant dans le milieu réactionnel de petites quantités de solvants polaires, type amide tertiaire (diméthylformamide, diméthylacétamide, etc..) ; l'accélération est proportionnelle à la quantité de solvant ajouté.

La solvatation spécifique de l'ion sodium a pour résultat la destruction des associations de poids moléculaire élevé en espèces plus petites et plus actives. Dans notre cas la réaction est autocatalysée, le N-méthyl ester qui se forme est en même temps amide tertiaire et par là sert de solvant polaire :



La vitesse de la réaction de méthylation atteint son maximum quand la destruction des associations est complète et que dans le milieu il n'existe plus que le monomère.

La quantité de chaleur importante dégagée au cours de cette réaction pose souvent des problèmes sérieux quand on travaille sur des quantités supérieures à 200 g.

Nous avons également utilisé le bromure de méthyle qui se révèle plus avantageux que l'iodure de méthyle si on l'utilise en solution dans la diméthylformamide à -20°C . En utilisant un léger excès de cet agent de méthylation par rapport à l'ester pyroglutamique, on obtient des rendements de l'ordre de 80 % en produit pur.

L'ester obtenu est pur dès la première distillation. La méthylation a lieu exclusivement à l'azote de la fonction lactame ; cela est affirmé par l'étude bibliographique et spectroscopique que nous avons réalisée à ce sujet. Le point de fusion de l'ester est en bon accord avec celui donné par la bibliographie. Son spectre infrarouge

a été obtenu à l'état solide en le dispersant dans le nujol (C=O lactame : 1680 cm^{-1} (TF), ester : 1743 cm^{-1} (TF), 1215 cm^{-1} (TF)).

II - ACIDE N-METHYL PYROGLUTAMIQUE

Nous avons obtenu cet acide par saponification de son ester. Cette saponification se fait en présence de soude normale à 90°C . Nous n'avons pas observé de saponification de la fonction lactame alors que les composés non méthylés à l'azote se saponifient partiellement dans les mêmes conditions. Nous pensons que cette stabilité est due à la résonance de la fonction amide accrue par l'hyperconjugaison du groupe méthyle.

L'acidification du produit de saponification par l'acide chlorhydrique fournit l'acide N-méthyl pyroglutamique avec un rendement de 93 %.

Si on libère la fonction acide à l'aide d'une résine fortement acide on récupère quantitativement le produit pur.

III - CHLORURE DE L'ACIDE N-METHYL PYROGLUTAMIQUE

L'acide N-méthyl pyroglutamique réagit quantitativement avec le chlorure de thionyle. La réaction est rapide vers $55-60^{\circ}\text{C}$. Le chlorure d'acide est recristallisable dans plusieurs solvants. Il est stable à la chaleur, par contre l'humidité le décompose rapidement.

PARTIE EXPERIMENTALEI - DL N-METHYL PYROGLUTAMATE DE METHYLE

On disperse finement 16,6 g de sodium (0,72 mole) dans 100 ml de toluène anhydre ; on y ajoute 500 ml de benzène anhydre, puis, en 10 mn, 100 g (0,7 mole) de pyroglutamate de méthyle. On maintient une vive agitation jusqu'à ce que le sodium ne réagisse plus. On additionne 318 g (2,2 moles) d'iodure de méthyle ; la réaction démarre en général en chauffant légèrement et l'iodure de sodium précipite. On filtre, évapore les solvants et distille le résidu sous vide. On obtient le DL-N-méthyl pyroglutamate de méthyle pur avec un rendement de 73 % par rapport à l'ester pyroglutamique.

Un rendement de 80 % en produit pur a été obtenu en utilisant le bromure de méthyle comme agent de méthylation (1 mole de bromure de méthyle dans 80 ml de diméthylformamide anhydre, refroidie à -20°C).

Eb_{0,6} 104°C F 43°C (F litt. 43,5°C) (5)

$C_7H_{11}O_3N$	calc. %	: C 53,50	H 7,00	N 8,91
	tr.	: 53,32	7,07	8,90

II - ACIDE N-METHYL PYROGLUTAMIQUE

14,6 g d'ester N-méthyl pyroglutamique sont chauffés au bain de vapeur avec 97,5 ml de soude normale pendant 1/2 h ; on laisse 1/2 h à la température ambiante, puis on acidifie avec 9,6 ml d'acide chlorhydrique concentré. On évapore sous vide les solvants à sec, puis on extrait l'acide avec de l'acétone anhydre. Après avoir évaporé le solvant, on obtient l'acide avec un rendement de 93 %.

Le dioxanne dissout aussi l'acide à chaud, mais il fournit un produit impur. Nous avons également utilisé la résine IR 120 (H) pour libérer l'acide à partir de son sel de sodium ; les rendements sont quantitatifs.

F 158° C (F litt. 158°C) (5)

$C_6H_9O_3N$	calc. % :	C 50,44	H 6,25	N 9,81
	tr. :	50,35	6,29	9,79

III - CHLORURE DE L'ACIDE N-METHYL PYROGLUTAMIQUE

9 g d'acide N-méthyl pyroglutamique sont chauffés sous agitation avec un excès de chlorure de thionyle (environ 20 ml) vers 55-60°C, jusqu'à ce que le dégagement d'acide chlorhydrique cesse. On élimine rapidement sous vide le chlorure de thionyle en excès, puis on dissout le résidu dans le minimum de benzène à chaud ; en refroidissant le chlorure cristallise : on ajoute 20 ml d'heptane, refroidit 15 m et filtre. On sèche le chlorure sous vide. Rendement quantitatif.

F 58°C

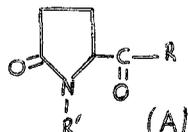
$C_6H_8NO_2Cl$	calc. % :	Cl 20,69	N 8,16
	tr. :	20,82	8,11

C H A P I T R E III

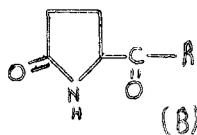
PARTIE THEORIQUE

PREPARATION DES
(N-METHYL ACYL-5)-PYRROLIDINONES - 2

Les composés du type (A) sont jusqu'à présent inconnus.



Breda (2) a obtenu les cétones aromatiques du type (B).



à partir de chlorure de l'acide pyroglutamique, de chlorure d'aluminium et des hydrocarbures aromatiques correspondants : les rendements sont très faibles (21 % pour R : phényle et 8 % pour R:toluyle), car le chlorure de l'acide pyroglutamique se décompose en présence de chlorure d'aluminium pour donner des produits résineux.

Notre travail avait essentiellement pour but de préparer des cétones du type (A) ; il peut se diviser en deux parties selon que R est de nature aliphatique ou aromatique.

A) - "R" AROMATIQUE

La réaction de Friedel et Crafts réalisée à partir de chlorure de l'acide N-méthyl pyroglutamique, de chlorure d'aluminium et d'hydrocarbure aromatique a permis d'obtenir facilement les cétones correspondantes. Nous avons vérifié que le chlorure d'acide est stable

en présence du catalyseur.

On additionne le chlorure d'acide, en solution dans l'hydrocarbure à acyler (benzène, toluène), à une suspension de chlorure d'aluminium dans le même hydrocarbure. Le chlorure d'aluminium, qui est utilisé en excès, est sublimé avant l'utilisation ; les hydrocarbures aromatiques sont exempts des dérivés du thiophène.

La réaction dans le cas du benzène se fait sans refroidissement ; on la termine en chauffant vers 70°C. Par contre, on refroidit le mélange réactionnel dans le cas du toluène ; on termine la réaction en chauffant vers 40°C.

Dans les deux cas, on améliore les rendements en éliminant sous léger vide l'acide chlorhydrique qui se forme pendant la réaction.

L'isolement et la purification de la phényl cétone ne posent pas de problèmes ; elle cristallise facilement et elle est recristallisable dans plusieurs solvants. La toluyl cétone est purifiée par distillation sous vide. On obtient un mélange d'isomères ortho et para qui cristallise après plusieurs jours. Nous avons séparé les deux isomères par cristallisation dans l'éther à 0°C. Nous avons trouvé la proportion ortho/para : 33/67. Dans les synthèses suivantes nous n'avons utilisé que l'isomère para.

Les rendements que nous avons obtenus sont de l'ordre de 74 % pour la phényl cétone et de 82 % pour la toluyl cétone (ortho + para).

Le spectre infrarouge des cétones obtenues a été réalisé en les dispersant dans le nujol à l'état solide ou en solution dans le tétrachlorure de carbone.

Phényl cétone : (dans le nujol) : C=O cétone : 1687 cm^{-1} (TF), C=O lactame : 1687 cm^{-1} (TF), bandes aromatiques : 1605 cm^{-1} , 1587 cm^{-1} , 1124 cm^{-1} , 1090 cm^{-1} . En solution dans le tétrachlorure de carbone : C=O cétone : 1715 cm^{-1} (TF), C=O lactame : 1700 cm^{-1} (TF).

Toluyl cétone : (dans le nujol) : C=O cétone : 1682 cm^{-1} (TF), C=O lactame : 1682 cm^{-1} (TF), bandes aromatiques : 1613 cm^{-1} , 1576 cm^{-1} ; disubstitution 1,4 : 1118 cm^{-1} , 1195 cm^{-1} , 860 cm^{-1} . En solution dans le tétrachlorure de carbone : C=O cétone : 1710 cm^{-1} (F), C=O lactame : 1700 cm^{-1} (TF).

B)- "R" ALIPHATIQUE

La synthèse des cétones de série aliphatique est beaucoup

plus délicate. Nous avons fait appel aux organométalliques pour les synthétiser et avons utilisé quatre méthodes différentes.

a) - Action des organozinciques mixtes sur le chlorure de l'acide N-méthyl pyroglutamique.

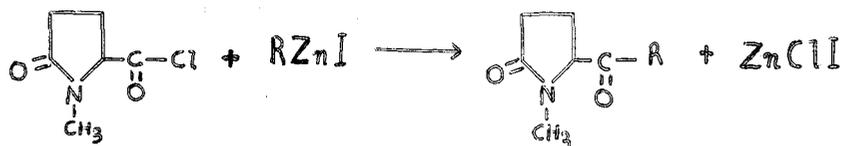
b) - Action des organocadmiens symétriques sur le chlorure de l'acide N-méthyl pyroglutamique.

c) - Action des organomagnésiens sur le chlorure de l'acide N-méthyl pyroglutamique.

d) - Action des organomagnésiens sur la (N-méthyl cyano-5)-pyrrolidinone-2.

a) - Action des organozinciques mixtes sur le chlorure de l'acide

N-méthyl pyroglutamique

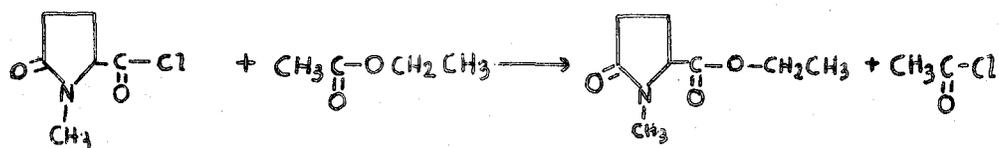


Nous avons préparé les organozinciques mixtes selon Blaise (11) ; dans cette méthode on fait réagir le couple Zn-Cu avec l'iodure d'alcoyle en présence d'acétate d'éthyle et de toluène.

Nous avons réalisé la réaction en faisant varier les facteurs suivants : la température de la réaction, le solvant du chlorure d'acide, la vitesse d'addition du chlorure dans l'organométallique, la concentration de l'acétate d'éthyle et de l'organométallique et la durée de la réaction. Nous n'avons pas pu améliorer le rendement qui n'a jamais dépassé 25 %. De plus, le produit isolé n'est pas pur. Nous avons testé sa pureté en chromatographie en phase vapeur et nous avons obtenu deux pics. Ces pics correspondent à l'ester éthylique de l'acide N-méthyl pyroglutamique et à la cétone attendue.

La spectrophotométrie infrarouge nous a beaucoup aidé à identifier la structure de ces deux composés. Le spectre du produit obtenu présente les bandes suivantes : ester 1740 cm^{-1} (TF), 1209 cm^{-1} (TF) - cétone : 1720 cm^{-1} (TF) - lactame N-substituée 1687 cm^{-1} (TF).

L'ester éthylique de l'acide N-méthyl pyroglutamique doit son origine à l'action du chlorure d'acide sur l'acétate d'éthyle ; cette réaction, d'ailleurs, a été déjà signalée (12).



Nous avons, par ailleurs, synthétisé cet ester par action du chlorure d'acide N-méthyl pyroglutamique sur l'éthanol (rendement 90%) et nous avons pu comparer son temps de rétention en chromatographie en phase vapeur et son indice de réfraction (n_D^{20} 1,4654).

Nous avons déterminé la structure de la cétone en l'isolant à l'état pur par une distillation sous vide fractionnée.

La proportion cétone/ester varie selon les conditions réactionnelles ; en général l'ester se forme en quantité plus considérable que la cétone.

L'augmentation de la concentration du milieu en acétate d'éthyle favorise nettement la formation de l'ester.

Dans la couche aqueuse, après évaporation à sec et extraction à l'acétone anhydre, nous avons isolé l'acide N-méthyl pyroglutamique provenant de l'hydrolyse du chlorure qui n'a pas réagi.

b) - Action des organocadmiens symétriques sur le chlorure de l'acide N-méthyl pyroglutamique.

C'est la méthode qui a donné les meilleurs résultats.

On prépare l'organocadmiens symétrique à partir de l'organomagnésien et de chlorure de cadmium anhydre. Après avoir éliminé l'éther qui a servi comme solvant, on le remplace par le benzène ou le toluène.

Malgré sa volatilité, l'élimination de l'éther de la masse réactionnelle présente des difficultés. Celà se révèle gênant car il réagit avec le chlorure d'acide pour donner, comme dans la méthode des organozinciques, l'ester éthylique de l'acide N-méthyl pyroglutamique.

On effectue la réaction en ajoutant le réactif de Grignard dans un excès de chlorure d'acide à -80°C . Le solvant utilisé est un mélange de chlorure de méthylène (95%) et d'éther (5%).

Les rendements que nous avons obtenus ne sont pas reproductibles à cause de nombreux facteurs qui influencent la réaction. Ces rendements sont souvent de l'ordre de 50% pour la cétone où $\text{R}=\text{éthyle}$ et de 40% pour les cétones où $\text{R}=\text{méthyle}$ ou butyle.

Le produit obtenu n'est pas toujours pur ; il contient aussi de l'ester éthylique de l'acide N-méthyl pyroglutamique. La quantité de l'ester est en général bien inférieure à celle de la cétone et dépend des conditions expérimentales. En travaillant dans un mélange chlorure de méthylène - éther 3 : 1 à -50°C et en utilisant 0,037 mole de chlorure pour 0,033 mole de bromure d'éthyl magnésium, nous avons obtenu en majeure partie la cétone accompagnée par des quantités égales d'ester éthylique et d'un mélange d'éthyléniques correspondant à la déshydratation de l'alcool (A). Cet alcool provient de la réaction de l'organomagnésien avec la cétone qui se trouve dans le milieu réactionnel. Nous avons pu identifier ces dérivés éthyléniques en les préparant par une autre méthode et en comparant leur spectre infrarouge et leur temps de rétention en chromatographie en phase vapeur.

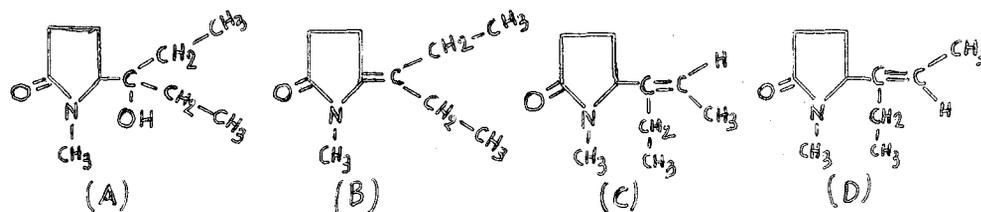
Cette méthode consiste à faire réagir le bromure d'éthyl magnésium (0,156 mole) avec le N-méthyl pyroglutamate de méthyle (0,065 mole) dans l'éther. Nous obtenons l'alcool tertiaire (A) que nous déshydratons sur sulfate acide de potassium (temp. déshydratation: 150°C , temp. vapeurs : $100-105^{\circ}\text{C}$ sous 0,1 mm Hg).

Le mélange formé absorbe l'hydrogène et le brome ; son spectre infrarouge (pellicule à l'état pur) présente les bandes suivantes : ester : 1750 cm^{-1} et 1220 cm^{-1} , C=O lactame : 1695 cm^{-1} et 1710 cm^{-1} et les bandes insaturées : vibration de valence et déformation C-H : 810 cm^{-1} (éthylénique trisubstitué). Les deux bandes C=O lactame indiquent la présence des éthyléniques tri et tétrasubstitués (voir aussi page 45).

Le spectre R.M.N. donne les pics suivants : δ N-CH₃ : 2,8 ppm (singulet) et hydrogènes vinyliques : 5,5 ppm (multiplet).

La chromatographie en phase vapeur donne quatre pics dont la proportion dans l'ordre de rétention est la suivante : 18%, 12%, 35%; 35%.

Le spectre infrarouge des différentes fractions obtenues durant une distillation lente de ce mélange montre que le premier pic correspond à l'ester méthylique de l'acide N-méthyl pyroglutamique qui n'a pas réagi, le deuxième à l'isomère (B) et les troisième et quatrième pics, mal séparés, aux isomères (C) et (D).



La séparation parfaite des trois éthyléniques de l'ester est impossible par distillation fractionnée, sous vide, leurs points d'ébullition étant assez proches. L'hydrogénation de ce mélange sur charbon palladié à 10 % à la température ambiante dans le méthanol est lente. L'indice d'hydrogène correspond bien à la proportion des isomères éthyléniques dans le mélange. Le produit ainsi obtenu donne en chromatographie en phase vapeur deux pics dont le premier correspond bien à l'ester méthylique (nous avons utilisé comme référence l'ester pur) et le deuxième correspond pratiquement à la somme des trois éthyléniques (B+C+D) hydrogénés. Le spectre infrarouge montre la disparition des bandes insaturées.

En réalisant la déshydratation de l'alcool (A) à une température plus élevée (190°C), on observe la formation d'autres composés en faibles quantités, qui sont probablement des isomères des trois composés précédents.

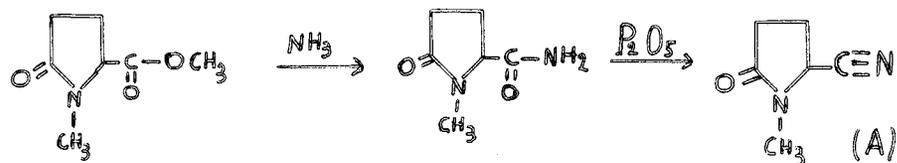
En modifiant les conditions expérimentales nous avons réussi à limiter les réactions secondaires et à améliorer le rendement en cétone. La température qui a permis d'obtenir les meilleurs résultats est comprise entre -75°C et -80°C. En diminuant la quantité d'éther dans le milieu réactionnel, on diminue également la quantité de l'ester éthylique qui se forme pendant la réaction.

Par ailleurs, l'emploi des catalyseurs du genre chlorure ferrique anhydre et chlorure cuivreux n'a pas amélioré la réaction ; par contre, on observe la formation d'autres dérivés dont nous n'avons pas cherché à établir la structure.

d) - Action des organomagnésiens sur la (N-méthyl cyano-5)-pyrrolidinone-2

L'action des organomagnésiens sur les nitriles conduit

dans certains cas aux cétones avec de bons rendements. Nous avons préparé la (N-méthyl cyano-5)-pyrrolidinone-2 en vue de synthétiser quelques cétones. Les étapes de sa préparation sont les suivantes : action de l'ammoniaque sur l'ester méthylique de l'acide N-méthyl pyroglutamique. Nous obtenons la (N-méthyl carboxamide-5)-pyrrolidinone-2, avec un rendement quantitatif, que nous déshydratons sur pentoxyde de phosphore.



Ce nouveau composé est intéressant non seulement parce qu'il comporte deux fonctions très polaires, mais parce que la chimie des pyrrolidinones est très pauvre en nitriles. Il possède une stabilité remarquable, caractéristique des composés substitués par un groupement attracteur en 5 de la fonction N-méthyl pyrrolidinone-2.

La réaction des réactifs de Grignard avec les nitriles, souvent assez complexe, est accompagnée par la formation d'un grand nombre des composés. Le rendement en cétone est d'autant meilleur que la fonction nitrile est portée par un carbone plus substitué.

A. BRUYLANTS (15) explique ce phénomène par l'équilibre :



La forme (B) réagit avec les organomagnésiens pour donner l'imine (cétimination) qui, par hydrolyse, fournit la cétone ; la forme (C) réagit avec le réactif de Grignard pour donner l'hydrocarbure et le sel magnésien (cétène-imation). La cétimine et la cétène - imine peuvent réagir sous forme de sel magnésien avec le nitrile ou l'organomagnésien qui sont présents dans le milieu et l'on obtient un mélange très complexe.

La structure cétène-imine du nitrile (A) est peu favorisée en raison des tensions introduites au niveau du cycle lactame. En effet, le dégagement d'hydrocarbure est nul pendant la réaction, à froid comme à chaud. Le spectre infrarouge du complexe qui se forme après réaction des organomagnésiens avec le nitrile dans l'éther montre l'absence totale de la fonction nitrile et de la fonction cétène-imine (le réactif de

Grignard est utilisé en excès). Ce complexe est de composition variable. Sa décomposition très violente par l'eau, rappelle plutôt celle des organomagnésiens que celle des imines. Le complexe ainsi formé donne par hydrolyse un mélange dont la composition dépend des conditions réactionnelles. Il est constitué en général de la cétone (moins de 15%) et du nitrile de départ (80-85%).

En remplaçant l'éther par un solvant de plus haut point d'ébullition, le rendement en cétone s'améliore (la bande -C=N-MgX du complexe devient plus importante), mais le bilan total diminue. C'est ainsi qu'en chauffant dans le toluène pendant 1/2 h le complexe formé à partir de 0,12 mole de bromure d'éthyl magnésium et de 0,08 mole de nitrile, on récupère 45 % des produits organiques dans le rapport cétone/nitrile : 2,5/1. Après 5 h de chauffage la proportion cétone/nitrile reste pratiquement constante tandis que la quantité des produits résineux augmente.

Des chercheurs (16) ont déjà constaté que le complexe qui se forme après réaction d'un nitrile avec un organomagnésien, évolue par chauffage dans un solvant d'un point d'ébullition plus élevé que celui de l'éther.

Les réactifs de Grignard formés à partir de bromures d'alcoyles donnent de meilleurs rendements en cétone que ceux formés à partir des iodures d'alcoyles. Par ailleurs, les rendements suivent l'ordre : méthyle > éthyle > butyle. La purification des cétones ainsi obtenues est possible dans le cas où R=éthyle ou butyle, le nitrile ayant un point d'ébullition plus bas ; par contre, la purification de la méthyl cétone est impossible de cette façon.

Nous avons également fait réagir le méthyl lithium sur la (N-méthyl cyano-5)-pyrrolidinone-2. Le rendement en cétone est très faible ; après décomposition du complexe on obtient surtout le nitrile du départ.

Conclusion : Les rendements en cétone que nous avons obtenus en faisant réagir les organométalliques sur le chlorure d'acide et sur la (N-méthyl cyano-5)-pyrrolidinone-2 sont faibles ou moyens. On peut d'une part, admettre un encombrement stérique dans la molécule de ce composé dû au cycle N-méthyl pyrrolidinone-2. D'autre part, le coefficient de transformation est peu important lorsqu'on utilise les organozinciques ou les organocadmies. Les magnésiens, plus réactifs, réagissent mieux mais il se forme l'alcool tertiaire facilement déshydratable.

Les cétones obtenues sont des composés liquides légèrement jaunâtres, stables à la température ambiante. En présence de chlorhydrate de sémicarbazide et de l'acétate de sodium, elles fournissent les semicarbazones après 24 h de chauffage (R = méthyle à 40°C, R = éthyle à 60°C). La cétone où R = butyle ne donne pas de semicarbazone même après chauffage à 90°C.

Nous avons obtenu leur spectre infrarouge à l'état liquide entre plaques de chlorure de sodium. Toutes les cétones présentent la bande C=O lactame vers 1695 cm^{-1} (TF) et celle de la fonction cétone vers 1722 cm^{-1} (F). La fréquence de la bande due à la fonction cétone ne paraît donc pas influencée par la présence de la fonction lactame.

La pureté des cétones obtenues est contrôlée en chromatographie en phase vapeur en utilisant des colonnes en acier et contenant comme phases stationnaires : 10 % Carbowax 20 M (support Chromosorb W-DMCS 60/80 mesh) ou 10 % Apiezon L support Chromosorb W-HMDS 60/80 mesh).

PARTIE EXPERIMENTALEI - (N-METHYL BENZOYL-5)-PYRROLIDINONE-2 (R=PHENYLE)

10,1 g (0,062 mole) de chlorure de l'acide N-méthyl pyroglutamique en solution dans 25 ml de benzène, sont ajoutés à la température ambiante en 5 mn dans une suspension de 18,4 g (0,13 mole) de chlorure d'aluminium dans 50 ml de benzène. On élimine sous léger vide l'acide chlorhydrique qui se forme et on chauffe pendant 30 mn vers 70°C afin de compléter la réaction. On refroidit à 0°C et on décompose avec de la glace et de l'acide chlorhydrique s'il le faut. On sépare la couche benzénique ; après l'avoir neutralisée, lavée, et séchée (sulfate de sodium), on évapore le benzène sous vide et on recristallise le résidu dans le tétrachlorure de carbone.

Rendement : 74 %. F 115°C.

$C_{12}H_{13}NO_2$: calc. %	: C 70,93	H 6,40	N 6,89
	tr.	: 71,17	6,26	6,63

Spectre infrarouge (à l'état solide) : C=O lactame : 1687 cm^{-1} (TF),
C=O cétone : 1687 cm^{-1} (TF), bandes aromatiques : 1605 cm^{-1} (m),
1587 cm^{-1} (f), 1124 cm^{-1} (m), 1090 cm^{-1} (f).

La (N-méthyl benzoyl-5)-pyrrolidinone-2 ne donne pas la semicarbazone même après chauffage avec le chlorhydrate de semicarbazide à la température de 90°C.

II - (N-METHYL TOLUYL-5)-PYRROLIDINONE-2 (R= TOLUYLE)

8,4 g (0,052 mole) de chlorure de l'acide N-méthyl pyroglutamique en solution dans 30 ml de toluène, sont ajoutés en 5 mn et sous refroidissement dans 19 g (0,142 mole) de chlorure d'aluminium en suspension dans 30 ml de toluène. On élimine sous léger vide l'acide chlorhydrique, puis on chauffe vers 40°C pendant 30 mn pour compléter la réaction. On décompose avec de la glace à 0°C. Après avoir neutralisé, lavé et séché la couche toluénique, on évapore sous vide. On distille rapidement sous vide le résidu.

Rendement : 82 % Eb_{0,4} 200°C.

C ₁₃ H ₁₅ NO ₂	calc. %	: C	71,88	H	7,37	N	6,45
	tr.	:	71,67		7,13		6,27

Le produit obtenu cristallise après plusieurs jours ; on sépare l'isomère ortho(liquide) du para (solide) en traitant le mélange avec de l'éther à 0°C. L'isomère para est ensuite recristallisé dans l'éther ou tétrachlorure de carbone. Proportion ortho/para : 33/67.

La(N-méthyl toluyl-5)-pyrrolidinone-2 ne donne pas la semicarbazone même après chauffage avec le chlorhydrate de semicarbazide à la température de 90°C.

F de l'isomère para : 92°C.

Spectre infrarouge de l'isomère para (à l'état solide) : C=O lactame : 1682 cm⁻¹ (TF), C=O cétone : 1682 cm⁻¹ (TF), bandes aromatiques : 1613 cm⁻¹ (m), 1576 cm⁻¹ (f), disubstitution 1,4 : 1118 cm⁻¹ (m), 1195 cm⁻¹ (f), 860 cm⁻¹ (f).

III - (N-METHYL ACETYL-5)-PYRROLIDINONE-2 (R=METHYLE) à partir de l'iodure de méthyl zinc.

On prépare l'organozincique à partir de 21,3 (0,15 mole) d'iodure de méthyle, 14,4 g d'acétate d'éthyle, 8,8 g de toluène et 19,62 g (environ 0,3 atom. gram.) de couple Zn-Cu. Après avoir dilué l'organozincique avec un volume égal de toluène, on décante et on y ajoute en 20 mn 12,9 g (0,08 mole) de chlorure d'acide en solution dans le toluène ; l'addition se fait en refroidissant à 0°C. Après avoir agité pendant 10 mn à la température ambiante, on décompose avec de la glace et de l'acide chlorhydrique dilué. On extrait la cétone au chloroforme ou au chlorure de méthylène, on sèche et évapore sous vide les solvants. On distille le résidu sous vide et sous courant d'azote.

Rendement 20-25 %.

On utilise la même méthode pour préparer les cétones où R=éthyle et butyle.

IV - (N-METHYL PROPIONYL-5)-PYRROLIDINONE-2 (R=ETHYLE) à partir de diéthyl cadmium.

On prépare le bromure d'éthyl magnésium à partir de

7 g (0,288 atom. gram.) de magnésium, 31 g (0,28 mole) de bromure d'éthyle et 80 ml d'éther anhydre. On refroidit à -10°C et on y ajoute en 3-4 mn 28,4 g (0,155 mole) de chlorure de cadmium anhydre. On chauffe à reflux pendant une heure, puis on élimine totalement l'éther sous vide et on le remplace par 200 ml de benzène ou de toluène. On chauffe vers 50°C et on ajoute 27 g (0,16 mole) de chlorure d'acide en solution dans 100 ml de benzène. L'addition qui demande 30 s environ, se fait sous forte agitation mécanique. Après 5 mn on refroidit rapidement et on décompose avec de la glace et de l'acide chlorhydrique 1/3.

On extrait la cétone au chloroforme (en raison de sa solubilité considérable dans l'eau, l'extraction se fait en plusieurs fois, en utilisant les quantités de glace et d'acide chlorhydrique les plus faibles possibles). Après avoir neutralisé (acétate de sodium), lavé une fois à l'eau et séché la couche chloroformique, on évapore les solvants et distille le résidu sous vide et sous courant d'azote.

Rendement : 40-45 %.

On utilise la même méthode pour préparer les cétones où R = méthyle et butyle.

V - (N-METHYL PROPIONYL-5)-PYRROLIDINONE-2 à partir de bromure d'éthyl magnésium.

On refroidit à -80°C un mélange de 35 ml de chlorure de méthylène, 12 g (0,074 mole) de chlorure d'acide et 8 ml d'éther (ajouté à froid), puis on ajoute 0,058 mole de bromure d'éthyl magnésium en solution dans 25 ml d'éther. L'addition qui dure 2 h environ se fait à -80°C et sous agitation mécanique. Après addition complète, on agite encore pendant 20 mn à la même température, puis on décompose avec de l'eau. On extrait la cétone plusieurs fois au chloroforme. Après avoir neutralisé (acétate de sodium), lavé à l'eau et séché la couche chloroformique, on évapore les solvants et on distille le résidu sous vide.

Rendement : 50 %.

On prépare de la même façon les cétones où R = méthyle et butyle.

VI - (N-METHYL CARBOXAMIDE-5)-PYRROLIDINONE-2

90 g de N-méthylpyroglutamate de méthyle sont traités, sous refroidissement à 0°C, par 110 ml d'ammoniaque (d=0,9, 25Be°). On maintient une agitation à 0°C pendant 15 mn, puis on chauffe à 45°C pendant 30 mn. Après avoir évaporé totalement les solvants sous vide à 25°C, on ajoute de l'acétone anhydre et on filtre. On sèche à 40°C sous vide. On obtient l'amide avec un rendement quantitatif. On recristallise dans l'éthanol absolu à 50°C.

L'amide obtenu s'hydrolyse facilement par l'eau à chaud pour donner le sel d'ammonium de l'acide N-méthyl pyroglutamique.

F instant. 192°C.

$C_6H_{10}N_2O_2$	calc. %	: C 50,70	H 7,04	N 19,71
	tr.	: 50,69	7,13	19,54

Spectre infrarouge (à l'état solide) : C=O lactame : 1680 cm^{-1} (TF),
C=O amide : 1700 cm^{-1} (F).

VII - (N-METHYL CYANO-5)-PYRROLIDINONE-2

On mélange finement 25 g de (N-méthyl carboxamide-5)-pyrrolidinone-2 avec 28 g de pentoxyde de phosphore, puis on ajoute 50 ml de tétrachloroéthane anhydre. On chauffe le mélange vers 150°C pendant 15 mn en agitant de temps en temps. On refroidit à 80°C et on élimine sous vide le solvant. On chauffe alors entre 160-180°C (bain d'huile) jusqu'à ce que le nitrile ne distille plus. On obtient la (N-méthyl cyano-5)-pyrrolidinone-2 pratiquement pure, avec un rendement de 70 % par rapport à l'amide.

$Eb_{0,2}$	106°C	n_D^{20}	1,4811
------------	-------	------------	--------

$C_6H_8N_2O$	calc. %	: C 58,06	H 6,45	N 22,58
	tr.	: 58,01	6,55	22,22

Spectre infrarouge : C=O lactame : 1705 cm^{-1} (TF), CN : 2265 cm^{-1} (m).

VIII - (N-METHYL ACETYL-5)-PYRROLIDINONE-2 (R=METHYLE) à partir de (N-METHYL CYANO-5)-PYRROLIDINONE-2.

On ajoute en 5 mn 10 g (0,08 mole) de (N-méthyl cyano-5)-pyrrolidinone-2, en solution dans 50 ml de benzène, dans 0,12 mole de bromure de méthyl magnésium préparé dans 50 ml d'éther. On chauffe le mélange pour éliminer l'éther, puis on chauffe à reflux pendant 30 mn.

On refroidit à 0°C et on décompose avec de l'acide chlorhydrique 1/2 jusqu'à pH 3. On extrait la cétone au chloroforme. Après avoir neutralisé et séché la couche chloroformique, on évapore les solvants et on distille le résidu sous vide.

Rendement : 45 %.

Le produit obtenu analysé en chromatographie en phase vapeur, donne deux pics (phase stationnaire Apiezon, T four : 160°C, P azote : 1,5 Bar, vitesse enregistreur : 20 inches/h, sensibilité : 32, échantillon : 0,2 µl). Le premier est dû au nitrile (temps de rétention : 7 mn 25 s), le deuxième à la cétone (temps de rétention : 11 mn 28 s). Rapport nitrile/cétone : 1/2,5. On prépare d'une façon analogue les composés où R=éthyle et butyle.

(N-méthyl acétyl-5)-pyrrolidinone-2

Eb_{0,4} 108°C. F de semicarbazone : 212°C n_D^{20} 1,4808

Semicarbazone :	C ₈ H ₁₄ N ₄ O ₂	: calc. % :	C 48,48	N 28,28
		tr.	48,21	28,35

Spectre infrarouge : C=O lactame : 1695cm⁻¹ (TF), C=O cétone : 1725 cm⁻¹ (F), COCH₃ : 1360 cm⁻¹ (F).

(N-méthyl propionyl-5)-pyrrolidinone-2

Eb_{0,4} 117°C F de semicarbazone : 199°C n_D^{20} 1,4785

Semicarbazone :	C ₉ H ₁₅ N ₄ O ₂	: calc. % :	C 51,18	N 26,54
		tr.	51,01	26,88

Spectre infrarouge : C=O lactame : 1690 cm⁻¹ (TF), C=O cétone : 1720 cm⁻¹ (F).

(N-méthyl pentoyl-5)-pyrrolidinone-2

Eb_{0,3} 130°C n_D^{20} 1,4693

Semicarbazone :	C ₁₀ H ₁₇ NO ₂	: calc. % :	C 65,57	H 9,23	N 7,62
		tr.	65,42	9,01	7,61

Spectre infrarouge : C=O lactame : 1692 cm⁻¹ (TF), C=O cétone : 1722 cm⁻¹ (F).

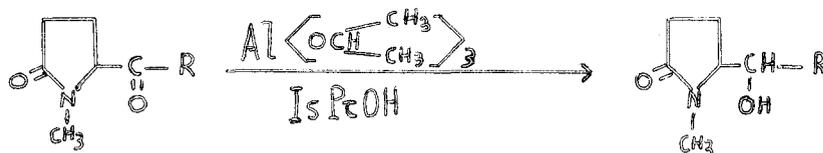
C H A P I T R E IV

PARTIE THEORIQUE

REDUCTION DES
(N-METHYL ACYL-5)-PYRROLIDINONES-2

(N-METHYL (hydroxy-1 yle)-5)-PYRROLIDINONES-2

Les (N-méthyl acyl-5)-pyrrolidinones-2 sont facilement réduites en alcools secondaires par la méthode de Meerwein-Ponndorf-Verley. Les alcools obtenus sont des composés nouveaux.



La réduction des cétones de série aromatique (R=phényle, toluyle) se fait en général plus rapidement que celle des cétones de série aliphatique. L'alcool secondaire est facilement isolé sous forme de produit solide qui cristallise bien.

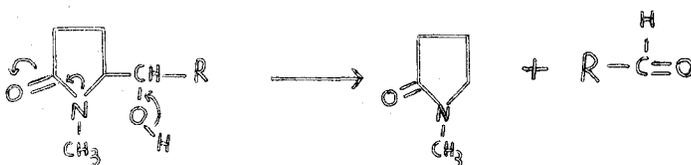
L'ester éthylique de l'acide N-méthyl pyroglutamique que contiennent souvent les cétones de série aliphatique ne gêne pas la réduction de ces dernières puisqu'il n'est pas réduit par l'isopropylate d'aluminium. Il se transforme cependant quantitativement en ester isopropylique (F 64°C Eb_{0,2} 110°C) ; nous l'avons préparé en outre par action directe du chlorure de l'acide N-méthyl pyroglutamique sur l'isopropanol (rendement : 90 %). La séparation de l'ester

isopropylique des alcools secondaires, se fait par distillation fractionnée sous vide, les alcools distillant plus haut. Nous utilisons donc les cétones brutes pour la préparation de ces alcools.

L'hydrure de lithium et aluminium permet également d'obtenir les alcools secondaires à partir des cétones correspondantes avec de bons rendements, le carbonyle de la fonction lactame n'étant pas réduit.

Les rendements que nous avons obtenus varient entre 85-90 % pour les alcools de série aromatique et autour de 80 % pour les alcools de série aliphatique (dans le cas où la cétone utilisée pour la synthèse est pure).

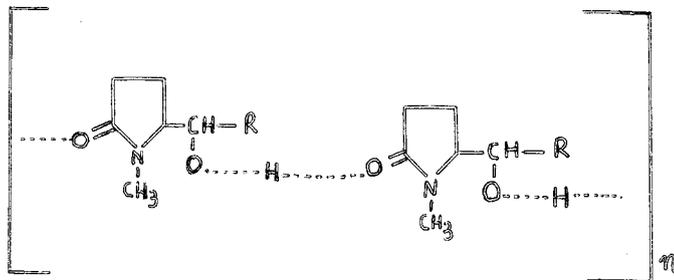
Les premiers sont des composés stables et solides. Les seconds sont des produits liquides visqueux qui se décomposent très lentement pour donner l'aldéhyde correspondant et la N-méthyl pyrrolidinone-2.



Le spectre infrarouge des alcools de série aromatique a été enregistré à l'état solide en les dispersant dans le nujol ou en solution dans le chlorure de méthylène.

À l'état solide on observe les bandes aromatiques (benzène monosubstitué pour l'alcool avec R=phényle et benzène 1,4-disubstitué pour R=toluyle). La bande de la fonction C=O lactame se situe vers 1668 cm^{-1} pour R=phényle et vers 1660 cm^{-1} pour R=toluyle. La fonction alcool secondaire apparaît vers 1120 cm^{-1} et 1260 cm^{-1} (valence C-O et déformation O-H dans le plan) ; elle est également caractérisée par une large bande (O-H valence) vers 3325 cm^{-1} pour R=phényle et 3275 cm^{-1} pour R=toluyle. En solution dans le chlorure de méthylène la bande C=O lactame se déplace vers 1680 cm^{-1} ; la vibration de valence O-H donne deux bandes ; la première qui correspond à O-H libre se situe vers 3625 cm^{-1} ; la deuxième, plus forte et plus large, correspond à une liaison hydrogène intermoléculaire, type polymère (3350 cm^{-1}) ; cette bande s'affaiblit rapidement avec la dilution de la solution.

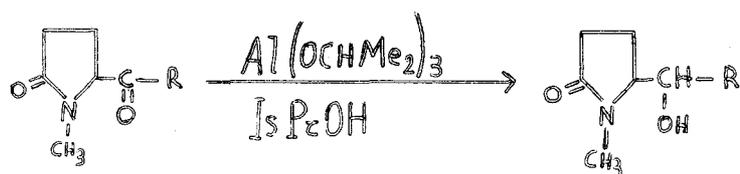
Les alcools de série aliphatique ont été examinés en solution dans le tétrachlorure de carbone ou à l'état liquide entre plaques de chlorure de sodium. A l'état liquide la fonction alcool secondaire (valence C-O et déformation O-H dans le plan) apparaît vers 1120 cm^{-1} et 1260 cm^{-1} pour tous les composés obtenus (R=méthyle, éthyle, butyle). La bande C=O lactame est très forte et déplacée vers les petites fréquences ($1660\text{-}1662\text{ cm}^{-1}$). La vibration de valence O-H donne une très forte et large bande vers 3360 cm^{-1} ; cette bande correspond à une liaison hydrogène intermoléculaire, type polymère. Elle est bien plus forte que celle des alcools de série aromatique, probablement pour des raisons stériques. Par ailleurs, on n'observe pas de O-H libres, ni à l'état liquide ni en solution dans le tétrachlorure de carbone. Le spectre des alcools dans ce solvant donne la bande C=O vers 1680 cm^{-1} et la bande de liaison hydrogène intermoléculaire vers 3350 cm^{-1} ; cette bande s'affaiblit avec la dilution. Le déplacement de la bande C=O lactame vers les petites fréquences que nous observons pourrait s'expliquer par la liaison hydrogène qui stabilise la forme ionique de la fonction amide :



Les alcools de série aliphatique obtenus possèdent une stabilité thermique suffisante pour contrôler leur pureté en chromatographie en phase vapeur (température maximum : 210°C , colonne acier 10 pieds 1/8 pouce, phase stationnaire : 10 % Apiezon L, support : Chromosorb W-HMDS 60/80 mesh ou colonne acier, phase stationnaire : 5 % SE 52, support Aéropac 30 100/120 mesh).

PARTIE EXPERIMENTALE

I- PREPARATION DES ALCOOLS DE SERIE AROMATIQUE



(N-méthyl phényl carbinol-5)-pyrrolidinone-2 (R=phényle)

4 g (0,0197 mole) de cétone (R=phényle) sont chauffés à 90°C avec 6 g (0,03 mole) d'isopropylate d'aluminium et 20 ml d'isopropanol anhydre. On élimine l'acétone qui se forme durant la réaction, jusqu'à ce que le test à la dinitro 2,4 phénylhydrazine soit négatif. On évapore l'isopropanol sous vide et on décompose le résidu avec de l'acide chlorhydrique 1/3 en refroidissant dans la glace. On extrait l'alcool au chloroforme ; après avoir neutralisé (NaHCO₃), lavé à l'eau et séché la couche chloroformique, on évapore le solvant. L'alcool est recristallisé dans le benzène.

Rendement : 88 % en produit pur.

F 127°C

C ₁₂ H ₁₅ NO ₂	: Calc. %	: C=70,24	H= 7,31	N = 6,82
	tr.	: 69,94	7,34	6,81

Spectre infrarouge : C=O lactame = 1668 cm⁻¹ (TF), O-H : 1120 cm⁻¹ (m), 1260 cm⁻¹ (m) et 3325 large, benzène monosubstitué : 705 cm⁻¹ (m), 750 cm⁻¹ (m).

La (N-méthyl toluyl carbinol-5)-pyrrolidinone-2 (R=toluyle) est préparée d'une façon analogue.

Rendement : 90 %. F 148°C.

$C_{13}H_{17}NO_2$: Calc. %	: C = 71,23	H=7,76	N=6,39
	Tr.	: 71,27	7,86	6,32

Spectre Infrarouge : C=O lactame : 1660 cm^{-1} (TF), O-H : 1120 cm^{-1} (m), 1270 cm^{-1} (m) et 3275 cm^{-1} large, benzène 1,4 disubstitué : 835 cm^{-1} (m).

II - PREPARATION DES ALCOOLS DE SERIE ALIPHATIQUE

(N-méthyl (hydroxy-1 propyl)-5)-pyrrolidinone-2 (R=éthyle)

5,1 g de cétone (R=éthyle) (0,032 mole) sont chauffés à 90°C avec 13,2 g (0,065 mole) d'isopropylate d'aluminium et 50 ml d'isopropanol anhydre. On élimine l'acétone qui se forme durant la réaction jusqu'à ce que le test à la dinitro 2,4 phénylhydrazine soit négatif. On évapore l'isopropanol sous vide et on décompose le résidu à froid avec de l'acide chlorhydrique 1/3. On extrait l'alcool au chloroforme ; après avoir neutralisé (NaHCO_3) et séché (Na_2SO_4) la couche chloroformique, on évapore sous vide le solvant. On distille le résidu sous vide et sous courant d'azote.

Rendement : 80 %.

$Eb_{0,2}$ 130°C n_D^{20} 1,4913

$C_8H_{15}NO_2$: Calc. %	: C=61,14	H=9,55	N=8,91
	tr.	: 61,10	9,80	9,04

Spectre Infrarouge : C=O lactame : 1662 cm^{-1} (TF), O-H : 1120 cm^{-1} (F), 1260 cm^{-1} (F) et 3380 cm^{-1} (TF) et large.

On prépare de façon similaire les autres alcools de série aliphatique.

-- (N-méthyl (hydroxy-1 éthyl)-5)-pyrrolidinone-2 (R=méthyle)

Rendement : 78-80 % $Eb_{0,8}$ 147°C n_D^{20} 1,4934

$C_7H_{13}NO_2$: Calc. %	: C=58,74	H=9,09	N=9,79
	Tr.	: 58,63	9,13	9,71

Spectre Infrarouge : C=O lactame : 1660 cm^{-1} (TF), O-H : 1122 cm^{-1} (F), 1260 cm^{-1} (F) et 3360 cm^{-1} (TF) et large.

-- (N-méthyl (hydroxy-1 pentyl)-5)-pyrrolidinone-2 (R=butyle)

Rendement : 80-82 % $Eb_{0,15}$ $145-50^\circ\text{C}$ n_D^{20} 1,4821

$C_{10}H_{19}NO_2$: Calc. %	: C=64,86	H=10,27	N= 7,56
	Tr.	: 64,67	10,50	7,72

Spectre Infrarouge : C=O lactame : 1665cm^{-1} (TF), O-H : 1120cm^{-1} (F), 1262cm^{-1} (F) et 3370cm^{-1} (TF) et large.

C _ H _ A _ P _ I _ T _ R _ E _ V _

P A R T I E _ T H E O R I Q U E

P R E P A R A T I O N _ D E S _ L A C T A M E S _ A _ F O N C T I O N
E T H Y L E N I Q U E

(N-METHYL ALCOYLIDENE-5)-PYRROLIDINONES-2 et
(N-METHYL (ALCENE-1 YLE)-5)-PYRROLIDINONES-5

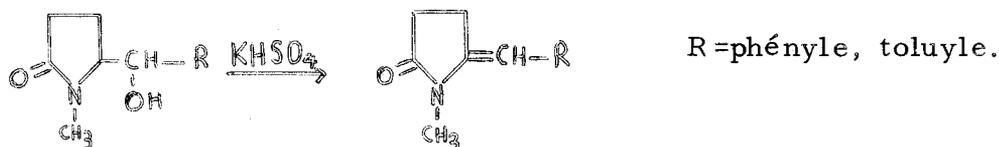
A - P R E P A R A T I O N

Les préparations secondaires sont déshydratés sur sulfate acide de potassium, afin d'obtenir les dérivés éthyléniques correspondants.

On distingue deux cas selon que R est de nature aliphatique ou de nature aromatique.

a) - "R" AROMATIQUE

On obtient uniquement les (N-méthyl arylidène-5)-pyrrolidinones-2.



La déshydratation des alcools benzyliques substitués se fait facilement ; elle commence aux environ de 140°C ; on la réalise entre 180°C et 200°C.

L'éthylénique qui distille pratiquement pur, cristallise aussitôt.

Les rendements sont de l'ordre de 85 %.

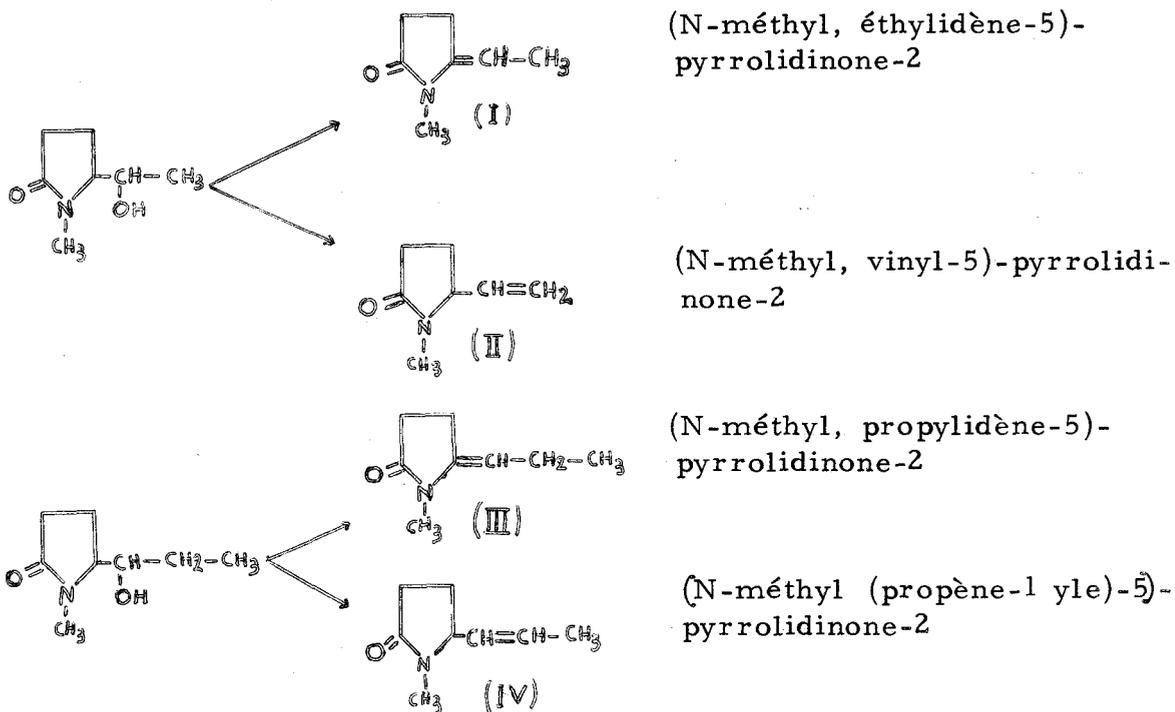
Nous avons utilisé également des catalyseurs acides tels que l'acide phosphorique et l'acide sulfurique mais les rendements sont mauvais.

Les composés obtenus possèdent une couleur jaune. Ils sont stables à la température ambiante, mais ils s'oxydent facilement à l'air.

b) - "R" ALIPHATIQUE

Nous avons étudié les cas où R = méthyle et éthyle.

On obtient un mélange de dérivés éthyléniques (I) (II) et (III) (IV).



La déshydratation de l'alcool secondaire commence aux environ de 180°C ; on l'effectue en général entre 210°C et 215°C en présence de sulfate acide de potassium. L'éthylénique ainsi obtenu contient parfois des traces d'eau et d'alcool, que nous éliminons par une distillation sous vide.

Les rendements sont de l'ordre de 65-70 %.

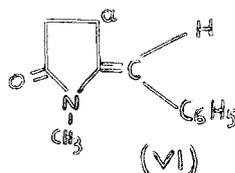
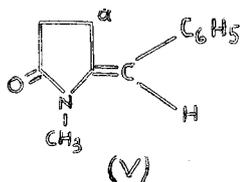
Les éthyléniques obtenus sont stables à la température ambiante, sensibles au chauffage à l'air. Ils se présentent sous forme de liquides brunissants légèrement quelques jours après leur préparation. Les éthyléniques du type (I) (II) (III) ont une tendance à se polymériser à l'état pur.

B - STRUCTURE ET PROPRIETES

a) - CHROMATOGRAPHIE EN PHASE VAPEUR

Les dérivés éthyléniques de série aromatique donnent un seul pic en chromatographie en phase vapeur (colonne acier, phase stationnaire : 10 % Apiezon L, support : Chromosorb W-HMDS 60/80 mesh). Leur spectre ultraviolet correspond à un seul isomère (voir spectroscopie ultra violet).

Nous avons deux structures possibles :

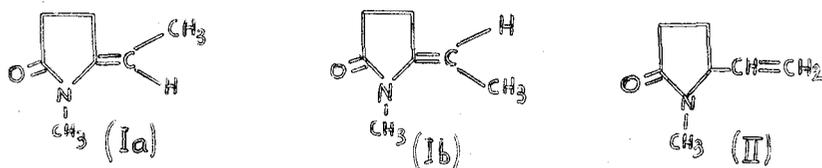


Les modèles moléculaires compacts montrent que la structure (VI) est impossible à cause de l'encombrement stérique dû au cycle N-méthyl pyrrolidinone-2. Le spectre R. M. N. donne un seul pic correspondant aux hydrogènes du type (a) ; étant donné l'effet de l'anisotropie magnétique sur le CH₂ du cycle, du noyau benzénique fixé sur le carbone éthylénique, nous pensons que le dérivé éthylénique existe sous la forme d'une seule structure et celle-ci est probablement la (V).

Le produit obtenu après déshydratation de la (N-méthyl (hydroxy-1 éthyl)-5)-pyrrolidinone-2, donne trois pics en chromatographie en phase vapeur dont lesdeuxième et troisième sont mal séparés.

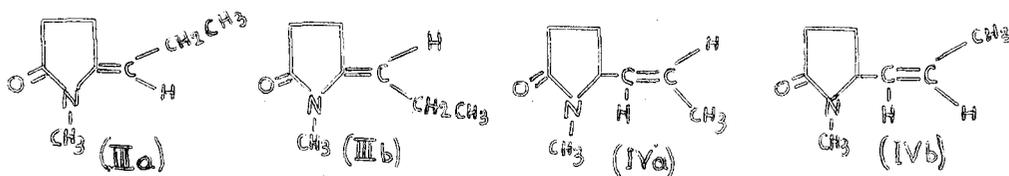
Ce mélange donne en infrarouge les bandes suivantes : déformation C-H vinylique type R-CH=CH₂ : 3100 cm⁻¹ (f) et 1405 cm⁻¹ (m) ; déformation de C-H éthylénique en dehors du plan : 925 cm⁻¹ (f) et 812 cm⁻¹ (m) (éthylénique trisubstitué). La bande C=O lactame est double : 1700 cm⁻¹ (TF) et 1680 cm⁻¹ (TF) (voir aussi spectroscopie infrarouge).

Le spectre infrarouge des différentes fractions obtenues durant une distillation très lente de ce mélange, montre que le premier correspond à l'isomère (II), le deuxième au (Ib) et le troisième au (Ia).



Les trois isomères se trouvent en proportion : (II) : 24 %, (Ib) : 33 %, (Ia) : 43 %.

Le produit obtenu après déshydratation de la (N-méthyl (hydroxy-1 propyl)-5)-pyrrolidinone-2 donne en chromatographie en phase vapeur quatre pics mal séparés et formant deux paires (phase stationnaire de la colonne : Apiezon L). Ces quatre pics sont dûs en principe aux quatre isomères suivants :



Nous avons séparé ces quatre isomères et nous les avons obtenus à l'état pur, en utilisant une colonne polaire (adipate de propylène glycol). Nous avons ainsi identifié (voir méthodes suivantes) la structure de chacun de ces composés. L'ordre de rétention que nous avons obtenu est : (IIIa), (IVa), (IVb), (IIIb). Cet ordre est le même que celui que nous obtenons en utilisant une colonne Carbowax qui est également polaire. Par contre, la colonne Apiezon L nous donne

l'ordre suivant : (IVa), (IVb), (IIIa), (IIIb), c'est-à-dire chaque paire de pics correspond au même isomère de position ; ceci est logique étant donné l'apolarité de la colonne. La proportion de chacun de ces isomères dans ce mélange est la suivante : (IVa) : 81 %, (IVb) : 5 % ; (IIIa) : 10 %, (IIIb) : 4 %, ce qui représente 86 % d'éthyléniques disubstitués et 14 % d'éthyléniques trisubstitués.

b) - SPECTROSCOPIE INFRAROUGE

Le spectre de la (N-méthyl benzylidène-5)-pyrrolidinone-2 (V) et le spectre du styrène présentent des bandes communes dues au système $C_6H_5-C=C$. En solution dans le tétrachlorure de carbone (0,1 M, traversée optique 0,1 mm) on observe les bandes suivantes : C=O lactame : 1727cm^{-1} (TF), C=C : 1650cm^{-1} (TF), =CH- : 1320cm^{-1} (TF), benzène monosubstitué : 1138cm^{-1} (TF), 1080cm^{-1} (m).

Dispersée dans le mjol et examinée entre fenêtres de chlorure de sodium, elle donne les bandes suivantes : C=O lactame : 1718cm^{-1} (TF), C=C : 1640cm^{-1} (TF), =CH- : 1320cm^{-1} (m), benzène monosubstitué : 1600cm^{-1} (f), 1138cm^{-1} (F), 760cm^{-1} (m). Ethylène trisubstitué : 825cm^{-1} (m).

La (N-méthyl toluylidène-5)-pyrrolidinone-2 en solution dans le tétrachlorure de carbone (0,1 M, traversée optique 0,1 mm), donne les bandes suivantes : C=O lactame : 1734cm^{-1} (TF), C=C : 1658cm^{-1} (TF), =CH- : 1322cm^{-1} , benzène disubstitué 1,4 : 1140cm^{-1} (TF), 1075cm^{-1} (f).

Pour identifier les isomères (IIIa) (IIIb) (IVa) (IVb), nous nous sommes surtout intéressé aux bandes des hydrogènes vinyliques, les bandes dues à la vibration de valence C=C n'étant pas très caractéristiques.

A l'état pur entre fenêtres de chlorure de sodium on obtient les bandes suivantes :

(IIIa) : 810cm^{-1} TF (déform. C-H en dehors du plan, type $CR_1R_2=CHR_3$)

(IIIb) : 805cm^{-1} TF (déform. C-H en dehors du plan, type $CR_1R_2=CHR_3$)

(IVa) : 965cm^{-1} TF (déform. C-H en dehors du plan, type $CHR_1=CHR_2$ trans)

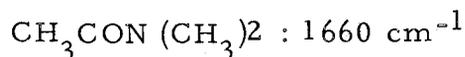
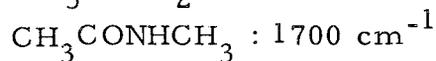
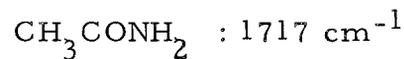
(IVb) : 715cm^{-1} (déformation C-H en dehors du plan, type $CHR_1=CHR_2$ cis, forte et large) et 1420cm^{-1} (déformation C-H dans le plan, type $CHR_1=CHR_2$ cis).

La bande C=O lactame est en général mal séparée de la bande C=C. En obtenant les spectres des quatre isomères en solution dans le tétrachlorure de carbone de même concentration et de même traversée optique, nous avons réussi une bonne séparation de ces deux bandes.

	C=O cm^{-1}	C=C cm^{-1}
(IIIa)	1725 TF	1678 TF
(IIIb)	1705 TF	1658 m
(IVa)	1698 TF	1672 f
(IVb)	1698 TF	1665 m

Si on essaye d'interpréter les résultats obtenus on voit que, comme prévu, la bande C=C du (IVb) (isomère cis) est plus forte et déplacée vers les petites fréquences par rapport à la bande correspondante du (IVa) (isomère trans). La même bande est plus forte et déplacée vers les grandes fréquences pour le (IIIa) que pour le (IIIb). On observe également que la bande C=O lactame se trouve à la même fréquence pour les isomères (IVa) et (IVb), mais déplacée vers les grandes fréquences pour les (IIIa) et (IIIb).

L'abaissement de fréquence de C=O que montrent les amides, peut être expliqué par une conjugaison, ainsi que le montrent leur potentiel d'ionisation (17) et la structure rigide des amides le plus souvent solides ; les fréquences sont très abaissées comme l'indiquent les valeurs :



Cette résonance a alors tendance à augmenter le moment dipolaire des amides et de rendre la liaison carbone-oxygène plus ionique. Son importance dépend des groupements R, R₁, R₂.

Dans les molécules des dérivés éthyléniques trisubstitués (IIIa) et (IIIb) nous avons deux formes de résonance :

a) - la résonance de la fonction amide qui a tendance à accentuer

densité électronique au voisinage de l'oxygène du carbonyle.

b) - La résonance de la liaison π amide partielle avec la liaison π éthylénique, qui a tendance à affaiblir la densité électronique au voisinage de l'oxygène du carbonyle en dispersant les charges dans le système conjugué.

Les deux résonances influent l'une sur l'autre. C'est ainsi que nous expliquons le déplacement de la bande C=O vers les grandes fréquences pour les isomères (IIIa) et (IIIb). Ce déplacement est encore plus grand pour les éthyléniques de série aromatique où la résonance comprend aussi le groupement phényle (ces composés ont une couleur jaune).

Dans le cas des isomères (IVa) et (IVb) la résonance de la liaison π amide avec la liaison π éthylénique n'existe pas ; c'est pour cette raison que la fréquence de la bande C=O est exactement la même pour les deux isomères. Par contre, une différence existe, en ce qui concerne la même bande, entre l'isomère (IIIa) et (IIIb) ; cette différence s'explique en admettant une résonance moins marquée dans la molécule du (IIIb) due à un encombrement stérique plus considérable. En effet les modèles moléculaires compacts font apparaître cet encombrement. Cela explique également la proportion de ces deux isomères dans le mélange obtenu (10 % de IIIa et 4 % de IIIb).

Les modèles moléculaires nous donnent aussi une réponse en ce qui concerne l'obtention d'un pourcentage élevé de dérivés éthyléniques disubstitués (86 %). On explique cela en faisant appel :

- à des raisons stériques,
- aux tensions considérables qui existent dans le noyau lactame portant deux carbones éthyléniques aux positions 2 et 5.

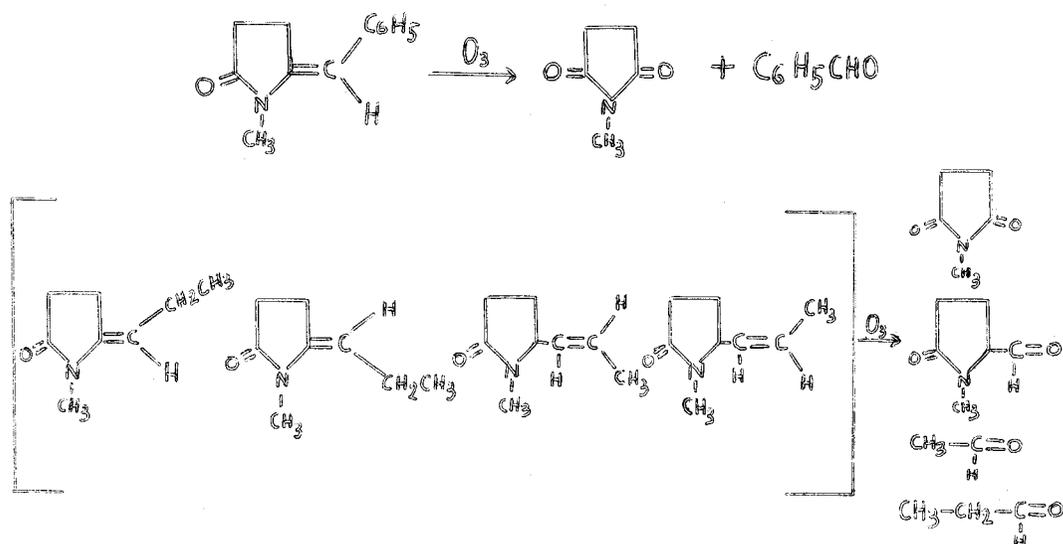
b) - HYDROGENATION

Le dérivé éthylénique (V) est hydrogéné en solution dans l'alcool en présence de charbon palladié à 10 % à la température ambiante. L'analyse élémentaire du produit d'hydrogénation, qui est un liquide incolore, correspond bien à celle de la (N-méthyl benzyl-5)-pyrrolidinone-2. La chromatographie en phase vapeur n'indique qu'un composé. La bande C=C a disparu du spectre infrarouge et la bande C=O lactame se situe vers 1680 cm^{-1} , fréquence qui indique l'absence de conjugaison.

Le produit d'hydrogénation des isomères (IIIa, IIIb, IVa, IVb) correspond bien à la (N-méthyl, propyl-5)-pyrrolidinone-2 dont l'analyse par chromatographie en phase vapeur donne un seul pic

(le mélange de ces isomères donne dans les mêmes conditions quatre pics). Il s'agit donc bien des isomères de position et non d'isomères de chaîne. Le spectre infrarouge de ce composé donne une seule bande C=O lactame vers 1690 cm^{-1} et il ne présente plus de bandes d'insaturation. Son indice de réfraction correspond bien à celui donné par la littérature (37).

d) - OZONOLYSE



Nous avons voulu apporter des informations supplémentaires sur la structure des dérivés éthyléniques en les soumettant à une ozonolyse. Nous avons effectué cette ozonolyse dans l'acide acétique ou l'acétate d'éthyle. Les ozonides sont détruits en présence de zinc.

La (N-méthyl benzylidène-5)-pyrrolidinone-2 fournit la N-méthyl succinimide F $66^\circ C$ (F donné par la littérature : $66,5^\circ C$) et le benzaldéhyde caractérisé par sa dinitro 2,4 phénylhydrazone F $236^\circ C$ (F donné par la littérature : $238-9^\circ C$).

Le mélange des isomères (IIIa, IIIb, IVa, IVb) fournit l'acétaldéhyde et le propionaldéhyde caractérisés en chromatographie en phase vapeur en utilisant les aldéhydes purs comme produits de référence.

Les éthyléniques de série aromatique s'oxydent lentement à l'air pour donner la N-méthyl succinimide et l'acide benzoïque. Ils

s'oxydent également par l'eau oxygénée diluée pour donner le benzaldéhyde à la température ambiante. Le même phénomène a lieu, mais très rapidement, en utilisant une solution de permanganate de potassium à 2 %.

e) - FORMATION DES LIAISONS HYDROGENES AVEC LE PHENOL et le CHLOROFORME

Des chercheurs Américains ont mis au point une méthode spectroscopique qui permet d'évaluer les propriétés donneurs de l'oxygène ou de l'azote d'une grande variété des composés oxygénés ou azotés. La méthode consiste à former des liaisons hydrogène avec le phénol (18) (19) (20) (21) ou des complexex avec l'iode (22).

La liaison hydrogène d'un composé avec le phénol est d'autant plus forte que les propriétés donneurs de l'oxygène ou de l'azote sont importantes, c'est à dire que la densité électronique au voisinage de ces atomes est importante. Dans le cas des composés carbonylés, la liaison hydrogène est fonction du caractère ionique de la liaison carbone-oxygène. C'est de même pour l'iode. Le phénol en solution 0,05 M dans le tétrachlorure de carbone donne une bande due à O-H phénolique libre situé vers 3620 cm^{-1} . Quand le phénol forme des liaisons hydrogène, cette bande disparaît et elle est remplacée par une autre bande déplacée vers les petites fréquences, due à la liaison hydrogène. Ce déplacement ($\Delta \nu \text{ OH}$) est d'autant plus fort que la liaison hydrogène est importante. C'est de même pour les complexe avec l'iode où on s'intéresse à la fréquence de la bande C=O avant et après la complexation.

Les mêmes chercheurs (18) ont trouvé que la relation qui existe entre $\Delta \nu \text{ OH}$ et la chaleur de formation (ΔH) de liaison hydrogène avec le phénol est linéaire. On peut donc calculer la chaleur de formation avec la formule suivante :

$$-\Delta H \text{ (Kcal/mole)} = 0,016 \times \Delta \nu \text{ OH} + 0,63$$

Etant donné que les propriétés donneurs d'un oxygène ou d'un azote dans une molécule dépendent des facteurs polaires et stériques, nous pouvons tirer des conclusions intéressantes en mesurant le ΔH .

Dans notre cas le facteur qui joue surtout sur la densité électronique de l'oxygène du carbonyle est la résonance entre la liaison

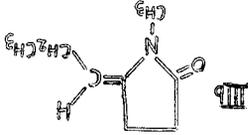
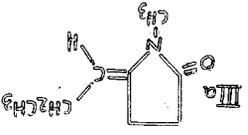
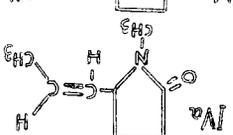
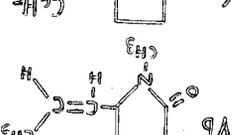
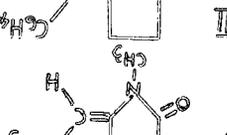
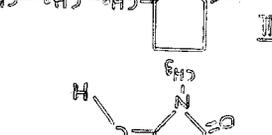
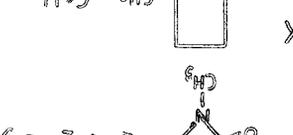
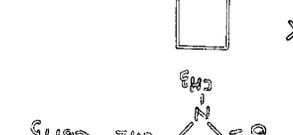
ν amide et la liaison ν éthylénique, le groupement alcoyl à l'azote étant toujours le méthyle (la résonance amide reste donc constante). Nous pouvons donc estimer l'influence de cette résonance sur le carbonyle et même tirer des conclusions sur son ampleur.

La technique de la mesure est la suivante : on ajoute dans une solution de 0,05 M de phénol dans le tétrachlorure de carbone une quantité de dérivé éthylénique suffisante pour "complexer" environ 90 % du phénol. On examine la solution obtenue à l'infrarouge entre fenêtres de chlorure de sodium (traversée optique 0,1 mm). Les mesures que nous avons obtenues sont les suivantes :

.../...



Pour pouvoir faire la comparaison avec d'autres composés, nous donnons une série de valeurs mesurées par des chercheurs Américains (19).

Structure	$\Delta^v \text{OH cm}^{-1}$	$-\Delta H \pm 0,5 \text{ Kcal/mole}$
	315	5,67
	290	5,87
	360	6,39
	360	6,39
	270	4,95
	280	5,11
	370	6,55
	345	6,15
	345	6,15
	345	6,15

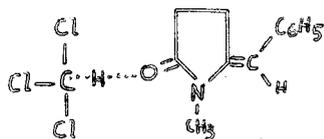
- $\Delta H_{+0,4}$ Kcal/mole

$\text{CF}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	3,6
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	6,0
$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_3$	3,3
$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{S}-\text{CH}_3$	3,2
$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	6,1
$\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	5,2
$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	3,7

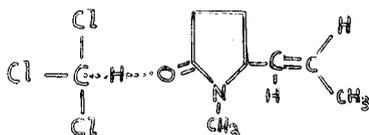
INTERPRETATION DES RESULTATS : Les composés (IVa), (IVb), (VIII) et (IX) ont une valeur de leur enthalpie voisine de celle de la N-méthyl pyrrolidinone-2 prise comme référence. Par contre, les composés (IIIb), (IIIa), (V), et (VII) possèdent des valeurs inférieures; ce que l'on peut expliquer par la résonance étendue à l'ensemble $\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{C}=\text{C}$, encore accrue pour les composés (V) et (VII) par la présence du groupe-ment phényle qui participe à cette résonance.

On distingue en outre une stabilisation moins marquée pour le composé (IIIb) que pour son isomère (IIIa); seule une contrainte stérique peut justifier cette différence.

Les mêmes phénomènes sont observés lorsque l'oxygène forme des liaisons hydrogène avec le chloroforme. C'est ainsi qu'on observe des glissements de fréquence de la vibration carbonyle suivant que l'on enregistre le spectre infrarouge dans le tétrachlorure de carbone ou le chloroforme comme l'indiquent les valeurs suivantes :



$$\begin{array}{l} \nu(\text{C}=\text{O}) \text{ cm}^{-1} \\ \text{CCl}_4: 1727 \\ \text{CHCl}_3: 1713 \end{array} \quad \text{différence } 14 \text{ cm}^{-1}$$

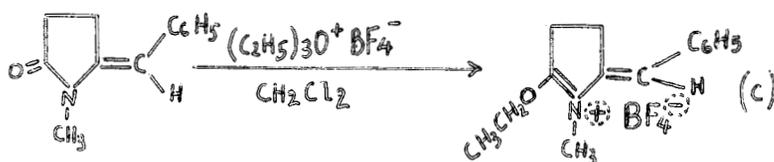
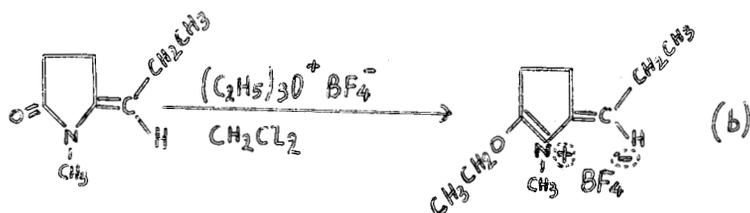
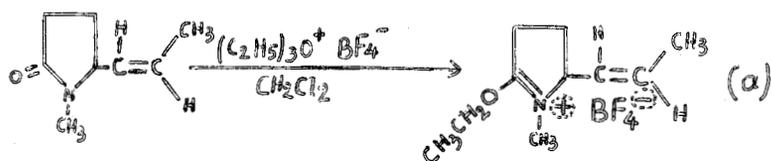


$$\begin{array}{l} \text{CCl}_4: 1698 \\ \text{CHCl}_3: 1650 \end{array} \quad \text{différence } 48 \text{ cm}^{-1}$$

La liaison hydrogène est plus marquée quand la résonance amide n'est pas étendue par conjugaison avec un système éthylénique. Cela se traduit par un déplacement plus important de la fréquence C=O selon la structure du composé étudié.

f) - FORMATION DES FLUOBORATES

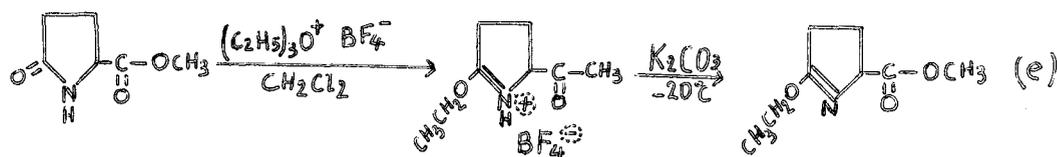
La préparation du triéthylxonium fluoborate et son action sur certains composés remonte à 1937 (23) (24) (25). Depuis, quelques travaux ont été réalisés qui concernent la O-éthylation des lactones (26), des amides tertiaires (26) et des lactames (27) (28) (29). L'action de ce composé sur les dérivés carbonylés est un test du caractère ionique de la liaison carbone-oxygène. La réaction est d'autant plus facile que le caractère de cette liaison est plus ionique. La réactivité du carbonyle n'étant pas la même pour tous les dérivés éthyléniques, nous les avons fait réagir avec le triéthylxonium fluoborate afin d'obtenir les fluoborates correspondants :



Le triéthylxonium fluoborate se prépare facilement (30) à partir de l'épichlorhydrine et du trifluorure de bore dans l'éther (rendement : 93 %). La réaction du triéthylxonium fluoborate avec les dérivés éthyléniques est en général rapide.

Par ailleurs, nous avons préparé le fluoborate de la N-méthyl pyrrolidinone-2 (d) ou fluoborate de (O-éthyl, N-méthyl)-pyrrolidinonium (26) et la (éthoxy-2, carboxylate de méthyle-5)- Δ_1 pyrroline (e), afin de comparer leurs spectres infrarouge à ceux de (a) (b) (c).





L'iminoéther (e) est un nouveau composé intéressant préparé par action du triéthylxonium fluoborate sur le pyroglutamate de méthyle ; il se forme le fluoborate de l'imidate que nous décomposons en milieu basique à basse température pour libérer l'iminoéther.

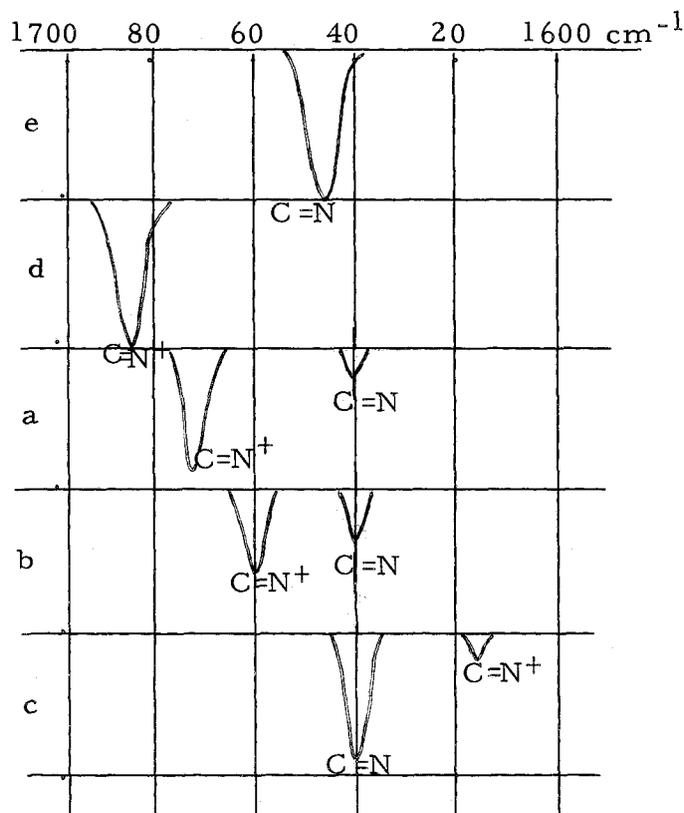
Les (a) (b) (d) (e) étant liquides, nous avons effectué leur spectre infrarouge entre fenêtres de chlorure de sodium à l'état pur. Le (c) étant solide, nous avons obtenu son spectre en le dispersant dans le nujol.

Par ailleurs, nous avons vérifié qu'il n'y a pas de bandes attribuables aux produits de départ ou aux solvants.

L'éthylation à l'azote de la fonction lactame est improbable ; les bandes qui caractérisent la fonction $\begin{matrix} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix} \text{-NR}_3^+ \text{X}^-$ et qui se situent vers 1724 cm^{-1} et 1783 cm^{-1} (en général proche de 1800 cm^{-1}) sont absentes.

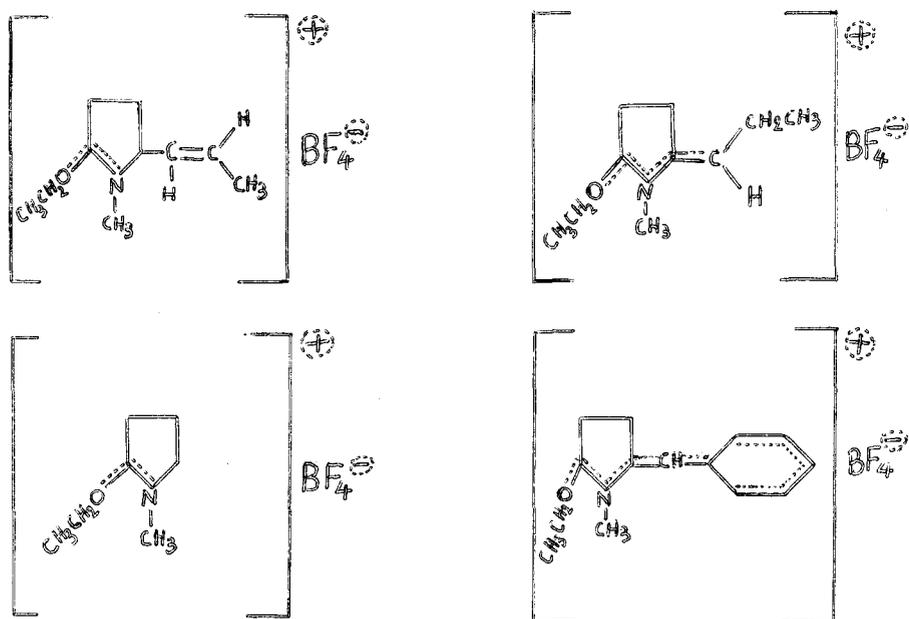
Les spectres des fluoborates des dérivés éthyléniques sont caractérisés par l'absence totale de la bande C=O lactame. Une nouvelle bande apparaît, très forte en général, due à la fonction C=N⁺ et plus précisément à la déformation (C=N⁺ ↔ C⁺-N). La position de cette bande varie selon le composé. Nous avons utilisé le spectre de (e) comme référence ce qui permet de repérer la bande C=N du cycle en 5 à 1645 cm^{-1} et celui du (d) qui donne uniquement la bande C=N⁺ située vers 1685 cm^{-1} . Entre ces deux cas extrêmes se situent les dérivés éthyléniques. Le spectre du (a) ressemble à celui du (d) car ces deux composés possèdent une conjugaison similaire ; nous trouvons donc la bande C=N⁺ très forte vers 1673 cm^{-1} et la bande C=N apparaît très faible vers 1640 cm^{-1} . Les composés (a) et (d) donnent également une autre bande vers 2050 cm^{-1} , faible, caractéristique de la fonction C=N très délocalisée (38). Le spectre du (b) donne également la bande C=N⁺ forte vers 1660 cm^{-1} , mais la bande C=N apparaît maintenant nettement vers 1640 cm^{-1} , car la conjugaison est plus importante et par là, la bande C=N moins délocalisée.

Le spectre du (c) donne la bande C=N très forte, toujours vers 1640 cm^{-1} et la bande C=N⁺ apparaît faible et mal séparée de la première bande, vers 1615 cm^{-1} . Le spectre du même composé présente vers 800 cm^{-1} deux bandes caractéristiques des ions de carbonium aromatique (772 cm^{-1} et 863 cm^{-1}) (31).



Les résultats que nous avons obtenus sont en accord avec les données bibliographiques. La bande C=N⁺ est en général localisée vers les grandes fréquences par rapport à la bande C=N, mais la conjugaison abaisse sa fréquence ; c'est ainsi que nous trouvons la bande C=N⁺ vers 1673 cm^{-1} pour le composé (a) et vers 1615 cm^{-1} pour le composé (c). Dans la littérature nous ne trouvons que des exemples concernant les sels des amines insaturées (32)(33)(34)(35)(36).

La faible ou forte absorption en infrarouge de la déformation C=N des fluoborates obtenus est attribuée à une forte délocalisation des électrons π ce qui apparaît sur les structures suivantes :



Tous les fluoborates obtenus donnent une forte bande vers 1500 cm^{-1} , qui est probablement due à l'ion carbonium du type allylique : $\text{X}^{\oplus} \cdots \text{C} \cdots \text{X}^{\oplus}$ (31) et une très forte et large bande vers 1060 cm^{-1} due à l'ion BF_4^- .

Le spectre ultra violet de (c) dans le chloroforme donne deux bandes déplacées, comme prévu, dans le visible (λ_{max} 280 nm et 360 nm).

g) - SPECTROSCOPIE ULTRA VIOLET

Nous avons obtenu les spectres des isomères (IIIa)(IIIb) (IVa)(IVb) en solution dans l'éther (cellule de 1 cm). On obtient les bandes suivantes :

	<u>Bande I</u>	<u>Bande II</u>
(IIIa)	λ_{max} 305 nm	λ_{max} 237 nm
(IIIb)	λ_{max} 308 nm	λ_{max} 257 nm
(IVa)	λ_{max} 293 nm	λ_{max} 237 nm
(IVb)	λ_{max} 293 nm	λ_{max} 230 nm

La bande I est en général moins importante que la bande II. Cette bande rappelle la bande R (transition $n \longrightarrow \pi^*$) des composés carbonyles. La bande II correspond à la bande des dérivés des acides (transition $n \longrightarrow \pi^*$). Dans l'acétonitrile la bande I s'affaiblit au

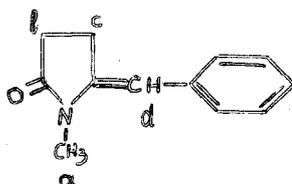
point de disparaître ; la bande II subit un déplacement hypsochrome caractéristique de la bande R. C'est ainsi que les isomères (IIIa) et (IVa) donnent dans l'acétonitrile les bandes suivantes :

(IIIa) Bande II : λ_{max} . 228 nm (IVa) Bande II : λ_{max} . 220 nm

On observe une différence d'absorption entre les éthyléniques disubstitués (IVa) (IVb) et les éthyléniques trisubstitués (IIIa) (IIIb) en ce qui concerne la bande I ; cette différence rappelle le cas de l'acétaldéhyde et de l'acétone. L'acétone, qui possède plus d'hyperconjugaison que l'acétaldéhyde absorbe vers 270 nm : l'acétaldéhyde absorbe vers 293 nm.

Dans notre cas la résonance amide est plus marquée dans les molécules des (IVa) et (IVb). Cela a pour effet d'augmenter la densité électronique au voisinage de l'oxygène, ce qui stabilise le niveau fondamental n (orbital non liante de l'oxygène) et s'oppose à la structure π^* qui est donc instable, d'où le déplacement hypsochrome de l'absorption par rapport aux dérivés éthyléniques (IIIa) et (IIIb).

Le spectre de l'éthylénique (V) a été obtenu dans l'heptane (cellule de 1 cm). La bande R est déplacée davantage vers le visible (λ_{max} . 340 nm, $\epsilon_m = 1900$) pour la même raison. Ce composé donne une deuxième bande (λ_{max} . 272 nm, $\epsilon_m = 20.000$), qui correspond au chromophore $-\text{N}=\text{C}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$. Cette bande est due à une transition $\pi \longrightarrow \pi^*$ (bande K). En réalisant le spectre dans l'acétonitrile, cette bande subit un déplacement bathochrome qui est caractéristique de cette transition (λ_{max} . 278 nm).

PARTIE EXPERIMENTALE(N-METHYL BENZYLIDENE-5)-PYRROLIDINONE-2

On chauffe un mélange de 3,3 g de (N-méthyl, phényl carbinol-5)-pyrrolidinone-2 et de 4,2 g de sulfate acide de potassium anhydre à une température comprise entre 180°C et 210°C sous un vide de 0,1 mm Hg de manière que l'éthylénique distille au fur et à mesure de sa formation (température des vapeurs environ 160°C). L'éthylénique cristallise aussitôt en aiguilles jaunes. On recristallise dans le cyclohexane ou l'éther.

Rendement : 85 % par rapport à l'alcool.

F 98°C

Spectre infrarouge (nujol) : C=O lactame : 1718 cm⁻¹ (TF), C=C - : 1650 cm⁻¹ (TF), =CH- : 1320 cm⁻¹ (m), benzène monosubstitué : 1600 cm⁻¹ (f), 1080 cm⁻¹ (f), 1138 cm⁻¹ (F), 760 cm⁻¹ (m), éthylène trisubstitué : 825 cm⁻¹ (m).

R.M.N (CDCl₃) : (a) : 3 ppm (singulet), (b) : 2,8 ppm, (c) : 2,45 ppm (multiplet), (d) : 5,68 ppm (triplet).

Indice d'hydrogène : calc. 119,7 tr. 118,4

C ₁₂ H ₁₃ NO	calc. % :	C 77,00	H 6,95	N 7,48	O 8,54
	tr.	76,82	7,05	7,28	8,55

OZONOLYSE : On l'effectue dans l'acide acétique cristallisable jusqu'à ce que un échantillon du mélange réactionnel n'additionne plus le brome. Après évaporation de l'acide acétique, on ajoute de l'éther et on refroidit longtemps. Il se forme des cristaux de N-méthyl succinimide F 66°C (F donné par la littérature 66,5°C). La solution étherée, après évaporation du solvant, donne le benzaldéhyde dont la dinitro 2,4

phénylhydrazone fond à 236°C (F donné par la littérature 238-9°C).

En utilisant la même méthode on obtient la (N-méthyl toluylidène-5)-pyrrolidinone-2 à partir de la (N-méthyl, toluyl carbinol-5)-pyrrolidinone-2 avec un rendement de 83 %. Le produit est recristallisé dans le cyclohexane.

F 104°C

Spectre infrarouge (CCl₄) : C=O lactame : 1734 cm⁻¹(TF), C=C : 1658 cm⁻¹ (TF) =CH- : 1322 cm⁻¹(m), benzène disubstitué 1,4 : 1140 cm⁻¹ (TF), 1075 cm⁻¹ (f).

Indice d'hydrogène : calc. 111,5 tr. 109,9

C ₁₃ H ₁₅ NO : Calc. % :	C	77,61	H	7,46	N	6,96
		77,59		7,45		6,85

(N-méthyl propylidène-5)-pyrrolidinone-2 et (N-méthyl (propène-1yle)-5)-pyrrolidinone-2

On chauffe 5 g de (N-méthyl (hydroxy-1 propyl)-5)-pyrrolidinone-2 avec 8 g de sulfate acide de potassium à une température comprise entre 210-215°C. La température des vapeurs ne dépasse pas 90°C sous 90 mmHg. L'éthylénique est ensuite redistillé sous courant d'azote.

Rendement : 65-70% par rapport à l'alcool Eb_{0,4} 72°C
Indice d'hydrogène : calc. 161,1 tr. 161,5

La chromatographie en phase vapeur donne quatre pics dûs aux isomères (IIIa) (IIIb) (IVa) (IVb) (colonne acier 10 pieds 1/8 pouce, phase stationnaire 10 % Apiezon L, support : Chromosorb W-HMDS 60/80 mesh, T four : 160°C, T inj. : 220°C, P azote : 1,3 Bar, échantillon : 0,1 l, vitesse d'enregistrement : 20 inches/h). Temps de rétention : isomère (IVa) : 12 mn 20 s, (IVb) : 14 mn 2 s, (IIIa) : 15 mn, (IIIb) : 16 mn 30 s.

Spectre infrarouge : En solution dans le tétrachlorure de carbone : isomère (IIIa) : C=O lactame 1725 cm⁻¹, C=C 1658 cm⁻¹ (TF) --- (IIIb) : C=O lactame 1705 cm⁻¹ (TF), C=C 1658 cm⁻¹ (m) --- (IVa) : C=O lactame 1698 cm⁻¹ (TF), C=C 1672 cm⁻¹ (f) --- (IVb) : C=O lactame 1698 cm⁻¹ (TF) C=C 1665 cm⁻¹ (m).

A l'état pur : C-H vinylique : (IIIa) : 810 cm⁻¹ (TF), (IIIb) : 805 cm⁻¹ (TF), (IVa) : 965 cm⁻¹ (TF), (IVb) : 715 cm⁻¹ (F) et 1420 cm⁻¹.

n_D^{20} du mélange des isomères : 1,4961

R. M. N. : δ N-CH₃ : 2,6 ppm (singulet), δ CH₃ lié sur la double liaison (isomères IVa et IVb) : 1,7 ppm (doublet), δ CH₃ du radical éthyle (isomère IIIa et IIIb) 1,1 ppm (quadruplet), δ CH₂ cycle : 2,3 ppm (multiplet), H vinyliques : 5,6 ppm (multiplet).

OZONOLYSE : elle est effectuée dans l'acétate d'éthyle pur jusqu'à ce que un échantillon du mélange réactionnel n'additionne plus le brome. On décompose avec une faible quantité d'acide acétique 1/3 en présence de zinc. La couche aqueuse, qui donne un précipité avec la dinitro 2,4 phénylhydrazine, est analysée en chromatographie en phase vapeur, qui a mis en évidence la présence de l'acétaldéhyde et du propionaldéhyde (nous avons utilisé les aldéhydes purs comme produits de référence).

C ₈ H ₁₃ NO	: Calc. %	C = 69,06	H = 9,35	n = 10,07
	Tr.	68,88	9,32	10,13

-----L'hydrogénation de la (N-méthyl benzylidène-5)-pyrrolidinone-2 en solution alcoolique en présence de charbon palladié à 10 % fournit avec un rendement presque quantitatif la (N-méthyl benzyl-5)-pyrrolidinone-2.

Eb_{0,3} 160°C (approxim.) n_D^{20} 1,5460

Spectre infrarouge : C=O lactame 1682 cm⁻¹ (TF), benzène monosubstitué : 705 cm⁻¹ (F) et 748 cm⁻¹ (F).

C ₁₂ H ₁₅ NO	: Calc. %	C = 76,19	H = 7,94
	Tr.	75,88	7,96

-----L'hydrogénation du mélange des isomères (IIIa)(IIIb)(IVa)(IVb) en solution alcoolique en présence de de charbon palladié à 10 % ou de nickel de Raney fournit avec un rendement supérieur à 90 % la (N-méthyl propyl-5)-pyrrolidinone-2.

Eb₆ 74°C n_D^{20} 1,4702 (valeur donnée par la littérature 1,4706(37)).

Spectre infrarouge : C=O lactame 1690 cm⁻¹ (TF)

C ₈ H ₁₅ NO	: Calc. %	C = 68,08	H = 10,63
	Tr.	67,82	10,53

---- (Ethoxy-2, carboxylate de méthyle-5)- Δ^1 pyrroline

3,7 g de triéthylxonium fluoborate sont ajoutés sous

refroidissement à 0°C dans une solution de 2,62 g de pyroglutamate de méthyle (quantités équimoléculaires) dans 10 ml de chlorure de méthylène. On agite pendant deux heures à la température ambiante, puis refroidit à -20°C et neutralise avec une solution saturée de carbonate de potassium (en plusieurs fois). On sépare rapidement la couche organique et extrait deux fois au chlorure de méthylène. On sèche (sulfate de sodium), évapore sous vide les solvants et distille le résidu sous vide et sous courant d'azote. On obtient l'iminoéther pur avec un rendement de 66 % par rapport à l'ester pyroglutamique.

$Eb_{0,3}$ 80°C n_D^{20} 1,4552

Spectre infrarouge (à l'état pur) : ester 1745 cm^{-1} (TF), 1205 cm^{-1} (TF), C=N 1645 cm^{-1} (TF).

La chromatographie en phase vapeur donne un seul pic. L'iminoéther se décompose très rapidement par l'eau.

$C_8H_{13}NO_3$: Calc. % :	C : 56,14	H = 7,60	N = 8,18
	55,82	7,65	8,18

---- (O-éthyl, N-méthyl)-pyrrolidinonium fluoborate
(O-éthyl, N-méthyl, propylidène-5)-pyrrolidinonium fluoborate
(O-éthyl, N-méthyl, (propène-1 yle)-5)-pyrrolidinonium fluoborate.

On ajoute le triéthylxonium fluoborate dans une quantité équimoléculaire de N-méthyl pyrrolidinone-2 ou de dérivé éthylénique en solution dans le chlorure de méthylène refroidi à 0°C. On agite pendant une heure, puis évapore le solvant sous vide et ajoute de l'éther anhydre. On agite puis on décante. On sèche le fluoborate sous vide.

Quand il s'agit de quantités supérieures à 3 g, on ajoute le triéthylxonium fluoborate dans le composé carbonylé sans utiliser de solvant ; deux couches se forment ; la couche inférieure contient le fluoborate liquide que nous séparons, traitons par l'éther anhydre et séchons sous vide.

Les rendements obtenus varient entre 80 et 90 %.

(O-éthyl, N-méthyl)-pyrrolidinonium fluoborate

F environ 15°C.

Spectre infrarouge : C=N⁺ : 1685 cm^{-1} (TF), BF₄⁻ : 1060 cm^{-1} (TF et large)

(O-éthyl, N-méthyl, propylidène-5)-pyrrolidinium fluoborate

Spectre infrarouge : $C=N^+$: 1660 cm^{-1} (TF), $C=N$: 1640 cm^{-1} (m),
 BF_4^- : 1060 cm^{-1} (TF).

(O-éthyl, N-méthyl, (propène-1 yle)-5)-pyrrolidinium fluoborate

Spectre infrarouge : $C=N^+$: 1673 cm^{-1} (TF), $C=N$: 1640 cm^{-1} (f),
 BF_4^- : 1060 cm^{-1} (TF)

----- (O-éthyl, N-méthyl benzylidène-5)-pyrrolidinium fluoborate

On ajoute dans 0,2 g d'éthylénique 0,22 g de triéthylxonium fluoborate (quantités équimoléculaires), puis en refroidissant 5 ml de chlorure de méthylène. On refroidit quelques minutes, puis on agite à la température ambiante pendant une heure. On évapore les solvants sous vide jusqu'à obtention d'un volume de 1-2 ml. On ajoute alors 10 ml d'éther anhydre. Il se forme couche jaune qui cristallise aussitôt. On décante les solvants et sèche le produit sous vide.

Rendement : 78 % par rapport au dérivé éthylénique

F 56°C .

Spectre infrarouge : $C=N$: 1640 cm^{-1} (TF), $C=N^+$: 1615 cm^{-1} (m),
 BF_4^- : 1060 cm^{-1} (TF).

Ultra violet ($CHCl_3$) : λ max. 280 nm et 360 nm.

Tous les fluoborates que nous avons obtenus sont des composés très hygroscopiques qui doivent être utilisés aussitôt après leur préparation.

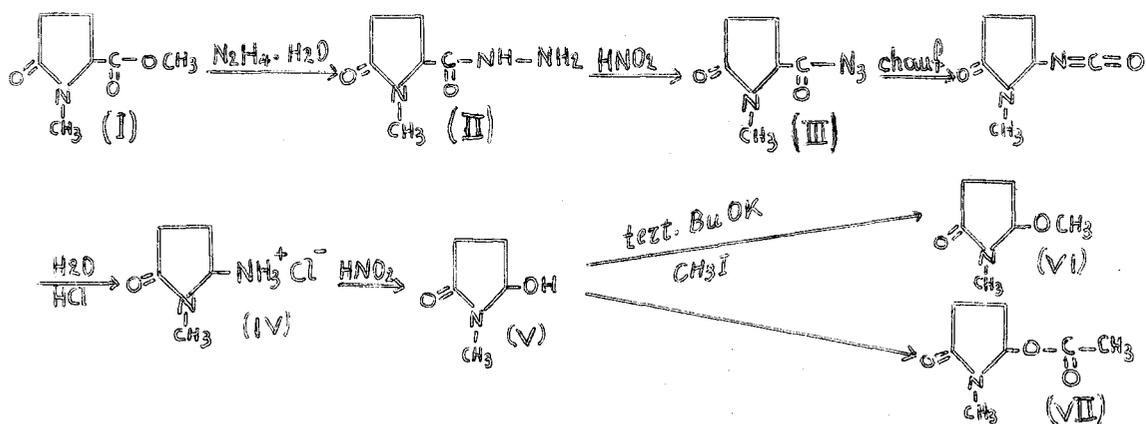
C _ H _ A _ P _ I _ T _ R _ E _ _ _ V I

PARTIE THEORIQUE

INFLUENCE DU GROUPEMENT EN 5 DE LA FONCTION
N-METHYL PYRROLIDINONE-2 sur la résonance de
la FONCTION AMIDE

La conjugaison de la fonction amide influence considérablement les propriétés physiques et chimiques des molécules.

Durant l'étude des dérivés éthyléniques par l'infrarouge nous avons conclu que cette résonance dépend du groupement en 5 de la fonction N-méthyl pyrrolidinone-2. Nous avons voulu étendre cette étude à une série de nouveaux composés dont nous avons étudié le spectre à l'I. R. La synthèse de ces composés se fait selon les réactions suivantes:



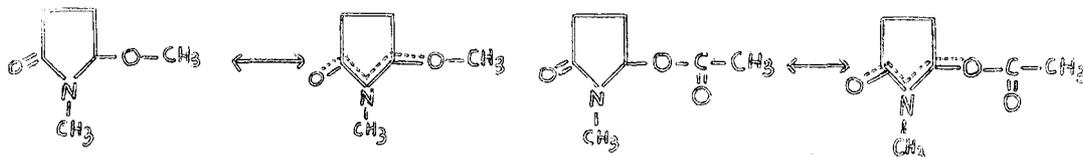
La bande C=O lactame du (IV) se trouve déplacée vers les grandes fréquences (1720 cm^{-1}) ; ceci s'explique par l'effet attracteur du groupement NH_3^+ sur le doublet de l'azote, en affaiblissant ainsi la conjugaison de la fonction amide.

Le spectre du (V) présente de très fortes liaisons hydrogène intermoléculaires (type polymère) qui stabilisent la forme ionique de la fonction amide, d'où le déplacement de la bande C=O vers les petites fréquences (1655 cm^{-1}).

Le spectre du dérivé potassé de cet alcool indique aussi une forte résonance dans la molécule de ce composé.

On n'observe pourtant pas le même phénomène avec les (VI) et (VII).

La bande C=O lactame de leur spectre se trouve déplacée vers les grandes fréquences (1695 cm^{-1} et 1718 cm^{-1} respectivement). On signale que la même bande du composé (I) se situe vers 1680 cm^{-1} . On explique ce déplacement en admettant l'existence d'une double liaison partielle en 5 de la fonction N-méthyl pyrrolidinone-2. Nous avons donc une résonance analogue à celle des dérivés éthyléniques trisubstitués ayant comme conséquence l'affaiblissement de la conjugaison amide et du caractère ionique de la liaison carbone-oxygène.



PARTIE EXPERIMENTALE

I - HYDRAZIDE DE L'ACIDE N-METHYL PYROGLUTAMIQUE

3 g (0,22 mole) de N-méthyl pyroglutamate de méthyle sont chauffés à reflux pendant 8 h avec 15 g (0,3 mole) d'hydrate d'hydrazine (en solution 42 % dans l'éthanol). Après avoir évaporé les solvants sous vide, l'hydrazide cristallise. On recristallise dans un mélange de benzène-éthanol 1 : 1.

Rendement : 85 % F 97°C.

$C_6H_{11}O_2N_3$	calc. % :	C 45,85	N 26,75
	tr. :	45,67	26,78

II - (N-METHYL AMINO-5)-PYRROLIDINONE-2 (CHLORHYDRATE)

Dans une suspension de 25 g (0,15 mole) d'hydrazide de l'acide N-méthyl pyroglutamique dans 25 ml d'eau, on ajoute sous refroidissement 17 ml d'acide chlorhydrique concentré. On maintient la température de la solution obtenue à -7°C et on y ajoute 200 ml de chloroforme pur, puis une solution de 12 g de nitrite de sodium dans 15 ml d'eau.

On sépare la couche chloroformique, la sèche rapidement (sulfate de sodium), puis on chauffe vers 55°C pour amorcer la décomposition de l'azide. La solution obtenue contient l'isocyanate ; on y ajoute rapidement 16 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après cessation du dégagement du CO₂, on évapore à sec sous vide. On ajoute de l'éthanol absolu, puis de l'éther sous refroidissement à -10°C jusqu'à précipitation complète du chlorhydrate de l'amine. On filtre et on lave avec un mélange alcool-éther 1:1.

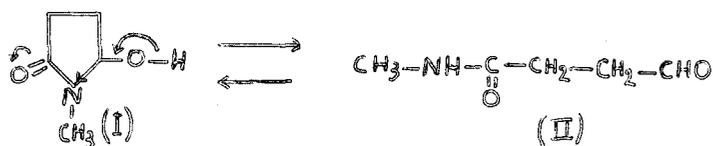
Rendement : 55 % Le chlorhydrate se décompose avant la fusion.

$C_5H_{11}N_2OCl$	Calc. % :	Cl 23,58	N = 18,60
	tr. :	23,52	18,49.

III - (N-METHYL HYDROXY-5)-PYRROLIDINONE-2

Dans une solution de 36,1 g (0,24 mole) de chlorhydrate de l'amine dans 50 ml d'eau et 1,5 ml d'acide chlorhydrique concentré, on ajoute sous refroidissement à -15°C une solution de 16,6 g de nitrite de sodium (0,24 mole) dans 35 ml d'eau (en 45 mn environ). On laisse monter la température jusqu'à 0°C . Après cessation du dégagement de l'azote, on évapore à sec sous vide (temp. max. des vapeurs : 30°C). On extrait l'alcool au chloroforme après avoir éliminé les dernières traces d'eau en ajoutant du sulfate de sodium anhydre. On évapore le solvant et on cristallise le résidu dans l'éther. L'alcool est filtré et séché très rapidement sous une pression de 1mm de mercure.

Dans le filtrat, après avoir évaporé l'éther, on obtient le tautomère de l'alcool (II) qui représente 4 à 5 % du rendement total.



Alcool : F 43°C n_{D}^{20} 1,5044

$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$	calc. %	: C 52,17	H 7,82	N 12,17
	tr.	: 52,29	8,03	11,98

Spectre infrarouge (à l'état pur) : vibration de valence O-H : 3345 cm^{-1} (TF) large (liaison hydrogène intermoléculaire, type polymère) ; valence C-O et déformation O-H dans le plan : 1070 cm^{-1} (F) ; C=O lactame : 1655 cm^{-1} (TF) large.

R.M.N. δ N-CH₃ : 2,82 ppm (singulet), δ O-H : 5,52 ppm (singulet)

Tautomère : n_{D}^{20} 1,4878

$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$	calc. %	: C 52,17	N 12,17
		: 52,03	12,01

Spectre infrarouge (CCl_4) : Aldéhyde : 1720 cm^{-1} (TF), amide : N-H 3150 cm^{-1} (m), C=O 1690 cm^{-1} (F).

R. M. N. δ N-H : 7,45 ppm δ CH_3 : 2,92 ppm

IV - (N-METHYL, METHOXY-5)-PYRROLIDINONE-2

3,33 g (0,02 mole) de (N-méthyl hydroxy-5)-pyrrolidinone-2 en solution dans 20 ml de benzène anhydre, sont ajoutés dans une suspension de 0,02 mole de tertiobutylate de potassium dans le même solvant. On chauffe une minute à 70°C , puis on ajoute un excès d'iodure de méthyle (environ 14 g ou 0,1 mole). On filtre, évapore et distille sous vide. On obtient l'éther pur avec un rendement de 89 %.

$\text{Eb}_{0,8}$ 76°C n_D^{20} 1,4650

Spectre infrarouge (à l'état pur) : C=O lactame : 1695 cm^{-1} (TF), O- CH_3 : 1085 cm^{-1} (TF).

R. M. N. : δ N- CH_3 : 2,8 ppm (singulet), δ OCH₃ : 3,3 ppm (singulet)

V - ACETATE DE LA (N-METHYL, HYDROXY-5)-PYRROLIDINONE-2

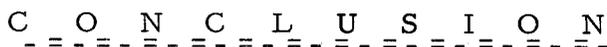
On chauffe pendant 2 h à 70°C un mélange de 5 g d'alcool (0,043 mole), 9 g d'anhydride acétique (0,088 mole), 2 g d'acétate de sodium fondu et 10 ml de benzène anhydre. On refroidit à 20°C , filtre, évapore les solvants et distille le résidu sous vide. On obtient l'acétate avec un rendement de 78-80 % et l'alcool non estérifié en faible quantité (5 % environ).

$\text{Eb}_{0,3}$: $90-91^\circ\text{C}$ n_D^{20} 1,4674

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3$	calc. % :	C 53,50	H 7,00	N 8,91
	tr.	53,47	6,89	8,88

Spectre infrarouge (à l'état pur) : C=O lactame : 1718 cm^{-1} (TF), ester : 1750 cm^{-1} (F) et 1240 cm^{-1} (F).

Le produit obtenu se décompose lentement pour donner de l'acide acétique et des produits résineux.



La substitution de l'hydrogène lié à l'azote du cycle pyrrolidinone-2 par un méthyle stabilise le noyau, ce qui a permis d'obtenir de nombreux dérivés de celui-ci.

Afin de préparer des pyrrolidinones à fonction éthylénique, nous avons synthétisé intermédiairement une série de nouveaux composés à structure simple : cétone, alcools, nitrile etc... en partant de l'acide N-méthyl pyroglutamique. Toutefois, l'encombrement stérique dû au cycle, limite la réactivité du chlorure de cet acide avec les organométalliques. Grâce à la méthode utilisée, la double liaison des dérivés éthyléniques obtenus se trouve toujours à l'extérieur du cycle lactame. Il semble d'ailleurs, que ce soit la seule méthode sûre pour les préparer. Le comportement des différents isomères éthyléniques met en évidence l'influence importante de la double liaison en position 5 du cycle N-méthyl pyrrolidinone-2 sur les propriétés du carbonyle. L'étude par spectroscopie infrarouge des composés obtenus à l'état pur ou associés par liaison hydrogène avec le phénol ou le chloroforme est une méthode simple pour connaître l'influence des effets électroniques et stériques sur le caractère ionique de la liaison carbone-oxygène du carbonyle. De même, les spectres infrarouges des fluoborates des différents isomères éthyléniques obtenus, a permis leur identification. Enfin, par hydrogénation catalytique nous avons pu, non seulement doser, mais aussi former des pyrrolidinones 1,5 dialcoylées.

Nous espérons avoir fait oeuvre original en utilisant un produit naturel : l'acide glutamique, pour synthétiser un grand nombre de composés nouveaux dans une série hétérocyclique très importante, celle de la pyrrolidinone ; ces composés présentent sans doute des propriétés pharmacodynamiques qu'il serait intéressant de mettre en évidence.

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

- 1) N. KOLOCOURIS
Thèse, Fac. des Sciences de l'Université de Lille n° d'ordre 78
- 2) A. BREDA
Thèse, Fac. des Sciences de l'Université de Lille n° d'ordre 77
- 3) Brit. 833.820 Apr. 27 1960 C.A. 55 1654 f
- 4) Brit. 861.377 Febr.22 1961 C.A. 55 24793 b
- 5) Helv. Chim. Acta 38, 312-20 1955 C.A. 51 5775 d
- 6) Neth. Appl. 6.504.878 Oct. 18 1965
- 7) Fr 1.298.571 July 13 1962 C.A. 58 11.436 a
- 8) J. Org. Chem. 26, 66-8 1961 C.A. 55 18.705 g
- 9) J.A.C.S. 82, 2895, 1960
- 10) J.A.C.S. 83, 837, 1961
- 11) E.E. BLAISE Bl. (4), 7, 215, 1910
- 12) Grignard v. 5 p.526
- 13) J. Biol. Chem. 142, 345, 1942
- 14) Organic Reactions v. 8 p.36
- 15) A. BRUYLANTS Bull. Soc. Chim. fr. 11-12 p.1291, 1958
- 16) C.G. SWAIN Am. Soc. 69, 2306, 1947
- 17) J.A.C.S. 80; 49, 1958
- 18) J.A.C.S. 84, 3817, 1962
- 19) J.A.C.S. 86, 388, 1964
- 20) J. Org. Chem. 29 (10) 3122-4, 1964
- 21) Spectrochim. Acta 21 (2) 343-4, 1965
- 22) J.A.C.S. 84, 1106, 1962
- 23) J. Pract. 147, 257, 1937
- 24) J. pract. Chem. 154, 83, 1940
- 25) J. Pract. Chem. 154, 83, 1939.
- 26) Chem. Ber. 89, 2072, 1956

- 27) Proc. Chem. Soc. 368, 1964
- 28) Am. Soc. 86 , 4096, 1964
- 29) J. Org. Chem. 35 , 4246, 1970
- 30) Org. Synth. 46, 113, 1966
- 31) OLAH, SCHLEYER carboniums ions 1 p.231
- 32) J. A. C. S. 75, 4474 1953
- 33) J. A. C. S. 76 , 2781, 1951
- 34) J. A. C. S. 77, 1552, 1955
- 35) J. A. C. S. 76, 5590, 1954
- 36) L. H. DALY "Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy"
Academic Press, New York N. Y. 1964 p.282-4
- 37) Khim. Geterotsikl. Soedin. 1969 (5) 809-12 Russ.
- 38) J. A. C. S. 77 , 440, 1955
- 39) J. A. C. S. 72, 2599, 1950
- 40) J. A. C. S. 73, 1641, 1951
- 41) H. KOBAYASHI Brevet Japonais n° 5.664 1967, C.A. 1967,
21, 932 d
- 42) J. A. C. S. 74, 5183, 1952 Brevet Américain n° 2.607.797,
1952.

